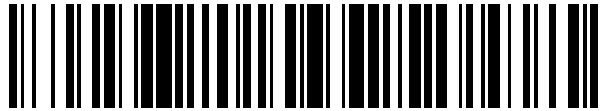


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 954**

51 Int. Cl.:

A61N 7/02 (2006.01)

A61B 17/225 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2012 E 12709749 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2686069**

54 Título: **Sistema y método para insonación transcraneal no invasiva**

30 Prioridad:

17.03.2011 US 201161453771 P
13.08.2011 US 201113209385

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2015

73 Titular/es:

CEREVAST MEDICAL, INC. (100.0%)
11601 Willows Road NE, Suite 100
Redmond, WA 98052, US

72 Inventor/es:

ALLEMAN, ANTHONY JOHN;
BARNARD, WILLIAM y
RADFORD, RANDAL LEE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 549 954 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

Sistema y método para insonación transcraneal no invasiva

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a dispositivos de ultrasonidos y, en particular, a un sistema de ultrasonidos portátil que tiene rasgos estereotácticos configurados para asegurar que una parte predefinida de la vasculatura cerebral se insona predeciblemente, una vez que el sistema se coloca en la cabeza de un sujeto, sin realimentación requerida convencionalmente del médico.

Antecedentes de la técnica

10 Se conocen en la técnica numerosos dispositivos para irradiación de ultrasonidos de la cabeza de un sujeto (conocidos en la presente memoria, por simplicidad, como "dispositivos de ultrasonidos" o "dispositivos de US"). No obstante, el uso de la mayoría, si no todos, de los dispositivos de US disponibles actualmente impone ciertos requisitos en el procedimiento de insonación que limita la eficiencia y flexibilidad de operación de tales dispositivos. Por ejemplo, debido a que el propósito de tal dispositivo de US es interrogar una parte de la vasculatura cerebral, tales dispositivos deben ser colocados y orientados cuidadosamente, por un operador (o médico), con respecto a la
15 cabeza del sujeto para asegurar que los haces de ultrasonidos producidos por los transductores del dispositivo de US se dirigen adecuadamente a la parte de la vasculatura cerebral en cuestión. Tal colocación se facilita a menudo con imágenes sonográficas preliminares (por ejemplo, imágenes Doppler) que alargan el tiempo del procedimiento total y produce una imagen del sistema de los vasos sanguíneos cerebrales en relaciones al sistema de coordenadas espaciales elegido. Es en dependencia de estas imágenes Doppler que el operador además orienta el
20 dispositivo de US en las relaciones de la cabeza del sujeto. No obstante, la dependencia de y la referencia a imágenes Doppler es dependiente del operador e, inevitablemente, diferentes operadores colocan el mismo dispositivo de US en la misma cabeza de manera diferente, causando por ello discrepancias bastante significativas con la reproducibilidad de la insonación transcraneal resultante.

25 La solicitud de patente de US 2007/167765 A1 describe un aparato para sonotrombólisis transcraneal con dos formaciones de transductores opuestas soportadas por un casco que comprenden soportes de colocación.

En un caso cuando se requiere la insonación de un coágulo específico de la vasculatura cerebral, por ejemplo, no solamente las desviaciones y discrepancias mencionadas anteriormente con la colocación tridimensional (3D) del dispositivo de US en la cabeza pueden provocar insonación imprecisa del coágulo en sí mismo, sino que también se puede cuestionar la seguridad del procedimiento de insonación en sí mismo. Para contrarrestar tal posibilidad, se
30 requiere a menudo a un operador que dirija un estudio de diagnóstico adicional, que consume incluso más tiempo.

Además, un procedimiento de sonotrombólisis requería que un área objetivo sea insonada durante un periodo prolongado de tiempo (en algunos casos, durante un mínimo de dos horas), durante todo el cual el dispositivo de US convencional usado para sonotrombólisis requiere atención del médico / operador para ser mantenido en su lugar en la cabeza del sujeto.

35 Además, la insonación de la cabeza del sujeto se lleva a cabo tradicionalmente en un entorno clínico y por la misma naturaleza de los dispositivos de US usados no permite o al menos limita el transporte del sujeto sin interrumpir el procedimiento de ultrasonidos transcraneal para sonotrombólisis, por ejemplo. Sigue existiendo una necesidad sin resolver, por lo tanto, en un sistema y método para insonación transcraneal que aborda estas deficiencias y permite una colocación repetible de los US en la cabeza de un sujeto en orientación que se prefija con respecto a una parte
40 identificada de la vasculatura cerebral, que está configurada para no restringir el transporte o de otro modo movimiento del sujeto durante el procedimiento de insonación y que permanece en su lugar orientado para un procedimiento de insonación óptimo sin la entrada del operador.

Compendio de la invención

45 Realizaciones de la presente invención proporcionan un aparato, para sonotrombólisis transcraneal de la cabeza de un sujeto, que incluye una primera formación de transductores temporal en cooperación con un primer elemento de registro de formación de transductores y un casco que define un plano del casco, una superficie del casco, una parte delantera que corresponde a la frente de la cabeza del sujeto y un elemento de registro de nasión fijado al casco en la parte delantera y que sobresale transversalmente al plano del casco. En el caso cuando el sujeto sufre un ictus, el aparato de una realización se adapta para sonotrombólisis transcraneal de un coágulo en la vasculatura cerebral del
50 sujeto. Tal casco está adaptado para soportar la primera formación de transductores en la superficie del casco (que, en una realización, es una superficie interna del casco que se enfrenta a la cabeza del sujeto cuando el casco está colocado en la cabeza para sonotrombólisis.) El casco incluye elementos de marco de cabeza anterior y posterior configurados para acoplarse a los extremos correspondientes de estos elementos tal como para definir dicho plano del casco y un bucle circuncraneal de dicho casco. La colocación mutua de los elementos de marco de cabeza anterior y posterior es ajustable (opcionalmente, por tensión).

55 El elemento de registro de nasión está configurado para descansar en el nasión del sujeto, cuando el casco está

colocado en la cabeza del sujeto para sonotrombósis, tal como para asegurar que (i) el plano del casco está inclinado con respecto a un plano de referencia definido por una otobasión superior (OBS) izquierda, una OBS derecha y un nasión de la cabeza del sujeto y que (ii) el plano del casco pasa a través de dicha OBS izquierda y derecha. El ángulo de inclinación entre el plano de referencia y el plano del casco en tal posición está entre
5 alrededor de 10 grados y alrededor de 15 grados y, en una realización específica, alrededor de 12 grados. El primer elemento de registro de formación de transductores está configurado para alinear la primera formación de transductores temporal con una otobasión superior y un saliente esfenoide de la cabeza del sujeto, cuando el casco está colocado en la cabeza del sujeto para sonotrombósis, tal como para optimizar un grado de insonación de una vasculatura cerebral central objetivo con un haz de ultrasonidos (US) emitido por dicha primera formación de
10 transductores sustancialmente a lo largo del plano del casco. La vasculatura cerebral central objetivo incluye al menos una de arteria cerebral anterior (ACA), arteria cerebral intermedia (MCA), arteria cerebral posterior (PCA), arteria carótida interna (ICA), arteria basilar (BAS) y arterias vertebrales (VER) y el Círculo de Willis. Una realización del aparato incluye adicionalmente una formación de transductores occipital fijada en la superficie del casco opuesta al elemento de registro de nasión y configurada para emitir un haz de US sustancialmente a lo largo del plano del casco hacia la vasculatura cerebral objetivo. Un aparato opcionalmente además contiene una unidad de control remoto portátil de mano configurada para controlar una operación de al menos una de las formaciones de transductores occipital y primera temporal. Tal unidad de control remoto está conectada operativamente al casco o bien inalámbricamente o bien con un ombligo. En una realización, el aparato incluye una segunda formación de transductores temporal unida con un segundo elemento de registro de formación de transductores. En este caso, la
20 primera y segunda formaciones de transductores están fijadas en el casco opuestas una a otra de manera que, cuando el casco se coloca en la cabeza del sujeto para sonotrombósis transcraneal, el segundo elemento de registro de formación de transductores alinea la segunda formación de transductores temporal con una otobasión superior y un saliente esfenoide de la cabeza del sujeto tal como para optimizar un grado de insonación de la vasculatura cerebral central objetivo con un haz de US emitido por dicha segunda formación de transductores sustancialmente a lo largo del plano del casco.

Las realizaciones de la invención también proporcionan un aparato, para sonotrombósis transcraneal de vasculatura cerebral objetivo de la cabeza de un sujeto, que incluye un conjunto de formaciones de transductores (en una implementación específica – una formación de transductores temporal y una formación de transductores occipital) configurado para ser operado con una unidad de control remoto portátil de mano; y un casco que soporta
30 tal conjunto de formaciones de transductores y que se pueden montar en la cabeza del sujeto. El casco define un plano del casco e incluye un conjunto de elementos de registro de montaje adaptados para unirse estereotácticamente con la cabeza del sujeto tal como para (i) alinear formaciones de transductores con las ventanas acústicas transcraneales correspondientes de la cabeza del sujeto cuando el casco está colocado en la cabeza del sujeto para sonotrombósis transcraneal y (ii) optimizar una insonación de la vasculatura cerebral objetivo a través de dichas ventanas acústicas transcraneales con los haces de US emitidos por dichas formaciones de transductores en tal posición unida estereotácticamente. Los elementos de registro de montaje están adaptados para orientar las formaciones de transductores correspondientes para emisión de haces de US sustancialmente a lo largo del plano del casco. El plano del casco está inclinado con respecto a un plano de referencia (definido por marcas craneológicas externas elegidas de la cabeza del sujeto) cuando el casco está colocado en la cabeza del sujeto para sonotrombósis transcraneal. Generalmente, los elementos de registro de montaje incluyen un elemento de registro configurado para contactar uno de un nasión, otobasión superior (OBS) izquierda, OBS derecha, tragión, cóndilo mandibular, arco cigomático, prostión y prominencia occipital cuando el casco está colocado en la cabeza del sujeto para sonotrombósis transcraneal. En una realización específica, las marcas craneológicas externas elegidas incluyen una otobasión superior (OBS) izquierda, una OBS derecha y un nasión de la cabeza del sujeto. En
45 una realización, los elementos de registro de montaje incluyen un soporte de registro de nasión que sobresale transversalmente al plano del casco desde una parte delantera del casco y un soporte de registro de formación de transductores temporal montada deslizablemente sobre una superficie interna de dicho casco. Tal soporte de registro de nasión y tal soporte de registro de formación de transductores temporal están configurados, respectivamente, para ser situados en el nasión del sujeto y para enganchar una OBS cuando el casco se coloca en la cabeza del sujeto para sonotrombósis transcraneal. En una implementación específica, los elementos de registro de montaje están adaptados para asegurar que el plano del casco pase a través de dicha OBS izquierda y derecha cuando el casco está colocado en la cabeza del sujeto para sonotrombósis transcraneal.

Opcionalmente, el casco incluye elementos de marco de cabeza anterior y posterior configurados para acoplarse a los extremos correspondientes de dichos elementos tal como para definir un bucle circuncraneal de dicho casco. La
55 colocación mutua de los elementos de marco de cabeza anterior y posterior es ajustable por tensión. Una realización puede contener adicionalmente una unidad de control remoto portátil de mano configurada para alimentar al menos una de las formaciones de transductores y, opcionalmente, un ombligo que conecta operativamente la unidad de control remoto al casco.

Las realizaciones de la invención proporcionan adicionalmente un aparato para sonotrombósis transcraneal de vasculatura objetivo de la cabeza de un sujeto, cuyo aparato incluye una o más formaciones de transductores, un casco que define un plano del casco y que soporta dicha una o más formaciones de transductores, uno o más
60 soportes que se extienden hacia fuera del casco, en donde se usan diferentes soportes para colocar el casco con respecto a diferentes marcas craneológicas externas de la cabeza de un sujeto. En un caso, el plano del casco pasa

a través de la OBS izquierda y derecha cuando se coloca el casco en la cabeza del sujeto para sonotrombósis transcraneal.

Uno o más de estos soportes del aparato están adaptados para unirse estereotácticamente con las marcas craneológicas para colocar al menos una de las formaciones de transductores para optimizar una insonación de la vasculatura cerebral objetivo con haces de ultrasonidos emitidos por al menos una de las formaciones de transductores así colocadas. Además, al menos uno de los soportes está adaptado para alinear estereotácticamente la al menos una de las formaciones de transductores para sonotrombósis transcraneal y para optimizar una insonación de la vasculatura cerebral objetivo a través de una o más ventanas acústicas transcraneales con el haz de US. En una realización específica, los soportes incluyen un soporte de registro de nacimiento que sobresale desde una parte delantera del casco y un soporte de registro de formación de transductores montada deslizablemente en una superficie interna del casco y las marcas craneológicas externas incluyen una otobasión superior (OBS) izquierda, una OBS derecha y un nacimiento de la cabeza del sujeto. El casco incluye elementos de marco de cabeza anterior y posterior configurados para acoplarse a los extremos correspondientes de dichos elementos tal como para definir un bucle circuncraneal de dicho casco.

Las realizaciones de la invención también incluyen un aparato de casco para proporcionar sonotrombósis transcraneal de una vasculatura cerebral objetivo de la cabeza de un sujeto. El aparato de casco contiene (i) un procesador, (ii) un medio legible por ordenador tangible no transitorio con código de programa legible por ordenador codificado en este medio y (iii) un dispositivo de ultrasonidos que tiene un plano del casco y que incluye soportes de registro de montaje (definidos con respecto a las marcas craneológicas externas correspondientes de la cabeza del sujeto) y formaciones de transductores. El aparato de casco se puede colocar sobre la cabeza del sujeto de manera que los soportes de registro de montaje se ponen en contacto con marcas craneológicas externas correspondientes y el plano del casco se coloca en un ángulo con respecto a un plano de referencia definido por las marcas craneológicas externas. El código de programa legible de ordenador incluye una serie de pasos de programa legible por ordenador para efectuar (a) una insonación, en el plano del casco, de la vasculatura cerebral objetivo; y (b) una definición de un régimen de operación de la al menos una de las formaciones de transductores del aparato de casco. En una realización, el paso de insonación incluye insonar con al menos una de una formación de transductores temporal y una formación de transductores occipital y, además o alternativamente, el paso de definición incluye definir al menos una de secuencia temporal y de amplitud de pulsos de haces de US.

También se describe en la presente memoria un método para sonotrombósis transcraneal de la cabeza de un sujeto con un dispositivo de US ultrasonidos que tiene un casco que define un plano del casco y que contiene una formación de transductores y elementos de registro de montaje que incluyen un elemento de registro de nacimiento y al menos un elemento de registro temporal. (En una realización el casco contiene una formación de transductores temporal, una formación de transductores occipital y una unidad de control remoto portátil de mano con un procesador programado previamente para definir un régimen de operación de al menos una de las formaciones de transductores temporal y occipital). En el caso cuando el sujeto sufre un ictus, el método de una realización se adapta para sonotrombósis transcraneal de un coágulo en la vasculatura cerebral del sujeto. El método para sonotrombósis incluye colocar el casco sobre la cabeza del sujeto de manera que (i) el elemento de registro de nacimiento descansa en el nacimiento del sujeto y (ii) el plano del casco está inclinado con respecto a un plano de referencia definido por una otobasión superior (OBS) izquierda, una OBS derecha y el nacimiento y (iii) el plano del casco cruza el plano de referencia sustancialmente en la OBS izquierda y derecha. El método además incluye la insonación de la vasculatura cerebral objetivo que se define por el plano del casco así inclinado. La colocación del casco puede incluir establecer contacto entre el al menos un elemento de registro temporal y una OBS y, alternativamente o además, colocar el casco tal como para inclinar el plano del casco con respecto a dicho plano de referencia en un ángulo dentro de un intervalo de alrededor de 10 grados a alrededor de 15 grados. La insonación incluye un proceso de insonar al menos una de la arteria cerebral anterior (ACA), la arteria cerebral media (MCA), la arteria cerebral posterior (PCA), la arteria carótida interna (ICA), la arteria basilar (BAS) y las arterias vertebrales (VER) y el Círculo de Willis con un haz de US emitido por la formación de transductores.

También se describe en la presente memoria un método para sonotrombósis transcraneal de vasculatura cerebral objetivo de la cabeza de un sujeto con un dispositivo de ultrasonidos (US) que tiene un casco, que define un plano del casco e incluye un conjunto de elementos de registro de montaje y formaciones de transductores que incluyen una formación de transductores temporal y una formación de transductores occipital. El método incluye elegir tales marcas craneológicas externas asociadas con la cabeza del sujeto que definen la ubicación de dicha vasculatura cerebral objetivo; y que definen elementos de registro de montaje en el casco que corresponden respectivamente a las marcas craneológicas externas elegidas. (La definición de los elementos de registro de montaje incluye definir un soporte de registro de nacimiento que sobresale transversalmente al plano del casco y configurado para ser situado en el nacimiento del sujeto cuando la cabeza está colocada en la cabeza del sujeto para sonotrombósis transcraneal y que define un elemento de registro asociado con la formación de transductores temporal y configurado para estar en contacto con una otobasión superior cuando la cabeza está colocada en la cabeza del sujeto para sonotrombósis transcraneal).

El método adicionalmente incluye colocar el casco en la cabeza del sujeto tal como para establecer contacto entre los elementos de registro de montaje definidos y las marcas craneológicas externas correspondientes respectivamente. El método además incluye activar una formación de transductores para insonar la vasculatura

5 cerebral objetivo sustancialmente a lo largo del plano del casco, cuya activación se habilita opcionalmente con el uso de una unidad de control remoto portátil de mano (o bien inalámbricamente o bien a través de un cable umbilical de conexión u ombligo). El proceso de elección de marcas craneológicas externas incluye elegir las marcas craneológicas que definen un plano de referencia a través de la cabeza del sujeto y, en una implementación específica, elegir al menos tres de un nasión, otobasiión superior (OBS) izquierda, OBS derecha, tragiión, cóndilo mandibular, arco cigomático, prostiión y prominencia occipital.

10 También se describe en la presente memoria un producto de programa de ordenador para proporcionar sonotrombólisis transcraneal de una vasculatura cerebral objetivo de la cabeza de un sujeto con un dispositivo de ultrasonidos que tiene un casco (que identifica un plano del casco e incluye un conjunto de elementos de registro de montaje definidos con respecto a marcas craneológicas externas correspondientes de la cabeza del sujeto) y formaciones de transductores, en donde el casco está configurado para poderse colocar sobre la cabeza del sujeto de manera que los elementos de registro de montaje se ponen en contacto con las marcas craneológicas externas correspondientes respectivamente. Tal producto de programa de ordenador incluye un medio utilizable por ordenador tangible que tiene código de programa legible por ordenador en el mismo, el programa legible por ordenador que tiene (i) código de programa para activación de al menos una de las formaciones de transductores tal como para optimizar una insonación de la vasculatura cerebral objetivo sustancialmente en el plano del casco; y (ii) código de programa para definir un régimen de operación de al menos una de las formaciones de transductores. Además, el código de programa para definir un régimen de operación incluye opcionalmente código de programa para que tal insonación de la vasculatura cerebral objetivo no exceda una presión de rarefacción pico de 300 kPa y un índice térmico no excede un índice térmico compatible fisiológicamente a una profundidad predeterminada dentro de la cabeza del sujeto.

20 Alternativamente o además, un código de programa para definir un régimen de operación incluye un código de programa adaptado para causar la emisión de pulsos de US por la al menos una de dichas formaciones de transductores en un intervalo de pulsos que se determina para evitar ecos de interferencia constructiva entre dichos pulsos de US y pulsos salientes. En una realización específica, tal intervalo de pulsos está entre 150 milisegundos y 300 milisegundos.

35 **Breve descripción de los dibujos**

La invención se entenderá más plenamente con referencia a la siguiente Descripción Detallada de las Realizaciones Específicas en conjunto con los Dibujos, de los cuales:

30 La Fig. 1 es una vista en perspectiva de un dispositivo de US según una realización de la invención.

Las Fig. 2A y 2B son vistas lateral y de planta de una parte del casco de una realización de la invención.

35 La Fig. 3 es una representación de una cabeza con marcas craneológicas seleccionadas del cráneo que tienen una relación espacial con el saliente esfenoide (y procesos clinoides anteriores) en el que se posa el Círculo de Willis. Tres marcas tales se usan para alinear estereotácticamente las formaciones con ventanas acústicas y vasculatura cerebral, según una realización de la invención.

La Fig. 4A es una vista expuesta de los huesos craneales que forman el saliente esfenoide y las arterias cerebrales asociadas.

40 Las Fig. 4B y 4C son, respectivamente, vistas superior y lateral de las arterias cerebrales principales y el Círculo de Willis, que se pueden ver que reposan tangenciales a los procesos clinoides anteriores y posteriores y que sobresalen en el plano del saliente o reborde formado por las alas mayor y menor del hueso esfenoide (o "saliente esfenoide") que forma la base de la fosa anterior y se superpone y es generalmente coplanar con los tractos orbitales.

45 La Fig. 5A es un diagrama que ilustra el plano fundacional (o de referencia) triangular definido por marcas de registro de montaje y usado, según una realización de la invención, para orientar el casco de manera que las formaciones de transductores se colocan y alinean en registro óptimo con la vasculatura cerebral.

La Fig. 5B ilustra una inclinación fija del casco de una realización relativa al plano de registro fundacional de la Fig. 5A.

La Fig. 6 es una vista lateral del casco en un usuario que muestra una realización de la invención montada en el mismo.

50 La Fig. 7A es una vista interna del casco con un soporte de registro de nasiión y una almohadilla configurada para alinear las formaciones de transductores con el nasiión y el saliente esfenoide.

La Fig. 7B y C son vistas en perspectiva de los subconjuntos de formaciones de transductores temporales.

La Fig. 7D es una vista de corte que muestra una estructura detallada de la formación de transductores temporal y un alojamiento de formación de transductores.

La Fig. 8A representa una vista expuesta de la formación de transductores temporal en cooperación con una ventana acústica temporal en el lado ipsilateral del cráneo. La vista de la vasculatura cerebral central objetivo está solapada con la vista de la formación de transductores.

5 La Fig. 8B es una vista expuesta de sección transversal que muestra los haces de ultrasonidos dirigidos desde la formación de transductores temporal hacia la vasculatura cerebral objetivo.

La Fig. 9A es una vista superior del conjunto de casco, que muestra haces de ultrasonidos temporal y occipital dirigidos desde los transductores correspondientes hacia la vasculatura cerebral objetivo.

La Fig. 9B es una vista lateral de corte de una realización del dispositivo que representa haces de ultrasonidos de la formación de transductores occipital dirigidos a la vasculatura cerebral objetivo.

