



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0134548
(43) 공개일자 2017년12월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61N 7/02 (2006.01) A61B 34/20 (2016.01)
A61B 34/30 (2016.01) A61B 8/08 (2006.01)
A61B 8/12 (2006.01) A61B 90/00 (2016.01)
A61N 7/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61N 7/02 (2013.01)
A61B 34/30 (2016.02)
- (21) 출원번호 10-2017-7031325
- (22) 출원일자(국제) 2017년04월01일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년10월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2016/000523
- (87) 국제공개번호 WO 2016/156989
국제공개일자 2016년10월06일
- (30) 우선권주장
62/142,096 2015년04월02일 미국(US)
- (71) 출원인
카르디아웨이브
프랑스 75017 파리 튀 알베르 루셀 12
- (72) 발명자
메사스 엠마뉘엘
프랑스 75016 파리 튀 드 시브리 23
페르노 마띠유
프랑스 75004 파리 튀 드 라 레이니 22
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리아나

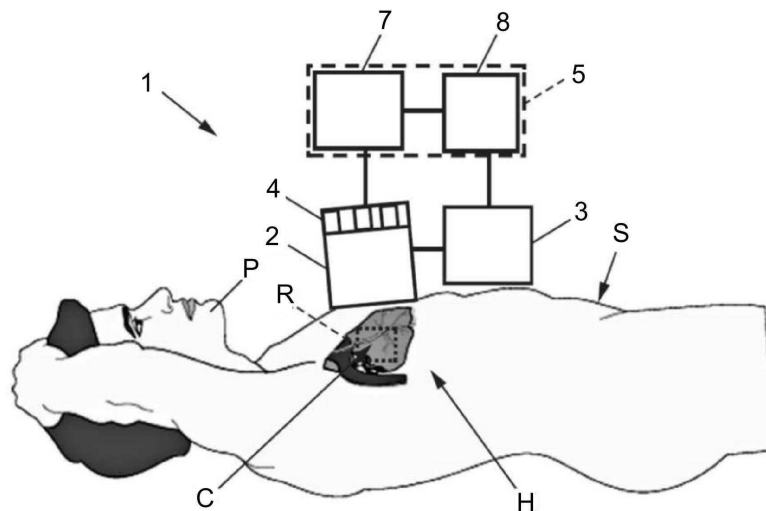
전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 판막증을 치료하기 위한 방법 및 장치

(57) 요약

판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치로서, 상기 장치는: - 환자 (P) 의 심장 (H) 외부에 위치되고, 상기 심장 내에 포커싱된 초음파들을 생성할 수 있으며 포컬 스폿에서, 캐비테이션 (cavitation) 을 초래하기에 충분한 압력을 생성하기에 적합한 초음파 프로브 (2), - 환자의 심장 판막의 치료 영역 (C) 을 실시간으로 맵핑하기 위한 이미징 디바이스 (4) 로서, 상기 치료 영역은 심장 판막의 적어도 하나의첨판을 포함하는, 상기 이미징 디바이스 (4), 및 - 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하도록 초음파 프로브를 구동시키기 위해 구성된 제어기 (5, 7, 8) 를 포함하고, 제어기는 또한, 치료 영역의 조직들을 연화시키기 위해 치료 영역 전체를 스캔하도록 포커싱된 초음파들을 스티어링하기 위해 구성된다. 판막증들을 치료 또는 예방하는 방법이 상기 장치를 사용하여 수행된다.

대표도 - 도2a



(52) CPC특허분류

A61B 8/0883 (2013.01)

A61B 8/12 (2013.01)

A61B 8/4483 (2013.01)

A61B 8/488 (2013.01)

A61B 2034/2063 (2016.02)

A61B 2090/378 (2016.02)

A61N 2007/0052 (2013.01)

A61N 2007/0086 (2013.01)

A61N 2007/0095 (2013.01)

(72) 발명자

탕떼 미까엘

프랑스 92220 바뉴 뤼 드 라 리세뜨 7

빌르맹 올리비에

프랑스 75018 파리 뤼 레퓀 36

명세서

청구범위

청구항 1

판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치로서,

- 환자 (P) 의 심장 (H) 외부에 위치되고, 상기 심장 내에 포커싱된 초음파들을 생성할 수 있으며 포컬 스폿에서, 캐비테이션 (cavitation) 을 초래하기에 충분한 압력을 생성하기에 적합한 초음파 프로브 (2, 6),
- 상기 환자의 심장 판막의 치료 영역 (A, C) 을 실시간으로 맵핑하기 위한 이미징 디바이스 (4) 로서, 상기 치료 영역은 상기 심장 판막의 적어도 하나의 첨판 (leaflet) 을 포함하는, 상기 이미징 디바이스 (4), 및
- 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하도록 상기 초음파 프로브를 구동시키기 위해 구성된 제어기 (5, 7, 8) 를 포함하고,

상기 제어기는 또한, 상기 이미징 디바이스에 의해 포착된 이미지들로부터 상기 치료 영역의 모션을 실시간으로 추정하고, 그리고 상기 치료 영역 전체를 스캔하도록 상기 치료 영역의 상기 모션에 따라 상기 초음파 프로브에 의해 방출된 상기 포커싱된 초음파들을 스티어링하기 위해 구성되는, 판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 초음파 프로브를 운반하는 로봇 팔 (3) 을 더 포함하고,

상기 제어기는, 상기 초음파 프로브의 스캔 가능 영역 내에 상기 치료 영역을 유지하도록 상기 환자의 심장 외부에서 상기 초음파 프로브의 로케이션을 제어하도록 상기 로봇 팔을 구동시키기 위해 구성되는, 판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하도록 상기 초음파 프로브를 제어한 후에 판막 협착의 지수를 측정하기에 적합한 측정 디바이스를 더 포함하고,

상기 제어기는 또한, 상기 지수가 미리정의된 임계를 가로지를 때까지, 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하도록 상기 초음파 프로브를 제어하는 단계 및 상기 판막 협착의 지수를 측정하는 단계를 반복하기 위해 구성되는, 판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 측정 디바이스는 혈류역학 파라미터를 측정하기 위해 구성된 도플러 이미저이고, 상기 판막 협착의 지수는 상기 혈류역학 파라미터의 함수인, 판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치.

청구항 5

제 3 항에 있어서,

상기 측정 디바이스는 판막 모션 파라미터를 검출 및 추정하기 위해 구성된 이미징 디바이스이고, 상기 판막 협착의 지수는 상기 판막 모션 파라미터의 함수인, 판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치.

청구항 6

제 3 항에 있어서,

상기 측정 디바이스는 전단파 전파 파라미터를 측정하기 위해 구성된 전단파 이미저이고, 상기 판막 협착의 지

수는 상기 전단파 전파 파라미터의 함수인, 판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제어기는, 초당 20 과 5000 샷 사이의 속도로 상기 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하도록 상기 초음파 프로브를 구동시키기 위해 구성되는, 판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제어기는, 0.1 mm/s 와 10 mm/s 사이에 포함된 이동 속도로 상기 포커싱된 초음파들을, 그들의 포컬 스폿을 이동시키도록 스티어링하기 위해 구성되는, 판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제어기는, 상기 치료 영역의 지점이 상기 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 수 M 의 포커싱된 초음파들의 포컬 스폿들에 포함되는 그러한 방식으로 상기 포커싱된 초음파들을 스티어링하기 위해 구성되고,

상기 수 M 은 1 과 1000 사이, 바람직하게는 2 와 1000 사이, 더욱 더 바람직하게는 15 와 150 사이에 포함되는, 판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제어기는, 상기 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 포컬 스폿들이 0.1 밀리미터보다 큰 최소 거리만큼 서로 분리되는 그러한 방식으로 상기 포커싱된 초음파들을 스티어링하기 위해 구성되는, 판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제어기는, 상기 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 각각의 포커싱된 초음파에 의해 생성된 압력 펄스의 지속기간이 80 마이크로초 미만, 바람직하게는 20 마이크로초 미만인 그러한 방식으로 상기 초음파 프로브를 구동시키기 위해 구성되는, 판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 초음파 프로브는 반사 공동 (9) 내에 복수의 트랜스듀서들 (6) 을 포함하고,

상기 제어기는, 상기 반사 공동에서 방출 신호를 방출하도록 적어도 하나의 트랜스듀서를 구동시키기 위해 구성되고, 상기 방출 신호의 지속기간은 10 밀리초 미만, 바람직하게는 1 밀리초 미만인, 판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

포커싱된 초음파를 생성하기 위해 상기 적어도 하나의 트랜스듀서에 의해 방출된 상기 방출 신호의 지속기간은 포컬 스폿에서 상기 포커싱된 초음파에 의해 생성된 압력 펄스의 지속기간보다 적어도 10 배 더 긴, 바람직하게는 상기 압력 펄스의 상기 지속기간보다 적어도 100 배 더 긴, 판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제어기는, 상기 포커싱된 초음파들 각각이 포컬 스폿에서 5 MPa 의 피크 부압을 초과하는 피크 부압 하프-사이클 및/또는 10 MPa 의 피크 정압을 초과하는 피크 정압 하프-사이클을 생성하도록 상기 포커싱된 초음파들을 방출하기 위해 상기 초음파 프로브를 구동시키기 위해 구성되는, 판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제어기는 또한, 심전도 신호를 수신하고 그리고 상기 심전도 신호로부터 결정된, 심장 사이클에서 특정 순간들 동안 상기 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하도록 상기 초음파 프로브를 구동시키기 위해 구성되는, 판막증을 치료 또는 예방하기 위한 장치.

청구항 16

판막증을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

환자의 심장 외부에 위치되고, 상기 심장 내에 포커싱된 초음파들을 생성할 수 있는 초음파 프로브를 제공하는 단계,

상기 환자의 심장 판막의 치료 영역을 맵핑하는 단계로서, 상기 치료 영역은 상기 심장 판막의 적어도 하나의 침판을 포함하는, 상기 치료 영역을 맵핑하는 단계,

N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하도록 상기 초음파 프로브를 제어하는 단계를 포함하고,

상기 N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 각각의 포커싱된 초음파는 상기 포커싱된 초음파의 포컬 스폿에서 캐비테이션을 초래하기에 충분한 압력을 생성하고,

상기 N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 포컬 스폿들은 상기 치료 영역의 조직들을 연화시키기 위해 상기 치료 영역 전체를 스캔하는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

상기 N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하도록 상기 초음파 프로브를 제어하는 단계는,

미리정의된 방출율로 상기 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하는 단계, 및

상기 치료 영역 전체를 스캔하도록 상기 포커싱된 초음파들의 포컬 스폿을 이동시키는 단계를 포함하는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 18

제 16 항에 있어서,

미리정의된 방출율은 초당 20 과 5000 샷 사이에 포함되는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 19

제 17 항에 있어서,

상기 포커싱된 초음파들의 포컬 스폿은 미리정의된 이동 속도로 이동되고, 상기 미리정의된 이동 속도는 0.1 mm/s 와 10 mm/s 사이에 포함되는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 20

제 16 항에 있어서,

상기 초음파 프로브에 의해 방출된 상기 포커싱된 초음파들은 상기 치료 영역 전체를 스캔하도록 스티어링되는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

상기 N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스는, 상기 치료 영역의 지점이 상기 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 수 M 의 포커싱된 초음파들의 포컬 스폿들에 포함되도록 하는 것이고,

상기 수 M 은 1 과 1000 사이에 포함되는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 22

제 22 항에 있어서,

상기 N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스는, 상기 치료 영역의 지점이 상기 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 수 M 의 포커싱된 초음파들의 포컬 스폿들에 포함되도록 하는 것이고,

상기 수 M 은 15 와 150 사이에 포함되는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 23

제 16 항에 있어서,

상기 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 포컬 스폿들은 0.1 밀리미터보다 큰 최소 거리만큼 서로 분리되는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 24

제 16 항에 있어서,

상기 치료 영역은 상기 심장 판막의 개구 방향에 수직인 평면에서 측정된, 적어도 9 제곱 밀리미터의 표면을 커버하는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 25

제 16 항에 있어서,

상기 N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하도록 상기 초음파 프로브를 제어한 후에 판막 협착의 지수를 측정하는 단계, 및

상기 지수가 미리정의된 임계를 가로지를 때까지, 상기 N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하도록 상기 초음파 프로브를 제어하는 단계 및 상기 판막 협착의 지수를 측정하는 단계를 반복하는 단계를 더 포함하는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

상기 판막 협착의 지수는 혈류역학 파라미터의 함수이고, 상기 판막 협착의 지수를 측정하는 단계는 도플러 이미징을 포함하는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 27

제 25 항에 있어서,

상기 판막 협착의 지수는 판막 모션 파라미터의 함수이고, 상기 판막 협착의 지수를 측정하는 단계는 판막 모션의 추정을 포함하는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 28

제 25 항에 있어서,

상기 판막 협착의 지수는 전단파 전파 파라미터의 함수이고, 상기 판막 협착의 지수를 측정하는 단계는 전단파 이미징을 포함하는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 29

제 16 항에 있어서,

상기 심장 판막의 상기 치료 영역을 초음파 이미징에 의해 실시간으로 이미징하는 단계를 더 포함하는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 30

제 16 항에 있어서,

상기 초음파 프로브의 스캔 가능 영역 내에 상기 치료 영역을 유지하도록 상기 환자의 심장 외부에서 상기 초음파 프로브의 로케이션을 기계적으로 제어하는 단계를 더 포함하는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 31

제 16 항에 있어서,

상기 심장 판막의 적어도 하나의 침판을 포함하는 상기 치료 영역의 모션은 초음파 이미징에 의해 실시간으로 추정되고, 상기 초음파 프로브에 의해 방출된 상기 포커싱된 초음파들은 상기 치료 영역 전체를 스캔하도록 상기 치료 영역의 상기 모션에 따라 스티어링되는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 32

제 16 항에 있어서,

상기 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 각각의 포커싱된 초음파에 의해 생성된 압력 펄스의 지속기간은 80 마이크로초 미만, 바람직하게는 20 마이크로초 미만인, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 33

제 16 항에 있어서,

상기 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 각각의 포커싱된 초음파는 상기 초음파 프로브의 반사 공동에서 방출 신호를 방출하도록 상기 초음파 프로브의 적어도 하나의 트랜스듀서를 제어함으로써 생성되고, 상기 방출 신호의 지속기간은 10 밀리초 미만, 바람직하게는 1 밀리초 미만인, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 34

제 18 항에 있어서,

포커싱된 초음파를 생성하기 위해 적어도 하나의 트랜스듀서에 의해 방출된 방출 신호의 지속기간은 포컬 스폿에서 상기 포커싱된 초음파에 의해 생성된 압력 펄스의 지속기간보다 적어도 10 배 더 긴, 바람직하게는 상기 압력 펄스의 상기 지속기간보다 적어도 100 배 더 긴, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 35

제 16 항에 있어서,

상기 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 각각의 포커싱된 초음파는 포컬 스폿에서 5 MPa 의 피크 부압을 초과하는 피크 부압 하프-사이클 및/또는 10 MPa 의 피크 정압을 초과하는 피크 정압 하프-사이클을 생성하는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 36

제 16 항에 있어서,

상기 치료 영역은 상기 심장 판막의 애놀러스의 적어도 하나의 부분을 더 포함하는, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 37

제 16 항에 있어서,

상기 판막증은 판막 협착인, 판막증을 치료 또는 예방하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 판막증들, 특히 판막 협착의 치료 또는 예방을 위한 방법들 및 장치들에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 소위 심장 판막증 또는 좁아진 판막으로도 지칭된 판막 협착은, 심장 판막첨판(leaflet)들을 형성하는 조직들이 경직되어, 이에 의해 판막 개구를 좁히고 그것을 통해 유동할 수 있는 혈액의 양을 감소시킬 때 발생한다.
- [0003] 판막 협착은 심장의 4 개의 판막들: 대동맥판, 승모판, 삼첨판 또는 폐동맥 판 중 어느 하나에서 발생할 수도 있다.
- [0004] 판막 협착의 알려진 원인들 중 하나는 판막첨판들의 섬유-석회성 변성이고, 여기서 판막첨판들 중 하나 이상은 석회화되고 따라서 두꺼워지고 경화되어, 좁아진 판막 개구를 초래한다.
- [0005] 판막 협착에 대한 현재 치료들은 주로, 심장 판막을 기계적 또는 조직-기반의 교체 심장 판막으로 교체하기 위해 개복 또는 경피 수술을 수반한다.
- [0006] 개복 수술은 중앙 흉골 절개술을 통해 행해지고, 환자의 심폐 우회술을 수반한다. 이것은 따라서, 심각한 합병증들 또는 상당한 사망 위험을 전달하는 대수술이다. 또한, 다수의 나이 많은 환자들 부류, 뿐만 아니라 허약하고/하거나 다수의 합병증들을 앓고 있는 환자들은 상당히 높은 수술 위험들에 직면하므로 이 방법의 적용 범위에서 제외된다.
- [0007] 경피적 대동맥 판막 교체와 같은 신규한 카테터-기반의 접근법들이 개발되어 있고, 이것은 개복형 심장 수술의 필요성을 제거한다. 그러나, 이들 카테터-기반의 접근법들은 선택된 그룹들의 환자들에게만 적용 가능하고, 심각한 합병증들 또는 상당한 사망 위험을 여전히 수반한다.
- [0008] 실제로, 심한 판막 협착을 가진 30% 를 초과하는 환자들이 개복 및 경피 수술 방법들 양자 모두의 적용 분야에서 제외된다.
- [0009] 환자가 개복 또는 경피 수술에 의한 교체 판막을 수용하기 위한 조건들을 충족시키는 경우에도, 기계적 및 조직-기반의 교체 심장 판막들 양자 모두는 상당한 단점들을 나타낸다.
- [0010] 기계적 판막들은 열분해 탄소로 만들어지고, 출혈 위험을 동반하여 평생 와파린 항응고제의 치료를 필요로 한다. 이러한 출혈 발생은 드물지만, 이들은 종종 치명적이다.
- [0011] 조직 판막들 (또는 "생체 인공 삽입물들") 은, 출혈의 발생률을 감소시키는 항응고 요법을 필요로 하지 않는다. 그러나, 조직 판막의 수명은 통상적으로 10 내지 15 년이고, 종종 더 젊은 환자들에서는 더 적다. 이 기간 동안 판막은 교체가 필요할 정도로 퇴화될 가능성이 있으며, 이것은 다시 상당한 사망 위험을 수반한다. 더욱이, 조직 판막들은 또한 판막 협착의 대상이 되고; 특히, 이들은 또한 조기 교체를 필요로 하는 섬유-석회성 변성을 전개할 수도 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0012] 따라서 위험이 감소된 덜 침습적인 의료 개입을 수반하는 판막 협착의 치료 또는 예방, 및 환자의 장기 회복 기간에서 이점들을 나타내는 판막 협착의 치료가 필요하다.
- [0013] 본 발명은 특히 이 상황을 개선시키기 위한 목적을 갖는다.

