



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101883608 A

(43) 申请公布日 2010. 11. 10

(21) 申请号 200880118566. 7

代理人 武晶晶 郑霞

(22) 申请日 2008. 10. 01

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61N 5/10(2006. 01)

60/976, 699 2007. 10. 01 US

60/982, 542 2007. 10. 25 US

61/021, 941 2008. 01. 18 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 05. 31

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/011329 2008. 10. 01

(87) PCT申请的公布数据

W02009/045411 EN 2009. 04. 09

(71) 申请人 茵斯派德外科技术公司

地址 美国加利福尼亚州罗斯维尔市

(72) 发明人 肯尼斯·奥斯廷 艾米·斯努克

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

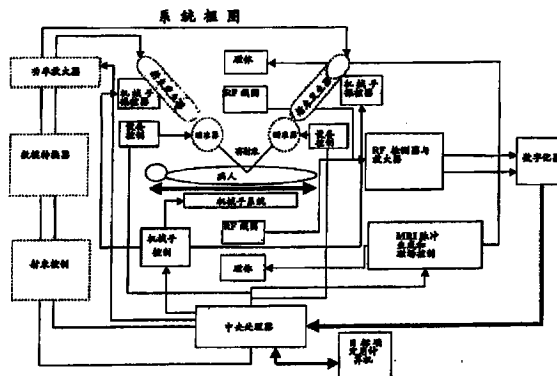
权利要求书 3 页 说明书 16 页 附图 12 页

(54) 发明名称

包括经由用于靶向能量传递的预先计算的前馈控制加图像反馈控制的自动细胞控制和去除的基于光子的非侵入式手术系统

(57) 摘要

一种基于光子的非侵入式手术系统,包括:诸如 MRI 设备的成像设备;以及至少两个射束发生器,用于生成用于传递到人的身体中的靶的能量射束,其中这些能量射束在一点处相交。该系统还包括:用于预先计算当能量射束行进通过人的身体各处时的预期偏转和所得路径的前馈控制;以及用于获得和使用由成像设备收集的信息的反馈控制。



CN 101883608 A

1. 一种基于光子的非侵入式手术系统,包括:
成像设备,用于取得人的身体的图像以提供内部生理学的细节;
至少两个射束发生器,用于生成用于传递到所述人的身体中的靶的能量射束,
其中所述能量射束在一点处相交;
用于前馈控制的装置,用于预先计算当所述能量射束行进通过所述人的身体各处时的预期偏转和所得的路径;以及
用于通过由所述成像设备收集的信息进行反馈控制的装置,
其中所述用于前馈控制的装置和所述进行反馈控制的装置以集成的方式发挥功能。
2. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述成像设备包括磁共振成像设备或计算机断层扫描设备。
3. 如权利要求 2 所述的系统,其中所述成像设备包括用于在所述磁共振成像设备或计算机断层扫描设备中移动所述人的托台。
4. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述至少两个射束发生器生成相同类型的能量。
5. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述至少两个射束发生器生成不同类型的能量。
6. 如权利要求 5 所述的放疗系统,其中所述能量射束包括辐射、超声和微波能量。
7. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述靶包括特定细胞,诸如癌细胞或包括非癌细胞的细胞群。
8. 如权利要求 7 所述的系统,其中所述靶包括所述细胞中的溶酶体、线粒体和其他细胞器。
9. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述点是所述靶。
10. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述用于前馈控制的装置包括靶确定计算机中的软件程序,用于预先计算所述靶的位置、由所述人的身体的表面、骨骼和肌腱导致的预期偏转、用于所述靶获取的标志物、所述靶的尺寸、所述靶处的最佳射束尺寸、从所述靶起向后的射束路径、衍射角、偏转角、射束漫射、所述靶处所需的射束强度、沿路径的吸收或衰减率、沿路径的功率损失、要求的初始射束强度、发生器处要求的射束尺寸、需要的射束数目、托台机械手位置、每个射束发生器的臂的机械手定位、某些自由度上的预期移动、人的移动范围、人的移动周期、相移和发射顺序。
11. 一种基于光子的非侵入式手术系统,包括:
成像设备,用于取得人的身体的图像以提供内部生理学的细节;
至少两个射束发生器,用于生成用于沿某路径传递到所述人的身体中的靶的能量射束,
其中所述能量射束在某点处相交,并且
其中所述能量射束包括用于沿所述某路径传递到所述靶的不同类型的能量;
用于前馈控制的装置,用于预先计算当所述能量射束行进通过所述人的身体各处时的预期偏转和所述某路径;以及
用于通过由所述成像设备收集的信息进行反馈控制的装置。
12. 如权利要求 11 所述的系统,其中所述成像设备包括磁共振成像设备或计算机断层扫描设备。
13. 如权利要求 12 所述的系统,其中所述成像设备包括用于在所述磁共振成像设备或

计算机断层扫描设备中移动所述人的托台。

14. 如权利要求 11 所述的系统,其中所述至少两个射束发生器生成相同类型的能量。

15. 如权利要求 11 所述的系统,其中所述至少两个射束发生器生成不同类型的能量。

16. 如权利要求 15 所述的放疗系统,其中所述能量射束包括辐射、超声和微波能量。

17. 如权利要求 11 所述的系统,其中所述靶包括特定细胞,诸如癌细胞或包括非癌细胞的细胞群。

18. 如权利要求 17 所述的系统,其中所述靶包括所述细胞中的溶酶体、线粒体和其他细胞器。

19. 如权利要求 11 所述的系统,其中所述点是所述靶。

20. 如权利要求 11 所述的系统,其中所述用于前馈控制的装置包括靶确定计算机中的软件程序,用于预先计算所述靶的位置,由所述人的身体的表面、骨骼和肌腱导致的预期偏转、用于所述靶获取的标志物、所述靶的尺寸、所述靶处的最佳射束尺寸、从所述靶起向后的射束路径、衍射角、偏转角、射束漫射、所述靶处所需的射束强度、沿路径的吸收或衰减率、沿路径的功率损失、要求的初始射束强度、发生器处要求的射束尺寸、需要的射束数目、托台机械手位置、每个射束发生器的臂的机械手定位、某些自由度上的预期移动、人的移动范围、人的移动周期、相移和发射顺序。

21. 一种基于光子的非侵入式手术系统,包括:

成像设备,用于取得人的身体的图像以提供内部生理学的细节;

至少两个射束发生器,用于生成用于传递到所述人的身体中的靶的能量射束,

其中所述能量射束在某点处相交;

用于前馈控制的装置,用于预先计算当所述能量射束行进通过所述人的身体各处时的预期偏转和所得的路径;

用于通过由所述成像设备收集的信息进行反馈控制的装置;以及

附着到所述靶或所述靶内的多个纳米微粒。

22. 如权利要求 21 所述的系统,其中所述成像设备包括磁共振成像设备或计算机断层扫描设备。

23. 如权利要求 22 所述的系统,其中所述成像设备包括用于在所述磁共振成像设备或计算机断层扫描设备中移动所述人的托台。

24. 如权利要求 21 所述的系统,其中所述至少两个射束发生器生成相同类型的能量。

25. 如权利要求 21 所述的系统,其中所述至少两个射束发生器生成不同类型的能量。

26. 如权利要求 25 所述的系统,其中所述能量射束包括辐射、超声和微波能量。

27. 如权利要求 21 所述的系统,其中所述靶包括特定细胞,诸如癌细胞和包括非癌细胞的细胞群。

28. 如权利要求 27 所述的系统,其中所述靶包括所述细胞中的溶酶体、线粒体和其他细胞器。

29. 如权利要求 21 所述的系统,其中所述点是所述靶。

30. 如权利要求 21 所述的系统,其中所述用于前馈控制的装置包括靶确定计算机中的软件程序,用于预先计算所述靶的位置、由人的身体的表面、骨骼和肌腱导致的预期偏转、用于所述靶获取的标志物、所述靶的尺寸、所述靶处的最佳射束尺寸、从所述靶起向后的射

束路径、衍射角、偏转角、射束漫射、所述靶处所需的射束强度、沿路径的吸收或衰减率、沿路径的功率损失、要求的初始射束强度、发生器处要求的射束尺寸、需要的射束数目、托台机械手位置、每个射束发生器的臂的机械手定位、某些自由度上的预期移动、人的移动范围、人的移动周期、相移和发射顺序。

31. 如权利要求 21 所述的系统,其中所述纳米微粒包括金、碳、铁、磁性材料、合金、管、球、泡、弹簧、线圈、杆及其组合。

32. 如权利要求 21 所述的系统,其中所述用于前馈控制的装置和所述进行反馈控制的装置以集成或以独立的方式发挥功能。

33. 如权利要求 21 所述的系统,其中所述纳米微粒通过附着的肽、单克隆抗体、单克隆抗体片段或适体靶向所述靶细胞。

34. 如权利要求 21 所述的系统,其中所述纳米微粒通过附着的靶向线粒体的肽而靶向线粒体。

35. 如权利要求 30 所述的系统,其中以容限定义所述路径,以便为人特定的应用进行自动化调整。

36. 一种基于光子的非侵入式手术系统,包括:

成像设备,用于取得人的身体的图像以提供内部生理学的细节;

至少一个射束发生器,用于生成用于传递到所述人的身体中的靶的能量射束,

其中至少一个射束发生器包括用于处理来自所述射束发生器的射束的射束处理器,并且

其中所述能量射束在某点处相交;

用于前馈控制的装置,用于预先计算当所述能量射束行进通过所述人的身体各处时的预期偏转和所得的路径;

用于通过由所述成像设备收集的信息进行反馈控制的装置;以及

附着到所述靶或所述靶内的多个纳米微粒。

包括经由用于靶向能量传递的预先计算的前馈控制加图像反馈控制的自动细胞控制和去除的基于光子的非侵入式手术系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2007 年 10 月 1 日向美国专利和商标局 (“USPTO”) 提交的临时申请 60/976,699、于 2007 年 10 月 25 日向 USPTO 提交的临时申请 60/982,542 和于 2008 年 1 月 18 日向 USPTO 提交的临时申请 61/021,941 的优先权;并且通过引用并入 2007 年 8 月 7 日提交的临时申请 60/954,364 中的信息。

[0003] 关于联邦资助的研究或开发的声明

[0004] 本申请是于 2008 年 8 月 5 日向国立卫生研究院提交的、具有 CFDA 跟踪号 93.394 的基金号为 00499945 的基金申请请求的主题。在本说明书中通过引用并入包括在该基金请求中的信息。

[0005] 合作研究协议各方的名称

[0006] 未与任何第三方签订合作研究协议。

[0007] 本发明的实施方案的背景

[0008] 使用 MRI 设备和射束发生器的癌治疗系统在本领域是已知的。一些现有的治疗系统损伤了被治疗的癌组织周围的健康组织。在本申请中描述的系统改进了现有的癌治疗系统,其中最小化了对被治疗的癌组织周围的区域中的健康组织的损伤,并在更大程度上确保了杀死靶组织。

[0009] 本发明的实施方案的简要概括

[0010] 本发明的实施方案针对一种基于光子的非侵入式手术系统,该系统包括:成像设备,用于取得人的身体的图像以提供内部生理学的细节;以及至少两个射束发生器,用于生成用于传递到所述人的身体中的靶的能量射束,其中所述能量射束在一点处相交。所述系统还包括:用于前馈控制的装置,用于预先计算当所述能量射束行进通过所述人的身体各处时的预期偏转和所得路径;以及通过由所述成像设备收集的信息进行反馈控制的装置,其中用于前馈控制的装置和用于进行反馈控制的装置以集成的方式发挥功能。

[0011] 本发明的另一实施方案针对一种基于光子的非侵入式手术系统,该系统包括:成像设备,用于取得人的身体的图像以提供内部生理学的细节;以及至少两个射束发生器,用于生成用于沿某路径传递到所述人的身体中的靶的能量射束,其中所述能量射束在一点处相交,并且其中所述能量射束包括用于沿所述某路径传递到所述靶的不同类型的能量。所述系统还包括:用于前馈控制的装置,用于预先计算当所述能量射束行进通过所述人的身体各处时的预期偏转和所述某路径;以及通过由所述成像设备收集的信息进行反馈控制的装置。

[0012] 本发明的另一实施方案针对一种基于光子的非侵入式手术系统。所述系统包括:成像设备,用于取得人的身体的图像以提供内部生理学的细节;以及至少两个射束发生器,用于生成用于传递到所述人的身体中的靶的能量射束,其中所述能量射束在一点处相交。所述系统还包括:用于前馈控制的装置,用于预先计算当所述能量射束行进通过所述人的

身体各处时的预期偏转和所得路径;通过由所述成像设备收集的信息进行反馈控制的装置;以及附着到所述靶或在所述靶内的多个纳米微粒。

[0013] 本发明的另一实施方案针对一种基于光子的非侵入式手术系统。所述系统包括:成像设备,用于取得人的身体的图像以提供内部生理学的细节;以及至少一个射束发生器,用于生成用于传递到所述人的身体中的靶的能量射束。至少一个射束发生器包括用于处理来自所述射束发生器的射束的射束处理器,并且所述能量射束在某点处相交。所述系统还包括:用于前馈控制的装置,用于预先计算当所述能量射束行进通过所述人的身体各处时的预期偏转和所得路径;通过由所述成像设备收集的信息进行反馈控制的装置;以及附着到所述靶或在所述靶内的多个纳米微粒。