10 La Fig. 9C es una vista en perspectiva que ilustra una unidad de control remoto portátil de mano para uso con una realización de la invención.

Las Fig. 11A y 11B son gráficos que ilustran regímenes de operación de pulsos de un transductor de una realización de la invención.

15 La Fig. 12A es un ejemplo de un ciclo de operación de metapulsos de una realización de la invención que incluye dieciséis transductores de US. Combinando las trazas, la figura representa un patrón de emisiones de tren de pulsos de ultrasonidos asíncronos (es decir, un "ciclo de metapulsos"), donde cada cristal único se dirige a un objetivo anatómico distinto y se dispara una vez por ciclo.

La Fig. 12B es otro ejemplo de un ciclo de metapulsos, aquí que tiene disparos de transductor dobles, emparejados.

20 La Fig. 12C es aún otro ejemplo de un ciclo de insonación de metapulsos, aquí que tiene disparos de transductor triples simultáneos.

La Fig. 13 cuantifica la sensación audible de la exposición a ultrasonidos como una función de la frecuencia de tren de pulsos modulados.

La Fig. 14A es un gráfico que ilustra la presión de rarefacción pico (P_r) como una función de la profundidad para aumentos seleccionados en el voltaje de transductor (V_{p-p}).

25 La Fig. 14B es un gráfico que ilustra la relación entre la presión de rarefacción pico y la conversión de ICH (%) determinada empíricamente en base al análisis de datos a partir de pruebas clínicas.

La Fig. 15A es un gráfico de presión de rarefacción pico que ilustra el efecto del fenotipo de cráneo grueso y delgado en la presión de rarefacción pico como una función de la profundidad a 1 MHz.

30 La Fig. 15B es un ajuste de curva para coeficiente de atenuación ($A_{\text{HUESO Temp}}$) en función de la frecuencia para el hueso temporal.

Las Fig. 16A y 16B son representaciones de modelos físicos para análisis del perfil de atenuación como una función de la profundidad para un transductor transtemporal (Fig. 16A) y para un transductor que se yuxtapone a una ventana acústica suboccipital, no ósea (Fig. 16B).

35 La Fig. 17 es un diagrama de flujo (390) que representa una operación automática de un aparato de la invención donde el voltaje de emisión se ajusta para detectar el acoplamiento acústico de cada uno de los transductores usados.

La Fig. 18A es un diagrama que describe el uso de un ángulo de fase para verificar el acoplamiento acústico.

La Fig. 18B es un gráfico de salida de voltaje en función del ángulo de fase que corresponde a una realización del circuito de verificación de acoplamiento de la Fig. 19.

40 La Fig. 19 ilustra esquemáticamente un circuito de verificación de acoplamiento (400) que se basa en un comparador de voltaje que tiene la salida de la Fig. 18B.

Las Fig. 20A y 20B son diagramas que representan un modelo para vasodilatación vascular con liberación de óxido nítrico endógeno, donde el cizallamiento de sangre (Fig. 20A) se sustituye por ultrasonidos no invasivos de un aparato de la invención (Fig. 20B).

45 Descripción detallada

Según realizaciones preferidas de la presente invención, se describen aparatos configurados para un procedimiento de ultrasonidos transcraneal no invasivo que está desprovisto de colocación guiada por imágenes del dispositivo de US, en cooperación con la cabeza del sujeto, que se requiere por métodos y aparatos empleados actualmente de la técnica relacionada. Una realización del sistema de la invención incluye estructura(s) de colocación estereotáctica y

está adaptada para colocación sobre la cabeza del sujeto en una orientación que se puede alcanzar reproduciblemente predeterminada, cuya colocación asegura que un elemento especificado de la vasculatura cerebral del sujeto se insona fiablemente según un método de la invención.

5 Las referencias en toda esta especificación a “una realización”, “una realización relacionada” o similar lenguaje significa que un rasgo, estructura o característica particular descrita en conexión con la referida “realización” se incluye en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de las frases “en una realización”, “en una realización” y lenguaje similar en toda esta especificación puede referirse todo, pero no necesariamente, a la misma realización. Se tiene que entender que ninguna parte de la descripción, tomada por sí misma y en posible conexión con una figura, se destina a proporcionar una descripción completa de todos los rasgos de la invención.

10 Además, la siguiente descripción puede describir rasgos de la invención con referencia a los dibujos correspondientes, en los cuales números de referencia iguales representan los mismos o similares elementos siempre que sea posible. En los dibujos, los elementos estructurales representados generalmente no están a escala y ciertos componentes están agrandados respecto a los otros componentes para propósitos de énfasis y comprensión. Se tiene que entender que ningún dibujo único se destina a soportar una descripción completa de todos los rasgos de la invención. En otras palabras, un dibujo dado es descriptivo generalmente de solamente algunos y generalmente no todos, los rasgos de la invención. Un dibujo dado y una parte asociada de la descripción que contiene una descripción con referencia a tales dibujos, generalmente, no contiene todos los elementos de una vista particular o todos los rasgos que se pueden presentar en esta vista, con propósitos de simplificación del dibujo y discusión dados y para dirigir la discusión a elementos particulares que se ofrecen en este dibujo. Un experto reconocerá que la invención se puede poner en práctica posiblemente sin uno o más de los rasgos, elementos, componentes, estructuras, detalles o características específicas o con el uso de otros métodos, componentes, materiales, etc. Por lo tanto, aunque un detalle particular de una realización de la invención pueda no ser mostrado necesariamente en todos y cada uno de los dibujos que describen tal realización, la presencia de este detalle en el dibujo se puede implicar a menos que el contexto de la descripción lo requiera de otro modo. En otros casos, estructuras, detalles, materiales u operaciones bien conocidos pueden no ser mostrados en un dibujo dado o descritos en detalle para evitar oscurecer aspectos de una realización de la invención que están siendo discutidos. Además, los rasgos, estructuras o características únicos de la invención descritos se pueden combinar de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones adicionales.

30 Además, el diagrama de flujo esquemático incluido se expone generalmente como un diagrama de flujo lógico. Por tanto, el orden representado y los pasos etiquetados del flujo lógico son indicativos de una realización del método presentado. Se pueden concebir otros pasos y métodos que son equivalentes en función, lógica o efecto a uno o más pasos o partes de los mismos, del método ilustrado. Adicionalmente, el formato y símbolos empleados se proporcionan para explicar los pasos lógicos del método y se entienden que no limitan el alcance del método. Aunque se pueden emplear varios tipos de flechas y tipos de líneas en los diagramas de flujo, se entienden que no limitan el alcance del método correspondiente. Ciertamente, algunas flechas u otros conectores se pueden usar para indicar solamente el flujo lógico del método. Por ejemplo, una flecha puede indicar un periodo de espera o monitorización de duración no especificada entre los pasos enumerados del método representado. Sin pérdida de generalidad, el orden en el que ocurren los pasos de procesamiento o métodos particulares se pueden adherir o no al orden de los pasos correspondientes mostrados.

La invención que se expone en las reivindicaciones adjuntas a esta descripción se pretende que sea evaluada a la luz de la descripción como un todo.

45 Cada año en los Estados Unidos ocurren alrededor de 700.000 ictus y más de 150.000 de tales casos de ictus sucede que son letales, mientras que en la mayoría de los restantes casos los ictus son debilitantes para aquellos que sobreviven. De manera importante, los centros de cuidado clínico de ictus centralizados están atendiendo actualmente solamente alrededor del 3% de los casos de ictus y la mortalidad y morbilidad que sigue al diagnóstico y tratamiento avanzados –ausencia de procedimiento de sonotrombólisis– han mejorado en solamente un 20% total incluso con el cuidado más avanzado.

50 Las herramientas para sonotrombólisis no invasiva, que se conocen en la técnica, siguen siendo experimentales y aún no han provocado cambios al estándar básico del cuidado para ictus o mejorado drásticamente el pronóstico. El uso de dispositivos de sonotrombólisis existentes sufre de una imprecisión significativa de insonación de un área objetivo de la cabeza de un sujeto (debido a la colocación no repetible y dependiente del operador de tales dispositivos en cooperación con la cabeza del sujeto) y la no portabilidad (debido al requisito de una fuente de alimentación estacionaria). Por consiguiente, no se ha cumplido una necesidad experimentada desde hace tiempo de un aparato para el cuidado de ictus que tenga eficacia mejorada, sea no invasivo, no quirúrgico y seguro.

60 Generalmente, las realizaciones de la presente invención incluyen un dispositivo de sonotrombólisis de US para insonación transcraneal que tiene un formato de un casco que define un plano del casco (y configurado para ser montado circuncranealmente) y que incluye un conjunto de rasgos estructurales de registro (también conocidos como un sistema de registro) que facilita la colocación de las formaciones de transductores de tal dispositivo de US estereotácticamente o, en otras palabras, en relación a un marco externo de referencia.

Sistema de registro en relación con marcas craneológicas externas

Las Fig. 1, 2A y 2B proporcionan una descripción general de una realización del dispositivo de sonotrombólisis de US de la invención. La Fig. 1, por ejemplo, es una vista en perspectiva 100 de tal dispositivo de sonotrombólisis. Como se muestra, la realización 100 incluye un casco o conjunto de casco 101 que define un plano del casco y configurado para colocación circuncraneal en cooperación con la cabeza de un sujeto, una unidad de control remoto 102 con una unidad de fuente de alimentación en un alojamiento de tamaño de bolsillo y un cable u ombligo 103 que conecta operativamente y, opcionalmente, de manera desmontable el casco 101 y el control remoto 102. (En una realización relacionada, no mostrada, la unidad de control remoto 102 está conectada operativamente al casco 101 inalámbricamente. En otra realización relacionada, los elementos de la unidad de control remoto que se describen más adelante están unidos con o se integran en un elemento del conjunto de casco 101). La unidad de control remoto 102 se suministra con elementos de operación adecuados tales como, por ejemplo, un accionador o botón de encendido/apagado o pausa 107 y una barra de indicador de estado 108. El casco 101 está diseñado para periodos extendidos de uso y pesos menores de 500 gramos, con la realización total 100 que pesa menos de 1 kg. La realización 100 se muestra para incluir tres formaciones de transductores fijadas que se pueden volver a colocar a un lado interno del casco 101 (dos formaciones de transductores temporales 105a, 105b y una formación de transductores occipital 106), pero más generalmente incluye un número diferente de múltiples formaciones de transductores. En una implementación, por ejemplo, la realización 100 contiene 6 transductores en cada una de las formaciones temporales 105a, 105b y 4 transductores en la formación occipital 106. Cada una de las formaciones de transductores 105a, 105b, 106 contiene una pluralidad de cristales piezoeléctricos, cada uno de alrededor de 1 cm de diámetro, que se alimentan opcionalmente individualmente y operan, generalmente, dentro de un intervalo de alrededor de 500 kHz a alrededor de 3.500 kHz y, en una realización específica, entre alrededor de 1 MHz y alrededor de 2 MHz. En una implementación, el armazón estructural y/o los elementos de soporte del conjunto de casco 101 están contruidos de un material plástico translúcido a la radiación que tiene baja densidad de Hounsfield. Ejemplos de tales materiales plásticos incluyen policarbonato, acrilonitrilobutadienoestireno (ABS), acrilonitriloestireno, poliestireno, nailon, polietilenos, acrilatos, etc. Por ejemplo, Bayblend (Bayer MaterialScience, Dusseldorf DE) se puede usar en la construcción de cascos de la invención, aunque no está limitada al mismo. La translucidez CT de diversos plásticos se ha descrito, por ejemplo, por Henrikson (en CT evaluation of plastic intraocular foreign bodies, Am. J. Neuroradiology, 8:378-79, 1987).

Las Fig. 2A y 2B proporcionan vistas lateral y superior del conjunto de casco 101 de la Fig. 1 mostrando elementos del sistema de registro o colocación estereotáctica (tal como soportes de registro de nariz y oreja) configurados para alinear los transductores de la realización con las ventanas acústicas objetivo en el cráneo y la vasculatura cerebral objetivo, como se discute más adelante, cuando el casco 101 está unido con la cabeza del sujeto. El plano del casco mencionado anteriormente definido por el casco 101 es un plano 230 que se extiende a lo largo del casco 101 y que cruza el plano de la Fig. 2A a lo largo de la línea discontinua de puntos como se muestra. Específicamente, el conjunto de casco 101 incluye un elemento de marco de cabeza anterior arqueado 101a adaptado para ajustarse a la parte delantera de la cabeza del sujeto y que tiene dos extremos abiertos configurados para recibir los extremos correspondientes de un elemento de marco de cabeza posterior, flexible, arqueado 101b. Como se muestra, los elementos 101a y 101b se acoplan por que los extremos del elemento 101b se insertan en los extremos correspondientes del elemento 101a para definir, en la posición acoplada, un plano del casco 101 y un bucle circuncraneal de la cabeza 101 para ser ajustado alrededor de la cabeza del sujeto. La colocación mutua de los elementos 101a y 101b y el tamaño del bucle del casco 101 son ajustables por medio de un mecanismo o mando de apriete 119 dentro del cuerpo del elemento de marco de cabeza anterior 101a. Como se muestra, el mando 119 está dispuesto en una parte delantera del casco 101 (que corresponde a la frente de la cabeza del sujeto) pero se puede disponer generalmente en una ubicación diferente. El apriete se logra tensando el elemento de marco de cabeza posterior 101b y no altera o de otro modo afecta la colocación circuncraneal del elemento de marco de cabeza anterior 101a con soportes de registro, asegurando por lo tanto que no se perturba la alineación estereotáctica con respecto a la vasculatura cerebral. El casco 101 además incluye un conjunto de elementos de sistema de registro (tratados en detalle más adelante) uno de los cuales es un soporte de registro de nasión 120. El soporte 120 está montado anteriormente dentro del marco de cabeza 101 y soportando un apoyo de nariz 104 que se adapta para unirse con y ser ajustado contra el nasión en el puente de la nariz del sujeto.

Como se mencionó, según la idea de la invención, el sistema de registro del dispositivo de US de la invención se estructura para asegurar que, una vez que la realización del dispositivo se une con la cabeza del sujeto, los transductores de la realización se colocan y orientan fiablemente, en un único movimiento, en una relación espacial particular, predeterminada con los rasgos del cráneo permitiendo por ello a los transductores emitir predicablemente ultrasonidos hacia las arterias cerebrales objetivo más comúnmente asociadas con un ictus. Esto está en contradicción marcada con las soluciones de la técnica anterior que requieren una reorientación con implicación del operador reiterativa de las formaciones para lograr la colocación óptima de las formaciones en la cabeza del sujeto y, por lo tanto, retardan la iniciación de un procedimiento de insonación. Uno de los objetivos arteriales de la insonación incluye, por ejemplo, las arterias del cerebro del denominado Círculo de Willis, el árbol cerebrovascular del cual crea redundancias o colaterales en la circulación cerebral. (El Círculo de Willis se conoce intercambiablemente en la presente memoria como un nexa arterial cerebral). En particular, si una parte del Círculo llega a estar bloqueada o estrechada (con estenosis) o una de las arterias que suministran el círculo se bloquea o estrecha, el flujo sanguíneo de los otros vasos sanguíneos puede conservar a menudo la perfusión cerebral bastante

- bien para evitar los síntomas de la isquemia. Al mismo tiempo, estadísticamente, muchos ictus se encuentra que son ictus de las arterias cerebrales asociadas con el Círculo de Willis. Por lo tanto, (i) la definición de la orientación del Círculo de Willis en relación a marcas craneológicas externas y (ii) la configuración del sistema de registro del dispositivo de US para fijar la colocación espacial del dispositivo de US, con respecto a las mismas marcas craneológicas externas, que se basa en tal orientación definida asegura que los transductores del dispositivo de US se colocan sin ambigüedad, pasivamente (es decir, sin la necesidad o uso de cualquier realimentación que caracteriza la precisión de tal colocación, sea la realimentación de un médico o de una máquina) y repetidamente (es decir, cualquier momento cuando el dispositivo de US se une con la cabeza de un sujeto) para insonación del Círculo de Willis y las arterias cerebrales relacionadas.
- El sistema de registro de una realización de la invención se define por las marcas craneológicas externas asociadas con una cabeza humana. El uso repetido de tales marcas craneológicas externas conservadas elimina la necesidad, para un médico entrenado y/o sonógrafo, de ajustar y reajustar el casco del dispositivo sobre la cabeza del sujeto. Según las realizaciones de la invención, un marco externo de referencia para sonotrombósis incluye osteología externa, donde el marco craneal de referencia se basa en una o más marcas craneológicas de la cabeza tal como, por ejemplo, nasión, otobasión superior izquierda, otobasión superior derecha, tragión, cóndilo mandibular, arco cigomático, prostión y protuberancia occipital. En una realización, por ejemplo, se usa un marco de referencia triangular para definir un sistema de registro del dispositivo de US. Tal marco de referencia triangular incluye al menos tres marcas tales como las marcas de otobasión superior derecha (Rt) e izquierda (Lt) y nasión. La elección de tal marco de referencia triangular establece sin ambigüedad las posiciones relativas de (i) las ventanas acústicas temporal y occipital en el cráneo del sujeto, (ii) el "saliente" esfenoide formado por las alas mayor y menor del hueso esfenoide, (iii) los procesos clínicos anterior y posterior, (iv) lámina cuadrilátera del esfenoide y (v) el Círculo de Willis con círculo arterial cerebral, bifurcaciones de la arteria carótida interna en conjunción con las arterias cerebrales anterior, media y posterior y las uniones de la arteria basilar con las arterias cerebrales y las arterias vertebrales que comunican. Los marcos de referencia convencionales a la cabeza de un sujeto (tal como los planos de referencia) elegidos por la técnica relacionada se definen para orientar el dispositivo de US con respecto o bien a un plano vertical o un plano horizontal. Los elementos de vasculatura cerebral que están dirigidos por el sistema y método de la presente invención – tal como el Círculo de Willis, por ejemplo – definen un plano que no es ni vertical ni horizontal sino más bien está inclinado con respecto a un plano horizontal. Por lo tanto, un procedimiento de insonación definido convencionalmente o un dispositivo de US, la operación del cual se define con respecto a un marco de referencia convencional, no están configurados para dirigir e insonar de manera reproducible el Círculo de Willis, por ejemplo. Por consiguiente, el marco de referencia definido por las realizaciones de la presente invención fue probado empíricamente que es más fiable que el plano de referencia de Broca convencional (también conocido como el "plano neuro-ocular" o NOP) y es mucho más preferido sobre el plano de Frankfurt-Virchow, que se encuentra oblicuo a y por debajo de la anatomía objetivo. Mientras que el NOP, que sigue los tractos orbitales, está ligeramente por debajo y paralelo al Círculo de Willis, su uso requiere una medición de 3,3 cm por encima del tragión y no está fácilmente disponible para una persona no cualificada. En contraposición, el uso del marco de referencia definido por las realizaciones de la presente invención no requiere ninguna instrucción y/o preparación del personal clínico. Como se tratará aún más, la orientación espacial requerida del dispositivo con respecto al plano de referencia predefinido está prefijada por el diseño de la geometría del casco.
- Para facilitar la comprensión de la cooperación espacial de una realización de la invención con la cabeza de un sujeto, las Fig. 3, 4A, 4B y 4C proporcionan ilustraciones de la orientación mutua de la(s) parte(s) objetivo del sistema cerebrovascular y el sistema externo de marcas craneológicas que definen un sistema de registro de una realización de la invención. En particular, la Fig. 3 es un diagrama que proporciona una representación de una cabeza con marcas craneológicas externas características, de la cabeza, que tiene relaciones espaciales con el saliente esfenoide (marcado por los procesos clinoides anteriores, ver la Fig. 4A) en el cual se sitúa una parte principal del Círculo de Willis. Entre las marcas craneológicas externas, elegidas según una realización de la invención para definir un sistema de registro de un dispositivo de la invención, hay un nasión 130, otobasión superior u OBS (un OBS derecho 131, mostrado), tragión 132, meato auditivo (con el punto auricular central, 133), bregma 134, así como el cóndilo mandibular, arco cigomático, prostión, bregma o la prominencia occipital (OCP) (no indicado). La Fig. 4A es una vista expuesta en perspectiva del cráneo 140, que muestra la bóveda craneal 141, huesos (tales como alas mayor o menor del hueso esfenoide) que forman un rasgo anatómico denominado en la presente memoria "el saliente esfenoide" 143 y la posición general de las arterias cerebrales principales 142, 144. Las Fig. 4B y 4C son vistas superior y lateral de las arterias cerebrales principales y el Círculo de Willis 144. Mostradas están la arteria cerebral anterior (ACA), arteria cerebral media (MCA), arteria cerebral posterior (PCA), arteria carótida interna (ICA), arteria basilar (BAS) y arterias vertebrales (VER) y sus conexiones al Círculo de Willis (144). Con referencia de nuevo a la Fig. 4A, el Círculo de Willis 144 se muestra que está descansando parcialmente en el saliente esfenoide 143 que forma la base de la fosa anterior que superpone las pistas orbitales y está coubicada generalmente con el plano de Alleman.
- Según la idea de la invención, al menos tres de las marcas de registro externo se usan para alinear estereotácticamente el casco de una realización del dispositivo de US (tal como, por ejemplo, el casco 101 de la Fig. 1) y las formaciones de transductores correspondientes (tales como las formaciones, 105, 105b, 106 de la Fig. 1) con ventanas acústicas en el cráneo y la vasculatura cerebral objetivo. En una implementación, por ejemplo, las marcas elegidas incluyen el nasión 130 y la OBS izquierda y derecha. Para este fin, la Fig. 5A muestra un diagrama

que ilustra un plano de referencia P (el plano xz en la Fig. 5A, también se refiere en la presente memoria como Plano de Alleman) que contiene las marcas de registro elegidas (el nasión 130, la OBS izquierda 131a y la OBS derecha 131b). El triángulo isósceles T , definido por las marcas 130, 131a, 131b, tiene una línea base que conecta la OBS izquierda y derecha 131a, 131b y está bisecionada por una línea media recta 136. La línea media 136 se extiende anterior posteriormente a través de la bóveda craneal generalmente tangencialmente al saliente esfenoidal 143 de la Fig. 4A y paralelo a y ligeramente por encima del tracto óptico del sujeto (no mostrado) y definidos los hemisferios cerebrales. Según una realización de la invención, el plano de referencia de Alleman definido por el triángulo T es una guía externa a la ubicación de la vasculatura cerebral que es la más susceptible a un ictus.

