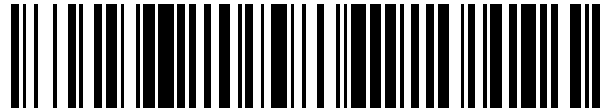


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 388**

51 Int. Cl.:

**A61F 11/04** (2006.01)  
**A61F 11/00** (2006.01)  
**H04R 25/00** (2006.01)  
**A61N 7/00** (2006.01)  
**A61N 1/375** (2006.01)  
**A61B 8/08** (2006.01)  
**A61N 1/05** (2006.01)  
**A61N 1/36** (2006.01)  
**A61B 8/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2012 E 12744102 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2736468**

54 Título: **Dispositivo de tratamiento de la capacidad sensorial de una persona**

30 Prioridad:

**27.07.2011 FR 1156862**  
**27.07.2011 US 201161512087 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.09.2016**

73 Titular/es:

**UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS 6)**  
**(100.0%)**  
**4, Place Jussieu**  
**75252 Paris Cedex 05, FR**

72 Inventor/es:

**CARPENTIER, ALEXANDRE**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 584 388 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

Dispositivo de tratamiento de la capacidad sensorial de una persona.

5 La presente invención se refiere al tratamiento de la capacidad sensorial de una persona con la ayuda de dispositivos implantables y, más precisamente, tiene como objetivo el tratamiento, en el sentido general, de las capacidades sensoriales de una persona tales como la auditiva, visual, olfativa, táctica, incluso la gustativa.

10 Según una aplicación preferida, la presente invención se refiere a un dispositivo de tratamiento de la sordera que aplica una emisión de ondas ultrasónicas en el cerebro de un paciente que padece sordera o dificultades de audición.

15 Según otra aplicación preferida, la presente invención se refiere a un dispositivo de tratamiento de la visión que realiza una emisión de ondas ultrasónicas en el cerebro de un paciente que padece ceguera o dificultades visuales.

En el campo de la audición, la sordera y las dificultades de audición son parte de una problemática médica importante en la actualidad, en la medida en que estas patologías tienen importantes repercusiones en la vida social de los pacientes en cuestión.

20 De manera general, se usa el término sordera para pacientes que padecen una pérdida de audición profunda, en general superior a una pérdida de 90 dB.

Se conocen actualmente tres categorías principales de sordera.

25 En primer lugar, se conoce la sordera denominada "de conducción", que se refiere a patologías del oído medio.

Se conoce también la sordera denominada "neurosensorial", que se refiere a enfermedades de la cóclea, situada en el oído interno o malformaciones de esta cóclea.

30 Finalmente, se conoce también la sordera denominada "neural", que resulta de patologías del nervio auditivo o de los córtex auditivos del cerebro.

La comprensión de los mecanismos físicos y fisiológicos de la audición es particularmente compleja.

35 En efecto, el oído externo recoge los sonidos y los concentra en el interior del oído externo, en el tímpano. El tímpano transmite después los sonidos percibidos mediante la puesta en vibración de la cadena osicular contenida en la cavidad del oído medio. El oído medio tiene un papel de amplificador de transmisión realizado por los tres huesecillos de esta cadena osicular. La señal sonora amplificada por el oído medio es después transmitida al oído interno lleno de líquido, que forma la cóclea. El oído interno transforma entonces la señal en excitaciones nerviosas del nervio coclear. A cada frecuencia sonora, le corresponde una o varias activaciones específicas de cada una de las fibras del nervio coclear.

40 El nervio coclear está dirigido hacia el octavo núcleo del tronco cerebral y las neuronas conectan y conducen la señal neuronal hacia el córtex auditivo primario, denominado circunvolución de Heschel, a nivel de la zona 41 de Broadmann, así como la zona 42 de Broadmann de la circunvolución temporal planar (A. Carpentier *et al.*, Neurochirurgie 2002; 48(2-3): 80-86).

45 Después, la señal neuronal es tratada por las zonas auditivas secundarias (también denominadas "zonas asociativas") del cerebro, antes de alcanzar la zona del lenguaje (zona 22 de Broadmann, también denominada zona de Wernicke).

50 En el caso de dificultades auditivas y de sordera, existen diferentes soluciones hoy en día para permitir a los pacientes estar equipados, en particular, con unos implantes cocleares o también unos implantes de tronco cerebral. Por ejemplo, más de 188.000 pacientes reciben anualmente en el mundo unos implantes cocleares.

55 Sin embargo, estos implantes cocleares y estos implantes del tronco cerebral no pueden restaurar correctamente la audición por varias razones.

60 En primer lugar, estos implantes se basan todos en el concepto de estimulación eléctrica del tejido neuronal. Ahora bien, una estimulación de este tipo está siempre asociada a fenómenos de difusión eléctrica en el tejido, en particular neurosensorial. Así, cualquier estimulación eléctrica del tejido neuronal dirige *in fine* varios circuitos neuronales sin una especificidad suficientemente controlada.

65 Además, los dispositivos de estimulación eléctrica desarrollados para los implantes cocleares o los implantes de tronco cerebral comprenden todos unos electrodos y por lo tanto son altamente invasivos para el paciente, lo que altera, incluso destruye, totalmente la baja función auditiva residual natural.

Por otro lado, los sistemas de estimulación eléctrica necesitan una implantación en o al contacto con, el tejido neuronal, lo que implica también un riesgo de posicionamiento erróneo o no optimizado de los electrodos.

