



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0119587
(43) 공개일자 2010년11월09일

- (51) Int. Cl.
A61K 49/04 (2006.01) A61K 49/00 (2006.01)
A61B 8/06 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7023390(분할)
- (22) 출원일자(국제출원일자) 2003년11월27일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2005-7009665
원출원일자(국제출원일자) 2003년11월27일
심사청구일자 2008년11월10일
- (85) 번역문제출일자 2010년10월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/NO2003/000397
- (87) 국제공개번호 WO 2004/049950
국제공개일자 2004년06월17일
- (30) 우선권주장
20025737 2002년11월29일 노르웨이(NO)
20034384 2003년10월01일 노르웨이(NO)

- (71) 출원인
지이 헬스케어 에이에스
노르웨이 오슬로 니코비엔 2(우편번호 0485)
- (72) 발명자
벤딕센, 래그나
노르웨이 오슬로 엔-0401 포스트오피스박스 4220
니달렌니코베이언 1-2 아머샴 헬스 에이에스
라스무센, 헨릭
노르웨이 오슬로 엔-0401 포스트오피스박스 4220
니달렌니코베이언 1-2 아머샴 헬스 에이에스
오스텐센, 조니
노르웨이 오슬로 엔-0401 포스트오피스박스 4220
니달렌니코베이언 1-2 아머샴 헬스 에이에스
- (74) 대리인
주성민, 장수길

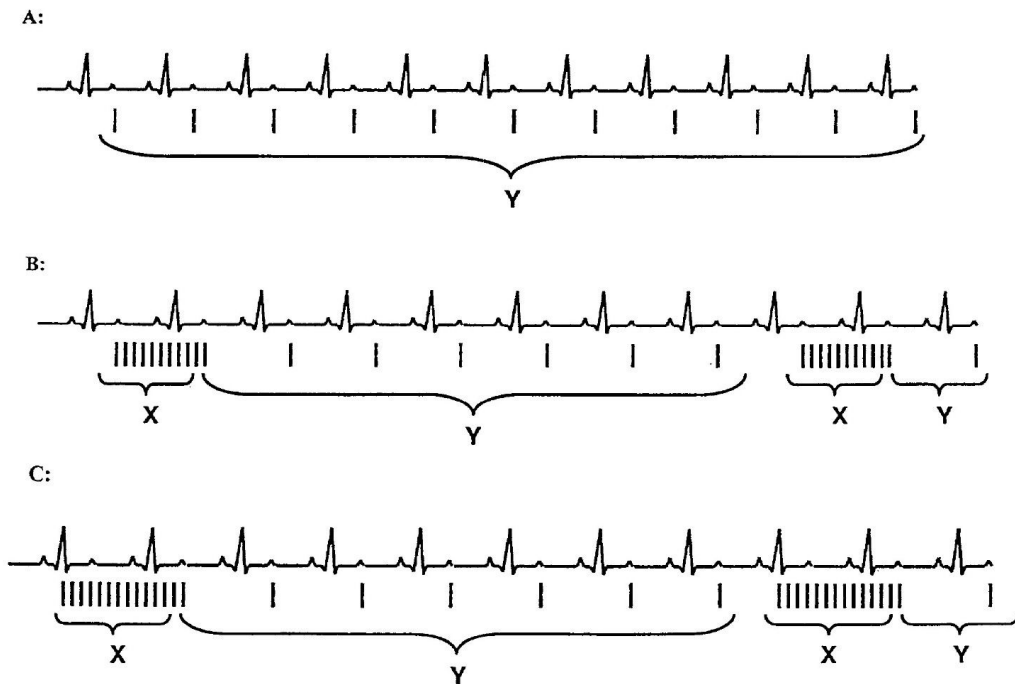
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 초음파 조영 물질

(57) 요약

본 발명은 심근 촬영을 위한 트리거형 초음파 촬영 방법으로서, 심장 부정맥 발생의 위험을 최소화하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 심근 관류 평가 방법에 관한 것이다. 분해 펄스는 심장의 불응기에 속하도록 트리거링되고, 촬영 펄스는 ECG 사이클 중 임의의 소정 시점에, 바람직하게는 심장 수축 말기 동안에 트리거링된다.

대표도



특허청구의 범위

청구항 1

인간 또는 인간 이외의 동물 피검체(subject)의 심장에 대한 트리거형 초음파 촬영(triggered ultrasound imaging)에 사용하기 위한 초음파 조영 물질(ultrasound contrast agent)로서,

상기 초음파 조영 물질은, 상기 피검체에 투여되고, 상기 심장의 불응기(refractory period)에 속하도록 개시되는(initiated) 하나의 고에너지 초음파 펄스에 의해 변형되는 초음파 조영 물질.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 고에너지 초음파 펄스가 반복되어 펄스들의 시퀀스가 형성되고, 상기 펄스들의 시퀀스는 상기 시퀀스의 제 1 펄스가 상기 심장의 불응기에 속하도록 개시되는 초음파 조영 물질.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 제1 고에너지 초음파 펄스는 상기 심장의 심전도(ECG)의 Q-R-S 인터벌에 속하는 초음파 조영 물질.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 제1 고에너지 초음파 펄스는 상기 심장의 심전도의 R-파와 일치하는 초음파 조영 물질.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 고에너지 초음파 펄스 또는 상기 펄스들의 시퀀스 이후에 저에너지 촬영 펄스(low-energy imaging pulse)들이 또한 개시되는 초음파 조영 물질.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 저에너지 촬영 펄스들은 상기 심장의 심전도의 T-파 또는 그 근처에서 개시되는 초음파 조영 물질.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

분해-워시-인 촬영(destruction-wash-in imaging), 트리거형 보충 촬영(triggered replenishment imaging) 및 실시간 관류 촬영(real-time perfusion imaging) 중에서 선택되는 초음파 기법이 이용되는 초음파 조영 물질.

청구항 8

심근 관류 평가에 이용되는 제1항 또는 제2항의 초음파 조영 물질.