Como se muestra en el diagrama de la Fig. 5B, por ejemplo, el casco del dispositivo de US se configura para estar inclinado, en una implementación, con respecto al plano de Alleman P una vez que el casco se coloca sobre la cabeza del sujeto (como se muestra, una línea de "inclinación de casco" 138, que, en una referencia adicional a la Fig. 2A, coincide sustancialmente con el plano del casco 230 en esta posición del casco 101). Tal inclinación se logra, por ejemplo, desplazando estructuralmente el elemento anterior del marco de cabeza 101a del casco por encima del nasión 130, por ejemplo en una distancia h_1 . Se reconoce que la altura de la glabella en el adulto es de alrededor de 0,7 a alrededor de 1,6 centímetros. Por lo tanto, si la distancia de desplazamiento estructural (altura) h_1 se elige que sea alrededor de 2 centímetros, el elemento anterior del casco 101a despeja la ceja del usuario. El elemento de banda de cabeza posterior 101b está adaptado estructuralmente para ser asentado por debajo de la protuberancia occipital en una distancia h_2 . Cuando está así inclinado, el casco continúa descansando en las marcas de registro externas. El ángulo de inclinación θ se elige que esté entre alrededor de 10 a alrededor de 15 grados y preferiblemente alrededor de 12 grados. La Fig. 6 es una vista lateral de una realización 100 de la Fig. 1 que se dispone, según la relación espacial descrita en referencia a las Fig. 3, 4A y 4B, en la cabeza del sujeto 600 y que se une con las marcas de registro externas elegidas. Las formaciones de transductores temporales 105a, 105b de la realización 100 entonces se pueden colocar deslizablemente en el marco de cabeza sobre la ventana acústica temporal 137 del cráneo mostrado en la Fig. 5B.

Para permitir y efectuar tal inclinación y desplazamiento requeridos con respecto a las marcas craneológicas externas, una realización de la invención incluye soportes mecánicos que tienen superficies adecuadas configuradas para enganchar las marcas externas elegidas cuando el casco de la realización se coloca en la cabeza del sujeto. Las Fig. 7A, 7B, 7C y 7D proporcionan ilustraciones de partes del casco 101 de la Fig. 1 con elementos del sistema de registro configurados para permitir la colocación predeterminada del dispositivo de US de la invención con respecto a las marcas de registro (que fueron tratadas en referencia a las Fig. 3, 4A, 4B y 6).

Uno de los elementos del sistema de registro de la invención, el soporte de registro de nasión 120, se muestra en la vista de alzado trasero del elemento de marco de cabeza anterior 101a en la Fig. 7A y las vistas de las Fig. 7B hasta 7D. Dos elementos adicionales del sistema de registro, específicamente, los soportes de OBS de registro lateral, se representan por un soporte de OBS de registro lateral 154 de un subconjunto derecho 700 que incluye la formación de transductores temporal 105b. El soporte de OBS de registro lateral 154 (que tiene formato de un audífono) incluye una superficie 153 que se usa para alinear la formación de transductores temporal con la otobasiación superior y el saliente esfenoidal 143 mostrados en la Fig. 4A. Un control deslizante 153 del subconjunto 600 está dimensionado adecuadamente para ser insertado y ajustarse deslizablemente y con seguridad en la pista de deslizador derecha 152 del elemento de marco de cabeza 101a, permitiendo por ello la colocación ajustada de la formación de transductores 105b anterior al oído del sujeto de manera que la formación de transductores engancha la ventana acústica temporal 137 de la Fig. 5B cuando el casco completamente ensamblado 101 está colocado en la cabeza del sujeto. Con referencia de nuevo a la Fig. 5A, tal colocación define un ajuste anterior posterior del subconjunto 700 en relación a la línea media y la base del triángulo T . (Una contrapartida del subconjunto 700 está configurada análogamente al subconjunto 600, contiene la segunda formación de transductores 155a y se une con el marco de cabeza 101a de la Fig. 7A a través de la segunda pista de deslizador del lado izquierdo del marco de cabeza 101a a ser ajustado anterior posteriormente en relación con la línea media y base del triángulo T en el otro lado de la cabeza del sujeto. Este subconjunto de contrapartida no se muestra por simplicidad de la ilustración).

La Fig. 7D es un diagrama que muestra, en una vista en perspectiva, la realización 700 con una sección transversal parcial a través de cristales piezoeléctricos de los transductores 155b, 155c de la formación temporal 105b. Los transductores 155a, 155b, 155c (mostrados dispuestos en una formación de seis unidades) están contenidos opcionalmente en un alojamiento 156a y cubiertos por una placa base 156b que se une con el control deslizante 153. El alojamiento incluye una capa superior delgada 157 adaptada como una capa de acoplamiento para acoplar más eficientemente la salida acústica de los transductores 155a, 155b, 155c al cráneo. La capa superior 157 puede incluir poliuretano, polietileno, silicona, goma y materiales similares que son más bien blandos y compatibles y el valor de dureza de los cuales se encuentra entre la dureza del transductor y la dureza del cráneo. Alternativamente o además, la capa superior 157 puede incluir un gel acoplador conocido en la técnica. Con referencia de nuevo a la Fig. 6, cuando el casco 101 con el elemento de marco de cabeza anterior 101a que transporta, en su superficie interna, un subconjunto 700 y su contrapartida se coloca en la cabeza del sujeto, el subconjunto 700 y su contrapartida están alineados generalmente con y por encima del borde superior del arco cigomático de manera que los transductores correspondientes 155a, 155b, 155c están en contacto con la cabeza y acoplados acústicamente, a través de una capa superior delgada 157, a la ventana acústica temporal 137 de la Fig. 5B. La ventana acústica temporal 137 se define por una ubicación de una parte del cráneo que tiene un hueso que es más delgado en

comparación con un hueso en otra parte del cráneo.

La Fig. 8A representa una formación de transductores temporal 105 (de las formaciones de transductores temporales 105a, 105b) que está adaptada para hacer de interfaz con la ventana acústica temporal en el lado ipsilateral del cráneo, como se ve a partir de una vista superpuesta de las formaciones de transductores y la vasculatura cerebral central (son visibles la BAS y el Círculo de Willis 144). También está mostrada la formación de transductores occipital 106 anclada bajo la OCP. El elevador o soporte de registro de nasión 120' con la almohadilla biselada 104, un elemento de marco de cabeza posterior 101b asegurado bajo la OCP y la operación del mando de tensión 119 facilitan la estabilización de una posición anatómica definida única y sin ambigüedad del casco 101 con respecto a las marcas craneológicas elegidas. Con el casco 101 orientado de esta forma, la cabeza se puede doblar hacia adelante para abrir la ventana acústica occipital sin pérdida de colocación estereotáctica de las formaciones de transductores temporales derecha (Rt) e izquierda (Lt) 105a, 105b. La Fig. 8B es una ilustración en perspectiva que representa la orientación de los haces de ultrasonidos no centrados (mostrados esquemáticamente como 160a, 160b) emitidos por la formación de transductores temporal Rt 105b con respecto a la anatomía interna de la vasculatura cerebral objetivo. Los haces acústicos se propagan a través de la ventana acústica temporal 137 (mostrada en la Fig. 5B) y en, 161, a través del nexos principales de la vasculatura cerebral incluyendo la MCA, ACA, ICA y el Círculo de Willis 144. En una implementación, las formaciones de transductores temporal Rt y Lt 105b, 105a están configuradas para emitir ultrasonidos de forma alternativa para irradiar/insonar los hemisferios del cerebro sustancialmente por igual.

Las Fig. 9A, 9B proporciona ilustraciones adicionales de una implementación de registro mecánico entre la realización de la invención y la vasculatura cerebral objetivo con el uso de marcas craneológicas externas elegidas. La Fig. 9A, por ejemplo, representa una vista superior del conjunto de casco 101 unido con la cabeza del sujeto (no mostrada) usando la colocación estereotáctica a través del sistema de registro descrito anteriormente y con los haces de ultrasonidos no centrados temporal y occipital 160, 162 emitidos a la vasculatura cerebral central objetivo 161 desde dos direcciones 161, 163. En esta realización, la formación de transductores occipital 106 se muestra que contiene cuatro transductores occipitales 166. La Fig. 9B es una vista lateral para "ver a través" que muestra cómo los haces de ultrasonidos 162a, 162b de la formación de transductores occipital 106 se dirigen a la vasculatura cerebral interna. Cuando están adecuadamente inclinados y colocados con el uso del sistema de registro estereotático de una realización de la invención, como se trató anteriormente, los transductores en la formación occipital están orientados hacia las arterias basilar y vertebral así como la unión de las carótidas internas y las arterias de comunicación anterior/posterior del Círculo de Willis 144.

Ejemplos de elementos auxiliares y características operacionales de realizaciones de la invención

En una realización y en referencia adicional a las Fig. 1, 2B, 7A-7D, por ejemplo, los conjuntos de transductores (105a, 105b, 106) están configurados para ser desmontables del elemento de marco de cabeza 101a. En tal realización, las formaciones de transductores se pueden vender como módulos desechables preajustados con una almohadilla de gel acoplador "lista para usar". Los módulos de transductores se dotan opcionalmente con clavijas de cableado que se enchufan en un zócalo hembra en el receptáculo de montaje (una parte del elemento de marco de cabeza 101a alrededor de la corredera 154), permitiendo por ello una realización de la invención para realizar una autocomprobación funcional con el uso de una circuitería de vigilancia integrada antes del comienzo del procedimiento de insonación. Opcionalmente, el aparato también puede realizar una autocomprobación para verificar el acoplamiento acústico, tal como mediante el uso de la circuitería de comparador de fase descrita más tarde en esta descripción, anterior a la iniciación de una emisión de metapulsos cíclica.

Las realizaciones de la invención emplean preferiblemente transductores no centrados, es decir transductores que producen haces que divergen en la propagación e insonación de áreas objetivo más amplias. Para un transductor no centrado, la longitud de campo cercano, ángulo de ensanchamiento de haz y diámetro de haz se pueden calcular

como $L = \frac{D^2 f_c}{4c}$, donde L es la longitud de campo cercano, D es el diámetro o apertura del elemento, f_c es la frecuencia y c es la velocidad del sonido en el medio.

La Fig. 9C es una vista en perspectiva que ilustra la unidad de control remoto portátil de mano 102 de la Fig. 1 que tiene un alojamiento 112 y una cubierta 111. Como se muestra, la unidad de control remoto 103 incluye una placa de circuito impreso 116 con un microcontrolador 115 que está programado previamente para permitir una operación del dispositivo de US y opcionalmente, adquirir y almacenar datos almacenados asociados con tal operación y/o insonación de la cabeza del sujeto. Por ejemplo, la unidad de control remoto 102 contiene opcionalmente sensores (no mostrados) para recoger datos para generar realimentación al procesador 115 para ajustar al menos algunos de los parámetros de operación del dispositivo de US (tal como energía de salida, secuencia de disparo de los transductores o el intervalo de pulsos, por ejemplo). La unidad de control remoto 103 también incluye circuitería electrónica adecuada (no mostrada) que incluye un medio de almacenamiento legible por ordenador tangible. La circuitería electrónica está configurada para al menos permitir la operación de los transductores y, opcionalmente, adquirir datos asociados con tal operación. Montada en la cubierta 111 hay una fuente de alimentación de paquete de baterías 113 (tal como, por ejemplo, tres baterías AAA 114). También se muestra un conmutador de encendido/apagado/pausa 107 y al menos un indicador de estado 108 tal como un indicador basado en LED (o,

alternativamente, otro indicador de estado adecuado tal como un zumbador o un visualizador de cristal líquido). La placa de circuito impreso 116 se suministra con conductores a una unión 117 que forma un canal principal de potencia y datos a través del ombligo 103 al casco 100 de la Fig. 1. La fuente de alimentación 113 se puede equipar con un número de baterías compactas disponibles comercialmente que pueden entregar alrededor de 200mAmp-hora, 400 mAmp-hora si se necesita, sin recargar durante hasta alrededor de 12 horas a un voltaje de operación de alrededor de 1,5 a alrededor de 4 VDC, más preferiblemente alrededor de $3,5 \pm 1$ VDC, pero opcionalmente alrededor de 9 – 12 VDC. El paquete de baterías tendrá por lo tanto una capacidad de 0,6 a 15 Vatios-hora y preferiblemente tiene un peso de menos de 250 gramos, más preferiblemente de menos de alrededor de 100 gramos y más preferiblemente menos de alrededor de 50 gramos. La batería puede ser genéricamente una batería recargable, una batería insertable, una batería de ión litio, una batería de polímero ión litio, una batería de fosfato hierro litio, una batería de sulfuro de litio, una batería de titanato de litio, una batería de níquel cinc, una batería de níquel hierro, una batería de NiCd, una batería de NiMH, una batería alcalina, una batería de 9 V, una batería de teléfono celular o al menos una batería AA o AAA (114, como se muestra) y similares. Preferiblemente, la fuente de alimentación es recargable y/o sustituible y, cuando es recargable, opcionalmente incluye un circuito de control con un "indicador de combustible" tal como el disponible de Benchmark (BQ2040) para uso en la recarga del paquete de baterías. La baterías de teléfono celular son típicamente de alrededor de 3,7 V y pueden entregar alrededor de 1 Amp-hora o alrededor de una potencia específica de 20 a 40 mAmp-hora/gm o más. Por ejemplo, un aparato de la invención que tiene una extracción de potencia máxima de 400 mAmp-hora que se opera durante 2 horas en modo continuo y sustancialmente durante 10 horas en modo intermitente a 200 mAmp-hora requerirá un paquete de baterías de capacidad de alrededor de 2,8 Amp-hora. Un aparato que tiene una extracción de potencia máxima de 200 mAmp-hora requeriría solamente 400 mAmp-hora para operación sobre un ciclo de 2 horas y por lo tanto se podría operar con tres baterías AAA en serie que suministran alrededor de 4 voltios. Se podrían instalar nuevas baterías si se necesita y el peso total del paquete de baterías es 50 gm o menos, a modo de ejemplo. Ventajosamente, esto permite una operación portátil, extendida, tal como para ultrasonido transcraneal ambulatorio.

En una realización, los transductores de US emiten ultrasonidos en pulsos que se agrupan opcionalmente en trenes de pulsos que, a su vez, son modulables en el tiempo y/o posición espacial con el uso del procesador 115. Se determinó empíricamente que tal modulación de la operación de los transductores reduce la intensidad de insonación y la extracción de potencia de la fuente de alimentación mientras que aumenta la eficiencia de la operación de una realización del dispositivo de US. Se puede acceder a un factor de eficiencia o calificación para cada cristal de transductor almacenado en una unidad de memoria tangible (y, opcionalmente, legible por ordenador) asociada con el dispositivo de US por el microcontrolador 115 durante el arranque del procedimiento de insonación y usar para variar el voltaje aplicado a cada cristal del casco independientemente de la operación de otro cristal para compensar la variación en la fabricación de las formaciones de transductores. Esto logra una reducción ventajosa en la variabilidad dentro del casco del tratamiento ultrasónico.

La frecuencia, el patrón de repetición de pulsos y la tasa de metaciclos de pulsos están entre los factores de eficacia y seguridad de un dispositivo de US según una realización de la invención. Consecuentemente, los regímenes de operación de los transductores y las formas de onda modeladas correspondientes se pueden variar con el uso del procesador programado previamente 115. Las frecuencias primarias seleccionadas para operación de los dispositivos de la invención están en el intervalo de alrededor de 0,5 a alrededor de 3,5 MHz. Según se aumenta la frecuencia de operación, un índice mecánico (MI) del tejido insonado disminuye, pero un índice térmico (TI) del tejido insonado aumenta inversamente. (El MI es un indicador de la probabilidad de bioefectos no térmicos en el tejido y se define como la presión de rarefacción pico o presión pico nominal reducida en amplitud negativa, dividida por la raíz cuadrada de la frecuencia del ultrasonido, $MI = P_{r0.3} / \sqrt{f}$). Según aumenta el MI, aumenta la probabilidad de bioefectos dentro del tejido. Los límites regulatorios generalmente permiten que un índice mecánico de hasta 1,9 sea usado para la mayoría de los tejidos excepto oftálmicos. A baja potencia acústica, la respuesta acústica es generalmente lineal. El TI es una estimación calculada de aumento de temperatura con absorción de tejido de ultrasonido, determinado por la relación de la potencia acústica total a la potencia acústica requerida para elevar la temperatura del tejido en 1°C. Algunos dispositivos además subcategorizan el TI según el tejido insonado: índice térmico de tejido blando TIS para tejidos blandos homogéneos, índice térmico de hueso craneal TIC para hueso en o cerca de la superficie e índice térmico óseo TIB para el hueso después de que el haz ha pasado a través del tejido blando. Más generalmente, la temperatura del tejido insonado aumenta con la intensidad creciente y con la frecuencia creciente). Es preferido un intervalo de frecuencias de operación desde alrededor de 0,8 o 0,9 MHz a alrededor de 3,0 MHz. Más preferibles son las frecuencias de alrededor de 0,8 MHz y alrededor de 1,2 MHz. En operación, la anchura de pulso, intensidad y frecuencia de repetición de pulsos se eligen tales que no excedan un límite $I_{spta.3}$ integrado de alrededor de 700 mW/cm². (Convencionalmente, una intensidad media temporal pico espacial o I_{spta} , representa un valor de la intensidad media temporal en el punto en el campo acústico donde la

intensidad está en un máximo. $I_{spta.0}$, por ejemplo, se calcula como $I_{spta.0} = (\rho c^{-1}) * \int_0^{PD} P_r^2(t) / dt$, donde PD es la duración del pulso y P_r es la presión de rarefacción pico definida como el valor absoluto de la mitad de amplitud de una onda de presión de sonido que pasa a través del tejido). El control de la presión y/o intensidad acústica se logra ajustando el voltaje aplicado a un transductor dado (V_{p-p}).

En la definición de regímenes de operación de transductores de un dispositivo de US según las realizaciones de la

invención, el procesador 115 de la unidad de control remoto 102 opcionalmente está programado previamente para causar una emisión de US en forma de varios pulsos (incluyendo un metapulso que tiene frecuencia de repetición de metapulsos cíclica o MCRF) y ciclos de trabajo para limitar el consumo de potencia y permitir disipación de calor por medios pasivos tales como enfriamiento conductivo o por convección desde superficies externas del casco y los transductores y se configuran para no sobrecargar la capacidad de enfriamiento del usuario. MCRF es la frecuencia a la que se emiten ciclos de pulsos completos desde una pluralidad de transductores de un casco de manera que cada transductor emite ultrasonidos independientemente y de forma aislada de otros transductores, en una secuencia predeterminada. Eliminar la necesidad de enfriamiento activo disminuye drásticamente la extracción de potencia total del aparato y es un avance en la técnica. La Fig. 11A, por ejemplo, ilustra un pulso de US típico 340 formado por ondas de sonido sinusoidales 339 a una frecuencia primaria f_c . Cada pulso 340 incluye alrededor de 12 ondas de sonido. A la frecuencia primaria de 2 MHz, por ejemplo, un pulso de este tipo tiene una anchura de pulso de alrededor de 6 microsegundos. Como ejemplo, se puede emitir una serie de pulsos 340 por transductores del dispositivo de US de la invención con una frecuencia de repetición de pulsos o PRF, de alrededor de 6 KHz, que corresponde a un intervalo de pulsos, PI, de alrededor de 167 microsegundos y un ciclo de trabajo de alrededor de 3,6%, aunque no se limita al mismo. El ciclo de trabajo puede oscilar desde 0,1 – 10%, más preferiblemente 3 – 5% y lo más preferiblemente alrededor del 3,5±0,5%. En otras realizaciones, también se puede usar modulación de amplitud de pulsos o modulación de frecuencia de pulsos. El valor de PI se selecciona de manera que el tiempo entre pulsos consecutivos o ráfagas desde los transductores de una formación generalmente no es más corto que el tiempo de vuelo de un pulso, incluyendo el eco de retorno desde la pared contralateral del cráneo. En una realización, la intensidad del pulso es de manera que el eco de retorno se disipa generalmente antes de que se emita el siguiente pulso. Esto puede corresponder a un intervalo de pulsos de alrededor de 167 microsegundos. El intervalo de pulsos por lo tanto está en el intervalo de 150 a 300 microsegundos, más preferiblemente 170 a 250 microsegundos. De este modo, el intervalo de pulsos se configura para evitar a los ecos interferir constructivamente con pulsos salientes y aumentar las presiones de rarefacción locales más allá de un límite aceptable de alrededor de 300 KPa. De manera sinérgica, esta configuración logra menor consumo de potencia y permite una operación extendida donde se necesita portabilidad.

La Fig. 11B ilustra, no a escala, un par de trenes de pulsos 341a, 341b cada uno de los cuales incluye múltiples pulsos. Para ilustración, se pueden agrupar 100 a 300 pulsos en un único tren de pulsos de un único transductor. Un ciclo repetido de trenes de pulsos disparados consecutivamente constituye un “metapulso” 342. En una realización, se puede usar un disparo simultáneo de pares o tríos de transductores particulares donde la amplitud no es aditiva.

El patrón o forma de onda total de US emitido por una realización de la invención opcionalmente incluye un patrón cíclico de metapulsos distribuidos espacialmente y modulados temporalmente formados de subpatrones de trenes de pulsos y constituye un régimen. Volviendo a la Fig. 12A, por ejemplo, se muestra otro régimen de operación de una realización del dispositivo de US, esta vez definido por un metapulso 344 que tiene una MCRF de alrededor de, por ejemplo, 2 Hz. A lo largo del margen izquierdo, las trazas individuales se etiquetan con designaciones para transductores particulares de cada formación, por ejemplo “RT1” es el transductor temporal #1 derecho, “OC1” es el transductor occipital #1, etc. La figura representa una secuencia de disparo completa del casco, un “metapulso” cíclico 344, que se emite repetidamente. Un tren de pulsos se dispara desde cada uno de los dieciséis transductores en el curso de un único metapulso. Por lo tanto la línea de tiempo se puede ver como una cronología escalonada donde un primer transductor emite un primer tren de pulsos 343a, un segundo transductor emite un segundo tren de pulsos, etc., hasta que el último transductor emite el último tren de pulsos 343n que concluye el ciclo de tren de pulsos. Por consiguiente, definiendo adecuadamente una secuencia según la cual se accionan transductores de diferentes formaciones de transductores, los trenes de pulsos formados golpean la estructura anatómica objetivo como un “empujón acústico”, cada perturbación acústica que llega desde una dirección que difiere algo como los ciclos de metapulsos. Un tren de pulsos de 6 KHz de 100 pulsos tiene una duración de alrededor de 16 milisegundos y se podría denominar un “empujón” para simular difusión de forma continua. (Difusión de forma continua y microdifusión de forma continua son los términos usados en la técnica para indicar un efecto de ultrasonidos en el comportamiento de líquidos insonados, incluyendo el aumento de fibrinólisis enzimática con ultrasonidos de baja intensidad, el aumento de activador de plasminógenos que enlaza con la fibrina y el transporte dentro del coágulo. La difusión de forma continua y microdifusión de forma continua acústicas también promueven el flujo de fluidos intersticiales y sanguíneos, como se describe por ejemplo en la Patente de EE.UU. 3.961.140). El metapulso repetido cíclico es por lo tanto un “súper empujón” compuesto de múltiples “empujones”, cada uno que empuja un tren de pulsos. La Fig. 12A ilustra, por lo tanto, una emisión cíclica modelada o “metapulso” de emisiones de tren de pulsos desde una formación de dieciséis cristales, donde la emisión de cada emisión de cristal se dirige únicamente y se dispara una vez por ciclo. Se puede decir que el régimen de insonación es un metapulso que se repite cíclicamente que comprende uno o más patrones de trenes de pulsos modulados temporalmente y distribuidos espacialmente, cada tren de pulsos que comprende múltiples pulsos ultrasónicos. La insonación se puede caracterizar por lo tanto como insonación modulada cíclicamente y estéreotemporalmente. Mientras que no se limita en la caracterización de la invención, un casco con 16 transductores que disparan trenes de pulsos de 16 milisegundos, uno a la vez, hará un ciclo secuencialmente alrededor de cada medio segundo. Por supuesto, otras permutaciones y/o secuencias de operación de los transductores empleados para formar un patrón específico de haces acústicos modulados temporalmente y distribuidos espacialmente están también dentro del alcance de la presente invención.

