



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103025381 B

(45)授权公告日 2016.10.26

(21)申请号 201180027496.6

(22)申请日 2011.04.04

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103025381 A

(43)申请公布日 2013.04.03

(30)优先权数据
12/753,813 2010.04.02 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2012.12.03

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2011/031129 2011.04.04

(87)PCT国际申请的公布数据
W02011/123862 EN 2011.10.06

(73)专利权人 米瑞碧利斯医疗公司
地址 美国华盛顿州

(72)发明人 格雷戈里·P·达灵顿
迈克尔·J·康诺利
贾斯汀·A·瑞德

杰西卡·E·帕森斯 罗兰·豪斯
约翰·穆尔科斯基
乔尔斯·D·埃默里

(74)专利代理机构 广州华进联合专利商标代理
有限公司 44224

代理人 王程 黎艳

(51)Int.Cl.
A61N 7/00(2006.01)
A61B 18/00(2006.01)

(56)对比文件
US 7470241 B2,2008.12.30,摘要,第7栏第
1行-第10栏第40行,权利要求1-7,图1-10.

US 7470241 B2,2008.12.30,摘要,第7栏第
1行-第10栏第40行,权利要求1-7,图1-10.

US 2007/0255267 A1,2007.11.01,摘要,说
明书第0018-0027段,权利要求1-5,附图1-6.

CN 1477985 A,2004.02.25,全文.

审查员 罗婷

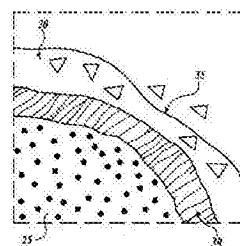
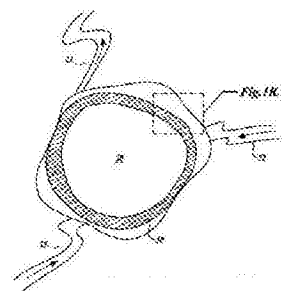
权利要求书2页 说明书20页 附图16页

(54)发明名称

用HIFU治疗子宫肌瘤或其它组织的办公室
用系统

(57)摘要

本发明公开了一种使用HIFU或其它能量治
疗模式来烧蚀某种模式的基本治疗区、从而治疗
理想组织区的方法,每个基本治疗区具有比HIFU
换能器焦域大、但比理想治疗区整体区域小的体
积。在一个实施例中,基本治疗区的模式设置为
形成壳体,该壳体部分或整个封装了理想组织
区,于是所述理想组织区因除直接HIFU损伤之外
的效应(包括缺血、热传导、发炎、细胞凋亡等)而
局部坏死。坏死组织留在体内,经正常人体机制
进一步再吸收和/或愈合。



1. 一种用于通过高强度聚焦超声(HIFU)治疗组织区的系统,所述系统包括:

手持或手动引导的HIFU治疗仪;

HIFU换能器,其具有可移动式换能器焦域,其中所述HIFU换能器焦域配置为将HIFU治疗信号投送至目标组织区的治疗部位上;

成像机构,其产生代表所述目标组织区的成像信号;以及

处理器,所述处理器被编程,以使所述HIFU换能器以在所述目标组织区的周边的模式投送所述HIFU治疗信号,

其中,所述处理器被编程,以通过参考存储于内存中的预确定数据确定所述HIFU治疗信号的功率等级,其中该预确定数据将由所述HIFU换能器施加在HIFU治疗信号中的功率与保留在焦域处的所述HIFU治疗信号基频或所述基频的一个或多个谐振的功率相关联,并根据所述预确定数据,选择所述HIFU治疗信号的功率等级,从而所述HIFU治疗信号基频的一部分功率转化为治疗部位基频的谐振的功率。

2. 根据权利要求1所述的系统,其特征在于,所述HIFU治疗信号以一个模式投送,该模式创建横向和竖向分布在所述目标组织区边缘周围的多个基本治疗区,并在所述多个基本治疗区外部的所述目标组织区的内部周围形成壳体。

3. 根据权利要求2所述的系统,其特征在于,所述HIFU治疗信号通过将HIFU能量施加至所述基本治疗区的周界来创建基本治疗区,通过施加至所述基本治疗区的周界的所述HIFU能量非直接加热地治疗所述基本治疗区的内部区域。

4. 根据权利要求1所述的系统,其特征在于,所述处理器进一步被编程,以使HIFU换能器投送HIFU治疗信号,该HIFU治疗信号在所述目标组织区的内部创建多个基本治疗区。

5. 根据权利要求4所述的系统,其特征在于,至少一个所述基本治疗区为圆柱形,其直径等于焦域的纵向长度。

6. 根据权利要求1所述的系统,其特征在于,所述处理器被编程,以控制机械连杆,该机械连杆调节HIFU换能器的位置以移动焦域。

7. 根据权利要求1所述的系统,其特征在于,所述处理器被编程,以控制电动波束转向器,从而移动焦域。

8. 根据权利要求1所述的系统,其特征在于,所述处理器被编程,以自动检测要治疗的组织区的边界。

9. 根据权利要求1所述的系统,其特征在于,所述处理器被编程,以接收来自用户的、代表要治疗的组织区的边界的输入。

10. 根据权利要求1所述的系统,其特征在于,根据以不同功率等级发射的多个测试信号确定所述预确定数据。

11. 一种用高强度聚焦超声(HIFU)使治疗部位的组织区热坏死的系统,所述系统包括:

手持或手动引导的HIFU治疗仪,其包括可移动式换能器焦域的HIFU换能器,其中所述HIFU换能器配置为将具有基频的治疗性HIFU信号投送至治疗部位处的所述组织区;

发射控制器,其配置为向HIFU换能器提供驱动信号,以使所述HIFU换能器在使治疗性HIFU信号基频的一部分能量转换为治疗部位处的基频谐振能量的功率上产生所述治疗性HIFU信号;以及

位置控制器,其配置为自动定位HIFU换能器,以在所述组织区内的轨迹上移动焦域,并

创建一个或多个基本治疗区,该一个或多个基本治疗区小于治疗部位的所述组织区,

其中在无温度反馈的情况下,在治疗部位的所述组织区的周界创建所述一个或多个额外基本治疗区,和

其中,对于每个基本治疗区,所述焦域越过或沿着所述基本治疗区的周界重复通过封闭的轨迹,所述焦域越过或沿着相同轨迹移动一次以上,并且每当所述焦域通过所述轨迹时,HIFU能量分配至所述轨迹中的组织。

12.根据权利要求11所述的系统,其特征在于,至少一个所述基本治疗区为圆柱形,其直径等于焦域的纵向长度。

13.根据权利要求11所述的系统,其特征在于,选择所述治疗性HIFU信号的功率,以使所述治疗性HIFU信号达到或超过治疗部位处的振动开始的值。

14.一种用高强度聚焦超声(HIFU)使治疗部位处的组织区热坏死的系统,包括:

HIFU换能器,该HIFU换能器配置为将具有基频HIFU信号投送至治疗部位内的移动焦域处的组织;

发射控制器,其配置为向HIFU换能器提供驱动信号,以使所述HIFU换能器在使基频的一部分能量转换为治疗部位处的基频谐振能量的功率上产生治疗性HIFU信号;以及

位置控制器,其配置为使HIFU换能器的焦域定位,以在所述治疗部位的组织区的周界生成一个或多个基本治疗区,其中所述一个或多个基本治疗区小于所述治疗部位的组织区,且所述一个或多个基本治疗区由所述HIFU换能器的焦域越过或沿着每个基本治疗区的周界重复通过来多剂量地分配HIFU能量而创建。

15.一种用高强度聚焦超声(HIFU)治疗子宫肌瘤或其它子宫组织区的系统,所述系统包括:

手持或手动引导的HIFU治疗仪,其包括HIFU换能器,该HIFU换能器配置为产生可移动式换能器焦域,并将HIFU能量投送至治疗部位的目标组织区;

成像机构,其产生代表所述治疗部位的成像信号;以及

处理器,其被编程,以确定向组织区投送的所述HIFU能量的模式;

位置控制器,其设置为选择性地控制换能器焦域的位置,并按照所确定的模式投送HIFU能量,从而治疗所述治疗区,而基本不损伤所述治疗区外部的组织,

其中,所确定的模式产生多个基本治疗区,该多个基本治疗区小于所述组织的治疗区,并仅仅定位于组织的治疗区的周界,从而组织的治疗区的内部部分位于基本治疗区的外部。

16.根据权利要求15所述的系统,其特征在于,所述位置控制器配置为选择性地控制所述换能器焦域的位置,并按照确定的模式输送所述HIFU能量,从而所述组织的治疗区为直径至少为5cm,并被治疗10分钟,导致所述治疗区内组织的热坏死。

用HIFU治疗子宫肌瘤或其它组织的办公室用系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2010年4月2日提交的、申请号为12/753,813的美国专利申请的优先权,该申请是于2009年10月5日提交的、申请号为12/573,840的美国专利的接续部分,后者根据法规35U.S.C. §119(e)要求于2008年10月3日提交的、申请号为61/102,804的美国临时申请的权益;上述这些申请的全部内容以引用方式并入本申请。

技术领域

[0003] 本文的技术涉及用于对内部人体组织进行治疗的方法和装置,尤其涉及用高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)对内部人体组织的治疗。

背景技术

[0004] 当前有许多用于治疗内部人体组织的技术。例如,可使用例如外科手术、放射和化疗等多种技术来治疗内部恶性和非恶性肿瘤。每一种技术都有其优点和缺点。一种用于治疗内部人体组织的有前景的非侵入性技术是高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)。通过HIFU,将高强度超声能量聚焦在理想治疗区。该能量同时通过热机制和机械机制来导致组织的破坏。

[0005] 使用HIFU其中一个缺点是治疗给定组织区所需的时间。当前的HIFU程序可能需要长达3小时的时间来治疗单个肿瘤,这归因于医生和患者对这些程序的低接受性。另外,彻底烧蚀一大片组织所需的能量导致大量热从烧蚀区向外传导,这可能增大对周围的健康组织造成热损伤的风险。

[0006] 鉴于上述问题,需求一种以能够缩短治疗时间、同时提高安全性和有效性、便于使用且降低了所需的总能量的方式来治疗内部人体组织。

发明内容

[0007] 为解决上述问题,本文的技术涉及一种用于治疗子宫肌瘤或其它组织的系统,所述其它组织足够紧凑,以便能够在内科进行处理。该系统使用来自可包括高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)的能量源的能量来治疗组织。这类能量源还可包括射频、辐射、微波、冷冻疗法、激光等。尽管如此,优选方式还是HIFU,因为HIFU具有无需穿刺或切开便能非侵入地聚焦在人体深处组织的独特性能。

[0008] 在一个实施例中,通过烧蚀多个相邻的基本治疗区、以形成用于治疗整个目标组织区的“积木”(building blocks)来治疗理想目标组织区。通过使HIFU换能器的焦域聚集以烧蚀比焦域本身大、但比整个理想治疗区小的子区域而生成每个基本治疗区。通过在施加治疗能量时使HIFU换能器的焦域重复聚集在基本治疗区的周界上而生成每个基本治疗区。可不使用温度数据或反馈控制而将来自HIFU换能器的治疗信号施加在组织上,即便有气泡存在;这样,治疗时间显著地缩短了。

[0009] 在一个实施例中,机械或电动转向装置使HIFU波束的焦域围绕基本治疗区的周界

聚集,直到对该周界所包围的组织进行了烧蚀。在一个实施例中,基本治疗区的中央区域不直接烧蚀,而是通过周界烧蚀时产生的热传导进行治疗。

[0010] 在一个实施例中,本文的技术包括用于将治疗能量投送至焦域的HIFU换能器,以及计算机控制的波束转向器,用于在施加治疗能量时使焦域重复地置于基本治疗区的周界上。

[0011] 在一个实施例中,生成了一种基本治疗区模式,以形成围绕治疗区的烧蚀组织壳体(类似于包围着蛋的蛋壳的几何形状)。在HIFU疗法中使用这种壳体烧蚀类型来治疗理想组织区,具有两个主要作用:(1)在一个实施例中,烧蚀壳体中断了向治疗区内部的供血,导致壳体内未治疗的组织在原处缺血性坏死。通过这种方式,尽管仅用HIFU对外部边界进行了直接治疗,然而对区域中央造成的缺血性损伤会随时间推移而破坏整个区域。(2)在另一实施例中,由模式壳体构成的基本治疗区这样一种方式沉积:尽管仅用HIFU能量直接烧蚀了外部边界,然而,朝向区域内部的热传导使内部组织即刻被热破坏了。由于壳体烧灼形成的是比用HIFU能量直接烧灼的区域更大的有效组织治疗区,因此,壳体烧蚀所具有的这些优点显著地提高了HUFU疗法的效率。利用壳体烧蚀的优点中的一两个便可提高给定HIFU步骤的产出效果。

[0012] 在另一实施例中,生成了多个用于填充或部分填充治疗目标区的基本治疗区。利用这项技术,与仅烧蚀外部边界的情形相比,治疗区内有更大比例的组织通过暴露于烧蚀能量中而直接坏死。

[0013] 在另一实施例中,HIFU治疗装置使HIFU换能器的焦域沿某一路径移动,以环绕或包围组织区。HIFU换能器焦域移动的模式生成了一串直径各异的烧蚀组织环状体,这些环状体堆叠起来以环绕或包围组织区。在另一实施例中,移动焦域以生成用于包围治疗区的烧蚀组织螺旋状壳体。

[0014] 为最大程度缩短治疗时间并降低对操作人员的技能要求,在一个实施例中使用了计算机控制机构来自动移动HIFU焦域并施加HIFU能量,以这种方式生成理想基本治疗区和/或理想几何形状的壳体,同时用户仅需简单地保持治疗仪静止即可。

[0015] 本部分内容选择性地简要介绍了一些概念,在以下说明书具体实施方式部分将对这些概念作进一步叙述。本部分内容并不旨在辨识所主张的主体的关键特征,也不旨在帮助确定所主张的主体的范围。

附图说明

[0016] 通过以下结合附图的详细描述,前述的本技术的各方面及其有点将更清晰地展现,其中:

[0017] 图1A展示了对应于本文技术一个实施例的由烧蚀壳体包围的内部组织区;

[0018] 图1B为烧蚀壳体内部和外部的组织的详细视图;

[0019] 图2展示了要治疗的子宫肌瘤的超声图像;

[0020] 图3A和3B展示了根据本文技术一个实施例生成的圆柱形基本治疗区;

[0021] 图3C展示了安全性及治疗范围与所HIFU信号的施加功率之间的关系;

[0022] 图3D展示了根据本文技术一个实施例生成的基本治疗区的侧视图和俯视图,以及该实施例产生的完全填充的烧蚀区;

