

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 160**

51 Int. Cl.:

A61B 17/22 (2006.01)

A61N 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2004 E 04783246 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 1663394**

54 Título: **Aparato y método de ultrasonidos para la lisis aumentada de coágulo**

30 Prioridad:

08.09.2003 US 501000 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.07.2014

73 Titular/es:

**THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY
OF ARKANSAS (100.0%)
2404 N. UNIVERSITY AVENUE
LITTLE ROCK, AR 72207-3608, US**

72 Inventor/es:

**CULP, WILLIAM, C. y
WILSON, JAMES, D.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 474 160 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato y método de ultrasonidos para la lisis aumentada de coágulo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un aparato y a un método para usar ultrasonidos aumentados con microburbujas, fármacos trombolíticos u otros agentes lisantes para la lisis de coágulo y, en particular, a un aparato y un método de esta clase que usan modulación de tiempo, de fase y de frecuencia de múltiples señales acústicas procedentes al menos tres transductores para proporcionar una entrega de potencia uniforme con menos huecos en el campo de ultrasonidos.

Técnica anterior

10 La trombosis es el desarrollo de un coágulo sanguíneo dentro de un vaso sanguíneo. Una trombosis puede provocar estados serios, incluso de amenaza para la vida, debido al bloqueo parcial o total de un vaso sanguíneo. Se conocen diversas técnicas para lisar o eliminar el coágulo. Estas técnicas incluyen la inyección de diversos agentes disolventes de coágulos.

15 Se ha hallado que los ultrasonidos son útiles en el lisado de coágulos y en el aumento de la eficacia de un "agente lisante", tal como un fármaco trombolítico.

20 Más recientemente, se ha hallado que las microburbujas son efectivas como agente lisante cuando se usan junto con ultrasonidos. Se usan microburbujas con la forma de un líquido que contiene microesferas estables de un gas insoluble, preferiblemente inerte. Sin embargo, las técnicas convencionales están limitadas en el tamaño y la gama del campo ultrasónico y adolecen de huecos en el campo y de deformación de sombra provocados por propagación diferencial del campo de ultrasonidos a través de diversas formas, composiciones y densidades de las estructuras anatómicas.

La patente norteamericana número 6.514.220 describe que se aumenta el efecto de una irradiación de ultrasonidos sobre una porción de un cuerpo humano o animal operando una porción del cuerpo humano o animal como un resonador de modo atrapado.

25 La técnica anterior enseña a enfocar o concentrar la energía de ultrasonidos. Sin embargo, la energía de ultrasonidos enfocada o concentrada en un solo lugar puede producir calentamiento o cavitación excesivos, particularmente cuando el campo acústico es estático. Los campos acústicos también pueden adolecer de niveles de energía insuficientes o de huecos en porciones del campo.

30 El documento GB 2.263.406 A describe un aparato terapéutico de ultrasonidos que comprende un cristal piezoeléctrico excitado por una señal alterna que está modulada en frecuencia. El documento JP 2000 254139 A describe un dispositivo terapéutico ultrasónico que tiene diferentes transductores que se excitan a frecuencias diferentes. El documento US 6 419 648 B1 describe un sistema terapéutico de ultrasonidos con una pluralidad de transductores que se excitan selectivamente a una de una pluralidad de frecuencias de RF discretas.

Revelación de la invención

35 La presente invención supera los problemas de la técnica anterior usando al menos tres transductores que generan una pluralidad de señales acústicas a frecuencias similares o diferentes para producir patrones de interferencia viajeros. Asimismo, la frecuencia, la amplitud y la fase de los transductores pueden modularse de modo que cualquier patrón de interferencia esté cambiando constantemente de posición, garantizando así una cobertura uniforme. En una realización, una formación en fase de transductores puede generar un haz que es desplazado
40 sobre el área que se ha de tratar. En otra realización, una formación de transductores puede generar ultrasonidos a una serie de frecuencias que varían ligeramente para producir un patrón de interferencia que barra hacia dentro y hacia fuera a trazos del tejido objetivo. Puede usarse una sola formación para producir ambos efectos simultánea o separadamente.

45 A alta potencia, los ultrasonidos provocan un aumento de temperatura dentro del tejido objetivo. La amplitud de la tensión de excitación puede manipularse para reducir el efecto de calentamiento. Usando un circuito de control, pueden producirse ráfagas cortas de ultrasonidos de modo que pueda reducirse la potencia media entregada al tejido objetivo, mientras que la intensidad de los ultrasonidos puede mantenerse relativamente alta durante la ráfaga corta de ultrasonidos. Además, cuando se emplean microburbujas como agente lisante, la duración entre las ráfagas de ultrasonidos puede ajustarse para que permita incluso un flujo sanguíneo mínimo que recargue el suministro de
50 microburbujas en la superficie del coágulo que habrá resultado quebrado por la acción ultrasónica. Como se señaló anteriormente, ciertas realizaciones de la invención pueden usar formaciones en fase de transductores para mover un haz de ultrasonidos alrededor del tejido objetivo. Igualmente, uno o más transductores pueden generar una pluralidad de frecuencias variables para producir patrones de interferencia de ondas viajeras de ultrasonidos que barran todo el tejido objetivo. Puede no ser necesario un circuito de control cuando una de estas realizaciones o una
55 combinación de las mismas permita que el nivel de potencia medio se mantenga lo suficientemente bajo en el tejido

objeto para evitar un sobrecalentamiento.

Pueden usarse variaciones en la disposición espacial de los transductores para cambiar la forma del campo. Los transductores pueden moverse para variar continuamente el campo. Asimismo, el haz de los transductores de ultrasonidos puede diseñarse de tal manera que el haz sea dispersado en ángulos grandes, obviando la necesidad de que un transductor de ultrasonidos sea apuntado directamente hacia un coágulo. Los dispositivos de enfoque o la tecnología de formación en fase pueden usarse para dispersar más ampliamente el haz de una manera de "barrido de luz de búsqueda". En una realización de la presente invención, una formación de un gran número de transductores tendría cada transductor excitado por una frecuencia ligeramente diferente. La forma de onda de presión resultante tendría picos grandes periódicos con menos potencia media y los picos de presión barrerían todo el tejido objetivo hacia dentro y hacia fuera. Asimismo, mediante el faseamiento secuenciado a través de la formación, de tal manera que cada transductor sea excitado a la misma frecuencia, pero en una fase diferente, esta formación en fase podría dirigir el haz a través de un volumen ancho de tejido objetivo sin mover los transductores. Al combinar estas dos realizaciones, los máximos y los mínimos resultantes de la deposición de potencia, que se mueven rápidamente a través de todos los puntos del haz mientras el haz está barriendo el tejido objetivo, darían como resultado una penetración mucho mejor de este haz enfocado que la de un haz difuso.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1A es una vista superior de la cabeza de un paciente que muestra un generador de señal G que alimenta múltiples transductores.