[0014] 对附图的若干视图的说明

[0015] 图 1A 是从 MRI 设备的前端看去的视图。

[0016] 图 1B 是从 MRI 设备的侧面看去的视图。

[0017] 图 2 是示出本发明实施方案中的特征的系统框图。

[0018] 图 3A 是示出射束发生器和当射束与皮肤表面接触时射束的偏转的视图。

[0019] 图 3B 是示出射束的入射角、偏转角和散射角的放大视图。

[0020] 图 4 是示出射束发生器和当射束到达靶细胞之前与人的皮肤、骨骼和肌腱接触时射束的偏转的视图。

[0021] 图 5 是示出当在本发明实施方案中使用一到四条能量射束时的标度和包括瓦特、梯度、吸收和细胞死亡的各种参数的视图。

[0022] 图 6 是示出三维空间中的四条电磁射束的视图。

[0023] 图 7A-7D 示出三个圆柱体(图 7A 和 7B)的交点和六个圆柱体(图 7C 和 7D)的交点。

[0024] 图 8A 和 8B 是示出电磁波的视图,其中两个波同相(图 8A),且两个波异相(图 8B)。

[0025] 图 9A-9D 是示出两条射束的交点(图 9A-9C)和三条射束(图 9D)的交点的视图。

[0026] 图 10 是电磁波的视图。

[0027] 图 11 示出当本发明的实施方案使用三条射束并且纳米微粒附着到细胞内的细胞器时(曲线 A)、当本发明的实施方案使用单条射束并且纳米微粒附着到细胞内的细胞器时(曲线 B)和当使用传统辐射时(曲线 C)的三条效能曲线。

[0028] 图 12 示出具有位于第一层的 MRI 或 CT 图像扫描器和布置在更低层的三个射束发生器的本发明的双层实施方案。

[0029] 图 13 示出结合射束发生器单元使用的 X 射线束。

[0030] 图 14 到图 19 示出本发明实施方案的控制序列的六个帧的序列,其考虑射束发生器相对于靶的初始瞄准方面的误差,使用反馈误差值连同前馈控制来调整射束,直到射束会聚在靶区域上为止,且在释放射束脉冲之后摧毁靶细胞。

[0031] 图 20 示出分束器和瞄准器(射束处理器)的实施方案,其中镜屏蔽和隧道、第一镜和波导簇是分束器的组件,并且最后的镜是瞄准器。

[0032] 本发明具体实施方案的详细说明

[0033] 如本申请所述的本发明的实施方案提供一种用于靶向诸如癌细胞或包括癌和非

癌细胞的细胞群的特定细胞以便传递诸如辐射的能量的系统。这些实施方案还描述了集成的方法和传递系统,其能够在对周围组织的损伤最小或没有损伤的情况下将能量传递到特定细胞或细胞群。

[0034] 本专利申请中描述的技术本身是一种创新,但是它也涉及集成许多其它技术,诸如成像、辐射、微波、超声、激光、机械手等。本发明的实施方案包括针对靶确定、控制、能量传递策略、能量传递机制和系统集成的主题。

[0035] 本技术的优点是影响深远的,并且甚至超出了医疗保健领域。然而,医疗保健应用是本发明最初的重点。例如,本说明书中描述的本发明可以用于除去身体中任何位置的癌细胞而不需要进行手术。癌细胞的消除适用于肿瘤,并且还可以适用于已经扩散到全身的转移的癌。随着技术的发展,其也许能够消除身体的病毒和细菌感染。可以治愈诸如 B 型肝炎和 AIDS 的疾病。其它潜在的应用包括选择性消除前列腺或身体的其它部分中的细胞。为了健康或美容的原因而减小器官的尺寸或改进其功能或破坏脂肪细胞也是潜在的应用。为了诸如改进血液流动或使得关节更自由的运动的好处,也可以摧毁或疏松非细胞物质。

[0036] 材料科学—分析、测试和修复。材料科学领域使用 X 射线来分析、测试和修复材料。本发明具备高能量交点和精确的瞄准,因此对于该行业可能具有重大价值。本发明将提供在微观水平下查明问题并且采取行动来改正问题的能力。

[0037] 实验室用途—化学分析和晶体分析。工作于化合物和晶体分析的科学家将发现本发明的技术可用于加速研究项目并且收集在其他情况下不可能收集的数据。与用于这种类型工作的其它选项相比,本发明的交点的尺寸和对该交点的精确控制将再次成为预期的优点。

[0038] 除去有害或不希望的细胞将改善周围细胞的功能。从而,在本说明书中描述的方法和系统可以用于控制或改善细胞的功能。在一些应用中,低密度的能量可以被传送到靶点,以便刺激细胞或提供细胞疗法。细胞疗法也可以包括使细胞膜变薄、移动细胞、分解或摧毁不希望的内部细胞物质、分解或摧毁不希望的外部或非细胞物质、以及通过使用谐波刺激内部细胞器。

[0039] 本发明相对于放射治疗:即使当使用 X 射线能量时,本发明也在五个大的方面不同于放射治疗。首先,其使用不同的形态来使得细胞死亡。第二,其依赖于每秒的光子量而不是每光子能量来提高瓦特数。第三,其更好的利用细胞自身的机制来促成单次治疗中立即的细胞死亡。第四,本发明通过使用较少的总能量和较少的每光子能量来避免大多数 DNA 损伤。第五,与生物的、内部的、不可控的和不确定的放射治疗的靶选择性相比,本发明的靶选择性机制是机械的、外部的和可控的。

[0040] 放射治疗寻求形成大量自由基,而这又导致 DNA 双螺旋链中的双链断裂。身体已经建立对于这种细胞损伤的修复机制。因此,放射治疗必须以大量的这些断裂来压倒该修复机制。每次治疗使得身体增加其在修复方面的努力,这使得随后的治疗效果越来越小。

[0041] 本发明导致细胞内各种过程的立即(对于给定细胞,在几毫秒的治疗内)破坏,并且使细胞的内部膜破裂,以使得细胞死亡。这些破坏和破裂直接引起细胞的凋亡或自我消化。凋亡最终也将随着放射治疗而在死亡的细胞中出现。然而,任何给定细胞将死亡仅具有统计概率,且可能在治疗之后花费数天或甚至数周细胞才死亡。这是因为放射治疗中的相互作用与本发明中的相互作用相比,距凋亡处于事件链的非常上端的位置。在事件链中

越处于上端,结果越不确定。

[0042] 本发明使用多条射束来增加到到达小靶体积的瓦特数。每条射束将额外的能量引入到交点。与放射治疗中个体光子的更大的电子电压相反,交点中的电子电压(能量)之和通过射束的数目来控制。该差别是重要的,因为它允许本发明:a)使用更容易被吸收的光子能量,并且b)将较少的总能量引入到人体内。

[0043] 在本发明和放射治疗之间,到达靶的峰值能量在绝对值是类似的,但是处于不同形式。与放射治疗使用较少数目的较高能量光子相反,本发明中使用的形式是相对较高数目的较低能量光子。

[0044] 本发明使用交点中的高瓦特数来形成足以使细胞器的膜破裂而不烧毁细胞的化学和生理破坏。这些破坏是低能量相互作用中大量光子衰减的结果。放射治疗更加依赖于高能量范围的康普顿相互作用,且伴随有能断裂DNA链的自由基的大量产生。

[0045] 本发明使用其交点和/或纳米技术来确保与非靶细胞相比对靶细胞的选择性。本发明的架构中的计算机和操控器控制与交点相关联的该选择性。附着到纳米微粒的单克隆抗体或其它靶确定用分子为本发明提供了第二程度的选择性。靶确定用分子使得纳米微粒以高得多的浓度在某种类型的细胞中积聚。例如可以以这种方式将癌细胞确定为靶。因为纳米微粒大幅降低了使本发明引起细胞死亡所需的能量数量,本发明的输出能量可以向下调整到这样的水平,其使得除非射束在纳米微粒的浓度超过阈值(其将细胞识别为靶)的地方相交,否则不出现细胞死亡。以这种方式,本发明倍增了其靶确定的确定性;失败的模式是,如果纳米微粒浓度太低或交点没有击中细胞,则对于细胞而言什么也不发生。当靠近神经或其它敏感组织工作时,这种选择性是非常关键的。

[0046] 放射治疗依赖于细胞分裂周期来选择哪些细胞将被摧毁。在细胞复制的某些阶段,细胞特别容易发生DNA链断裂。癌细胞在复制方面花费更多时间,因此更易受放射治疗攻击。然而,在癌细胞将处于该状态方面仅存在更高的概率。实际上,一些正常细胞将处于分裂中并且将被杀死,而一些癌细胞在放射治疗时将不处于分裂之中,并且对于该治疗相对地更不易受伤害。这是为何放射治疗采用多次治疗并且常常未能杀死所有癌细胞的原因。在放射治疗期间,不能保证任何量的靶细胞将被杀死。以下推论也是正确的:不能保证不会杀死放射治疗射束的路径中的健康细胞。

[0047] 本发明也存在杀死健康细胞的可能,但是这种概率远低于放射治疗的情形。实际上,与诊断用的X射线相比,本发明在导致这种损伤方面可能性不会更大(甚至,与之相比,本发明在这方面更不可能)。

[0048] 在进行放射治疗的情况下,发生继发癌的风险也比在本发明的情况下更高。这是由引入病人的总能量方面的差别以及主要的细胞死亡形态方面的差别造成的。DNA链中的期望断裂可能失败,并且会导致对DNA链的改变。若干百分比的这些改变变为继发癌。

[0049] 申请人指出,本发明的实施方案针对治疗人类;然而,诸如狗、猫等的动物也可以使用本发明治疗,并且被包括在如权利要求中使用的“人”的定义中。

[0050] 如图1A和1B所示,本发明的实施方案使用诸如磁共振成像(MRI)1或计算机断层扫描(“CT”或CAT扫描)的现有图像获取系统来将图像信息输出到图2所示的控制系统,该系统将某些细胞确定为靶,以进行破坏。该控制系统然后使用来自所述成像系统的连续反馈确认和细化其瞄准从而将两条或更多条优选为非常窄的射束2瞄准人3中的靶区域。

如以下更详细描述,该系统控制这些射束和它们的强度,使得当射束会聚在靶上时,释放强度突发 (burst)。在图 1A 所示的具体实施方案中,示出躺在可移动水平平台 4 上的人 3 的视图。该实施方案示出布置在人上方的三个正交的射束发生器 2,并且图 1B 示出从人 3 的侧面看的另一实施方案,其包括两个正交射束发生器。本领域的普通技术人员将容易理解,射束发生器 2 可以布置在 MRI 设备 1 的下方或其一侧。

[0051] 取决于应用,使用的射束 2 的数目是两条或更多。每条射束的最大能量传递小于引起细胞损伤的能量传递的最小值。然而,在各射束相交的焦点处,取决于使用的射束的数目,能级为 2、3、4... 更大倍数。这种应用允许设备摧毁身体深处的细胞,而不损伤周围的组织。通过身体的每条射束(包括到达和来自靶区域的射束)具有足够低的能量,以避免和/或最小化对靶区域周围的健康组织的损伤,即,仅仅在交点处的那些细胞接收足够的能量以便被摧毁。

[0052] 分束器概念:如图 20 所示,该实施方案是对使用完全分离的各射束发生器的一种替代。单个射束发生器(X 射线管、直线加速器...) 可以被分为多个射束成分。这些多个射束成分然后可以被偏转并且用于形成交点。这样,通过减少射束发生器来降低成本和复杂度,但是对处理一个剩余的射束发生器的射束成分而言增加了一些成本和复杂度。本发明的该实施方案使用 X 射线镜来选择和引导各射束成分通过多个波导,然后使用额外的镜将每个射束分量引导到交点。此外,本发明的另一实施方案包括多个射束发生器,每个射束发生器具有与其相关联的射束处理器(该射束处理器包括分束器和瞄准设备)。具有与每个射束发生器相关联的射束处理器的特征的实施方案将增加交点中的瓦特数,并扩展本发明的有用性。

[0053] 如图 9A-9D 所示,射束的相交为更精细的工作提供了更小的交点。图 9A-9C 中示出的实施方案示出两条射束的交点,而图 9D 中示出的实施方案示出具有与图 9A 中示出的两条射束结合的部分相交的第三射束。这要求个体射束的瞄准方面的更大精度,并且经由额外的信号处理来实现,以提供“能级”反馈回路,通过该回路测量了交点内的电磁能量。该能级与该相交占恒定功率的射束的百分比或分数成比例。然后可以测量作为该能级反馈的函数的交点的尺寸。

[0054] 其中,本说明书中描述的系统将把细胞内的线粒体、溶酶体或其他细胞器确定为靶和使它们破裂,这将导致细胞从内部分解。本领域的普通技术人员将容易理解,在一些细胞中可能存在多个线粒体,并且在每个细胞中存在多个溶酶体和其他细胞器。杀死细胞将要求大部分的这些物质被破坏。任何机制引起的细胞死亡将导致细胞的最终消化。将触发细胞的消化的对线粒体、溶酶体或其他细胞器的攻击提供了降低完成杀死给定细胞的任务所需的能量数量的显著优点。