- [0023] 图3E展示了根据本公开技术另一实施例生成的更小的基本治疗区的侧视图和俯视图,以及该实施例产生的完全填充的烧蚀区;
- [0024] 图3F展示了根据本公开技术另一实施例生成的更大的基本治疗区的侧视图和俯视图,以及该实施例产生的部分填充的烧蚀区;
- [0025] 图3G展示了通过使HIFU焦域沿着组织区单次扫过的方式施加能量而生成的不均匀的治疗组织轮廓;
- [0026] 图3H展示了通过使HIFU焦域沿着组织区多次扫过的方式施加能量而生成的更均匀的治疗组织轮廓;
- [0027] 图3I展示了通过使焦域来回聚集在全部理想治疗区周界的一部分上而生成的弧形或弓形基本治疗区;
- [0028] 图3J和3K展示了对应于本文技术一个实施例的、用于从多个基本治疗区生成围绕组织区的烧蚀壳体的技术;
- [0029] 图4A和4B展示了对应于本公开技术另一实施例的、用于生成围绕组织区的烧蚀壳体的第二种技术;
- [0030] 图4C展示了对应于本公开技术另一实施例的、用于生成围绕组织区的烧蚀壳体的第三种技术;
- [0031] 图4D展示了用于生成围绕子宫肌瘤的烧蚀壳体的技术,所述烧蚀壳体与至少一部分相邻子宫内膜重叠,以进一步减轻月经过多症状;
- [0032] 图5展示了对应于本文技术一个实施例的HIFU治疗设备;
- [0033] 图6展示了对应于本公开技术一个实施例的、用于改变HIFU换能器的焦域的位置和朝向的机构;
- [0034] 图6A和6B展示了如何使用图6所示的机构来改变焦域的角度朝向;
- [0035] 图6C和6D展示了用于改变焦域深度和位置的另一机构;
- [0036] 图7展示了对应于本文技术一个实施例的、使用HIFU治疗组织的系统;
- [0037] 图8A和8B展示了两种不同的HIFU信号波形;
- [0038] 图9展示了治疗波形中的多个可调节参数;
- [0039] 图10展示了根据本文技术另一方面所计算的保留的基本能量(fundamental energy retained, FER)曲线;
- [0040] 图11展示了根据本文技术另一方面所计算的、围绕HIFU换能器焦域的组织中的HIFU信号估算衰减与所施加功率变化之间的关系曲线;
- [0041] 图12展示了根据本文技术另一方面所计算的一组曲线,分别表示投送至焦域的总功率、保留在HIFU治疗信号基频的功率、以及转换为谐振的功率;
- [0042] 图13为对应于本文技术一个实施例的、用于计算有多少治疗信号基频能量转换为基频谐振能量的方法的流程图;
- [0043] 图14为用于估算HIFU发射器焦域的HIFU信号的衰减与输入功率变化之间关系的方法的流程图。

具体实施方式

- [0044] 如上所述,本文的技术涉及一种用于治疗内部人体组织、例如子宫肌瘤、良性或恶

性肿瘤或类似物的方法。尽管以下说明针对的是本技术在治疗子宫肌瘤中的应用,然而本领域技术人员应当理解,该技术可用于治疗任意内部人体组织区域。在一个实施例中,通过在组织上生成一个或多个基本治疗区的模式来治疗理想治疗区。尽管本文的技术描述了这些基本治疗区的可能具有的几种集合形状,然而每一类基本区都具有共同特征:所述基本区由烧蚀组织区构成,所述烧蚀组织区比HIFU焦域区要大,这是由于焦域以预定方式围绕或沿着基本区作受控运动。本文所称的声焦域通常定义为从声波形的空间最大值处测得的声波形的-6dB等压线所包围的区域。本领域技术人员将理解,该-6dB等压线的大小也称为半高宽(full-width half-maximum),或FWHM尺寸。本文的实施例中应用的一个典型焦域为卵形,其FWHM尺寸为:沿着波束轴具有约10mm的长度,垂直于波束轴具有约2mm的宽度。

[0045] 对应于本文技术的一个实施例,要治疗的理想组织区暴露于以壳状模式烧蚀组织的能量中,所述能量完全或部分地围绕组织区,但仅直接烧蚀外部边界。由所述壳体包围的组织仍留在体内,因非直接烧蚀的效应而在原处坏死。引起原处坏死的这些其它效应可包括以下组合:

[0046] 1. 缺血性坏死,由部分或全部将所封装区域与其供血隔断引起;

[0047] 2. 直接热坏死,由生成烧蚀壳体过程中向内的热传导引起;和/或

[0048] 3. 由正常愈合过程引起的继发性损伤引起(发炎、细胞凋亡等)。

[0049] 位于治疗区的烧蚀壳体内部的坏死组织随后经正常人体机制而再吸收和/或愈合。

[0050] 图1A展示了要治疗的组织区,例如子宫肌瘤20。子宫肌瘤可具有不规则形状,但常为球形或椭圆形。肌瘤20包括一个或多个向肌瘤20供血的血管22。为治疗肌瘤20,在肌瘤20边缘内部以一种将壳体内肌瘤组织与向其供血的血管22相隔断、并将血液从肌瘤20中移出的方式形成了立体的烧蚀壳体30。通过用烧蚀壳体30切断内部组织的供血,可将该内部组织留在体内以形成缺血性坏死,并最终经正常人体愈合机制在数天/数周后吸收或愈合。

[0051] 在一个实施例中,通过将壳体内的组织在HIFU能量中暴露足够长的时间或暴露在具有足够大功率的HIFU能量中、以导致组织直接坏死来生成烧蚀壳体30。应当理解的是,说明书通篇中的“所施加的HIFU功率和能量”这些概念用于大致描述发射至组织的HIFU信号的振幅或“强度”。按照这种含义,术语“HIFU功率”和“HIFU能量”基本上可互换使用,除那些上下文有特定含意的场合之外。这与继发性缺血坏死相区别,继发性缺血坏死发生在壳体内部的组织中,是由于该壳体内组织被切断供血或因以上所列的其它效应而导致的。由于被烧蚀以生成壳体的组织区比要治疗的整个组织区要小,因此,治疗组合体积的组织(即,壳体加上封装区)所需的时间缩短至小于直接烧蚀整个区域所需的时间。在此使用的术语“烧蚀”指的是因组织暴露于能量中而导致的直接热和/或机械效应所引起的组织直接性坏死。在此使用的术语“壳体”指的是经烧蚀的表面,其减少或消除了沿该表面的血液流。该表面的几何形状可以是完全封装某区域(例如,球面)或非闭合式、以仅部分地封装该区域(例如,凹盘)。术语“封装”指的是这种表面的生成。

[0052] 图1A展示了完全嵌入在肌瘤20区内的壳体30。当然,该壳体的尺寸可变化,以使其内部的非烧蚀区域封装整个肌瘤20。替代性地,肌瘤20可具有在其中生成的多个壳体。

[0053] 在另一实施例中,生成了一个或多个部分式壳体,这些部分式壳体不会彻底封装组织单位,但减少或消除了从这些部分式壳体内部流出的或流入部分式壳体内部的、经过部分式壳体的血液流。这将使至少部分组织区坏死。

[0054] 图1B展示了肌瘤20内部和围绕肌瘤20的壳体30的近距离视图。如上所述,肌瘤20包括位于烧蚀壳体30内的内部区域25,该内部区域25将借助被切断了外部供血的组织(一部分归因于与愈合、例如发炎和细胞凋亡等相关的其它继发性损伤机制)而缺血性坏死。形成烧蚀壳体30的组织通过暴露于HIFU波束焦域的热和/或机械效应而直接坏死。烧蚀壳体30外部的一些肌瘤组织35也可通过热坏死(由于来自烧蚀壳体30的热传导)和/或继发性损伤机制(缺血、发炎、细胞凋亡等)而部分或全部被破坏。

[0055] 图2展示了超声成像换能器和其它超声成像部件所产生的肌瘤20的平面图像。如以下将详述的,在一个实施例中,成像换能器和HIFU换能器组合为一个单元。在一个实施例中,超声成像换能器、超声图像处理器和显示器(未图示)用于产生提供给医生的肌瘤20图像。所述显示可包括位于肌瘤20图像上的十字线或其它标记38,其中标示出了相对于HIFU换能器焦域的参照点,这样,用户能将HIFU换能器对准在组织区。医生可与所显示的图像进行互动,例如通过调节环绕十字线38并以其为圆心的圆形标记环40的半径,以标示理想治疗区的边界或要生成的烧蚀壳体的边界(二者可能是相同的)。处理系统,例如通用或专用计算机(未图示),根据标记环40的尺寸所界定的边界来计算要封装肌瘤20应当生成的烧蚀壳体的尺寸。

[0056] 在一些实施例中,可调节标记环40以形成除圆形外的其它形状,例如椭圆形或圆锥形等,通过例如拉伸标记环40的侧部以使医生能够界定立体烧蚀壳体的形状。在一个实施例中,标记环40的尺寸由医生手动调节。在另一实施例中,可基于要治疗组织的边界用图像处理技术自动定出标记环的尺寸。需要时医生可进一步调节所述边界。在一些实施例中,可在组织的立体图像上调节边界。在一些实施例中,图像处理算法可自动检测要治疗的结构边缘(例如,边界检测)。在这种情形下,医生可通过将一个或多个点(十字线)置于结构内来定位该结构。接下来,图像处理算法将通过以下方式寻找结构的边界:(i)识别超声图像中对比度(例如光斑亮度)的局部变化;(ii)识别镜面背向散射区域与来自斑靶的背向散射区域。本领域技术人员应当理解,其它技术也可用于识别边界。一旦或手动或半自动或自动地识别了边界,则可使用自动治疗计划算法来确定要产出充分烧蚀的壳体所需的基本治疗区的数量和位置。医生可在投送HIFU之前先在超声图像上初步排出治疗次序,并作出任意所需的调整。一旦确定了要生成的壳体的尺寸和/或次序,则具有HIFU治疗系统的计算机便开始控制HIFU换能器焦域的位置,以烧蚀组织,生成壳体。

[0057] 在另一实施例中,目标区可能大于可用的超声图像。另一种可能遭遇的情形是,在治疗波束的移动范围内无法对整个目标都进行治疗。对于第一种情形,可通过手动移动治疗仪将多个超声平面图像或立体区域拼接在一起,以完全程度显示目标。可存储该图像数据以备将来参考。接下来,算法可基于拼接图像而自动计划治疗过程,并建议治疗应当从何处开始。医生也可从拼接图像数据来计划治疗过程。在计划好治疗过程后,医生可将换能器移至一处区域,治疗用换能器在该区域能生成位于目标内的初始基本治疗区。可使用空间图像相关技术来辅助医生将治疗仪关于目标进行定位。在这种情形下,将当前的超声图像与已在预治疗调查中获取的图像相比较并存储。也可使用设备位置传感器(例如磁性传感器)来辅助定位治疗仪。所述设备位置传感器也可与图像相关技术相结合以获得更好的精确度。在设备尽其所能生成了当前治疗仪位置下的基本治疗区后,可手动移动治疗仪,以使用图像相关技术和/或位置传感器来辅助医生针对下一治疗部位定位治疗仪。通过继续进

行这一过程,目标的全部范围都得以治疗。另外,手动移动治疗仪以获取图像、从而显示整个目标,这不是必须的。可在治疗仪的一个位置上获取要显示整个目标所需的数据集;然而,由于治疗仪内的治疗设备的移动限制,因此,治疗仪将需要如前所述那样移动。

[0058] 图3A和3B展示了用于建构整个理想治疗区的圆柱形基本治疗区80的一个示范性设置。该基本治疗区80是通过使HIFU波束83的焦域81围绕基本治疗区周界聚集而生成的。所述焦域81可沿基本治疗区的周界持续移动一段时间或更久,同时HIFU发射器持续发射HIFU脉冲,直到基本治疗区80的周界得到充分烧蚀。替代性地,所述焦域81可移动至围绕周界的离散位置,而HIFU波束83的脉冲发射反复导通和关断,以充分烧蚀围绕基本治疗区周界的不同位置。

[0059] 如图3B所示,基本治疗区80具有中心区域79,其不直接暴露于或仅最低程度地暴露于HIFU波束83的焦域81中。该中心区域79因烧蚀基本治疗区周界时所产生的热传导而非直接式坏死。在一个特定优选实施例中,基本治疗区80的直径约为11mm,高度约为10mm,因此体积约为1cc。在该特定优选实施例中,基本治疗区的体积约是焦域区的40倍。烧蚀基本治疗区周界的带来的热量向内传导,如箭头67所示,以治疗中心区域79。在基本治疗区的外部,热量向外散出,如箭头69所示。

[0060] 尽管图3A和3B所示的基本治疗区80为圆柱形,然而应当理解,还可生成其它形状的基本治疗区,例如球形或立方体形等,具体取决于HIFU波束83的转向性能。

[0061] 图3C展现了所施加的HIFU功率等级对HIFU治疗体系的治疗范围及安全裕度的影响。对于那些不结合本文技术的效果的传统技术而言,使治疗体系又有效又安全的声功率等级的范围相对较窄,如范围“a”所示。即,HIFU功率发生小的变化,导致功率跌出该窄范围“a”,从而使该疗法失效或可能不安全。尽管如此,通过使用包括以下中一个或多个效应的组合效应集来治疗目标组织,据信可增大安全有效的HIFU功率等级的范围,如范围“b”所述,这样,治疗方法对所投送的HIFU功率变化不敏感,所述效应包括:(1)焦域扫描(focal scanning)以产生基本治疗区;(2)基本治疗区中向内的热传导;以及(3)施加适度低基频的高度非线性声能所引起的空间特异性。以下将详细描述这些协同作用以提高HIFU治疗效率和旁侧组织安全性的效应。

[0062] 基本治疗区的尺寸可以随多个因素的变化而变化,所述因素包括要施加治疗能量的设备的几何形状。在图3D所示实施例中,展示了基本治疗区80的俯视图和侧视图。该基本治疗区大致为圆柱形,其宽度W和长度L都近似等于HIFU换能器焦域的长度。随着焦域围绕基本治疗区周界以速度V移动,基本治疗区的整个横截面80a或因直接暴露于HIFU波束中、或因被治疗周界向内的热传导引起的非直接式热坏死而得到治疗。

[0063] 图3E展示了直径约为焦域直径两倍的一个较小的基本治疗区85的俯视图和侧视图。在这个实施例中,由于在生成基本治疗区时焦域围绕基本治疗区的周界进行移动,因此,该基本治疗区也具有良好界定的边界。所述基本治疗区具有横截面85c,该横截面85c在穿过基本治疗区内部的所有路径上都得到了基本均匀的治疗。这种基本治疗区85的缺点在于,其与图3D所示的基本治疗区相比更小,因此要治疗理想组织单位所需的基本治疗区会更多。

[0064] 图3F展示了另一基本治疗区89的俯视图和侧视图,该基本治疗区89的直径明显大于HIFU换能器焦域的直径。在该例中,基本治疗区内部的协作性加热不会发生,且仅有基本

治疗区的周界89c进行了烧蚀。因此,基本治疗区的内部可能不像所述的烧蚀环内的敞开式中心那样进行治疗。尽管基本治疗区89这种几何形状对于生成用于治疗组织区的“积木”而言不是优选的,然而如以下将详述的,在生成围绕组织治疗部位的烧蚀壳体时,这种几何形状可能是有用的。在另一实施例中,“积木”(基本治疗区)可由线性片段形成,所述线性片段通过沿片段长度多次扫过波束而生成。

[0065] 图3G展示了一种方案,治疗能量的全部剂量以使HIFU焦域沿着或围绕基本区单次扫过的方式施加在组织上,这样,焦域仅扫过每个特定点一次,绝不会再扫过。这类单次扫过的焦域运动能使能量迅速沉积,并导致过度加热,而这可使组织中形成大型焦域气泡或焦域前气泡,所述气泡反射治疗能量并遮蔽了治疗区的远端区域。因此,气泡的存在可阻止沿着或围绕基本区所有深度处的均匀的烧蚀。于是生成了不均匀的或“不规则的”治疗模式91a,该治疗模式91a在伤口远端侧的不同点处具有程度各异的治疗组织。相反,通过使用将焦域多次聚集在每一特定点的多扫描方式使治疗能量剂量沿着或围绕基本区分散于一串扫描中,可避免大气泡的伪形成,并生成更均匀一致的治疗模式91b,如图3H所示。在每一次扫描时,一部分基本治疗区被烧蚀,且基本治疗区在伤口的所有点上一致开始逐渐“累积”。多扫描技术用于如下所述的基本治疗区的生成中。