La figura 1B es una vista lateral de la cabeza del paciente de la figura 1A.

La figura 1C es una vista frontal de la cabeza del paciente de la figura 1A.

La figura 2 es una gráfica de distribución de potencia de ultrasonidos en una sección transversal de un cráneo cómo la distribución de potencia varía dependiendo del número de transductores: un transductor, dos transductores o múltiples transductores.

La figura 3A es un diagrama esquemático del aparato de la presente invención. La figura 3B es un ejemplo de una formación de transductores de ultrasonidos.

Las figuras 4A, 4B y 4C son secciones transversales a través de la espina dorsal y la base del cráneo que ilustran cómo la difusión del haz de ultrasonidos hace innecesaria una puntería precisa. La figura 4A muestra un haz demasiado bajo, la figura 4B muestra un haz demasiado alto; y la figura 4C muestra un haz apropiadamente apuntado. En cada caso, aún se cubre la arteria basilar.

La figura 5 es una gráfica que muestra la onda de presión predicha de ultrasonidos entregada en un punto, en donde diez transductores de ultrasonidos están funcionando cada uno a frecuencias ligeramente diferentes.

La figura 6 es una vista axial de una pelvis humana que muestra una disposición de transductores para tratar coágulos en las venas ilíacas.

Las figuras 7A, 7B, 7C y 7D son vistas axiales de una cráneo humana que muestran el efecto de la sombra ósea sobre la cobertura de cada una de tres localizaciones de transductor. Las figuras 7A, 7B y 7C ilustran la cobertura de un solo transductor, mientras que la figura 7D ilustra el efecto de transductores múltiples con cobertura de solapamiento de modo que no se dejen sin coberturas las áreas de sombra. Asimismo, se ilustra el rango limitado de ondas acústicas de frecuencias más altas. El rango efectivo en ausencia de sombra ósea se muestra por la línea de trazos de cada figura. El rango, limitado por la sombra ósea, se muestra por la línea continua de cada figura.

Mejor modo de realizar la invención

Las técnicas de trombolisis por ultrasonidos terapéuticas conocidas basadas en microburbujas, fármacos trombolíticos o similares que lisan un coágulo en campos de ultrasonidos están limitadas en tamaño y rango de campo. Asimismo, los ultrasonidos son absorbidos por el tejido. Los transductores múltiples disminuyen los problemas de la sombra y los niveles de energía subóptimos vistos en transductores sencillos. La presente invención supera las limitaciones de la técnica anterior usando al menos tres transductores y mediante modulación de frecuencia, fase y temporización de una pluralidad de señales acústicas para proporcionar una entrega de potencia más uniforme a través de ondas viajeras sin los huecos en los campos producidos por ondas estacionarias. El campo de ultrasonidos es manipulado, tanto temporal como espacialmente, para maximizar tanto el efecto como la facilidad de uso. Se espera una amplia aplicación a coágulos apopléticos y problemáticos en diversas aplicaciones.

La presente invención es única por que puede ser efectiva en el tratamiento de la apoplejía isquémica del cerebro, en donde no se ha aplicado la técnica de lisar coágulos con microburbujas en combinación con ultrasonidos. El aparato de la presente invención puede usarse en combinación con microburbujas, fármacos trombolíticos u otros agentes lisantes.

Se produce la interferencia cuando dos o más ondas de ultrasonidos se intersecan. Las ondas pueden producirse

directamente desde un transductor de ultrasonidos o desde una reflexión procedente de una estructura anatómica, tal como la superficie de la cabeza. La interferencia puede ser de naturaleza constructiva o destructiva dependiendo de la fase y amplitudes relativas de las ondas en combinación. Si la interferencia es destructiva, entonces cuando se usan microburbujas como agente lisante, las microburbujas puede no expandirse y contraerse suficientemente para producir el efecto terapéutico deseado. La presente invención contempla que la frecuencia de ultrasonidos y la fase de uno o más transductores puedan modularse de modo que cualquier patrón de interferencia estará cambiando constantemente de posición, garantizando así una cobertura uniforme de la porción anatómica objetivo de un cuerpo humano o animal. La figura 5 la onda de presión predicha de ultrasonidos entregada en un punto, en donde diez transductores de ultrasonidos están funcionando a frecuencias ligeramente diferentes. El patrón de interferencia de los nodos y antinodos así creados no es estático, sino que se desplaza a través del tejido objetivo. Se seleccionan las frecuencias de las señales acústicas para evitar ondas estacionarias derivadas de la resonancia de la porción anatómica a la cual se entregan las señales acústicas.

En algunas aplicaciones, resultará deseable que los transductores de ultrasonidos estén diseñados de tal manera que el haz sea dispersado en ángulo amplios obviando la necesidad de que el transductor de ultrasonidos sea apuntado directamente a un coágulo. Una puntería precisa es menos importante en la presente invención que en la tecnología más antigua. Los dispositivos de enfoque así como la tecnología de formación en fase permiten que el haz se disperse más ampliamente a la manera de un "barrido de luz de búsqueda".

Pueden usarse también variaciones sencillas de la disposición de transductores para cambiar la forma del campo con el fin de emparejarse con arterias trombosadas, venas trombosadas, injertos de diálisis y hematomas o recogidas de fluido espeso casi en cualquier lugar del cuerpo humano. Esto se ilustra en las figuras 1A, 1B y 1C, que muestran un generador 11 de señal que alimenta a múltiples transductores sobre la cabeza de un paciente, incluyendo los transductores unos transductores 12 de sien, transductores auxiliares 13 para el cráneo, transductores 14 de cuello y transductores 16 de cuello posterior (suboccipitales u occipitales). La figura 2 es una gráfica de distribución de potencia de ultrasonidos en una sección transversal del cráneo que muestra cómo la distribución de potencia varía dependiendo del número de transductores: se muestra un transductor con la línea 21, dos transductores con la línea 22 o múltiples transductores con la línea 23.