과제의 해결 수단

- [0014] 이 목적을 위해, 본 발명에 따르면, 판막증을 치료 또는 예방하는 이러한 방법은:
- [0015] 환자의 심장 외부에 위치되고, 상기 심장 내에 포커싱된 초음파들을 생성할 수 있는 초음파 프로브를 제공하는 단계,
- [0016] 환자의 심장 판막의 치료 영역을 맵핑하는 단계로서, 상기 치료 영역은 심장 판막의 적어도 하나의 첨판을 포함

하는, 상기 치료 영역을 맵핑하는 단계,

- [0017] N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하도록 초음파 프로브를 제어하는 단계를 포함하고,
- [0018] N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 각각의 포커싱된 초음파는 상기 포커싱된 초음파의 포컬 스폿에서 캐비테이션을 초래하기에 충분한 압력을 생성하고,
- [0019] N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 포컬 스폿들은 치료 영역의 조직들을 연화시키기 위해 치료 영역 전체를 스캔한다.
- [0020] 본 발명은 천연 및 조직-기반의 교체 판막들 (생체 인공 삽입물들) 양자 모두의 치료에 적용한다. 따라서, 다르게 지정된 것과 달리, 용어 "심장 판막" 은 천연 판막들 및 생체 인공 삽입물들을 지정하는 것으로서 해석되어야 한다.
- [0021] 일부 실시형태들에서, 다음의 특성들 중 하나 이상을 또한 사용할 수도 있다:
- [0022] - 상기 N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하도록 초음파 프로브를 제어하는 단계는,
- [0023] 미리정의된 방출율로 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하는 단계, 및
- [0024] 치료 영역 전체를 스캔하도록 포커싱된 초음파들의 포컬 스폿을 이동시키는 단계를 포함하고;
- [0025] - 상기 미리정의된 방출율은 초당 20 과 5000 샷 사이에 포함되고;
- [0026] - 포커싱된 초음파들의 포컬 스폿은 미리정의된 이동 속도로 이동되고, 상기 미리정의된 이동 속도는 0.1 mm/s 와 10 mm/s 사이에 포함되고;
- [0027] - 초음파 프로브에 의해 방출된 포커싱된 초음파들은 치료 영역 전체를 스캔하도록 (기계적으로 및/또는 전자적으로) 스티어링되고;
- [0028] - N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스는, 치료 영역의 지점이 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 수 M 의 포커싱된 초음파들의 포컬 스폿들에 포함되도록 하는 것이고, 상기 수 M 은 1 과 1000 사이, 바람직하게는 2 와 1000 사이, 더욱 더 바람직하게는 15 와 150 사이에 포함되고, 바람직하게는 100 정도이고;
- [0029] - 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 포컬 스폿들은 0.1 밀리미터보다 큰 최소 거리만큼 서로 분리되고;
- [0030] - 치료 영역은 심장 판막의 개구 방향에 수직인 평면에서 측정된, 적어도 9 제곱 밀리미터 및 바람직하게는 적어도 25 제곱 밀리미터의 표면을 커버하고;
- [0031] - 방법은:
- [0032] N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하도록 초음파 프로브를 제어한 후에 판막 협착의 지수를 측정하는 단계, 및
- [0033] 상기 지수가 미리정의된 임계를 가로지른 때까지, N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하도록 초음파 프로브를 제어하는 단계 및 상기 판막 협착의 지수를 측정하는 단계를 반복하는 단계를 더 포함하고;
- [0034] - 상기 판막 협착의 지수는 혈류역학 파라미터의 함수이고, 상기 판막 협착의 지수를 측정하는 단계는 도플러 이미징을 포함하고;
- [0035] - 상기 판막 협착의 지수는 판막 모션 파라미터의 함수이고, 상기 판막 협착의 지수를 측정하는 단계는 판막 모션의 추정을 포함하고;
- [0036] - 상기 판막 협착의 지수는 전단파 전파 파라미터의 함수이고, 상기 판막 협착의 지수를 측정하는 단계는 전단파 이미징을 포함하고;
- [0037] - 방법은, 심장 판막의 치료 영역을 초음파 이미징에 의해 실시간으로 이미징하는 단계를 더 포함하고;
- [0038] - 방법은, 초음파 프로브의 스캔 가능 영역 내에 치료 영역을 유지하도록 환자의 심장 외부에서 초음파 프로브의 로케이션을 기계적으로 제어하는 단계를 더 포함하고;
- [0039] - 심장 판막의 적어도 하나의 침관을 포함하는 치료 영역의 모션은 초음파 이미징에 의해 실시간으로 추정되고, 초음파 프로브에 의해 방출된 포커싱된 초음파들은 치료 영역 전체를 스캔하도록 상기 치료 영역의 모션에 따라 (in function of motion) 스티어링되고;

- [0040] - 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 각각의 포커싱된 초음파에 의해 생성된 압력 펄스의 지속기간은 80 마이크로초 미만, 바람직하게는 20 마이크로초 미만, 더욱 더 바람직하게는 5 마이크로초 미만이고;
- [0041] - 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 각각의 포커싱된 초음파는 상기 초음파 프로브의 반사 공동에서 방출 신호를 방출하도록 초음파 프로브의 적어도 하나의 트랜스듀서를 제어함으로써 생성되고, 상기 방출 신호의 지속기간은 10 밀리초 미만, 바람직하게는 1 밀리초 미만이고;
- [0042] - 상기 포커싱된 초음파를 생성하기 위해 상기 적어도 하나의 트랜스듀서에 의해 방출된 방출 신호의 지속기간은 포컬 스폿에서 상기 포커싱된 초음파에 의해 생성된 압력 펄스의 지속기간보다 적어도 10 배 더 긴, 바람직하게는 상기 압력 펄스의 상기 지속기간보다 적어도 100 배 더 길고;
- [0043] - 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 각각의 포커싱된 초음파는 포컬 스폿에서 5 MPa 의 피크 부압을 초과하는 피크 부압 하프-사이클 및/또는 10 MPa 의 피크 정압을 초과하는 피크 정압 하프-사이클을 생성하고;
- [0044] - 치료 영역은 심장 판막의 애놀러스의 적어도 하나의 부분을 더 포함하고;
- [0045] - 상기 판막증은 판막 협착이다.
- [0046] 본 발명의 다른 목적은, 판막 협착을 치료 또는 예방하기 위한 장치이고, 상기 장치는:
- [0047] 환자의 심장 외부에 위치되고, 상기 심장 내에 포커싱된 초음파들을 생성할 수 있는 초음파 프로브,
- [0048] 환자의 심장 판막의 치료 영역을 맵핑하기 위한 수단으로서, 상기 치료 영역은 심장 판막의 적어도 하나의 첩판을 포함하는, 상기 치료 영역을 맵핑하기 위한 수단,
- [0049] N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하도록 초음파 프로브를 제어하기 위한 수단을 포함하고,
- [0050] N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 각각의 포커싱된 초음파는 상기 포커싱된 초음파의 포컬 스폿에서 캐비테이션을 초래하기에 충분한 압력을 생성하고, N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 포컬 스폿들은 치료 영역의 조직들을 연화시키기 위해 치료 영역 전체를 스캔한다.

도면의 간단한 설명

- [0051] 본 발명의 다른 특징들 및 이점들은, 비-제한적 예들로서 제공된 여러 개의 그 실시형태들 및 첨부한 도면들의 다음의 설명으로부터 쉽게 명백해질 것이다.

도면들 중에서:

도 1 은 포유류, 예를 들어 인간인 환자의 심장을 예시한다.

도 2a 는 본 발명의 실시형태에 따른 판막 협착의 치료를 위한 장치를 예시한다.

도 2b 는 본 발명의 다른 실시형태에 따른 판막 협착의 치료를 위한 장치를 예시한다.

도 2c 는 본 발명의 실시형태에 따른 도 2b 의 장치의 초음파 프로브의 상세한 예시이다.

도 3 은 본 발명의 일 실시형태에 따른 도 2a 의 장치의 초음파 프로브의 디테일을 예시한다.

도 4 는 본 발명의 실시형태에 따른 판막 협착을 치료하는 방법의 플로우차트이다.

도 5a 내지 도 5d 는 본 발명들의 개별의 실시형태들에 따른 상이한 초음파 프로브들의 개략적 예시들이다.

도 6 은 인 비트로 (in vitro) 로 본 발명의 방법을 테스트하기 위한 실험적 셋업을 예시한다.

도 7 은 인 비보 (in vivo) 로 본 발명의 방법을 테스트하기 위한 실험적 셋업을 예시한다.

도 8, 도 9 및 도 10 은 본 발명의 방법을 수행한 후에 인 비트로로 측정된 판막통과 기율기들의 플롯들이다.

도 11 은 본 발명의 방법을 적용하기 전, 적용하는 동안 및 적용한 후에 인 비보로 획득된 심초음파검사 이미지들을 나타낸다.

도 12 는 인 비보로 획득된 실험적 결과들을 나타낸다.

도 13 내지 도 15 는 진단과 탄성초음파에 의해 측정된, 본 발명의 방법에 따르는 생체 인공 삽입물들의 강성 감소를 예시한다.

도 16 은 본 발명의 방법들에 따르는 인간의 석회화된 대동맥 생체 인공 삽입물들의 조직학 샘플들을 나타내고, 본 발명의 방법들이 석회화에 미치는 영향들을 나타낸다.

도 17 은 본 발명들이 돼지 심낭에 미치는 영향들을 예시한다.

도 18 은 본 발명의 실시형태에 따른 방법에서 ECG 게이팅의 사용을 예시한다.

상기한 도면들 상에서, 동일한 참조 부호들은 동일한 또는 유사한 엘리먼트들을 지정한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0052] 도 1 은 포유류, 예를 들어 인간인 환자의 심장 (H) 을 예시한다. 심장은 심장을 통과하는 혈액의 경로를 결정하는 4 개의 심장 판막들 (C1, C2, C3, C4): 승모판 (C1), 삼첨판 (C2), 대동맥판 (C3) 및 폐동맥판 (C4) 을 포함한다.
- [0053] 각각의 심장 판막 (C) 은 판막의 각 사이드 상의 차동 혈압에 따라 의무적으로 개방 또는 폐쇄함으로써 심장 (H) 을 통해 하나의 방향으로만 혈액이 유동하는 것을 허용한다.
- [0054] 보다 정확하게, 각각의 심장 판막 (C) 은 함께 폐쇄되어 판막을 실링하고 역류를 방지할 수 있고, 혈류를 허용 하도록 푸시되어 (즉, 구부러져) 개방된 얇은 조직 층들인, 커스프 (cusp) 들로도 지칭되는첨판들 (L) 을 포함 한다. 승모판 (C1) 은 대개 2 개의 첨판들 (L) 을 갖는 반면에, 3 개의 다른 심장 판막들 (C2, C3, C4) 은 대개 3 개의 첨판들 (L) 을 갖는다 (각각의 심장 판막에 대해 도 1 상에서는 단지 2 개의 첨판들이 도시된다). 첨판들은 심장 판막 (C) 의 애놀러스에 고정된다. 애놀러스는 섬유 조직으로 구성되고, 심장 판막 (C) 주변에 부분 또는 완전한 판막 링을 형성하는 링이다.
- [0055] 판막 협착은, 심장 판막 (C) 이 좁은 경우 발생한다. 심장 판막들 (C) 중 어느 하나가 영향을 받을 수 있어, 소위 승모판 협착, 삼첨판 협착, 폐동맥판 협착 또는 대동맥판 협착을 초래한다.
- [0056] 판막 협착은 다양한 원인들로부터 발생할 수 있고, 선천적 (타고난) 이거나 후천적일 수도 있다. 판막 협착 은 환자의 수명에 심각한 위협을 야기한다. 예를 들어, 대동맥 협착의 경우에서, 회복 없이 5 년간의 사망 확률은 약 50 % 이고 10 년간의 사망 확률은 약 90 % 인 것으로 추정된다.
- [0057] 발달한 사회에서, 판막 협착의 주요 원인은 판막의 노화-관련 점진적 석회화이다. 65 세 이상 인구의 대략 2 %, 75 세 이상 인구의 3 %, 및 85 세 이상 인구의 4 % 가 이 조건에 의해 영향을 받는 것으로 추정된다.
- [0058] 이 프로세스는 현재, 경화되고 두꺼워지는 심장 판막 (C) 의 하나 또는 여러 개의 첨판들 (L) 을 수반하는 것으로 이해되고, 결과적으로 심장 판막의 개구면이 감소된다.
- [0059] 심장 판막 첨판들 (L) 은 통상 0.5-1.5 mm 정도의 두께를 갖는 얇은 조직 층들이다. 환자의 노화와 함께, 첨판들 (L) 의 두께는 첨판들의 연관된 경화로 약 3-5 mm 로 증가할 수도 있다.
- [0060] 심장 판막 첨판 (L) 은 이중 계면: 유체-조직-유체 계면이다. 결과적으로, 그 특성들 및 거동들은 벌크 조직들 및 정맥 벽들과 같은 단일 조직-유체 계면들과 크게 상이하다.
- [0061] 대개 위험들 없이 제거 또는 깎아낼 수 있는 조직-유체 계면과 달리, 첨판의 깎임 (erosion) 은 첨판을 천공 하여 그 실링 기능을 파괴하는 높은 위험들을 야기한다.
- [0062] 벌크 조직들과 달리, 심장 판막 첨판은 얇은 이동 엘리먼트이고, 심장 사이클 동안 고 주파수에서 개방 및 폐쇄 된다.
- [0063] 본 발명은 이러한 특성들 및 특정 거동을 고려한다.
- [0064] 이제 또한, 도 2a, 도 2b, 도 2c, 도 3 및 도 4 를 참조한다. 도 2a, 도 2b, 및 도 2c 는 본 발명의 여러 실시형태들에 따라 판막 협착의 치료를 위한 장치 (1) 를 예시한다. 도 3 은 본 발명의 실시형태에 따른 장치를 상세히 설명한다. 도 4 는 본 발명에 따른 실시형태에 따른 판막 협착을 치료하는 방법을 상세히 설명 한다.
- [0065] 장치 (1) 는 초음파 프로브 (2) 를 포함한다. 초음파 프로브 (2) 는 환자 (P) 의 심장 외부에 위치되고 상 기 환자 (P) 내부에 포커싱된 초음파들을 생성할 수 있도록 배열된다. 초음파 프로브 (2) 는 도 4 상에 예 시된 방법의 단계 (200) 동안 제공될 수 있다.