5 Finalmente, los electrodos de estimulación eléctrica de los implantes cocleares y de tronco cerebral no puede respetar fielmente la organización anatómica y funcional de las neuronas (somatotopía) en la medida en la que las zonas de implantación son muy densas en las neuronas, lo que, una vez más, favorece la activación de varios circuitos neuronales simultáneamente.

10 En consecuencia, los pacientes dotados de tales implantes sólo perciben desafortunadamente muy pocos sonidos diferentes, lo que no les permite seguir correctamente ni siquiera una conversación oral normal de un nivel sonoro habitual.

15 Con el fin de resolver algunos de estos problemas técnicos, se han llevado a cabo unas búsquedas sobre el desarrollo de "rejillas" eléctricas, a posicionar en contacto directo con la superficie del lóbulo temporal del cerebro. Sin embargo, subsisten un buen número de los problemas anteriormente mencionados.

20 En efecto, durante la estimulación eléctrica por estas rejillas corticales superficiales, la difusión al córtex periférico del córtex auditivo primario y la somatotopía no pueden ser preservadas. Además, el córtex auditivo primario está localizado más profundo que la superficie del lóbulo temporal, en la que se aplica la rejilla, por lo tanto la excitación eléctrica producida no tiene lugar en la circunvolución apropiada.

25 Otros equipos de búsqueda han intentado resolver estos problemas mediante la inserción de electrodos cerebrales. Sin embargo, esta técnica es particularmente invasiva, y los movimientos de los electrodos, como unas rejillas, no son compatibles con la pulsatilidad fisiológica del cerebro en el interior del cráneo.

30 Por otro lado, se conoce también, mediante la patente US 4 982 434, un sistema de tratamiento de la sordera destinado a ser fijado en el cráneo de un paciente. Este sistema comprende un micrófono adaptado para captar los sonidos ambientales. Este micrófono se conecta a través de un conversor, a un transductor de aplicación de vibraciones al cráneo del paciente. Las vibraciones aplicadas al cráneo son transmitidas al sáculo del oído interno que activa el nervio coclear. Un sistema de tratamiento de este tipo, que tiene como objetivo estimular indirectamente el córtex auditivo a través del oído interno, no está adaptado para restaurar correctamente la audición por las razones ya mencionadas anteriormente.

35 En el campo de la agudeza visual, la ceguera y las dificultades visuales atañen a una problemática médica importante hoy en día, en la medida en que estas patologías tienen importantes repercusiones en la vida social de los pacientes en cuestión, que representan el 0,5% de la población.

40 Existen varias causas posibles de ceguera: malformativa, infecciosa (toxoplasmosis), traumáticas, tumoral (tumor cerebral), degenerativa (DMLA) vascular (diabetes, apoplejía). Estas patologías pueden encontrarse a nivel del globo ocular, pero también en toda la vía de transmisión nerviosa (nervio óptico, quiasma, tractos ópticos, cuerpos geniculados externos, radiaciones ópticas, córtex visual).

45 En los casos de dificultades visuales severas y de ceguera no mejorables médica o quirúrgicamente, se consideran en la actualidad diferentes soluciones artificiales de restauración de la visión:

Si se trata de una patología del globo ocular en sí por afección de la córnea, o del cristalino, la problemática no es neurológica, sino óptica. Así, se implantan unas lentes artificiales en lugar de la córnea o del cristalino.

50 Si se trata de una patología de las vías ópticas neurológicas, no existe hoy en día ningún sistema satisfactorio. Sin embargo, se llevan a cabo múltiples trabajos de investigación. Se refieren, ya sea a la restauración del circuito visual por trasplante, o bien se refieren a la realización de sistemas artificiales con detección por cámara. La imagen captada por la cámara se trata para ir después a activar las vías visuales defectuosas naturales a través de una interfaz eléctrica. Se trata por lo tanto de dispositivos de estimulación eléctrica del tejido neuronal.

55 La estimulación eléctrica puede ser realizada a nivel de las células ganglionares de la retina por la colocación de placas de 16 a 40 electrodos.

60 La estimulación eléctrica se puede realizar directamente al nivel del tejido neurológico (ganglios geniculados externos, córtex visual cerebral) por la colocación de placas que contienen hasta 242 electrodos, bien colocadas en la superficie del córtex visual, o bien implantadas en el seno del mismo córtex.

65 En la actualidad, los aparatos más avanzados han proporcionado sólo unas imágenes rudimentarias en blanco y negro, todavía insuficientes para orientarse en un medio desconocido. La implantación de 242 electrodos por cerebro permite obtener únicamente una visión de túnel y para un equivalente de una matriz de renderizado fotográfico de 15 a 16 píxeles. Persisten varios problemas que explican esta baja eficacia:

El córtex visual primario se despliega principalmente en la cara media del cerebro, es decir la cara interna, en la que es por lo tanto difícil ir a posicionar una placa de electrodo profunda.

5 Las placas con electrodos que penetran en el cerebro ofrecen el mejor rendimiento visual actual, pero son altamente traumáticas para el córtex, y la calidad de la conexión se deteriora con el tiempo a causa de la aparición de capas aislantes y de los movimientos pulsátiles fisiológicos del cerebro en el interior del cráneo.

10 Las estimulaciones eléctricas están siempre asociadas a fenómenos de difusión eléctrica en el tejido, en particular neurosensorial. Así, toda estimulación eléctrica de tejido neuronal dirige *in fine* varios circuitos neuronales sin una especificidad suficientemente controlada. Pareció que la densidad de electrodo es, hoy en día, limitada no por limitación de fabricación, sino por los efectos corrientes y cortacircuitos entre electrodos demasiado próximos.