Si se produce un nodo de interferencia destructiva y éste permanece en una sola localización espacial en el cerebro, se suprime entonces en esa localización la eficacia de la acción dispersiva de microburbujas sobre un coágulo sanguíneo. Igualmente, una interferencia constructiva podría producir focos perjudiciales o una deposición de potencia aumentada. En el aparato de la presente invención, la amplitud, la fase y la frecuencia de excitación nominal pueden cambiarse todas ellas continuamente de modo que una interferencia destructiva, creada por una pluralidad de ondas ultrasónicas o por ondas reflejadas o por una combinación de ambas, no permitirá que los nodos de interferencia destructiva permanezcan constantemente en una posición. Si se operan dos transductores de ultrasonidos similares a frecuencias ligeramente diferentes y las ondas ultrasónicas así desarrolladas se ponen juntas en un medio, entonces se moverá el patrón de interferencia, intercambiando nodos y antinodos a una frecuencia que es la diferencia entre las dos frecuencias de excitación. Este concepto puede extenderse a un gran número de transductores. El objetivo de la presente invención es usar este fenómeno bien conocido para impedir que los nodos de interferencia destructiva o de interferencia constructiva mantengan una posición constante. En el caso de una onda reflejada, la onda original interfiere con una versión retardada de la misma onda. Sin embargo, en un sistema tan complicado como la cabeza humana, las fases relativas son bastante sensibles a cambios ligeros de la frecuencia operativa del transductor ultrasónico, especialmente a frecuencias más altas. El rendimiento óptimo se alcanza cambiando simultáneamente la frecuencia operativa nominal, mientras se operan múltiples transductores a frecuencias ligeramente diferentes. Es preferible que las frecuencias de las ondas acústicas estén en un rango de 500 kHz y por encima, y más preferiblemente en un rango de 500 kHz a 2 MHz. Las frecuencias se seleccionan para que no resuenen ni produzcan ondas estacionarias en la porción anatómica que está siendo tratada.

Con el fin de obtener una distribución más uniforme de la deposición de energía en un volumen, deben considerarse ciertas características relacionadas con la radiación acústica de alta frecuencia frente a la de baja frecuencia. En primer lugar, las ondas acústicas de baja frecuencia, cuando se dirigen a una pequeña abertura en una estructura anatómica, tienden a dispersarse dado que la pequeña abertura actúa de manera similar a una lente divergente debido a la difracción. Este efecto no es significativo a frecuencias más altas, en donde la longitud de onda es pequeña con relación a la escala de la abertura. Por ejemplo, un haz de 40-100 kHz dirigido al foramen magnum del cráneo se dispersará significativamente, mientras que un haz de 1 MHz experimentará una pequeña dispersión al atravesar el foramen magnum. En segundo lugar, las ondas acústicas resultan atenuadas por el hueso. Este efecto es mucho mayor para frecuencias más altas que para frecuencias más bajas. Aunque las frecuencias más altas pueden experimentar pérdidas del 90%, un haz de 40 kHz puede perder solamente un 60%. En tercer lugar, este efecto de sombra es verdadero en tejidos distintos de los huesos. Lo significativo aquí es que todas las ondas acústicas se relejarán desde estructuras en las que cambia la velocidad de transmisión de la onda acústica; por ejemplo, desde un medio menos denso hasta un medio más denso, como sucede cuando una onda que se desplaza a través de un tejido blando se encuentra con un hueso. Dado que las ondas de frecuencia más baja son atenuadas en menor grado que las de frecuencias más altas, una onda de frecuencia más baja puede reflejarse una y otra vez desde estructuras anatómicas antes de que resulte atenuada hasta el punto en el que su contribución al campo de energía global sea despreciable. Tales reflexiones interferirán constructiva y destructivamente, llevando a una acumulación de los niveles de energía en la estructura anatómica con picos indeseables en los patrones de energía

- acústica y en las ondas estacionarias. Por el contrario, es más probable que las ondas acústicas de frecuencias mayores se atenúen antes de que puedan ocurrir reflexiones múltiples. El rango más corto de tales ondas de alta frecuencia disminuye, por tanto, la incertidumbre asociada con la predicción y control de los niveles de energía acústica en la estructura anatómica. En particular, las ondas estacionarias se pueden evitar más fácilmente. El inconveniente del uso de frecuencias más altas son las pérdidas debidas a la mayor sombra en comparación con frecuencias más bajas. Las pérdidas pueden superarse usando múltiples transductores que estén distribuidos espacialmente y en donde la frecuencia, la amplitud y la fase de las señales acústicas de cada transductor sean controladas para producir un campo de energía acústica más uniforme en la estructura anatómica a niveles terapéuticamente efectivos.
- Pueden ser deseables diversas frecuencias y combinaciones de frecuencias en circunstancias particulares tanto para evitar las ondas estacionarias con una deposición de energía excesivamente concentrada en lugares particulares como para proporcionar una distribución más uniforme de la energía a niveles terapéuticos. Por ejemplo, ondas acústicas de frecuencia más baja, tal como 40 kHz, pueden dispersarse mejor por la refracción del haz cuando se dirigen a través de una pequeña abertura en una estructura ósea, tal como el foramen magnum del cráneo. La frecuencia más baja proporciona un rango más largo y una mejor cobertura que las frecuencias más altas. En particular, con respecto al cráneo, las frecuencias más bajas también atraviesan los huesos más eficientemente que las frecuencias más altas. En general, las ondas acústicas a frecuencias más altas penetran peor, se degradan más rápido y son mucho más cortas que las ondas de frecuencia más baja; todas estas características de las ondas de frecuencia más baja evitan juntas un problema de las ondas de baja frecuencia, que pueden adaptarse a la escala de estructuras anatómicas y tienden así a formar ondas estacionarias grandes perjudiciales en tales estructuras anatómicas. Asimismo, las frecuencias más altas no se dispersan en el mismo grado que las frecuencias más bajas y, por tanto, pueden ser más efectivas que un haz recto, ya sea apuntado hacia un objetivo o recorrido a través de un rango de vectores para cubrir un volumen. Como se discutió anteriormente, las frecuencias más altas, por encima de 500 kHz y particularmente entre 500 kHz y 2 MHz, son útiles para evitar picos no anticipados en el patrón de deposición de energía y en las ondas estacionarias. Pueden emplearse combinaciones de frecuencias de transductores espacialmente dispersos para tratar efectivamente estructuras complejas. Un ejemplo sería la combinación de un transductor de 40 kHz en la parte posterior del cráneo junto con un par de transductores de 1 MHz en los lados del cráneo, según se muestra en las figuras 1A-C y 7A-D. Otro ejemplo sería una formación lineal de transductores para tratar venas en una extremidad.
- La figura 6 ilustra una disposición de transductores adecuada para tratar coágulos 40 en las venas iliacas. La figura 6 es una vista axial de la pelvis humana.
- Unos transductores 41 están dispuestos para evitar la sombra debida a un hueso 42 y al intestino 43. El intestino 43 también produce sombra de la onda acústica procedente de un transductor 41 debido a la presencia de aire o heces en el intestino 43. Las figuras 7A-D también ilustran una disposición de transductores para evitar los efectos de sombra y para producir un campo acústico terapéuticamente efectivo más uniforme en una estructura anatómica compleja. Las figuras 7A-D muestran una vista axial de un cráneo humano 50 con uno o más transductores 51, 52, 53 situados en diversos lugares alrededor del cráneo 50 para tratar las fosas anterior, media y posterior, en donde los vasos principales suministran al cerebro. En la figura 7A, el transductor 51 está colocado para cubrir la arteria cerebral media derecha y la bifurcación de la carótida interna derecha. La línea continua 54 muestra el rango de la onda acústica procedente del transductor 51, en donde la sombra ósea limita la profundidad de penetración de la onda acústica. La línea de trazos 55 muestra el rango de la onda acústica en ausencia de sombra ósea. Igualmente, la figura 7B muestra un transductor 52 colocado para cubrir la arteria cerebral media derecha y la bifurcación de la carótida interna izquierda, en donde la línea continua 56 muestra el rango limitado por la sombra ósea, mientras que la línea de trazos 57 muestra el rango sin sombra ósea. La figura 7C muestra un transductor 53 colocado para cubrir la arteria basilar y algunas ramificaciones. La línea continua 58 muestra el rango de la onda acústica procedente del transductor 53 limitada por la sombra y la línea de trazos 59 muestra el rango en ausencia de sombra. La figura 7D muestra el efecto combinado de los transductores 51, 52, 53 para evitar problemas de sombra y llenar los huecos inferiores de los vasos intracraneales. Los campos de solapamiento de los transductores 51, 52, 53 se muestran en la figura 7D por medio de un rayado.
- Según se muestra en la figura 3A, un generador 11 de señal puede comprender un módulo 10 sintetizador de frecuencia que produce una salida oscilatoria a una frecuencia adecuada para excitar el transductor ultrasónico 20. La señal oscilatoria se amplifica entonces por un amplificador y puerta 15 hasta una tensión eléctrica necesaria para excitar el transductor ultrasónico 20. Finalmente, la señal de excitación puede desconectarse por el circuito de control del amplificador y puerta 15. El sintetizador 10 de frecuencia y el amplificador y puerta 15 son programables y pueden controlarse por un microcontrolador embutido (no mostrado) de ocho bits u otros medios programables. Así, el transductor ultrasónico 20 puede ser excitado de manera que fuerce una cobertura más uniforme del tejido con ultrasonidos. La figura 3B es un ejemplo de una formación 30 de transductores 31 de ultrasonidos. Al controlar la fase de la onda de ultrasonidos generada por cada transductor 31 de la formación 30, el patrón de interferencia entre las ondas individuales, cuando se propagan hacia fuera, produce un haz que puede dirigirse según cualquier patrón deseado para barrer el área que se está tratando. Asimismo, cada transductor puede excitarse a una frecuencia ligeramente diferente para producir un patrón de interferencia, en donde los picos de presión barren hacia dentro y hacia fuera a lo largo del haz. Las dos realizaciones pueden combinarse para producir un haz que barra a través del tejido objetivo, mientras que los picos de presión barren a lo largo del haz.