명세서

기술분야

본 발명은, 심장 부정맥을 일으킬 위험이 최소화된, 초음파 조영 물질을 투여하여 인간이나 인간 이외의 동물의 심장을 촬영하는 트리거형 초음파 촬영 방법에 관한 것이다. 나아가, 본 발명은 심근의 관류를 평가하는 방법에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 분산되어 있는 가스 미세 기포들을 포함하는 조영 물질은 미세 기포의 낮은 밀도와 압축 용이성으로 인하여 특히 효과적인 초음파 후방 산란 물질이라고 잘 알려져 있다. 예컨대 W097/29783은 그와 같은 미세 기포 분산에 관하여 개시하고 있다. 적절하게 안정되어 있다면, 미세 기포들은 종종 매우 적은 양으로도, 예컨대 혈관계와 조직 미세 맥관조직의 매우 효과적인 초음파 시각화를 가능하게 할 수 있다.
- [0003] 다음 특허 문서들은 조영 물질의 분해를 수반한 초음파 촬영에 관한 것이다.
- [0004] US-A-5425366에는 미세 미립자로 이루어진 소정 타입의 초음파 조영 물질, 예컨대 가스-포함 폴리머 미세 캡슐 등이, 실제로는 움직임이 없음에도 불구하고, 예컨대 세망내피계에 의한 흡수의 결과로서, 컬러 도플러 기법에 의하여 시각화될 수 있다는 내용이 개시되어 있다. 컬러 도플러 검사와 관련된 비교적 높은 초음파 분해 (insonication) 에너지 레벨은 미세 미립자들을 파괴시키고, 이로써 "음향 자극형 음파 방출(acoustically stimulated acoustic emission)"이라고 기술된 도플러-감응성 신호 생성을 야기하게 된다는 내용이 제시되어 있다. 이러한 기법은 본래 움직임이 없는 조영 물질 미세 미립자들의 검출과 전적으로 결부되어 있으므로 본질적으로 이를 관류 속도 측정에 적용할 수는 없다는 것을 알 수 있다. 트리거링 기법은 개시되어 있지 않다.
- [0005] WO 98/47533은 초음파에 의하여 유도된 조영 물질의 분해 또는 변형을 수반하는 초음파 촬영이 조직의 관류 측정 제공에 이용될 수 있다는 점을 알아낸데 기초하고 있다. 예컨대 분해 위시-인 촬영(destruction wash-in imaging:DWI), 관류 촬영(perfusion imaging) 또는 트리거형 보충 촬영(triggered replenishment imaging:TRI) 등의 다양한 이름으로 알려져 있고 때로는 플래시 촬영이라고도 불리는 상기 문서에 개시된 방법은 제1 고에너지 초음파 펄스 또는 일련의 펄스를 이용하여 대상 영역 내에서 인식될 수 있는 정도의 양(amount)의 조영 물질을 분해하거나 인식 가능할 정도로 변형시키지만, 후속 고에너지 펄스를 이용해서 제1 검출 시퀀스로부터 제거되어야 하는 배경 신호를 검출해내는 것이 아니라, 후속 저에너지 펄스를 이용해서 "신선한" 즉 변형되지 않은 조영 물질(및 그에 따른 혈액)을 검출해낸다. 이는 대상 영역 내의 국부적 혈관 상태와 관련하여 혈관의 혈액 부피 분율, 평균 도파 시간 및 조직 관류 등의 파라미터 관정을 가능하게 한다. 최초의 고에너지 펄스(들)가, 예컨대 엄격하게 정의된 대상 영역에서 검출 가능한 조영 물질을 소거하는데 이용되어, 그 후 맨 앞부분이 선명하게 나타나는 조영 물질(이는 초음파 촬영에 의해서 쉽게 검출 가능하고 정량화 가능함)이 그 대상 영역으로 흘러들어가게 된다. WO 98/47533은 조직 관류 측정을 위하여 초음파에 의해서 유도되는 조영 물질의 분해나 변형에 관한 여러 기법들 중 하나로서 ECG 트리거링을 언급하고 있으나, 그 이외 어떠한 추가적 설명도 제시하고 있지 않다.
- [0006] DWI, TRI 또는 관류 촬영을 할 수 있는 초음파 기계는 제1 고에너지 초음파 펄스 또는 그와 같은 일련의 펄스들, 즉 높은 기계적 인덱스(MI)를 갖는 분해 펄스를 이용하여, 예컨대 심근에서 조영 미세 기포를 분해한 다음, 저에너지 펄스(저 MI)를 이용한 촬영에 의해서 심근 내 미세 기포의 위시-인을 명시한다.
- [0007] 일반적으로, 관류 촬영에 이용되는 초음파 펄스들이 트리거링되면, 혈관계 내에서 초음파 조영 물질을 분해하거나 또는 촬영하기 위한 이산적 단일 펄스들 또는 펄스 시퀀스의 생성이 야기된다. 기술적으로, 트리거형 촬영은 초음파 기계가 심장의 ECG(심전도)나 그와 유사한 심장 동기 신호, 또는 클럭 신호에 의해 동기화되고, 그에 따라 이산적 단일 펄스들 또는 펄스 시퀀스의 개시를 위한 트리거링 신호를 공급하는 기법이다. ECG 신호가 트리거링 리듬으로 이용되는 경우, 단일의 또는 소정의 적은 수의 초음파 펄스 또는 프레임(들)이 그 ECG 사이클에 있어서 미리 정해진 동일한 위상에서, 매 심박동마다(트리거 인터벌 1:1) 또는 매 n번째 심박동이라는 지정된 인터벌(트리거 인터벌 1:n)마다 얻어진다. 매 n번째 심박동마다 트리거링되는 모든 초음파 펄스들이 동일한(고)에너지 레벨에 해당하는 경우(일반적으로는 단지 하나의 펄스임), 그와 같은 트리거링 기법은 트리거형 인터벌 시퀀싱(triggered interval sequencing:TIS)이라고 불린다. 그러므로 TIS에서는 촬영 펄스가 또한 분해 펄스이며, 양자 모두 동일한 고에너지 레벨 펄스를 이용한다. TIS는 ECG 사이클에서 임의의 주어진 지점에서 이용될 수 있지만, 대개는 심장 수축 말기 동안 시작된다. 트리거 인터벌을 변화시키면서 전체 심근 영역으로 최대량의 조영 물질이 "리턴(return)"하기 이전에 필요로 되는 그 트리거 인터벌들에 있어서의 지역적 차이에 관하여 관찰함으로써 심근 관류가 평가된다. 정상적 관류가 일어나는 지역에 비하여 감소된 관류가 일어나는 심근 영역에서는 보다 긴 트리거 인터벌이 필요로 될 것이다. 분해 펄스와 촬영 펄스가 똑같이 높은 기계적 인덱스를 갖는다면 많은 양의 미세 기포 분해로 인하여 조영 물질 구성(build-up)의 촬영이 불가능하게 된다. 전체 초음파 펄스가 분해 펄스 및 촬영 펄스 양자 모두로 기능하므로, 그 결과 임상적 TIS 촬영 절차 동안 고에너지 트리거형 촬영 펄스의 수가 높아지고, 이는 심실성 조기 박동(ventricular premature beat:VPB)을 일으킬 위험을 높이게 된다. 매 n번째 심박동에서 제1 고에너지 펄스 또는 펄스 시퀀스가 분해 촬영 시퀀스 부분을 이루

고, 그 뒤로 n-1회까지의 심박동 동안에는 매 심박동마다 저에너지 단일 펄스가 이어지는 경우, 그러한 트리거링 기법은 트리거형 보충 촬영(TRI)이라 불리며, 대체로 WO 98/47533에 개시되어 있다. 고에너지 분해 펄스가 매 n번째 심박동시에만 트리거링되므로, 임상적 TRI 절차 동안 고에너지 트리거형 촬영 펄스의 수는 임상적 TIS 촬영 절차 동안에 비해 훨씬 낮아진다. 트리거링 기법과 무관하게, 통상적으로 제2의 고조파나 펄스 반전이나 소정의 기타 비선형 촬영 기법이 트리거형 촬영(TIS 및 TRI) 동안 이용된다.

[0008] 심리듬은 수축기와 이완기로 나뉜다. 수축기는 심실이 수축하는 주기를 나타내고, 반대로 이완기는 심실이 이완되고 팽창하여 혈액으로 채어지는 주기를 나타낸다. 이완 말기(end-diastole) 중에는 심방이 수축하여 심장을 채운다. ECG 신호의 P파는 심방 수축 및 이완 말기를 나타낸다. ECG 신호의 R파는 수축 초기에 심실 수축의 시작을 나타낸다. 그 R파는 초음파 기계에 의하여 지속적으로 가장 쉽고 가장 많이 인식되는 진폭이고, 초음파 지연(R파에 관한 초음파 트리거 시간)을 조정함으로써, 실제 트리거 지점은 ECG 사이클의 임의의 지점에서 그 길이 전체에 걸쳐 조정될 수 있다. 트리거 지연이 의도된 값으로 일단 조정되면, TIS 및 TRI 모두가 전체 트리거형 펄스에 대하여 동일한 트리거 지연을 이용하고, 이는 본 발명과 비교할 때 중요한 차이일 수 있다. 사람에게 있어서, 수축 말기 트리거형(end-systolic triggered:EST) 촬영은, 대체로 R-파 이후 약 300msec의 T-파에서의 트리거링을 이용하고, 최대 수축 상태 동안 심장을 촬영한다. 이완 말기 트리거형(end-diastolic triggered:EDT) 촬영은, 대체로 P-파에서의 트리거링을 이용한다. ECG 사이클에 있어서 이 위상 동안 심장이 최대 수축되기 때문에, 대부분의 경우 트리거형 촬영 동안 임상적으로 EST가 이용된다. 그러므로 EST 동안 심장의 보다 많은 부분이 촬영 섹터에 들어가게 될 것이고, 심근이 가장 두꺼워지며 심실 내의 음영 정도가 최소화된다. 심근 관류를 촬영하기 위해서는, 새로운 미세 기포의 위시-인이 관찰될 수 있기 이전에 그 심근에 존재하는 조영 물질이 분해되어야 한다. TIS 및 TRI 양자 모두에 있어서, 가스 미세 기포의 분해는 고에너지 초음파 펄스(고 MI)를 필요로 하고, 고 MI가 이용되면, 트리거링과 관련하여 심장 부정맥, 예컨대 심실 조기 박동(VPB) 등이 발생할 수 있다. 트리거-유도형 부정맥은 주로 심장 수축 말기 트리거링 동안(이는 또한 조영 물질 투여 동안의 영상과 가장 관련있는 ECG 사이클 중의 시간임) 발생한다.