15 Así, los electrodos de estimulación eléctrica no pueden respetar fielmente la organización anatómica y funcional de las neuronas (somatotopía) en la medida en que las zonas de implantación son muy densas en neuronas, lo que de nuevo favorece la activación de varios circuitos neuronales simultáneamente. Así, un sistema de tratamiento de este tipo que tiene como objetivo estimular indirectamente el córtex visual, no es adecuado para restaurar correctamente la visión por las razones ya mencionadas anteriormente.

20 En otro campo muy diferente, se ha demostrado no obstante que la utilización de ultrasonidos focalizados pulsados puede estimular de manera no invasiva las zonas intactas motoras del cerebro. La neuromodulación ultrasónica se presenta por lo tanto como una técnica favorable a la concepción de interfaces cerebro/máquina no invasivos de estimulación del cerebro.

25 A título de ejemplo, se ha mostrado en la rata que una estimulación ultrasónica del córtex motor generaba una actividad neuronal suficiente para activar el comportamiento motor del sujeto (Tufail Y., Matyushov A., Baldwin N, Tauchmann ML, Georges J. Yoshihiro A. Tillery SI., Tyler WJ., Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits. Neuron, 10 de junio de 2010; 66(5):681-94).

30 Dicho acoplamiento de técnicas ultrasónicas con la neurofisiología se ha mencionado por primera vez en 2006 por Rvachev (Rvachev M.M. Alternative model of propagation of spikes along neurons, Physics 2006).

35 Basado en estos primeros estudios y con el objetivo de resolver los problemas reconocidos de los implantes actuales, la presente invención tiene por objeto proporcionar un nuevo dispositivo de tratamiento de la capacidad sensorial en pacientes.

40 La invención tiene como objetivo particularmente proporcionar unos medios de tratamiento menos traumáticos y menos invasivos, siendo al mismo tiempo más precisos y más eficaces que los dispositivos actualmente conocidos de tratamiento de la capacidad sensorial de un paciente.

El objeto de la invención pretende por lo tanto proponer un sistema de tratamiento de la capacidad sensorial de un paciente con el fin de remediar una deficiencia, asistir esta capacidad sensorial, incluso aumentar esta capacidad sensorial.

45 La invención pretende en particular proponer un sistema para tratar por lo menos una capacidad sensorial de una persona, con la ayuda de un dispositivo de estimulación que comprende un convertor electrónico de una señal sensorial en señales electrónicas de control de por lo menos un transductor para emitir unas señales que son imágenes de la señal sensorial. Según la invención, el dispositivo de estimulación es un dispositivo de estimulación ultrasónica directa del córtex sensorial del cerebro del paciente, y el dispositivo de estimulación ultrasónica comprende:

- por lo menos un soporte implantable en el cráneo del paciente y que comprende por lo menos una pared interna,
- 55 - por lo menos un transductor ultrasónico llevado por el soporte y que comprende medios para emitir unas ondas ultrasónicas focalizadas a través de la pared interna del soporte, en dirección a una zona determinada del córtex sensorial del cerebro del paciente para generar una modulación de la actividad cerebral en este córtex, siendo este transductor ultrasónico dirigido por el convertor electrónico para emitir unas señales ultrasónicas focalizadas, imágenes de la señal sensorial.

60 El sistema de tratamiento según la invención comprende también en combinación una u otra de las características adicionales siguientes:

- 65 - un dispositivo de estimulación ultrasónica que comprende medios de focalización y de orientación variable de las ondas ultrasónicas emitidas en dirección de la zona del córtex sensorial considerada,

- medios de focalización y de orientación de las ondas ultrasónicas que comprenden medios electrónicos de barrido de por lo menos una zona del córtex sensorial a tratar por las ondas ultrasónicas emitidas,
- 5 - la pared inferior de la caja comprende una superficie externa recubierta de un material flexible de grosor variable para proporcionar una interfaz de contacto continuo con el cerebro o la duramadre y facilitar la propagación de las ondas ultrasónicas en el cerebro,
- los medios de ajuste y de control comprenden un mando a distancia externo de control y de dirección inalámbrico del dispositivo de estimulación ultrasónica,
- 10 - los medios de ajuste y de control comprenden un dispositivo de control externo conectable al dispositivo de estimulación ultrasónica,
- los medios de alimentación eléctrica comprenden por lo menos una batería de acumulador dispuesta en la caja o implantada de manera subcutánea sobre el cuerpo del paciente,
- 15 - un sistema de tratamiento que comprende unos electrodos a nivel de una superficie de contacto externa de la pared interna de la caja para controlar la actividad eléctrica cerebral y asegurar la prevención de cualquier evento epiléptico,
- 20 - un sistema de tratamiento que comprende un interruptor de parada de urgencia en la pared superior del soporte,
- un sistema de tratamiento que comprende un convertor electrónico unido en la entrada a un sistema de suministro de información sensorial informatizada, que procede de un aparato distante o almacenada en dicho sistema.
- 25

Según un primer objeto, la presente invención propone un sistema de tratamiento de la sordera.