También puede usarse un generador de señal para generar una pluralidad de señales acústicas que tienen frecuencias, fases y amplitudes generadas aleatoriamente. El generador de señal también puede usar una fuente de ruido blanco para generar las señales acústicas.

5 Los ultrasonidos se absorben por el tejido y a alta potencia provoca un aumentado de temperatura dentro del tejido. La amplitud de la tensión eléctrica de excitación puede manipularse para reducir el efecto de calentamiento. Usando el circuito de control del amplificador y puerta 15, pueden producirse ráfagas cortas de ultrasonidos de modo que pueda reducirse la potencia media entregada al tejido objetivo, mientras que la intensidad de los ultrasonidos puede mantenerse relativamente alta durante la ráfaga corta de ultrasonidos. Se conoce que los ultrasonidos romperán y destruirá microburbujas durante el proceso de lisis de coágulos. Esto requiere la entrega repetida de microburbujas para lograr un efecto lítico continuado. La duración entre las ráfagas de ultrasonidos puede ajustarse para permitir incluso que un mínimo flujo sanguíneo reponga el suministro de microburbujas a la superficie del coágulo que se habrán roto por la acción ultrasónica. Asimismo, según se observó anteriormente, ciertas realizaciones de la invención pueden usar formaciones en fase de transductores para mover un haz de ultrasonidos alrededor del tejido objetivo. Igualmente, se puede usar una formación que emplee frecuencias variables para producir patrones de interferencia de ondas viajeras de ultrasonidos que se mueven a través del tejido objetivo. Los patrones de ultrasonidos generados por estas realizaciones también pueden usarse para permitir la entrega y la reposición repetidas de microburbujas.

20 Muchos transductores ultrasónicos emiten ultrasonidos en forma de un haz columnar enfocado. En tal diseño, el transductor tendría que dirigirse al lugar del coágulo, el cual, a su vez, tendría que ser localizado primero por otros medios. La presente invención usaría elementos dispersivos cuando la localización del coágulo fuera desconocida. Sin embargo, no se pretende excluir del alcance de la presente invención el uso de transductores que emitan ultrasonidos en forma de un haz columnar si se conoce la localización del coágulo. Además, en ciertas realizaciones de la presente invención, una formación en fase de transductores puede emplearse para producir un haz que pueda apuntarse mediante la selección apropiada de las fases respectivas de las señales acústicas. Tal haz puede emplearse para barrer el área que se ha de tratar o puede dirigirse hacia la localización de un coágulo.

30 Los datos usando un cráneo humano en un baño de agua y mapeado de hidrófonos muestran que una entrega de ultrasonidos a través de foramen magnum usando de 20 a 80 KHz, funciona muy bien (un 30% de los niveles del foramen magnum) en todo el camino hasta un punto 1 cm por encima de las clinoides anteriores. Aún está presente en el margen anterior de la fosa anterior (rango de 10 a 20 cm) a niveles reducidos. En el rango de 12 a 14 cm de las clinoides anteriores los niveles de potencia son casi equivalentes a los niveles del rango de 5 a 7 cm a través de la aproximación temporal. Se produce sombra a lo largo de los aspectos inferiores de la fosa anterior, que se rellenan bien por los transductores temporales. Las sombras posteriores a las pirámides petrus, cuando se usa la aproximación temporal, se llenan bien por el transductor del foramen magnum. Una buena difusión del haz a través del foramen, junto con buenas reflexiones desde diversas estructuras, llena el cráneo mucho más de lo que sugeriría un haz lineal. La difusión de ultrasonidos hace innecesario el apuntar el haz. Con referencia las figuras 4A, 4B y 4C, se muestra que un haz demasiado bajo (figura 4A), demasiado alto (figura 4B), o adecuadamente apuntado (figura 4C) aún cubre la arteria basilar.