[0055] 实现细胞死亡的优选方法是使用附着到细胞内的细胞器的纳米微粒。纳米微粒的类型包括金、碳、铁、磁性材料、合金、管、球、泡、弹簧、线圈、杆和其组合。从而,细胞器内的分子发热导致细胞的膨胀和破裂或发热,其导致细胞的死亡。实现细胞死亡的另一方法是使用射束流中的交织的谐波,以影响细胞物质。

[0056] 另外,可以使细胞的外部膜破裂来杀死细胞。这可以使用如图 9D 所示的射束的部分相交来进行,使得细胞膜的一小部分处于交点内部。由射束的相交导致的焦点处的能量突发形成了热点,该热点导致了细胞膜中的孔洞。该孔洞允许细胞物质的排出和细胞的死

亡。该方法每次杀死两个或更多个细胞，因为相邻细胞的膜也被弄破了。本说明书中描述的系统将使用一种或所有的上述方法来破坏单个细胞或小群细胞。限制因素是图像分辨率、射束尺寸、靶确定和瞄准。

[0057] 如上所述，本发明的优选实施方案包括使用多条射束，当它们通过人的身体各处时，个体的射束不会对靶区域周围的健康组织产生不利影响。然而，当多条射束相交时，形成了杀死靶细胞的能量突发。图 6 和 7A-D 帮助本领域的普通技术人员进一步理解针对交点的动态学。例如，图 6 示出三维空间中的四条相交的电磁射束。因为射束是电磁的，所以不需要它们是共面的。实际上，如果它们是正交的，则各波甚至不必是相位对准的。这些相交波的幅值是各个个体波的幅值的和，这些个体波的幅值在交点内的多个点处将为最大的千电子伏 (KeV)。每个重复的波成分将显示该最大 KeV。

[0058] 本领域的普通技术人员将容易理解，焦点是被本说明书中所述的本发明的优选实施方案作为靶的小的三维体积。一般而言，点没有维数。焦点由射束的相交定义，并且大约为由射束的旋转截面创建的球体的尺寸（假定射束是圆柱形的，且一般具有相等的尺寸）。如图 7A-D 所示，交点的实际形状称为斯坦梅茨固体 (Steinmetz solid)。例如，图 7A 示出具有三个圆柱体的菱形十二面体，其中这些圆柱体穿过每个面的中心。这种安排与穿过八面体的顶点的圆柱体相同。而且，在这种安排中，该 3- 圆柱体菱形十二面体的体积由公式 $(16 - \sqrt{128})r^3$ 确定。例如，图 7C 示出具有穿过每条边的中点的六个圆柱体的立方八面体。而且，在这种安排中，该立方八面体的体积是 $(16/3)(3 - \sqrt{12} - \sqrt{32})r^3$ 。当使用本发明的优选实施方案时，正交的射束提供了优选的和可能是最好的靶确定，因为它们的交点是最小尺寸。对于不同尺寸的射束或对于非正交射束，交点具有修改的斯坦梅茨固体（未示出）形状。对于要求多于三条射束的应用，射束的交点的尺寸和形状较少依赖于会聚的角度。

[0059] 图 5 也示出，射束的较低集中度模式改进了图像分辨率和控制功能。具体地，图 5 示出了在焦点处使用多条电离辐射射束的一般预期结果。例如，当使用四条射束时，瓦特数、梯度、细胞吸收和细胞死亡是最多的。类似于电子显微镜，焦点处的高集中度的能量形成了来自该区域中的细胞的发射。可以读取和分析这些发射，以增强图像信息，并因此改进系统控制和靶确定。

[0060] 许多 MRI 和 CT 系统已经集成了高精度的托台机械手 (robot) 来移动人 3。在优选实施方案中，靶确定和传递系统也被集成到相同类型的机械手中，以便将人和靶区域移入视场和最终瞄准的范围内。在使用 MRI 或 CT 技术来获取图像的这种实施方案中，机械手被并入 MRI 和 CT 系统之中。然而，本发明的实施方案可以使用与 MRI 和 CT 系统分离的托台机械手，以移动支持人的平台。在某些实施方案中，使用安装在压电设备上的镜或诸如液晶或等离子体偏转的其他技术来实现第二层瞄准。这些技术能够在小范围内实现能量射束的高准确度瞄准。使用高斯表面和其他衰减技术减少或消除了成像、控制和传递之间的系统冲突和干扰。也可以考虑各设备之间的高速切换。

[0061] 图 12 示出具有位于第一层的 MRI 或 CT 图像扫描器和设置在更低层的三个射束发生器的本发明的双层实施方案的实例，所述射束发生器能够将它们的辐射射束传送到躺在位于第一层的 MRI 或 CT 设备中的水平平台上的人。在这种实施方案中，含有图 12 中示出的设计的这类设施的层设计包括给定的 14 英寸的铅或 96 英寸的混凝土 (SR)，以阻挡几乎

所有的 X 射线散射。另一个给定的条件是,在该层设计中存在 24 英寸的可用空间。此外, X 射线 $-14L = 0$ 且 X 射线 $-96C = 0$, 其中 X 射线 $-x \times L - y \times C = 0$ 且 $x + y = 24$, 以及 x 比 y 贵得多。基于该信息,最佳解是 $y = 12.5$ 且 $x = 11.5$ 。铅盖提供了用于取得希望结果的便宜得多的方式。该估计基于 100MeV X 射线的最差情形。当使用本发明的优选实施方案时,因为预期了更低能量的射束,因而要求的屏蔽会少得多(可能为上述估计的 25% 或更少)。以上分析是最差情形。

[0062] 在图 2 中图示了其中示出优选实施方案中各组件的系统框图。磁体、RF 线圈、RF 检测器和放大器、MRI 脉冲生成及磁场控制和数字化仪是 MRI 组件,并将信息提供给中央处理器以进行处理。其中,本发明的优选实施方案包括射束控制、数模转换器、功率放大器、机械手、用于控制人在治疗期间所在的水平平台的位置的机械手操控器和机械手系统、射束发生器、瞄准器和各种设备控制。靶确定用计算机被连接到中央处理器。该靶确定用计算机是用于计算和更新前馈控制指令并将它们传递到中央处理器的子处理器。该子处理器保持来自治疗前扫描的物理数据和用于计算前馈驱动器值和增益的数学模型。该数据和模型由所述靶确定用计算机用来执行前馈控制必需的大量数学计算。在完成这些计算之后,将前馈值传递到中央处理器,并且获取更新的前馈信息,以便进行用于前馈控制的下一轮计算。中央处理器运行实际控制回路,并具有来自靶确定用计算机以及来自成像设备和其他传感器的输入。本发明的优选实施方案使用用于可能的最佳控制架构的动态增益。这些增益中的任何一个(包括与前馈控制或反馈控制相关联的增益)可以归零;然而,两种类型的控制不能同时为零。这实际意味着本发明可以仅使用前馈控制或仅使用反馈控制运行。该单一策略控制的情形一次不太可能持续超过一秒。

[0063] 本发明的优选实施方案使用的瞄准技术类似于用于配备有图像采集的工业机械手的瞄准技术,以用于第一层瞄准。第二层瞄准使用的技术将与在精密加工或高分辨率电视中使用的技术类似。在每种情况下,将使用前馈控制策略,其预测移动、偏转、衍射和其他误差引入。例如,呼吸是循环的并且移动可以被预测为处于某些参数以内。可以预期,与其他组织密度相比,骨骼密度将导致一定限度内的偏转和衍射。如果控制系统模型在前馈控制中预期到这些方面,则反馈回路将会精确得多。

[0064] 在过去的医疗应用中,一般认为 X 射线射束的偏转是可忽略的。一般的规则是在每次偏转中射束将被偏转多达 $1/10000$ 。换句话说,在从偏转点起的一分米的长度上,偏移将约为 10 微米。多次偏转将是累积性的,并可以导致大得多的偏移。图 3A 和 3B 示出当使用本发明的优选实施方案时遇到的问题,如当射束与包括骨骼、组织、韧带、肌腱、器官以及相关身体部分的人的身体的各部分接触时的射束的入射角问题。这些图示出,随着射束尺寸相对于细胞的尺寸变小,入射角的影响也减小。在该尺度上,身体的表面不能再被近似为平滑或平坦的。相反地,认为身体的表面是不规则的,且被类似毛发的东西和其它障碍物覆盖。这些表面不规则性将要求诸如刮和涂覆的补偿措施。本发明实施方案的控制系统中的反馈回路与前馈模型一起补偿了剩余的偏转。更具体地,图 3A 示出射束发生器和来自该发生器的与人的皮肤接触的射束。在这样做时,出现了某种偏转。图 3B 更详细地侧重于该偏转。其中示出入射角为当射束与人的皮肤表面接触时的角度。且其中示出偏转角为在身体的表面(例如,人的皮肤)下的角度。最显著的,当被加在一起时,入射角和偏转角小于 180 度,以指示当射束与皮肤的表面接触时其发生了偏转。当观看图 3B 时,本领域的普通技术

人员将容易理解,这种偏转可以使得射束移动到射束的左边,从而使得这种组合的角度大于 180 度。在任一情况下,身体的表面使得射束在某一方向上偏转,因此为了适当地处理该焦点和靶区域以尽力最小化对任何健康组织的损伤,需要考虑这类障碍。此外,图 3B 还示出,在与身体表面接触之后,由于如图 3B 所示的入射角、偏转角和散射角的缘故,当射束遭遇人的身体内部的其他身体部分时,射束的宽度变得更大。

[0065] 当使用本发明的优选实施方案时,偏移的容限约为 2 微米,所以必须考虑偏转且必须进行校正。与电离辐射相比,所有其它能量类型的偏转位移更大。结果,假定具有最低偏转比率的能量类型的偏移足够大以至于需要校正,则所有能量类型均要求前馈控制以补偿偏转。图 4 示出使用中的前馈控制系统的实例,以及到达焦点和靶细胞之前与其相关的某些偏转(包括人的皮肤、骨骼和肌腱)。在这样的情况下,图 2 中示出的靶确定用计算机中的软件程序包括预先计算预期的偏转和所得路径的前馈模型,以及用于收集由成像设备获得的信息的反馈控制。结果,使用本发明的优选实施方案的所得系统能够进行自动和实时的图像获取、分析和处理。对于直径为 7 微米的射束尺寸,该系统运行的速度处于每秒 10 到 1,000 个细胞的范围内。

[0066] 相对于现今市场上的大多数先进技术,本发明的优选实施方案提供了能量阈值的降低和准确度、精度和速度方面的提高。在优选实施方案中,本发明提供了更小射束尺寸和更低能量射束的优点,通过降低成像装置的信号噪声,这也将提高系统性能。

[0067] 能量阈值降低是通过避免使用高温来破坏细胞而实现的。替代地,本发明的实施方案寻求使用细胞自身的破坏机制。这导致破坏细胞所需的能量大幅减少,并且留下的细胞残余物非常少。攻击溶酶体、线粒体或其它细胞器提供了比简单地烧毁组织远为精密的方法。由于更高的能量要求和可能在身体内形成疤痕组织的缘故,组织烧蚀或烧毁是本发明最不愿采取的策略。

[0068] 通过使用与反馈控制结合的前馈控制,直接和显著地提高了准确度、精度和速度。前馈控制也提供了工作区域尺寸的减小,使得在反馈控制回路的每次重复中处理的数据数量被最小化。该最小化形成了快得多的反馈回路,而这再次提高了整个处理的准确度、精度和速度。

[0069] 本发明的优选实施方案的初始精度和准确度是大约 7 微米 \pm 2 微米,其稍小于最小的人类细胞的尺寸。在每个轴上,这比任何竞争技术好约 50 倍。由于成像和射束生成技术得到改善,本发明中使用的技术具有将精度和准确度提高另一数量级的潜力。本说明书中描述的涉及本发明的优选实施方案的技术有可能治愈许多当前不可治愈的疾病。该技术也为许多已经实现治愈和治疗的领域提供了巨大的进步。

[0070] 与本发明的优选实施方案的治疗相比,现今对于癌症的传统治疗是非常粗糙的。当前的治疗使用单个相对较宽的辐射射束,其引起对周围组织的损伤。在获取问题区域的图像、诊断和可能采取的任何行动之间存在延迟。该延迟可能是显著的,并意味着对人的生死之别。可重复性低,且人为犯错的机会高。靶确定和瞄准限于最初步的方法。(与本发明相比)不可能将某些细胞或非常小的细胞群确定为靶。

[0071] 可以使用本设备的其它医疗保健领域将获得更高的准确性和可重复性的好处。通过使用自动化和实时技术消除人为错误具有重大意义。本说明书中描述的技术还提供了因是非侵入方式因此避免了手术的重大优点。其它用途包括扩大呼吸通道、修复心脏瓣膜、

减小前列腺尺寸、提高听力、刺激脑细胞、内部烧灼以止血、治疗脂肪肝综合症以及除去息肉。

[0072] 本发明的优选实施方案在设置之后自发工作,并至少包括以下优点:误差减少、提高的可重复性、更高的准确度、更快的运行速度和更好的跟踪。自动化使得该系统以有利的方式工作,因为对细胞的选择和靶确定计算量很大。瞄准射束必须非常快和高度准确。对人类而言,为一个细胞进行有根据的和准确的决策可能花费数小时。这将是冗长和乏味的,并且错误将不可避免。即使可以克服人为错误的问题,但是人们将不能忍受非自动化程序的长时间。即使身体的小的移动也将使跟踪被分析的区域超过几毫秒变得非常困难。分析和行动是一起实时完成的。