En general, formas de onda modeladas de insonación programada comprenden un tren de pulsos, cada uno de dichos pulsos que tiene una duración de pulso de alrededor de 0,2 a 10 microsegundos (en ciertas realizaciones más preferiblemente de alrededor de 1 a 8 microsegundos y en realizaciones relacionadas lo más preferiblemente de alrededor de 6 microsegundos), en trenes de pulsos de 2 a 300 pulsos por tren (en ciertas realizaciones más preferiblemente de alrededor de 100 a alrededor de 300 pulsos por tren), dicho tren de pulsos que tiene una frecuencia de repetición de pulsos de alrededor de 3 KHz a alrededor de 10 KHz, (en realizaciones relacionadas más preferiblemente alrededor de 4 KHz a alrededor de 8 KHz y lo más preferiblemente alrededor de 6 KHz), con una amplitud medida como presión de rarefacción pico no atenuada P_{r0} de alrededor de 0,3 a alrededor de 1,0 MPa o más y a una frecuencia ultrasónica de 0,5 a 3,5 MHz (y, en algunas realizaciones, más preferiblemente de alrededor de 0,8 o 0,9 a alrededor de 3,0 MHz y lo más preferiblemente de alrededor de 1 MHz o alrededor de 1,2 MHz o alrededor de 2,0 MHz). Los trenes de pulsos también se vectorizan a partir de múltiples transductores disparados independientemente, provocando por lo tanto modulación o distribución espacial de las formas de onda modeladas.

Un aparato de la invención tiene instrucciones de programa almacenadas en un medio no transitorio legible por ordenador tangible (tratado en referencia al procesador 115 de la Fig. 9C) que se codifican para dirigir autónomamente una pluralidad de transductores de ultrasonidos para emitir un metapulso que se repite cíclicamente, el metapulso que comprende un patrón de onda de trenes de pulsos modulados espacial y temporalmente de ultrasonidos que tienen una frecuencia primaria f_c y una amplitud configurada para lograr una P_{rAZsp} que no excede 300 KPa, los trenes de pulsos que tienen una frecuencia de repetición de pulsos que corresponde a un ciclo de trabajo de 1 – 10% más preferiblemente de 2 – 6% y lo más preferiblemente de alrededor del 3 al 5% por transductor, el metapulso que tiene una frecuencia de repetición de ciclos de metapulso de 0,25 a 10 Hz, hasta que se recibe una instrucción de parada; logrando por ello un consumo de potencia bajo para operación portátil extendida independiente del control del operador y que no requiere medios de enfriamiento asistidos.

En una realización preferida, los transductores individuales pueden ser de alrededor de 1 cm de diámetro o menores y están separados (a diferencia de conjuntos de transductores de formación de fase convencionales) para permitir disipación de calor entre disparos. Los cristales de transductores no se disparan en pares y los haces emitidos no son convergentes, sino que en su lugar se disparan individualmente en serie bajo control autónomo de una unidad de controlador remoto, que contiene un reloj, generador de pulsos, circuitos lógicos para actuación de transductor y opcionalmente con control de amplitud de salida de transductor individual como compensación de atenuación o variabilidad entre transductores. Este planteamiento de minitransductor múltiple se ha demostrado que es seguro, consciente de los peligros de las ondas estacionarias y el calentamiento y se encuentra que es sorprendentemente efectivo en sonotrombósis. Aunque no está limitado en teoría, el dispositivo se considera que estimula la difusión de r-tPa mediante difusión de flujo continuo de fluido inducido por insonación en respuesta a patrones de ultrasonidos pulsados modulados dirigidos a una anatomía objetivo desde múltiples direcciones, donde un primer transductor se dispara con un tren de pulsos o “empujón acústico”, se activa entonces un segundo transductor y entre cada pulso de cada tren de pulsos, se permite al frente de onda ultrasónico emitido desvanecerse en intensidad. Teniendo en cuenta una longitud de trayecto de haz temporal-temporal u occipital-frontal de 10 a 15 cm en una aplicación típica, el intervalo de pulsos es por lo tanto del orden de 150 a 300 microsegundos, como se describió en más detalle en la sección precedente.

Otras secuencias de pulsos y metapulsos, que definen un régimen programado previamente de operación de transductores de una realización, están también dentro del alcance de la invención. La Fig. 12B, por ejemplo, ilustra una secuencia de metapulsos 346 donde se muestran dos metapulsos (patrón doble de repetición, de izquierda a derecha). Cada metapulso incluye trenes de pulsos disparados por diversos pares de transductores simultáneamente. Los pares dobles seleccionados para disparo simultáneo son generalmente pares contralaterales para minimizar la aditividad potencial en la amplitud de las presiones pico donde se encuentran los haces. Un estudio ha demostrado que haces contralaterales se pueden configurar para solaparse de manera que la adición constructiva de intensidad de haz es beneficiosa en profundidades objetivo de 4 a 7 cm (para cada hemisferio) y no excede los límites de seguridad en cualquier profundidad. En este caso, los pulsos de parejas contralaterales se emiten simultáneamente pero el intervalo de pulsos entre pares de parejas consecutivas es del orden de 150 a 300 microsegundos. Pulsos de parejas contralaterales son particularmente útiles a frecuencias más altas, tales como a 2 MHz, donde la atenuación de pulsos es más rápida. El ejemplo de la Fig. 12B muestra 32 trenes de pulsos emitidos (345a – 345n), pero de manera general el número de trenes de pulsos puede ser diferente. La Fig. 12C describe una secuencia de metapulsos 348 que consta de tríos y parejas, donde se muestran tres metapulsos (patrón que se repite, de izquierda a derecha). Cada pareja o trío consta de emisiones de trenes de pulsos simultáneos por dos o tres transductores, respectivamente. De nuevo estos se eligen de manera que los efectos aditivos se minimicen pero son lo más beneficiosos a profundidad. Disparando tres transductores a la vez, donde los transductores individuales se seleccionan a partir de formaciones temporal derecha, temporal izquierda y occipital, las amplitudes no se elevan por encima de los niveles de seguridad donde se solapan los haces. El ejemplo de la Fig. 12C muestra el total de 48 trenes de pulsos emitidos por los transductores.

En una realización específica, el aparato de la invención se configura para operar emitiendo ultrasonidos en metapulsos estereotemporales, cada metapulso que incluye una serie de trenes de pulsos emitidos en un patrón tal como, por ejemplo, a) una serie de trenes de pulsos emitidos en secuencia desde una pluralidad de transductores, en donde solamente un único transductor se acciona según una orden programada en cualquier tiempo dado; b) una

serie de trenes de pulsos emitidos desde pares de transductores seleccionados de una pluralidad de transductores, en donde solamente un par de transductores se acciona según una orden programada en cualquier momento dado; c) una serie de trenes de pulsos emitidos a partir de tríos de transductores seleccionados a partir de una pluralidad de transductores, en donde solamente un trío de transductores se acciona según una orden programada en cualquier momento dado; d) una serie de trenes de pulsos formados accionando los transductores en un orden secuencial, la serie que comprende cualquier combinación de actuaciones de transductores únicos, dobles o triples; o, e) una serie de trenes de pulsos emitidos en una onda portadora, la onda portadora que tiene una frecuencia sub ultrasónica de alrededor de 5 a 10 KHz y lo más preferiblemente de alrededor de 6 KHz.

A discreción del médico, formaciones individuales de transductores se pueden accionar más frecuentemente que otras, por ejemplo, cuando es deseable insonar preferiblemente un hemisferio particular del cerebro o un aspecto frontal frente a uno occipital de la vasculatura cerebral. En otros casos, se eligen transductores particulares para disparar más frecuentemente que otros para optimizar la difusión en forma continua acústica en una dirección particular, tal como circularmente en el Círculo de Willis disparando transductores temporales Rt dirigidos posteriormente en forma alternativa con transductores temporales Lt dirigidos anteriormente en forma alternativa y que entonces invertir la dirección disparando los transductores temporales Rt dirigidos anteriormente en forma alternativa con transductores temporales Lt dirigidos posteriormente, para crear gradientes de presión en sentido horario y en sentido anti horario que estimulan el flujo y difusión en forma continua acústica dirigida. También son de interés los pulsos de presión alternativos, tales como trenes de pulsos alternativos entre transductores coincidentes situados contralateralmente en las formaciones temporales o pulsos dirigidos ortogonalmente en forma alternativa desde transductores ipsilaterales de las formaciones temporal y occipital, por ejemplo.

Disparando solamente unos pocos transductores a la vez y disparando transductores individuales (como se determina por la frecuencia de repetición de pulsos) en un ciclo de trabajo en el intervalo de 1 al 10%, más preferiblemente en el intervalo de alrededor de 3 al 6% y en una realización con un ciclo de trabajo de alrededor del 3,6%, se evita la necesidad de enfriamiento asistido. Los efectos de TI y calentamiento térmico debidos a ciclos de trabajo más largos son limitados. Este planteamiento permite el uso de frecuencias más altas, que puede ser ventajoso debido a que el índice mecánico (MI) se limita más fácilmente. También resulta un consumo de potencia menor; sin pérdida de eficacia. El aparato típicamente se enfría con aire pasivamente, evitando el consumo de potencia de ventiladores, refrigerante en circulación, etc.

El intervalo de pulsos requerido se puede lograr con una frecuencia de repetición de pulsos de alrededor de 4 a 10 KHz, más preferiblemente de alrededor de 5 a 8 KHz y lo más preferiblemente de alrededor de 6 KHz. Fortuitamente, esta PRF es más compatible fisiológicamente que frecuencias menores por que se ha observado que los usuarios perciben insonación de pulsos en el intervalo de 2 – 4 KHz, en particular, como un sonido incómodo; paradójicamente detectando, con una especie de demodulación biológica, que es por definición un pulso ultrasónico inaudible. La frecuencia primaria de 0,5 a 3,5 MHz está muy por encima del intervalo de audición humano pero se puede “demodular” cuando se envían pulsos a 2 – 4 KHz.

La Fig. 13 cuantifica el umbral de la sensación audible de exposición de ultrasonidos como una función de una frecuencia de tren de pulsos modulada. Se requieren mayores amplitudes para provocar una sensación fuera del intervalo de 0,2 a 4 KHz. La repetición de pulsos a frecuencias mayores que alrededor de 4 KHz son menos probables que sean percibidas por el usuario. Las frecuencias en el intervalo de 2 kHz a 3 kHz son más perceptibles. Se determina empíricamente que una selección de una PRF de 5 kHz o una de 6 kHz es la más adecuada para percepción por la mayoría de los individuos y, a un ciclo de trabajo de 3 a 6% más o menos, no posee riesgo significativo de calentamiento excesivo o sobreexposición como se mide por el TI e $I_{sppa.3}$. A una PRF mayor que 10 KHz, se puede asociar un solapamiento espacial de patrones de ondas sucesivos con ondas estacionarias, de manera que una RPF de alrededor de 4 kHz a alrededor de 10 KHz se ha demostrado que contiene un intervalo estrecho de comodidad donde la seguridad del sujeto no está comprometida.

La amplitud de insonación se refiere directamente a presión de rarefacción pico y la circuitería está configurada para entregar no más de 300 KPa a una profundidad de z_{sp} . La Fig. 14A muestra una presión de rarefacción pico como una función de la profundidad para aumentos seleccionados en el voltaje del transductor (V_{p-p}) de 30 a 80 V_{p-p} . La Fig. 14B representa gráficamente la relación entre la presión de rarefacción pico (KPa) y la conversión de hemolisis intercraneal (ICH) (%) que se determina aquí a partir de un análisis retrospectivo de datos de pruebas clínicas. La presión intercraneal acústica, que se correlaciona con la presión de rarefacción pico máxima 360, se cree que es responsable, al menos en parte, del aumento en la ICH sobre la línea base no tratada (361) mostrada en la Fig. 14B. La relación entre presión acústica aplicada en la cara del transductor y la presión acústica resultante a una profundidad en el cráneo es dependiente de un análisis complejo de atenuación. Se puede ver que 300 KPa representa un umbral donde aumentos en amplitud de insonación están asociados con aumentos en conversión de ICH, un problema tecnológico no reconocido previamente. En base a este análisis, fue evaluada una realización específica del dispositivo configurado para operar tal como para no exceder el umbral de $P_r \leq 300$ KPa en tejidos objetivo. Coincidentemente, esta configuración opera durante periodos de tiempo más largos a menor potencia y se encuentra aquí que mejora los resultados terapéuticos, un avance tecnológico en la técnica.

En el primer ejemplo que demuestra el papel de la atenuación, la Fig. 15A es un gráfico de presión de rarefacción pico 363 que ilustra el efecto de fenotipo de cráneo grueso y delgado como una función de la profundidad a 1 MHz.

También se muestra una curva para emisión no atenuada 362. La Fig. 15B es un ajuste de curva para coeficiente de atenuación ($A_{HUESOTemp}$) frente a la frecuencia para el hueso temporal. El coeficiente de atenuación α se da en dB/mm-MHz.

5 Las Fig. 16A y 16B presentan modelos físicos para análisis de un perfil de atenuación como una función de la profundidad para un transductor asentado en una ventana acústica temporal (Fig. 16A) y para un transductor que se yuxtapone a una ventana acústica occipital (Fig. 16B), donde una capa de tejido graso generalmente cubre los músculos de la espina que recubre el atlas y el foramen magnum. Los contornos de un cálculo de atenuación se muestran primero pictográficamente. Las representaciones representan modelos físicos para análisis de un perfil de atenuación como una función de la profundidad para un transductor asentado en una ventana acústica temporal (Fig. 16A) y para un transductor que se yuxtapone a una ventana acústica occipital (Fig. 16B), donde una capa de grasa generalmente cubre los músculos de la espina que se superpone al atlas y al foramen magnum.

Descripción matemática relacionada

Desarrollar una descripción matemática del modelo de interfaz temporal (que corresponde a la Fig. 16A) requiere información acerca de las velocidades del sonido y la atenuación en los diversos tipos de tejido.

15 Las constantes de atenuación específicas del tejido se pueden aproximar a partir de los valores de la bibliografía factorizados para espesores medidos y el perfil de atenuación combinado se pueden calcular entonces como una función de la profundidad, donde la atenuación P_r a través de una ventana acústica temporal se da como

$$|P_r(Z)| = \frac{P_{rAZ}}{P_{rUZ}} \quad (1)$$

20 donde $P_r(Z)$ es la relación de presión ultrasónica atenuada (P_{rAZ}) a no atenuada (P_{rUZ}) como una función de la profundidad (z) en centímetros. El parámetro de atenuación se puede determinar a partir de

$$A_{TOTAL} = A_{PIEL} + A_{HUESO} + A_{REFLEXIÓN} + A_{CEREBRO} \quad (2)$$

y

$$A_{TOTAL} = 20 \cdot \log_{10} \frac{P_{rAZ}}{P_{rUZ}} \quad (3),$$

para producir

$$P_{rAZ} = P_{rUZ} * 10^{\frac{(A_{PIEL})+(A_{HUESO})+(A_{REFLEXIÓN})+(A_{CEREBRO})}{20}} \quad (4)$$

25 donde P_{rAZ} es la presión de rarefacción pico atenuada a la profundidad z en el trayecto del haz; P_{rUZ} es la presión de rarefacción pico no atenuada a la profundidad z ; A_{PIEL} es la atenuación acústica en la piel y tejido exterior; A_{HUESO} es la atenuación acústica a través del hueso del cráneo; $A_{REFLEXIÓN}$ es la atenuación equivalente a las pérdidas de reflexión en la interfaz entre la superficie interior del cráneo y el cerebro, nominalmente 3,02 dB; $A_{CEREBRO}$ es la atenuación acústica en el cerebro, típicamente una constante de alrededor de 0,06 dB/mm-MHz; z es una profundidad, la distancia que ha atravesado un frente de onda de haz ultrasónico; t_{PIEL} es el espesor de la capa de piel y tejido exterior; t_{CRANEO} es el espesor del hueso craneal próximo al transductor; y, f_c es la frecuencia central (MHz).

Cada componente se considera ahora separadamente. Los siguientes coeficientes de atenuación, tomados de la bibliografía general, se tabulan para referencia en la Tabla 1:

Tipo de Tejido	α_{TT} (dB/mm-MHz)
Piel	0,18
Grasa	0,04
Músculo	0,09

Tipo de Tejido	α_{TT} (dB/mm-MHz)
Tejido cerebral suboccipital	0,09
Tejido cerebral temporal	0,08

Tabla 1.

La atenuación introducida por la piel es típicamente pequeña y se puede olvidar, pero se da por

$$A_{PIEL} = (\alpha_{PIEL} \cdot f_c) \cdot t_{PIEL} \quad (5).$$

En comparación, la atenuación ósea es significativa y es dependiente del espesor del hueso en el trayecto del haz de transductor, la frecuencia y es la mejor descrita por un ajuste de curva no lineal de datos fisiológicos. La atenuación para el hueso temporal ($A_{HUESOTemp}$) se derivó por ajuste de curva parabólica de datos disponibles (Fig. 15B) y se describe matemáticamente como

$$A_{HUESOTemp} = (-0,186 \cdot f_c^2 + 3,257 \cdot f_c - 1,51) \cdot t_{CRÁNEO} \quad (6)$$

El ajuste de regresión (R^2) para datos adquiridos con el uso de la Ec. (6) fue 0,875. La atenuación cerebral se da por

$$A_{CEREBRO} = \alpha_{CEREBRO} \cdot t_{CEREBRO} \quad (7)$$

La atenuación de reflexión en la interfaz cráneo/cerebro es una función de la diferencia relativa en la impedancia acústica entre el hueso temporal y el tejido cerebral subyacente y es esencialmente una constante: $A_{REFLEXIÓN} = 3,02$ dB. Conociendo el espesor de la capa ósea y teniendo los valores de referencia para los términos constantes, la atenuación total más reflexión ($K_{CRÁNEO}$) en decibelios se determina fácilmente. Una medición y cálculo similar se puede hacer para la piel. En la mayoría de los casos, la atenuación asociada con las capas de piel exteriores es despreciable comparado con la mayor contribución de los huesos craneales, así la ecuación 3 se simplifica aún más a:

$$P_{rAz} = P_{rUz} \cdot K_{CRÁNEO} \cdot 10^{\frac{(A_{CEREBRO} \cdot (z - t_{PIEL} - t_{CRÁNEO}) \cdot f_c)}{20}} \quad (8)$$

donde P_{rAz} es la presión calculada a la profundidad z después de la atenuación del tejido y P_{rUz} es la presión de rarefacción medida a la profundidad z que se mide en un depósito de agua. La Ec. (8) se resuelve fácilmente mediante una máquina de calcular, tal como un microcontrolador con funcionalidad matemática a bordo cuando se da el espesor del cráneo y permite al dispositivo predecir P_{rAZsp} (presión de rarefacción pico en z_{sp}) como una función de la profundidad basada en una medición del espesor de la capa del cráneo tal como por exploración CT.

Volviendo ahora a la Fig. 16B, se describe un modelo físico para análisis de un perfil de atenuación como una función de la profundidad para un transductor asentado en una ventana acústica suboccipital. La Fig. 18B representa un trayecto de transmisión suboccipital para energía ultrasónica en la bóveda craneal entre la columna vertebral y el foramen magnum. La fisiología correspondiente a la ventana acústica suboccipital se distingue de la de la ventana acústica temporal por una ausencia general de una capa ósea. Además, la atenuación de US asociada con la propagación de US a través de la ventana acústica suboccipital es sustancialmente menor que la correspondiente a la ventana acústica temporal. Se supone que el modo primario de transmisión de ondas es transversal, es decir, el frente de onda asociado con las ondas emitidas es sustancialmente paralelo a la faceta de emisión de un transductor correspondiente. Como la onda de presión de ultrasonidos se propaga desde el transductor al punto de exposición máxima del cráneo, el modelo total para atenuación a lo largo del trayecto suboccipital se puede aproximar evaluando las características de transmisión a través de cuatro capas principales cada una con un coeficiente de atenuación de tejido (piel, grasa, músculo y tejido cerebral) como se muestra en la Fig. 16B.

El parámetro de atenuación se puede resolver a partir de

$$A_{TOTAL} = A_{PIEL} + A_{GRASA} + A_{MÚSCULO} + A_{CEREBRO} = 20 \cdot \log_{10} \frac{P_{rAz}}{P_{rUz}} \quad (9).$$

Por consiguiente,

$$P_{rAz} = P_{rUz} \cdot 10^{\frac{(A_{PIEL})+(A_{GRASA})+(A_{MÚSCULO})+(A_{CEREBRO})}{20}} \quad (10)$$

donde P_{rAz} es la presión de rarefacción pico atenuada a la profundidad z en el trayecto del haz; P_{rUz} es la presión de rarefacción pico no atenuada a la profundidad z ; A_{PIEL} es la atenuación acústica en la piel exterior; A_{GRASA} es la atenuación acústica a través del hueso; $A_{MÚSCULO}$ es la atenuación a través de la capa de grasa; $A_{CEREBRO}$ es una atenuación acústica en el cerebro, típicamente una constante de alrededor de 0,06 dB/mm-MHz; z es una profundidad, la distancia que ha atravesado un frente de onda de haz ultrasónico; t_{PIEL} es el espesor de la capa de piel exterior; t_{GRASA} es el espesor de la capa de grasa; $t_{MÚSCULO}$ es el espesor de la capa de músculo y f_c es la frecuencia central (MHz).