40 Además, se ha demostrado experimentalmente que cambiando la frecuencia en aproximadamente un 10% arriba o abajo con respecto a la frecuencia primaria de 40 KHz, los nodos y ánodos son barridos completamente a través de cada punto particular del haz. Esto es aproximadamente la mitad del cambio que se había anticipado y es probablemente debido a los armónicos múltiples que producen los transductores actuales. Esto cubre completamente el tejido objetivo y elimina el problema de áreas de sombra producidas por la longitud de onda más larga de lo requerido para obtener la refracción difusora del haz a través del foramen magnum.

45 Las combinaciones de frecuencia ágil e intervalo ágil de ultrasonidos de onda pulsada (disparando cada transductor de un 2 a un 20% del ciclo de tiempo).

Pueden secuenciarse para evitar interferencias mutuas y llenar completamente el cráneo con niveles terapéuticos de los ultrasonidos requeridos para lisar un coágulo con microburbujas, fármacos trombolíticos u otros agentes lisantes.

50 La arteria basilar completa y las porciones superiores de las arterias vertebrales pueden añadirse ahora a la cobertura de las carótidas internas, los cerebrales medios, los cerebrales anteriores, y el Círculo de Willis previamente cubiertos con transductores temporales de 1 MHz. Esto es importante debido a la alta mortalidad de apoplejías de la arteria basilar y a la ausencia de alguna terapia buena para ellas.

Aplicabilidad industrial

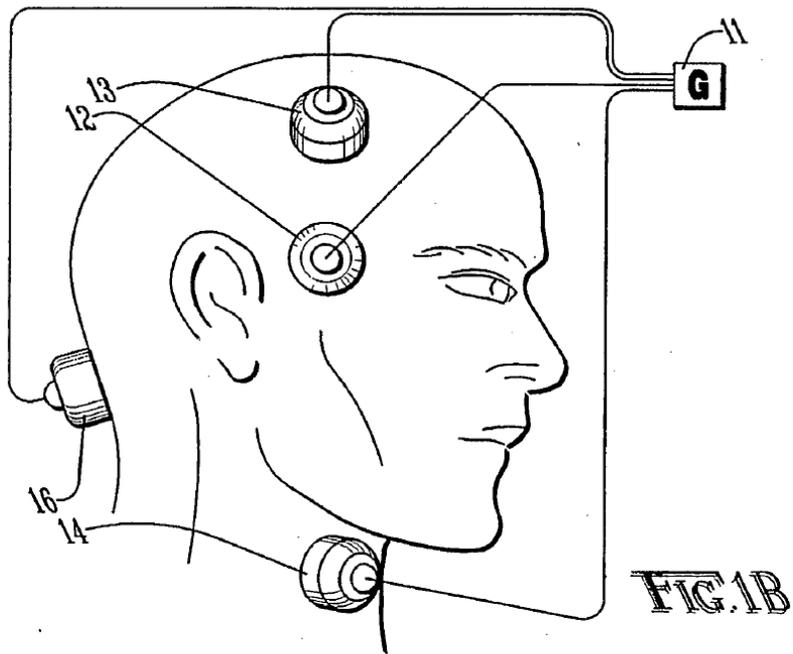
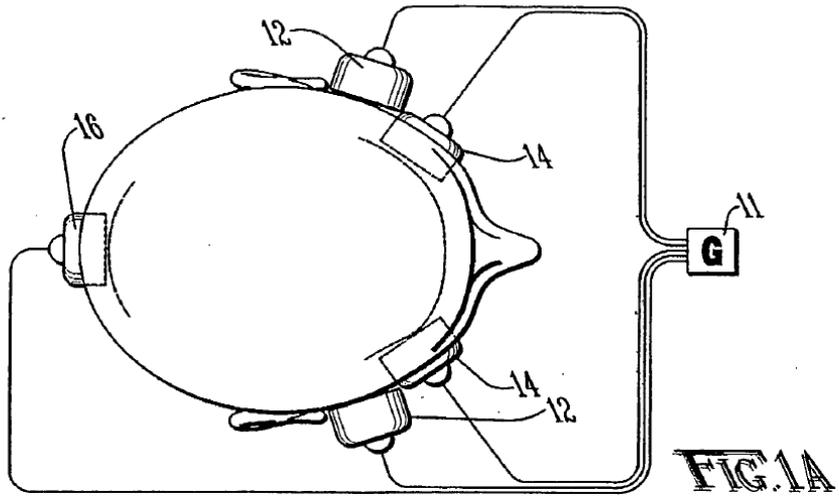
55 Las técnicas de trombolisis por ultrasonidos terapéuticas conocidas basadas en microburbujas, fármacos trombolíticos o similares que lisen un coágulo en campos de ultrasonidos están limitadas en el tamaño y rango del campo. Asimismo, los ultrasonidos son absorbidos por el tejido. Múltiples transductores disminuyen los problemas de sombra y de niveles de energía subóptimos vistos en transductores sencillos. La presente invención supera las limitaciones de la técnica anterior usando uno o más transductores y por la modulación de frecuencia, fase y temporización de una pluralidad de señales acústicas para proporcionar una entrega de potencia más uniforme a