[0009] 일반적으로, 트리거형 초음파 촬영은 가스 미세 기포에 대한 초음파 분해를 최소화하고 생체 촬영(live imaging) 동안에 비해 용이하게 심근 조영 물질 위시-인의 시각적 판단을 형성하기 위하여 주로 이용된다. 생체 촬영 동안, 기준선 조영에 있어서의 변화는 대개 위시-인 동안의 조영 구성에 비해 더 높고, 따라서 생체 촬영은 심근 관류의 평가에 거의 유용하지 않다. 초음파 조영 물질의 촬영 동안에 이용되는 촬영 모드, 예컨대 제2 고조파, 펄스 반전, 초-고조파 및 전력 변조 등은 가스 미세 기포의 비선형 특성을 이용한다. 그러나, 제2 고조파, 펄스 반전 및 초-고조파 촬영은 보다 낮은 송신 주파수를 이용하기 때문에, 종종 미세 기포에 대해서 표준 B 모드 촬영에 비하여 상당한 기계적 인덱스만큼 더 파괴적이다.

[0010] 일부 초음파 트리거링 방법들이 2000 IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings, 1911-1915, 2000에서 Gardner 등에 의하여 개시되어 있다. R-파-트리거형 촬영에 관하여 언급하면, 초음파 펄스의 실제 트리거링과 촬영은 ECG 사이클의 R-파에서 이루어지지 않지만, 초음파 기계는 R-파를 검출하고 그 R-파 이후 지정된 시간에 영상이 획득된다. 페이퍼 상의 모든 트리거링은 수축 말기에 이루어진다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 심근에 대한 트리거형 초음파 촬영은 J Am Soc. Echocardiogr. 13:288-294, 2000에서 Van der Wouw 등에 의하여, 그리고 European Heart Journal 20:683, 1999에서 Van der Wouw 등에 의하여 개시되어 있다. Van der Wouw 등은, 트리거형 인터벌 시퀀싱(TIS) 기법과 초음파 조영 물질 투여를 이용하는 초음파 촬영 동안 인간과 동물에 있어서 트리거-관련 심실 조기 박동(VPB)이 발생할 수 있다는 점을 보고하고 있다. Van der Wouw 등은 EST 촬영(T-파 말기에서의 트리거링) 동안의 VPB를 보고하지만, EDT 촬영(P-파부터 ECG의 첫번째 편향(Q-파)까지의 인터벌에서 트리거링) 동안에는 인간에게서 어떠한 VPB도 관측되지 않는다. EST는 앞서 기술된 관류 촬영을 위한 바람직한 선택 사항이다. 그러므로 Van der Wouw에 의하여 이용된 이완 말기 트리거링 방법은 관류 데이터를 획득하기 위한 적합한 선택 사항은 아니다. 본 발명은 이러한 제약 사항을 갖지 않는다.

[0012] 관상 동맥 질병에 대한 평가, 특히 조직 관류의 측정을 더 잘 할 수 있게 하는 방법이 필요로 된다. 단위 조직량마다의 혈류 측정은, 예컨대 동맥 협착증 결과에 의한 것과 같은 저관류 영역 검출에 있어 중요하다. 협착 동맥에 의하여 혈액이 공급되는 임의의 심근 영역을 식별하기 위해서는 심장 관류 측정이 특히 중요하다. 본 발명은 심근 촬영, 특히 관류 평가를 위한 초음파 촬영 트리거링 방법에 있어서 초음파 조영 물질, 즉 확산 미

세 기포의 이용에 관한 것이다. 이를 달성하기 위해서는, 부정맥을 야기하지 않는 방법을 제공하도록 초음파 촬영 기법을 정의하고 정제하는 것이 중요하다. 부정맥의 위험을 피하거나 최소화하는 심근의 트리거형 초음파 촬영 방법이 탐구되어 왔다.

과제의 해결 수단

[0013] 다음의 본 발명은 심장 부정맥, 예컨대 VPB가 최소화되는 심장 촬영을 위한 트리거형 초음파 촬영 방법을 제공한다. 놀랍게도 초음파 조영 물질이 투여된 인간이나 인간 이외의 동물 피검체의 심장에 대한 트리거형 초음파 촬영 방법이 유용하다는 점이 밝혀졌는데, 이 방법에서는 심장의 불응기에 속하도록 하나의 고에너지 초음파 펄스가 개시된다(initiated). 본 발명에 따르면, 고에너지 레벨의 고에너지 초음파 펄스 또는 펄스 시퀀스가 수축 초기에 트리거링된다. 저에너지 촬영 펄스는 수축 말기에 가장 잘 트리거링된다.

발명의 효과

[0014] 본 발명의 주요 이점은, 본 발명에 따른 분해 펄스의 심장 수축 초기 트리거링이 VPB 등의 부정맥을 야기하지 않는다는 점이다. 심장 수축 초기 분해 펄스는 이후 심장 수축 말기 촬영 펄스의 유효성에 영향을 미치지 않으며, 낮은 에너지를 필요로 하기 때문에 VPB를 야기하지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 세포막을 가로지르는 전위 변화를 기록한 심근막 활동 전위를 도시한 도면,
 도 2는, 심장의 ECG와 관련하여, 트리거형 인터벌 시퀀싱(TIS) 촬영을 이용하는 경우, 개에게 초음파 조영 물질을 주입한 동안 R-파 이후의 상대적 트리거 지연의 함수로서 VPB의 빈도(y)를 도시한 도면,
 도 3 및 도 4는, 기존의 트리거링 기법과 본 발명에 따른 부정맥을 일으키지 않는(non-arrhythmogenic) 분해-워시-인 촬영(Destruction-Wash-in Imaging:DWI)/트리거형 보충 촬영(Triggered Replenishment Imaging:TRI) 및 실시간 관류 촬영(Real-Time Perfusion Imaging:RTPI) 기법에 관한 그래픽 표식을 제공하는 도면,
 도 5는 비디오테이프로부터 캡처된 ECG-트레이스의 일예를 도시한 도면,
 도 6은 초음파 조영 물질이 투여된 개를 TIS 촬영하는 동안에 디스플레이되는 MI(x)의 함수로서 VPB의 빈도(y)를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 발명의 하나의 특성에 따르면 초음파 조영 물질이 투여된 인간이나 인간 이외의 동물 피검체의 심장에 대한 트리거형 초음파 촬영 방법으로서, 심장 불응기에 속하도록 하나의 고에너지 초음파 펄스가 개시되는(initiated) 방법이 제공된다.

[0017] 본 발명의 바람직한 실시예에서는, 고에너지 초음파 펄스가 반복되어 하나의 펄스 시퀀스를 이루는데 그 펄스 시퀀스의 제1 시퀀스가 심장의 불응 주기에 속하도록 개시된다.

[0018] 본 방법이 수행되면, 초음파 조영 물질을 피검체에 투여하여 그 조영 물질이 혈액 저류에 균일하게 분산되도록 하고, 예컨대 심장이나 심장의 대상 영역으로 방향 설정된 초음파 변환기로부터의 초음파 방출 대상이 되도록 함으로써 순환하는 조영 물질을 분해하거나 크게 변형시킨다. 초음파 방출을 갑자기 멈추게 되면 추가적 조영 물질이 워시-인됨에 따라 실질적으로 선명한 볼러스 전면(sharp bolus front)이 제공될 것이며, 이는 관상 동맥의 관류 평가에 이용될 수 있다. 관류는 조직 중량 및 단위 시간마다 혈액 부피의 측정치라고 정의될 수 있다. 국부적 관류의 정도는 새로 생성된 볼러스 도달시 각기 다른 조직 영역에서의 조영 효과의 시간적 진행을 모니터링함으로써 평가될 수 있다. 관류가 높은 조직 영역으로의 조영 물질 도달은 상대적으로 관류가 낮은 영역에 보다 더 먼저 발생할 것이 예상된다.