Cada componente se considera ahora separadamente. Los coeficientes de atenuación (α), se resumieron previamente en la Tabla 1. La atenuación de la piel es típicamente pequeña, pero se da por

$$A_{PIEL} = (\alpha_{PIEL} \cdot f_c) \cdot t_{PIEL} \quad (11)$$

donde los espesores son del orden de 1 mm. La atenuación del tejido graso se da por

$$A_{GRASA} = (\alpha_{GRASA} \cdot f_c) \cdot t_{GRASA} \quad (12)$$

5 En base a la observación empírica de los sonógrafos TCD experimentados, el espesor del tejido total en la parte trasera del cuello variará entre alrededor de 2 cm y alrededor de 5 cm, de los cuales alrededor de 1 cm es músculo. Por lo tanto, la capa grasa puede variar entre alrededor de 1 cm y alrededor de 4 cm.

La atenuación de tejido muscular se da por

$$A_{MÚSCULO} = (\alpha_{MÚSCULO} \cdot f_c) \cdot t_{MÚSCULO} \quad (13)$$

El espesor muscular nominal se toma como 10 mm para la mayoría de las aplicaciones.

10 Atenuación cerebral se da por

$$A_{CEREBRO} = \alpha_{CEREBRO} \cdot t_{CEREBRO} \quad (14)$$

Debido a la gran variabilidad en la capa grasa y la variabilidad en el punto de presión máxima (z_{sp}) dependiendo de la selección de transductor, es posible que el punto real de presión negativa pico máxima pudiera estar en una capa adyacente al cerebro en lugar de en el cerebro en sí mismo.

15 Si la capa grasa asociada con el cráneo del sujeto es de 1 cm de espesor, entonces el punto de presión negativa pico máxima estará sin duda dentro del cerebro. Matemáticamente, si $z_{sp} = 3$ cm y las capas superpuestas de tejido son de 2,1 cm de espesor (=0,1 cm + 1 cm + 1 cm) (piel + grasa + músculo), la P_{rAmx} es 0,9 cm en el tejido del cerebro. P_{rAmx} es el punto de amplitud acústica máxima en el tejido. El cálculo de la atenuación es directo a menos que P_{rAmx} se sitúe en las capas de tejido conectivo.

20 Si, no obstante, z_{sp} está dentro de la capa de grasa o músculo, la estimación cambia. En este caso es necesario considerar la atenuación total a través de la piel, grasa y músculo y entonces estimar la presión negativa de pico en la interfaz de tejido músculo-cerebro. Esta será la presión negativa de pico máxima estimada (P_{rAmx}) en el tejido cerebral.

25 Para la mayoría de los sistemas de ultrasonidos, la presión negativa pico se asume conservadoramente para disminuir en alrededor de 0,5% por centímetro. Por lo tanto, la presión negativa de pico máxima en el tejido cerebral (antes de contabilizar los otros valores de atenuación) se puede estimar (para $z_{sp} \leq t_{PIEL} + t_{GRASA} + t_{MÚSCULO}$) a partir de

$$P_{r(Amax)} = P_{r(Uz_{sp})} \cdot (-0.05(t_{PIEL} + t_{GRASA} + t_{MÚSCULO}) + (0.05z_{sp}) + 1) \quad (15)$$

Y para $z_{sp} > t_{PIEL} + t_{GRASA} + t_{MÚSCULO}$,

$$30 \quad P_{r(Amax)} = P_{r(Uz_{sp})} \quad (16)$$

Estas consideraciones y cálculos son útiles en la selección de condiciones para operación de los cascos de la invención.

Configuraciones adicionales

35 La Fig. 17 es un diagrama de flujo o diagrama lógico para operación automática de un aparato 390 donde se prueba el acoplamiento del transductor y se verifica antes o durante una operación del aparato. A continuación de la fijación del casco a un cráneo en el paso 391, generalmente con gel en los transductores, el aparato se enciende y realiza un autodiagnóstico de arranque, en el paso 392. El procesador del aparato entonces determina, en el paso 393, para cada transductor si el acoplamiento físico con la cabeza es suficiente para transmisión eficaz de sonido. Si todos los sistemas están EN MARCHA y se verifica el acoplamiento acústico, el aparato comienza un ciclo de metapulsos de insonación, en el paso 394 y continúa este hasta el apagado en el paso 395 o durante una duración de tiempo prefijada en la programación. El ciclo se puede repetir si se desea, como se ve en 396.

45 Las Fig. 18A y 18B describen el uso del ángulo de fase θ para verificación del acoplamiento acústico. La Fig. 18B representa gráficamente la salida de voltaje que corresponde al ángulo de fase para un circuito de verificación de acoplamiento de la Fig. 19. En esta aplicación, un pulso de ultrasonidos se puede usar para validar el acoplamiento acústico entre la interfaz de transductor y el objetivo de tejido subyacente. Si un transductor no está acoplado

acústicamente al cráneo subyacente, generalmente con un gel acoplador, el ultrasonido rebota fuera de la capa de aire que interviene y deja de penetrar el cráneo. Para verificar el acoplamiento, en una realización se usa un circuito comparador de voltaje para medir el ángulo de fase del pulso de voltaje que activa el transductor. Un ángulo de fase alto es indicativo de un acoplamiento escaso, generalmente que indica la presencia de aire entre el transductor y el tejido objetivo. Un ángulo de fase bajo indica un buen acoplamiento. Estos circuitos son soluciones prácticas al problema de asegurar un buen acoplamiento acústico antes de iniciar un régimen de tratamiento de pulsos ultrasónicos autónomos. El microcontrolador verificará que el ángulo de fase no excede un umbral prefijado antes de iniciar una insonación.

Como se muestra en la Fig. 18A, se puede diseñar un sistema de adaptación de impedancias para adaptar las impedancias de origen y carga cuando el casco está asentado adecuadamente y acoplado acústicamente en el cráneo. La fuente de señal en esta aplicación es una frecuencia de reloj amplificada emitida en pulsos y la carga es un transductor piezoeléctrico.

Al considerar un transductor de ultrasonidos con una reactancia capacitiva, la impedancia de carga de potencia total es la suma de una resistencia real "R" y una reactancia imaginaria "-jX". La corriente se desplaza en fase en un ángulo θ respecto al voltaje. La impedancia total Z_{mag} se calcula como:

$$Z_{\text{CARGA}} = R - \frac{j}{\omega C} \quad (17)$$

donde R es la resistencia en ohmios, ω es la frecuencia expresada como radianes, $\omega = 2\pi f$, donde f es la frecuencia en Hz y C es la capacitancia expresada en Faradios, que también se puede escribir,

$$Z = \sqrt{R^2 + X_C^2} \quad (18)$$

donde X_C es la reactancia capacitiva (ohmios).

Tomando la red RC y asignando la parte real de la impedancia al eje real y la parte imaginaria al eje imaginario, el vector de impedancia Z_{mag} aparecerá como en la Fig. 18A. Las relaciones pitagóricas para geometría de triángulo de ángulo recto, relativas a R ordenada, X_C abscisa y Z hipotenusa, permiten que la impedancia Z_{mag} sea resuelta a partir de la resistencia y la reactancia capacitiva X_C . No obstante, todo eso es necesario para determinar si la superficie del transductor que esta acoplada acústicamente a una carga externa es el ángulo de fase θ . El ángulo de fase (θ_{ABIERTO}) será grande (es decir, la reactancia capacitiva será grande) cuando el transductor está desadaptado acústicamente con aire y será drásticamente menor (θ_{ACOPLADO}) cuando el transductor está adaptado acústicamente con el tejido del cráneo. Esta observación se ilustra en la Fig. 18A. La medición completa del cambio en la impedancia compleja (en notación fasorial, $Z_{\text{mag}} \angle \theta$ para Z_1, Z_2) cuando se establece un acoplamiento no se requiere para la detección de un nivel de operación del acoplamiento acústico entre los cristales y la cabeza del sujeto que usa el casco. Una comprobación rápida del ángulo de fase se puede hacer emitiendo un pulso acústico y evaluando el ángulo de fase del pulso en un transductor. Un circuito para notificar digitalmente el ángulo de fase a un microcontrolador es suficiente para evaluar el acoplamiento acústico y el microcontrolador se puede programar para realizar esta prueba individualmente para cada transductor sin intervención del operador. Si un transductor no está acoplado, el operador tendrá que reajustar la fijación del casco en el usuario o eliminar cualquier aire entre el transductor y la piel añadiendo gel acoplador, por ejemplo.

Un ejemplo de implementación de circuitería 400 para medición de fase en una carga de transductor 403 accionada por un oscilador 402 se muestra en la Fig. 21. Aquí, tal implementación se realiza con un circuito integrado que tiene un comparador de fase, tal como el HCT2046A (Philips Semiconductor, ver la Hoja de datos 1997), que contiene un comparador de fase biestable de tipo RS desencadenado por borde (PC3). La salida media del comparador de fase 401, alimentada a un comparador de voltaje a través del filtro paso bajo y vista en la salida del demodulador en una patilla 10 (405, V_{FASE}), es el resultado de las diferencias de fase de $\text{SIG}_{\text{ENTRADA}}$ y $\text{COMP}_{\text{ENTRADA}}$ son generalmente lineales entre 0 y 360 grados de theta como se muestra en la Fig. 18B. La salida 404 de $R_{\text{DETECCIÓN}}$ se puede desplazar para producir una $V_{\text{FASE}} = 0$ a cero grados. Más detalles del dispositivo se proporcionan en el Bucle Enganchado en Fase 74HC/HCT4046A con la hoja de datos del IC de VCO de Philips.

La realización de estas consideraciones es un circuito de detección de fase con voltaje de salida lineal que se puede codificar digitalmente para marcar un transductor no acoplado en una formación del casco para acción correctiva, según se necesite para uso del dispositivo por técnicos relativamente no expertos o para uso propio. Se puede usar un simple LED para indicar un transductor no acoplado, por ejemplo.

En operación autónoma de un aparato configurado para detección de acoplamiento acústico bajo cada transductor anterior a la iniciación de insonación, el aparato fallará si el acoplamiento requiere ajuste.

Se pueden emplear una variedad de circuitos de vigilancia para verificar la función adecuada antes de iniciar una

insonación. Se pueden usar luces de estado u otros indicadores tales como sonidos, zumbadores, LED o incluso un visualizador de cristal líquido para comunicar la disponibilidad del dispositivo para comenzar las emisiones de ultrasonidos. El LCD por ejemplo puede desplazar un mensaje indicando que uno de los transductores no está adecuadamente asentado en la cabeza. Los visualizadores de estado también pueden incluir indicadores de estado de batería, indicadores y sensores de temperatura y similares. También se pueden incorporar detectores de fallo de circuito dentro de la experiencia de aquellos que ponen en práctica técnicas electrónicas.

Generalmente, también se conoce la frecuencia o se mide fácilmente, permitiendo el uso de información $Z_{mag} \angle \theta$ en otros cálculos, tales como tiempo de vuelo, que se puede utilizar en imágenes rudimentarias de condiciones de desplazamiento de línea media y cuantificación de dosis total (a partir de la medición de recepción de pulsos de transductor a transductor).

Informes anteriores indicaban el éxito parcial con ultrasonidos altamente centrados, donde coágulos individuales fueron visualizados usando TCCD y entonces insonados a 2 MHz a alrededor de 400 mW/cm² (Cintas et al, 2002, High Rate of Recanalization of Middle Cerebral Artery Occlusion During 2-MHz Transcranial Color-Coded Doppler Continuous Monitoring Without Thrombolytic Drug, Stroke 33; 626-628). Este estudio requirió una colocación sonográfica precisa del transductor y una insonación centrada en el lugar preciso del coágulo.

Sorprendentemente, no obstante, el uso de ultrasonido transcraneal no centrado, modulado temporal y espacialmente como se describe en esta solicitud, se muestra útil sin administración exógena de r-tPA. El ultrasonido modulado se dirige a la vasculatura cerebral como un todo desde múltiples direcciones (es decir modulación distribuida espacialmente) en una serie de trenes de pulsos modelados, que es esencialmente un patrón dentro de un patrón dentro de un patrón, donde trenes de pulsos de pulsos se emiten desde transductores no centrados individuales y una pluralidad de transductores de una pluralidad de formaciones se disparan en un orden secuencial modelado (es decir, como un metapulso, que son trenes de pulsos de pulsos modelados espacial y temporalmente). Se pueden proporcionar ultrasonidos de este modo sin información específica acerca de la presencia o ubicación de un coágulo y también se puede realizar profilácticamente sin un diagnóstico si se desea.

Las Fig. 20A y 20B representan un modelo para vasodilatación vascular con liberación de óxido nítrico endógeno, donde un cizallamiento de sangre (Fig. 20A) se sustituye por ultrasonidos (Fig. 20B). Este modelo predice que el dispositivo de ultrasonidos de la presente invención tendrá un efecto positivo como un aparato autónomo para tratamiento no invasivo de una variedad de condiciones, incluyendo migraña, dolor de cabeza, hipertensión intracraneal, hidrocefalia, etc., y puede aumentar el flujo sanguíneo al cerebro para mejorar la entrega de una variedad de formulaciones de fármacos parentales y orales.

Los elementos estructurales del casco del dispositivo se construyen preferiblemente enteramente de plástico y los elementos de electrónica se aíslan del casco de manera que el casco se opera bajo control remoto, permitiendo por ello la inserción del casco en una máquina CT o MRI para exploración CT/MRI.

Aplicabilidad industrial y ejemplos de uso práctico

En un ejemplo, quince voluntarios sanos fueron equipados con un aparato de la invención. Se accionó insonación ultrasónica modulada según instrucciones autónomas incorporadas en una memoria EEPROM del dispositivo y se continuó mientras monitorizando el estado vascular y neurológico. Los parámetros específicos para el patrón de onda ultrasónica son generalmente como se trató anteriormente. La insonación se continuó durante dos horas sin efectos adversos. No se notificaron efectos adversos en ninguna de las pruebas.

Según realizaciones de la invención, un casco 101 del dispositivo de US (ver, por ejemplo, la Fig. 1) está configurado para permitir a un médico dirigirse a la vasculatura crítica sin estudios de imágenes anexos o precedentes, es decir, simplemente ajustando el casco sobre el cráneo según las marcas craneológicas que definen el plano de referencia y la ubicación de las arterias principales. Por consiguiente, fueron acometidos estudios empíricos para determinar qué nivel de focalización de la vasculatura cerebral se puede lograr con una realización de la invención. En tales estudios, fueron modificadas formaciones de transductores de los cascos de la invención para permitir monitorización Doppler transcraneal, donde el objetivo "en el blanco" de la insonación se calificó por detección de señales Doppler desde la vasculatura objetivo. En un estudio, una revisión de los informes del caso reveló que el 86% de los pacientes tuvieron formas de onda Doppler detectables en la MCA y vasculatura cerebral relacionada. Una media de 4,1 transductores recibió una señal de retorno, indicando que múltiples transductores estaban en el blanco. En otro estudio, se detectó Doppler localizado en la MCA en el 100% de todos los sujetos; en media, 5,8 de los 12 transductores dispuestos temporalmente recibieron señales de retorno Doppler desde la región MCA de objetivo y 2,7 de 4 transductores en la formación suboccipital recibieron señales de retorno Doppler desde la Arteria Basilar de objetivo. Combinando los estudios, el 91% de los sujetos mostraron evidencia de que las formaciones de transductores del casco fueron dirigidas correctamente a los nexos de vasculatura cerebral de interés. La función del casco de lograr focalización estereotáctica rápida, no asistida, "pasiva" de los transductores ultrasónicos sobre objetivos vasculares clave es un factor de este éxito.

Se obtuvieron mejoras en los resultados a los 90 días mediante tratamiento de seguimiento periódico con ultrasonido (sin r-tPA) durante un periodo de varios días o semanas siguiendo un ataque isquémico y de hecho el casco se

puede usar profilácticamente por sí mismo si se necesita debido a su capacidad de accionar no invasivamente los mediadores endógenos de trombólisis.

El aparato terapéutico de infarto cerebral ultrasónico de esta invención es un aparato que se demostró que disuelve trombos responsables del infarto cerebral irradiando el tejido afectado con ciclo de repetición de patrones de ondas ultrasónicas. El aparato es útil para aplicación no quirúrgica de ultrasonido en ictus isquémico y, con modificaciones superficiales, para condiciones infartadas o embólicas de otras estructuras vasculares. En una realización, el aparato funciona autónomamente sin intervención, esencialmente como un autómata programado previamente para entrega de ultrasonido transcraneal, pero opcionalmente con sensores para recoger datos y para ajustar parámetros de operación en consecuencia. En un primer modo detector, un aparato de ultrasonidos transcraneal está configurado con un circuito de detección de fase para verificar el acoplamiento acústico antes del accionamiento de emisiones ultrasónicas. En otro modo, un aparato de ultrasonidos transcraneal está configurado para ajustar $V_{EXPLOSIÓN}$ usando datos en respuesta al voltaje del transductor. Usando una señal o señales de accionamiento multiplexadas, se emite un ultrasonido por una pluralidad de transductores de una formación mientras que se varía el voltaje a cada transductor individual sobre la marcha, mejorando de este modo la reproducibilidad y consistencia de la insonación, la cual puede ser irregular debido a variaciones en el fabricante del transductor.

Se han descrito realizaciones de la invención como que incluyen un procesador controlado por instrucciones almacenadas en memoria. La memoria puede ser una memoria de acceso aleatorio (RAM), una memoria solo de lectura (ROM), una memoria rápida o cualquier otra memoria o combinaciones de las mismas, adecuada para almacenar software de control u otras instrucciones y datos. Los expertos en la técnica también deberían apreciar fácilmente que instrucciones o programas que definen las funciones de la presente invención se pueden entregar a un procesador de muchas formas, incluyendo, pero no limitado a, información almacenada permanentemente en medios de almacenamiento no escribibles (por ejemplo, dispositivos de memoria solo de lectura dentro de un ordenador, tales como ROM o dispositivos legibles por un accesorio de I/O de ordenador, tal como discos CD-ROM o DVD), información almacenada de manera alterable en medios de almacenamiento escribibles (por ejemplo, discos flexibles, memoria rápida extraíble y discos duros) o información transportada a un ordenador a través de medios de comunicación, incluyendo redes informáticas cableadas o inalámbricas. Además, aunque la invención se puede incorporar en software, las funciones necesarias para implementar la invención se puede incorporar opcional o alternativamente en parte o en su totalidad usando componentes de microprogramas y/o hardware, tales como lógica de combinación, Circuitos Integrados de Aplicaciones Específicas (ASIC), Disposiciones de Puertas Programables en Campo (FPGA) u otro hardware o alguna combinación de componentes hardware, software y/o microprogramas.

Aunque la invención se describe a través de los ejemplos de realizaciones descritos anteriormente, se entenderá por los expertos en la técnica que se pueden hacer modificaciones a y variaciones de, las realizaciones ilustradas sin apartarse de los conceptos inventivos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, el procesador de una realización se puede programar previamente opcionalmente para determinar si es satisfactorio un grado de acoplamiento acústico de un transductor dado del casco a la cabeza del sujeto y para alertar al médico u otro usuario si se debería mejorar la calidad de acoplamiento. Las marcas craneológicas para colocar un casco se pueden seleccionar de nasión, otobasión superior Lt (Lt OBS), otobasión superior Rt (Rt OBS), tragión, cóndilo mandibular, arco cigomático, prostión o prominencia occipital, aunque no se limita a ellos. Al menos tres se seleccionan para definir un triángulo y/o el plano de referencia. Como una cuestión práctica de uso en campo por operadores inexpertos, la tríada nasión/Lt OBS/Rt OBS ha demostrado ser muy adecuada. Los conjuntos de montaje en el casco se configuran con superficies para enganchar las marcas de la cabeza y orientar estereotácticamente las formaciones de transductores con respecto a las ventanas acústicas temporal y occipital en las arterias cerebrales de dicho cráneo de manera que el dispositivo se puede usar sin el ajuste adicional que requeriría una modalidad de imágenes tal como Doppler transcraneal, que no está disponible fácilmente para primera respuesta, por ejemplo. Además, aunque algunas de las realizaciones fueron descritas en referencia a una unidad de control remoto, se aprecia que en una realización relacionada al menos alguno de los componentes de la unidad de control (tales como, por ejemplo, microprocesador, circuitería electrónica y/o medio de almacenamiento) se puede incorporar opcionalmente dentro de o integrar en o fijar a un conjunto de casco tal como el conjunto de casco 101 de la Fig. 1. En particular, está dentro del alcance de la invención emplear al menos uno de los elementos del marco de cabeza 101a, 101b que está unido mecánicamente y en contacto con un componente de la unidad de control.

Aunque se han descrito algunos aspectos de la invención con referencia a un diagrama de flujo, los expertos en la técnica deberían apreciar fácilmente que funciones, operaciones, decisiones, etc. de todo o parte de cada bloque o combinación de bloques, del diagrama de flujo se pueden combinar, separar en operaciones separadas o realizar en otros órdenes. Además, aunque las realizaciones se describen en conexión con diversas estructuras de datos ilustrativas, un experto en la técnica reconocerá que el sistema se puede incorporar usando una variedad de estructuras de datos. Además, los métodos y estructuras descritos se pueden usar con materiales alternativos adecuados. Además, aspectos descritos o partes de estos aspectos, se pueden combinar en formas no enumeradas anteriormente. Por consiguiente, la invención no debería ser vista como que está limitada a la(s) realización(realizaciones) descrita(s).