[0073] 图像信息在数值上比在视觉上更有意义。在 MRI 系统的情况中,从其中获取图像的数学空间(k 空间)被转换和解释为供人眼观看的像素信息。这些数学操作可能引入容限误差。然后,信息的视觉表示也将受限于观看它的人的眼睛和心态。自动化是客观的、可重复的、快速的、准确的和可靠的。对于一旦流程被启动就必须完成的工作,这些特性不仅是非常希望的,而且是一种要求。如上所述,图 2 提供了本发明的优选实施方案的流程图,并且包括这样的组件,其确保系统是自动化的,并因此在执行对人的治疗时更为有效。

[0074] 继续以上关于射束生成的描述,尽管辐射射束是本发明的优选实施方案的逻辑选择,但是辐射射束并非唯一的选择,并且取决于具体应用,也不一定是最佳选择。本发明中的架构使得可能使用任何穿透肌肉的能量射束工作。本发明的优选实施方案可以使用无线电波、超声和其它能量射束。本发明可以使用各种波长/能级的电磁射束(光子)和机械波(超声)。电离辐射具有一些显著的副作用和风险。即使在使用低功率射束的情况下,对于每个应用而言,辐射也可能不总是最佳选择。在聚焦、穿透、能量传递、安全性、破坏能力和/或副作用方面,其它能量射束可能是更有效的。

[0075] 本发明的优选实施方案使用一种辐射射束的组合,该组合基于在最小副作用的情况下获得最大效用的标准。优选实施方案仅需要使细胞膜破裂或使细胞器失效来杀死细胞。如上所述的优选实施方案使得细胞自我破坏并且从内部溶解其自身。使细胞膜破裂可能会留下细胞物质,其发生腐烂并可能引起感染。组织烧蚀可能会留下疤痕组织。溶解的物质将更容易被吸收和重复使用或从身体排出。辐射具有使细胞膜劣化(degrading)或衰败(decaying)直到其发生破裂的效果。其中,使用由本发明控制的聚焦的、相交的能量射束来加热细胞器(如溶酶体或线粒体)或细胞液,以使得细胞器失效和细胞死亡。以同样方式,本发明的优选实施方案使得可能以足以导致细胞死亡的能级使用超声来振动溶酶体或其它细胞物质。折衷在于个体射束类型对各种进入和离开路径的副作用(或损伤量)。为了获得足够的穿透,微波射束强度必须特别强来避免对入口表面的损伤,以到达身体深处(超过 3 或 4 厘米)的细胞。图 11 示出三条效能曲线,即,曲线“A”示出当本发明使用三条射束并且纳米微粒被附着到细胞内的细胞器时创建的效能曲线;当使用该优选实施方案时,在靶区域出现 100% 细胞死亡。曲线 B 示出当本发明使用一条射束并且纳米微粒被附着到细胞内的细胞器时创建的效能曲线;当使用该实施方案时,由于仅使用单条射束的限制,出现约 50% 的细胞死亡。曲线 C 示出使用传统辐射的效能曲线,其示出在某种情况下,这种传统辐射治疗可能实际上导致对人类身体的不利影响(已知会导致癌症)。曲线 C 还示出,由于与靶区域/焦点周围的健康组织有关的细胞的死亡,达到了某一平台区。需要指

出,这些曲线显示基于由发明人执行的计算的预期结果,即,这些曲线并非基于实验数据。

[0076] 基于优选应用,本发明的优选实施方案的射束发生器能够生成若干不同类型和尺寸的射束。各种射束类型可以被用作替代物或作为组合来实现最佳结果。就取得希望的结果所需的能量数量而言,一条射束中组合的多个能量类型将提供最佳结果。例如,图 13 示出结合射束发生单元使用的 X 射线束。

[0077] 施加在初波 (primary wave) 上的或在其中调制的谐波也可以用来减少实现希望结果所需的能量。与细胞器内的分子、整个细胞器或整个细胞的大小相匹配的谐波将导致能量吸收更快,并因此导致需要的能量较少。因为穿透肌肉的射束的波长非常短(短于需要的谐波波长),所以可以通过调制射束中能量的释放来实现谐波。谐波的使用将使得将细胞器确定为靶更为容易,因为射束交点将仅需要包括细胞器而不是在其上聚焦。

[0078] 射束尺寸和能级涉及成像。通常,本领域的普通技术人员容易理解,诸如 MIR 或 CT 的成像装置对杂散能量非常敏感。X 射线的康普顿和汤姆森散射使得 X 射线和成像装置的同时使用变得有挑战性。康普顿散射是图像失真的主要原因,因为它是散射的主要原因,并且导致光子被导向随机的方向。光子与电子碰撞且临时地被该电子吸收造成了散射。这使得电子离开原子或者跃迁到更高壳层,从而在其原始壳层留下空位置。当电子落回该原始壳层中的空位时,其在随机方向上发射光子。这些光子中的一部分将与传感器阵列相互作用。减少射束能量和尺寸便减少了散射。每单位时间的输入光子越少,则每单位时间的散射越少。假定图像获取花费固定的时间量,则减少每单位时间的散射意味着较少的图像失真。

[0079] 降低射入人的光子的能级也减少了散射。在 14.32KeV 的阈值之下时,X 射线光子仅可以驱除 L 和 M 壳层的电子。由于电子落回 L 或 M 壳层而发射的光子能量低得多,并且更不能穿透肌肉。这些相互作用也更不可能,并且因此较为不频繁。结果,这些光子极少到达传感器阵列。申请人决不是将本发明的实施方案限于低于 14.32KeV 的那些能级。而是,申请人建议,降低射束的能级以减少散射和其导致的图像失真是有利的。散射和失真与进入的光子的能级有关。该关系不是线性的,但是该关系的存在意味着对在本发明中使用的光子而言,存在一个或更多最佳个能级。用于确定最佳能级的其它标准是穿透肌肉的能力和对病人和医疗保健工作者的风险。

[0080] 图 14-19 示出涉及能量射束的靶确定和瞄准的本发明的优选实施方案的特征。本领域的普通技术人员理解,“靶确定”是选择靶细胞,而“瞄准”是对将能量传递到那些靶的引导。靶确定要求预先扫描加实时扫描。预先扫描将信息提供给前馈控制所需的自动化建模过程,以及提供图形用户界面 (“GUI”) 的输入,医生在该图形用户界面中选择靶和提供设置参数。这些设置参数定义了系统可以在其中操作的空间限制。潜在的靶由靶确定计算机在预先扫描中识别,并且在 GUI 中呈现出来,使得医生可以选择哪些潜在靶成为最终靶。

[0081] 在使射束瞄准时使用的反馈控制回路优选地使用来自图像获取系统的视觉数据。可能需要修改诸如 MRI 的标准成像系统,以增强成像数据中射束的可见度。也可以在射束生成中包括示踪物成分(诸如额外的波长),以提高射束的可见度。康普顿和/或光电散射使得高能 X 射线对于 CT 或 PET 装置可见。图 14-19 示出本发明的优选实施方案的控制序列的六帧序列,其考虑了射束发生器的初始瞄准相对于靶的误差,使用反馈误差值连同前馈控制来调整射束,直到射束会聚在靶区域为止,并且在释放射束脉冲之后摧毁靶细胞。更

具体地,图 14 示出全帧视场和与本发明相关联的成像设备上的靶区域的子帧视场。参考字母“ a_1 ”、“ a_2 ”、“ b_1 ”、“ b_2 ”、“ c_1 ”、“ c_2 ”、“ d_1 ”、“ d_2 ”、“ e_x ”、“ e_y ”、“ f_x ”、“ f_y ”、“ g_x ”和“ g_y ”表示由没有会聚到靶“T”上的三条射束 A_1 、 A_2 和 A_3 造成的反馈误差。例如,参考字母“a”和“b”可以表示机械手臂误差,参考字母“c”和“d”可以表示托台误差,并且参考字母“e”、“f”和“g”可以表示最终瞄准误差。这些参考误差号与前馈控制一起使用,以确保射束会聚在靶区域,使得当射束脉冲释放在靶“T”上时,摧毁靶细胞而不摧毁靶区域周围的健康组织。图 15 示出具体靶“T”和靶“T”周边的三条射束 A_1 、 A_2 和 A_3 中的每一条的位置。如其中所示,图 15 示出三条射束 A_1 、 A_2 和 A_3 未会聚在靶区域 T。计算三条射束 A_1 、 A_2 和 A_3 以及靶区域 T 之间的间隔,并将其用于操作每个射束发生器处的偏转设备。图 15 示出与三条射束 A_1 、 A_2 和 A_3 相关的靶区域“T”的另一示例。图 15 示出由于偏转设备使得射束 A_1 、 A_2 和 A_3 靠近靶“T”,三条射束 A_1 、 A_2 和 A_3 和靶区域 T 之间的间隔变得更小。图 16 示出三条射束 A_1 、 A_2 和 A_3 向靶“T”会聚直到任何误差处于某种可接受的容限水平之内为止的示例,而图 17 示出会聚在靶“T”上的三条射束 A_1 、 A_2 和 A_3 。图 18 示出在三条射束 A_1 、 A_2 和 A_3 已经会聚在靶“T”上之后被释放的射束脉冲的示例(因此摧毁了细胞)。图 19 示出确认靶已经被破坏的系统的示例。

[0082] 靶对于非靶的区分:在靶和非靶区分之间作出决定时,靶和非靶细胞之间的数学或控制区分是关键问题之一,当靶细胞物理地接近敏感的非靶细胞(如神经细胞)时,尤其如此。使得靶细胞看起来和/或反应显然不同是一种挑战。为了实现该区分,存在可以使用的若干方法:1)附着到靶细胞的纳米微粒,其降低细胞死亡所需的能量,定义其中没有靶可选的敏感区域周围的边缘,如下面进一步所述;2)在靶物质/细胞上使用标记染料;以及3)在控制法则中使用增强靶和非靶物质之间的区分的数学算法,如下面进一步所述。本发明的优选实施方案中的非常小的射束尺寸和控制架构是用于确保靶细胞并且仅仅靶细胞被破坏的策略。

[0083] 散热:对于需要在集中区域进行大量工作的应用而言,身体内部的散热可能是个问题。为避免不必要的热量堆积,系统的优选实施方案将自我优化,以传递导致希望效果所需的最小数量的能量。该特征是用于前馈控制的自动化建模的一部分。使线粒体、溶酶体或其它细胞器破裂所需的能量数量很可能足够小,使得来自该操作的热量将容易地由身体自身的系统自然地消散。一些流程可能要求使用辅助的冷却,诸如吸热或冷却的 IV。也可以使用分散的靶确定,其避免在给定空间内释放过多能量。最简单的解决方案将是减慢系统,以与身体自然消散热量的能力匹配。这对于一些应用将是有效的,但是可能导致其它应用总体耗时过长,无法忍受。

[0084] 使用线粒体、溶酶体或其它细胞器来溶解细胞:利用溶酶体的力量来溶解细胞将导致使用较少能量来实现细胞死亡。其复杂性在于,简单地使溶酶体破裂将不会有效,因为需要低的 pH 水平来激活溶酶体内的酶。细胞内的正常 pH 水平太高。使溶酶体参与进来的一个策略是攻击线粒体。如果对线粒体进行了足够的损伤,则将触发细胞的消化。本质上,摧毁线粒体便杀死了细胞,并且导致细胞分解为基本成分。摧毁细胞内的全部或几乎全部的任何类型细胞器将实现细胞死亡。

[0085] 一种用于将线粒体确定为靶的优选方法是使用附着有靶确定剂的金或碳纳米微粒。一种方法包括将肽附着到将搜寻出和附着到某些细胞的线粒体的纳米微粒。另一种方

法包括使用附着到纳米微粒的单克隆抗体以将该微粒提供给特定的细胞类型（靶细胞），以及使用附着的肽链来使该微粒留存在细胞的线粒体的小孔中，使得能量射束可以被用来激活该微粒，以使线粒体破裂并且开始细胞凋亡来破坏细胞。对于将单克隆抗体添加到纳米微粒的一种替代方案是添加核酸适体（aptamer）。核酸适体是 DNA、RNA 或修饰的 DNA 或 RNA 的寡核苷酸。它是短的（长度为 10-15 个核苷酸），并且特异性地结合某些蛋白质。目前已经表征约 200 个核酸适体。已经发现特异性地结合肝癌的一种核酸适体。针对肝细胞瘤表征的核酸适体识别和结合 PDGF α ，后者通常仅在胚胎中表示。本发明的优选实施方案可以使用附着到纳米微粒的该核酸适体来将靶向肝癌。已经描述的另一核酸适体识别前列腺特异膜抗原。另一种可能性是使用 Macugen，其是由 Eyetech 公司针对 VEGF 开发的一种核酸适体。由于形成新血管的要求，在肿瘤中过量表达 VEGF。