- 30 El sistema de tratamiento de la sordera según la invención permite realizar una neuromodulación del córtex auditivo primario del cerebro de un paciente que padece sordera por emisión de ondas ultrasónicas, preferentemente focalizadas en una zona específica de superficie o volumen pequeño de dicho córtex auditivo primario, por ejemplo una superficie o un volumen de alrededor de  $1 \text{ mm}^2$  o  $1 \text{ mm}^3$  respectivamente del córtex auditivo primario en superficie o en profundidad, con el fin de activar este córtex de manera muy selectiva, al contacto o a distancia del sistema, permitiendo así al mismo tiempo respetar la somatotopía del cerebro pero también las zonas superficiales del lenguaje asociadas al córtex auditivo primario.
- 35

Las ondas ultrasónicas transmitidas al cerebro son unas ondas que son imágenes de los sonidos ambientales en el entorno del paciente que son captadas por un micrófono que puede ser posicionado hacia el exterior del soporte del implante a través de la pared superior de éste y de la piel del paciente, o también desviado del soporte en el oído externo del paciente o cualquier otra zona y conectada de manera cableada o inalámbrica al dispositivo de estimulación ultrasónica en el soporte.

40

Por supuesto, la sensibilidad de detección de sonidos ambientales y su conversión en forma de ultrasonidos deberán ser adaptados para cada paciente en función del nivel de sordera de estos pacientes.

45

Por otro lado, se describe un procedimiento no reivindicado de tratamiento de la sordera que consiste esencialmente en estimular, mediante ondas ultrasónicas focalizadas emitidas en el cerebro de un paciente, una zona determinada del córtex auditivo primario del cerebro del paciente.

50

Según este procedimiento no reivindicado, la frecuencia de las ondas ultrasónicas emitidas está preferentemente comprendida en el intervalo de frecuencia de 200 KHz a 10 MHz, y más preferentemente en un modo pulsado.

Además, de manera preferida, se focalizan las ondas ultrasónicas en una superficie o en un volumen del córtex auditivo primario del cerebro del paciente de por lo menos respectivamente  $1 \text{ mm}^2$  o  $1 \text{ mm}^3$ . Esta focalización se puede realizar en particular de manera dinámica mediante medios electrónicos de barrido de una o varias zonas diferentes del córtex auditivo a tratar, de manera simultánea o consecutiva, por las ondas ultrasónicas emitidas.

55

Por otro lado, para ajustar la potencia de las ondas ultrasónicas transmitidas y prevenir cualquier evento epiléptico, se controla ventajosamente de forma continua la actividad eléctrica cerebral en la zona de emisión ultrasónica del córtex considerado.

60

Este procedimiento no reivindicado puede ser realizado muy particularmente con la ayuda de un sistema de tratamiento de la sordera tal como se ha descrito anteriormente, después de la implantación del soporte en un orificio de trépano previamente formado en la caja craneal del paciente a la derecha de la zona del córtex auditivo primario del cerebro a tratar.

65

Según otro objeto, la presente invención propone un sistema de tratamiento de la agudeza visual de un paciente.

5 Según este objeto, el sistema de tratamiento comprende, en combinación, una y/o varias características adicionales siguientes:

- el sensor es un sistema de adquisición de imágenes y el transductor ultrasónico focaliza las ondas ultrasónicas en dirección a una zona determinada del córtex cerebral visual del paciente,
- 10 - el dispositivo de estimulación ultrasónica comprende dos cajas implantables en las que están montados los transductores ultrasónicos, presentando cada caja implantable una cara interna a través de la cual se emiten las ondas ultrasónicas que presentan una cara interna que prolonga la cara interna de la caja y a través de la cual se emiten también las ondas ultrasónicas focalizadas.
- 15 Otras diversas características se desprenden de la descripción realizada a continuación en referencia a los dibujos anexos, que muestran, a título de ejemplos no limitativos, unas formas de realización del objeto de la invención.

En las figuras anexas:

- 20 - la figura 1 representa una sección parcial del cerebro en una imagen por resonancia magnética que muestra la zona cerebral de circunvolución de Heschel que forma el córtex auditivo primario y el principio de activación de esta zona cerebral con la ayuda de un sistema según la invención,
- 25 - la figura 2 representa, esquemáticamente en sección, el sistema de tratamiento de la sordera de la invención implantado en el cráneo de un paciente para estimular el córtex auditivo primario del cerebro del paciente,
- la figura 3 representa, esquemáticamente en sección longitudinal, un sistema de tratamiento de la sordera conforme a la invención en un primer modo de realización,
- 30 - la figura 4 representa, esquemáticamente en sección longitudinal, un sistema de tratamiento de la sordera conforme a la invención, en un segundo modo de realización,
- las figuras 5A y 5B representan respectivamente dos variantes de realización de la superficie inferior de la caja implantable del sistema de tratamiento de la invención,
- 35 - las figuras 6A y 6B representan respectivamente dos variantes de realización de la superficie superior de la caja implantable del sistema de tratamiento de la invención,
- la figura 7 es una vista esquemática en sección de un sistema de tratamiento de la visión conforme a la invención, implantada en el cráneo de un paciente para estimular el córtex cerebral visual de un paciente.
- 40 - la figura 8 es una vista esquemática posterior del cráneo de un paciente equipado con un sistema de tratamiento de la visión conforme a la invención,
- 45 - las figuras 9 y 10 son unas vistas respectivamente externa e interna de un ejemplo de realización de un sistema de tratamiento de la visión conforme a la invención.