[0019] 심장 조직은 기본적으로 심박동기 셀(pacemaker cell)들과 정상 심근 셀들로 분리될 수 있다. 심근 셀의 내부는 대개 외부 환경에 비하여 전기적으로 음성이어서, -80 내지 -90mV의 휴면 막전위(resting membrane potential:RMP)를 갖고, 탈분극시 순간적으로 20 내지 30mV로 증가한다(도 1). 외부(전기) 자극에 의하여 흥분되지 않았다면, 정상 심근 셀들에 있어서는, 탈분극 동안 RMP의 증가가 매우 느리게 나타나서 실제 거의 안정한 상태가 되는 반면, 심박동기 셀들에 있어서는 RMP가 자동으로 증가하여 약 -60mV의 임계 전위(TP)에 도달하면, 그 셀들이 탈분극된다. 20-30mV의 세포막 전위로 탈분극된 이후, 도 1에 도시된 바와 같이 그 막전위는 4

위상에 걸쳐 RMP까지 감소한다. 이 도면은 근육 세포 내에 전극을 배치하고 시간 경과(초)에 걸쳐 세포막에서 발생하는 전위 변화(밀리볼트)를 기록함으로써 측정된 심근 세포막 전위를 도시한 도면이다. 탈분극 이후의 편평기, 즉 위상 1에서, 세포막 전위는 크게 변화되지 않고, 위상 2 동안 느린 감소가 시작된다. 세포막 전위는 위상 3에서 더 감소하고, 위상 4에서 정상 RMP를 다시 획득하기에 앞서서 임계 전위(TP)를 통과하게 된다. 위상 1, 2 및 3을 거쳐, TP를 통과하기까지, 심근 조직은 어떠한 외부 자극에 대해서도 불응성이지만, TP를 통과한 때부터 위상 4에서 휴지 세포막 전위가 다시 획득되기까지의 시간은 상대적으로 불응성이어서 자극이 충분히 높다면 흥분 상태가 될 수도 있다. 도 2에 도시된 ECG 사이클을 참조하면, 정상 ECG 사이클 동안, P-파는 심방의 탈분극을 나타내고 P-파와 R-파 사이의 등전 주기(isoelectric period)는 방실 결절을 통한 심방 임펄스의 지연 통과(delayed passage)를 나타낸다. 심실 탈분극은 Q-, R- 및 S- 파로 표시되는 3개의 주요 위상으로 구성된다. Q-파는 심실 탈분극의 제1 위상(심실 격막의 중간 부분과 꼭대기 부분)을 나타내고 R-파는 양 심실의 심외막(심벽)에 대한 푸르키네 섬유와 심내막하 종단부로부터의 전기 임펄스 전파를 나타낸다. S-파는 심실 기부의 근육 섬유의 탈분극을 나타내고 T-파는 심근 셀의 재분극 동안의 이온 변이를 나타낸다.

[0020] 전술한 단일 심근 셀의 막전위 특성이 심장에 적용되는 경우, 심실은 탈분극과 탈분극 이후 당장의 시간에는 외부 자극에 불응성이다. 따라서 임계 전위가 다시 얻어지기까지 Q-R-S 인터벌과 그 이후 짧은 주기는 심장의 불응 주기가 된다. 도 2에서, 이러한 불응 주기가 A로 표시된다. 이러한 불응 주기 동안 고에너지 레벨의 펄스가 개시되는 초음파 트리거링 방법을 이용하는 것은, 임의의 심실 조기 박동의 초래를 피하거나 최소화할 수 있으므로 바람직하다. 심장 수축 초기(도 1에서 A로 표시됨) 동안의 초음파 고에너지 펄스 트리거링은 Van der Wouw 등에 의하여 제시된 심장 이완 말기 트리거링과 근본적으로 다르고, 이는 ECG 사이클의 상이한 부분이기 때문이며 Van der Wouw에 의하여 이용되는 분해 펄스가 촬영 펄스로도 기능하기 때문일 뿐만 아니라, 특히 (심장 이완 말기 동안이 아니라) 심장 수축 초기 동안 심실은 외부 자극에 불응성이기 때문이다.

[0021] 놀랍게도 분해 펄스 시퀀스의 펄스 길이, 에너지 레벨, 길이, MI, 또는 프레임 속도보다는 그 분해 펄스나 펄스 시퀀스의 개시 시간이 심실 조기 박동 초래 여부를 결정한다는 점이 알려져 있다.

[0022] 본 발명의 바람직한 실시예에서 고에너지 펄스 또는 펄스 시퀀스는 불응 주기, 즉 Q-R-S 인터벌 초기에 개시된다. 또한, VPB를 피하도록, 펄스 시퀀스는 개시(initiation) 이후 제1, 제2 또는 임의의 추후 심장 수축 말기 바로 전까지 지속되어야 한다.

[0023] 고에너지 펄스가 적용되어 초음파 조영 물질을 분해하거나 크게 변화시킨다. 바람직하게는 제1 고에너지 초음파 펄스는 심장의 ECG의 R-파와 동시에 인가되고 보다 바람직하게는 고에너지 펄스가 ECG 사이클 전체에 걸쳐 지속된다. 보다 바람직하게, 고에너지 펄스 시퀀스는 ECG의 T-파 바로 전에 중단되도록 심박수에 따라 조정되어야 하고, 보다 바람직하게는 바로 다음 ECG 시퀀스의 T-파 바로 전에 중단되어야 한다. 이는 분해 펄스의 끝에서부터 조영 물질 워시-인 촬영이 개시되기까지 조영 물질 미세 기포들의 유입을 최소화할 것이다.

[0024] 고에너지 펄스의 시퀀스가 중단됨과 동시에, 바람직하게 후속 저에너지 촬영 펄스들이 개시된다. 본 실시예에서는 저에너지 펄스가 바람직하게 T-파에서 개시된다. 기술된 바와 같이, 트리거형 촬영 펄스는 심장 수축 말기(EST)에 속해야 하지만, 이들은 트리거-관련 VPB가 관측되는 최저 (초음파) 에너지 레벨보다 훨씬 낮은 초음파 에너지 레벨을 이용하므로, 심리듬(cardiac rhythm)에 대해 어떠한 영향도 미치지 않는다. R-파에서 개시된 고에너지 분해 펄스 다음으로 그 다음 T-파에서 개시된 저에너지 촬영 펄스가 이어진다. 바람직하게 촬영 펄스는 T-파에서 개시되지만, ECG의 다른 지점에서 개시가 이루어질 수도 있다. 그런 다음 그 동일한 임의의 지점에서 분해 펄스가 중단되어야 한다. 바람직하게 촬영 펄스는 고에너지 펄스 바로 다음이나 그 다음 1회의 심박동 경과 후 첫번째 T-파에서 개시된다. 도 3c에 도시된 바와 같이, 그러한 촬영 펄스는 매 심박동마다 트리거링될 수도 있고, 도 4e에 도시된 바와 같이 지속적일 수도 있다. 관류를 평가하기 위해서는 바람직하게는 일련의 영상을 관찰할 것이지만, 단일의 특징적 관류 영상도 가능하다.

[0025] 초기 초음파 분해 펄스의 에너지 레벨은 높고 펄스들은 촬영 평면에 존재하는 조영 물질을 분해하거나 변형시키기에 충분히 높은 에너지 레벨 또는 MI를 가져야 한다. 이러한 MI 레벨은 이용되는 조영 물질과 촬영되는 피검체에 따라 변화할 것이지만, 대개 MI는 적어도 0.2-1.9일 것이고, 바람직하게는 0.7-1.4 사이의 값일 것이다. 촬영 펄스의 에너지 레벨은 낮아야 하고 펄스들은 조영 물질을 분해하지 않거나 최소한만을 분해하여 이를 촬영할 만큼 충분히 낮은 기계적 인덱스를 가져야 한다. MI 레벨이 또한 물질간에 달라질 것이지만, 그 레벨은 대개 0.05-1.0, 바람직하게는 0.1-0.6 사이의 값일 것이다.

[0026] 분해 펄스는 촬영 평면에서의 조영 물질을 분해 또는 변형할 수 있을 만큼 충분히 오랫동안 인가되고 첫번째 저-에너지 촬영 펄스에 대해 가능한 가까이에서 종료되어야 한다. 이는, 하나의 단일 초음파 프레임으로부터 수

초에 이르는 임의의 지속 시간일 수 있다. 분해 펄스는 대개 스캐너 정규 프레임 속도로 전송될 것이지만, 일반적으로 이들 영상의 정보는 폐기되기 때문에 영상 품질을 희생시켜 프레임 속도가 증가될 수 있다. 분해 펄스의 길이가 또한 증가되어 초음파 조영 물질의 분해를 향상시킬 수 있다.