[0086] 纳米微粒经由附着的肽、抗体、抗体片段或核酸适体靶向疾病细胞。纳米微粒还附着有靶向线粒体的肽，以便一旦处于靶细胞之中时，将这些纳米微粒发送到线粒体的线粒体小孔。因为它们的尺寸将稍大于小孔尺寸，这些纳米微粒将塞住小孔，这使得它们紧贴地配合在小孔中。然后，光子将向纳米微粒提供能量，使得后者在线粒体膜中形成孔，而这允许了细胞色素“c”的释放。将细胞色素“c”释放到细胞质将触发细胞凋亡或细胞自杀，而这开始了从内部起的细胞降解。本发明使用纳米微粒，其包括金、碳、铁、磁性材料、合金、管、球、泡、弹簧、线圈、杆或其组合。

[0087] 射束尺寸和波长对偏转的影响的考虑：高能 X 射线通常被建模为不受从一种密度的材料通往另一种密度的材料的影响。该模型对于大直径射束工作得较好，因为与射束尺寸相比实际偏转较小。然而，随着射束尺寸和靶尺寸变得更小（如在本发明中），小的偏转变得更为重要。即使非常小的偏转角也将移动射束。因为靶非常小，并且希望的交点也同样地小，因此不能忽略这些小的偏转。

[0088] 波长越短，则偏转越小。该效应容易在彩虹中见到，且其中偏转遭遇到衍射。随着波长接近零，偏转也将接近零。这使得不同波长相互分离并且在不同方向上行进。在偏振光的情况下，我们看见彩虹的各颜色。在非偏振光、非相干 X 射线的例子中，我们看见显得随机的色散（小角度的）。在超声的例子中，我们看见色散、相移以及甚至波长的改变。为了实现预测结果，必须细化能量射束。对于 X 射线，使用波导提供了一种本领域已知的产生相干光的方法。具有对应于射束尺寸的直通道的少至三英尺的铅将给出希望的结果。添加滤波器来吸收低能量光子并选择发射不超过能量上限的 X 射线源（例如 X 射线管），可以使得射束高度均匀。一种替代的和更精确的方法是偏转 X 射线射束（例如从线性加速器），使得仅仅某个波长进入波导。

[0089] 射束轨道选择 / 射束发生器清晰度 (articulation) / 病人清晰度：如果我们假设我们使用本发明的优选实施方案，该实施方案包括三条正交射束，所述射束具有落入成像系统的在用部分的交点，该射束发生器不需要超过由最终的瞄准设备提供的清晰度。MRI 设备中用来操纵人的位置的托台系统将提供定位治疗的人以进行治疗所需的全部六个自由度。然而，对于身体的一些部分，三条正交射束不会提供到达靶的最佳路径。在优选实施方案中，为了单独优化每条路径，最少两个射束发生器需要具有六个运动自由度的能力。用于选择最佳路径的确定基于保护敏感组织、避免复杂障碍物以及最小化实现希望结果所需的总射束能量。

[0090] 射束轨迹偏转和其它计算 :作为本发明的优选实施方案的一部分,前馈控制、射束路径、偏转、吸收、衰减、漫射和所得的机械手控制是预先计算的。各种机械手系统组件所需的预先计算的移动、扭矩和电机电流是所述路径、偏转、吸收、衰减和漫射的函数。这些预先计算的移动与反馈控制相结合,得到了靶内的或包围靶的交点的精准安置。

[0091] 奇点 (singularity) :奇点是数学上不确定的控制问题。它们通常由自动化计算中除以零造成或由导致多个解的计算造成。本发明的优选实施方案本质上易于导致奇点。为解决奇点问题,将考虑若干策略。其中之一是引入用于移动和轨迹的经过排序的优先级。换言之,通过标准轨迹接近靶的第一次将不同于第二次、第三次、第四次...。这些标准轨迹也包括标准移动,从而消除了大多数奇点。

[0092] 如上结合图 3 和 4 所述,用于路径选择的计算是围绕靶的组织内的障碍物、距离和密度的函数。障碍物包括应该避开的敏感组织。众所周知,正常人体(未变形或受伤)的这些障碍物的距离和密度处于某些参数之内,并可在对病人的预先扫描中得到快速验证。该知识基础将被用于减少计划和靶确定过程中的计算时间。在从一种密度的组织到另一种密度的每个转换点处,计算从靶起向前和向后的偏转角。可能存在多个偏转,这为射束形成了复杂的路径。为了简化该过程并减少或消除奇点,每种流程类型的标准路径将被用于身体的每个区域内的靶。当前,身体中用于路径选择的的目的而需要的区域总数是未知的,但是该总数可能超过一百。将会以容限来定义这些标准路径,以便为病人特定的应用进行自动化调整。

[0093] 骨骼和组织密度计算 :在预先扫描中计算骨骼和组织密度,并将其用于靶确定和轨迹计划。可能需要调整成像系统来获取密度信息。可能需要具有到该系统的输入的额外的传感器。年龄、性别和健康事项将被输入要使用的系统,以加速该处理并减少用于确定密度的计算量。CT PET 扫描也可以提供关于密度的有价值的信息,因为骨骼(并且在较低程度上,肌肉)的分子构成是一种对密度的指示。

[0094] 入口简化(浸没(submersion)、凝胶(gel)) :对于非常窄的超声射束(并且可能是其它类型的能量),可能需要简化身体的入口表面。皮肤的表面中的不规则性可能导致不可预测的和大的偏转。可通过使用涂层或将身体浸没在水中来减少或消除大多数这种类型的误差引入。该涂层或水将具有与皮肤相同的密度,所以当从其中之一进入另一方时,不论这两种物质之间的表面不规则性是怎样的,均不存在任何偏转(或最小的偏转)。

[0095] 能量类型速度 :超声、微波和辐射以已知的但是不同的速度通过给定密度的物质。对于由多种能量类型组成的复合射束,需要分级发射(firing)来使得各种能量类型以希望的时间和顺序到达靶。可能更希望一种类型的能量比另一种类型的能量稍早或稍后到达,或可能最好让全部能量同时到达以实现阈值能级。在包括能量的顺序到达的优选实施方案中,希望的效果将是降低每个随后能量类型的个体阈值。例如,辐射可以用来削弱细胞膜,随后微波可用来加热细胞和使其膨胀,随后超声可用来振动该被削弱的细胞,使其快速崩溃。在同时到达的情况下,希望的效果将是迅速越过形成希望的效果所需的总能量阈值。

[0096] 利用速度差异形成相交 :即使单一射束类型在不同基质中也将以不同的速度行进。当不同射束类型以不同速度在同一基质中行进时,这变得更为复杂。例如,在任何给定材料内,超声都比辐射行进慢得多。此外,当超声从一种物质行进到另一种物质时,其以不同速度进行。

[0097] 本发明的优选实施方案在其前馈建模内考虑了这些速度方面的变化。然而,本发明也利用这些变化来为从单个射束发生器发出的两种或更多种能量类型形成交点。这是通过首先释放移动较慢的能量类型 / 射束然后释放较快的射束以使得较快的射束在靶处赶上较慢的射束来实现的,并且当能量突发会聚时,形成了高能交点。

[0098] 使用肿瘤密度进行靶选择和瞄准:肿瘤和癌细胞一般具有不同于正常健康细胞的密度特性。这些特性可用于帮助选择和毁灭靶。能量射束吸收和图像对比度是用于本发明的优选实施方案的有用特性。将能级反馈回路用于本发明可以在针对组织密度而瞄准射束方面提供显著的改进,并因此导致提高的准确度和 / 或速度。

[0099] 如果射束包含离子,则通过图像获取系统的能量射束跟踪可以得到改进,因为电荷和所导致的电磁场对于用于磁共振的检测器应当是可见的。另一方面,当带电微粒通过检测器时,它们也将生成它们自身的磁场,这将引起一些图像失真或干扰。可以数学地或通过其他手段(诸如图像消减(imagesubstraction)或排除)来对失真进行补偿。

[0100] 随着包含离子的两条射束变得相互接近,轨迹偏转对于控制系统将成为复杂的问题。具有相同电荷的微粒将相互排斥,同时相反电荷将被吸引。如果在射束进入身体之后微粒还保留在射束中,则这些力量将对射束轨迹产生一些影响。

[0101] 数字化方案(与计算分析相比,其优先用于视觉分析)-MRI 系统架构的修改:为取得可能的最佳图像分辨率和避免视频抖动,必须进行直接数字化而不是帧截取。将源信息转换为标准视频信号(RS170)以及然后使用帧截取器和数字化器引入了误差,并且导致信息被丢失。将要求成像硬件的重新配置 / 修改来提供直接数字化,以改善本发明的系统性能。

[0102] 波消除和放大:如果将能量射束建模成连续的同质波,则能量波中的相移控制初看似乎是很关键的。需要相移控制来确保在交点处释放最大能量。当波在它们的曲线中的反点相交时,出现了波消除或放大。为实现到靶点的最佳能量传递,本领域的普通技术人员将理解需要严格控制相移。然而,相移仅与共轴射束或轴之间偏移小的角度的射束相关。随着射束之间的角度变大,影响变小,直到其在 90 度处达到零为止。在 90 度处,不论相移是怎样的,在该相交的每个可重复成分中存在总求和区域和其他的总消除区域。

[0103] 如果将射束更适当地建模成与电子碰撞的亚原子微粒(光子),则得到不同结论。关于交点处发生求和的理由变得更为清楚了。实际上,X射线与原子相互作用的已知方式意味着在交点中消除非常少或没有消除。康普顿效应和汤姆森效应均应在交点中释放能量。再者,高能光子的可能碰撞和导致的能量释放也加强了这一理由。

[0104] 图 8A、8B 和 10 提供了与从射束发生器发出以破坏靶细胞的能量波有关的信息。对这些能量波的特性和它们在交点内部的放大的理解将使本领域的普通技术人员更好地理解波对靶细胞的影响。例如,图 8A 和 8B 包括与交点内部的波放大有关的信息。图 8A 在左边示出,当两个波分开时,每个波具有幅值“x”和某一波长“y”;当这两个波同相且相加时,它们具有“2x”的幅值和“y”的波长。图 8B 示出如果两个波异相并且相加,则在交点处形成波 1、2 和 3。图 10 示出一种电磁波,其包括磁场、电场、该电磁波的某一波长和该电磁波的传播方向。图 10 中的波表明,在每个波的开始阶段,将出现强度的增加,并且在每个波的结束阶段,将出现强度的降低。最重要地,图 10 表明磁场和电场均将在交点处放大。

[0105] 焦点集中:如果人或射束发生器在能量的发射之间没有移动,则将在最靠近射束

发生器的身体表面上出现焦点集中。如果靶要求多次发射且最终瞄准在各发射之间仅调整一个或两个角度,则可看到该效果。这形成了由包含靶最外部点的圆和位于射束发生器末端的点限定的圆锥(漩涡)。该圆锥的截面(各条轨迹)随着该截面靠近射束发生器而变得越来越小,且最大集中位于身体的表面。如图4所示,病人/平台的小移动可以导致轨迹方面的足够变化,以避免与焦点集中有关的问题。

[0106] 能量阈值考虑:如上所述,图5示出了在焦点处使用多条电离辐射射束的一般预期结果。例如,当使用四条射束时,瓦特数、梯度、细胞吸收和细胞死亡是最多的。类似于电子显微镜,焦点处的能量高度集中将形成来自该区域中的细胞的发射。可以读取和分析这些发射以增强图像信息,并因此改进系统控制和靶确定。

[0107] 如果 z 是损伤细胞所需的最小的能量吸收量,并且 y 是身体的入口点处的射束强度/吸收量,且 x 是靶处的射束强度/吸收量,以及 w 是使用的射束数目,则:

$$[0108] \quad 1/w \cdot z < x < y < z。$$

[0109] 在确定吸收速率时,还必须考虑能量梯度。期望更高的能级来引起更快的吸收,因此交点内的能量吸收量将高于交点外的能量吸收量,且将是射束的数目的函数。如果 m 是交点外的能量吸收速率,且 n 是交点内的能量吸收速率,且 w 是射束的数目,则:

$$[0110] \quad w \cdot m < n。$$

[0111] 能量阈值降低:本发明寻求通过使用细胞特征以帮助毁坏细胞来降低能量阈值。该策略导致的摧毁细胞所需的能量数量减少的准确量预期约为100倍,因为线粒体或溶酶体所占体积少于总细胞体积的5%。分解细胞的工作是通过细胞中的酶而非来自射束中的能量完成的。

[0112] 控制架构(图14-19):前馈控制。本发明的前馈控制的优选实施方案将预先计算所述处理的物理特性:靶位置、用于靶获取的标志物、靶尺寸、靶处的最佳射束尺寸、从靶起向后的射束路径、衍射角、偏转角、射束漫射、靶处所需的射束强度、沿射束路径的吸收和衰减率、沿每条轨迹的功率损失、要求的初始射束强度、发生器处要求的射束尺寸、需要的射束数目、托台机械手位置、每个射束发生器的臂的机械手定位、以及六个自由度上的预期移动、人的移动范围、人的移动周期、相移和发射顺序。这些参数全部用于设计前馈控制的细节。

[0113] 机械手系统将为基于人身体内的静态或准静态标志物的每个静止位置重新校准其自身。如果靶或射束移出视场,则系统将自动重新校准,并从其丢失反馈输入的地方开始。

[0114] 反馈控制和最终瞄准。反馈回路将使用从成像装置的子帧收集的数字信息。该子帧将提供关于靶周围的小区域的信息,且仅将大到足以确保靶和前馈瞄准的射束被包括在该帧中。然后,反馈回路将控制射束的最终瞄准,以使得它们会聚在靶内的希望的交点处。