- [0066] 도 3 에 예시된 바와 같이, 초음파 프로브 (2) 는 적어도 하나의 초음파 트랜스듀서 (6) 를 포함하여 포커싱된 초음파들을 생성할 수 있다.
- [0067] 초음파 프로브 (2) 는 반사 공동 (9) 을 더 포함할 수도 있다. 초음파 트랜스듀서 (6) 는 그 다음에, 반사 공동 (9) 내부에 방출 신호를 방출하여 환자 (P) 내부에 포커싱된 초음파를 생성하도록 배열될 수 있다.
- [0068] 도 2a 상에 예시된 바와 같이, 초음파 프로브 (2) 는 환자 외부에, 그리고 예를 들어 환자 (P) 의 피부 (S) 와 접촉하여, 특히 환자 (P) 의 심장 (H) 에 가까이 배열될 수 있다. 이 방식의, 본 발명에 따른 방법은 비-외과적일 수도 있다.
- [0069] 도 2b 및 도 2c 상에 예시된 다른 실시형태에서, 초음파 프로브 (2) 는 환자 (P) 의 식도 (O) 내부에 도입되고 환자 (P) 의 심장 (H) 에 근접하게 될 수도 있다.
- [0070] 도면들 상에 예시되지 않은 또 다른 실시형태에서, 초음파 프로브 (2) 가 심장 (H) 에 더 가깝게 배열될 수 있도록 예비 외과 수술 동안 환자의 피부 및/또는 뼈는 옆으로 밀쳐질 수도 있다. 변형에서, 초음파 프로브 (2) 는 또한, 심장 (H) 가까이 근접하여 배열되도록 환자의 피부 및/또는 뼈들 아래에 도입될 수도 있다. 예를 들어, 흉골 절개술이 수행될 수도 있고, 초음파 프로브 (2) 는 환자의 심장의 외벽과 접촉될 수도 있다.
- [0071] 장치 (1) 는 또한, 환자 (P) 의 심장 판막 (V) 의 치료 영역 (R) 을 맵핑하기 위한 수단 (4) - 예를 들어, 이미징 디바이스, 및 보다 구체적으로는 초음파 검사 (초음파 촬영술) 프로브를 포함하고, 이 치료 영역 (R) 은 심장 판막 (V) 의 적어도 하나의첨판 (L) 을 포함한다.
- [0072] 심장 판막 (V) 의 상기 적어도 하나의첨판 (L) 은, 특히, 판막증의 치료를 위한 방법의 경우에서, 석회화된첨판(들)일 수도 있다.
- [0073] 적어도 하나의첨판 (L) 은 또한, 예를 들어 판막증을 예방하기 위한 방법의 경우에서 뾰뚱한첨판(들)일 수도 있다.
- [0074] 치료 영역 (R) 은 또한, 심장 판막의 애눌러스의 적어도 일부, 특히 애눌러스의 뾰뚱한 또는 석회화된 부분을 포함할 수도 있다.
- [0075] 본 발명의 일 실시형태에서, 맵핑하기 위한 수단 (4) 은 초음파 이미징 어레이일 수 있고, 특히 도 2a 상에 예시된 바와 같이 포커싱된 초음파들을 생성하는데 사용된 초음파 프로브 (2) 의 트랜스듀서의 어레이 (6) 일 수 있다.
- [0076] 변형에서, 맵핑하기 위한 수단 (4) 은 초음파 프로브 (2) 에 통합되고 포커싱된 초음파들을 생성하기 위해 사용된 트랜스듀서의 어레이 (6) 로부터 분리된 초음파 이미징 어레이 (4) 를 포함할 수도 있다.
- [0077] 이러한 실시형태의 일 예는 도 2c 상에서 상세히 예시되고, 여기서 카테터 초음파 프로브 (2) 의 중심 엘리먼트 (4) 는 맵핑하기 위한 수단 (4) 의 초음파 이미징 어레이 (4) 를 포함하고 주변 엘리먼트 (6) 는 포커싱된 초음파들을 생성하기 위해 사용된 트랜스듀서의 어레이 (6) 를 포함한다.
- [0078] 도 2c 상의 예에서, 중심 엘리먼트 (4) 는 디스크의 형상을 갖지만, 이것은 또한 직사각형 형상 또는 다른 적합한 형상을 나타낼 수도 있다. 더욱이, 주변 엘리먼트 (6) 는 원형 애눌러스의 형상으로 도시되지만, 예를 들어 직사각형 링 또는 도트들과 같은 다른 적합한 형상들을 채택할 수도 있다.
- [0079] 주변 엘리먼트 (6) 는 여러 엘리먼트들, 예를 들어 독립적으로 제어될 수 있는 여러 동심형 링들 (6) 로 분할될 수도 있다.
- [0080] 초음파 이미징 어레이 (4) 는 다양한 이미징 모드들, 예컨대 A-모드, B-모드, CW-도플러, PW-도플러, 컬러 도플러, 파워 도플러, M-모드, 고조파 이미징, 전단파 이미징, 탄성 이미징, 조직 변형 이미징 (Tissue Strain Imaging) 에서 이미지들을 포착할 수도 있고, 이 리스트는 제한적이지 않다.
- [0081] 본 발명의 다른 실시형태들에서, 맵핑하기 위한 수단 (4) 은 예를 들어, CT 스캐닝 장치, X-레이 이미징 장치 또는 MRI 장치를 포함할 수도 있다.
- [0082] "맵핑"에 따르면, 치료 영역 (R) 의 디지털 이미지가 맵핑 단계 (200) 동안 획득된다는 것을 의미한다. 디지털 이미지는, 예를 들어 메모리에 저장될 수도 있다. 치료 영역 (R) 의 디지털 이미지는 따라서, 예를 들어 초음파 이미징, CT 스캐닝, X-레이 이미징 또는 MRI 에 의해 획득될 수도 있다.

- [0083] 치료 영역 (R) 은 심장 판막 (V) 의 개구 방향 (D) 에 수직인 평면 (P) 에서 측정된, 적어도 25 제곱 밀리미터의 표면을 커버할 수 있다.
- [0084] "개구 방향" 에 따르면, 도 1 상에 예시된 바와 같이 판막이 개방되는 경우 상기 심장 판막 (V) 을 통해 유동하는 혈액의 일반적인 방향 (D) 을 의미한다.
- [0085] 도 1 상에 예시된 바와 같이, 장치 (1) 는 또한, 초음파 프로브 (2) 의 제어기 (5) 를 포함한다.
- [0086] 이제 또한, 본 발명의 실시형태에 따른 도 2 의 초음파 프로브 (2) 의 디테일을 예시하는 도 3 을 참조한다.
- [0087] 초음파 트랜스듀서들 어레이 (6) 는 몇십 내지 몇백 개의 트랜스듀서들 (6) 을 포함할 수 있다. 어레이 (6) 는, 트랜스듀서들이 어레이의 길이방향 축을 따라 나란히 배열된, 선형 어레이일 수도 있다. 어레이 (6) 는 또한, 3-차원 포커싱된 파들을 방출하도록 2-차원 어레이일 수 있다.
- [0088] 초음파 프로브 (2) 의 제어기 (5) 는 그 다음에, 예를 들어:
- [0089] - 초음파들을 발사하고 필요한 경우 초음파 신호들을 포착하도록 트랜스듀서 어레이 (6) 에 명령할 수 있는 전자 시스템 (7); 및
- [0090] - 전자 시스템 (7) 을 제어하기 위한 마이크로컴퓨터 (8) 를 포함할 수도 있다.
- [0091] 도 3 에 도시된 바와 같이, 전자 시스템 (7) 은 예를 들어:
- [0092] - 트랜스듀서 어레이 (6) 의 n 개의 트랜스듀서들 (T_1-T_n) 에 개별적으로 접속된 n 개의 디지털/아날로그 컨버터들 (E_1-E_n);
- [0093] - n 개의 디지털/아날로그 컨버터들에 각기 접속된 n 개의 버퍼 메모리들 (M_1-M_n),
- [0094] - 버퍼 메모리들 및 마이크로컴퓨터 (8) 와 통신하는 중앙 처리 장치 (CPU),
- [0095] - 중앙 처리 장치에 접속된 메모리 (M);
- [0096] - 중앙 처리 장치에 접속된 디지털 신호 프로세서 (DSP) 를 포함할 수도 있다.
- [0097] 트랜스듀서들 (T_1-T_n) 은 중앙 처리 장치에 의해 서로 독립적으로 제어된다.
- [0098] 본 발명에 따른 방법의 단계 (400) 에서, 제어기 (5) 는 N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하도록 초음파 프로브 (2) 를 제어한다.
- [0099] 초음파 프로브 (2) 는 환자 (P) 의 심장 (H) 의 조직들 내부에서 부압을 생성하는 포커싱된 초음파들을 방출한다.
- [0100] 보다 정확하게, 초음파 프로브 (2) 는, N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 각각의 포커싱된 초음파가 포컬 스폿에서 캐비테이션을 초래하기에 충분한 압력 펄스를 생성하도록 제어된다. 포컬 스폿은, 초음파 압력이 캐비테이션 임계를 초과하는 볼륨으로서 정확하게 정의될 수도 있다.
- [0101] 결과의 캐비테이션은 포커싱된 초음파의 포컬 스폿에서 버블 클라우드를 형성할 수도 있다. 이러한 음향 캐비테이션은, 음향 강도 또는 압력이 조직의 임계 (캐비테이션 임계) 를 초과하는 경우 발생한다.
- [0102] 이 목적을 위해, 초음파 프로브 (2) 는, 예를 들어 그 포컬 스폿에서 5 MPa 의 피크 부압을 초과하는 피크 부압 하프-사이클을 생성하는, 예를 들어 10 MPa 보다 큰 절대 값을 나타내는 포커싱된 초음파들을 방출할 수도 있다.
- [0103] 그 포컬 스폿에서, 포커싱된 초음파들의 피크 정압 하프-사이클은 또한, 10 MPa 의 피크 정압을 초과, 예를 들어 50 MPa 보다 큰 절대 값을 나타낼 수도 있다.
- [0104] 포컬 스폿에서 각각의 포커싱된 초음파에 의해 생성된 압력 펄스의 지속기간은 80 마이크로초, 또는 심지어 20 마이크로초보다 작을 수도 있다.
- [0105] 일 예에서, 각각의 포커싱된 초음파의 지속기간은 5 마이크로초보다 작다.
- [0106] 이러한 방식으로, N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스는 심장의 조직들을 가열하지 않고, 이것은 심장 판막 및 심장의 주변 구조체들을 손상시키는 것을 방지한다.

- [0107] 본 발명의 방법 및 장치는 따라서, 심장의 조직들의 짓무를 및 가열을 방지하고, 심장 판막들 주변의 구조체들을 보존한다.
- [0108] 포커싱된 초음파들의 시퀀스는 또한, N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 포컬 스폿들 (k) 이 치료 영역 (R) 전체를 스캔하도록 하는 것이다.
- [0109] "치료 영역 전체를 스캔한다" 에 따르면, N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 포컬 스폿들 (k) 의 센터들이 그 최근접 이웃으로부터 각각의 포컬 스폿들 (k) 의 센터를 분리시키는 소정의 최대 거리 및 각각의 포컬 스폿들 (k) 의 센터를 분리시키는 소정의 최소 거리를 갖고 치료 영역 (R) 전체를 채우도록 배열된다는 것을 의미한다.
- [0110] 각각의 포컬 스폿들의 센터는 1 밀리미터 미만의 소정의 최대 거리만큼 그 최근접 이웃으로부터 분리될 수도 있다.
- [0111] 일 실시형태에서, 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 각각의 포컬 스폿들의 센터는 0.1 마이크론 보다 큰, 예를 들어 0.1 밀리미터보다 큰 최소 거리만큼 서로 분리될 수도 있다.
- [0112] 변형에서, 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 일부 포커싱된 초음파들은 치료 영역 (R) 내에서 동일한 로케이션을 갖는 포컬 스폿들을 나타낼 수도 있다.
- [0113] 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 포커싱된 초음파들은 치료 영역 (R) 의 일부 미리정의된 로케이션들 상에서 주기적으로 이격될 수도 있고 또는 그룹화될 수도 있다.
- [0114] 도 3 은 N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 포컬 스폿들 (k) 의 센터들의 일 예를 예시한다. N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 방출 순서는 비-제한적 예에 따라 포컬 스폿들 (k) 의 센터들을 연결하는 점선 화살표들에 의해 예시된다.
- [0115] 본 발명의 일부 실시형태에 따르면, 이웃하는 포컬 스폿들은 오버랩할 수도 있고; 다르게 언급하면, 그 센터들 간의 최대 거리는 그 폭보다 작을 수도 있다. 이것은, 치료 영역 (R) 의 (또는 적어도 연결된 그 서브세트의) 포인트들 모두가, 그 강도가 캐비테이션을 유도하기에 충분한 초음파들에 적어도 한번 노출되는 것을 보장한다.
- [0116] 본 발명의 대안의 실시형태들에 따르면, 이웃하는 포컬 스폿들은 오버랩하지 않을 수도 있고, 그 센터들은 그 폭들보다 더 큰 거리 만큼 분리된다. 이 경우에서, 치료 영역 (R) 의 별개의 로케이션들만이, 그 강도가 캐비테이션을 유도하기에 충분한 초음파들에 적어도 한번 노출된다.
- [0117] 하이브리드 접근법이 또한 뒤따를 수도 있고, 여기서 일부 이웃하는 포컬 스폿들은 오버랩하지만 다른 것은 오버랩하지 않는다.
- [0118] 이러한 N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 사용함으로써, 석회화된 심장 판막 침판 (L) 의 조직들을 연화시키면서, 상기 조직들의 짓무를 방지하고 따라서 심장 판막 침판 (L) 의 천공을 방지하는 것이 가능하다.
- [0119] 따라서, 환자의 침판 이동성 및 판막 기능을 복원하는 것이 가능하다.
- [0120] 이러한 고강도 제어된 포커싱된 초음파들을 방출하기에 적합한 초음파 프로브 (2) 는 도 3 상에 예시된다.
- [0121] 예시된 실시형태에서, 초음파 프로브 (2) 는 반사 공동 (9) 및 적어도 하나의 트랜스듀서 (6) 를 포함한다.
- [0122] 반사 공동 (9) 은 액체 (10), 예를 들어 물로 채워질 수도 있고, 여기에 초음파 트랜스듀서들 어레이 (6) 가 위치된다. 반사 공동 (9) 은, 음향 파에 대한 높은 반사 계면을 형성하는 재료로 제조된 벽들, 예를 들어 공동 외부의 공기로부터 공동 내에 함유된 액체를 분리하는 박막을 포함한다.
- [0123] 반사 공동 (9) 은 윈도우 (9a) 상에 장착된 음향 렌즈 (13) 를 통해 또는 직접적으로, 공동 벽 내의 윈도우 (9a) 를 통해 환자 (P) 와 그 단부들 중 하나에서 접촉할 수도 있다.
- [0124] 반사 공동 (9) 은 초음파 트랜스듀서들에 의해 방출된 음파들이 환자의 몸에 도달하기 전에 상기 파들에 의해 횡단되도록 적응된 멀티-산란 매질 (11) 을 더 포함할 수도 있다. 멀티-산란 매질 (11) 은 상기 음파들의 다중 산란을 야기할 수 있다.
- [0125] 멀티-산란 매질 (11) 은, 예를 들어 반사 공동 (9) 의 윈도우 (9a) 부근에 위치되고, 다수의 스캐터들 (12), 예를 들어 수십 내지 수천 개 사이의 스캐터들 (12) 을 포함한다.

- [0126] 스캐터들 (12) 은 음파들을 산란시키도록 적응되고, 유리하게는 멀티-산란 매질 (11) 에서 랜덤으로 또는 비-주기적으로 분산되며, 이것은 그 분산이 주기적 구조를 보이지 않는 것을 의미한다. 스캐터들 (8a) 은 따라서, 반사 공동의 매질과 비교하여 임피던스에서 상당한 차이를 갖는 표면을 보일 수도 있다.
- [0127] 스캐터들 (12) 은 프레임들에 의해 제 자리에 홀딩되거나 또는 반사 공동의 벽들에 부착된 수직 로드들의 일반적인 형상을 가질 수 있다. 대안으로, 스캐터들 (12) 은 비드들, 과립들 또는 실린더들의 형태를 취할 수도 있고, 이들이 공간의 3 차원들 모두에 걸쳐 분포되어 멀티-산란 매질 (11) 을 형성하도록 폼 (foam), 엘라스토머, 또는 3-차원 프레임들에 의해 제 자리에 홀딩될 수도 있다.
- [0128] 스캐터들 (12) 은, 예를 들어 실질적으로 반사 공동 내의 파의 파장의 0.1 내지 5 배, 예를 들어 상기 파장의 0.5 내지 1 배 사이인 횡 단면들을 가질 수도 있다. 상기 횡 단면은 스캐터들 (12) 의 연장 방향 및/또는 멀티-산란 매질 (11) 의 가장 긴 연장 방향에 수직하게 취해진 단면인 것으로 이해된다.
- [0129] 스캐터들 (12) 은, 스캐터들 (12) 의 연장 방향 (Z) 을 횡단하는 멀티-산란 매질 (11) 의 단면에서의 그 표면 밀도가 약 1 MHz 의 중심 주파수를 갖는 음파에 대해, 제곱 센티미터 당 10 가량의 스캐터들 (12), 예를 들어 제곱 센티미터 당 18 개의 음향 스캐터들 (12) 이도록 멀티-산란 매질 (11) 내에 분포될 수 있다.
- [0130] 3-차원 멀티-산란 매질의 경우에서, 스캐터들 (12) 은, 멀티-산란 매질 (11) 내의 그 볼륨 팩킹 밀도 (volume packing density) 가 1 % 와 30 % 사이이도록 멀티-산란 매질 (11) 내에 분포될 수 있다.
- [0131] 파의 전파 방향을 따른, 멀티-산란 매질 (11) 의 길이는, 몇 센티미터, 예를 들어 2 센티미터일 수도 있다.
- [0132] 초음파 트랜스듀서들의 어레이 (6) 는 환자의 신체 상에 개방된 윈도우를 대면하는 반사 공동 (9) 의 면 상에 배열될 수 있고, 또는 멀티-산란 매질 (11) 을 향해 파들을 방출하도록 공동 연장 방향 (Y) 에 대해 소정 각도, 예를 들어 60° 로 배향될 수도 있다.
- [0133] 이러한 반사 공동 (9) 은,
- [0134] - 초음파 프로브 (2) 에 의해 방출된 초음파들의 포컬 스폿의 로케이션을 미세하게 제어하고,
- [0135] - 초음파 트랜스듀서 어레이 (6) 에 의해 생성된 음파의 압력을 20 dB 보다 많이 증폭시키는 것을
- [0136] 동시에 허용하는 반사기 (reverberator) 를 형성한다.
- [0137] 이 목적을 위해, 본 발명에 따른 치료의 방법을 수행하기 전에, 초음파 프로브 (2) 의 교정 (100), 또는 학습 단계 (100) 가 행해질 수도 있다.
- [0138] 이러한 교정은, 치료 영역 (R) 의 목표 지점 (k) 에 포커싱된, 포커싱된 초음파 (s(t)) 를 생성하기 위해, 어레이 (6) 의 각각의 트랜스듀서 (i) 가 방출 신호를 방출하도록 개별 방출 신호들 (e_{ik}(t)) 의 행렬의 결정을 수 반할 수도 있다:
- [0139]
$$S_i(t) = e_{ik}(t) \otimes s(t)$$
- [0140] 이들 개별 방출 신호들은 (예를 들어, 시-공간 역 필터 방법을 사용한) 계산에 의해 결정될 수도 있거나, 또는 예비 학습 단계 (100) 동안 실험적으로 결정될 수도 있는 초음파 신호들이다.
- [0141] 이러한 학습 단계 (100) 의 예 동안, 초음파 펄스 신호는 초음파 프로브 (2) 와 접촉하여 배치된 액체의 볼륨에서 일련의 목표 지점들 (k) 에 연속적으로 배치된, 하이드로폰에 의해 방출될 수도 있다. 상기 초음파 펄스 신호의 방출로부터 어레이 (6) 의 각각의 트랜스듀서 (i) 에 의해 수신된 신호들 (r_{ik}(t)) 이 캡처된다. 신호들 (r_{ik}(t)) 은 그 다음에, 아날로그-대-디지털 컨버터들에 의해 변환되고, 프로세서 (CPU) 에 접속된 메모리에 저장되고, 이것은 그 다음에 상기 수신된 신호들의 시간 반전에 의해 개별의 방출 신호들 (e_{ik}(t)) 을 계산한다:
- [0142]
$$e_{ik}(t) = r_{ik}(-t)$$
- [0143] 하나 이상의 포커싱된 초음파들이 그 다음에, 치료 영역 (R) 내의 미리결정된 목표 지점 (k) 상에 포커싱되는 경우, 초음파 프로브 (2) 는 환자 (P) 와 접촉하여 배치되고, 방출 신호 (S_i(t)) 는 어레이 (6) 의 각각의 트랜스듀서 (i) 에 의해 방출되어 포커싱된 초음파를 생성한다:

- [0144] $S_i(t) = e_{ik}(t) \otimes s(t)$.
- [0145] 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 포커싱된 초음파를 생성하기 위해 어레이 (6) 의 각각의 트랜스듀서에 의해 방출된 방출 신호의 지속기간은 10 밀리초 미만, 특히 1 밀리초 미만일 수도 있다.
- [0146] 포컬 스폿에서 상기 포커싱된 초음파에 의해 생성된 압력 펄스의 지속기간은 어레이 (6) 의 각각의 트랜스듀서에 의해 방출된 방출 신호의 지속기간보다 적어도 10 배 더 짧을 수도 있고, 바람직하게는 적어도 100 배 더 짧을 수도 있다. 다르게 언급하면, 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 포커싱된 초음파를 생성하기 위해 어레이 (6) 의 각각의 트랜스듀서에 의해 방출된 방출 신호의 지속기간은 포컬 스폿에서 상기 포커싱된 초음파에 의해 생성된 압력 펄스의 지속기간보다 적어도 10 배 더 길고, 바람직하게는 상기 압력 펄스의 지속기간보다 적어도 100 배 더 길 수도 있다.
- [0147] 따라서, 압력 펄스의 지속기간은 1 밀리초 미만, 바람직하게는 100 마이크로초 미만, 더욱 더 바람직하게는 100 마이크로초 미만일 수도 있다; 예를 들어, 방출 신호는 800 마이크로초 정도의 지속기간을 그리고 포컬 포인트에서 압력 펄스는 5 마이크로초 미만의 지속기간을 가질 수도 있다.
- [0148] 상이한 초음파 프로브들은 또한, 본 발명의 방법을 수행하는데 사용될 수도 있다. 도 5a 내지 도 5d 는 이러한 프로브들의 상이한 예시적인 실시형태들을 예시한다.
- [0149] 도 5a 의 초음파 프로브 (61) 는 4 개의 반사 공동들 (91, 92, 93, 94) 의 어셈블리를 포함하고, 각각의 공동은 정사각형을 형성하는 도 3 의 것과 유사하다. 이미징 어레이 (4) 는 어셈블리의 센터에 놓인다. 반사 공동들은 (나타내지 않은) 젤로 채워진 각각의 비닐 백들을 통해 환자의 신체에 결합되는 반면에, (실제로, 젤의 얇은 층 및 백들을 상호연결하는 플라스틱 시트의 삽입으로) 이미징 어레이 (40) 는 그것과 거의 직접적으로 접촉된다.
- [0150] 도 5b 의 초음파 프로브는 수십 또는 수백 개의 독립적으로-구동된 기본 트랜스듀서들 (그 중 하나는 참조 부호 IT 로 지정됨) 의 2 차원 어레이 (TA) 로 이루어진 멀티-엘리먼트 트랜스듀서 (62) 를 포함한다. 이미징 어레이 (4) 는, 환자의 신체와 간접적으로- 또는 거의 직접적으로 접촉하기 위해 멀티-엘리먼트 트랜스듀서의 센터에 놓일 수도 있다. 이 실시형태는 반사 공동들에 기초한 실시형태들과 같이, 포커싱된 초음파들을 전자적으로 스티어링하는 것을 허용한다; 그 주요 단점은 개별의 기본 트랜스듀서들에 대해 수십 또는 수백 개의 독립적인 전력 드라이버들을 포함해야 하는 제어기 (5) 의 복잡성이다.
- [0151] 도 5c 는 고정된 깊이에서 초음파들을 포커싱하는, 오목한 모노-엘리먼트 트랜스듀서 (63) 에 기초한 더 단순한 초음파 프로브를 나타낸다. 이미징 프로브 (4) 는 모노-엘리먼트 트랜스듀서의 센터에 놓인다. 이 경우에서, 포커싱된 초음파들은, 예를 들어 3 개의 축들을 따라 트랜스듀서를 변위시킴으로써 기계적으로 스티어링되어야 한다. 중요한 단점은, 축 방향에서 트랜스듀서의 변위를 허용하기 위해, 이미징 어레이가 환자의 신체와 직접 접촉하는 것을 유지할 수 없고; 이미징은 그 다음에, 상당한 깊이의 매칭 젤을 통해 수행되어야하고, 이것은 포착된 이미지의 품질을 감소시킨다는 것이다.
- [0152] 도 5d 는 제한된 수 (통상적으로, 5 내지 20, 도면들의 예에서 10) 의 동심형 초음파 환형 트랜스듀서들 (64a - 64j) 로 이루어진 환형 어레이 트랜스듀서 (64) 를 예시한다. 환형 트랜스듀서들을 적합한 위상 차이를 갖고 구동하는 것은 조정 가능한 깊이에서 초음파를 포커싱하는 것을 허용한다. 인-평면 스캐닝은 트랜스듀서를 이동시킴으로써 기계적으로 수행된다. 이미징 프로브 (4) 는 가장 안쪽의 환형 엘리먼트의 센터에 놓인다. 드라이버 (5) 의 복잡성은, 감소된 수의 전력 드라이버들로 인해 도 5b 의 경우에서 보다 더욱 더 적고; 더욱이, 도 5c 의 경우와 달리, 이미징 프로브는 축 방향에서의 스캐닝이 전자적으로 수행되기 때문에 환자의 신체와 접촉되어 유지될 수도 있다. 문헌 US 5,520,188 은 이 종류의 환형 어레이 트랜스듀서를 개시한다.
- [0153] 본 발명에 적합한 초음파 프로브는 도 3 상에 예시된 스캔 가능 영역 (E) 으로 지칭된, 미리정의된 영역에서 초음파 에너지를 포커싱하도록 최적화될 수도 있다.
- [0154] 스캔 가능 영역 (E) 은, 초음파 프로브에 의한 초음파 에너지의 포커싱이 더 효율적인 및/또는 교정되는 환자 신체의 영역이다.
- [0155] 스캔 가능 영역 (E) 은 언급된 예비 학습 단계 동안 미리정의될 수도 있다. 스캔 가능 영역은, 예를 들어 하이드로폰이 예비 학습 단계 동안 연속적으로 위치되었던 일련의 목표 지점들 (k) 에 의해 정의될 수 있다.

- [0156] 본 발명에 따른 방법은 또한, 치료 영역을 맵핑하기 위해, 심장 판막의 실-시간 이미징 (500) 을 포함할 수도 있다. 이 실시형태에서, 심장 판막의 실-시간 이미징의 단계는 또한, 초음파 프로브의 스캔 가능 영역을 맵핑하는 것을 허용할 수도 있다.
- [0157] 환자의 심장 외부의 초음파 프로브의 로케이션의 기계적 제어 (600) 는 그 다음에, 초음파 프로브의 스캔 가능 영역 내부에 치료 영역을 유지하는데 사용될 수도 있다.
- [0158] 이 목적을 위해, 초음파 프로브 (2) 는 로봇 팔 (3), 또는 홀더에 장착되어, 환자의 심장 (H) 로케이션에 대하여 초음파 프로브 (2) 의 로케이션을 제어할 수 있다. 제어기 (5) 에 의해 구동된, 로봇 팔 (3) 은 초음파 프로브의 스캔 가능 영역 내에 치료 영역을 유지하도록 초음파 프로브의 로케이션을 제어할 수도 있다.
- [0159] 이제, 각각의 포커싱된 초음파들의 타이밍, 지속기간 및 포컬 스폿 로케이션을 선택함으로써 심장 판막 침판 (L) 의 조직들의 제어된 연화가 획득될 수 있는 방법을 더 상세히 설명할 것이다.
- [0160] 도 4 상에 예시된 본 발명에 따른 치료 방법의 일 실시형태에서, 포커싱된 초음파들의 시퀀스는 따라서, 포커싱된 초음파들의 포컬 스폿이 치료 영역 (R) 전체를 스캔하도록 이동되는 동안 미리정의된 방출율로 방출된다.
- [0161] 미리정의된 방출율은, 예를 들어 초당 20 과 5000 샷 사이, 바람직하게는 초당 50 과 1000 샷 사이에 포함될 수도 있다. 일 예에서, 방출율은 초당 약 100 샷일 수도 있다. 다른 예에서, 이것은 초당 약 250 샷일 수도 있다.
- [0162] 포커싱된 초음파들의 포컬 스폿은 미리정의된 이동 속도를 갖고 치료 영역 전체를 스캔하도록 이동될 수도 있다. 미리정의된 이동 속도는 0.1 mm/s 와 10 mm/s 사이에 포함될 수도 있고, 바람직하게는 1 mm/s 정도일 수도 있다.
- [0163] 본 발명의 일 실시형태에서, 초음파 프로브 (2) 에 의해 방출된 포커싱된 초음파들은 치료 영역 (R) 전체를 스캔하도록 스티어링될 수 있다.
- [0164] 예를 들어, 도 3 에 예시되고 여기서 이전에 설명된 초음파 프로브 (2) 는 치료 영역 (R) 전체를 스캔하도록 포커싱된 초음파들을 전자적으로 스티어링할 수도 있다.
- [0165] "포커싱된 초음파들이 전자적으로 스티어링된다" 에 따르면, 포커싱된 초음파들의 포컬 스폿들의 연속적인 로케이션들이 초음파 프로브 (2) 를 물리적으로 이동시키지 않고 선택된다는 것을 의미하고, 이것은, 초음파 프로브 (2) 에 의해 방출된 포커싱된 초음파들의 포컬 스폿이 초음파 프로브 (2) 를 물리적으로 이동시키지 않고 초음파 프로브 (2) 의 트랜스듀서들 (6) 의 방출 신호들을 제어함으로써 이동될 수 있다는 것을 의미한다.
- [0166] 대안으로 또는 또한, 초음파 프로브 (2) 의 로케이션은, 예를 들어 로봇 팔 (3) 또는 상이한 기계적 액추에이터들을 사용하여, 치료 영역 전체를 스캔하기 위해 치료 영역의 상기 모션에 따라, 기계적으로 제어될 수도 있다 (600).
- [0167] 실-시간 이미징 (500) 은 또한, 초음파 프로브 (2) 에 대하여 치료 영역 (R) 의 모션을 추정하는데 사용될 수도 있고; 심장 판막의 경우에서, 치료 영역의 모션은 주로, 호흡 및 심장 박동의 조합에 기인한다. 초음파 프로브 (2) 에 의해 방출된 포커싱된 초음파들은 그 다음에, 치료 영역 전체를 스캔하기 위해 치료 영역의 상기 모션에 따라 스티어링될 수도 있다. 다르게 언급하면, 실-시간 이미징 (500) 은 치료될 판막의 실-시간 추적을 수행하는 것을 허용할 수도 있다. 본 발명에서 사용되기에 적합한 추적 알고리즘은 R.M. Miller 등에 의한 페이퍼 「"Histotripsy cardiac therapy system integrated with real-time motion correction", Ultrasound in Med. & Biol. Vol. 39, No.12 pp. 2362 - 2373, 2013」 에서 논의된다. 다른 적합한 추적 알고리즘은 M. Pernot 등의, 「"3-D real-time motion correction in high-intensity focused ultrasound therapy" Ultrasound in Med Biol 2004, 30, 9, 1239-1249」 에서 설명된다.
- [0168] 이 방식으로, 치료 영역 (R) 의 모션들은 초음파 프로브 (2) 의 로케이션의 기계적 제어 및/또는 포커싱된 초음파들의 전자 스티어링에 의해 보상될 수 있다.
- [0169] 보다 정확하게, 포커싱된 초음파 방출은 제어기 (5) 에 의해 수행된, 다음의 프로세스에 의해 구동될 수도 있다:
- [0170] 1. 이미징 어레이 (4) 는 치료 영역 (심장 판막 또는 그 일부) 의 이미지들을 실시간으로 제공하기 위해 초음파 트랜스듀서들 어레이 (6) 로 조정된다.

- [0171] 2. 이미징 어레이 (4) 및 초음파 트랜스듀서들 어레이 (6) 는 이미징 어레이에 의해 제공된 가시 가능한 치료 영역 안으로 포커싱된 초음파 방출을 위치시키기 위해 함께 교정된다.
- [0172] 3. 이미징 어레이에 의해 제공된 이미지들 플로우 덕택으로, 이미지 프로세싱 알고리즘은 심장 판막을 실시간으로 추적한다.
- [0173] 3.1 알고리즘의 제 1 단계는 사용자 의존적이고, 심장 판막을 그 폐쇄된 상태로 보여주는, 소정의 고정 이미지들에서 심장 판막의 위치를 세그먼트화하는 것으로 이루어진다. 이 제 1 단계의 결과는 초기 판막 세그먼트화로 지칭될 것이다.
- [0174] 3.2 알고리즘의 제 2 단계는 자동적이고, 초기 판막 세그먼트화를 사용하여 실시간 초음파 이미지들 플로우 안에서 심장 판막을 추출 및 추적하는 것으로 이루어진다. 이 단계는 영역-기반, 컨투어-기반, 템플릿-기반 방법들과 같은 객체 추적에 관하여 당해기술의 알고리즘의 상태에 기초한다; 예를 들어, 위에서 참조된 M. Pernot 등 (2004) 및 R. M. Miller 등 (2013) 에 의한 페이지를 참조한다.
- [0175] 3.3 알고리즘의 제 3 단계는 심장 판막 위 또는 밖의 포컬 스폿의 위치에 관한 정확한 정보를 실시간으로 제공하는 것으로 이루어진다. 이 정보는 신뢰도로 주어질 것이다. 신뢰도가 너무 낮으면, 보안 이유들로 인해 초음파 방출이 정지될 것이다. 그렇지 않으면, 초음파 방출이 승인되고, 필요한 경우 초음파 프로브 (6) 는 포컬 스폿의 위치를 판막 위로 조정하기 위해 전자적으로 및/또는 기계적으로 스티어링된다.
- [0176] 통상적으로, 제어기 (5) 는 치료 동안 그 모션을 추적하면서 치료될 목표 영역을 스캔하기 위해 포커싱된 초음파들의 전자적 및/또는 기계적 스티어링을 수행하도록 구성될 것이다. 반대로, R.M. Miller 등에 의해 위에서-참조된 페이지에서, 추적은 심장의 동일한 지점 상에 포커싱된 초음파 펄스들을 유지하는데 사용된다.
- [0177] 치료 영역 내부에서 복수의 N 개의 연속적인 음향조사 시간들 ($t_1 - t_N$) 및/또는 복수의 N 개의 캐비테이션 로케이션들 ($P_1 - P_N$) 을 미리 정의하는 것이 가능하다.
- [0178] 일 변형에서, 연속적인 음향조사 시간들 및 캐비테이션 로케이션들은 0.1 mm/s 와 10 mm/s 사이에 포함된, 바람직하게는 1 mm/s 정도의 포컬 스폿의 이동 속도에 대응하도록 연산될 수도 있다.
- [0179] 대안으로, 연속적인 음향조사 시간들 및 캐비테이션 로케이션들은, 10 mm/s 보다 높은 포컬 스폿의 이동 속도에 그 후 대응할 수도 있는 포컬 스폿의 교번 궤적에 대응하도록 연산될 수도 있다.
- [0180] 위에서 이미 언급된 바와 같이, N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 각각의 포컬 스폿들의 센터는 포커싱된 초음파 포컬 스폿들의 직경 (보다 일반적으로, 폭) 보다 짧은 최소 거리만큼 서로 분리될 수도 있다.
- [0181] 이 방식으로, 치료 영역의 지점은 여러 포커싱된 초음파들의 포컬 스폿들에 포함될 수도 있고, 치료 영역의 각각의 지점은 적어도 하나의 포커싱된 초음파의 포컬 스폿에 포함된다. 비-제한적 예로서, 포커싱된 초음파들의 포컬 스폿들의 직경은 약 1 mm 일 수도 있다.
- [0182] N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스는, 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 수 M 의 포커싱된 초음파들의 포컬 스폿들에 포함되도록 하는 것일 수도 있고, 상기 수 M 은 1 과 1000 사이, 바람직하게는 2 와 1000 사이에 포함되고, 바람직하게는 100 정도이다.
- [0183] 대안으로, N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 적어도 일부 포컬 스폿들의 센터들은 포커싱된 초음파 포컬 스폿들의 직경 (보다 일반적으로, 폭) 보다 더 긴 최소 거리 만큼 서로 분리될 수도 있다. 이 방식으로, 치료 영역의 적어도 일부 지점들은 임의의 포커싱된 초음파의 포컬 스폿들에 포함되지 않을 수도 있다. 일부 경우들에서, N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스의 각각의 포컬 스폿들의 센터는 포커싱된 초음파 포컬 스폿들의 직경 (보다 일반적으로, 폭) 보다 더 긴 최소 거리만큼 서로 분리될 수도 있다.
- [0184] 도 4 상에 예시된 바와 같이, 본 발명에 따른 방법은 또한, 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출한 후에 판막 협착의 지수를 측정 (700) 하기 위해 (일부 실시형태에서, 이미징 어레이 (4) 그 자체이거나 이를 포함할 수도 있는) 측정 디바이스를 사용하는 단계를 포함할 수도 있다.
- [0185] 본 발명의 일 실시형태에서, 판막 협착의 지수는 혈류역학 파라미터의 함수이다. 혈류역학 파라미터는, 예를 들어 심장 판막을 가로지르는 심장 압력 기울기 또는 심장 판막을 가로지르는 혈류 속도일 수도 있다. 이들 파라미터들은, 예를 들어 밀러 카테터의 스완-간즈 카테터를 사용하여 측정될 수도 있다. 그러나, 이러한 카테터들의 사용은 그것이 외과적이기 때문에 바람직하지 않다.