[0066] 图3I展示了一种用于生成弧形或片段类几何形状的基本治疗区另一实施例的技术。该基本治疗区可用于生成具有均匀治疗深度的多个环或其它形状,且可用在一种形成围绕理想治疗区的壳体的方法中。在该实施例中,HIFU换能器的焦域在周界一部分(例如,一段弧)的上方来回移动。由于在治疗中HIFU焦域的回移动将声能分布在更宽泛的区域上方,防止形成那些能反射能量并导致非均匀或“不规则”治疗模式的大型焦域气泡或焦域前气泡,因此,得到的是深度一致的组织烧蚀。因此,可依次成多个治疗圆弧,以使理想治疗区的治疗周界变得完整。

[0067] 在图3A到3B和3D到3I所示的每个例子中,基本治疗区具有与HIFU换能器焦域的长度近似相等的高度或长度。在一些实施例中,可通过在施加治疗能量时改变焦域深度以增大基本治疗区的高度。

[0068] 以下所述的一个实施例中,在生成基本治疗区时,用机械摆动器以能将热量极大地限制在治疗区中央79内的速度使HIFU波束83的焦域81在圆柱形基本治疗区80的周界上移动。HIFU信号的焦域围绕基本治疗区的周界以一种使治疗区内部被向内的热传导烧蚀、但沉积在治疗区外部边界之外的能量保持低于导致热损伤或机械损伤所需阈值水平的方式聚集。替代性地,可通过电动波束转向使HIFU波束83的焦域81围绕基本治疗区的周界转动;在一个实施例中,可通过使能量沉积在围绕周界的一组离散点上的方式而非焦域持续扫描来进行电动波束转向操作。

[0069] 为生成本文所述的基本治疗区,对基本治疗区的周界施加HIFU能量的近似非线性脉冲波形,例如图8B所示的波形230。该基本单位区技术的优选实施例取决于本质为近似非线性的HIFU治疗波形,即,入射波形的初始正弦特征被严重扭曲,当其到达HIFU焦域时,本质上已经不具有正弦特征。焦域声波形中存在的非线性特征表示能量从基础声频率转换为更高频率的谐振,而谐振易于被位于焦域内以及直接邻接焦域的组织所吸收。这一效应使加热速度急剧增大,同时仍牢牢地保持在焦域内加热,带来的是治疗效果的提高,同时保障了旁侧组织的安全。该优选实施例中最佳的焦域波形非线性程度是能够最低限度地确保焦

域压力波形中发生振动的那种非线性程度。

[0070] 振动开始指的是,沿着焦域波形的一些点上具有局部压力不连续性(即,压力波形的斜率为无限值)。在接受治疗的组织区内的一些情形下,本优选实施例中的焦域非线性程度也可更高,其延伸超出初始振动开始点,以将HIFU焦点处组织内充分发展的激波阵面的形成包括在内。在一个实施例中,基础的相当一部分能量(例如,20%或更多)转换为治疗信号基频的谐振的能量。焦域HIFU波形的非线性水平通常伴随着压力振幅,而压力振幅可导致或来自声源或来自热源的气泡的形成(例如,惯性空化、稳压空化或组织沸腾)。只要用多次扫过焦域辐照方式以穿过或沿着单位区边缘的分散方式来施加HIFU能量,则来自这些源中任意一个源的气泡在组织中的存在将不会消极影响基本治疗区技术的效果和安全性。事实上,存在这种气泡极其利于实现各种反馈技术(如果需要),这是因为分布有气泡的横截面可比横截面本身的几何尺寸大得多,因此可在治疗开始和进行中用作易检测到的指示器。

[0071] 在一个特定实施例中,用于获取HIFU焦域的理想非线性水平的最优选声功率峰值范围为600到3100W,具体取决于特定基本组织区相对于人体表面的深度、HIFU换能器的设计以及其功率处理能力。这些声功率以脉冲形式投送至基本区,其中最优选的脉冲由1MHz常规操作频率时的15到45个循环构成,并以2到8kHz的脉冲重复频率(pulserepetition frequencies, PRFs)投送。这些脉冲随后以一串持续突发脉冲进行投送,突发脉冲的总数决定了总治疗时间。图9展示了HIFU治疗信号的声时间结构。每个治疗信号由HIFU信号的P个突发脉冲构成,其中每个突发脉冲具有在HIFU换能器基频(f_0)上的K个循环的N个脉冲。HIFU脉冲的这些突发脉冲随后以M个脉冲的突发脉冲重复周期进行重复。下表展示了在使用具有125mm直径的球形壳体 and 焦距与光圈直径比值(F-number, 也称光圈值、F值或焦距比数)为1的HIFU换能器治疗组织时使所用的声时间和声功率参数的优选范围。应当理解的是,所列参数可随要治疗的组织的深度以及要使用的HIFU换能器的规格变化而改变。

[0072] 表1:所选的声时间参数的优选操作范围

[0073]

参数	最小	常规	最大	单位
声循环长度 ($=1/f_0$)				
最优选范围	0.8	1.0	1.2	μs
次优选范围	0.65	1.0	1.35	μs
最不优选范围	0.5	1.0	1.5	μs
脉冲长度 (循环数)				
最优选范围	15	30	45	循环
次优选范围	10	30	50	循环
最不优选范围	5	30	55	循环
脉冲重复频率(PRF)				
最优选范围	2.0	4.0	8.0	kHz
次优选范围	1.0	4.0	12.0	kHz
最不优选范围	0.5	4.0	18.0	kHz
脉冲长度 (脉冲数量)				
最优选范围	400	500	600	脉冲
次优选范围	250	500	750	脉冲
最不优选范围	100	500	900	脉冲
突发脉冲占空系数				
最优选范围	40	50	60	%

[0074]

次优选范围	25	50	75	%
最不优选范围	10	50	90	%
每单位区的治疗时长				
最优选范围	10	25	50	s
次优选范围	8	25	75	s
最不优选范围	5	25	100	s

[0075] 表2:作为组织深度的函数的声功率的优选操作范围(换能器:125mm球形壳体,焦距与直径的比值(F-number)=1.0)

参数	最小	常规	最大	单位
脉冲-平均声功率, 治疗深度为 20-30mm				
最优选范围	600	750	900	W
次优选范围	475	750	1025	W
最不优选范围	375	750	1125	W
脉冲-平均声功率, 治疗深度为 30-40 mm				
最优选范围	725	900	1075	W
次优选范围	575	900	1225	W
最不优选范围	450	900	1350	W
脉冲-平均声功率, 治疗深度为 40-50 mm				
最优选范围	850	1050	1250	W
次优选范围	675	1050	1425	W
最不优选范围	525	1050	1575	W
脉冲-平均声功率, 治疗深度为 50-60 mm				
最优选范围	1025	1275	1525	W
次优选范围	825	1275	1725	W
最不优选范围	650	1275	1925	W
脉冲-平均声功率, 治疗深度为 60-70 mm				
最优选范围	1370	1525	1670	W
次优选范围	1220	1525	1820	W
最不优选范围	1060	1525	1980	W
脉冲-平均声功率, 治疗深度为 70-80 mm				
最优选范围	1450	1800	2150	W
次优选范围	1175	1800	2425	W
最不优选范围	900	1800	2700	W
脉冲-平均声功率, 治疗深度为 80-90 mm				
最优选范围	1725	2150	2575	W
次优选范围	1400	2150	2900	W
最不优选范围	1075	2150	3225	W
脉冲-平均声功率, 治疗深度为 90-100 mm				
最优选范围	2050	2575	3100	W
次优选范围	1675	2575	3475	W
最不优选范围	1300	2575	3875	W

[0076]

[0077] HIFU发射器施加这些规格的能量,同时通过机械摆动HIFU焦域而生成圆柱形基本治疗区,一个实施例中HIFU焦域的FWHM尺寸为长约10mm、宽约2mm,以常规2Hz速度围绕最优选直径为8到12mm的轨迹摆动。在该例中,HIFU焦点旋转所围绕的直径约等于HIFU焦域的长度,且比HIFU焦域的宽度大5倍。在最优选的实施例中,机械摆动和HIFU治疗以这种方式持续对每个基本区进行10到50秒总治疗时长的治疗。每单位区的治疗时长取决于特定基本区生成所在的组织的深度,以及整个理想治疗区。例如,由于许多相邻单位区之间的协同加热的优点,大型的总治疗区通常每单位区所需的治疗时间较短。类似地,预先治疗的、较深层

相邻的浅层中生成的单位区通常需要较少的烧蚀时间,这是由于较深层在接受治疗时对浅层进行了温和的“预加热”。因此,可通过由这些基本治疗区中的一些治疗区构成的连续“堆叠”层来获得任意大型治疗区,其中相邻层之间最优选的轴向分离距离为8到12mm。下表总结了配合上述声波形和功率使用的焦点移动参数的优选范围。

[0078] 表3:优选操作范围

[0079]

选择的焦域移动参数	最小	常规	最大	单位
焦域摆动参数				
最优选范围	8	10	12	mm
次优选范围	6	10	15	mm
最不优选范围	4	10	20	mm
焦域摆动旋转速度				
最优选范围	1.8	2	2.2	Hz
次优选范围	1	2	4	Hz
最不优选范围	0.25	2	8	Hz
相邻层之间的轴向距离				
最优选范围	8	10	12	mm
次优选范围	6	10	15	mm
最不优选范围	4	10	20	mm

[0080] 尽管该优选实施例使用的是在焦域为非线性的脉冲波形,然而应当理解,也可使用如图8A所示的波形232这样的连续波(continuous-wave, CW)或线性HIFU信号,具体取决于所用的功率等级和焦域移动的速度。

[0081] 尽管前述例子描述了围绕基本区周界的2Hz的机械旋转速度,然而,更低或更高的速度都可用来烧蚀这些类型的基本区。然而,如果速度太低,则基本区内部所含的要烧蚀基本治疗区周界的热量可能不够多,且可能对旁侧组织产生副作用。而高旋转速度可能需要使用前述的电动波束而不是机械旋转,且也可能对必要的HIFU治疗功率产生影响。如果是电动转向,则在一个实施例中,波束可能会聚焦在围绕周界的一组离散点上,而不是连续扫描。如上表所示,在一个实施例中,HIFU焦点围绕单位区直径的机械旋转速度为至少0.25Hz。在另一更优选的实施例中,这一旋转速度为至少1Hz,而在最优选实施例中该速度为2Hz。无论旋转速度多大,优选的是以允许整个基本治疗区受到一致烧蚀的速度和功率等级,使用多次扫过方式围绕周界在多次扫过(例如,两次或更多次)中施加将能量,以使烧蚀基本区具有对称的几何形状。

[0082] 否则,在使焦域相对缓慢地扫过以实现烧蚀、而不再重新扫过某个特定点的单次扫过方式中,产生的过多热量可导致形成大的焦域或焦域前气泡,这些气泡可导致遮蔽和扭曲,阻止产生均匀烧蚀的组织单位,如图3G到3H所示以及前文所述。另外,应当注意到,尽管在使用单次扫过方式时,大的焦域或焦域前气泡的存在减损了治疗的均一性,但是,只要以多次扫过方式使HIFU的焦点沿着或围绕单位区扫过,以暂时分散聚集在所述区中任意一点上的治疗能量,则来自于声源或热源的气泡在组织中的存在便不会消极影响治疗的功效。

[0083] 应当理解,对基本治疗区的尺寸进行优选,以使中央区域79接受非直接治疗,同时不过多增加治疗理想组织区所需的治疗时间。如果基本治疗区的尺寸过大,则中央区域79将不能通过向所述区内部有效的热传导而进行烧蚀。相反地,如果基本治疗区的尺寸过小,则必须调节要治疗理想组织区所需的时间,以避免对治疗区过量施加能量、从而可能引起旁侧组织的损伤。另外,随着焦域向人体表面接近移动,要生成每个基本治疗区的时间可能会缩短,这是由于来自对更远端的基本区进行烧蚀而残留在治疗区中的剩余热量。

[0084] 在当前的优选实施例中,生成基本治疗区的方法采用了HIFU疗法的多种特点,这些特点来自于高度非线性声波形与HIFU焦点围绕单位区周界的机械或电动运动的协同效应。这些组合效应包括一组操作要点,这些操作要点使该治疗方法在使用时所观察到的安全性和功效提高了。这组操作要点包括以下组合:(1)基本治疗区以其内部区域主要通过向内的热传导被破坏、而非由HIFU直接烧蚀的方式来进行烧蚀。这一特点使基本区的尺寸增大,但不会增加要投送至组织以进行烧蚀的HIFU剂量。(2)HIFU焦域围绕基本治疗区周界的移动是通过以特定旋转速度围绕周界多次扫过而实现的,其与围绕单位区的圆周进行单次扫过以实现烧蚀的方式相反。

[0085] 这一特征使基本治疗内的组织被烧蚀并具有一致而平滑的边界,且在围绕周界的大致全部点处具有相同的长度。(3)通过使用急剧增大焦域中的加热速度的高度非线性的声波形,基本治疗区仅在HIFU波束的焦点区域接受高聚声能量。(4)HIFU治疗仪的声基频保持为足够低,以确保经过非目标旁侧组织进行安全传播。由于系统具有不受组织特征变化或焦域中存在的气泡的影响而生成大致均一的基本治疗区的能力,因此,治疗系统可不依赖于温度反馈监控而操作,以实现更快治疗并降低系统复杂性和成本。这些优点的结合确保疗法具有足够功效,避免了确定治疗区内的温度、以验证已实现了热坏死所需的温度等级的需要。

[0086] 另外,上述特征集组合利用了对每一单位区进行烧蚀以形成精确边界、同时对治疗区外部的旁侧组织产生最低程度的热侵入的协同效应。通过从基本治疗区的“积木”积聚全部治疗区,可使用每个单位区能承受的同一种固有空间精确度和热限制来烧蚀任意尺寸的治疗区。图3J和3K展示了一种使用基本治疗区80来治疗理想组织区的技术。在该实施例中,生成了相邻基本治疗区的立体模式,这些基本治疗区一起形成了围绕全部或部分理想组织治疗区的烧蚀壳体。在图3J和3K所示的实施例中,烧蚀壳体87由多个较小的烧蚀基本治疗区80、82、84、86和88等形成。每个基本治疗区都足够靠近地生成,以形成位于封装组织与其供血之间的坏死壳体或烧蚀组织屏障。

[0087] 如图所示,基本治疗区80、82、84、86和88以彼此相邻的环状模式生成,该环状模式具有从理想组织治疗区远端向组织区大致中间延伸的渐增的内部直径,其中治疗区的直径最大。所述环状模式的直径随后朝着要治疗的组织区的近端逐渐减小。环形模式一起形成了具有“中空的”内部空间90的壳体,该壳体将要治疗的理想组织区的一部分封装起来。随着基本治疗区被彼此足够靠近地设置,向肌瘤或要治疗的其它组织的供血被切断,或极大地减少了,以使该组织留在人体中缺血性坏死。另外,壳体中央内的一些或全部组织可能由于生成壳体时的热传导而坏死。由于未烧蚀整个治疗区,因此,人体内产生可能会损伤非目标组织的过度热量的可能性降低了,且治疗时间与要直接烧蚀整个组织所需的时间相比显著缩短了。在使用本文的技术的一项实验中,活体猪大腿内的直径为5cm的治疗区通过在约

320秒内形成围绕球体表面的20个基本治疗区壳体来进行治疗,其中每个基本治疗区的体积约为1立方厘米。在一个实施例中,壳体每一层中的单个基本治疗区以一种使相邻基本治疗区不依次生成的模式来生成。即,壳体每一层的基本治疗区的模式以一种使两个依次生成的基本治疗区之间具有最大距离的方式来生成。