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para sonotrombólisis transcraneal de la cabeza de un sujeto, el aparato que comprende:
 - una primera formación de transductores temporal (105a) en cooperación con un primer elemento de registro de formación de transductores;
 - 5 una segunda formación de transductores temporal (105b) en cooperación con un segundo elemento de registro de formación de transductores (154); y
 - un casco (101) que define un plano del casco (P, 230) y que tiene una parte delantera que corresponde a la frente de la cabeza del sujeto, una superficie del casco y un elemento de registro de nasión (120) fijado al casco (101) en la parte delantera y que sobresale transversalmente al plano del casco (P),
 - 10 la primera y segunda formaciones de transductores (105a, 105b) que están fijadas en dicho casco (101) opuestas una a otra,
 - dichos elementos de registro de nasión y de primera y segunda formación de transductores (120, 154) que están configurados de manera que, cuando el casco (101) se coloca en la cabeza del sujeto para sonotrombólisis transcraneal,
 - 15 dicho elemento de registro de nasión (120) descansa sobre el nasión (130) del sujeto para asegurar que el plano del casco (P) está inclinado con respecto a un plano de referencia definido por una otobasión superior izquierda (OBS), una OBS derecha y un nasión (130) de la cabeza del sujeto y que el plano del casco (P) pasa a través de dicha OBS izquierda y derecha y
 - 20 dichos elementos de registro de primera y segunda formación de transductores (154) alinean dichas primera y segunda formaciones de transductores temporales (105a, 105b) con una otobasión superior respectiva y un saliente esfenoide respectivo de la cabeza del sujeto tal como para optimizar un grado de insonación de una vasculatura cerebral central objetivo con un haz de ultrasonidos (US) emitido por dichas primera y segunda formaciones de transductores (105a, 105b), la insonación que se dirige sustancialmente a lo largo del plano del casco (P).
- 25 2. Un aparato según la reivindicación 1, en donde el plano del casco (P) está inclinado con respecto a dicho plano de referencia en alrededor de 10 a alrededor de 15 grados.
3. Un aparato según la reivindicación 1, en donde el plano del casco (P) está inclinado con respecto a dicho plano de referencia en alrededor de 12 grados.
- 30 4. Un aparato según la reivindicación 1, en donde dicha vasculatura cerebral central objetivo incluye al menos una de arteria cerebral anterior (ACA), arteria cerebral media (MCA), arteria cerebral posterior (PCA), arteria carótida interna (ICA), arteria basilar (BAS) y arterias vertebrales (VER) y el Círculo de Willis.
5. Un aparato según la reivindicación 1, que además comprende una formación de transductores occipital (106) fijada en dicha superficie del casco opuesta al elemento de registro de nasión (120) y configurada para emitir un haz de ultrasonidos (US) sustancialmente a lo largo del plano del casco (P).
- 35 6. Un aparato según la reivindicación 5, que además comprende una unidad de control remoto portátil de mano (102) configurada para controlar una operación de al menos una de dichas formaciones de transductores occipital y primera temporal (106, 105a) y un ombligo que conecta operativamente dicha unidad de control remoto (102) y dicho casco (101).
- 40 7. Un aparato según la reivindicación 1, en donde dicha superficie del casco es una superficie que encara la cabeza del sujeto cuando el casco (101) está colocado en la cabeza del sujeto para sonotrombólisis transcraneal.
8. Un aparato según la reivindicación 1, en donde dicho casco (101) incluye elementos de marco de cabeza anterior y posterior (101a, 101b) configurados para encajar en los extremos correspondientes de dichos elementos (101a, 101b) tal como para definir dicho plano del casco (P) y un bucle circuncraneal de dicho casco (101).
- 45 9. Un aparato según la reivindicación 8, en donde la colocación mutua de los elementos de marco de cabeza anterior y posterior (101a, 101b) es ajustable por tensión.
10. Un aparato según la reivindicación 1, que además comprende:
 - un procesador (115);
 - un medio legible por ordenador tangible no transitorio; y
 - 50 un código de programa legible por ordenador codificado en dicho medio legible por ordenador, el código de programa legible por ordenador que comprende una serie de pasos de programa legible por ordenador para

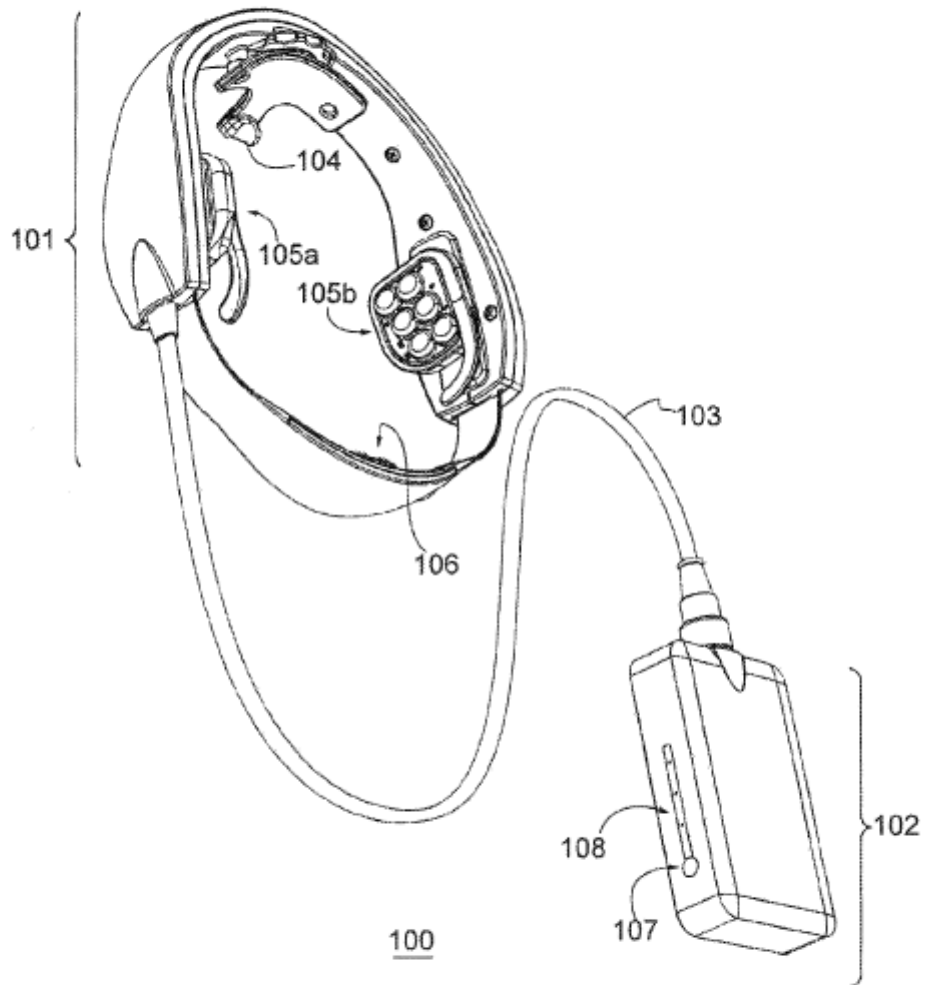
efectuar:

la insonación, en el plano del casco (P), de la vasculatura cerebral central objetivo; y

la definición de un régimen de operación de la al menos una de dichas formaciones de transductores (105a, 105b).

- 5 11. Un aparato según la reivindicación 10, en donde dicho código de programa legible por ordenador comprende una serie de pasos de programa legible por ordenador para efectuar tal insonación de la vasculatura cerebral central objetivo en que una presión de rarefacción pico asociada con la insonación no excede 300 kPa y un índice térmico no excede un índice térmico compatible fisiológicamente a una profundidad predeterminada dentro de la cabeza del sujeto.
- 10 12. Un aparato según la reivindicación 1, en donde los miembros de registro del aparato se colocan tal como para asegurar que, cuando el casco se coloca en la cabeza del sujeto para sonotrombólisis transcraneal, las formaciones de transductores se sitúan pasivamente, sin una necesidad de reorientación reiterativa de las formaciones de transductores y sin necesidad de ninguna información de realimentación que caracterice la precisión de tal colocación, en tal relación espacial con las marcas craneológicas externas para emitir ultrasonidos hacia las arterias
- 15 cerebrales más comúnmente asociadas con un ictus.

Fig. 1



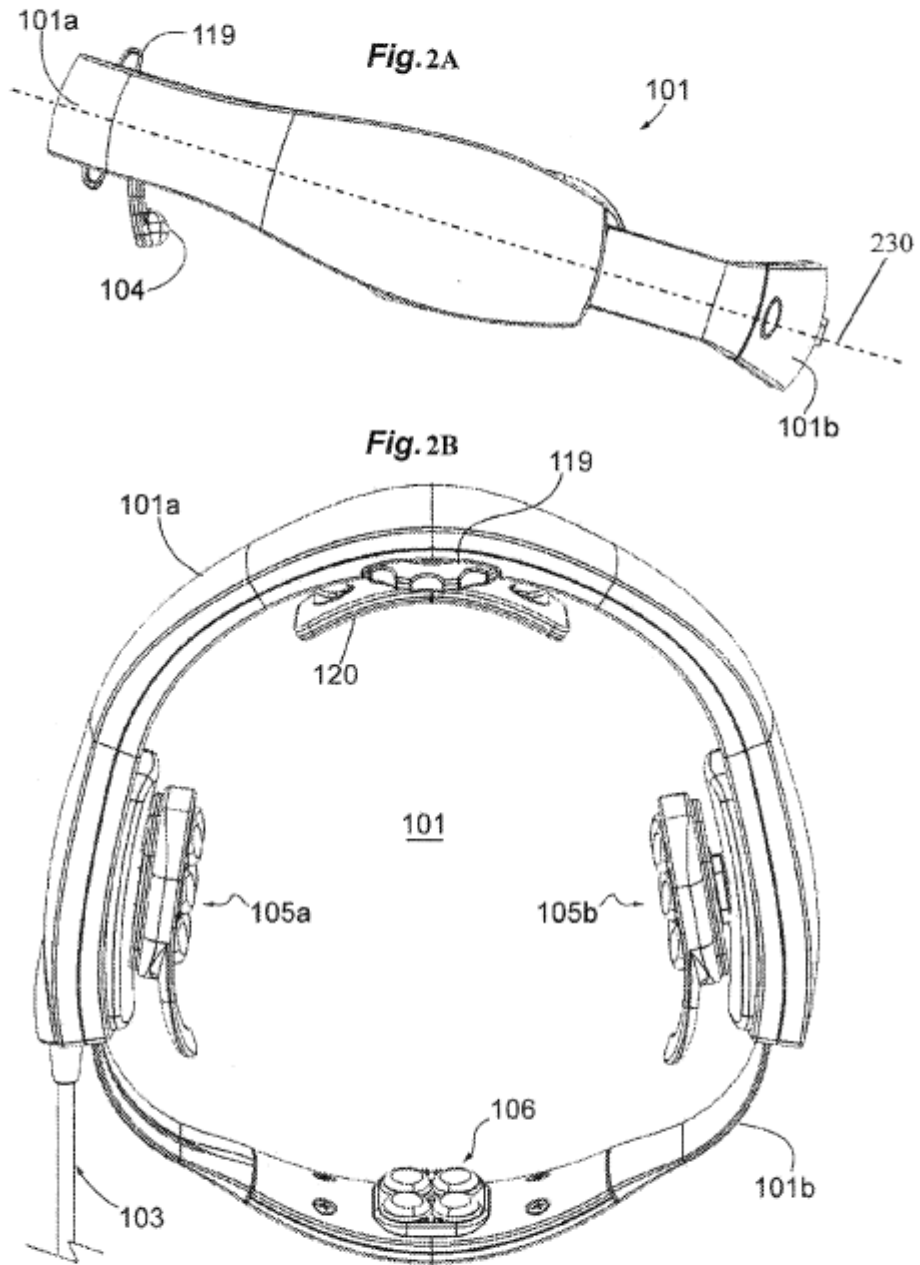


Fig. 4A

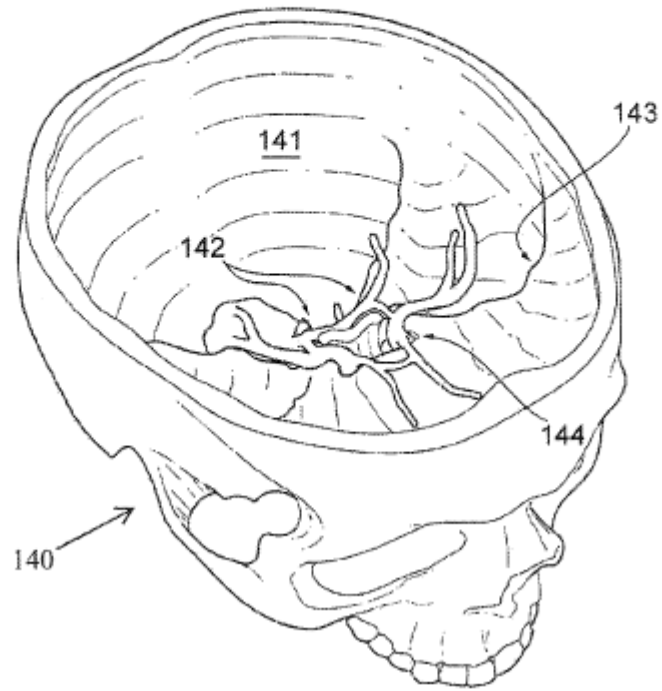


Fig. 4B

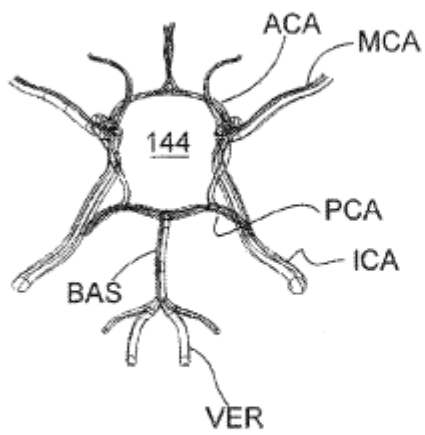
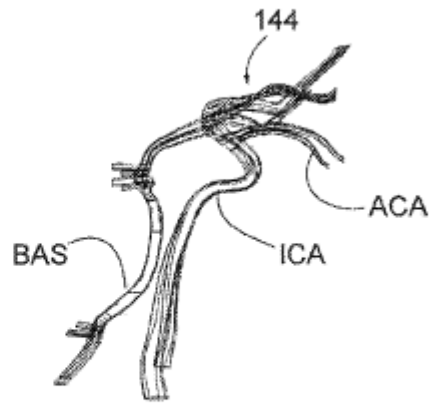
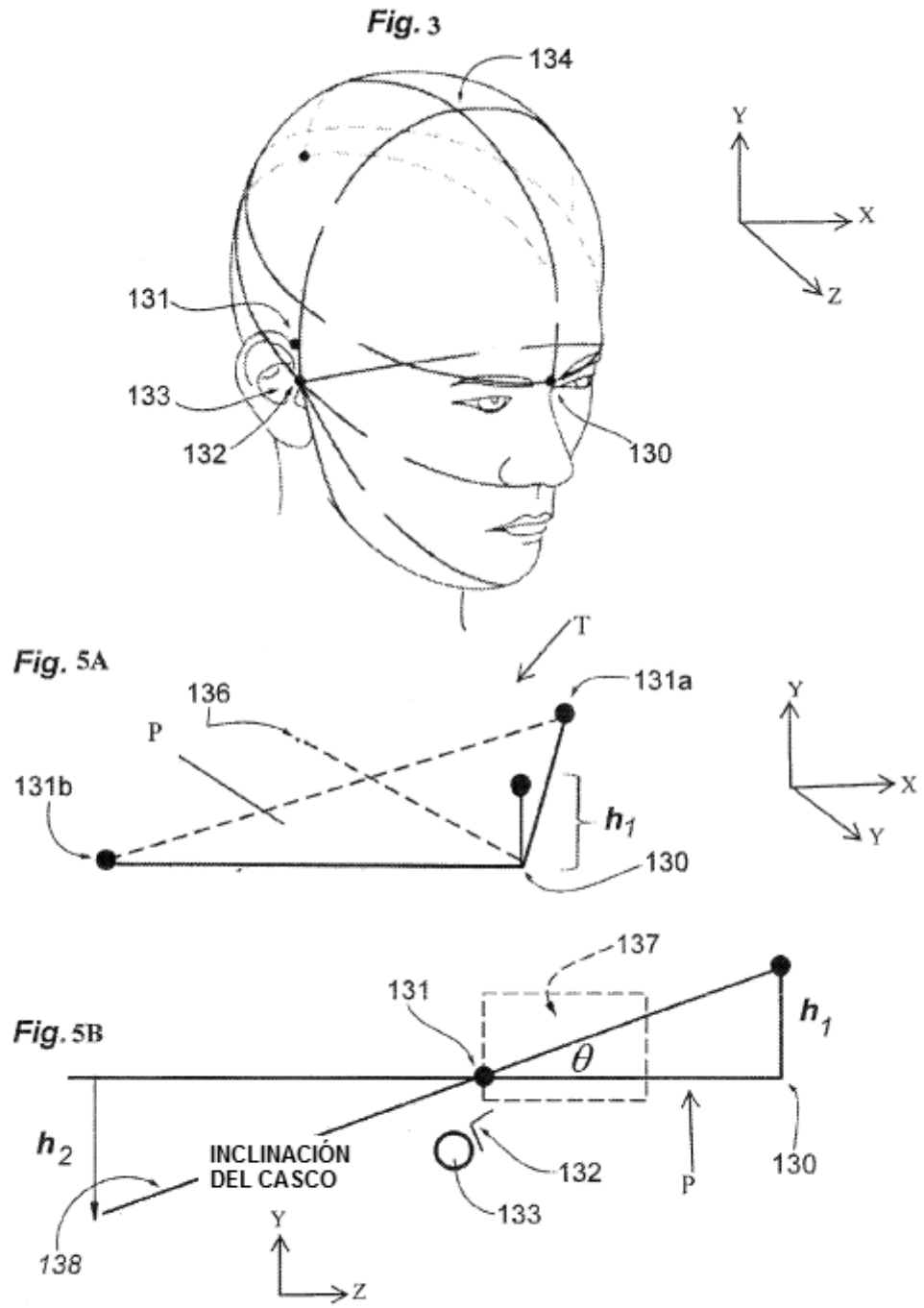
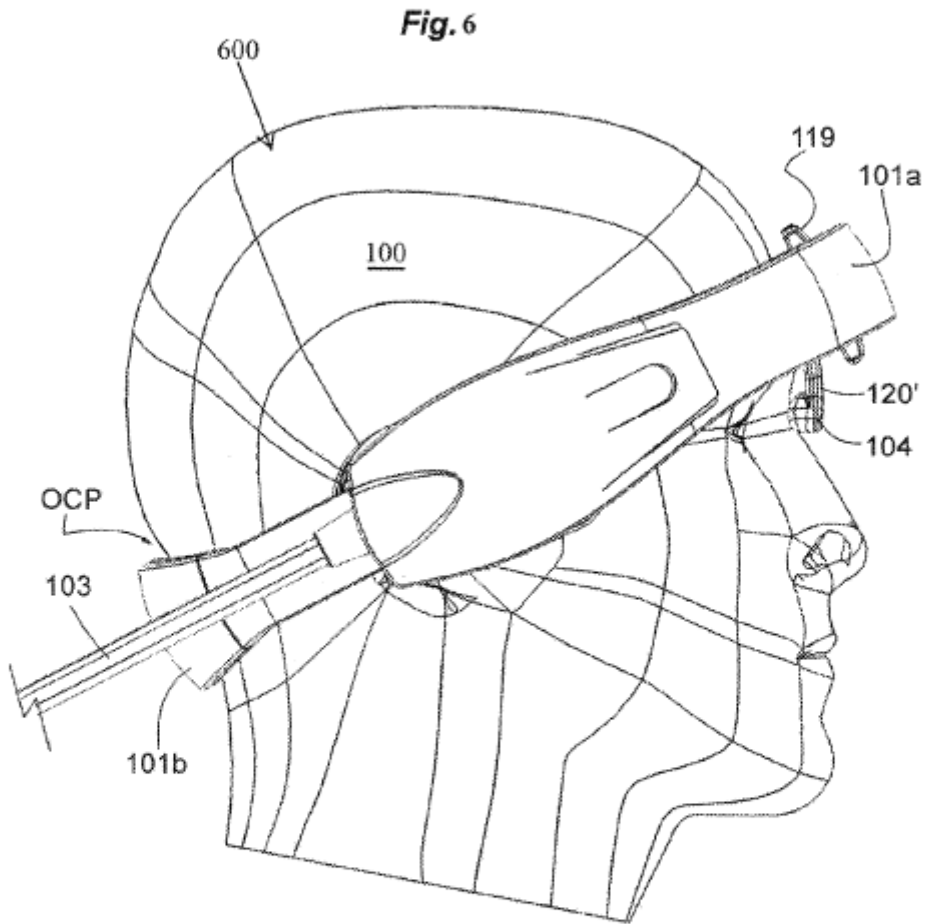


Fig. 4C







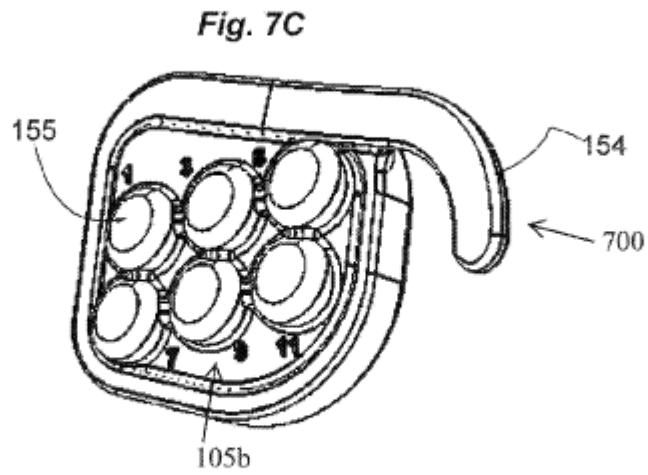
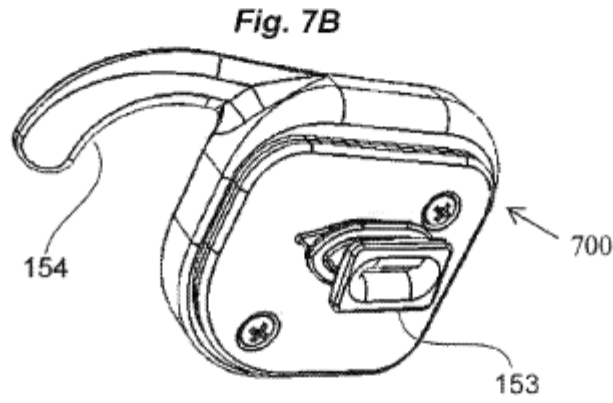
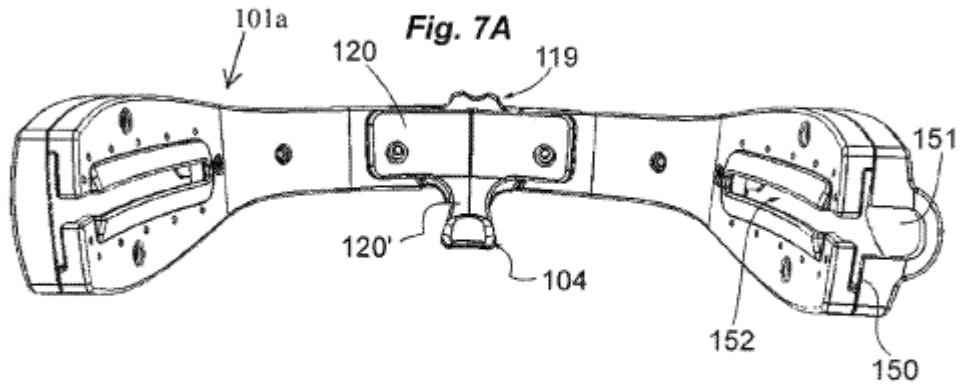
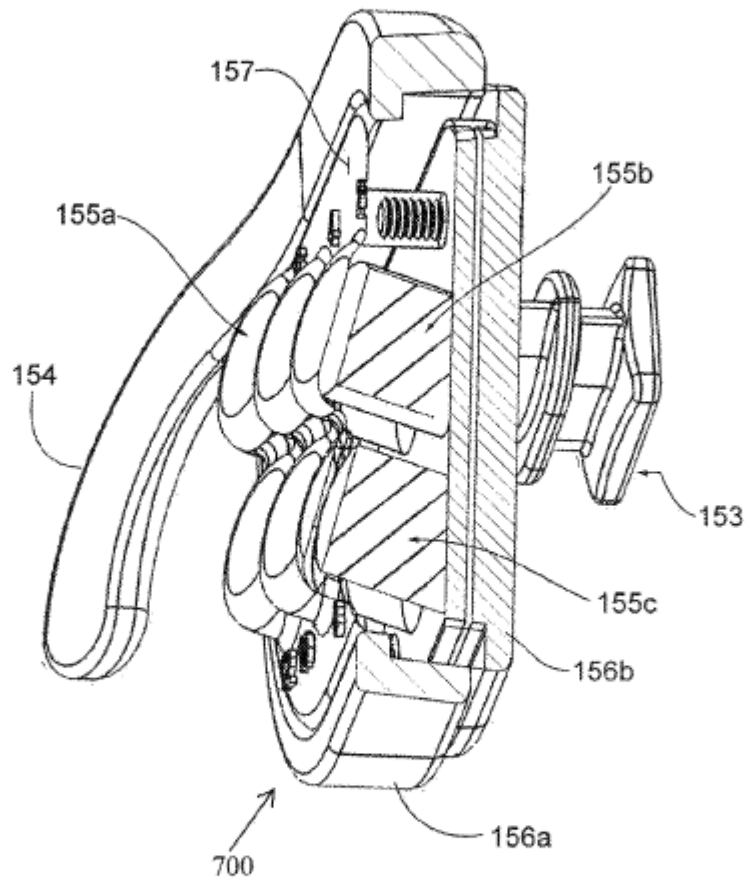