- [0186] 다른 실시형태에서, 수행된 혈류역학 파라미터는 심장 판막을 가로지르는 혈류 속도를 측정하도록 도플러 이미징을 사용함으로써 결정될 수도 있다. 도플러 이미징은, 이미징 어레이 (4), 또는 전용 이미징 디바이스를 포함할 수도 있는, 도플러 이미저에 의해 수행될 수도 있다.
- [0187] 이전의 실시형태와 결합될 수도 있는 다른 실시형태에서, 판막 협착의 지수는 전단파 전파 파라미터의 함수일 수 있다. 이 실시형태에서, 판막 협착의 지수를 측정하는 단계는 따라서, 예를 들어 문헌 US-B2-7 252 004 에서 설명된 바와 같이 전단파 이미징 디바이스를 사용하여 수행된 전단파 이미징 단계를 포함할 수도 있다.
- [0188] 이전 실시형태들 중 하나 또는 양자 모두와 결합될 수도 있는 또 다른 실시형태에서, 판막 협착의 지수는 판막 모션 파라미터의 함수일 수도 있다. 상기 판막 협착의 지수를 측정하는 단계는 그 다음에, 예를 들어 도플러 이미징에 의해 획득된 판막 모션의 추정을 포함할 수도 있다.
- [0189] 양자 모두의 실시형태들에서, 판막 협착의 지수는 그 다음에, 미리정의된 임계와 비교될 수도 있다 (800). 이 방식으로, 본 발명에 따른 방법의 진행을 평가하는 것이 가능하다. 미리정의된 임계는 달성될 조직 연화를 나타낼 수도 있다.
- [0190] 본 발명의 일 실시형태에서, 적어도, N 개의 포커싱된 초음파들의 시퀀스를 방출하기 위해 초음파 프로브를 제어하는 단계 (400) 및 판막 협착의 지수를 측정하는 단계 (700) 는 그 다음에, 판막 협착의 지수가 미리정의된 임계에 도달하거나 또는 이를 가로지를 때까지 반복될 수도 있다.
- [0191] 여러 일련의 N 개의 포커싱된 초음파들이 따라서 방출되고, 심장 판막 조직들 및 그 진화의 상태를 평가하도록 제어 단계들에 의해 분리될 수도 있다.
- [0192] 본 발명의 방법은 실험적으로 테스트되었다.
- [0193] 이 목적을 위해, 인간에게 외식된 (explanted), Carpentier-Edwards Perimount Magna™ 대동맥판 생체 인공 삽입물이 심장 석회화된 판막의 모델로서 사용되었다. 외식편의 표시는 석회화가 있는 상당한 협착이었다. 각각의 판막은 외식 직후에 글루타르알데히드 0.6% 에서 고정되었다. 각각의 실험 전에, 판막은 염분 (saline) 혈청 (0.9 % NaCl) 에서 5 분 동안, 3 번을 연이어 침지되었다.
- [0194] 이 프로토콜은 기관 가이드라인들 (프랑스 국립 연구 참조 번호: 02255.02)과 일치했다.
- [0195] 이하에서 "테라피 트랜스듀서" 로 지칭된, 1.25 MHz 포커싱된 단일-엘리먼트 트랜스듀서 (Imasonic®, Besancon, France) 가 사용되어, 포커싱된 초음파들을 생성하였다. 이것은, 100 mm 의 포컬 길이 (f-number = 1) 를 가졌다. 이 트랜스듀서는 고-전압 증폭기에 의해 구동되었다. 테라피 트랜스듀서는 100 Hz 의 펄스 반복 주파수 (PRF) 로 전달된, 각각 8 μ s 길이의, 10-사이클 펄스들을 생성하는데 사용되었다. 포컬 스폿에서의 압력 피크 진폭은 양 및 음의 피크에 대해 각각 70 MPa 및 -19 MPa 인 것으로 추정된다.
- [0196] 치료를 가이드하고 모니터링하기 위해 3D 심초음파검사가 사용되었다. IE33 (Philips™) 스캐너 및 X5-1 프로브 (xMATRIX™ 어레이, 3 MHz, 마이크로빔-형성을 갖는 3040 엘리먼트들) 가 사용되었다. 이미징 프로브는 테라피 트랜스듀서의 센터에서 홀을 통해 고정되었다. 테라피 트랜스듀서의 포컬 스폿은 100 mm 의 깊이에서 이미징 프로브의 중심 축 상에 포지셔닝되었다. 2 개의 이미징 평면들이 90° 로 설정된 이중-평면 이미징 모드가 전체 수술 동안 사용되었다. 히스토트랩시 (histotripsy) 포컬 스폿이 2 개의 이미징 평면들 내에서 가시 가능했다. 테라피 트랜스듀서 및 이미징 프로브의 조합은 "테라피 디바이스" 로 지칭되었다. 동일한 물질이 인 비트로 (in vitro) 및 인 비보 (in vivo) 수술들에 대해 사용되었다.
- [0197] 모든 수술들에 대해, 10 분의 초음파들의 시퀀스들이 적용되었고, 3 개의 연속적인 시퀀스들에 대한 판막통과 기울기의 안정화에 도달할 때까지 반복되었다. 테라피 디바이스는 초음파들을 연속적으로 그리고 판막 전체에 대해 균일하게 스캔하기 위해 3-축 모터에 의해 제어되었다.
- [0198] 초음파 포커싱된 파들의 인가에 의해 유도된 생체 역학적 특성들의 변형을 평가하기 위해, 전단파 탄성초음파, 부드러운 조직의 강성의 비외과적 평가를 위한 초음파-기반 툴이 사용되었다. 선형 프로브 (SL10-2) 가 있는 Aixplorer 초음파 이미징 시스템 (Aixplorer™, Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France) 이 사용되어 각각의 판막 침판의 강성을 평가하였다. '침투' 설정에서 Aixplorer 스캐너의 전단파 탄성초음파 이미징 모드 (SWE™) 를 사용하여, 각각의 침판에 대해 3 개의 포착들이 이루어졌다. "QBox™" 관심 영역 (평균 직경 1 mm) 은, 평균 강성 값을 획득하기 위해 각각의 포착 후에 탄성 이미지 내에 포지셔닝되었다.
- [0199] 인 비트로 수술의 셋업은 도 6 상에 예시된다. 생체 인공 삽입물 (A) 은, 양자 모두가 탈기된 물에 침지된

트랜스듀서 (6) 및 이미징 프로브 (4) 를 포함하는 테라피 디바이스 (B) 전방에서 우측에 배치된다. 3-축 모터 3AM 이 사용되어 테라피 디바이스 (6) 의 포지션을 조정하였다. 인공 심장 펌프 C (Harvard Apparatus Pulsatile Blood Pump®) 가 관막을 통한 박동 흐름을 유도하였다. 유동율은 분당 3L, 4L 및 5L 로 적용되었고, 유량 센서 (D) (Small flow Meter Kit, Atlas scientific®; 정확도 +/- 1 ml/min) 에 의해 모니터링되었다. 물. 관막통과 압력 기울기는 다음에 의해 추정되었다:

- [0200] - 베르누이 방정식 [$\Delta P = 4(V_{max})^2$] 을 적용함으로써 연속적인 도플러 초음파 평가
- [0201] - 관막 전 (참조 부호 F1) 및 후 (참조부호 F2) 에 압력 센서에 의한 혈류역학적 평가 (센서 IXIAN™ 0-7.5 PSI 산업용 제어 압력 센서, Atlas scientific®; 정확도 +/- 1 mmHg)
- [0202] 펌프는 본 발명의 방법을 수행하기 전에 기울기의 변화를 제어하기 위해 4 L/min 유동율 (분당 70 사이클, 방출 용량은 57mL 과 동일함) 에서 2 시간 동안 동작되었고, 그 다음에 초음파 포커싱된 파들의 시퀀스들이 적용되었다.
- [0203] 수술 후에, 각각의 관막 상에서 탄성초음파가 다시 수행되었다.
- [0204] 마지막으로, 조직병리학적 분석을 위해 H^ôpital Europ^éen Georges Pompidou (Paris) 의 병리과로 생체 인공 삽입물들이 보내졌다.
- [0205] 인 비보 수술들을 수행하기 위해, 인-비트로 수술에서 사용된 것들과 동일한 유형의, 인간들에게 외식된 생체 인공 삽입물들이 양들에게 이식되었다.
- [0206] 이식은, 양의 대동맥관 및 이식된 관막들의 상대적 직경들 (8 과 16 mm 사이의 직경) 때문에, 승모관 포지션에서 수행되었고 대동맥 포지션에서는 수행되지 않았다. 발명자들은, 포커싱된 초음파들의 적용이 석회화된 협착을 감소시킬 수 있는지를 결정하기 위해 승모관 이식이 수용 가능했다는 것을 고려한다. 이 셋업은 도 7 상에 예시된다.
- [0207] 생체 인공 삽입물의 탄성초음파는 각각의 수술 전 및 후에 행해졌다. 동물 수술은 유럽위원회 지침 원칙 (2010/63/EU) 에 따라 H^ôpital Europ^éen Georges Pompidou (PARCC) 의 동물 보호 및 사용 위원회 (Institutional Animal Care and Use Committee) 에 의해 승인되었다.
- [0208] 양을 티오펜토살 (thiopentothal)(0.5 mL/kg)로 마취시켰고, 삽관하였고, 2 % 이소플루레인 (isoflurane) 으로 15 mL/kg 환기시켰으며, 글리코필로레이트 (0.4 mg 정맥 내) 및 반코마이신 (0.5 g 정맥 내) 을 투여하였다. 멸균 흉골절제술이 수행되었다. 석회화된 생체 인공 삽입물은 CPB 후에, 승모관 포지션에 이식되었다. (심박수 (HR), 산소 포화도, 동맥 혈압 (BP) 을 포함하는) 바이탈 사인들, (관막통과 압력 기울기를 실시간으로 갖기 위해, 2 개의 Mikro-Tip® Millar 카테터 트랜스듀서들 MC 에 의한) 좌심방과 심실 압력 및 (Swan-Ganz CCombo 폐동맥 카테터, Edwards Lifesciences®, 참조부호 SG 에 의한) 심장 흐름이 모니터링되었다. CPB 는 종료 및 제거되어 독립적인 심장 활동을 복원하였다. 흉강 절개술이 유지되었고 흉부는 탈기된 염수로 채워졌다. 특히 석회화된 생체 인공 삽입물을 평가하기 위해 완성된 심초음파검사가 실현되었다.
- [0209] 포커싱된 초음파들의 여러 시퀀스들을 이식된 생체 인공 삽입물 (A) 에 적용하기 위해, 테라피 디바이스 (B) 는 흉부를 채우는 물에 침지되어 3 축 모터 (3AM) 의 도움으로 심장 H (RA: 우심방, LA: 좌심방, RV: 우심실, LV: 좌심실) 근처에 위치되었다. 카테터 평가 (압력 및 심장 흐름) 와 병행하여 각각의 시퀀스 간에 심초음파검사 평가가 실현되었다.
- [0210] 수술의 종료 시에, 동물들이 희생되었고 (Dolethal™ 정맥 내 주사, 1 ml/kg), 심장 구조의 해부학적인 거시적 평가가 수행되었다. 생체 인공 삽입물은 그 다음에 외식되었고, 탄성초음파 후에 조직병리학적 분석을 위해 병리과로 보내졌다.
- [0211] 수술 (인 비트로 및 인 비보) 직후에, 생체 인공 삽입물은 절개되었고, 포르말린에서 고정되었으며 개별의 파라핀 블록들에 내장되었다. 침관 상의 거대 석회화와 같은 관심 영역들은 타투 잉크로 라벨링되었다. 일련의 섹션들은 조직병리학적 분석을 위해 H&E (hematoxylin and eosin) 로 염색되었다.
- [0212] 또한, 5 개의 석회화된 생체 인공 삽입물이 또한, 초음파의 임의의 적용 없이 인간으로부터 그 외식 직후에 조직병리학적 분석을 위해 보내졌다. 그 목적은 치료를 받은 또는 받지 않은 생체 인공 삽입물들 간의 조직병

리학적 비교를 허용하는 것이었다.