[0088] 尽管图3J和3K所示的壳体87为空心的,然而应当理解,在一些情况下,理想的是在壳体内部生成一个或多个基本治疗区,以主动使壳体87内一些或部分组织坏死。基本治疗区的数量和间隔可由医生根据经验、治疗可用时间、接受治疗的组织的类型或其它因素来决定。替代性地,可向处理器中输入程序以确定壳体内部是应当为空还是应当由一个或多个基本治疗区来填充。

[0089] 图3J展示的壳体87围绕其外表面大致是密封的。然而应当理解,即使各个基本治疗区之间存在有间隙,仍可生成壳体87。将基本治疗区设置得有多靠近以生成壳体,这取决于接受治疗的组织的类型、组织的导热率、吸收特性或其它因素。

[0090] 应当理解,除基本治疗区壳体外,其它模式也可用于治疗理想组织区。例如,在理想组织区内也可生成水平分布的相邻基本治疗区的层。一层中的基本治疗区之间的距离可以是靠近分布或隔开分布。

[0091] 图4A到4B展示了根据本文技术用于生成围绕组织区的壳体92的替代性技术。在该实施例中,烧蚀壳体包括一串堆叠的环状体,每个环状体具有不同的内径。内径最小的环状体94(或立方盘)置于要治疗的组织相对于HIFU换能器的远端。附加的环状体在靠近远端环状体94处生成,包括直径渐增的环状体95、96、98,直至环状体100,该环状体100具有最大内径。随着HIFU焦域更加靠近地移动,这些环状体102、104和106的内径逐渐变小,最后由位于治疗区最近端位置的内径最小的环状体108(或立方盘)闭合壳体9。从图4B中可见,每个环状体94到108的内部在堆叠时都形成了“中空”(即,未烧蚀)区域110,该区域110封装要治疗的组织区,并将该组织区与其血液供应相隔断。在一个实施例中,环状体94到108的外径选择为对应于肌瘤的外径,以使HIFU直接烧蚀的组织区最小化。在另一实施例中,环状体92到106的外径选择为位于一组距离内,该组距离在肌瘤外部边界之内,以使烧蚀壳体92外部的肌瘤组织通过热坏死(由于来自烧蚀壳体92的热传导)和/或继发性损伤通路机制(缺血、发炎、细胞凋亡等)部分或全部毁坏。在另一实施例中,环状体94到108的内径对应于组织区的外径,使所生成的烧蚀壳体92的内部110稍大于组织区,从而更彻底地杀死肿瘤组织,但代价是杀掉了周围少量的健康子宫肌层。这种实施例的另一优点是,具有生成壳体92、以使其与子宫内膜重叠的能力,从而使至少一些附近的子宫内膜坏死,减轻月经过多症状。

[0092] 图4C展示了烧蚀模式的另一实施例,其生成烧蚀壳体以封装组织区,并将该组织区的外部供血隔断。在图示实施例中,以螺旋模式120生成了烧蚀壳体。该螺旋体在接受治疗的组织区的远端122处具有最小的直径,该直径增大至组织区约中点处的最大直径,随后朝着组织区的近端124逐渐减小。螺旋模式120的每个环都足够接近其相邻的环,以主动使组织坏死,从而生成围绕组织区的烧蚀壳体,该烧蚀壳体切断了壳体内组织的供血。应当理解,螺旋模式120还可用于生成上述及图3A和3B所示的较小的基本治疗区,具体取决于HIFU换能器焦域的尺寸和基本治疗区的理想尺寸。

[0093] 图4D展示了有三种不同类型肌瘤的子宫,包括壁内肌瘤130、浆膜下肌瘤132和黏膜下肌瘤134。在所举例子中,生成烧蚀壳体135以封装位于子宫壁一侧的整个黏膜下肌瘤

134,以及位于子宫壁另一侧的一部分附近的子宫内膜组织136。通过生成烧蚀壳体135以封装肌瘤134以及一部分相邻的子宫内膜136,月经过多症状可有所减轻。

[0094] 尽管图3J到3K、4A到4B和4C中所示的烧蚀壳体的形状大致为球形,然而应当理解,烧蚀壳体还可以具有其它形状,例如锥形或双锥形、卵形(例如蛋形)或矩形。所生成的壳体的特定形状可取决于要治疗的组织区的形状,以及用来以理想模式移动HIFU换能器焦域的设备性能。形成壳体内部组织与该组织的外部供血之间的屏障的任何形状的烧蚀组织壳体都将发挥作用,使被封装组织留在体内后缺血性坏死。还应当理解,作为用于烧蚀过大或非规则形状壳体的一种替代性方式,可烧蚀彼此相邻的两个或更多规则形状的壳体,以治疗绝大部分或整个理想区(例如,在长形肿瘤内可并排烧蚀两个球形壳体,而非烧蚀一个长形壳体)。如果组织区内生成了多个壳体,则可形成烧蚀基本组织区的矩阵(或“蜂窝”),其中存在有未烧蚀组织的分散区域,这些未烧蚀组织随后在原处缺血性坏死。这种矩阵可能涉及要实现同样效果的烧蚀基本治疗区的规则或随机间隔,且该矩阵可由多个封闭壳体(例如,球形壳体)或堆叠/重叠的基本治疗区的层构成。

[0095] 本领域技术人员应当理解,壳体烧蚀方式还具有其它优点:(1)提高治疗速度,这是因为仅对最终治疗的组织的子区施加能量;(2)对于给定治疗时间,治疗尺寸更大;(3)与直接烧蚀包括治疗区内部的整个治疗区相比,所需能量更少。使HIFU系统自动烧蚀对称的(例如,球形的)壳体,将降低成像、瞄准和探测操作方面对用户的要求。如果壳体是对称的,则用户可容易地想象其关于由例如超声成像仪、MRI、x光等成像机构所显示的肿瘤边界的投影关系。用户仅需操纵HIFU系统,将投影壳体的轮廓定位在目标组织的图像内,将壳体直径扩大至理想尺寸(例如,恰好位于肿瘤边缘的内部),并在系统自动烧蚀特定的壳体模式时使系统相对于目标组织保持相对静止。

[0096] 图5展示了可用于以上述方式治疗组织的HIFU治疗装置的一个实施例。该HIFU治疗装置150为手持或手动引导治疗仪,其包括成像换能器152和HIFU换能器154。所述成像换能器152为固定的,用于捕获包括HIFU换能器154焦域在内的体内组织图像。如以下将详述的,HIFU换能器154的焦域可以机械式和/或电动式转向,以烧蚀相邻分布的多个基本治疗区,从而生成围绕或封装理想组织区的壳体或生成另一模式。将治疗装置150固定在从成像换能器152获取信号所产生的图像中确定的理想位置上,同时使HIFU换能器154的焦域以一种烧蚀基本治疗区、从而生成围绕治疗区的壳体或生成基本治疗区另一模式的方式移动。

[0097] 治疗装置150可连接至治疗系统的其它部件,包括要操作成像换能器152并产生组织区图像所需的成像处理器和显示器。还包括驱动HIFU换能器所需的信号源,以及以某种模式来定位HIFU换能器的焦域、以生成理想模式的基本治疗区的计算机,所述理想模式例如围绕组织区的壳体。

[0098] 图6展示了用HIFU信号治疗内部人体组织的更详细的机构的一个实施例,该机构用于在壳体或其它模式内生成一串基本治疗区。治疗装置150包括HIFU换能器154。在图示示例中,HIFU换能器154具有由包括换能器头的压电元件的曲率所界定的固定焦域。不明显反射HIFU信号的柔性膜设置在HIFU换能器前方,以形成可引入、存储和/或循环液体的室。例如水或除气水(de-gassed water)这样的液体随后填入该液体室,并包围换能器154以用作组织的声耦合剂。端口156将所述治疗装置连接至泵,以使恒定体积的液体围绕HIFU换能器流动。

[0099] 为调节投送至患者的HIFU信号焦域的深度,线性执行器160或电机通过螺杆或其它机构使HIFU换能器154在治疗装置150的外壳内升高或降低。通过调节换能器154在壳体的高度,可控制HIFU信号在人体内的投送深度。

[0100] 另外,治疗装置150包括偏移轴承170;当通过电机168旋转时,该偏移轴承170摆动轴172的一个端部以围绕偏移轴承170的中心旋转。HIFU换能器154通过可滑动轴承连接至轴172的另一端部。线性执行器164或电机将围绕轴172的球形轴承174置于朝向或远离偏移轴承170的位置上。球形轴承174在轴172上的位置控制着HIFU换能器154的焦域的角度方位。

[0101] 如图6A和6B所示,通过转动电机168的轴,以及通过调节球形轴承174沿轴172的长度的位置来改变HIFU换能器焦域的角度方位,可在人体内各深度处生成由烧蚀圆柱体和/或球体构成的烧蚀组织的圆环或环形模式。

[0102] 如果电机164和168以具有约90度相位差的信号在理想角度上同步来回旋转,则HIFU换能器的焦域将绘出偏离治疗装置150中心轴的近似圆形图案,以在人体内的理想位置生成基本治疗区,如图6B所示。通过持续旋转电机168,同时球形轴承174距离电机168最远,基本治疗区可生成在壳体的顶部和底部,具体取决于焦域深度。

[0103] 在一个实施例中,为治疗理想组织区,医生使用成像换能器152获取组织区图像,并调节图像上标记环的半径,或使用其它一些图形用户界面或键盘界定理想壳体的边界。基于标记环的半径,计算机计算出要在人体内生成的烧蚀壳体的体积或形状。治疗装置150内的HIFU换能器和电机随后被激活,以对某种模式的基本治疗区进行烧蚀,从而形成围绕或封装该组织区或其它一些理想模式的基本治疗区的壳体。当生成基本治疗区时,HIFU换能器的焦域可持续移动,直到治疗区被烧蚀,或者,焦域可移至围绕基本治疗区周界的离散位置,并施加HIFU信号以生成基本治疗区。

[0104] 在另一实施例中,同时操作调节焦域深度的线性执行器160、调节HIFU换能器角度的线性执行器164和使轴172旋转的电机168,以生成如图4C所示类型的螺旋形壳体烧蚀模式。

[0105] 在随后的治疗中,可对患者注入造影剂,以便医生确定目标组织区内的血液灌注已适当减轻或消除了。“无灌注”充分表明所治疗的组织区将经受(或已经受)缺血性坏死。这种造影剂是本领域中公知的,用于包括超声波、MRI、x光、CT等的各种成像形式。

[0106] 应当理解,还可使用其它机构来选择性地定位HIFU换能器的焦域、以生成基本治疗区并治疗理想组织区。图6C和6D展示了另一替代性实施例,其中换能器180通过一对线性执行器182和184在两个正交方向上(x,y)移动。线性执行器可以是驱动涡轮或其它机构的电机,且线性执行器由计算机控制,以按理想方式移动HIFU换能器180的焦域的位置。可通过计算机控制第三电机或执行器(未图示),以改变换能器180的高度,从而改变焦域的深度。

[0107] 图7展示了对应于本文一个实施例的HIFU超声治疗系统的基本框图。在该实施例中,患者治疗装置同时包括HIFU换能器154和超声成像换能器152。这两个换能器可以是如图6所示的分离式设备,或可以是一体式设备,其中HIFU和成像超声元件位于同一换能器头上。控制成像和HIFU换能器的操作的是系统控制器200,该系统控制器200可包括一个或多个具有通用或专用程序的处理器,以执行上述功能。系统控制器200向HIFU控制单元202提

供控制信号,该HIFU控制单元202选择由HIFU换能器154提供的HIFU信号的功率。

[0108] 在一个实施例中,操作功率等级是通过发射多个不同功率等级的测试信号并对所发射的测试信号生成的回声信号进行解析而选择的。当观察到回声信号的理想特征时,例如在回声信号内检测到不同基频和谐振成分上的特定功率分布时,用于HIFU治疗的这一操作功率等级便被选择。以下将详细描述用于基于谱功率分布的预处理声学评估而选择操作功率等级的具体实施例。关于可能的选择和控制在HIFU功率的方法的更多细节可在申请日为2009年8月6日的美国专利申请12/537,217(美国专利公开号2010/0036292)中找到,在此以引用的方式并入该申请。

[0109] 成像换能器152通过成像超声控制器204进行控制,该成像超声控制器204包括传统的超声部件,例如发射/接收开关、波束形成器、射频放大器和信号处理器。超声控制器204的输出反馈至超声信号处理器210,以产生用于在视频监控器212或其它显示设备上显示的超声图像信号。所述图像信号可存储在计算机可读介质(DVD、录像带等)中、由打印机打出或以其它方式存储,以便后续诊断或分析。

[0110] 计算机控制转向器205(或位置控制)由系统控制器200控制,以生成多个基本治疗区来治疗理想组织区。在一个实施例中,计算机控制转向器205机械式调节HIFU换能器154的角度方位或 x,y 位置以及焦域深度,以使HIFU能量聚集在理想位置。在另一实施例中,计算机控制转向器205电动调节HIFU换能器154焦域的角度方位或 x,y 位置以及HIFU换能器154焦域的深度,以生成基本治疗区。

[0111] 通过脚踏开关214,医生或其助手能将HIFU能量选择性地投送至患者,以治疗组织区。另外,医生可使用控制面板216上的一个或更多控制键手动改变治疗区的尺寸和形状以及系统其它功能。

[0112] 在一些实施例中,系统可包括图像位置控制器220,其改变成像换能器152的方位,使医生能够以不同角度或在不同平面上查看要治疗的理想目标组织区。图像位置控制可以是机械式或电动式的,且可由系统控制器200进行控制。

[0113] 图7所示的系统无需使用温度数据或其它反馈控制来对组织进行治疗。由于不需要温度数据或反馈控制,因此也不需要例如MRI机器这样的数据检测系统。这使本文的系统能做到足够小,以便在医生办公室中使用。

[0114] 如上所述,如果在使治疗信号在组织内为非线性的那些功率等级上投送HIFU治疗信号,则确定能同时获得两方面的显著优势:减少了生成创口所需时间,提高了创口的均一性。在上述一个实施例中,是基于在基频的一个或多个谐振上检测到的能量而选择用于治疗组织的功率等级的。另一种用于检测相同效应的方式是,测量在所施加功率变化的情况下治疗信号基频的能量向基频谐振的转换,所测得的转换结果用作一种选择治疗信号的功率等级的方法。

[0115] 图10展示了从焦域背向散射的、保留在HIFU治疗信号的基频中的能量与投送至HIFU换能器的电功率的变化之间的关系曲线300。该例中的曲线在约200W时达到常规最大值1.0,在该处所检测到的背向散射信号中几乎全部能量(100%)都包含在基频中。然而,随着所投送电功率的增大,能量从基频转换至基频谐振,因而所保留的基频能量(fundamental energy retained, FER)减少了。例如在图10中,当施加功率为1500W时,约0.75的FER值表示75%的焦域信号保留在基频,而其余25%已转换为谐振频率。如以下将详述

的,FER曲线300可用于选择用于治疗患者的HIFU信号的发射功率。取决于组织差异水平,FER曲线可以是用于确定正确疗法所需的唯一信息。

[0116] 在一个实施例中,FER曲线300是这样计算出的:对治疗部位施加不同功率等级的多个测试信号,检测接收到的背向散射信号,并确定背向散射信号中能量的频率分布与像线性系统那样对组织进行操作时将有的分布有何不同。例如,对于线性系统模型,如果电功率为500W的测试信号产生的是接收的背向散射信号中基频的能量X,则1000W施加电功率将产生基频能量2X。任何来自2X的变化都是从线性系统衍生而来的,因此这种变化与多少能量转换为谐振频率能量是相关的。