50 La presente invención propone un nuevo enfoque de tratamiento de las capacidades sensoriales de los pacientes. Las figuras 1 a 6B describen un ejemplo de aplicación del objeto de la invención al tratamiento de la audición como capacidad sensorial y en particular de la sordera en pacientes que padecen sordera neurosensorial y/o transmisiva. Este nuevo enfoque consiste, como se esquematiza en las figuras 1 y 2, en una estimulación ultrasónica del córtex auditivo primario del cerebro B de un paciente por medio de un sistema de tratamiento 1 implantable en el cráneo C del paciente de manera subcutánea y que comprende un dispositivo de estimulación ultrasónica 3 apto para emitir unas ondas ultrasónicas U focalizadas en la zona de la circunvolución de Heschel (BA41) y/o del plano temporal (BA42) que forman el córtex auditivo primario del cerebro B humano. Las ondas ultrasónicas U emitidas son unas ondas pulsadas, moduladas por un conversor electrónico del dispositivo de estimulación ultrasónica 3 en función de una señal sensorial y más precisamente de los sonidos S exteriores por ejemplo, percibidos por lo menos por un sensor tal como un micrófono 6 unido a dicho dispositivo de estimulación ultrasónica 3.

60 El sistema de tratamiento de la sordera 1 de la invención comprende, como se representa en las figuras 2 a 4, un soporte tal como una caja 2 de implantación en el cráneo C del paciente, en particular en un orificio de trépano realizado a la derecha de la zona del cerebro B que forma el córtex auditivo primario. Esta caja 2 puede ser de cualquier forma, en particular de sección circular o rectangular. Ventajosamente, la caja 2 se realiza de un material no ferromagnético para asegurar una compatibilidad IRM (Procesado de imágenes por Resonancia Magnética).  
65 Comprende una pared superior o externa 21 y una pared inferior o interna 22, ambas unidas por una pared periférica 23 y unos medios de fijación 24 de la caja 2 en el cráneo del paciente. Estos medios de fijación 24 pueden consistir

en patas de fijación 25 que se extienden en los lados de la pared superior 21 de la caja 2 y en las que son insertados unos tornillos tal como se representa en las figuras 6A y 6B, o también en unos surcos de atornillado en la superficie externa de la pared periférica 23 para permitir un atornillado de la caja 2 en el orificio de trépano del cráneo. En la posición fijada, la caja 2 atraviesa completamente el cráneo C para desembocar directamente por su pared inferior 22 sobre el cerebro B, como se ilustra en las figuras 3 y 4.

En el interior de la caja 2 se coloca un dispositivo 3 de estimulación ultrasónica. Este dispositivo de estimulación ultrasónica 3 comprende por lo menos uno, y preferentemente una pluralidad de transductores ultrasónicos 4 montados y orientados en la caja 2 para emitir unas ondas ultrasónicas 5 pulsadas a través de la pared inferior 22 de la caja 2 para generar una despolarización neuronal y por lo tanto una actividad cerebral en el córtex auditivo primario en función de los sonidos ambientales S percibidos por el o los micrófonos 6. Como se ha explicado anteriormente, el dispositivo de estimulación ultrasónica 3 comprende unos medios para emitir unas ondas ultrasónicas focalizadas U a través de la pared inferior 22 de la caja 2, sin atravesar el cráneo C en dirección de una zona determinada del córtex auditivo primario del cerebro del paciente. La pared inferior 22 está por lo tanto realizada de un material permeable a las ondas ultrasónicas.

Preferentemente, como se representa en la figura 5A, la pared inferior 22 de la caja 2 está formada totalmente o por lo menos parcialmente por unos microtransductores ultrasónicos 4 que cubren por lo menos el 50% de la superficie de dicha pared inferior 22 de la caja 2.

La pared inferior 22 de la caja 2 puede, en un modo de realización de la invención, comprender una superficie externa recubierta de un material flexible de grosor variable con el fin de procurar una interfaz de contacto continuo con el cerebro o la duramadre en el cráneo C de paciente y así facilitar la propagación de las ondas ultrasónicas U en el cerebro B. La pared inferior 22 de la caja 2 está realizada de un material biocompatible, teniendo en cuenta su implantación en el interior del cráneo C.

Según la invención, los transductores ultrasónicos 4 se pueden seleccionar entre unos elementos piezocompuestos, piezocerámicos, unos elementos ultrasónicos capacitivos (CMUT), unos elementos de polifluoruro de vinilideno (PVCF), u otros aptos para emitir unas ondas ultrasónicas pulsadas.

Las ondas ultrasónicas U emitidas por los transductores dispuestos en la caja son unas ondas ultrasónicas pulsadas que están focalizadas en dirección del córtex auditivo primario (zonas BA41, BA42) del cerebro para modular específica y selectivamente sobre una zona de muy baja superficie la actividad del cerebro. Las ondas ultrasónicas focalizadas U alcanzan así directamente esta zona del cerebro B sin atravesar el cráneo C, en la medida en la que la pared inferior 22 de la caja 2 que es atravesada por las ondas ultrasónicas está en contacto con el cerebro B. La frecuencia de emisión de las ondas ultrasónicas por el dispositivo de la invención es preferentemente del orden de 200 KHz a 10 MHz.

Este intervalo de frecuencia está particularmente adaptado y es necesario para adaptar los parámetros de emisión y de tratamiento del sistema 1 de la invención a cualquier paciente y a cualquier configuración anatómica, y en particular, para permitir una orientación correcta del haz de ultrasonidos y de la focalización de este haz durante el tratamiento, haciendo variar la diferencia de fase entre los emisores, añadiendo unos filtros, unas lentes acústicas o una combinación de estos medios.