[0027] 최소의 분해 펄스가 불용 주기, 예컨대 Q-R-S-인터벌 내에 속하거나, ECG의 R-파와 동시에 인가된다는 전제 하에, 임의의 초음파 트리거링 방법도 이용될 수 있다. 다음의 촬영 모드, 즉 기본(B-모드), 제2(또는 임의의 더 높은) 고조파, 저조파, 간섭성 조영 촬영(coherent contrast imaging), 간섭성 펄스 시퀀싱, 펄스/위상 반전, 초고조파, 전력 변조, 전력 펄스 반전, 상관 손실 촬영(loss of correlation imaging) 및 전력 조영 촬영 및 이들 기법들로 이루어진 임의의 조합이 이용될 수 있다. 바람직한 기법은 분해-위시-인 촬영(DWI), 트리거형 보충 촬영(TRI) 및 실시간 관류 촬영(RTPI)이다.

[0028] 심근 트리거링 초음파 기법은 3개의 주요 카테고리로 분할될 수 있는데, 이들 모두는 가스 미세 기포 분해를 위한 고에너지 초음파 펄스를 이용한다. 현재 이들 3가지 기법의 이용은 모두 VPB 등과 같은 트리거-관련 부정맥을 야기할 수 있다. ECG 사이클에 따라 TIS 및 DWI/TRI가 트리거링되는 반면, 세 번째 RTPI는 수동으로 트리거링된다. DWI 및 TRI는 비교적 동일한 트리거링 기법이다. 분해 펄스 시퀀스는 비교적 높은 기계적 인덱스를 갖지만, 촬영 펄스는 낮은 기계적 인덱스를 이용한다. 주지의 방법에서는, 분해 펄스 및 촬영 펄스 모두가 ECG 사이클의 동일한 지점, 즉 심장 수축 말기에 트리거링되지만, 분해 펄스와 촬영 펄스의 트리거 지연은 서로 다를 수 있다. 분해 펄스와 촬영 펄스의 트리거 인터벌은 가변적이어서, 분해 펄스 시퀀스의 일반적 트리거 인터벌은 약 1:8-1:20이지만, 촬영 펄스는 매 심박동마다(1:1) 트리거링된다. DWI/TRI 동안에는 ECG 사이클의 소정 시간에 개시된 고 MI의 분해 펄스들로 이루어진 초기의 연속 시퀀스가 미세 기포와 심근 조영 물질을 분해한다. 그 다음 매 심박동마다의 EST 촬영에 의하여 저 MI에서 가스 미세 기포 조영 물질의 위시-인이 촬영된다. 따라서 임상 절차 동안 고 MI EST 분해 펄스 시퀀스의 수는 DWI/TRI의 경우 TIS에 비하여 크게 낮아진다. 그러나, 주지의 방법에서는 DWI/TRI의 분해 펄스 시퀀스가 촬영 펄스와 같이 심장 수축 말기 동안 개시되므로, 각 분해 펄스 시퀀스의 제1 펄스 동안 트리거-관련 부정맥의 가능성이 존재한다. 실시간 관류 촬영(RTPI)은 높은 기계적 인덱스 분해 펄스의 시퀀스에 뒤이어 낮은 기계적 인덱스에서의 연속 촬영이 이루어지는 기법이다. 조작자는 ECG 사이클 동안 무작위로 임의의 주어진 시간에 수동으로 분해 펄스를 개시한다. 심장 수축 말기 동안의 개시가 트리거-관련 부정맥을 야기할 수 있다.

[0029] 기존의 초음파 트리거링 기법, 그리고 특히 TIS 기법과, DWI/TRI 및 RTPI 모두는, 가스 미세 기포 조영 물질이 주입된 상태로 심장 촬영에 이용되는 경우 트리거-관련 심실 조기 박동(VPB) 및 기타 부정맥을 야기할 위험을 가지고 있다. TIS 기법을 이용한 초음파 촬영 동안 인간과 동물에 있어서의 트리거-관련 심실 조기 박동(VPB)이 문헌으로 보고된 바 있으며 이들 발견은 다양한 동물 종들에 대해 수행된 실험에 의하여 확인되었다. 도 2는, TIS 기법과 P3-2 변환기, MI 1.3을 갖춘 Philips HDI 5000 US 기계를 이용하여 초음파 조영 물질

(Sonazoid®)이 주입되어 있는 동안 심실 조기 박동(y) 대 트리거 지연(x)의 확률을 도시한 도면이며, 이에 관한 상세한 설명은 예 1을 참조하기 바란다. 소정의 시간선(대략 800msec)에 있어서, 도면에는 심장의 전형적 ECG가 포함되어 있으며, 이는 사이클을 이루는 각기 다른 파동들을 지정한다. 도면에서는 심실 조기 박동의 확률이 심장 수축 말기, 대략 ECG의 T-파에서 가장 높은 것으로 도시되어 있다. 도 2에 도시된 바와 같이, 대략 0.0-0.2sec의 상대적 트리거 지연, 즉 R-S 인터벌 플러스 재분극을 위하여 필요로 되는 시간이 TIS 동안 아무런 VPB도 야기하지 않지만, 나머지 ECG 사이클(대략 0.25-0.95sec의 상대적 트리거 지연) 동안 그리고 특히 심장 수축 말기(0.25-0.35sec) 동안에는 VPB가 발생한다.

[0030] 또한, 개에게서는, Philips HDI 5000 초음파 기계 및 P4-2 변환기를 이용한 MI 1.2의 분해 펄스에서 심장 수축 말기 트리거형(EST) 분해 위시-인 촬영(DWI) 동안, 매우 드물지만, 분명히 트리거-관련 VPB가 관측되었다. TIS와 DWI/TRI 간 VPB 발생에 있어서의 이러한 차이들 중 일부는 각기 다른 변환기에 의하여 송신된 초음파 속성상 고유한 차이와 관련될 수 있지만, 심장 수축 말기 동안 DWI/TRI 및 RTPI의 고에너지 초음파 분해 펄스가 시작되는 경우 트리거-관련 VPB가 배제되는 것은 아니다.

[0031] 가스 미세 기포 조영 물질이 주입되어 있는 상태에서 DWI/TRI 및 RTPI 촬영이 이루어지는 동안에 트리거-관련 VPB의 발생을 피하기 위하여, 분해 펄스 및 촬영 펄스는 ECG 사이클의 각기 다른 지점에서 개시되어야 한다는 점을 알아내었다. VPB는 심근 가스 미세 기포 농도에 의존하고 최대의 미세 기포 농도 동안 고 MI 분해 펄스 시퀀스에 있어서의 제1 펄스가 유도되므로, 이들 분해 펄스 시퀀스의 제1 펄스들은 대부분 VPB를 유발할 것이다. 지속적 미세 기포 분해로 인하여 펄스마다의 VPB 가능성은 분해 펄스 시퀀스의 매 펄스마다 감소한다.

그러므로 분해 펄스 시퀀스의 길이보다는 그 개시 시간이 VPB가 초래되는지의 여부를 결정한다는 점을 알 수 있다.

[0032] 본 발명에 의하여 제안되는 무-부정맥 트리거링 DWI/TRI 및 RTPI 기법과 비교되는 기존의 기법에 관한 그래픽 표시가 도 3 및 도 4에 도시되어 있다. 이 그래프에서 X는 분해 펄스를 나타내고 Y는 촬영 펄스를 나타낸다. 도 3의 그래프 A는 표준 TIS, 즉 심장 수축 말기 고 MI 트리거링(1:1)을 도시한 것이다. 촬영 펄스는 또한 분해 펄스이다. 심장 수축 말기 동안, 즉 T-파에서 펄스가 인가된다. 도 3의 그래프 B는 고 MI 분해 펄스의 심장 수축 말기 트리거링(1:8) 및 저 MI 촬영 펄스의 심장 수축 말기 트리거링(1:1)을 갖춘 표준 DWI/TRI 기법을 도시하고 있다. ATL HDI 5000 및 Philips Sonos 5500은 양측의 예 모두에 이용될 수 있는 예시적 초음파 기계가 된다. 이와 같은 고 MI 심장 수축 말기 트리거형 기법 양자 모두에 있어서, 부정맥이 발생할 위험이 있다.