[0115] 为了使该多级瞄准有效工作,将要求机械手系统相对于靶保持处于约为一百至二百微米的容限内的静态位置。一个优选实施方案将用于使该机械手系统自身通过使用图像反馈而满足这些容限标准。然而,该容差在移动周期内可以是顺序的。换言之,移动周期内可能仅存在一个或两个点,在这样的点处,该静止系统处于本发明的容限内,以发出突发。在这种情况下,将需要移动图像和控制相位,以适应该移动周期。

[0116] 机械手瞄准的目标是使靶和所有射束处于子帧视场的中心的400至500微米内。

如果子帧的视场是 4 平方毫米,则最终瞄准控制将具有足够的空间,在该空间内测量每条射束相对于靶的误差。然后,将该误差用作反馈回路的控制规则中的输入。

[0117] 反馈回路的控制规则将误差测量转换为最终瞄准设备的可用信号。在电磁场被用于偏转各条个体射束的情况下,该控制规则将生成一系列具有不同值的电流。这些电流为最终瞄准执行器供电,以导致希望的偏转。

[0118] 最终瞄准的控制规则增益将是可变的,并且将被自动调整以实现成比例的移动。换言之,每条射束的移动必须预期为与磁场的偏斜成比例,但该比例将不是恒定的。可以预期,取决于射束必须通过的介质,对于最终瞄准设备处的相同偏转,射束将在视场内或多或少地移动。例如,如图 4 所示,如果最终瞄准移动非常靠近地经过肌腱或骨骼的射束,使得其接触或通过不同的介质,则该射束将突然具有不同的偏转模式。然而,视场内的该射束的位置将是最终瞄准控制的连续函数。所以,尽管该射束的移动的比例不是恒定的,但它是可测量的,因此可以在控制规则中得到调整,以获得希望的准确度(如果硬件能够以敏感到足以引起希望的偏转的增量来产生最终瞄准移动。)也可以要求将相移调整作为反馈控制的一部分。

[0119] 图像控制:子帧图像将用于实现本发明的优选实施方案所希望的速度和准确度。这是通过以最大的精度处理小部分的阵列来实现的。尽管用于切片的总阵列可以为四十到六十平方厘米,但是要为反馈控制处理的子帧将约为三或四平方毫米。由各个传感器收集的关于每个像素的基本信息被分发给传感器阵列的大部分。因此,收集关于子帧的有用和完整的信息仍将要求对传感器阵列的一部分进行部分处理,该部分大于直觉地预期的那个部分。

[0120] 机械手稳定性要求:为使系统工作,将要求机械手系统产生相对于彼此的稳定的坐标系统,该系统具有每反馈回路周期约为 0.1 微米的容限。该设计标准依赖于反馈控制回路的速度。该回路越快,则该容限越大。反馈控制回路速度的限制因素是 MRI 帧速率。对于高准确度图像,MRI 系统的公布的帧速率约为每秒 10 帧。机械手末端执行器(射束发生器)上的陀螺可帮助实现该设计标准。

[0121] 为了提高流程的速度,系统配备了改变射束直径的功能。较大的射束可用于更快地除去较大的细胞群。较小的射束将用于将较小的细胞群或个体的细胞确定为靶。

[0122] 该系统将采用来自医生的大量输入来为每个病人进行设置,并且将仅在医生设置的参数内操作。然而,一旦其启动,该处理就将是高度自动化的。将在该设备中包括包含紧急停机按钮在内的故障保护措施。

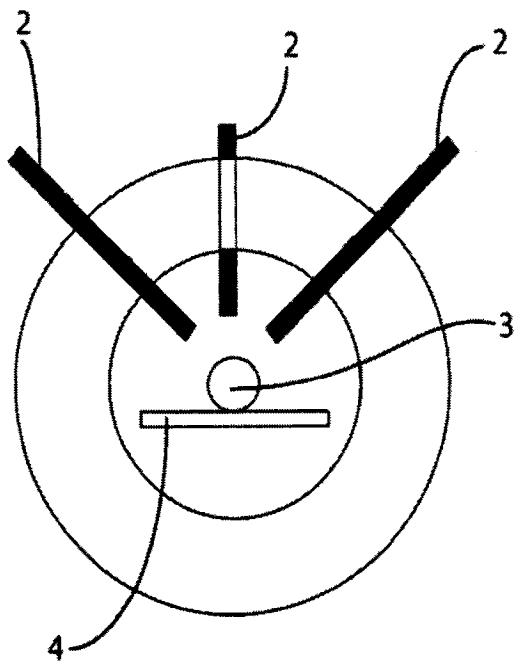


图 1A

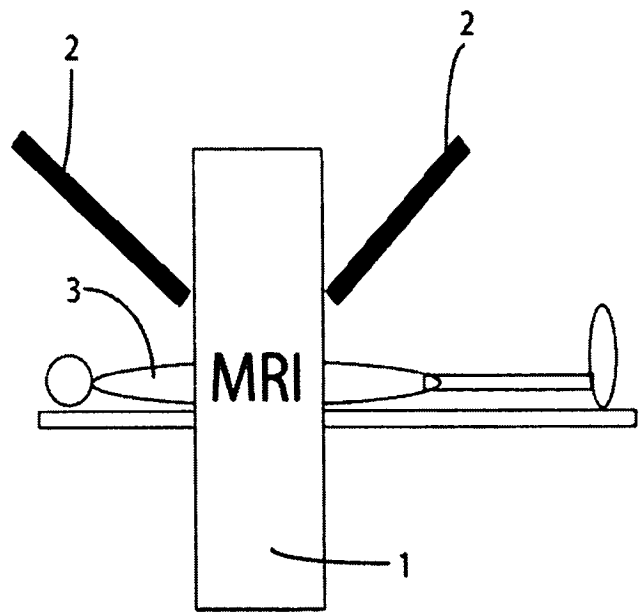


图 1B

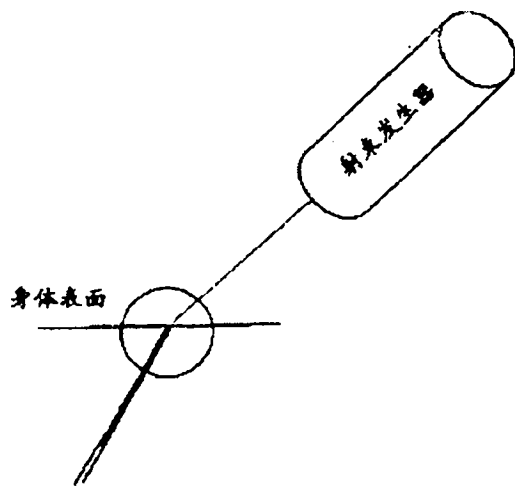


图 3A

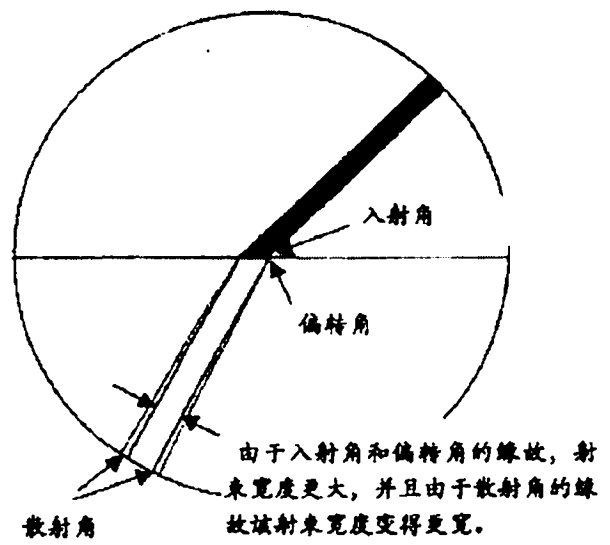


图 3B

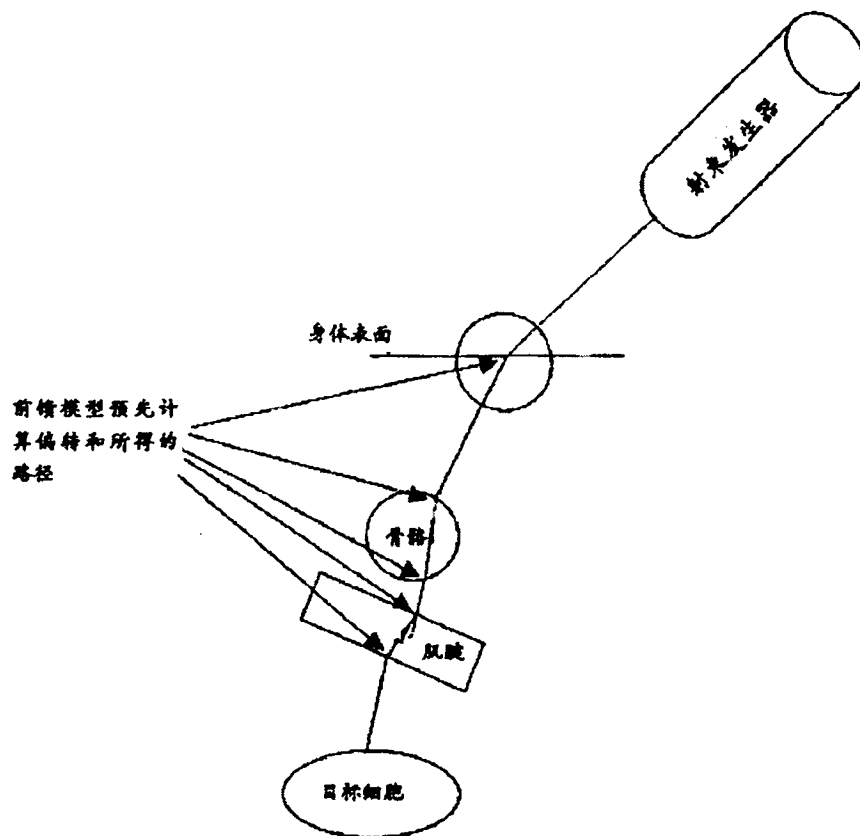
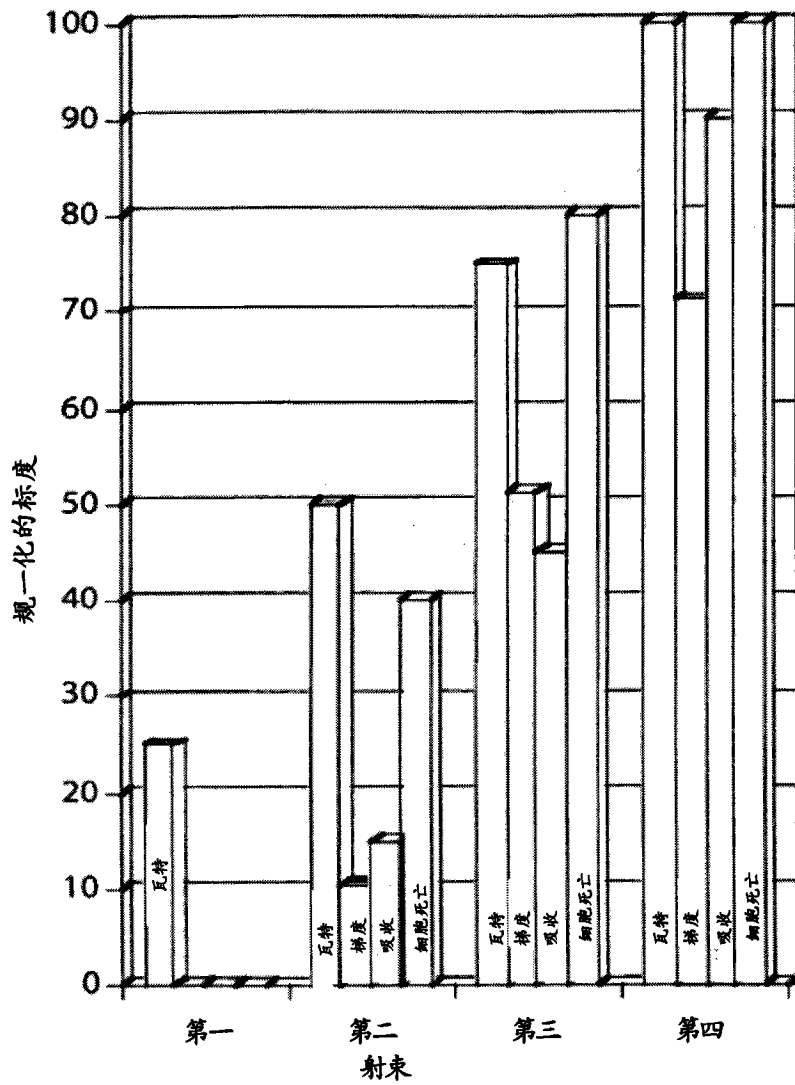
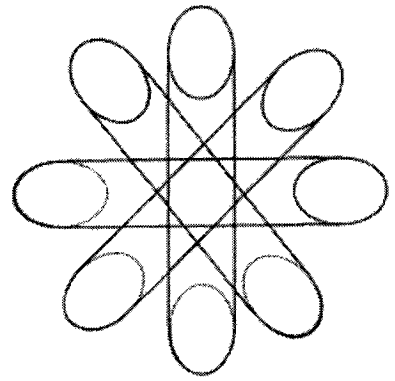