- [0213] 결과들은 이하에서 제시되고 논의된다. 연속적 변수들은 평균±표준 편차 (SD) 또는 최소 및 최대 범위를 갖는 중간값으로서 표현되고, 범주형 변수들은 퍼센티지±95 % CI 로서 표현된다. 범주형 변수들의 비교는 적합한 경우 카이-제곱 테스트, 또는 피셔 정확한 테스트 (Fisher exact test) 를 사용하여 이루어졌다. 연속적 변수들의 일변량 분석들 (Univariate analyses) 은 페어링된 양측 스튜던트의 t-테스트 (정규 분포) 로 수행되었다. 범주형 변수들의 일변량 비교들은 양측 χ^2 테스트 또는, 필요한 경우 (셀들 중 하나 이상이 5 이하의 예상 주파수를 갖는 경우) 피셔의 정확한 테스트로 수행되었다. 유의도 레벨은 0.05 이하의 알파 레벨로 설정되었다. 분석은 Medcalc™ (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) 를 사용하여 행해졌다.
- [0214] 모든 결과들은, 판막 침판들의 연화가 전방 기율기의 감소를 허용한다는 것을 보여준다. 이 감소는 치료 후 1 달 동안 지속된다. 도플러 심초음파검사에 의해 측정된 판막통과 기율기의 감소는 인 비트로 및 인 비보 셋업 양자 모두에서 외과적 압력 센서들에 의해 확인되었다.
- [0215] 도 8 은 인 비트로 수술 동안 획득된 결과들을 예시한다. 이 수술 동안 8 개의 생체 인공 삽입물들이 외식 및 사용되었다. 4 L/min 의 유동율에서, 판막들의 세트를 통한 평균 판막통과 기율기는 21.1 ± 3.9 mmHg (max=38, min=10, 도 8, H0) 였고, 최대 기율기는 39 ± 6.9 mmHg (max=73, min=22) 였다. 제어된 박동성 흐름의 2 시간 (H2) 후에, 판막통과 기율기들의 통계적으로 유의한 변화는 관측되지 않았다. 치료의 평균 지속기간은 90 분의 최대 지속기간 및 50 분의 최소값을 갖는 70 ± 12 분이였다. 펌프 흐름은 치료 동안 및 치료 후에 4 L/min 의 일정한 흐름을 유지하도록 조정되었다. 수술 후에, 평균 판막통과 기율기는 55 ± 10 % ($p < 0.01$) 의 감소에 대응하는 9.6 ± 1.7 mmHg (max=19; min=4) 였고, 최대 기율기는 51 ± 9 % ($p < 0.01$) 의 감소에 대응하는 19.6 ± 3.5 mmHg (max=37; min=10) 였다.
- [0216] 혈류역학 파라미터들은 또한, 수술 전 및 후에 3 L/min 및 5 L/min 에서 측정되었고, 기율기들은 또한, 상당한 감소 ($p < 0.01$) 를 보였다. 3 L/min 에서, 평균 기율기는 14.2 ± 2.5 에서 7.1 ± 1.2 mmHg ($p < 0.01$) 로 변하고, 최대 기율기는 29.1 ± 5.1 에서 14.9 ± 2.6 mmHg ($p < 0.01$) 로 변한다. 5 L/min 에서, 평균 기율기는 23.8 ± 4.2 에서 13 ± 2.3 mmHg ($p < 0.01$) 로 변하고, 최대 기율기는 42.3 ± 7.5 에서 24.1 ± 4.3 mmHg ($p < 0.01$) 로 변한다.
- [0217] 모든 치료 후 판막통과 기율기들은 수술 후 1 달만에 재평가되었고, 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (도 8).
- [0218] 도 9 는 인 비트로로 치료된 각각의 판막에 대한 평균 판막통과 기율기 결과들을 나타낸다. 도 10 은 각각의 판막에 대해 인 비트로로 획득된 멀티 흐름 결과들 (3L, 4L 및 5 L/min) 을 나타낸다.
- [0219] 인 비보 수술에 대한 결과들은 표 1 에 보고되고, 도 11 및 도 12 에 의해 예시된다.
- [0220] 14 개의 외식된 생체 인공 삽입물들이 이 수술을 위해 사용되었다. 7 마리의 동물들이 판막의 이식 및 CPB 의 중단 직후에, 심한 심부전이 있는 중증 급성 폐부종을 겪었다. 이들 동물들은 수술 전에 죽었다. 다른 동물들은 이식을 견디었고, 따라서 7 개의 판막들이 치료 및 분석되었다.
- [0221] 동물들의 평균 무게는 37.8 ± 4.6 kg (min=29; max=43) 이었다.
- [0222] 판막 이식 직후에, 모든 파라미터들이 1 시간 동안, 임의의 치료 전에 모니터링되었고, 판막통과 기율기들의 통계적으로 유의한 변화는 없었으며 ($p = 0.45$) 승모판 면적의 통계적으로 유의한 변화는 없었다 (면적 측정, $p = 0.38$; 연속 방정식, $p = 0.74$; PHT, $p = 0.51$).
- [0223] 수술의 평균 지속기간은 100 분의 최대 지속기간 및 40 분의 최소 지속기간을 갖는 60 ± 13 분이였다. 판막통과 기율기의 중요한 감소는 치료 후에 관측되었다 (표 1 참조). 수술들 동안 평균 심박수 (cardiac frequency) 는 123 ± 9 (min=94; max=154) 였고 모든 혈류역학 파라미터들은 안정적이었다: HR ($p = 0.24$), BP ($p = 0.27$), O2 포화도 ($p = 0.42$). 수술들의 탄성초음파, 심초음파검사 및 압력/흐름 심장 카테터들의 결과는 표 1 에서 합성되고 도 12 상에 예시된다.
- [0224] 도 11 은 치료 전, 치료 동안 및 치료 후에 포착된 심초음파검사 이미지들을 나타낸다. 치료 동안, "캐비테이션의 클라우드" (마이크로버블) 가 보여지고, 화살표로 강조된다. 치료 후에, 생체 인공 삽입물 개구의 변형은 심초음파검사에 의해 확인된다 (도면의 최하-최좌측 상의 화살표 참조).
- [0225] 수술들의 종료 시에 승모판 역류가 관측되지 않았다.
- [0226] 혈류역학 파라미터들에 대한 어떤 영향 없이, 고립된 심실 기외수축들 (VES) 이 두 동물들에서 관측되었다.

테라피 디바이스의 포컬 스폿이 생체 인공 삽입물에 남아 있는 한, 부정맥은 보이지 않았다.

[0227] 동물들의 안락사 후에 외식된 심장들의 거시적 분석은, 7 mm 직경의 표피성 혈종 (외심막) 이 측방 LV 벽에서 (초음파 빔의 경로 상에서) 보여졌던 하나의 동물을 제외하고, 모든 심장 구조들이 온전한 것을 보여주었다. 이 동물은 또한, 고립된 VES 를 나타내는 2 개의 동물들 중 하나였다.

[0228] 종료 시에, 생체 인공 삽입물은 조직병리학적 분석을 위해 병리과로 보내졌다.

표 1

표 1: 인 비보 결과들

	치료 전	치료 후	변동 전/후(%)	P
전단파 이미징				
탄성초음파 (kPa)	76.1±23.7	35.6±7.2	52±7	0.0009
심초음파검사				
도플러 승모판				
- 최대 속도(m/s)	2.41±0.50	1.73±0.21	28±6	0.007
- 최대 압력 기울기(mmHg)	24.0±4.4	12.1±1.4	49±11	0.003
- 평균 속도(m/s)	1.95±0.36	1.38±0.24	29±6	0.001
- 평균 압력 기울기(mmHg)	16.2±3.2	8.2±1.3	48±7	0.0006
승모판 면적 (cm²)				
- 압력 반감 시간에 의해(PHT, 도 5b)	1.09±0.09	1.57±0.08	143±18	0.0001
- 연속 방정식에 의해	1.10±0.15	1.58±0.15	142±15	0.0001
- 면적측정에 의해	1.13±0.13	1.54±0.14	137±14	0.0001
폐동맥 압 (mmHg)				
- 최대 (삼첨판)	64.7±12.8	34.1±10.2	47±12	0.0002
심박출량* (L/min)	2.98±0.1	2.96±0.14	1±0.2	0.83
압력 수집기 (Millar) (mmHg)				
평균 심장 확장기 좌심방 (LA)	36.8±6.2	20.2±5.1	44±11	0.004
평균 심장 확장기 좌심실(LV)	17.4±2.7	11.4±1.9	35±10	0.014
평균 심장 확장기 기울기 LV-LA	17.4±2.4	8.8±1.2	50±13	0.002
심장 흐름 수집기 (L/min)				
스완-간즈 카테터	2.87±0.11	2.96±0.14	3±0.4	0.74

±SD

* 심박출량 = HR x LVOT 면적 x LVOT VTI

[0229]

[0230] 인 비트로에서, 치료 전에, 탄성초음파에 의해 측정된 판막 침판들의 평균 강성은 105.8±9 kPa 이었다. 수술 후에, 탄성초음파에 의해 측정된 판막 침판들의 평균 강성은 46.6±4 kPa 이었다. 이것은 55±8% (p<0.01) 의 감소에 대응한다.

[0231] 유사한 강성 감소가 인 비보에서 사용된 생체 인공 삽입물에 대해 관측되었다 (수술 전에 82.6±10 kPa 및 치료 후에 41.7±7 kPa, 49±7 % 감소, p< 0.01). 도 13 은 평균 강성을 측정하기 위해 인 비트로에서 포착된 예시적인 전단파 탄성초음파 이미지들을 나타낸다. 도 14 는 인 비트로 (상부 패널) 및 인 비보 (하부 패널) 에서 획득된 수치적 결과들을 나타낸다. 각각의 개별 생체 인공 삽입물에 대한 강성 결과들은 도 15 상에 나타난다.

[0232] 도 16 은 치료된 생체 인공 삽입물의 조직학적 이미지들을 나타낸다. 모든 침판들의 표피상의 구조들 (섬유막 및 심실 세동) 은 온전하였다 - 참조부호 S 를 참조. 수술의 적용 없이 외식된 5 개의 생체 인공 삽입물과의 비교에서, 다음을 관측하는 것이 가능하였다:

- [0233] - 석회화의 "사이핑 (siping)" 및 단편화 - 참조부호 FS 참조.
- [0234] - 석회화 내의 액포들의 존재 (참조부호 V)
- [0235] 생체 인공 삽입물 상의 급성 염증 또는 급성 혈전증에 대한 조직학적 증거는 없었다.
- [0236] 유사한 결과들이 천연 판막들 상에서 관측된다.
- [0237] 실험적 결과들은, 치료 후에, 평균 및 최대 판막통화 기울기들이 인 비트로 및 인 비보 양자 모두에서 두 배 만큼 감소되었다는 것을 보여준다. 더욱이, 이들 혈류역학적 변형들은 (인 비트로 수술) 1 달 후에 지속되었다. 인 비보 (판막 면적, PAP) 에서 측정된 다른 심초음파검사 파라미터들의 평가는 판막 협착의 감소를 확인하였다. 마지막으로, 이 치료는 판막 첩판 강성의 감소를 유도했다는 것을 보여주었다.
- [0238] 인 비트로 (70 ± 12 분) 및 인 비보 (60 ± 13 분) 수술들의 지속시간 사이에는 통계적 차이가 존재하지 않았다 ($p = 0.33$).
- [0239] 치료에 의해 유도된 강성 감소가 판막 조직들의 연화, 석회화의 단편화 및 균열 또는 양자 모두에 기인하는지 여부를 결정하기 위해 추가적인 테스트들이 수행되었다.
- [0240] 판막 조직에 대한 포커싱된 초음파들의 효과를 평가하기 위해, 적합한 모델인 세정-탈세포화된 돼지 심낭을 사용하여 테스트들이 수행되었다. 초음파는 1.25 MHz, 8 사이클/펄스 (6.4 마이크로 초) 에서 파들을 포커싱 하였고, 100 Hz 의 반복 속도로 방출하였고 2 개의 상이한 속도들, 1 mm/s 및 3 mm/s 에서 심낭 샘플을 스캔하도록 스티어링하였다. 스캐닝은 2 개의 반대 방향들에서 진행되는, 3 개의 평행한 라인들을 따라 수행되었다. 심낭 강성은 3 개의 상이한 스폿들에서 탄성초음파에 의해 측정되었다. 도 17 은 1 mm/s (곡선 S1) 및 3 mm/s (곡선 S3) 의 스캐닝 속도에서 런들의 수와 평균 강성의 전개를 나타낸다. 1 mm/s 에서 런이 3 mm/s에서보다 3 배 길다는 사실을 고려하면, 3 mm/s 에서 강성이 더 빨리 감소하는 것을 볼 수 있지만, 양자 모두의 경우에서 5 배의 강성 감소가 달성된다. 스캐닝 속도와 독립적으로 40 번의 런들에서 천공이 달성된다.
- [0241] 석회화에 대한 포커싱된 초음파들의 영향을 평가하기 위해서, 포르말데히드-고정된 석회화된 인간의 대동맥판들에 대해 테스트들이 수행되었다. 샘플들은 1.25 MHz 의 방출 주파수, 8 사이클 및 100 Hz 의 펄스 반복 주파수에서 1 MHz 트랜스듀서로 유압 벤치에서 처리되었다. 전력 레벨은 캐비테이션을 관측하기 위해 필요한 레벨에서 설정되었고, 염분은 O_2 의 1 mg/L 미만으로 탈기되었다. 섬유막 (fibrosa) 이 트랜스듀서를 대면하고 있는 바늘들이 있는 흡수기 상에 커스프들이 배치되었다. 샘플들은 "스네이크" 패턴으로 X 및 Y 방향으로 이동되어 선택된 영역을 1 mm/s 의 속도로 처리하였다.
- [0242] Micro-CT 이미지 포착을 수행하기 위해서, 판막들의 커스프들은 비닐 튜브 캡 내의 염분에 배치되고 10 mm (FOV10) 의 시야 및 20 μ m 의 복셀 크기로 이미징되었다. 치료 전 및 후에 취해진 스택들의 슬라이스들을 재정렬시키도록 시도하기 위해 소프트웨어가 사용되었다. 이 결과들은 지금까지 단지 질적인 면이었다; 그러나, 커스프들의 초음파 치료 다음에 석회화의 단편화 및 균열이 있는 것으로 보인다.
- [0243] 그러면, 치료에 의해 유도된 강성 감소는 판막 조직들의 연화와 석회화들의 단편화 양자 모두에 기인한다는 것을 추론할 수 있다.
- [0244] 위의 결과들은, 펄스된 캐비테이션 포커싱된 초음파가 석회화된 판막들 상에 실제 임상적 영향을 줄 수 있고 새로운 치료 전략으로서 고려될 수 있다는 것을 시사한다. 그 2 개의 주요 이점들은, 이론적으로 완전히 비외과적으로 적용될 수 있고 천연 판막 및 내질의 보존을 허용한다는 것이다.
- [0245] 우리의 인 비보 연구에 대한 다른 도전은 안전한 수술을 하는 것을 허용하는 치료의 정확도이다. 실제로 몇 마리의 동물들 (2 마리의 동물들) 에 대해, 약간의 지속성이 없는 심실 기외수축이 관측되었고, 사후의 현대 해부학 탐사는 목표를 벗어난 캐비테이션으로 인해, 심장 벽의 타박상을 보여주었다. 이들 2 개의 바람직하지 않은 영향들은 대개, 목표 포지셔닝 및 모션의 부정확성에 의해 유도되고, 위에서 설명된 바와 같이 판막 모션을 추적함으로써 크게 감소될 수 있다. 이것은, 실제 비-외과적 구현에서 더 중요할 것이고, 여기서 테라피 트랜스듀서는 도 7 의 셋업보다 판막으로부터 더욱 멀리 떨어질 것이다.
- [0246] 대안의 또는 보완적인 솔루션은 심전도에 의한 조직적 노출들을 유발할 것이다. 실제로, 예를 들어 (기외수축 유도를 방지하기 위한) 심근의 불응기 동안 또는 대동맥관이 폐쇄되고 따라서 그 전체 표면이 동등하게 노출되고 심장 벽으로부터 멀리 떨어져 있을 때 심장 주기에서 특정 순간들을 선택하는 것이 가능하다.

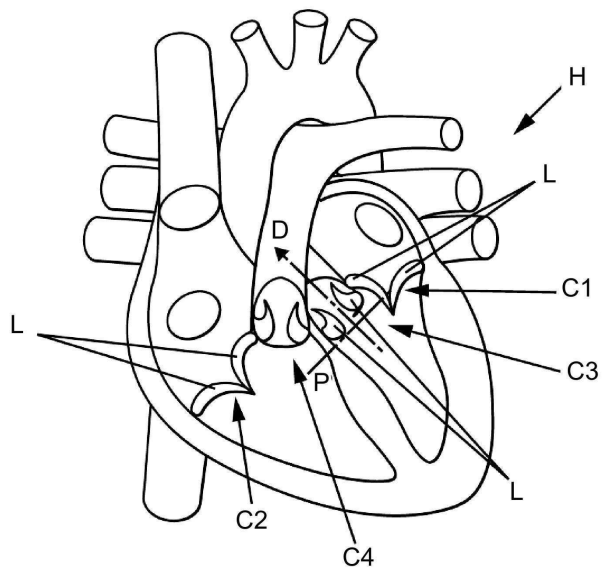
- [0247] 도 18 은 심전도 트레이스의 단순화된 표현이다; 참조부호들 TW, PW, QW, RW, SW 는 T-파들, P-파들, Q-파들, R-파들 및 S-파들 각각에 대응한다; G1 및 G2 는 적합한 게이팅 시간, 즉 초음파 펄스들에 대한 시작 시간들에 대응한다; PH1, PH2 및 PH3 은 초음파 펄스들이 최적의 안정성 및/또는 효율성으로 적용될 수도 있는 기간들을 식별한다.
- [0248] 제 1 주기, PH1 은 G1 에서, T-파 후에 시작하고, R-파 후에 종료된다; 이것은 약 650 ms 의 지속기간을 갖는다. 이것은, 대동맥관이 폐쇄될 때의 주기에 대응한다.
- [0249] 제 2 주기, PH2 는 G2 에서 (즉, R-파 상에서) 시작하고, T-파에서 종료된다; 이것은 약 250 ms 의 지속기간을 갖는다. 이것은 심장의 불응기에 대응하고, 여기서 기외수축을 유도하는 위험은 최소이며, 따라서 안전성은 최대이다.
- [0250] 제 3 주기, PH3 는 PH1 및 PH2 의 교차부이다. 이것은 G2 에서 시작하고 약 30 ms 의 지속기간을 갖는다. 이것은 최적의 컨디션들에 대응한다: 대동맥관이 폐쇄되고, 심장은 그 심장의 불응기 내에 있다. 그 주요 단점은 짧은 지속기간 (30 ms/cycle) 이다.