[0117] 在FER曲线300中,区域302内的曲线上的那些点与信噪比(signal to noise,S/N)相关,该信噪比可使数据变得不可靠。类似地,区域306内的曲线上的那些点是在组织可能空化的那些功率等级上产生的。由于组织因空化而改变状态,因此,在该功率等级上接收的背向散射信号在确定有多少能量转换为治疗信号基频谐振时可能是不可靠的。

[0118] 为确定要治疗组织单元而应当向患者施加的功率的量,有必要确定所施加的功率有多少实际投送至焦域。然而,在一些情形中,识别与所需FER值相关的功率等级便足以确定合适的施加功率。如果需要附加的信息,则可通过测量治疗信号在HIFU换能器与焦域之间的衰减而获取实际投送至焦域的估计功率值。图11展示了HIFU换能器与HIFU换能器焦域之间的估计衰减与所施加的发射功率变化之间的关系曲线图。在以下将详述的一个实施例中,图10所示的FER曲线300和图11所述的曲线350用于选择治疗功率等级。

[0119] 图12展示了围绕焦域的基频所含能量与所施加电功率的变化的关系曲线360。曲线370描绘了基频谐振所含能量随围绕焦域所施加的电功率改变的变化,曲线380描绘了施加至围绕焦域的组织总能量(即,基频和谐振的功率)与所施加功率改变的关系图。

[0120] 在一个实施例中,曲线370用于选择HIFU信号的治疗功率。例如,从动物试验或其它来源获取的经验性数据可用来选择应当在基频谐振上投送至组织的理想功率。在活体猪大腿上进行的试验中,发现焦域中功率为100到200W的谐振能量与在此所述的声波形时间结构和运动轨迹参数一起使用时,产生均匀的坏死基本治疗区,同时对旁侧组织几乎不造成损伤。曲线370用于确定要产生100到200W谐振能量,治疗信号的输入电功率应当多大。在图示趋向中,1000到1700W之间的输入功率将产生100到200W的谐振能量。因此,通过了解要治疗的组织的FER和衰减曲线,以及要投送至组织的谐振能量的理想等级,可确定应当施加多少治疗功率。

[0121] 以下描述了几种用于确定FER和衰减曲线的方法。图13为信号处理流程图,展示了用于计算对应于本文技术一个实施例的FER曲线的步骤。在步骤400,确定了HIFU输出所用的测量单位(通常是发射功率等级)。例如,发射功率等级可从数字化的发射信号的电流和电压波形计算,或从发射信号的电流或电压波形结合HIFU换能器的阻抗计算。如果系统状态是已知且稳定的,则在计算FER曲线时其初始状态可再次使用。

[0122] 在步骤410,来自以不同功率等级发射的多个测试信号的射频背向散射信号被检测并数字化,再存储在内存或计算其它机可读介质中。在步骤412,选择要询问的深度范围,该范围包括围绕HUFU换能器焦域的区域。在步骤414,对射频背向散射信号进行了过滤,以确定发射信号基频的能量。

[0123] 在步骤416,确定要在基频上获取具有良好信噪比的背向散射信号所需的最小发

射功率。可通过最近邻关联或通过确定在窗口中检测到的功率与激励功率改变在何处为线性相关来确定上述最小发射功率。在步骤418进行计算以确定组织中开始发生空化的发射功率等级。这种功率等级可使用例如模板方法、最近邻关联或噪声层计算来确定。这些技术对超声信号处理领域的普通技术人员而言都是已知的。

[0124] 在步骤420,确定各种发射功率上滑动窗口中的基频能量。所述窗口的尺寸通常由发射脉冲的属性确定,可根据用户输入、从内存中调取或动态计算的方式进行选择。确定窗口中基频的能量,随后窗口移至下一数据点集。得出的是组织中各种深度处的基频能量与发射功率改变之间的表面曲线424。

[0125] 在步骤426,确定深度范围内每一深度的反向散射信号中的保留的基频能量(FER)。在一个实施例中,将特定深度的反向散射信号中所含的基频能量与像线性系统那样对组织进行操作时的预期能量相对比。预期能量 E_{exp} 可这样确定:使在足以产生具有良好信噪比的信号的较低功率 P_L 上检测到的基频能量 E_0 ,乘以待定发射功率 P_H 除以除数 P_L 所得的商。实际检测到的基频能量与预期能量 E_{exp} 之间的差值用于产生局部FER值与深度和所施加功率之间的表面曲线428。

[0126] 上述过程可在步骤430中重复进行,以针对围绕焦域的不同询问角度或位置。

[0127] 在步骤432,为局部FER值获取的结果针对每一询问角度(如果有的话)进行复合(例如,通过求平均值)。将复合后的结果在多项式(可以是例如线性多项式的一阶多项式)或其它数学定义的函数中进行拟合。在一个实施例中,FER曲线被归一化为一条曲线,这样FER曲线的全部值都小于具有使能量从基频转换为基频谐振的深度和功率等级的值。

[0128] 应当理解,还有用于产生FER曲线的其它技术。例如,步骤414的滤波可通过数字FIR(finite impulse response,有限脉冲响应)滤波器进行,且可在步骤420进行FFT(fastFouriertransform,快速傅里叶变换),以确定所接收到的背向散射信号中的基频能量。类似地,可在基带通过使背向散射信号乘以载波信号、并应用低通滤波器使剩余信号的振幅成为基频所含能量的表征的方式进行信号处理。

[0129] 为选择对应于本实施例的治疗功率,有必要了解组织表面所施加的功率有多少实际投送至焦域。为确定这一值,在计算机、例如系统控制器200中输入程序,以估算从换能器到要治疗的组织单元的组织路径中的衰减。衰减可从内存中调取,所述内存中存储有基于先前实验或已知类型组织的文献研究的数值。然而,由于每个患者的生理状况各不相同,也可基于组织对于一个或多个测试信号的响应而估算出衰减情况。

[0130] 在图14所示的实施例中,HIFU信号在HIFU换能器与目标治疗部位之间的衰减是通过施加不同功率等级的多个测试信号来确定的。在步骤502,HIFU换能器施加的实际能量或是通过先前确定的测量值来确定,或是通过施加至换能器的数字化电流和电压波形来确定。替代性地,如果换能器的阻抗已知,则可使用电流或电压波形来计算功率。

[0131] 作为对以不同功率等级发射的多个测试信号的响应,在步骤504检测到多个射频背向散射信号。在一个实施例中,可使用具有宽带宽的接收器(例如,成像换能器152)来检测这种信号,该接收器能在例如发射信号的第二到第四个谐振上(如果可用,也可以是其它谐振)检测信号。

[0132] 在步骤512,选择要测量的衰减的深度范围。该深度范围典型地包括换能器的焦域。在步骤514,选择每一背向散射信号中包括所选深度范围的窗口数据。在步骤516,系统

控制器200或其它计算机进行FFT或一些其它频率分析,以确定背向散射信号第二到第四级或更高级谐振中存在有多少能量。随后根据检测系统的响应来校正谐振能量,所述响应例如由于前置放大器的滚降或检测换能器的频率响应而产生。在步骤520,确定射频背向散射信号在谐振上具有良好信噪比的投送功率。该功率很可能会大于在基频产生具有良好信噪比所需的功率。在步骤518,也以上述方式确定空化开始的能量等级。在步骤524,计算不同频率下的能量与所施加的电功率的变化之间的表面曲线。在步骤526,计算每个谐振的能量与所施加的电功率的变化之间的关系。步骤510到526可在步骤528中重复,以针对不同的询问点。在一个实施例中,围绕理想治疗部位的10个点上进行了测量。

[0133] 一旦确定了每个询问点的谐振能量与所施加的电功率的变化之间的关系,则对结果进行复合,例如在步骤530求平均值。

[0134] 在本发明的一个实施例中,作出这样的假定:谐振是从HIFU换能器焦域中的周边区域发出的,且主要因所施加的HIFU信号的非线性传播而生成。因此,假定谐振频率信号仅在从焦域返回至检测换能器的单向路径上衰减。一般地,组织中产生的谐振的信号幅度应当经历滚降,这一点是已知的。例如,如果谐振的量已饱和,则滚降从 $1/n$ 行为(其中 n 表示第 n 个谐振)后开始。该滚降应当根据FER值而校正,且可由FER值确定。由于检测到的谐振能量已根据接收到的电子检测换能器的频率响应而校正,因此,一旦谐振等级根据当前滚降而校正,则谐振峰值之间的任何幅度差都可归因为衰减。在步骤532,确定在每一特定输入功率等级上每一谐振的能量等级,并将该值在多项式(或线性多项式)中拟合。多项式的斜率除以信号被测点处组织路径的全部长度,得到HIFU信号的衰减,该衰减的单位为dB/MHz-cm。对于在获取良好信噪比所需的最小功率与空化开始的功率等级之间的其它所施加输入功率,也进行该计算。其结果是描绘衰减与所施加的输入功率之间关系的衰减曲线。

[0135] 在一些情形下,需要确定例如肌瘤自身的局部衰减值。如步骤544所示,HIFU换能器可相对于组织而移动或改变其焦域,并以上述方式确定新的衰减曲线。因此,任意给定输入功率的局部衰减等于每一深度上的衰减差值乘以其各自深度再除以深度差。

[0136] 一旦组织的FER曲线和衰减曲线已知,则合适的治疗输入功率可这样确定:使输入功率乘以位于要获取良好信噪比所需的最小功率等级与空化开始的功率等级之间的多个衰减曲线350。如图12所示,利用衰减曲线350(图11所示)来调整输入功率的大小,得到图12所示的曲线380。通过利用FER曲线300来调整曲线380的大小,从曲线380计算出曲线360。最后,谐振曲线370的功率可通过从曲线380中减去曲线360而计算出。从曲线370可确定如上所述的实现组织的理想谐振功率的必要适当输入功率。

[0137] 应当理解,用于治疗组织的治疗信号的功率也可预确定,并基于待定组织已测量的特性从存储器中调取。如果组织的局部衰减是已知的,则可使用基于先前研究的FER曲线来预测应当施加多少能量,以获得治疗部位的理想谐振能量。替代性地,如果待定组织的FER曲线已确定,则可基于先前研究来选择治疗功率。依赖于预确定的经验性治疗定位点的另一可选方式是,测量有效地非衰减的组织路径中任意部分(例如,膀胱内含的尿液)的高度,并从已知的经验性确定的该组织深度功率值中减去适量的非衰减部分。例如,如果10cm的治疗深度的组织路径包含由膀胱中尿液构成的2cm片段,则可施加经验性确定的、用于8cm治疗深度的功率值作为适当的HIFU输出等级的第一阶近似值。

[0138] 尽管阐释和描述的示意性实施例,然而应当清楚,在不脱离本发明范围的前提下

可作出各种改变。例如,尽管所公开的实施例中用于生成烧蚀壳体的能量源是HIFU,但也可使用其它能量源,例如辐射、激光、射频、微波、冷冻消融等。一些能量源具有最低程度的侵入性,因此其必须通过导管、内窥镜或类似工具投送至组织区。施加来自这些能量源的能量,烧蚀组织区的周界,以生成烧蚀壳体。在另一实施例中,HIFU换能器可经阴道或直肠插入人体。如果要治疗的组织区从HIFU换能器所在位置处是可见的,则可使用图像传感器而非超声图像传感器来获取组织的图像。在一些实施例中,可使用另一类成像设备,例如MRI、x光、红外线或类似物,以一种使医生能确定HIFU正被投送至理想目标组织区的区域的方式来实现理想治疗区的成像。因此,本发明的范围是由权利要求及其等同例来确定的。