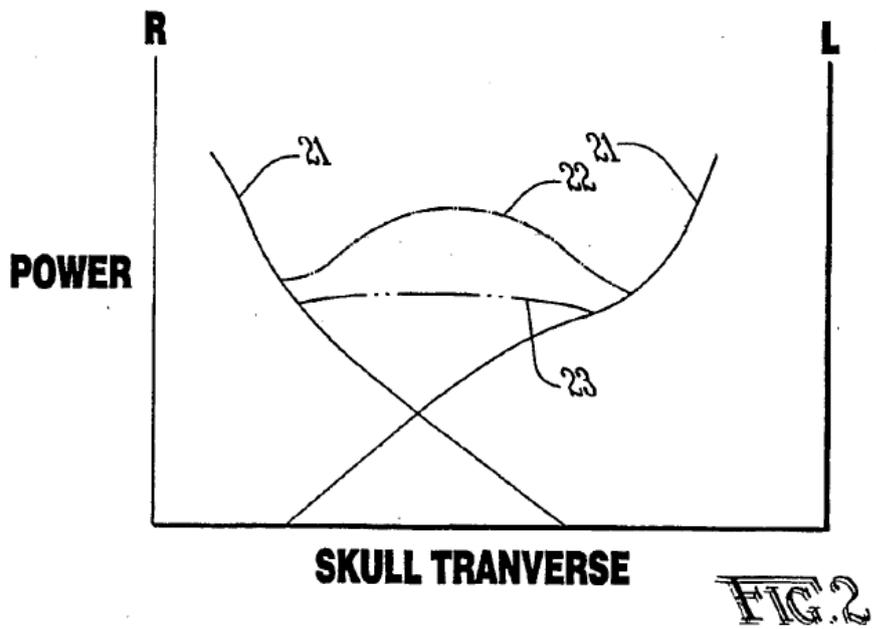
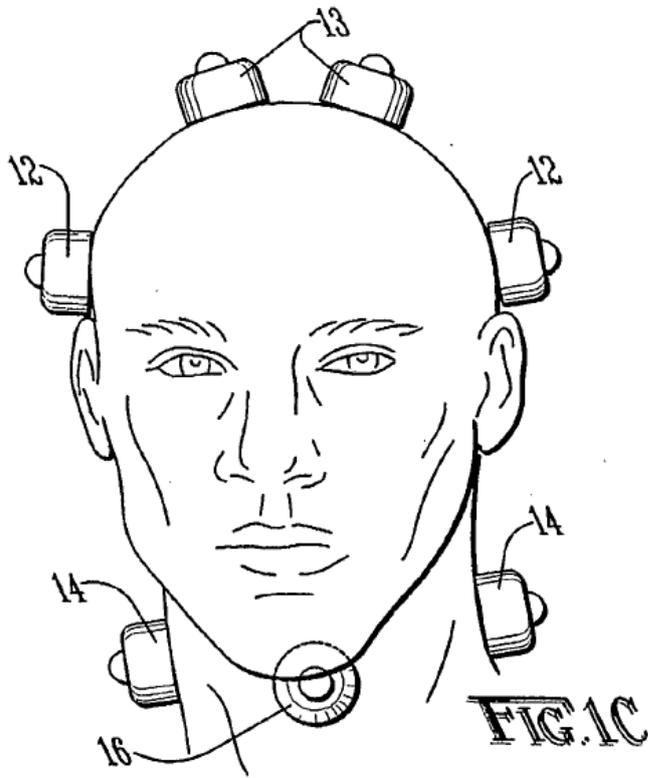
través de ondas viajeras sin los huecos de los campos causados por ondas estacionarias. El campo de ultrasonidos se manipula, tanto temporal como espacialmente, para maximizar tanto el efecto como la facilidad de uso. Se espera una amplia aplicación a coágulos apopléticos y problemáticos en diversas aplicaciones.

5 La presente invención es única por que puede ser efectiva para tratar apoplejías isquémicas en el cerebro, en donde no se ha aplicado la técnica de lisar coágulos con microburbujas en combinación con ultrasonidos. El aparato de la presente invención puede usarse en combinación con microburbujas, fármacos trombolíticos u otros agentes lisantes.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para generar campos acústicos en una porción anatómica objetivo de un cuerpo humano o animal, que comprende:
- 5 un generador (11) de señal que genera una pluralidad de señales acústicas, cada una de las cuales se caracteriza por unas frecuencias, fases y amplitudes respectivas; y
- al menos tres transductores acústicos (12, 13, 14, 16; 31; 41; 51, 52, 53) conectados operablemente al generador de señal y configurados para inyectar una pluralidad de haces acústicos dentro de la porción anatómica objetivo;
- caracterizado** por que:
- 10 el generador de señal está configurado para cambiar continuamente las frecuencias, fases y amplitudes, y los transductores están configurados para irradiar dicha porción anatómica objetivo de un modo espacialmente disperso y para formar, en la porción anatómica objetivo, un patrón de interferencia acústico que se desplaza a su través.
- 15 2. El aparato según la reivindicación 1, en el que al menos tres transductores acústicos están configurados además para inyectar una pluralidad de haces acústicos dentro de la porción anatómica objetivo de tal modo que irradian dicha porción anatómica objetivo con dicho patrón de interferencia que varía espacialmente de manera continua en toda dicha porción anatómica objetivo, y en el que las frecuencias respectivas, que caracterizan cada una de la pluralidad de señales acústicas, difieren una de otra en aproximadamente más o menos un diez por ciento respecto de una frecuencia primaria de 40 kHz.
- 20 3. El aparato según la reivindicación 1, en el que dichas frecuencias respectivas son seleccionables para evitar la resonancia de dicha pluralidad de señales acústicas en dicha porción anatómica objetivo.
4. El aparato según la reivindicación 1, en el que dicho generador (11) de señal comprende medios para seleccionar dichas frecuencias respectivas de un rango de 500 kHz y más.
5. El aparato según la reivindicación 4, en el que dicho generador (11) de señal comprende medios para seleccionar dichas frecuencias respectivas de un rango de 500 kHz a 2 MHz.
- 25 6. El aparato según la reivindicación 1, en el que dicho generador de señal comprende medios para generar aleatoriamente dichas frecuencias, fases y amplitudes respectivas de dicha pluralidad de señales acústicas.
7. El aparato según la reivindicación 1, en el que dicho generador de señal comprende medios para generar dicha pluralidad de señales acústicas a partir de un generador de ruido blanco.
8. El aparato según la reivindicación 1, en el que dicho generador de señal comprende además medios para barrer dichas frecuencias respectivas a lo largo de un rango de frecuencias.
- 30 9. El aparato según la reivindicación 1, que además comprende una formación (30) de transductores y en el que dicho generador de señal comprende medios para controlar dichas fases respectivas de dicha pluralidad de señales acústicas, con lo que dicha pluralidad de señales acústicas forman un haz dirigido.
- 35 10. El aparato según la reivindicación 1, en el que dichos al menos tres transductores acústicos están configurados además para inyectar una pluralidad de haces acústicos dentro de la porción anatómica objetivo de tal modo que se eviten ondas estacionarias continuas en dicha porción anatómica objetivo, y en el que los parámetros de señal se ajustan aleatoriamente.
- 40 11. El aparato según la reivindicación 10, en el que los al menos tres transductores acústicos están configurados para inyectar una pluralidad de ráfagas de ultrasonidos separadas temporalmente una de otra por una duración de tiempo tal que sea suficiente para rellenar una superficie de la porción anatómica objetivo con microburbujas lisantes.