Fig. 7D



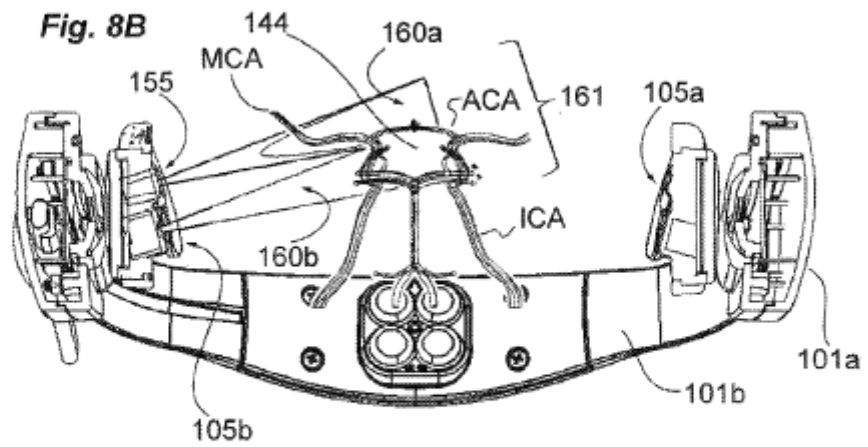
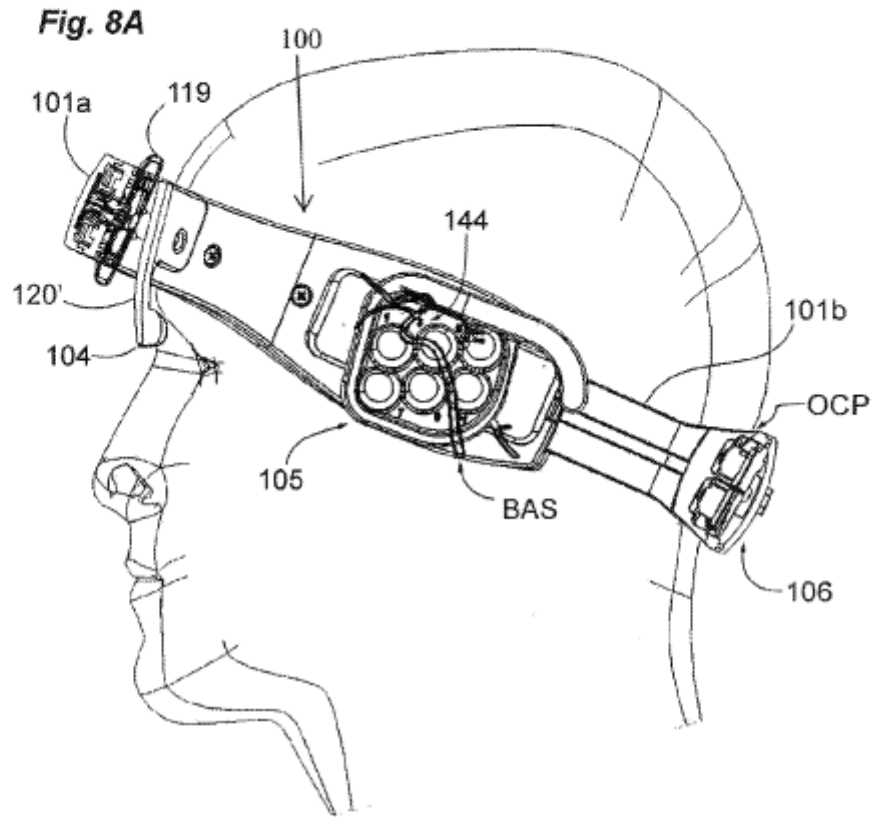


Fig. 9A

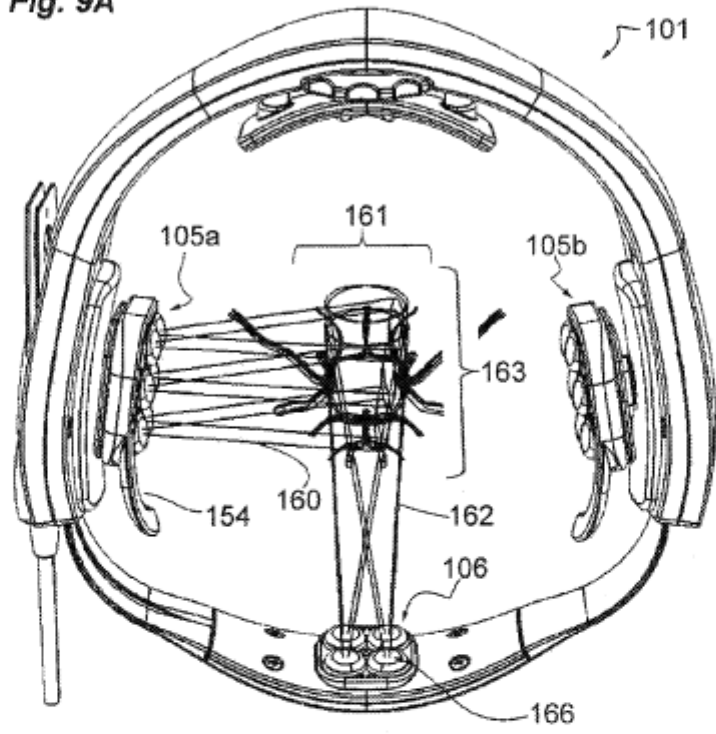
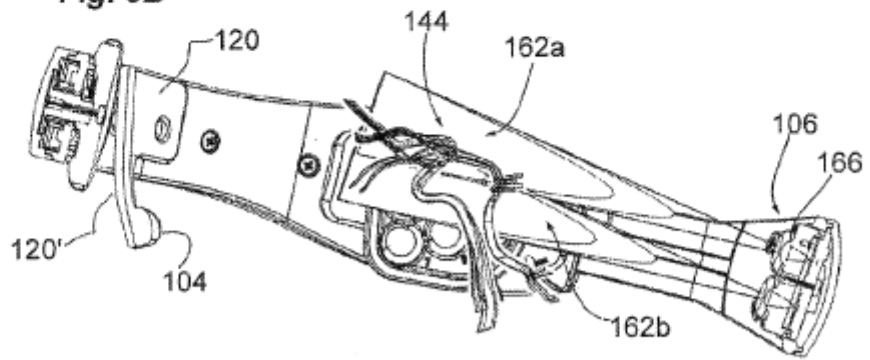


Fig. 9B



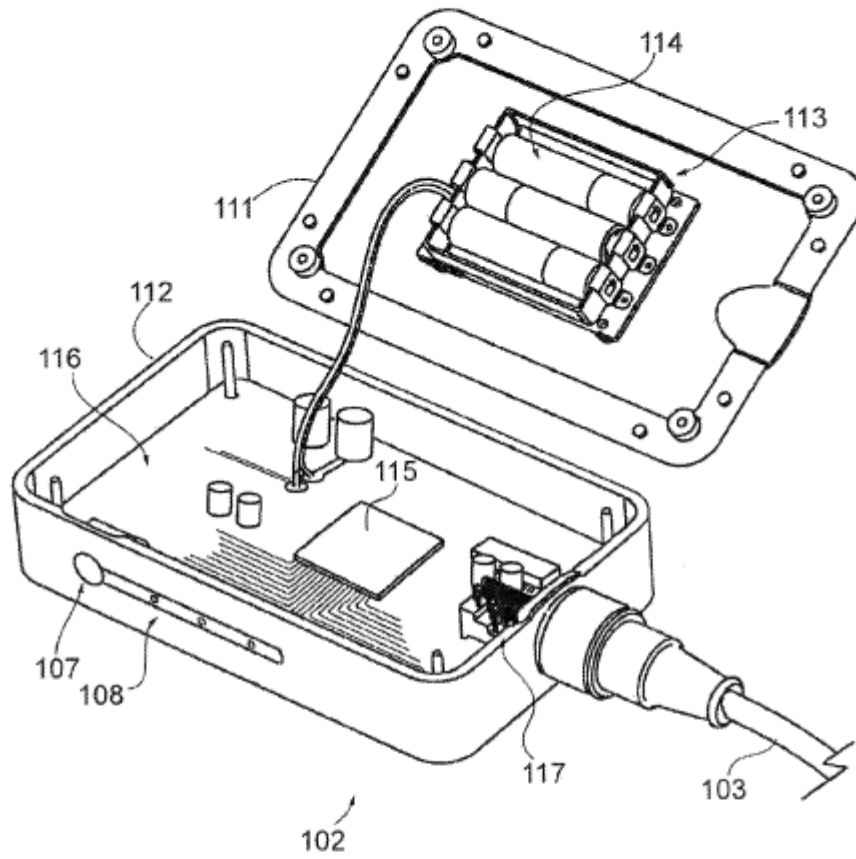


Fig. 9C

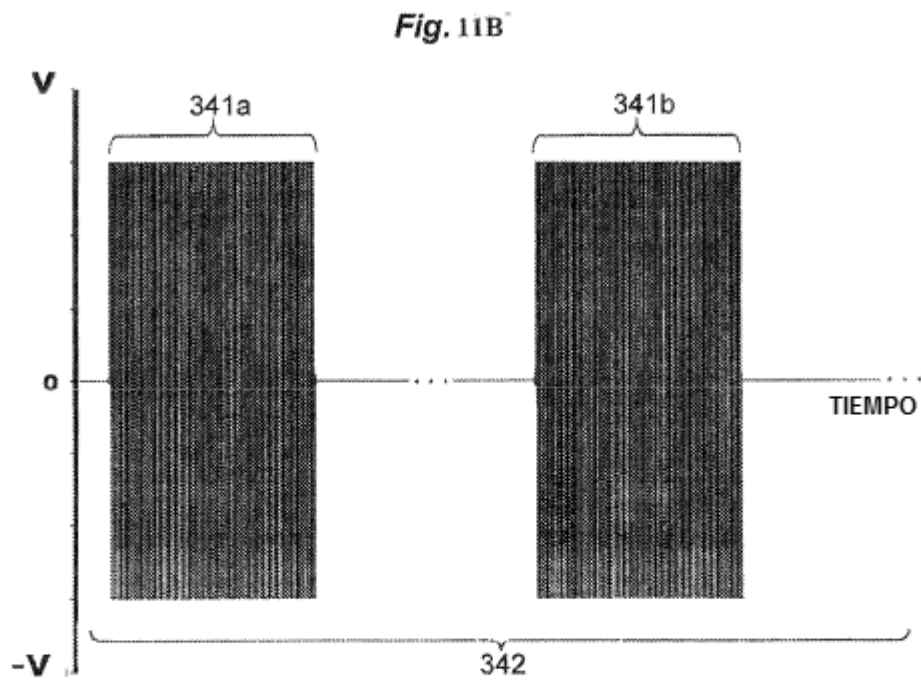
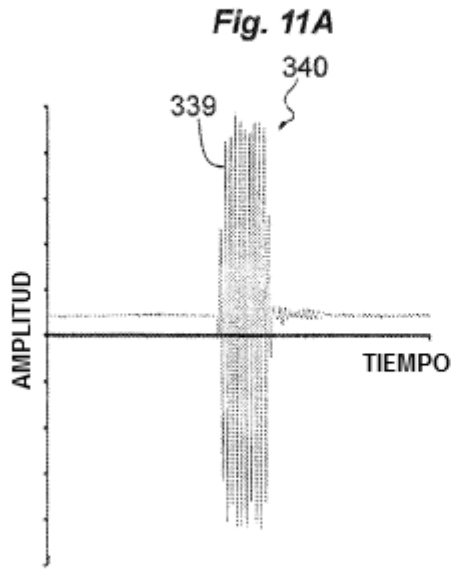