En el ejemplo ilustrado en los dibujos, el dispositivo de estimulación ultrasónica 3 está colocado en el interior de un soporte que se presenta en forma de una caja 2 equipada con medios de fijación 25 en el cráneo del paciente. Se señala que puede ser considerado disponer el dispositivo de estimulación ultrasónica 3 en el interior de un soporte realizado en forma de una membrana insertada en el interior de un cráneo C y que comprende una cara interna a través de la cual las ondas ultrasónicas son emitidas y están en contacto con el cerebro o la duramadre.

El dispositivo de estimulación ultrasónica 3 comprende también por lo menos un micrófono 6 adaptado para captar los sonidos ambientales audibles en el entorno directo del paciente implantado. Este micrófono 6 puede estar, según una primera forma preferida de realización, posicionado en la pared superior 21 de la caja 2 como se representa en la figura 6A. Llegado el caso, como se representa en la figura 6B, se pueden utilizar una multiplicidad de micrófonos 6 para captar con cada micrófono 6 un intervalo determinado de longitudes de ondas sonoras.

Se puede considerar también en caso de micrófono único 6, separar el micrófono 6 de la caja 2, en particular para posicionarlo en el pabellón auditivo del paciente y transmitir las informaciones de manera cableada o inalámbrica a la caja 2 implantada en el cráneo C del paciente. De la misma manera, se pueden también utilizar dos micrófonos 6 dispuestos cada uno en un pabellón auditivo del paciente para realizar un registro estéreo de los sonidos S ambientales.

El o los micrófonos 6 son conectados en el interior de la caja 2 a un conversor electrónico 7 de decodificación de los sonidos percibidos S en señales electrónicas de control de los transductores ultrasónicos 4. Así, las ondas ultrasónicas U emitidas por los transductores ultrasónicos 4 forman, a través del conversor, unas señales ultrasónicas de imágenes de los sonidos S captados por el o los micrófonos 6.

Se desprende de la descripción anterior que el conversor electrónico 7 está unido en entrada al micrófono 6 para asegurar la conversión de los sonidos captados por el micrófono 6, en señales de control de los transductores ultrasónicos 4. Por supuesto, el conversor electrónico 7 puede asegurar la conversión de sonidos, no captados por un micrófono, sino generados por un sistema de simulación integrado o separado con respecto al dispositivo de estimulación 3. Según este ejemplo de realización, el conversor electrónico 7 está unido en la entrada, al sistema de simulación, para convertir las señales sonoras simuladas en señales de control de los transductores ultrasónicos 4.

En un modo de realización, la información auditiva puede provenir directamente de datos informatizados que provienen de ficheros informáticos, sin necesidad de sistema de detección auditiva (micrófono). Esto permite aportar, de manera real, al cerebro, una información sensorial informatizada totalmente virtual. Dichos ficheros informáticos pueden ser almacenados en un teléfono móvil o ser recibidos directamente por internet en tiempo real en este teléfono móvil. Así, el conversor electrónico 7 está conectado en la entrada a un sistema de suministro de una información sensorial informatizada, que proviene de un aparato distante o almacenada en dicho sistema.

Este conversor electrónico 7 puede ser ventajosamente realizado en forma de un circuito integrado y/o de una tarjeta electrónica que comprende por lo menos un microprocesador y los componentes de conversión de señales del o de los micrófonos 6 en señales de dirección de los transductores ultrasónicos 4. En este caso, la tarjeta electrónica forma una inteligencia de control del sistema de tratamiento y puede también soportar cualquier otra función de ajuste y de control del sistema de tratamiento 1 y de estos componentes.

En particular, el sistema de tratamiento 1 de la invención comprende también unos medios de control del dispositivo de estimulación ultrasónica 3. Estos medios de control y ajuste se pueden realizar en la tarjeta electrónica antes citada y comprender unos medios de comunicación cableada o inalámbrica con un dispositivo de control externo tal como un mando a distancia que interactúa con el dispositivo de estimulación ultrasónica para permitir la puesta en funcionamiento y el apagado de los micrófonos 6, el conversor y los transductores 4. Los medios de ajuste y de control pueden también comprender un dispositivo de control externo, por ejemplo un monitor, conectable al dispositivo de estimulación ultrasónica 3 a través de la piel P del cráneo C por un conector transdérmico colocado en la pared superior 21 de la caja 2.

Se puede considerar también un control y ajuste del sistema de tratamiento 1 a través de un teléfono móvil y una aplicación informática registrada en éste, una memoria ROM de éste y que permite el ajuste y el control del sistema de tratamiento inalámbrico, por ejemplo según los protocolos de comunicación definidos por el grupo IEEE 802.11 (ISO/CEI 8802-11), más conocido bajo la contracción "Wifi", o también del grupo IEEE 802.15, también más conocido bajo el nombre inglés de "Bluetooth".

El sistema de tratamiento 1 de sordera de la invención comprende finalmente unos medios 8 de alimentación eléctrica del dispositivo de estimulación ultrasónica, unos micrófonos, unos transductores ultrasónicos 4 y unos medios de control de este dispositivo. De manera clásica, estos medios de alimentación eléctrica 8 pueden consistir en unas baterías de acumulador dispuestas en la caja 2 o también en una batería subcutánea implantada debajo de la piel del cráneo o también a distancia de la cabeza del paciente, debajo de la piel de éste por ejemplo en la región torácica, como se realiza habitualmente en materia de cirugía del corazón para la implantación de marcapasos. Llegado el caso, dicha batería puede entonces ser cargada por un sistema de carga externa tal como un sistema magnético.