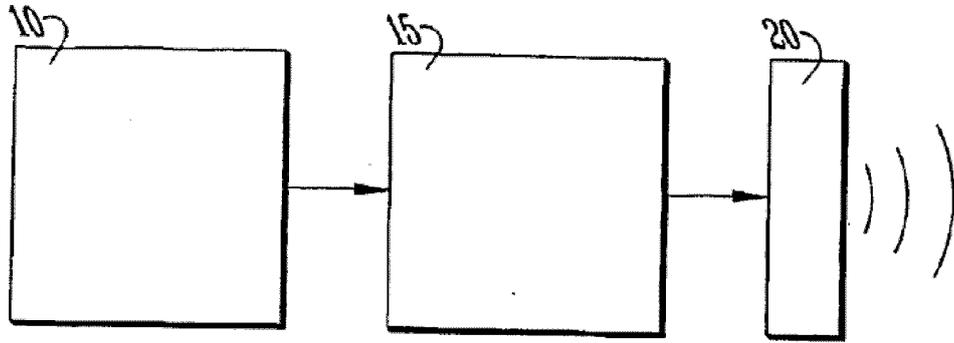


FIG. 3A

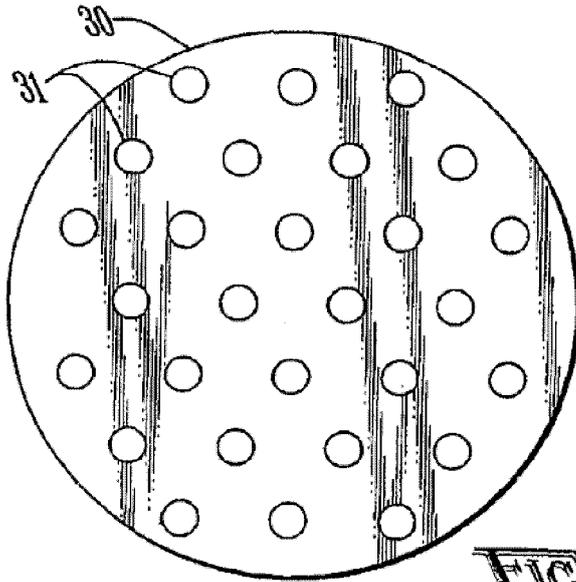


FIG. 3B

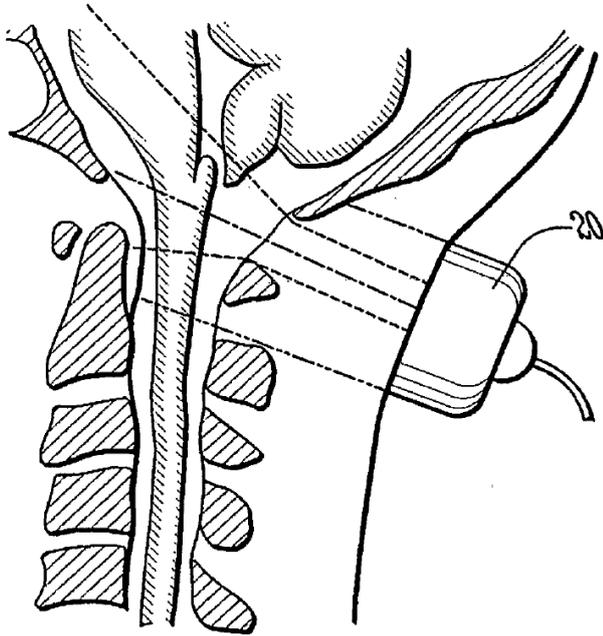


FIG. 4A

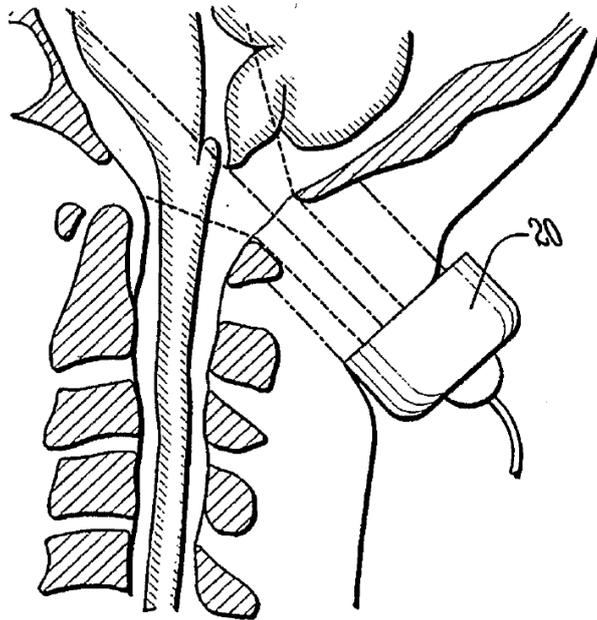
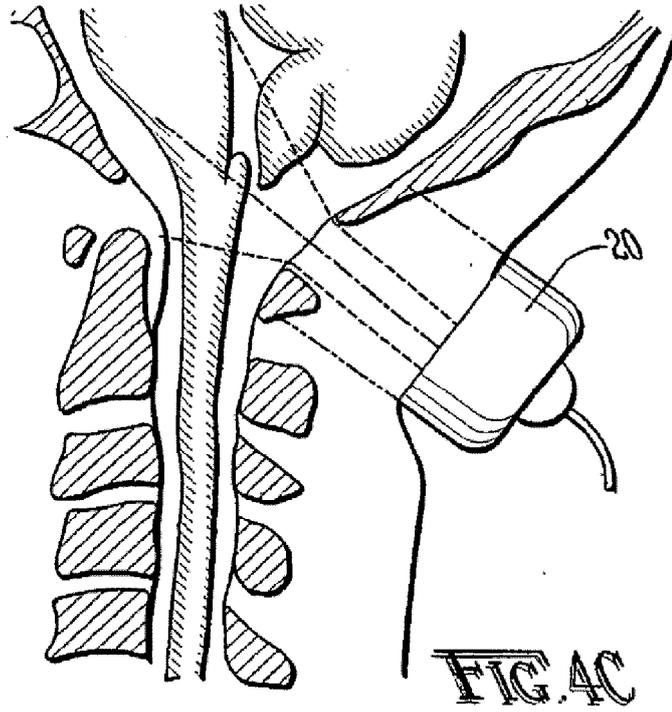