图 4



注意: 当引入纳米微粒时,
细胞死亡率大幅增加

图 5



三维空间中的4条相交的电磁射束

图 6

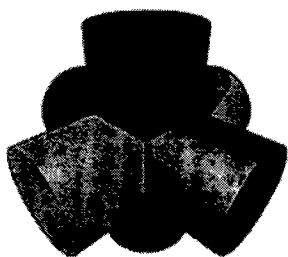


图 7A



图 7B

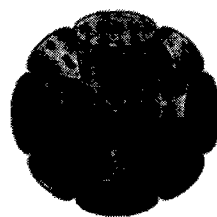


图 7C

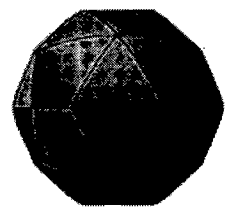


图 7D

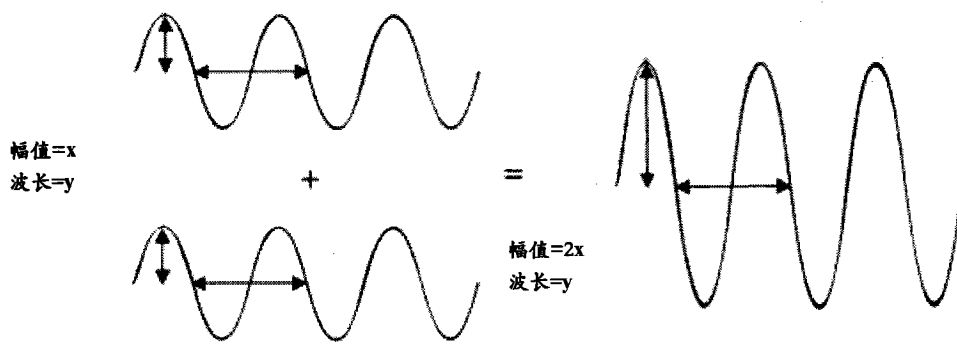


图 8A

两个略为异相的波之和:

波 1=2

波 2=3

波之和=1

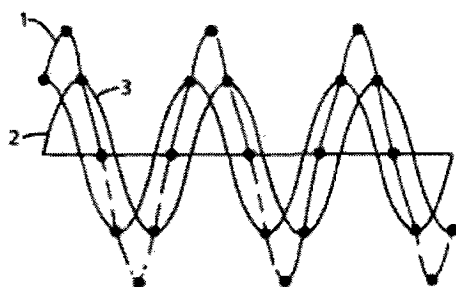


图 8B

两射束交点



图 9A



图 9B



图 9C

具有部分相交部的第三射束

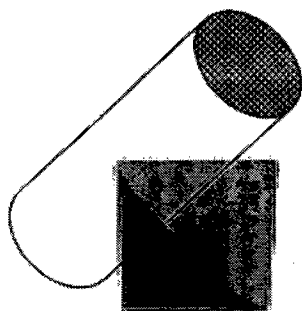


图 9D

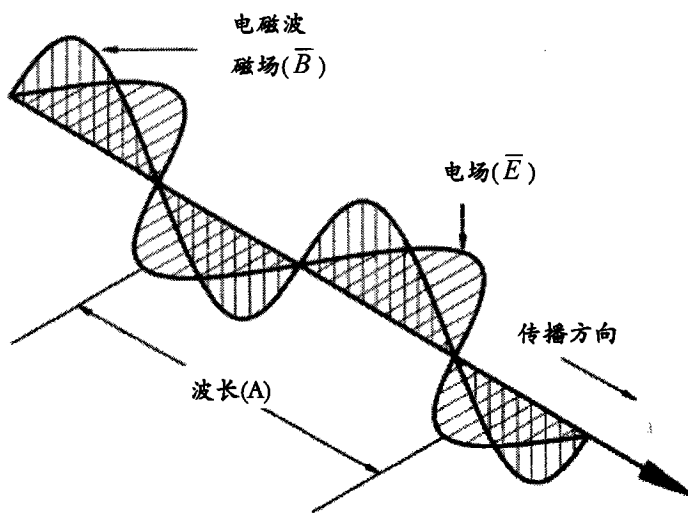


图 10

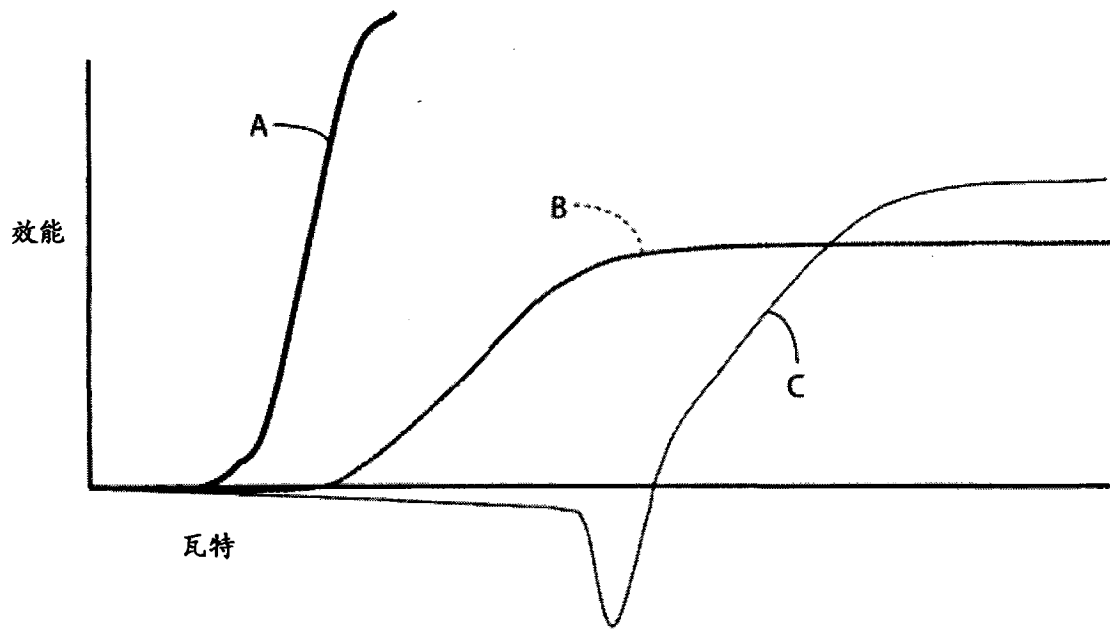


图 11

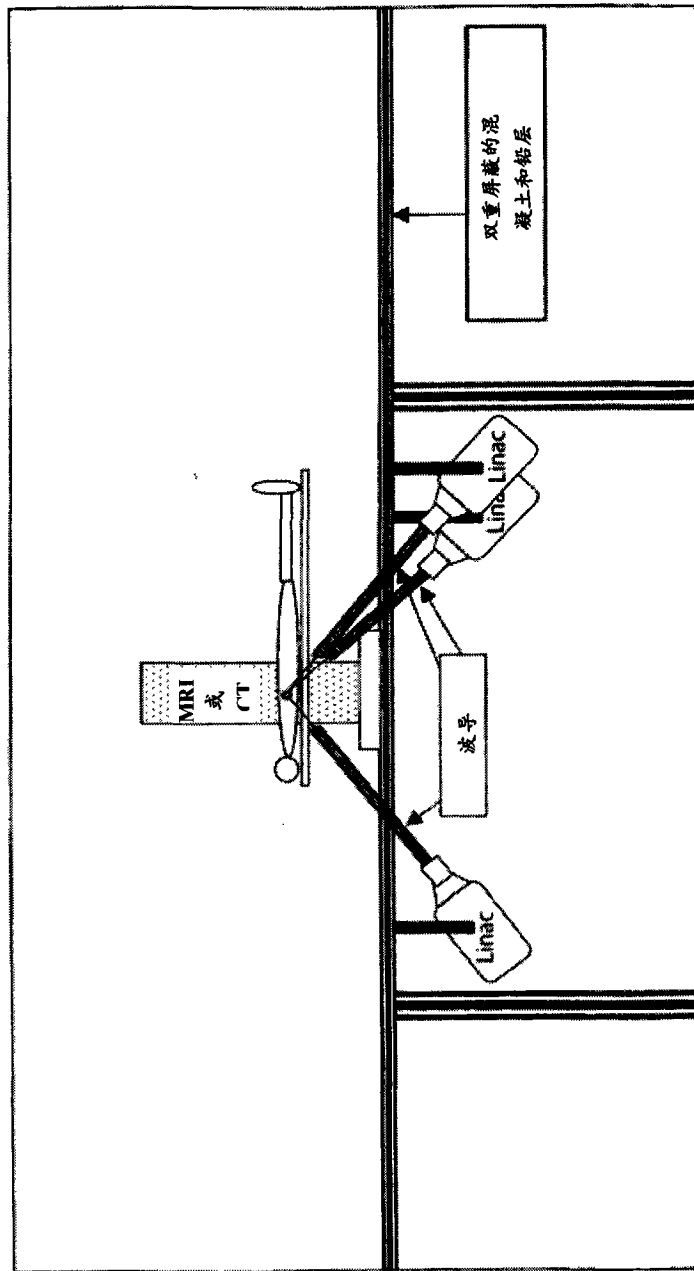


图 12

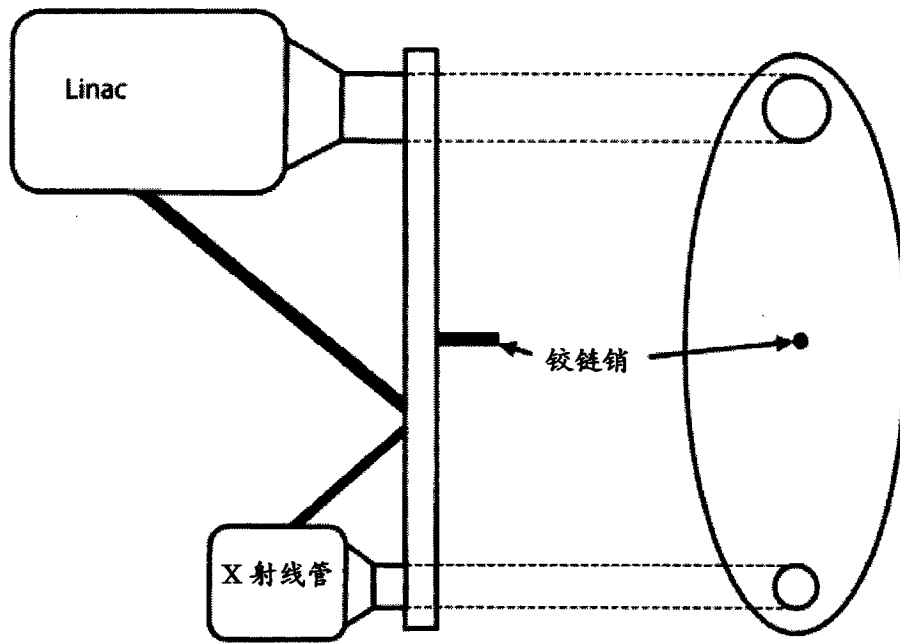


图 13

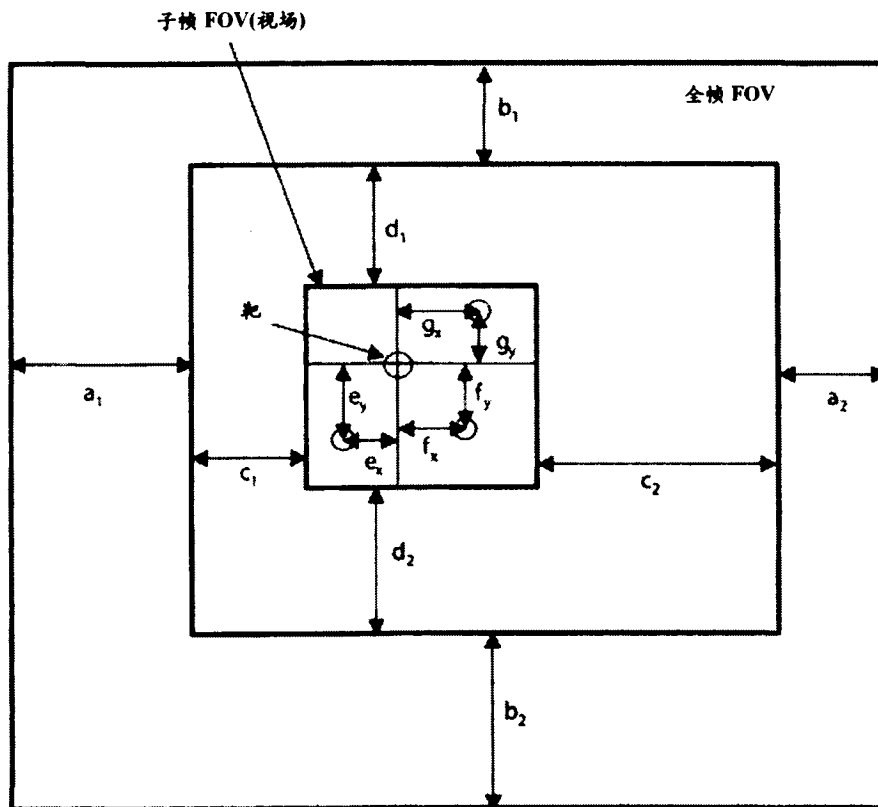


图 14

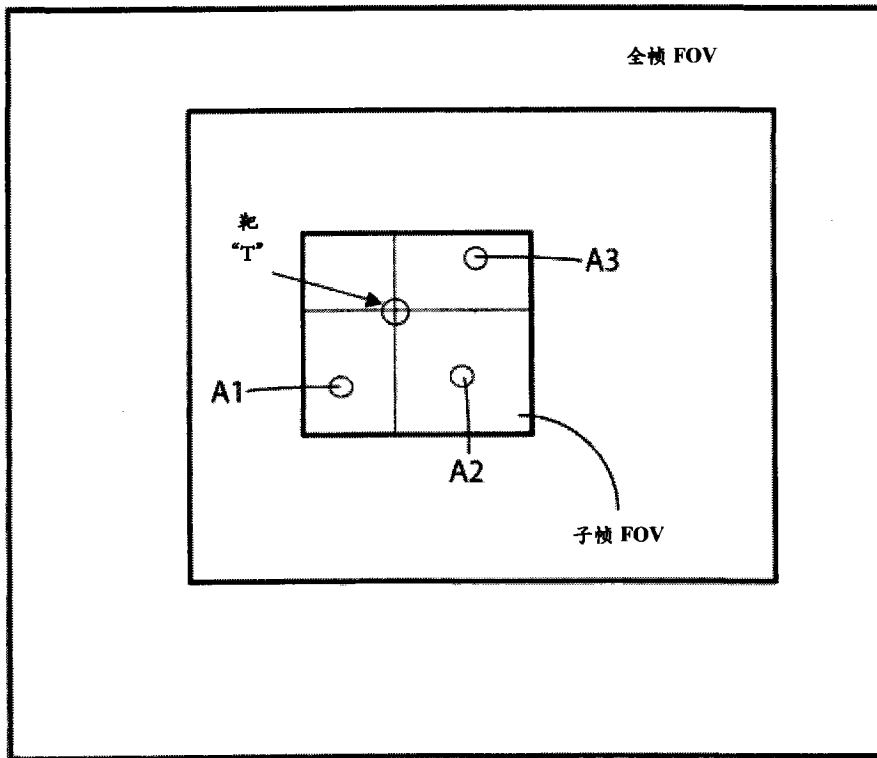


图 15

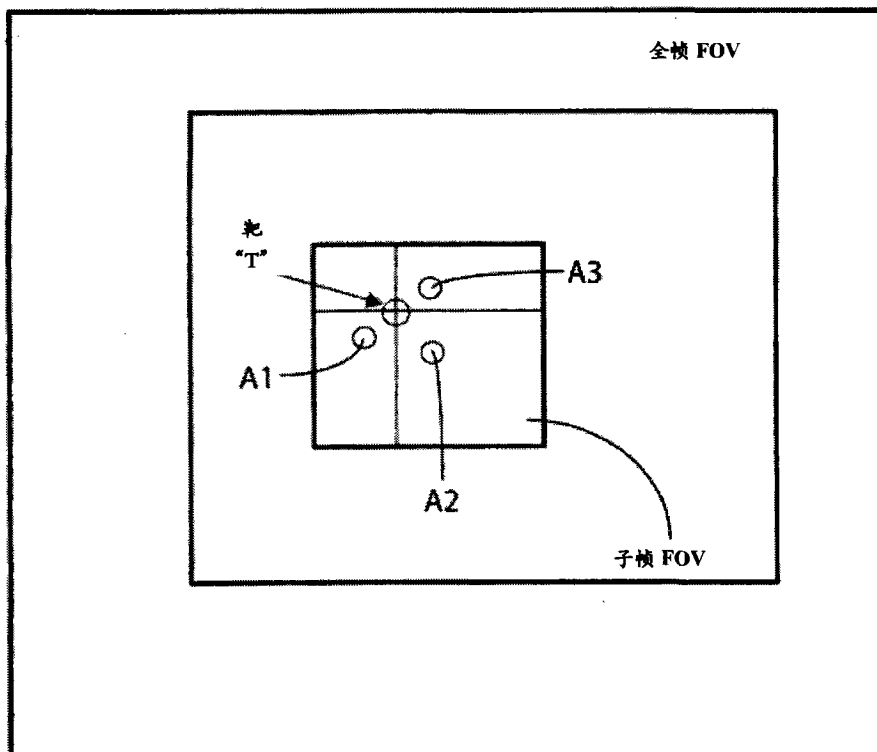


图 16

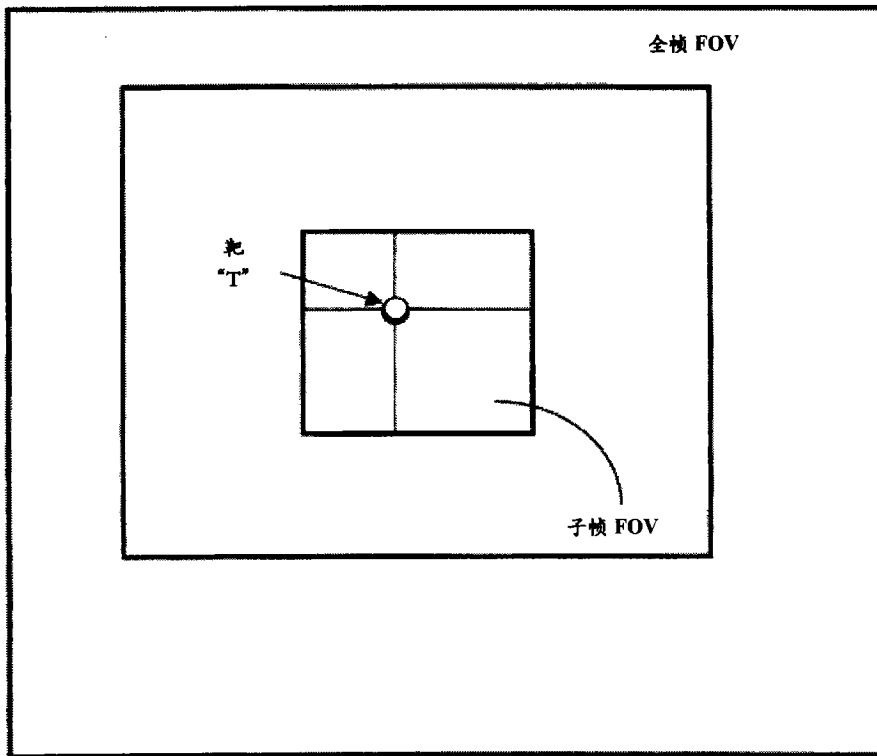


图 17

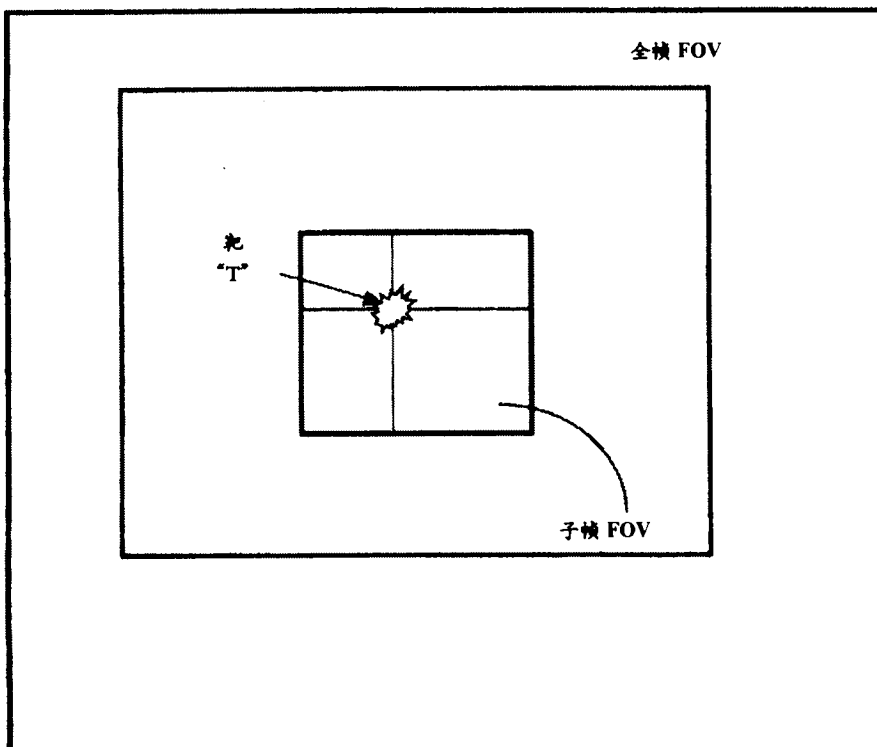


图 18

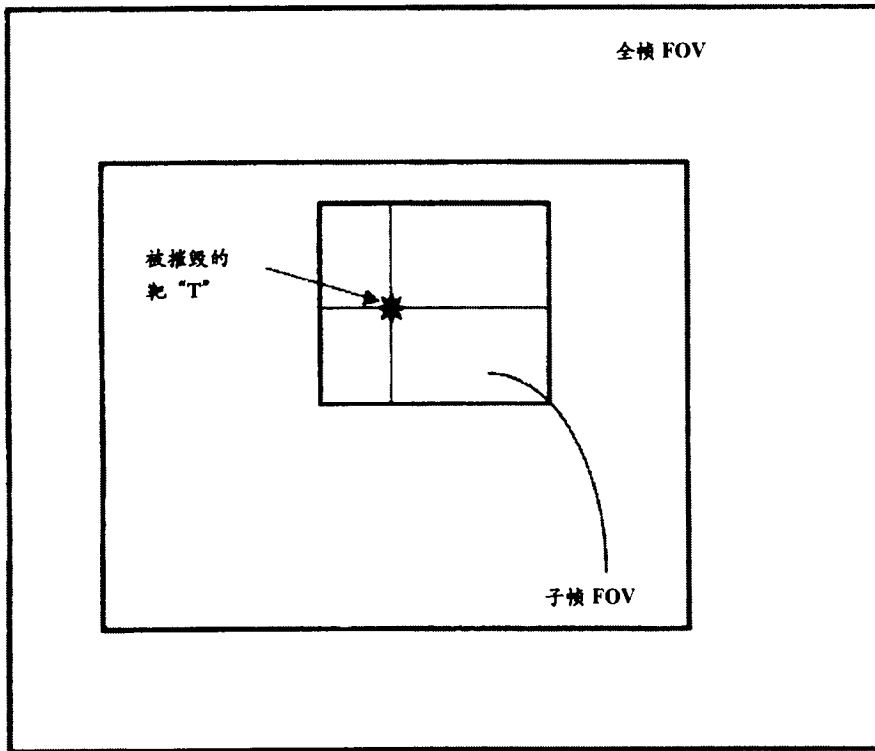


图 19

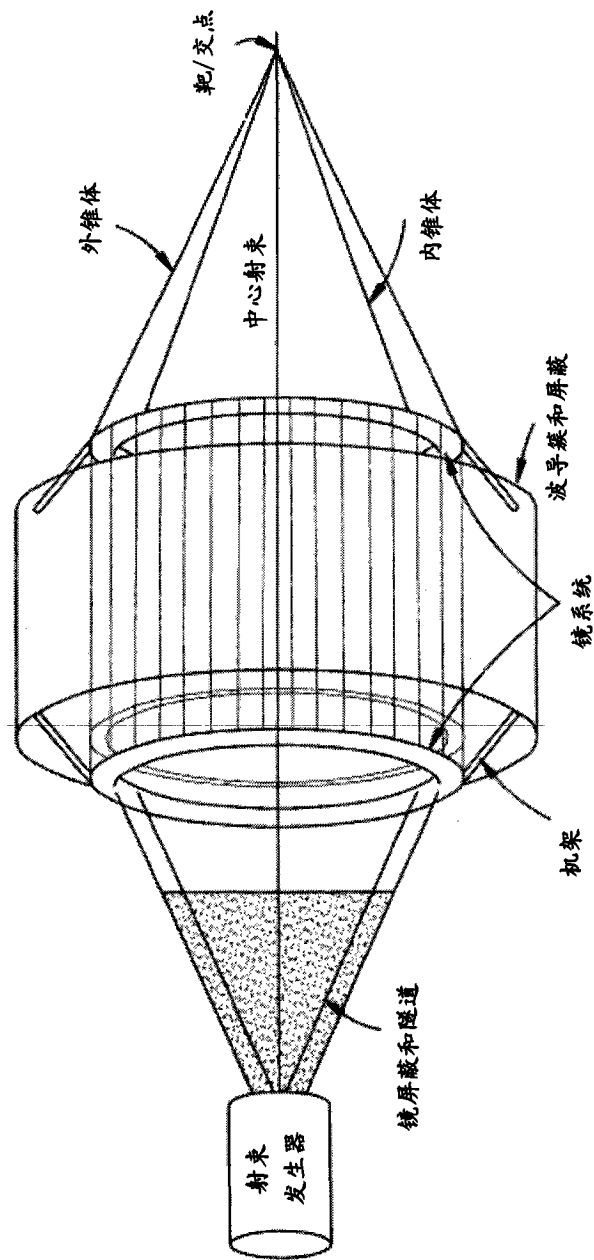


图 20