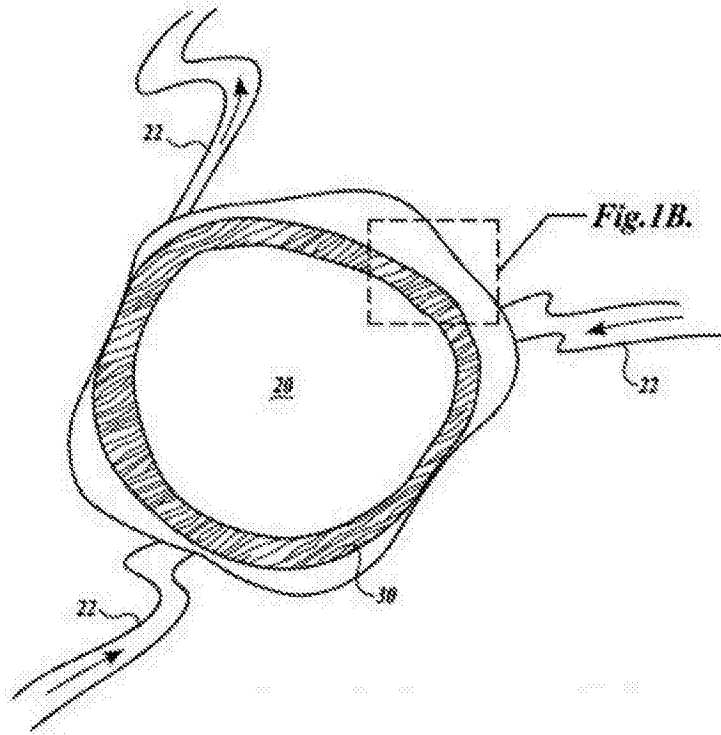


图1A

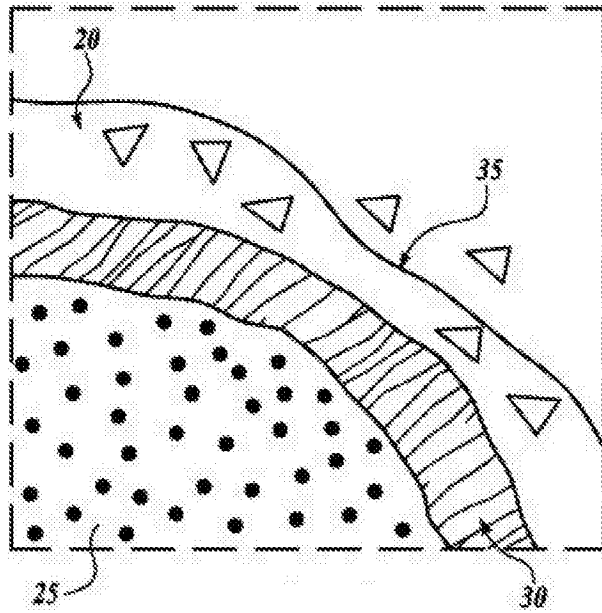


图1B

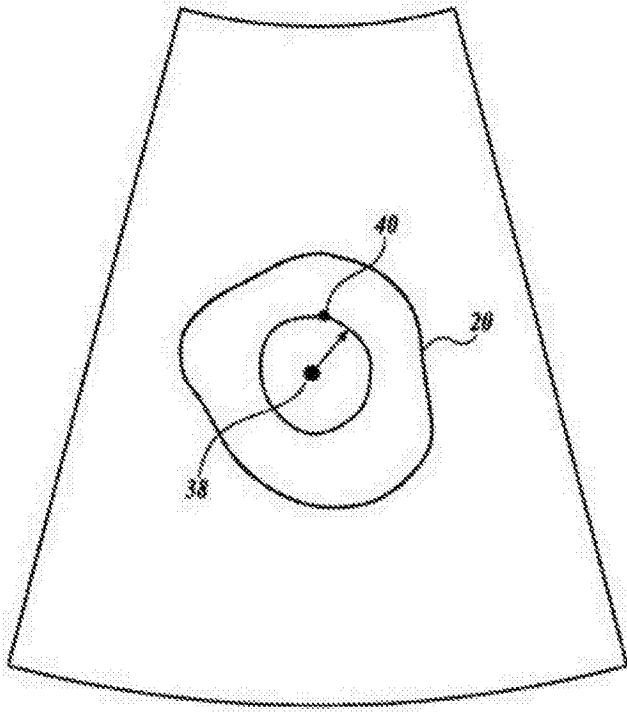


图2

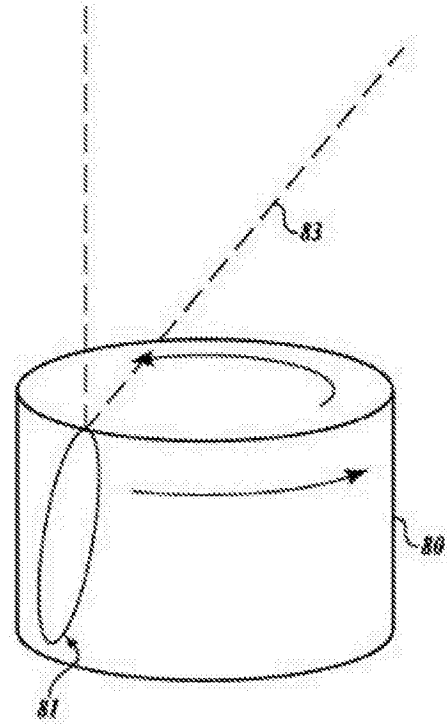


图3A

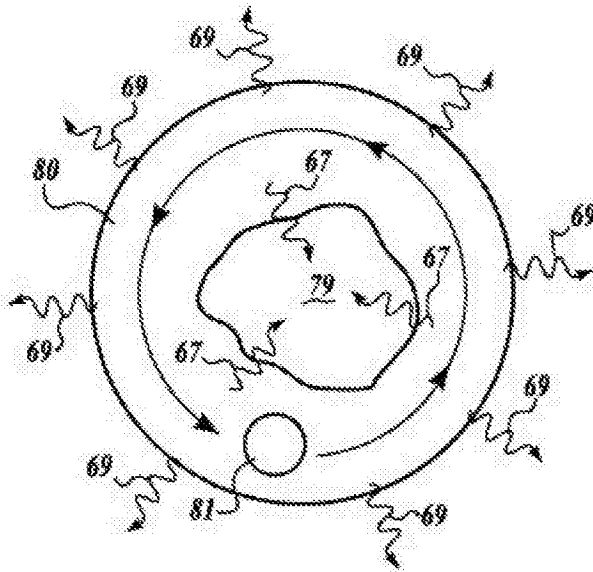


图3B

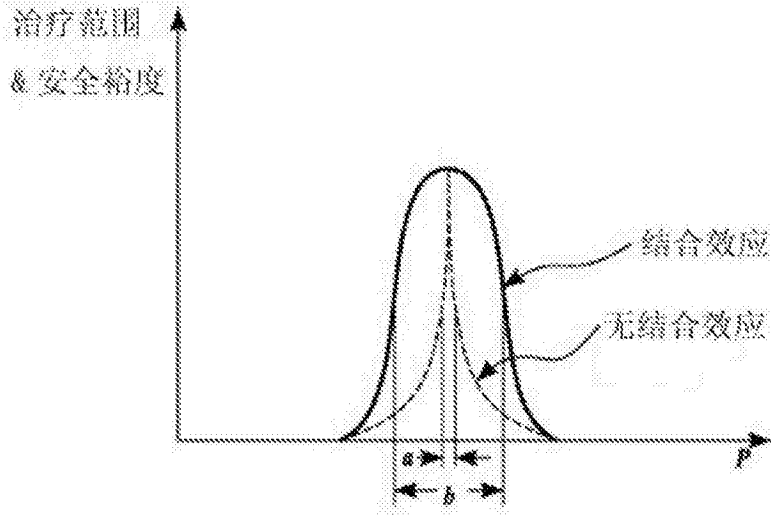


图3C

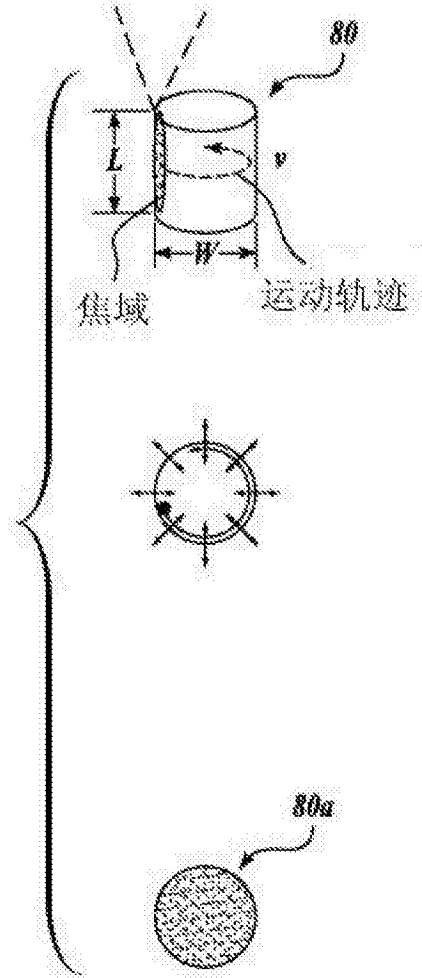


图3D

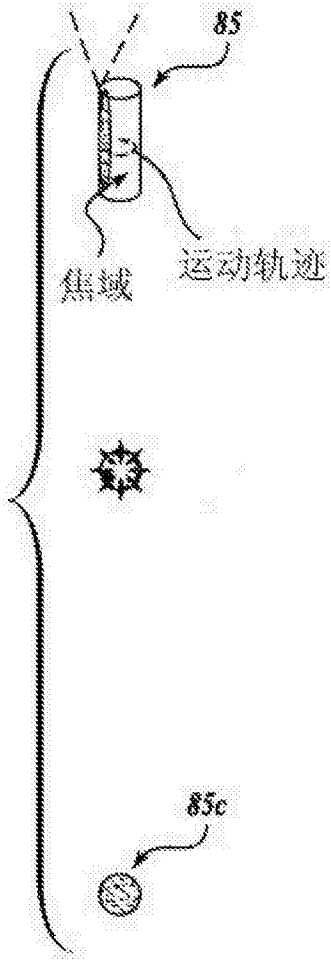


图3E

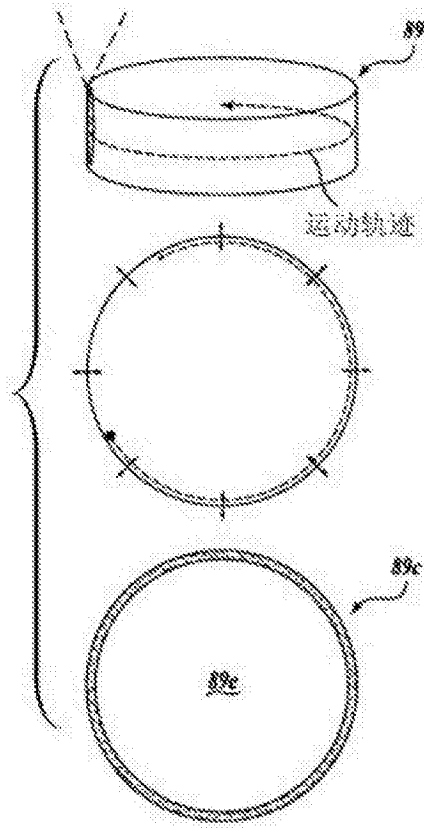


图3F

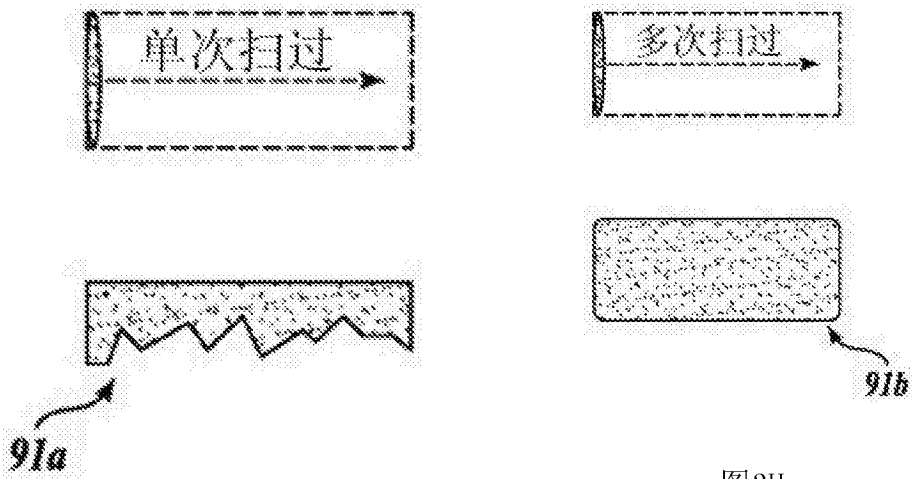


图3G

图3H

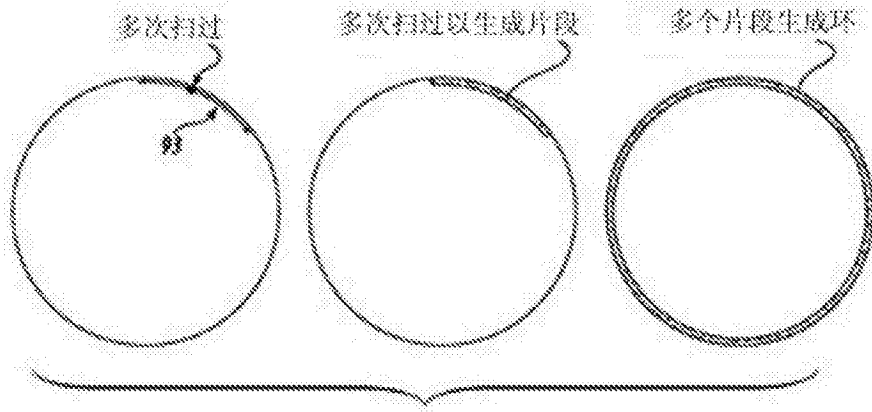