[0033] 도 3의 그래프 C는 본 발명에 의한 기법을 도시하고 있다. 무-부정맥 DWI/TRI의, 고에너지 펄스 R-파 트리거링(즉, 심장 수축 초기)(1:8)이 저에너지 촬영 펄스의 심장 수축 말기 트리거링(1:1)으로 이어진다. 이러한 새로운 타입의 무-부정맥 DWI/TRI 기법, 즉 ECG와 관련하여 각기 다른 시점에서의 분해 펄스 및 촬영 펄스의 트리거링은 오늘날 Philips Sonos 5500 초음파 기계에 의하여 기술적으로 가능하다.

[0034] 도 4의 그래프 D는 고에너지 분해 펄스의 임의적 개시와 그에 뒤이은 연속적 저에너지 촬영의 표준 실시간 관류 촬영 기법(RTPI)을 도시하고 있다. ATL HDI 5000이 이러한 기법에 이용될 수 있다.

[0035] 도 4의 그래프 E는 본 발명에 의한 또 다른 기법을 도시하고 있다. 이러한 무-부정맥 RTPI 기법에서는, ECG 사이클에 있어서 임의의 시점에 조작자의 결정에 의한 개시 이후, 고에너지 분해 펄스가 제1 R-파, 즉 심장 수축 초기에 개시되고, 지속적 저에너지 촬영으로 이어진다. X 섹션에서의 제1 라인은 분해 펄스가 아니라 조작자에 의한 개시를 나타낸다.

[0036] 도 3의 C 및 도 4의 E에 도시된 본 발명에 따른 기법들에 있어서, 분해 펄스 및 촬영 펄스가 ECG의 각기 다른 지점에서 개시된다. 고에너지 분해 펄스는 R-파(심장 수축 초기)에서 개시되지만, 저에너지 촬영 펄스는 T-파(심장 수축 말기)에서 개시된다. 도 3의 A, 도 3의 B 및 도 4의 D가 비교를 위하여 도시되어 있다.

[0037] 초음파 조영 물질의 정맥 주사와 데이터 획득 시작 사이의 바람직한 시간 지연(분해/촬영)은 대개 볼러스 주사가 투여된 이후 수 10초 단위이다. 미세 기포의 정맥 주사의 경우, 바람직한 시간 지연은 혈액에 있어서 대체적으로 조영 강화(contrast enhancement)의 정상 상태(steady state)에 도달하는데 필요한 시간이다. DWI/TRI, RTPI 및 TIS 기법 전체에 걸쳐 안정하고 지속적인 미세 기포 농도는 심장 관류에 관한 표지로서 미세 기포 위치-인을 평가하기 위한 필요 조건이다. 그러므로, 미세 기포 농도가 안정하기까지, 일반적으로 미세 기포 주입이 시작된 이후 1-10분 이후, 데이터 획득 시작이 이루어져야 한다.

[0038] 원칙적으로, 조영 물질 성분의 크기와 안정성은, 정맥 주사 이후 그 조영 물질 성분이 폐 모세관들을 통과할 수 있고 심장 및 심근 순환의 좌심실에서의 반응을 생성해 낼 수 있어야 한다는 요구 사항만을 전제로 하여, 임의의 초음파 조영 물질 자유 흐름이라도 본 발명의 방법에서 이용될 수 있다. 미세 기포 분산은, 적절히 안정된 경우, 그 미세 기포의 저밀도 및 압축 용이성에 의해서 특히 효과적인 초음파 후방 산란 물질이 되므로, 가스 미세 기포를 포함하거나 이를 생성할 수 있는 조영 물질이 바람직하다. 생물체 대상에 대해 친화력이 있는 벡터를 포함하는 초음파 조영 물질이 또한 바람직하다. 제한이 아니라 설명을 위한 것으로서, 다음 특허 패밀리, 즉 W097/29783, W092/17212, W097/29782, EP554213, W0-9516467, EP474833, EP619743, US5,558,854 및 W092/17213에 의하여 개시된 초음파 조영 물질들이 본 발명에 의한 방법에서 이용하기에 적절하다.

[0039] 제한이 아니라 설명을 위하여, 본 발명에 따라 이용될 수 있는 초음파 조영 물질의 예로는 Optison®

, Levovist®

, Definity®

, Imagent®

, Sonovue®

, Echogen®

, Sonogen®

및 Sonazoid®

등이 있다.

- [0040] 최초의 초음파 분해 이후 유입되는 조영 물질을 검출하고 정량화하기 위하여, 예컨대 대상 영역 내에서 유입 조영 물질의 시간 관련 측정을 디스플레이하고 이로써 서로 다른 관류 영역 간 구별을 가능하게 하는 관류 관련 영상을 생성하기 위하여 다양한 획득 방법이 이용될 수 있다. 각각의 주사선 분석이나 프레임 단위별 분석으로부터 필요한 영상이 획득될 수 있는데, 전자는 각기 다른 관류 영역을 구별하기에 충분한 수의 샘플을 획득하기 위하여 고속의 관류 영역에서 바람직할 수 있는 반면, 후자는 저속의 관류 영역에서 바람직할 수 있다.
- [0041] 본 발명에 의한 촬영 방법은 심장 관류 측정에 이용될 수 있고, 이는 본 발명의 또 다른 실시예를 구성한다. 본 발명의 트리거형 초음파 촬영 방법에 의하면, 심근 조영 물질 위시-인의 시각적 판단을 용이하게 하는 심근 관류 평가가 심실 조기 심박동을 가져올 위험 없이, 또는 최소한의 위험만으로 수행될 수 있다. 인간이나 인간 이외의 동물 피검체에 있어서 심근 관류를 측정 또는 평가하는 방법으로서 그 피검체에 상당한 양의 초음파 조영 물질을 투여하는 과정과, 심근의 대상 영역에 피검체의 심장 불응기에 속하도록 개시되는 고에너지 초음파 펄스가 인가되도록 하는 과정을 포함하는 방법이 또 다른 실시예가 된다.
- [0042] 그와 같은 심근 관류 평가에 있어서 바람직하게 고에너지 초음파 펄스가 반복되어 펄스 시퀀스를 형성하는데 그 시퀀스의 제1 펄스는 심장의 불응기에 속하도록 개시된다.
- [0043] 기술된 방법에 있어서 초음파 조영 물질의 이용 과정이 본 발명의 또 다른 특징을 이룬다.
- [0044] 하나의 고에너지 초음파 펄스가 심장 불응기에 속하도록 개시되는 방법으로 심근의 관류를 측정 또는 평가하기 위하여 인간이나 인간 이외의 동물 피검체의 혈관계에 투여할 영상-강화 조성물의 제조에 있어서 초음파 조영 물질을 이용하는 것이 또 다른 특징이 된다. 본 발명의 방법에 대해 기술된 실시예들이 그와 같은 특징에 포함된다.
- [0045] 바람직하게, 본 발명에 따른 방법이 수행되기에 앞서서 피검체에 초음파 조영 물질이 사전 투여된다. 본 발명의 또 다른 특징에 의하면, 인간이나 인간 이외의 동물 체내로 사전 투여된 초음파 조영 물질의 초음파-유도형 분해 또는 변형 방법으로서, 그 체내 심장의 대상 영역에, 심장의 불응기에 속하도록 개시되는 하나의 고에너지 초음파 펄스가 인가되게 하고, 부정맥 발생 위험이 최소화된 상태로 조영 물질의 분해나 변형을 가능하게 하는 방법이 제공된다. 그와 같은 방법에는 또한, 반복되는 고에너지 펄스와 초음파 영상 생성을 위하여 그 고에너지 펄스를 뒤잇는 추가 저에너지 펄스를 포함하는, 트리거형 초음파 촬영 방법으로서 기술된 실시예들이 포함된다.
- [0046] 본 발명은 ECG와 관련하여 각기 다른 시점에 높은 기계적 분해 펄스와 낮은 기계적 촬영 펄스의 자동 트리거링을 가능하게 하는 기능을 구현함으로써 기존의 초음파 기계에 속한 소프트웨어를 변형하여 달성될 수 있다. 그와 같은 소프트웨어는 심박동수에 따라 분해 펄스 시퀀스 길이의 박동별 자동 조정을 고려해야 한다. ECG와 관련하여 각기 상이한 시점에 분해 펄스와 촬영 펄스를 트리거할 수 있는 능력은 오늘날 Sonos 5500에 의하여 기술적으로 가능하지만, 분해 펄스 시퀀스 길이는 현재 심박동 변화에 따라 자동으로 조정되지 못한다.
- [0047] 본 발명의 방법을 수행할 경우, 초음파 조영 물질은 볼러스 주사로서 또는 주입 방식으로 투여될 수 있다. 바람직하게 조영 물질은 주입 방식으로 투여된다. 본 발명에 따른 고에너지 펄스를 인가함으로써, 국부적 볼러스 효과가 생성되고, 이는 관류 평가를 가능하게 한다. 추가적인 위시-인 평가 없이 R-파에서 기준선으로 돌아가기 위하여, 분해를 시작하고자 할 경우 볼러스 투여와 함께 본 방법을 이용하는 것에 관심을 가질 수 있다.
- [0048] 본 발명의 바람직한 실시예들이 도시 및 기술되었으나, 당업자라면 본 발명의 원리를 벗어나지 않는 범위에서 변형 및 변경이 이루어질 수 있음을 알 것이다. 앞서의 상세한 설명과 첨부 도면에서 설명된 내용은 제한이 아니라 단지 예로서 제시된 것이다. 본 발명의 실질적 영역은 종래 기술에 기초한 적절한 관점에서 파악하여 다음의 청구범위에 의해서 정의되는 것이다.
- [0049] 예
- [0050] 트리거형 조영 심초음파를 수행할 때 어떤 파라미터가 심장 부정맥 발생에 영향을 미치는지를 더 잘 이해하기 위한 생체 연구가 수행되었다. 성공적 모델이 형성되었고, 각기 다른 초음파 스캐너와 촬영 파라미터들이 테스트