부호의 설명

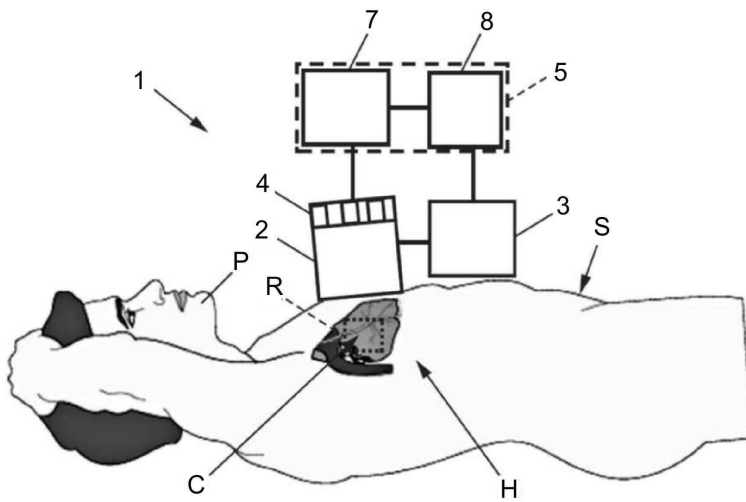
- [0251] 약어들
- BP: 혈압
- CBP: 심폐 우회술
- CI: 신회 구간
- CUSA: 캐비테이션 초음파 외과적 흡인기
- HIFU: 고강도 포커싱된 초음파
- HR: 심박수
- LVOT: 좌심실 유출 트랙트
- PHT: 압력 반감 시간
- PMV: 경피적 기구 승모판 성형술
- PRF: 펄스 반복 주파수
- SD: 표준 편차
- SEM: 평균의 표준 오차
- SWE: 전단파 탄성초음파
- VTI: 속도 시간 적분