图3I

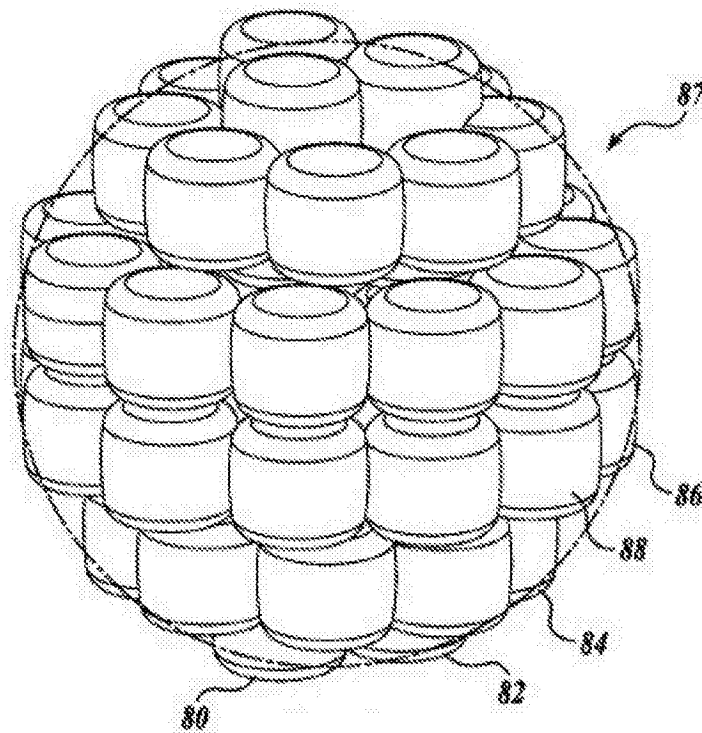


图3J

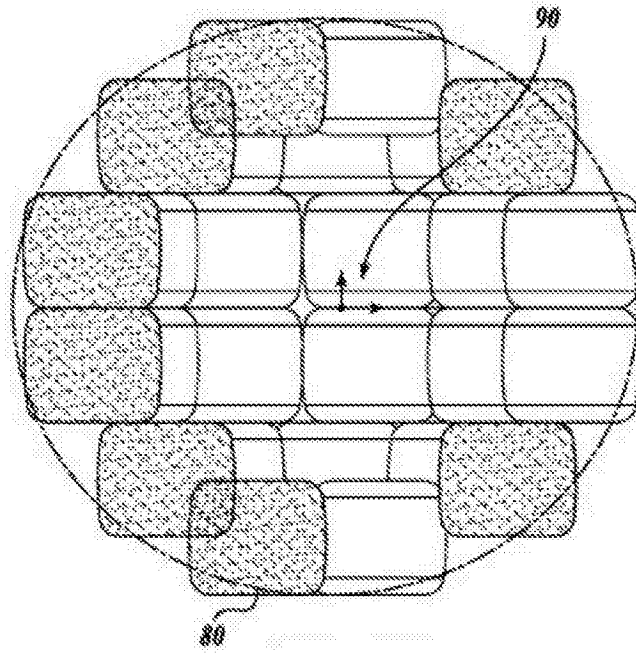


图3K

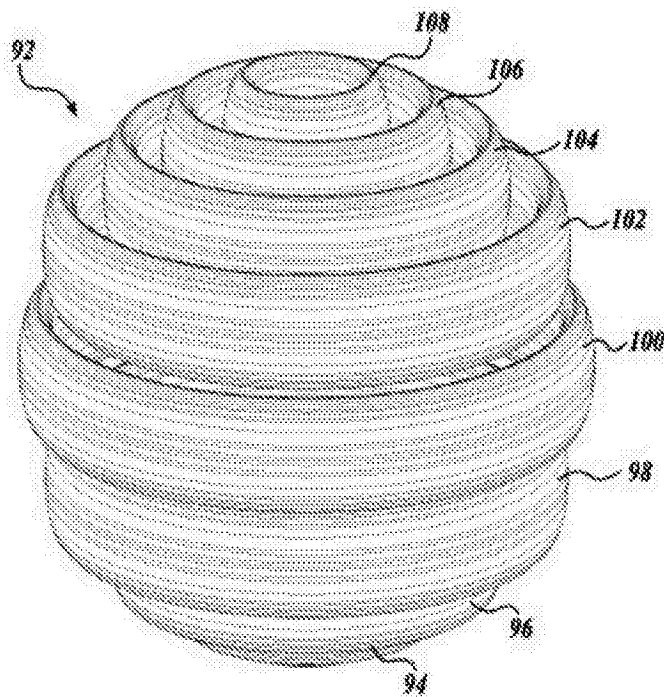


图4A

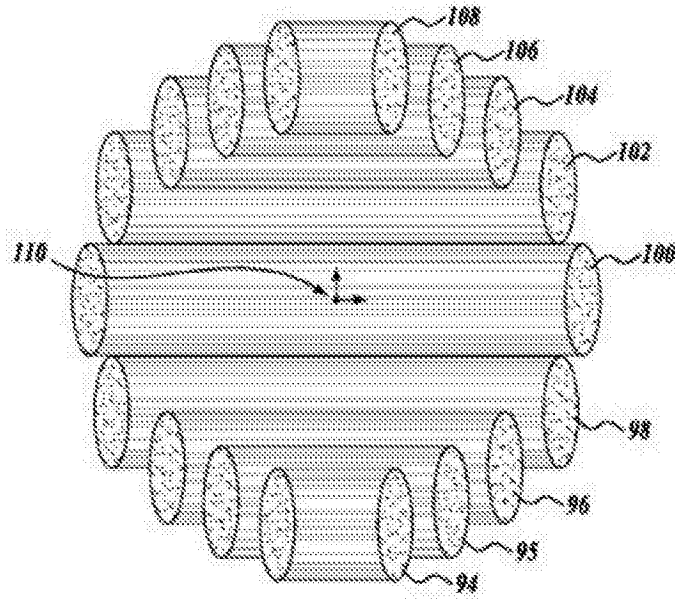


图4B

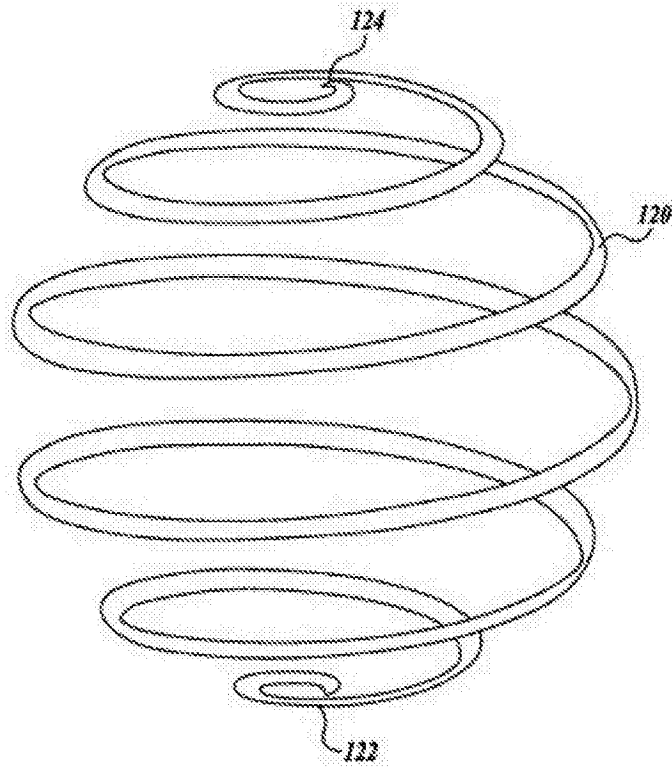


图4C

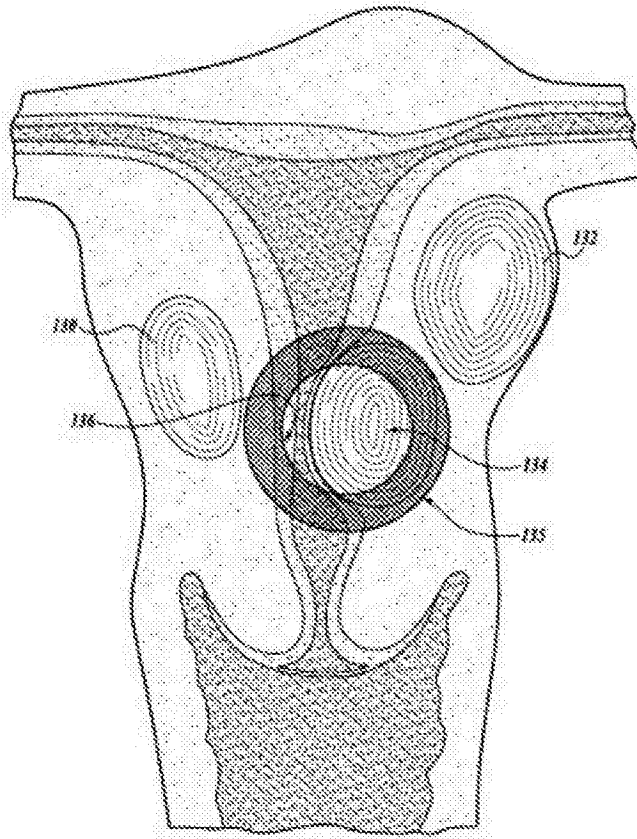


图4D

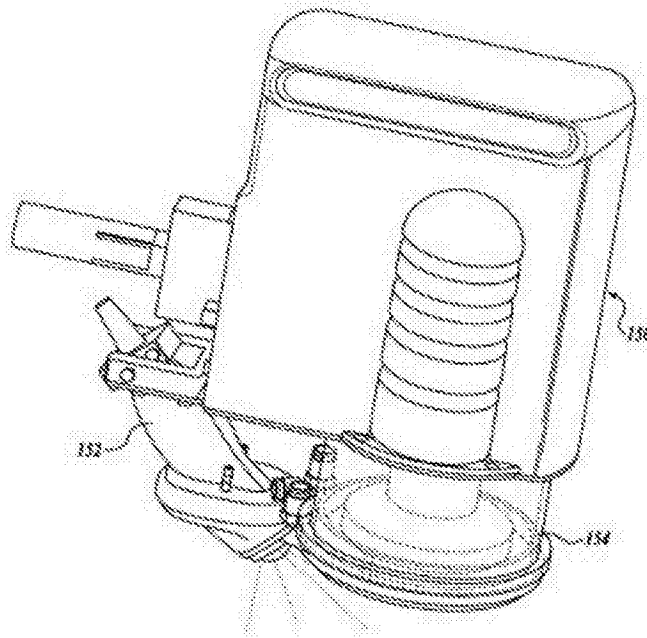


图5

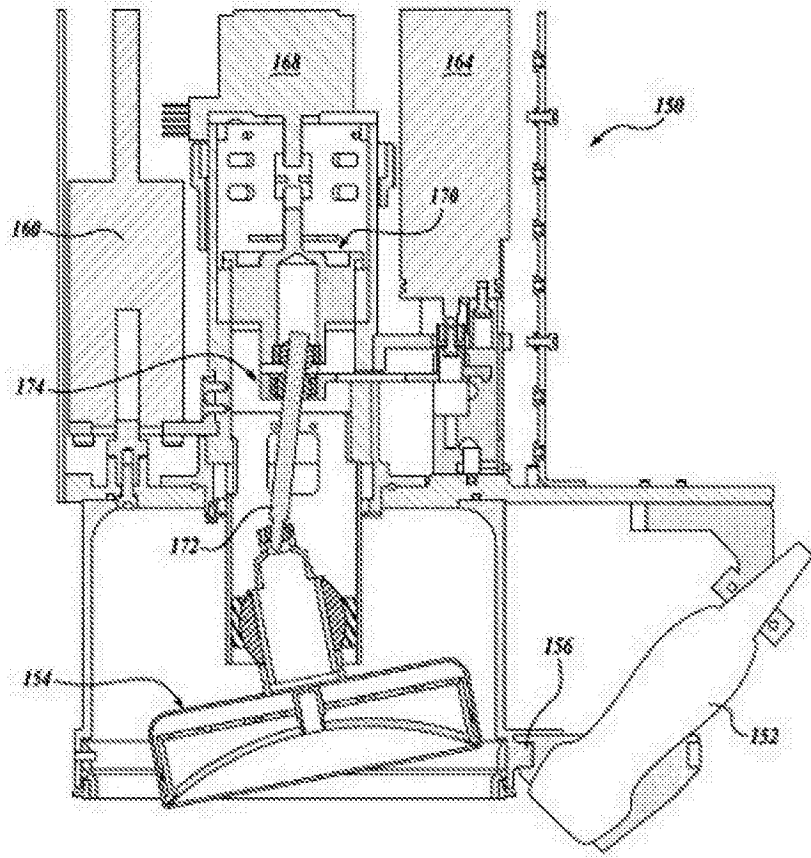


图6

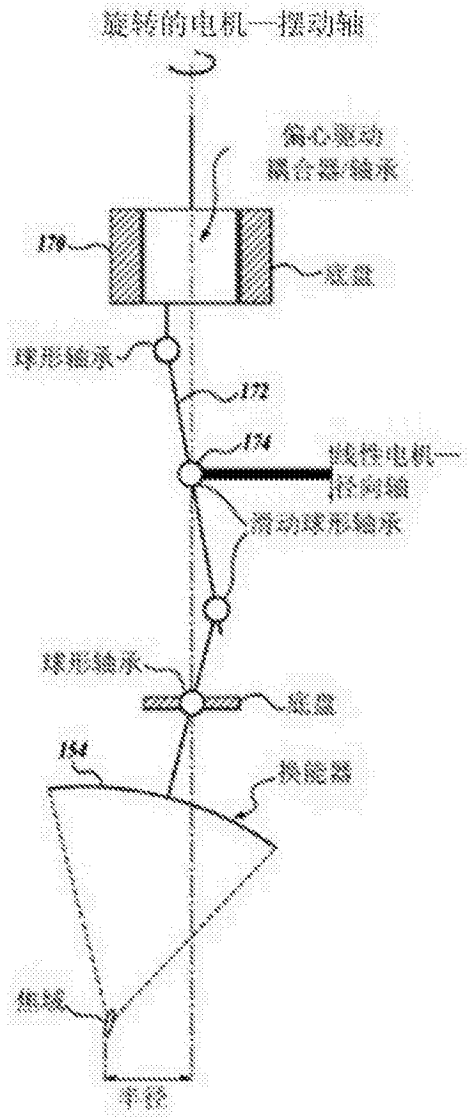


图6A

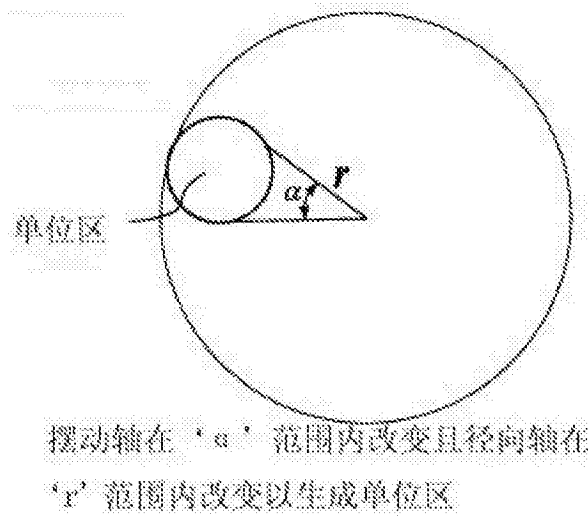


图6B