Es asimismo posible prever, como se representa en la figura 6B, un interruptor de parada de urgencia 9 directamente en la pared superior 21 de la caja 2 al nivel de la superficie del cráneo del paciente.

Preferentemente, el sistema de tratamiento 1 de la invención es compatible con unos análisis por procesamiento de imágenes de resonancia magnética. Ésta es la razón por la cual la caja 2, pero también todos los transductores ultrasónicos 4, el o los micrófonos 6, el conversor y otros medios de control y de alimentación están preferentemente constituidos por materiales no ferromagnéticos.

Según un modo de realización preferido del sistema de tratamiento 1 de la invención, éste comprende unos medios de focalización y de orientación de las ondas ultrasónicas U emitidas en dirección de la zona del córtex auditivo primaria considerada. Pueden, por ejemplo, resultar de una focalización dinámica (beam steering) jugando con la diferencia de fase entre emisores, añadiendo filtros, condensadores, lentes o una combinación de estos medios.

Pueden, por ejemplo, resultar de una geometría particular de la fase de emisión de los transductores ultrasónicos 4, en particular de una concavidad particular de esta cara de emisión o de la pared inferior 22 de la caja 2 que lleva estos transductores ultrasónicos 4.

Estos medios de focalización y de orientación variables de las ondas ultrasónicas U pueden también comprender unos medios electrónicos de barrido de una o varias zonas del córtex auditivo del cerebro B del paciente por las ondas ultrasónicas U emitidas por los transductores ultrasónicos.



En otro modo de realización del sistema de tratamiento 1 de la invención representado en la figura 4, el sistema de tratamiento 1 puede comprender por lo menos un emisor ultrasónico adicional 10 colocado en el grosor de la caja 2 para inducir y transmitir una vibración ósea del cráneo. Dicho emisor ultrasónico adicional 10, pegado por ejemplo como se representa en la figura 4 sobre la pared periférica 23 de la caja 2, puede resultar particularmente útil en casos de sordera transmisiva pura o mezclada con una sordera neurosensorial. En este modo de realización, el elemento ultrasónico adicional 10 está él también dirigido entonces por el conversor electrónico en la caja 2.

En otro modo de realización representado en la figura 5B, el sistema de tratamiento 1 puede comprender además unos electrodos de contacto 11 en la pared inferior 22 de la caja 2, por ejemplo a ambos lados de los transductores ultrasónicos 4 o en el seno mismo de los emisores ultrasónicos para controlar la actividad cerebral eléctrica y asegurar la prevención de cualquier evento epiléptico.

En este caso, el control de la señal eléctrica cortical se efectúa por medio de los electrodos 11 conectados a una tarjeta electrónica de control colocada en la caja 2, y preferentemente integrada o asociada al conversor para formar la inteligencia de dirección del sistema de tratamiento 1. En caso de señal anormal epileptogénica, los parámetros de emisión ultrasónica se pueden detener automáticamente por razones de seguridad o modificarse para emitir una señal ultrasónica inhibidora.

El sistema 1 de tratamiento de la sordera de la invención permite así la estimulación directa y la neuromodulación de la actividad cerebral del córtex auditivo primario del cerebro B de un paciente que padece sordera por emisión de ondas ultrasónicas U focalizadas y pulsadas en una superficie muy localizada de  $1 \text{ mm}^2$  aproximadamente, del córtex auditivo primario del cerebro B del paciente. Dicha modulación del córtex auditivo primario resulta de la transmisión de ondas ultrasónicas U imágenes de los sonidos ambientales S percibidos por los micrófonos 6 del sistema de tratamiento 1 y permiten así tratar de manera sensible las patologías de sordera neurosensorial en los pacientes que la padecen.

El sistema de tratamiento 1 de la invención permite también controlar la actividad cerebral B del paciente tratado durante el tratamiento por medio de electrodos de contacto 11 y así ajustar la potencia de las ondas ultrasónicas U transmitidas y prevenir cualquier evento epiléptico. Se controla así ventajosamente de forma continua la actividad eléctrica cerebral en la zona de emisión ultrasónica del córtex considerada.

El sistema de tratamiento 1 de la invención permite también controlar la difusión de las ondas ultrasónicas en el cerebro B del paciente tratado antes y durante el tratamiento por grabación de las ondas ultrasónicas reflejadas reenviadas por el cerebro, con el fin de conocer el índice de atenuación acústica del cerebro del paciente, detectar eventuales modificaciones estructurales del tejido, detectar eventuales modificaciones de la perfusión cerebral para modular y ajustar lo mejor posible la intensidad de las ondas emitidas.

El sistema de tratamiento de la sordera de la invención proporciona una solución nueva de tratamiento de la sordera respetando la somatotopía del cerebro de los pacientes sin presentar los inconvenientes de los implantes de tratamiento conocidos actualmente, y proporcionando una mayor flexibilidad y precisión de tratamiento sin tocar al aparato auditivo natural defectuoso del paciente.

Conviene, por otro lado, señalar que un sistema de tratamiento análogo al de la invención se puede considerar para estimular el córtex cerebral visual. En este caso, la estructura del sistema de tratamiento difiere entonces esencialmente de la del sistema de la invención en que los micrófonos son reemplazados por lo menos por un dispositivo de adquisición de imágenes, por ejemplo una microcámara, conectada al dispositivo de control cuyo conversor interno convierte la señal de la imagen que proviene de este dispositivo de adquisición en señal de modulación y de control de los emisores ultrasónicos que focalizan sus ondas en dirección del córtex cerebral visual.