Fig. 12A

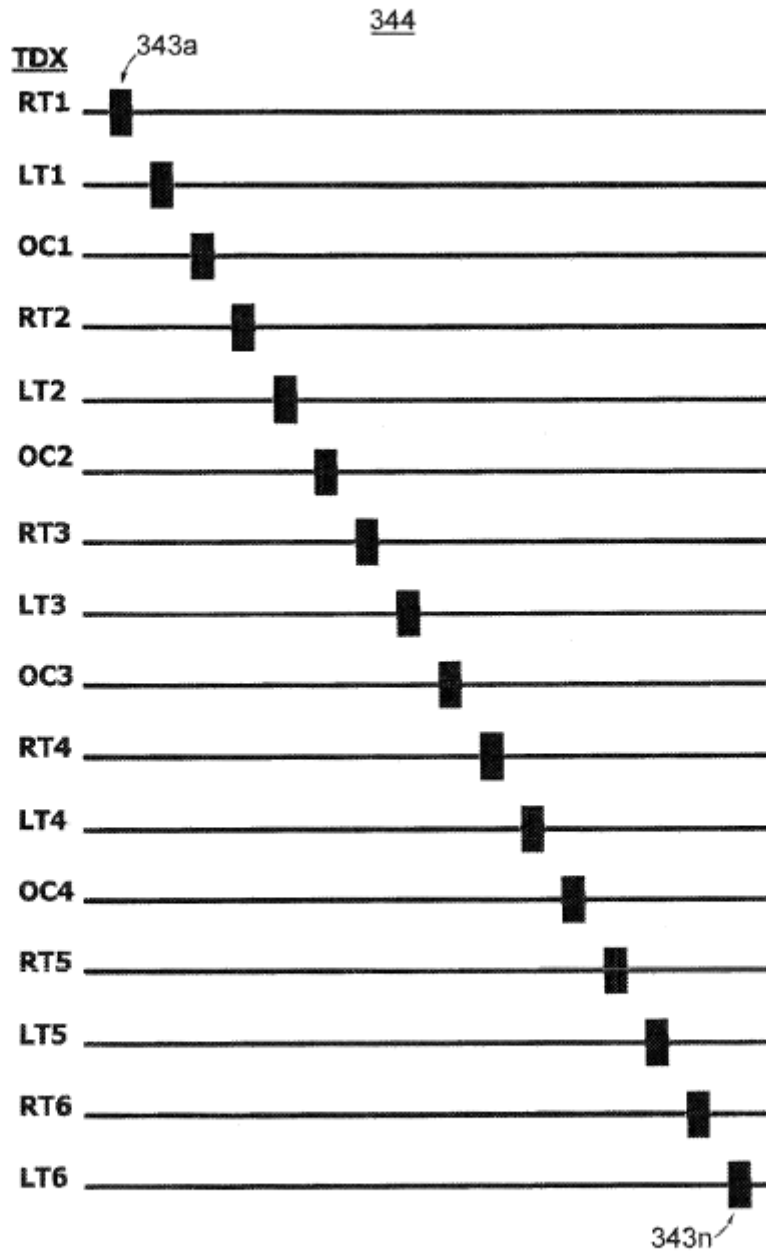


Fig. 12B

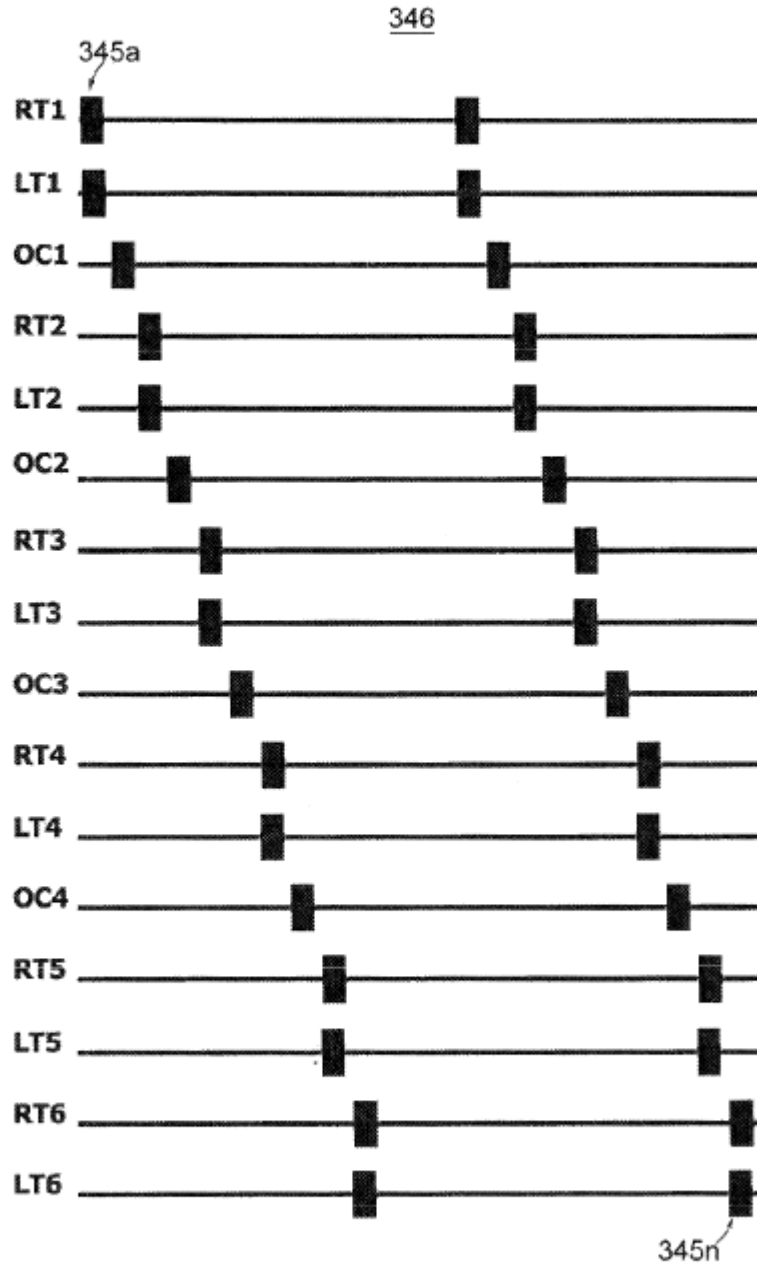


Fig. 12C

348

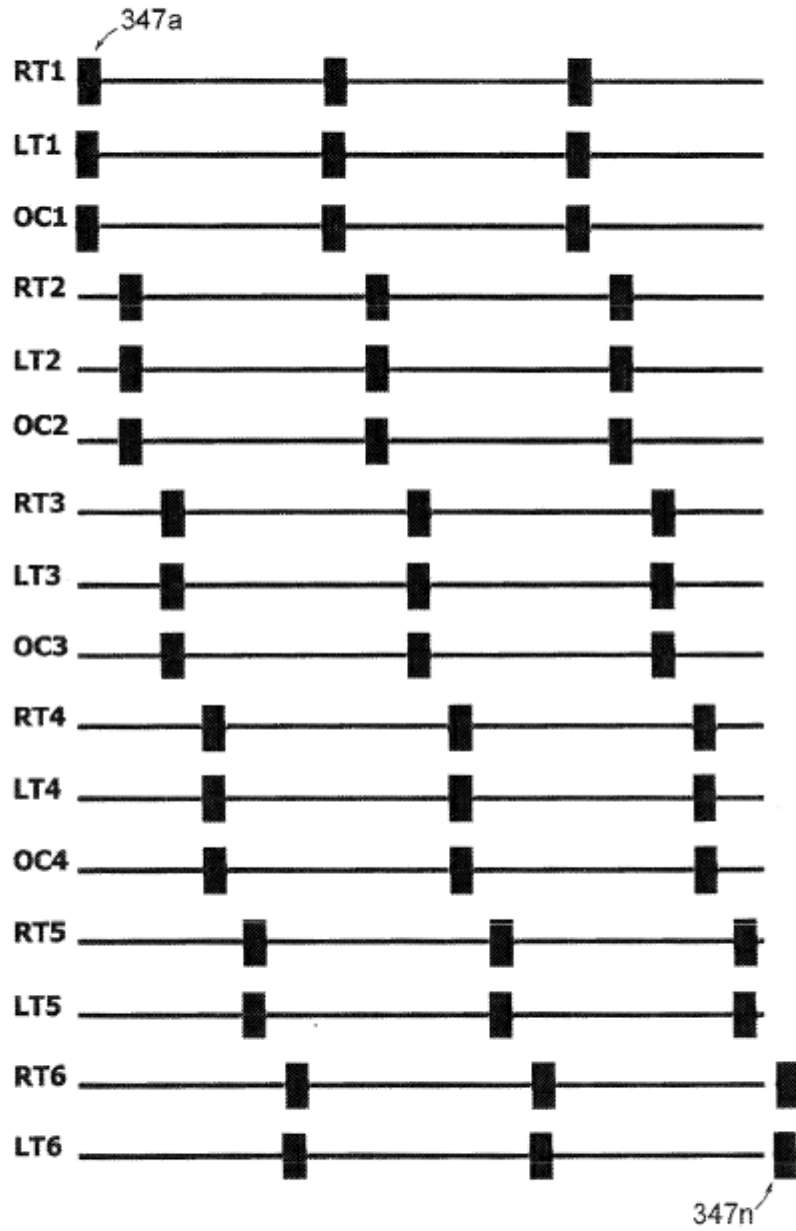


Fig. 13

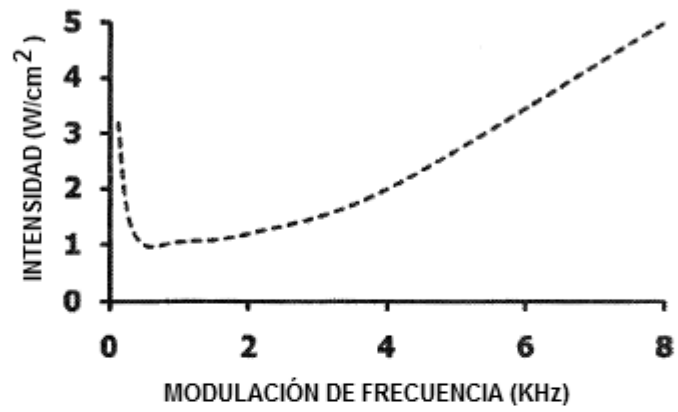


Fig. 14A

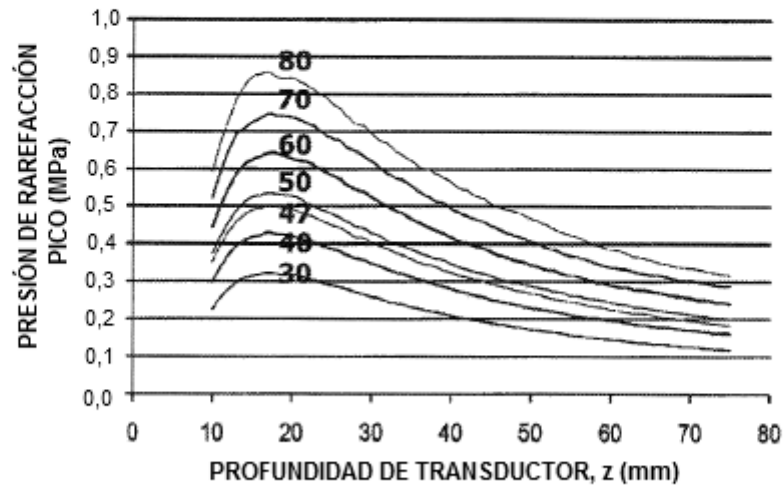


Fig. 14B

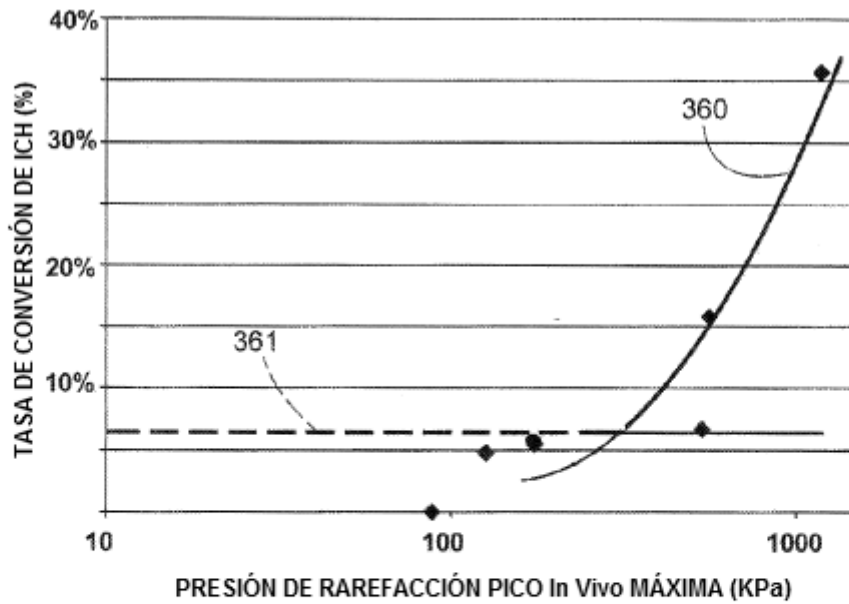


Fig. 15A

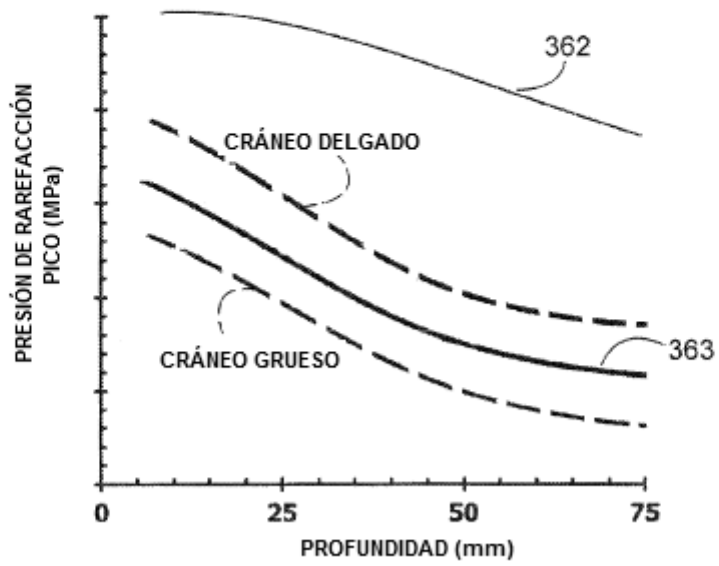
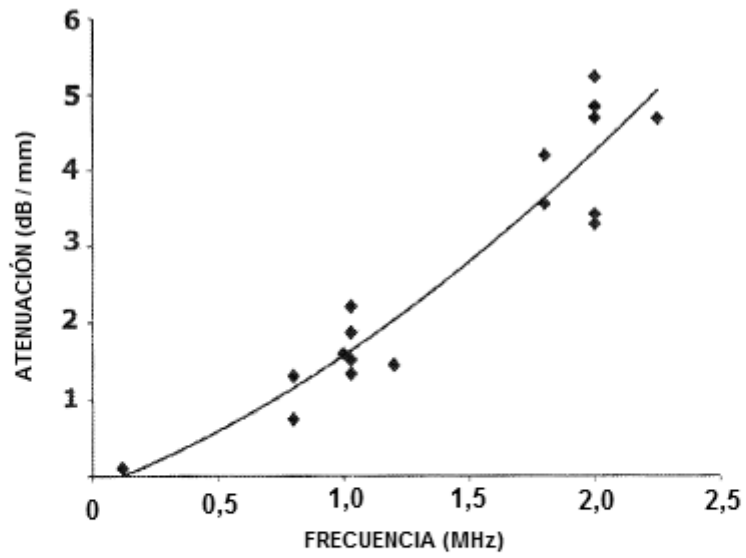


Fig. 15B



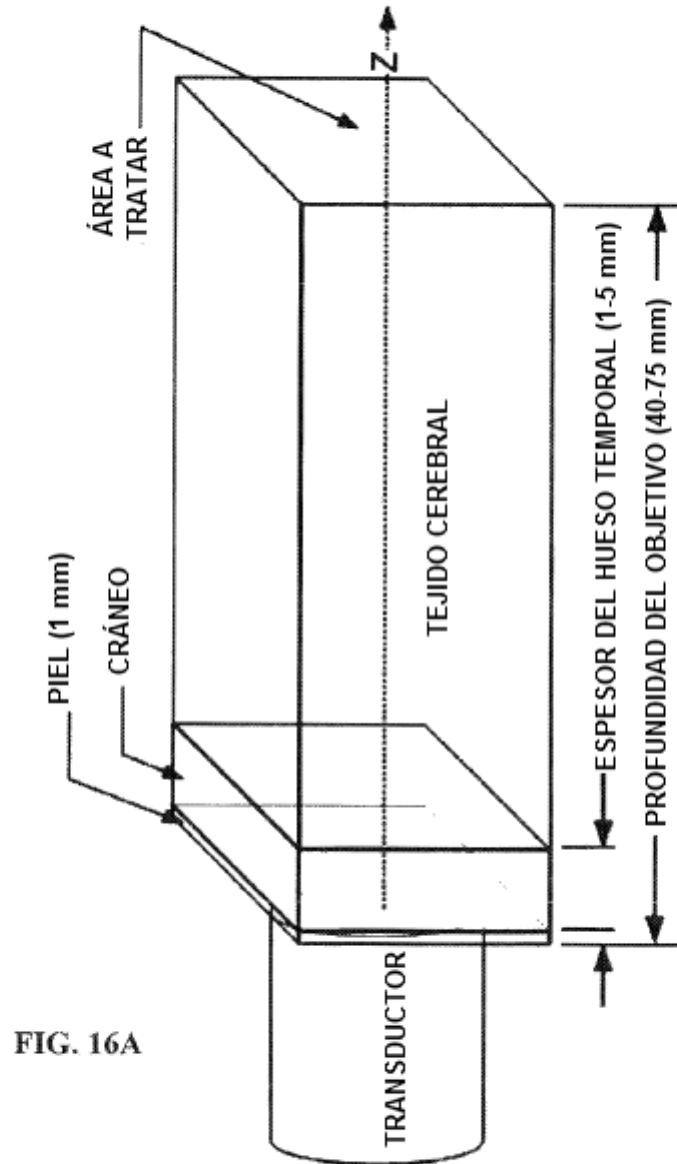


FIG. 16A

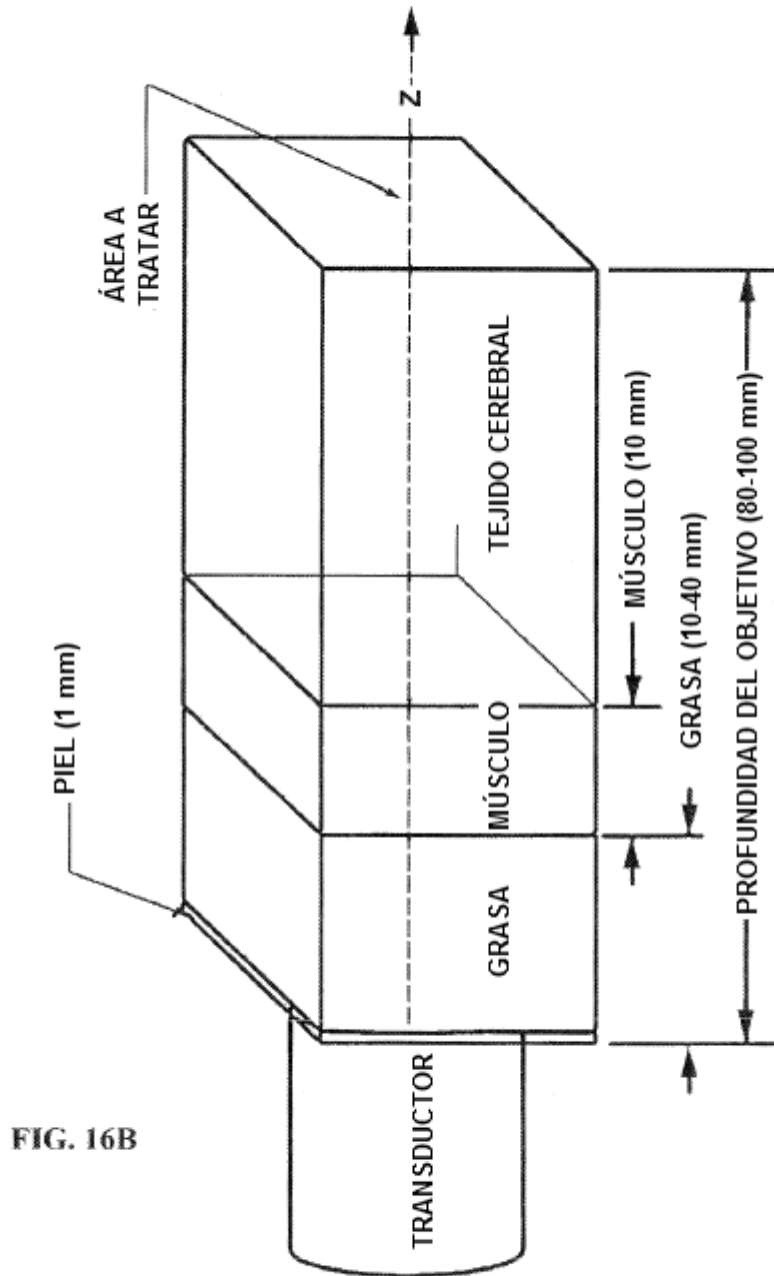


FIG. 16B

Fig. 17

PARA OPERACIÓN MANOS LIBRES CON
SENSOR DE ACOPLAMIENTO AUTOMÁTICO

390

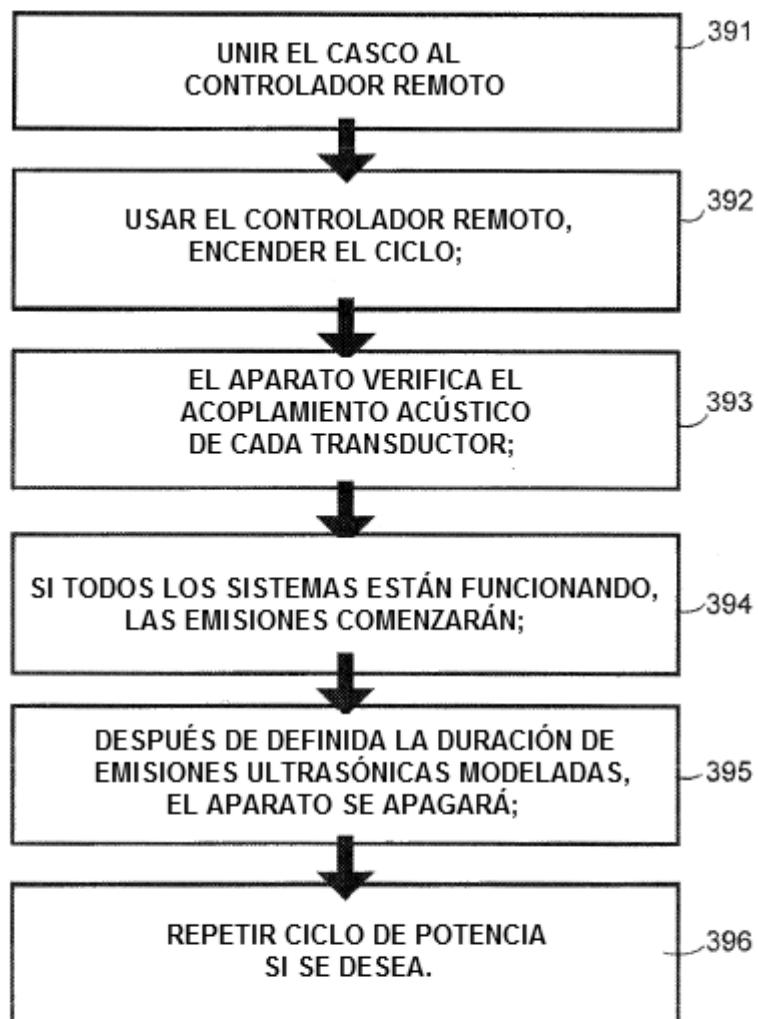


Fig. 18A.

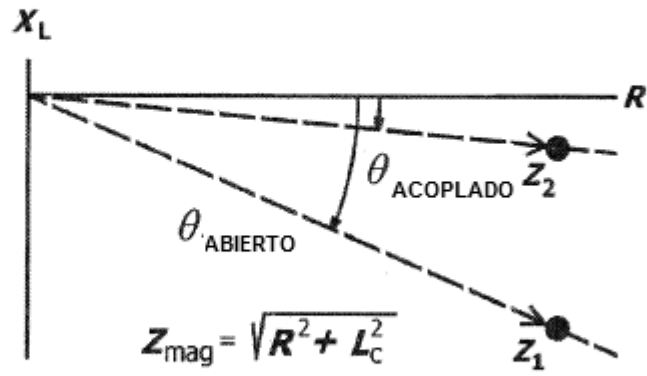


Fig. 18B

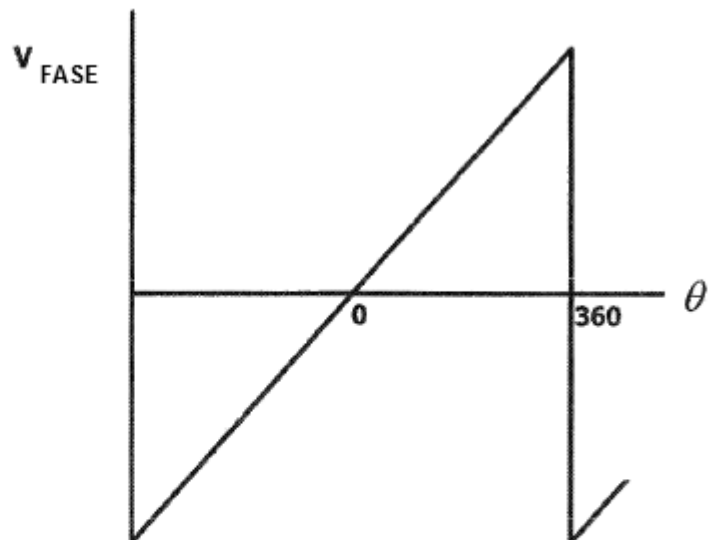


FIG. 19

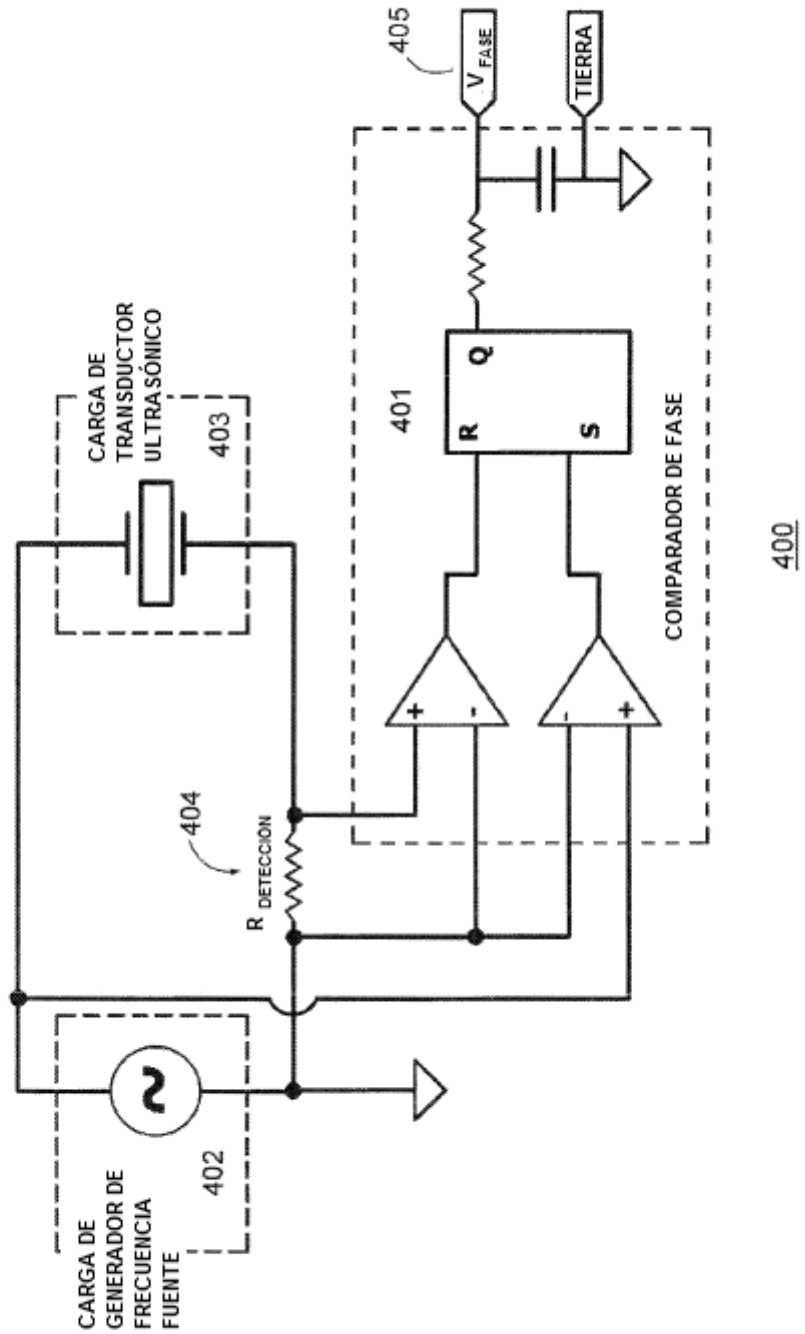


Fig. 20A

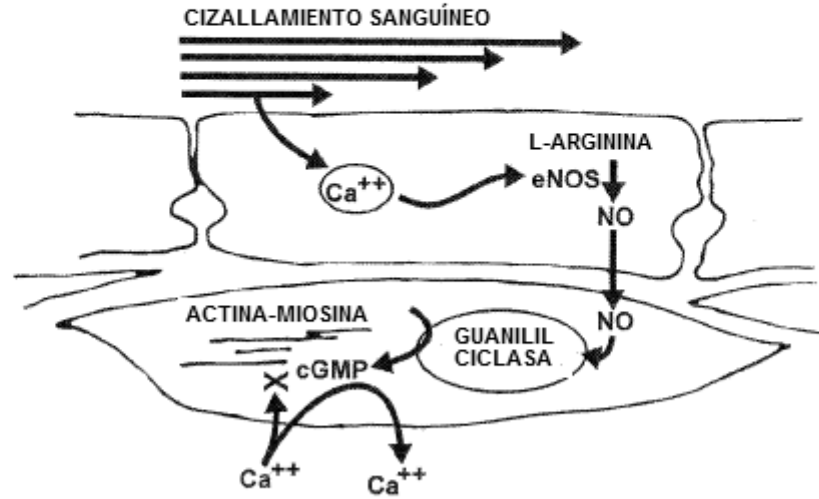


Fig. 20B