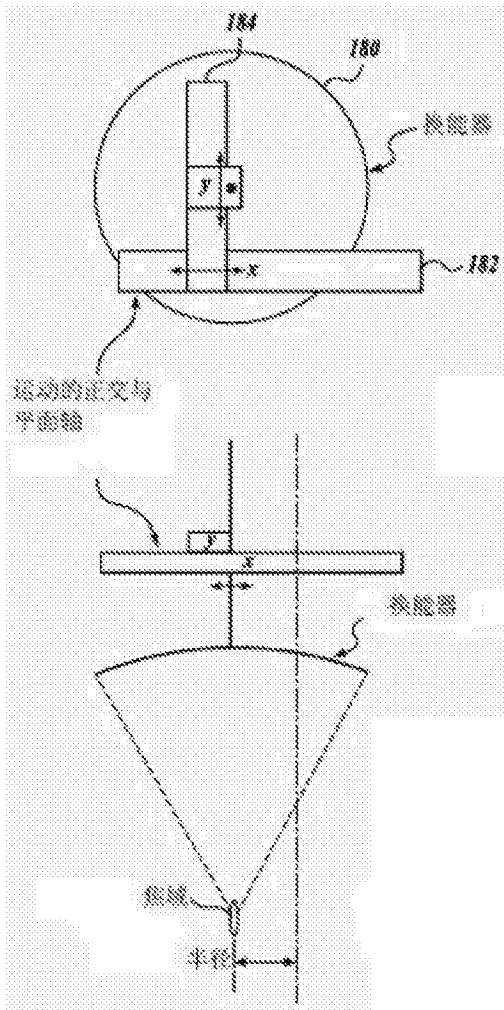


图6C

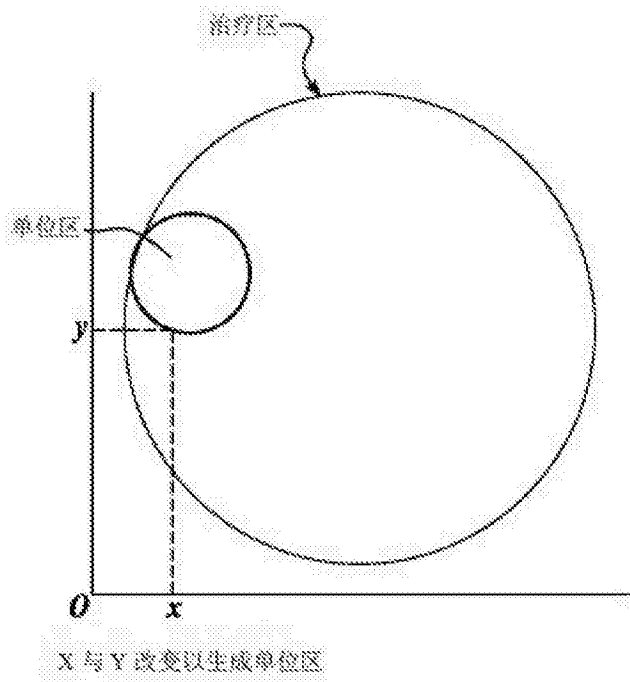


图6D

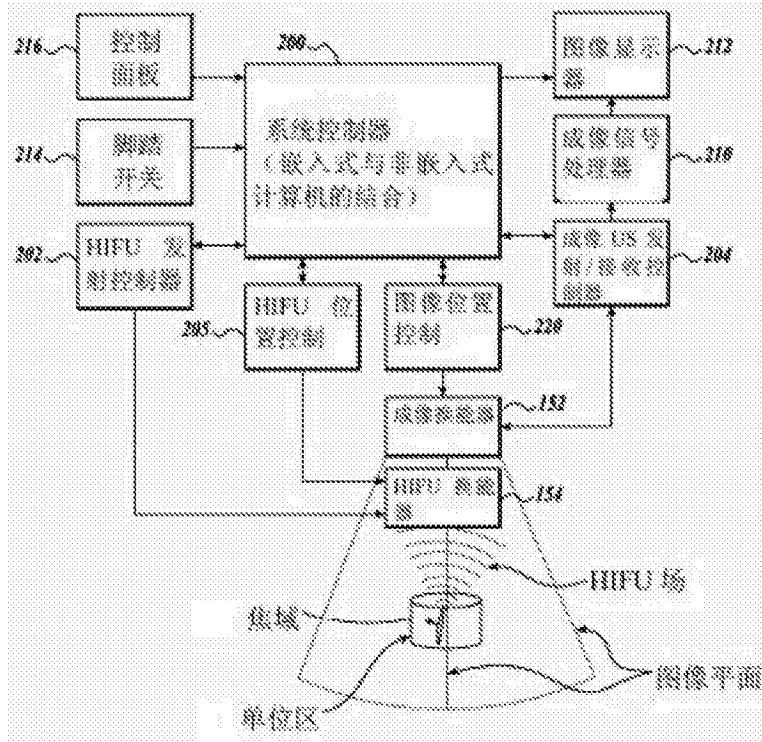


图7

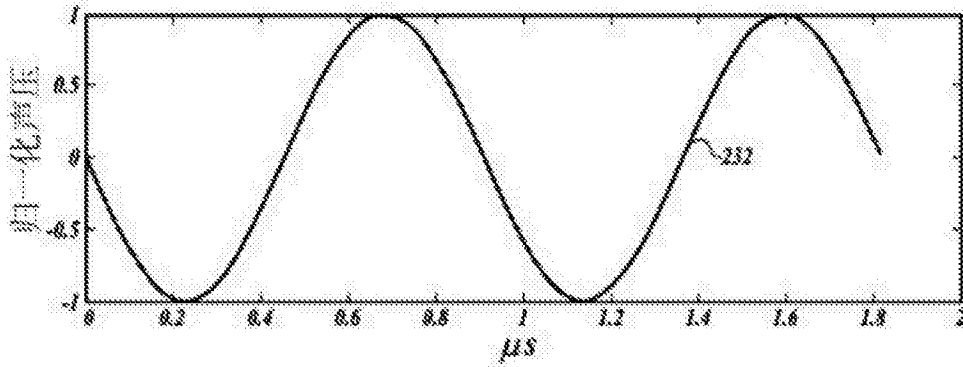


图8A

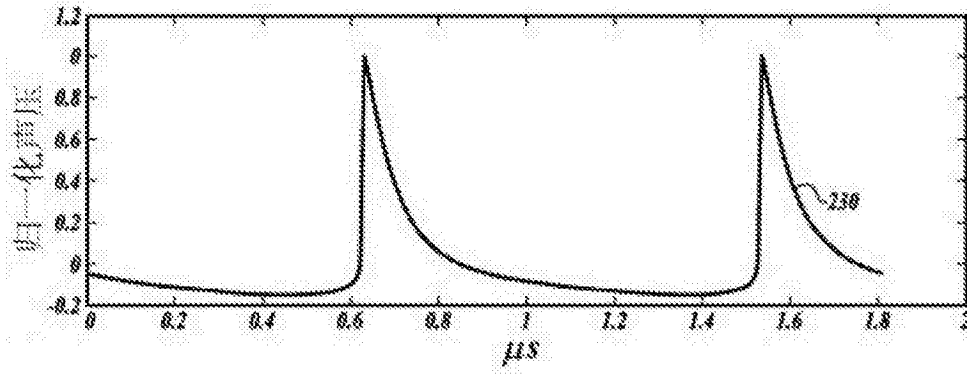


图8B

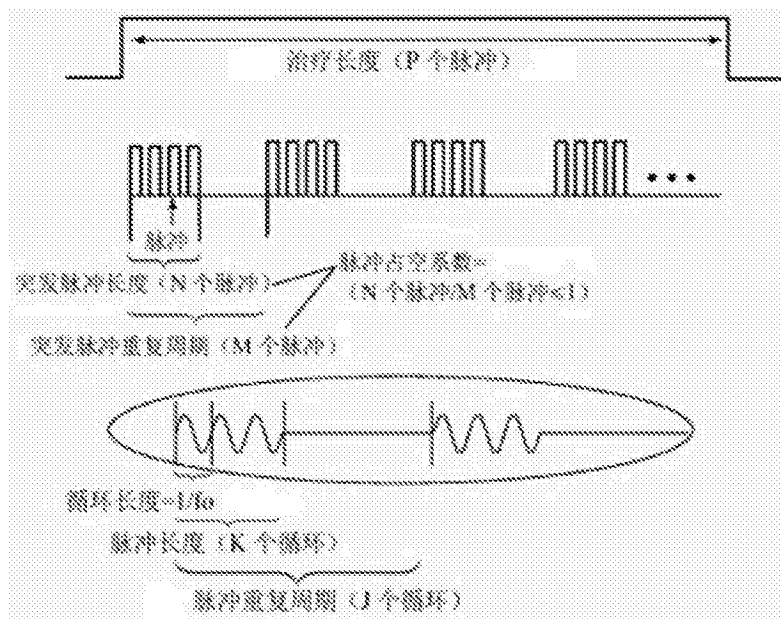


图9

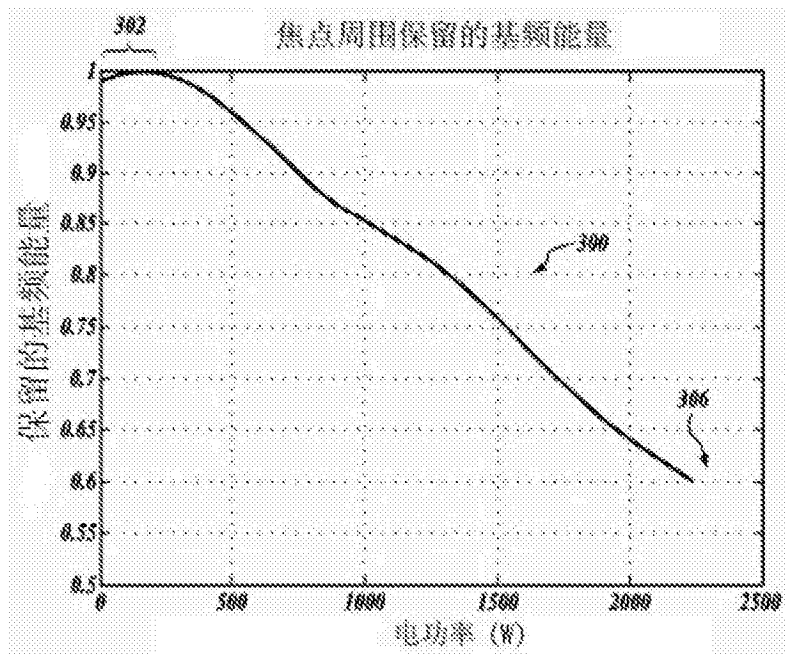


图10

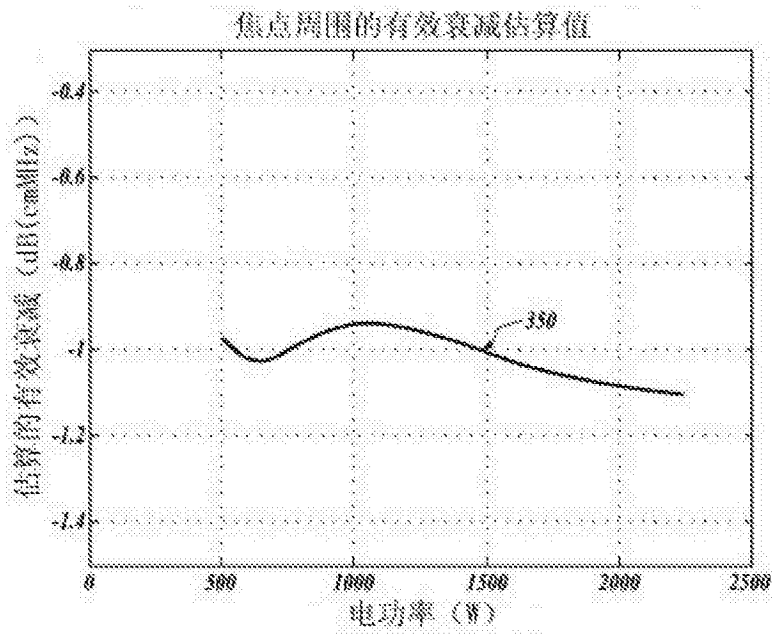


图11

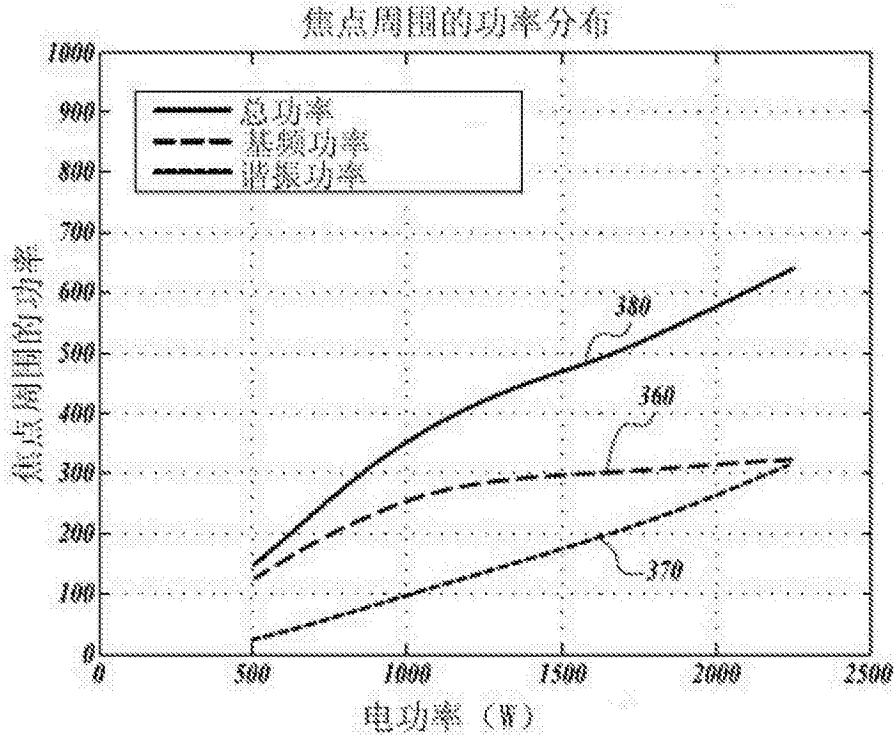


图12

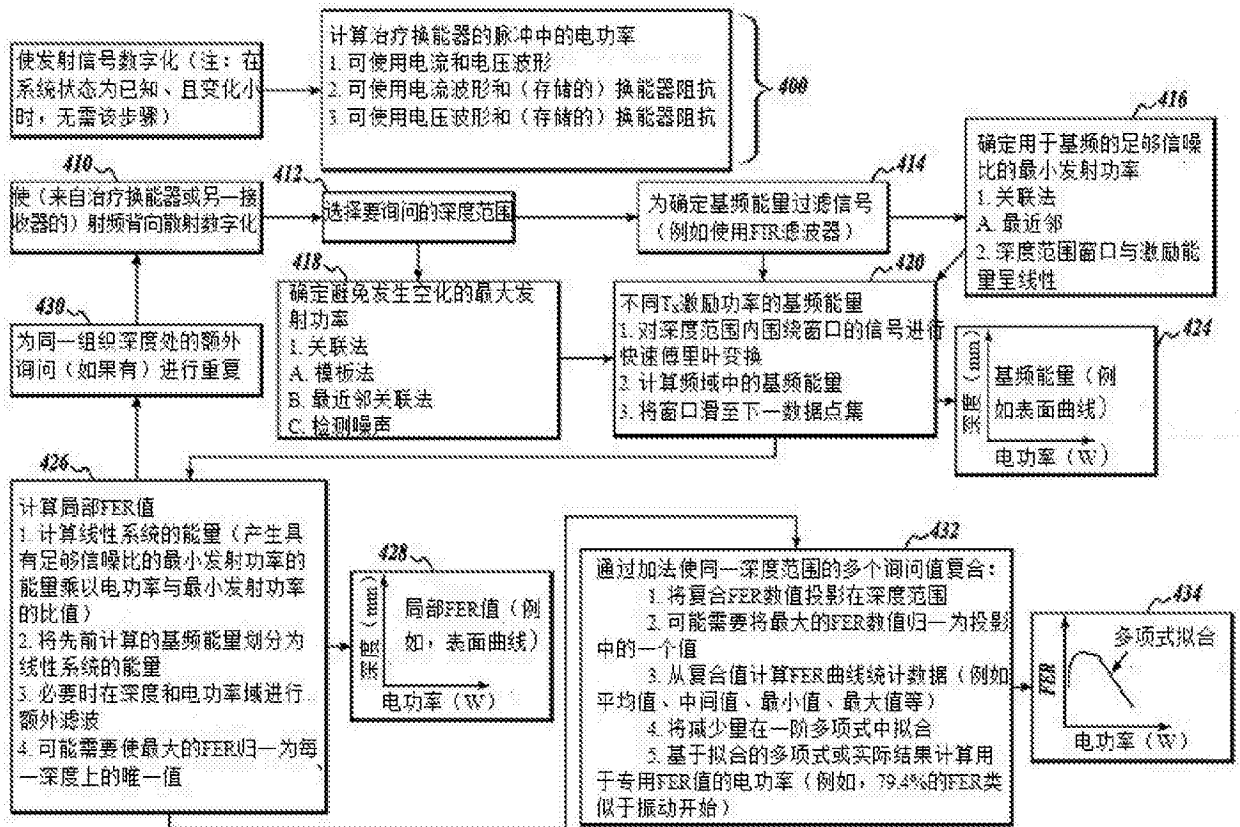


图13

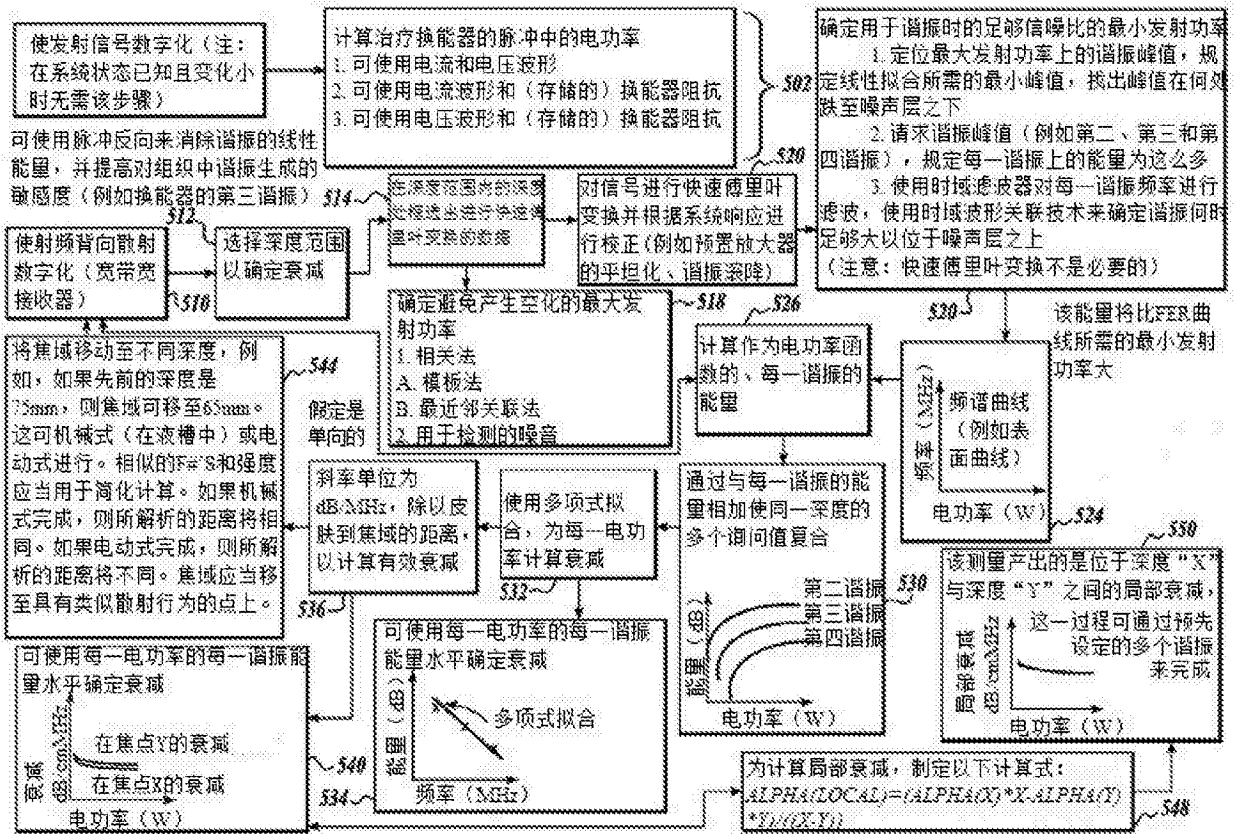


图14