트되었다, 트리거 유도형 부정맥의 위험을 최소화하기 위한 촬영 프로토콜이 제안된다.

[0051]

예 1.

[0052]

이러한 현상을 밝혀서, VPB를 초래하지 않는 트리거형 촬영 프로토콜이 개발될 수 있는지를 살피고자, 트리거형 조영 심초음파(Triggered Contrast Echocardiography:TCE)가 잡종 개들(체중:9-32kg, 평균:22kg)에 대해 이루어졌다. 이 동물들은 펜타닐(fentanyl) 및 펜토바르비탈(pentobarbital)로 마취되었고 실내 공기를 이용한 호흡기를 이용해서 기계적으로 환기되었다. 이러한 프로토콜은 지역 윤리 위원회에 의하여 승인된 것이고 모든 절차는 현행 가이드라인 및 법규에 따라 수행되고 종료되었다.

[0053]

4개의 심장 변환기와 3개의 초음파 스캐너가 이용되었다. 이들 스캐너는 P3-3 및 P4-2 변환기(Andover, MA, USA)를 구비한 Philips HDI 5000, 3V2c 변환기(Mountainview, CA, USA)를 구비한 Siemens Sequoia 512, 그리고 S3 변환기(Andover, MA, USA) Philips Sonos 5500이다. Sonazoid™(Amersham Health)가 주입된 상태에서 다양한 촬영 모드, 즉 다양한 MI 및 트리거링 프로토콜이 테스트되었다. 주입 속도는 시간당 2-5ml Sonazoid™(2-7 배의 임상량)이다. 그와 같은 양은 현저한 음영없이 최대의 조영 강화를 위하여 조정된 것이다. 초점 깊이가 더 짧아진 점과 주입 절차가 변형된 점을 제외하면, 모든 US 기계류와 프로토콜은 임상 설정에서 이용되는 절차와 동일하다.

[0054]

US 기계 상에서 트리거 신호 및 디스플레이를 위하여 선택된 최상의 ECG 리드와 양끝에 표준 3-리드 ECG 커넥션이 배치되었다. 모든 US 영상 및 관련 ECG 트레이싱이 비디오테이프에 연속적으로 기록되었다. 기계적으로 고정된 변환기를 이용해서 흉벽을 통하여 촬영이 수행된다. 촬영 평면은 가로 방향의 중앙 유도선이다. 각 변환기는 제2 고조파 촬영(SHI) 동안 최대의 MI에서 테스트되었고, 심장 수축 말기-매 8번째 심박동시 트리거되었다(TIS 기법). 또 다른 설정 사항으로는 최소 영상 깊이와 단일 초점 4cm 깊이가 있다. S3 변환기를 이용한 SHI에 더하여 초고조파 및 전력 변화가 테스트되었다. SHI에 더해서, P4-2 변환기를 이용하여, 펄스 반전을 포함한 트리거형 보충 촬영(TRI) 프로토콜(분해 펄스 MI:0.8, 1.0 및 1.2, 촬영 펄스 MI:0.4)이 테스트되었다. P3-2 변환기를 이용해서, ECG 컴플렉스의 R-파 이후 트리거 지연, 트리거링 인터벌 및 MI의 변경에 따른 효과와 또한 연구되었다.

[0055]

변환기 설정들은 VPB 빈도 데이터 획득시 25 내지 200 트리거링 포인트 동안 일정하게 유지되었다. 트리거 지연에 있어서 변동 효과를 테스트할 경우 최단 관측 시간이 이용되는데, 하나의 테스트된 설정에서 다음으로 변동이 크지 않기 때문이다(가장 민감한 영역에서 40ms). 변환기들과 촬영 모드들을 비교할 경우 최장 관측 시간이 이용된다.

[0056]

결과:

[0057]

주의깊게 변환기를 배치한 이후에 모든 동물에서 VPB가 관측되었다. VPB 연구에 있어서 최적의 촬영 평면은 해부학적 구조만으로 식별될 수는 없으며, 가장 VPB를 초래하기 쉬운 설정을 이용하여 TCE에 의해서 가이드되어야 한다. 변환기 교체시에는, 촬영 평면에 있어서 변동을 가능한한 최소화하기 위하여 이전에 비디오테입화된 촬영 평면과의 면밀한 비교가 수행되어야 한다.

[0058]

도 5는 비디오테입에서 캡처된 ECG-트레이스의 일례를 도시한 도면이다. VPB는 작은 수직선으로 표시된 트리거 지점 다음 오른쪽의 이상 QRS 컴플렉스(화살표로 표시되어 있음)를 표시한다.

[0059]

도 6은 표시된 MI(x)의 함수로서 VPB의 빈도(y)를 보여주고 있다. HPEN 모드에서 P3-2 변환기에 의한 1:8 ES 트리거링이 이용되었다. 여섯 마리의 동물들로부터 평균이 얻어진다.

[0060]

도 2는 R-파(x) 이후 상대적 트리거 지연의 함수로서 VPB의 빈도(y)를 도시하고 있다. 샘플 ECG-트레이스가 참조를 위하여 그래프 위에 도시되어 있다. R-파 이후의 트리거 지연에 있어서 변동의 효과를 테스트할 경우 관측 시간을 최소화하기 위하여 1:5 트리거링이 이용되었다. 이는 1.3의 MI 및 1:8의 트리거링 인터벌에서 P3-2를 이용하여 네 마리의 동물에서 테스트되었다. 그 결과는(심박동에 의하여 결정된) R-R 인터벌과 관련하여 트리거링 지연의 함수로서 도 2에 플로팅된다. 0은 제1 R-파의 피크를 나타내고, 대략 0.3-0.4가 심장 수축 말기이며 1은 다음 R-파의 피크이다. 각 동물에 있어서 부정맥 빈도는 큰 차이가 있지만, 심장이 불응 위상에 있는 수축 초기(A)에는 어떤 동물도 아무런 VPB를 갖지 않는다는 점을 알 수 있다.

[0061]

어떤 동물에서도 VPB에 따른 이상 반응이 관측되지 않았다.

[0062]

분해 위시-인 촬영:

[0063] 분해 위시-인 촬영이 초음파 조영 물질로의 관류 촬영을 위하여 자주 이용되는 방법이 되고 있으므로, 포지티브 제어로서 P3-2를 이용한 TIS와 함께, P4-2에 의한 TRI 프로토콜이 3 동물에서 테스트되었다. 그 결과가 표 1에 도시되어 있다. TRI 동안 9000을 넘는 분해 펄스 및 68000 촬영 펄스에 의하여 3개의 VPB만이 트리거링되었다. P3-2 변환기를 이용한 TIS가 VPB 빈도에 있어서 2단위만큼 더 높은 값을 제공한다. 모든 트리거링은 심장 수축 말기에 이루어졌다. TIS 기법을 보여주는 도 3의 A와 TRI 기법을 보여주는 도 3의 B를 참조하기 바란다. 도 3의 C에 제시된 바와 같이, 심장 수축 초기 트리거링은 또한 VPB의 수를 줄일 것이다.