FIG. 4B



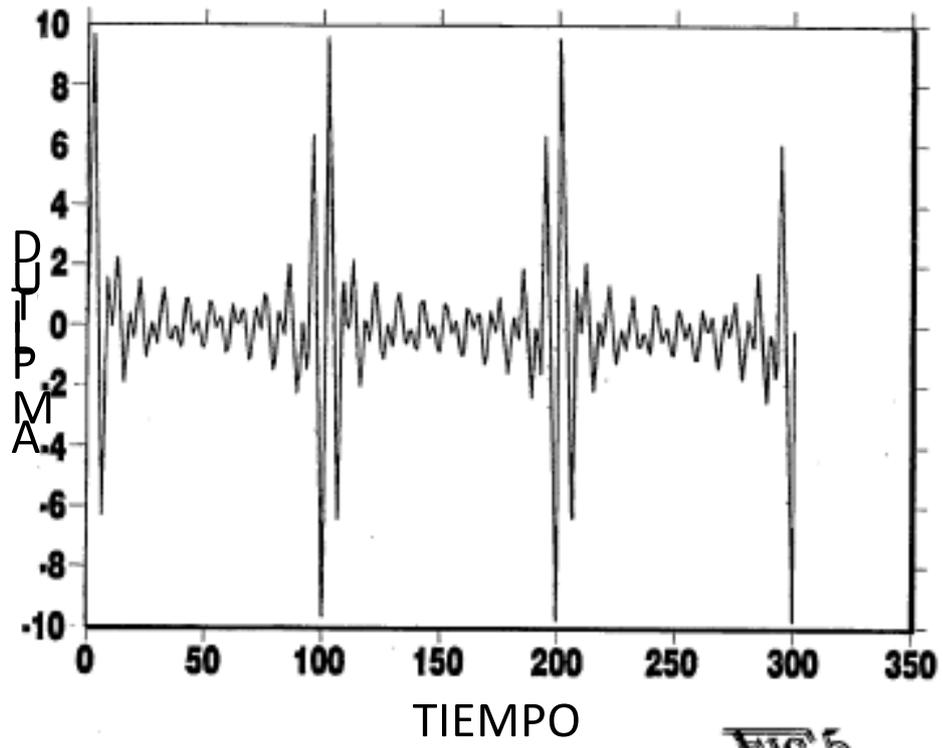


FIG.5

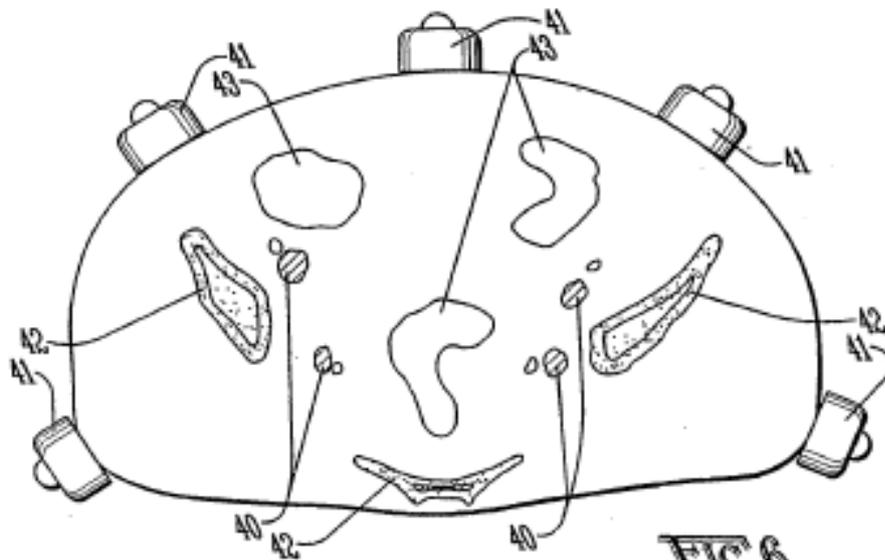


FIG.6

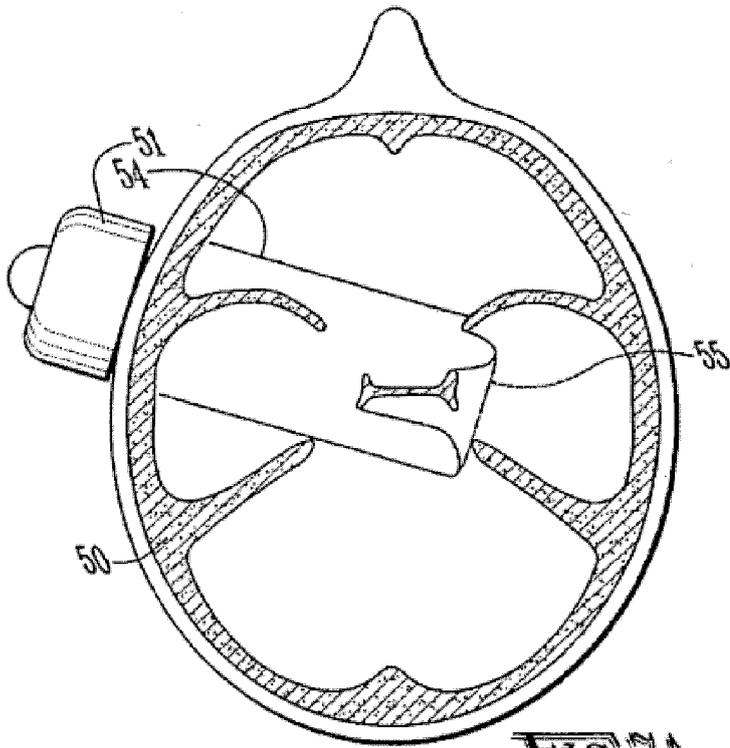


FIG. 7A

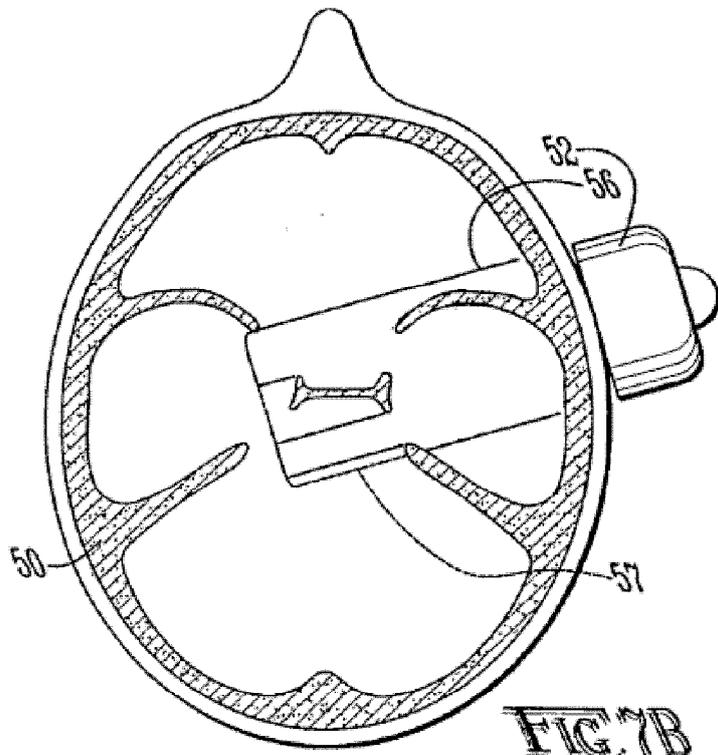


FIG. 7B