도면

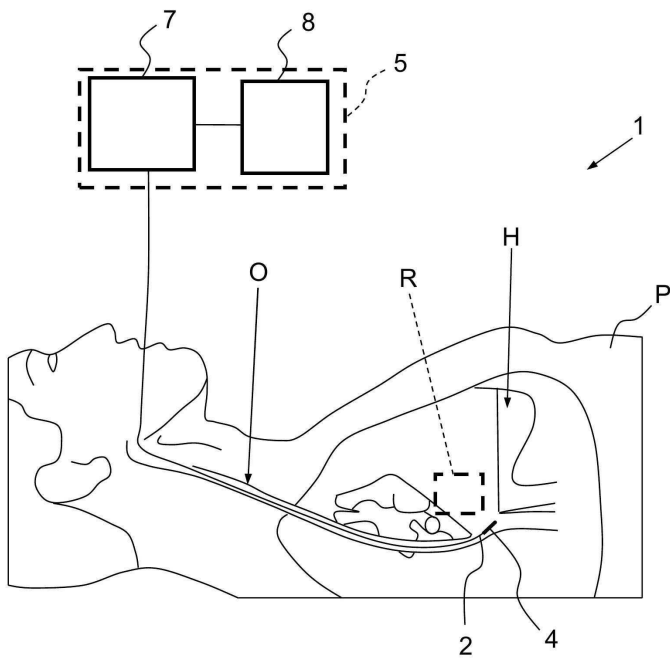
도면1



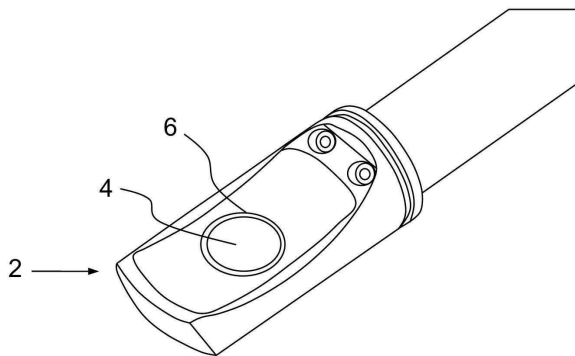
도면2a



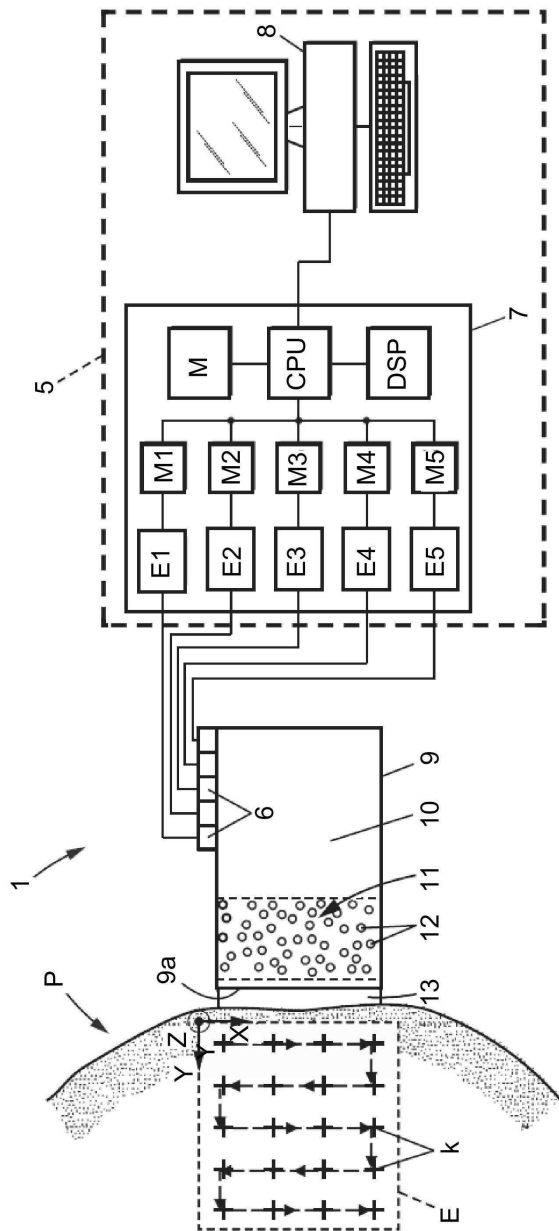
도면2b



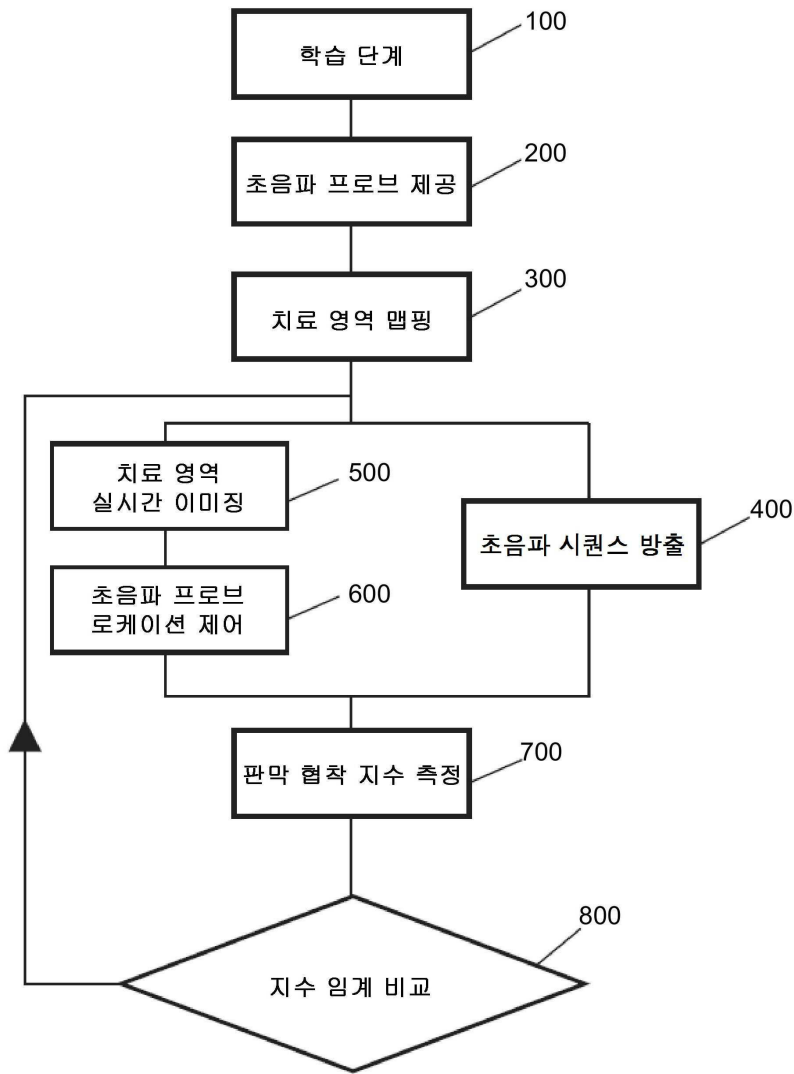
도면2c



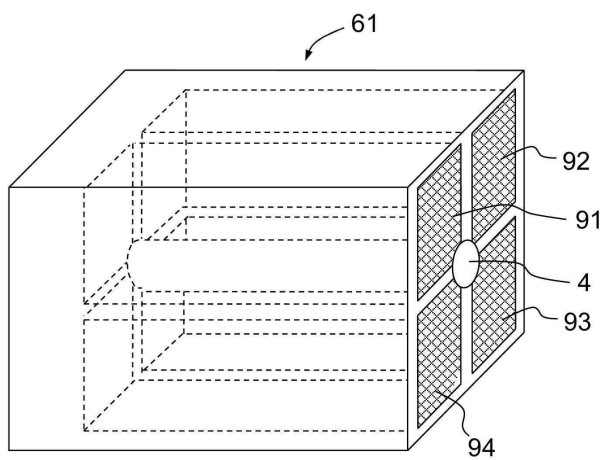
도면3



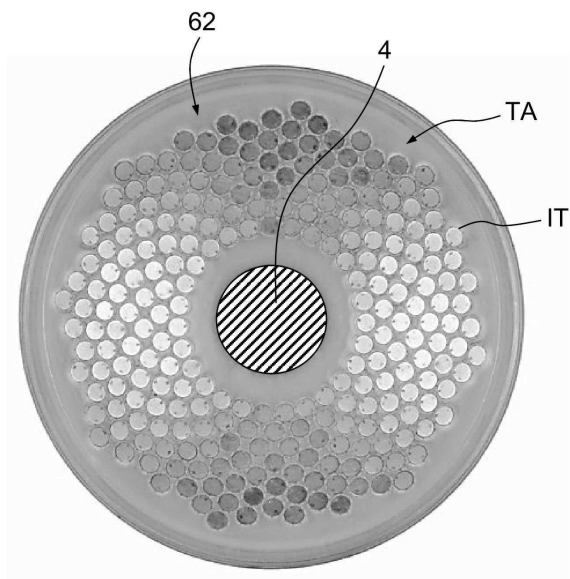
도면4



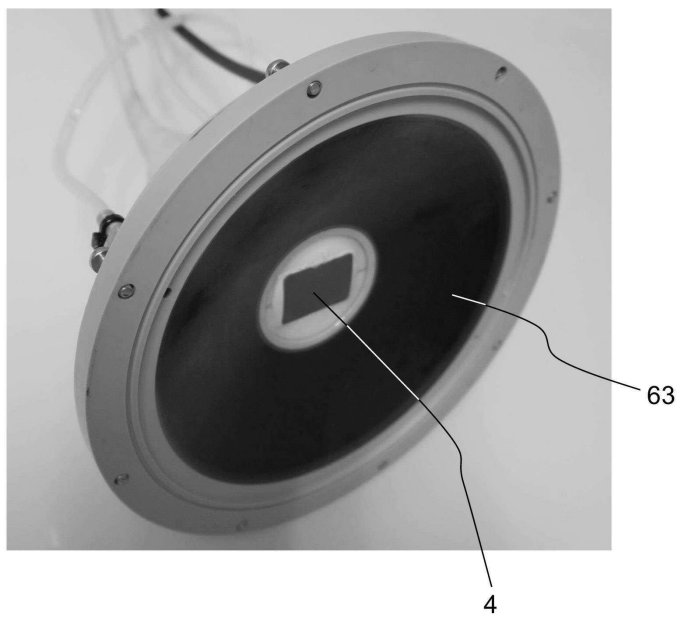
도면5a



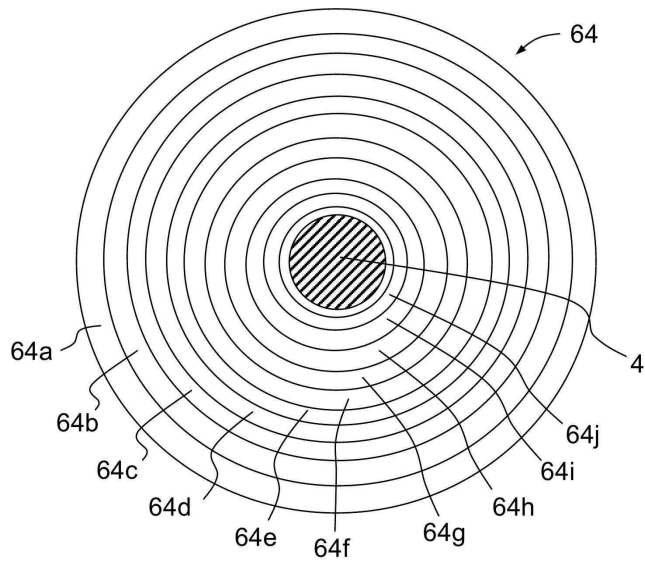
도면5b



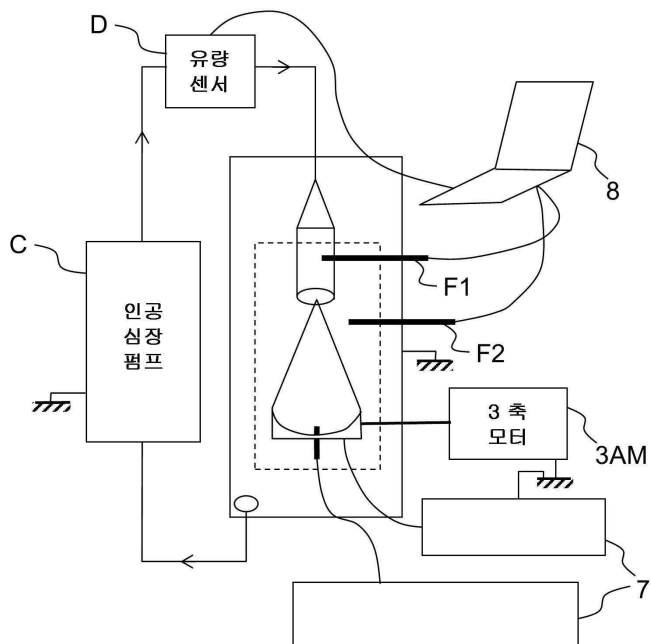
도면5c



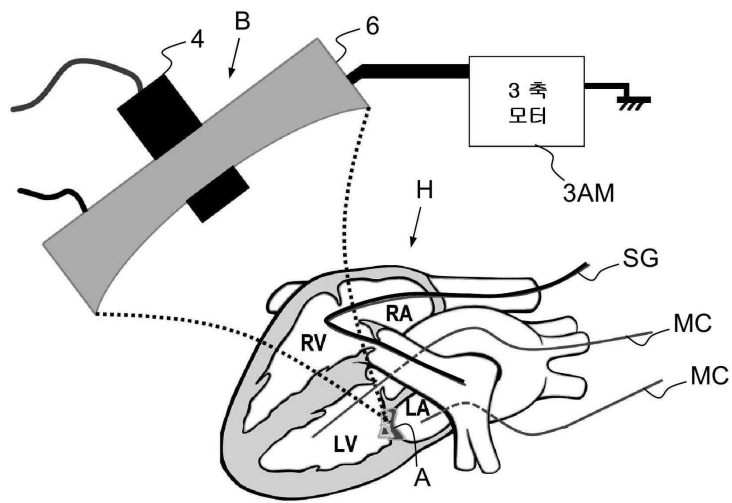
도면5d



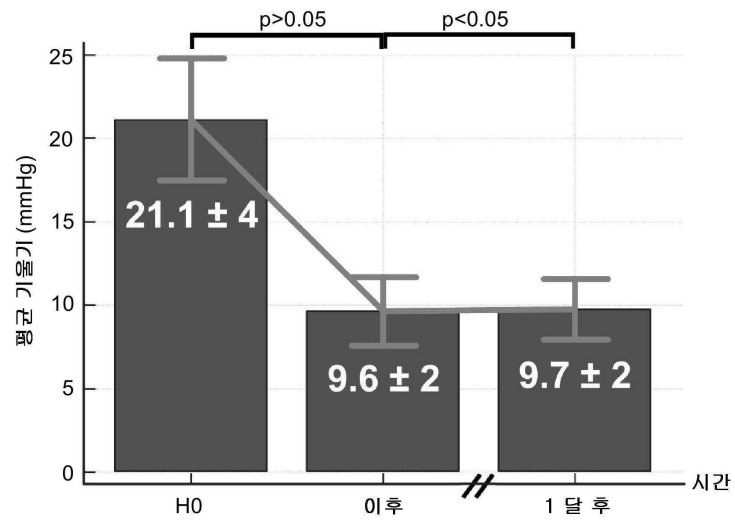
도면6



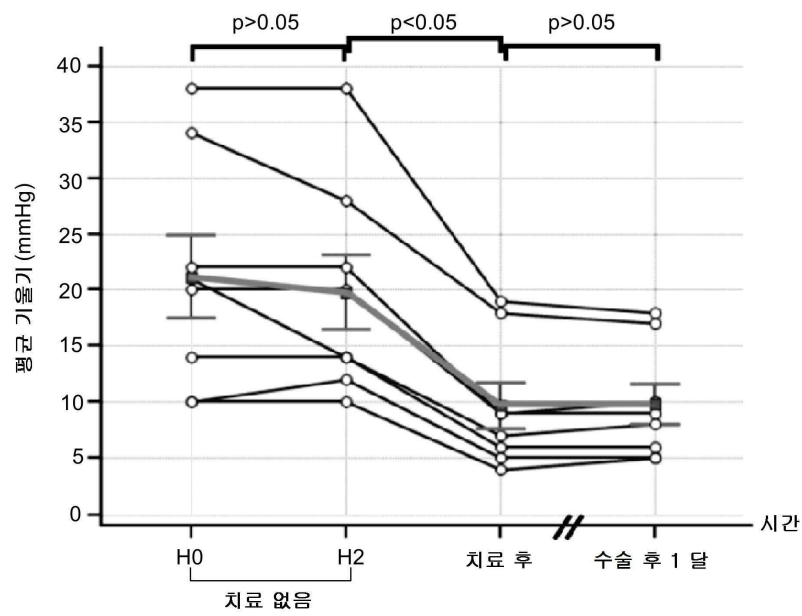
도면7



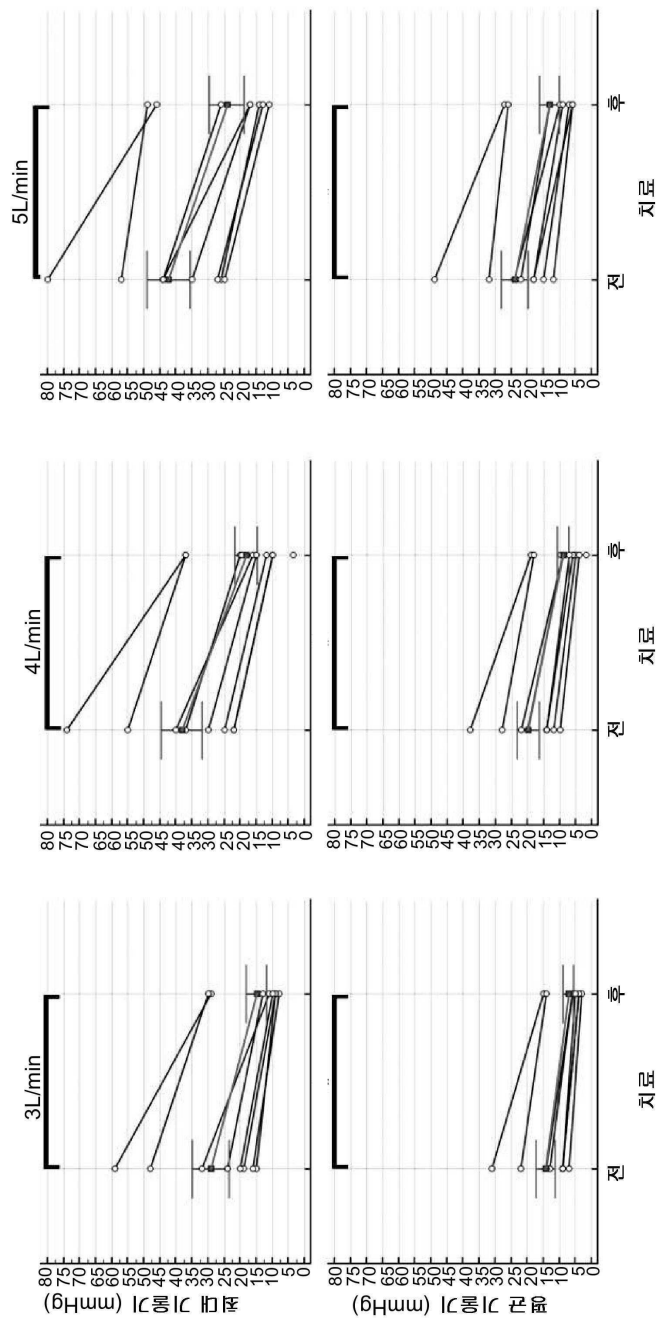
도면8



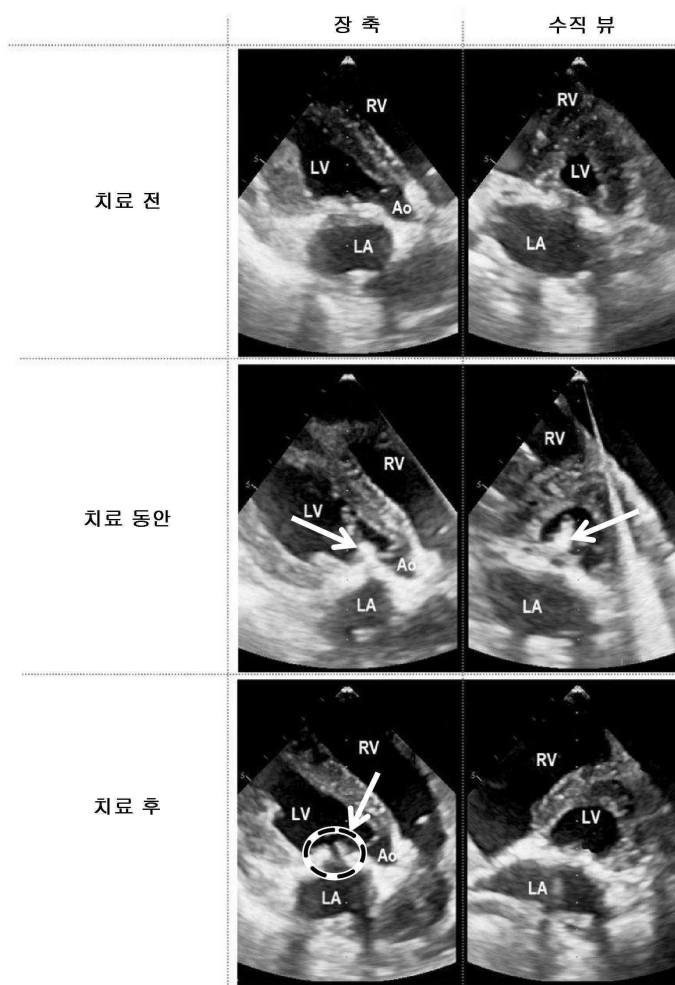
도면9



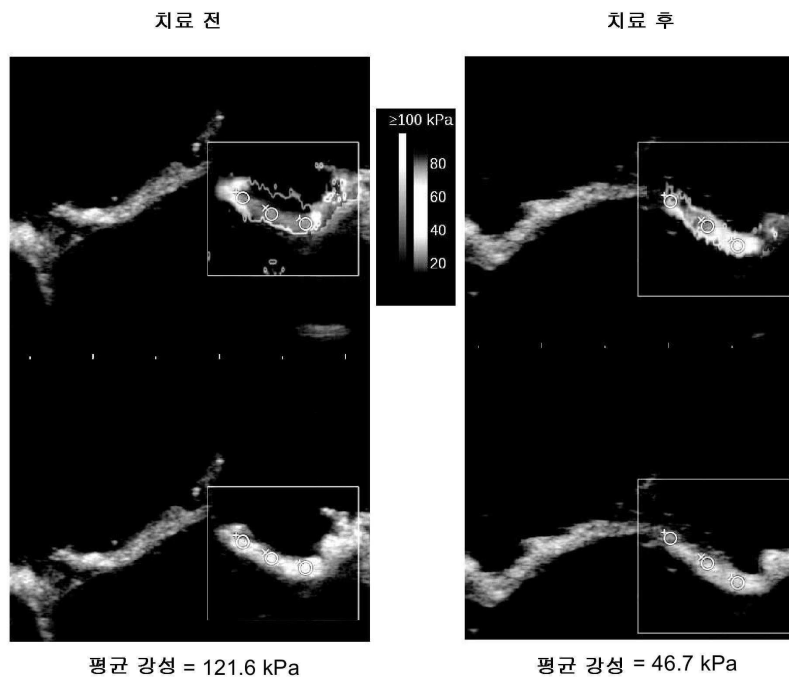
도면10



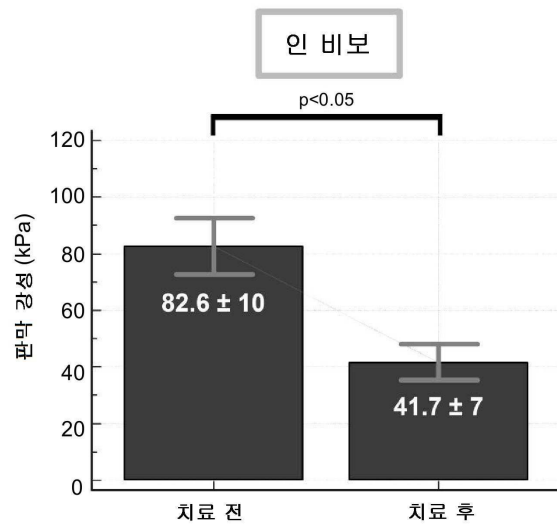
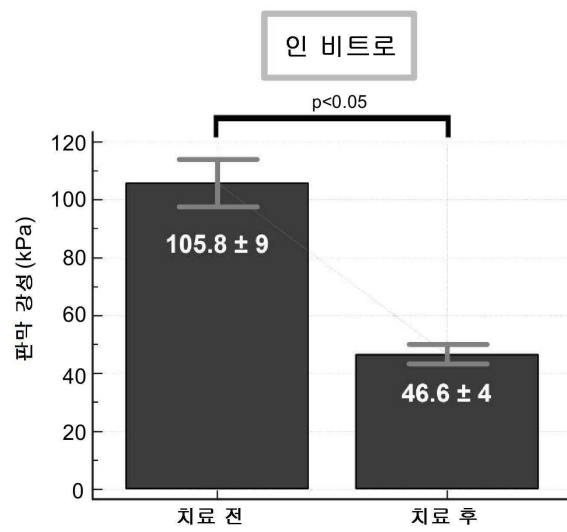
도면11



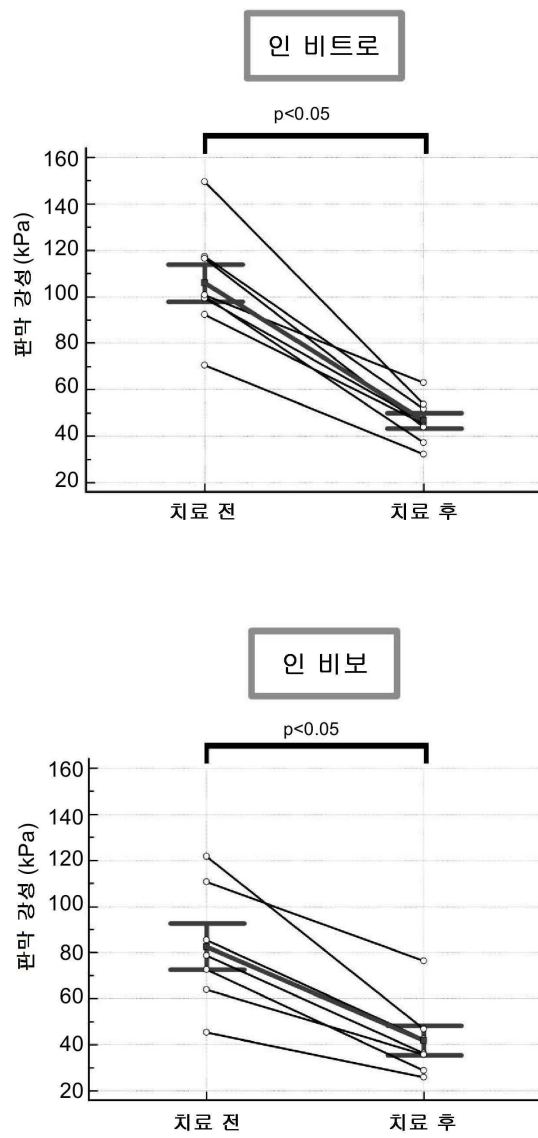
도면13



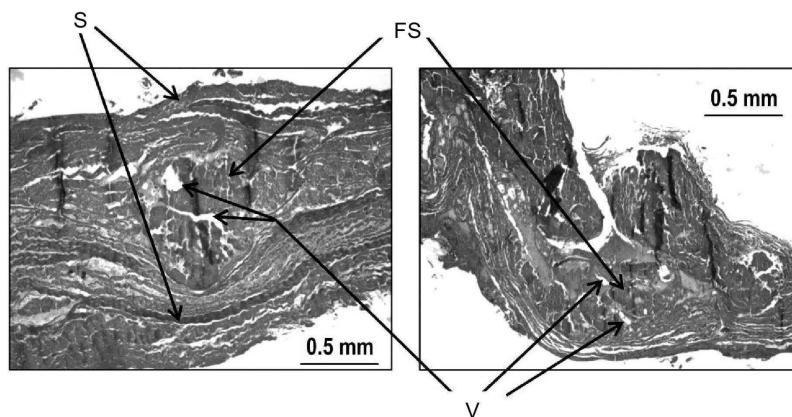
도면14



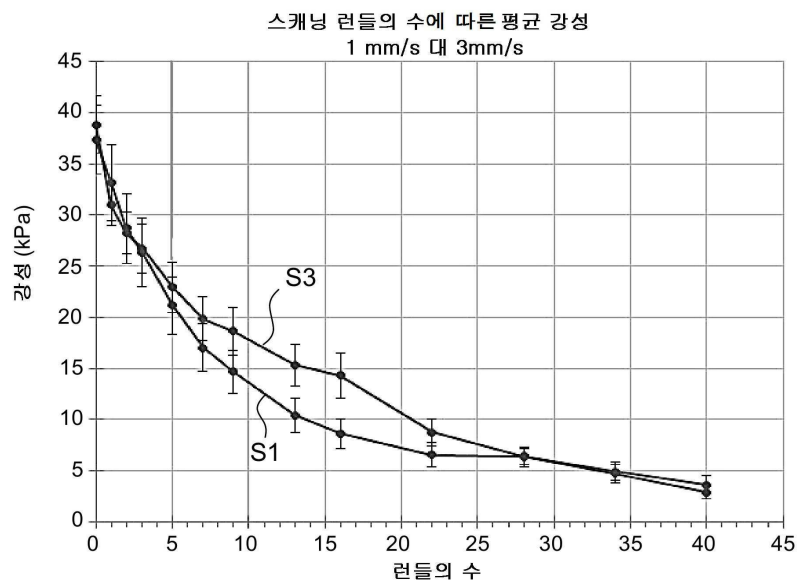
도면15



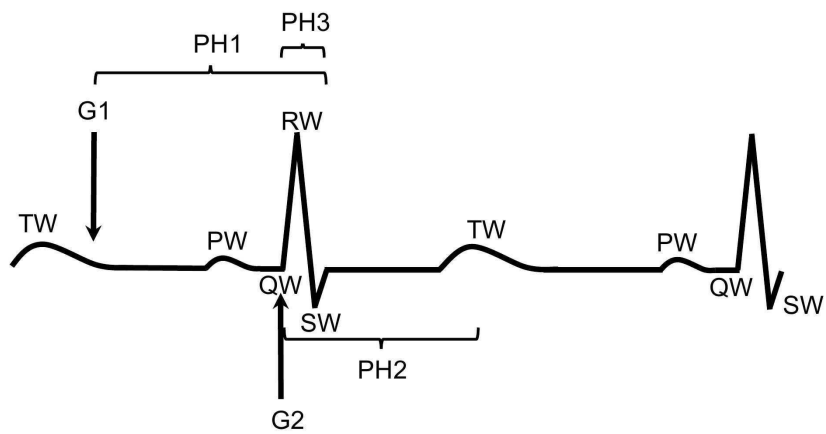
도면16



도면17



도면18



专利名称(译)	用于治疗BATVIA的方法和设备		
公开(公告)号	KR1020170134548A	公开(公告)日	2017-12-06
申请号	KR1020177031325	申请日	2016-04-01
[标]申请(专利权)人(译)	CARDIAWAVE		
[标]发明人	MESSAS EMMANUEL 메사스엠마누엘 PERNOT MATHIEU 페르노마티유 TANTER MICKAEL 탕떼미까엘 VILLEMAIN OLIVIER 빌르맹올리비에		
发明人	메사스엠마누엘 페르노마티유 탕떼미까엘 빌르맹올리비에		
IPC分类号	A61N7/02 A61B8/08 A61B8/12 A61B34/20 A61B34/30 A61B90/00 A61N7/00		
CPC分类号	A61N7/02 A61B8/0883 A61B8/488 A61B8/4483 A61B8/12 A61B34/30 A61N2007/0086 A61N2007/0095 A61N2007/0052 A61B2034/2063 A61B2090/378 A61B5/0053 A61B8/445 A61B8/485 A61B2017/00398 A61B2034/2065 A61B2090/374 A61B2090/376 A61B2090/3782 A61B2090/3784 A61B2576/023 A61N7/00 A61N2007/0039 G16H30/40 A61B5/0215 A61B8/04 A61B8/06 A61F2/24 A61N2007/0004		
优先权	62/142096 2015-04-02 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

该装置是用于治疗或预防瓣膜病的装置：它位于患者（P）的心脏外（H）和包括超声波的图像装置（4）和控制器（5,7,8）之外探针（2），治疗区域是心脏瓣膜的至少一个尖端，它是图像装置（4），用于实时地绘制患者心脏瓣膜的治疗区域（C），同时产生集中的超声波包括驱动超声波探头以发射聚焦超声波的序列，并且包括超声波和聚焦超声波以便控制器扫描整个治疗区域以便软化治疗区域的组织，被配置为被操纵。超声探头（2）适于产生足以引起焦斑空化的压力。使用该装置进行治疗或预防的瓣膜疾病的方法。