[0064]

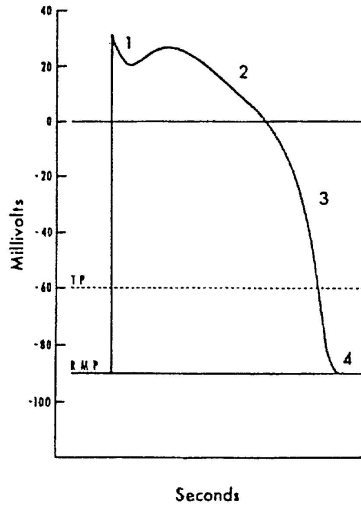
표 1

[0065]

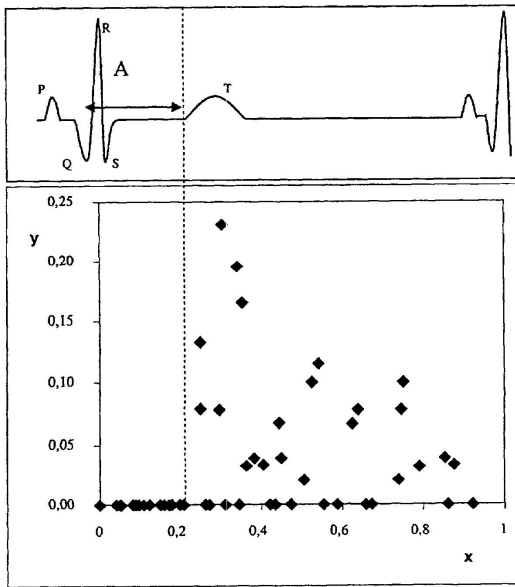
트리거링 기법	변환기	트리거 인터벌	MI	트리거 이벤트 수	VPB 수	VPB/트리거
TRI 분해 펄스	P4-2	1:8	0.8	3155	1	$3.2 \cdot 10^{-4}$
			1.0	3348	0	0
			1.2	3335	2	$6.0 \cdot 10^{-4}$
TIS 촬영 펄스	P4-2	1:1	0.4	68862	0	0
TIS	P3-2	1:8	1.3	544	24	0.044
			1.2	302	14	0.046

도면

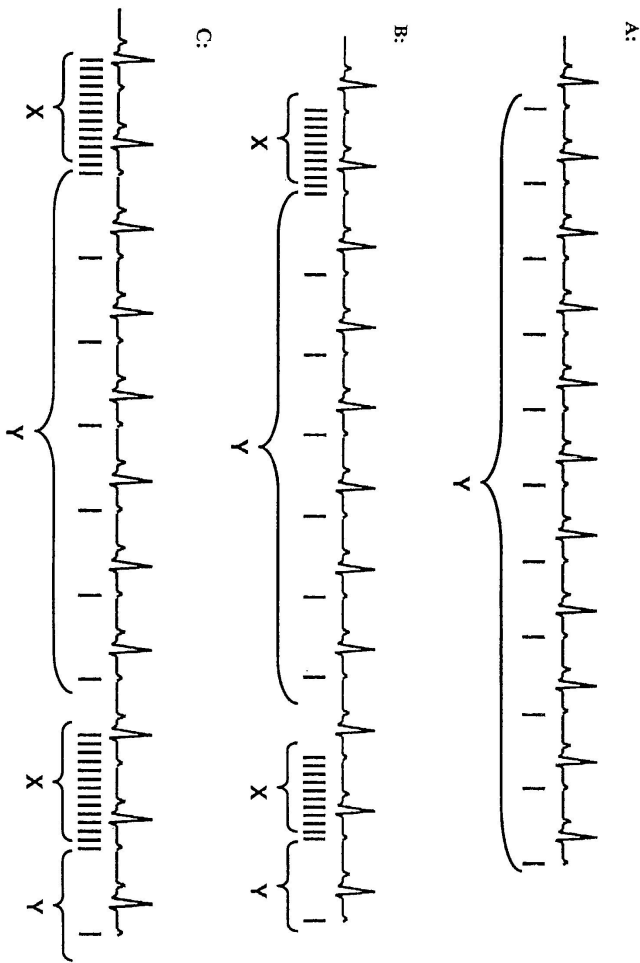
도면1



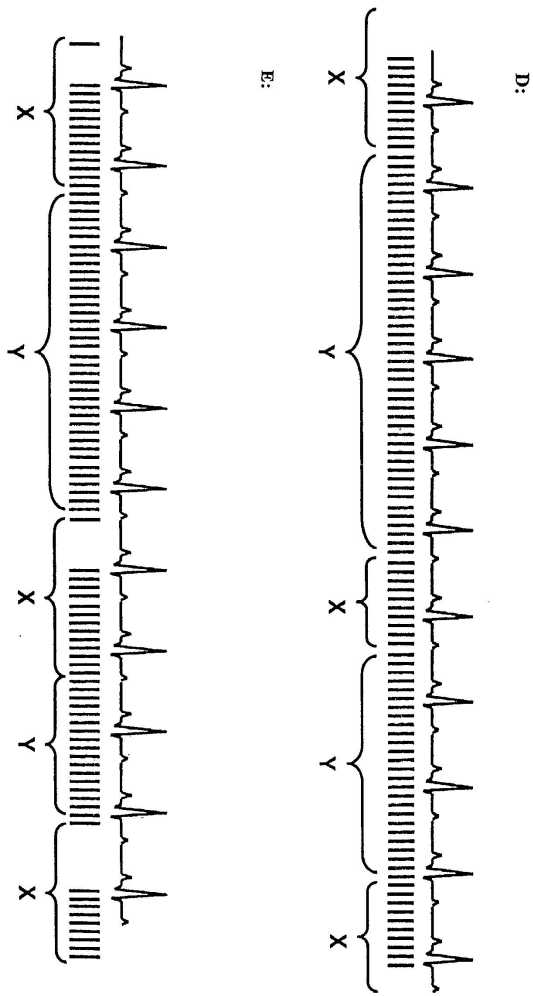
도면2



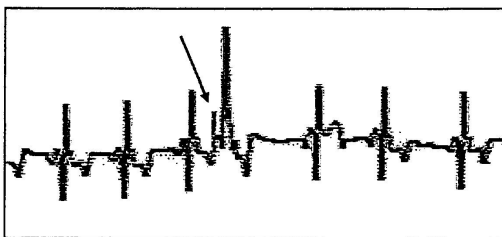
도면3



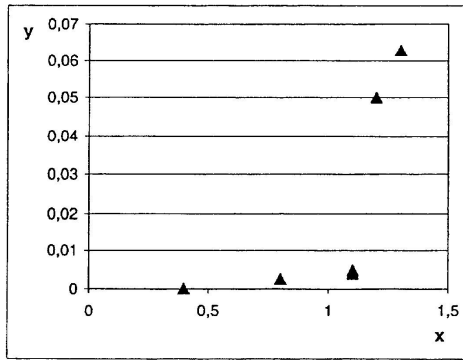
도면4



도면5



도면6



专利名称(译)	超声造影材料		
公开(公告)号	KR1020100119587A	公开(公告)日	2010-11-09
申请号	KR1020107023390	申请日	2003-11-27
[标]申请(专利权)人(译)	通用电气健康护理有限公司		
申请(专利权)人(译)	这个保健售后服务		
当前申请(专利权)人(译)	这个保健售后服务		
[标]发明人	BENDIKSEN RAGNAR 벤딕센래그나 RASMUSSEN HENRIK 라스무센헨릭 OSTENSEN JONNY 오스텐센조니		
发明人	벤딕센,래그나 라스무센,헨릭 오스텐센,조니		
IPC分类号	A61K49/04 A61B8/06 A61K49/00 A61B8/00		
CPC分类号	A61B8/481 A61B8/065 A61B8/0883 A61B8/543		
代理人(译)	Juseongmin Jangsugil		
优先权	20025737 2002-11-29 NO 20034384 2003-10-01 NO		
其他公开文献	KR101280760B1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及用于心肌成像的触发型超声成像方法，以及用于使心律失常风险最小化的方法。特别地，本发明涉及用于评估心肌灌注的方法。触发分裂脉冲属于心脏反射，并且在ECG周期中的任何点触发射击脉冲，优选地在心动周期结束期间触发。