Las figuras 8 a 10 ilustran esta otra aplicación preferida del objeto de la invención al tratamiento de la vista como capacidad sensorial de un paciente. Según esta aplicación, el dispositivo de estimulación ultrasónica 3 comprende todas las características técnicas descritas en relación con la aplicación al tratamiento de la sordera, pero aplicadas al tratamiento de la visión.

Según esta aplicación, el dispositivo de estimulación ultrasónica 3 comprende dos cajas implantables  $2_1$ , en las que están montados los transductores ultrasónicos 4. Cada caja implantable  $2_1$  está provista de un ala semirrígida  $2_2$ , de forma cóncava adaptada para la estimulación del córtex cerebral visual medio como aparece en la figura 7. La caja  $2_1$  y el ala semirrígida  $2_2$ , presentan una cara interna  $2a$  a través de la cual se emiten las ondas ultrasónicas focalizadas, generadas por unos transductores ultrasónicos 4 montados en la caja  $2_1$  y el ala semirrígida  $2_2$ . Dicha caja  $6_1$  está implantada en un orificio de craniectomía previamente formado en la caja craneal del paciente a la derecha de la zona del córtex visual primario del cerebro a tratar. El ala semirrígida  $2_2$  se desliza entre los hemisferios después de la apertura de la duramadre. La caja  $2_1$  está equipada con medios de fijación 24 sobre el cráneo del paciente.

Como se explica en relación con las figuras 1 a 6B, los transductores ultrasónicos 4 están distribuidos en la cara interna  $2a$  de las cajas implantables para emitir unas ondas ultrasónicas focalizadas cuya frecuencia está

comprendida entre 200 KHz y 10 MHz. Las ondas ultrasónicas son focalizadas en una zona específica de pequeña superficie del córtex visual primario, por ejemplo una superficie de aproximadamente  $1 \text{ mm}^2$  del córtex visual primario, con el fin de activar este córtex visual de manera muy selectiva permitiendo al mismo tiempo respetar la somatotopía del cerebro. Como se ha explicado anteriormente, la focalización de las ondas ultrasónicas se puede realizar de manera dinámica por medios electrónicos de barrido de una o varias zonas diferentes del córtex visual a tratar, de manera simultánea o consecutiva, por las ondas ultrasónicas emitidas.

Por otra parte, para ajustar la potencia de las ondas ultrasónicas transmitidas y prevenir cualquier evento epiléptico, se prevé controlar de forma continua la actividad cerebral en la zona de emisión ultrasónica del córtex visual considerado.

Los transductores ultrasónicos 4 son dirigidos como se ha explicado anteriormente, por el conversor electrónico 7, de manera que las señales ultrasónicas focalizadas U sean una imagen sensorial, a saber una señal visual en la aplicación considerada. Dicha señal visual es bien captada por un sensor  $6_1$ , tal como un sistema de adquisición de imágenes, o generada por un sistema de suministro de una información sensorial informatizada, totalmente virtual. En el ejemplo ilustrado en la figura 7, el sistema de adquisición de imágenes  $6_1$  comprende por lo menos una cámara para tomar imágenes en el entorno del paciente. La cámara está conectada en la entrada al conversor electrónico 7 adaptado para descodificar y tratar la información visual percibida por la cámara y transformarla en señales de control para los transductores ultrasónicos 4.

En un modo de realización, la información visual puede proceder directamente de datos informatizados procedentes de ficheros informáticos, sin necesidad de sistema de detección visual (cámara). Esto permite aportar, de manera real, al cerebro, una información sensorial informatizada totalmente virtual. Dichos ficheros informáticos pueden ser almacenados en un teléfono móvil o ser recibidos directamente por internet en tiempo real en este teléfono móvil. Así, el conversor electrónico 7 está conectado en la entrada, a un sistema de suministro de una información sensorial informatizada, que procede de un aparato distante, o almacenada en dicho sistema.

Según una variante de realización, el conversor electrónico 7 comprende unos medios de comunicación cableada o inalámbrica, con el dispositivo de estimulación ultrasónica 3 y en particular, con las dos cajas implantables  $2_1$ . Por ejemplo, la cámara  $6_1$  puede estar integrada en unas gafas L que llevan también el conversor electrónico 7.

El sistema de tratamiento 1 según la invención comprende también unos medios de control del dispositivo de estimulación ultrasónica 3 que permite el encendido y el apagado del dispositivo de estimulación ultrasónica 3. Como se ha indicado anteriormente, estos medios de control se pueden realizar de diferentes maneras, como por ejemplo, con la ayuda de un sistema de control externo conectado al dispositivo de estimulación ultrasónica 3, a través de la piel del cráneo C o con la ayuda de una transmisión inalámbrica.

El sistema de tratamiento 1 de la visión comprende, por supuesto, unos medios 8 de alimentación eléctrica del dispositivo de estimulación ultrasónica 3, de la cámara y del conversor electrónico 7. De manera clásica, estos medios de alimentación eléctrica 8 pueden consistir en acumuladores de energía dispuestos en las cajas 2 o también por una batería subcutánea implantada debajo de la piel del cráneo o a distancia de la cabeza del paciente. Dicha batería puede también ser cargada por un sistema de carga externo, tal como un sistema magnético.

El sistema de tratamiento 1 de la invención permite también controlar la actividad cerebral del cerebro B del paciente tratado durante el tratamiento por medio de electrodos de contacto 11 y así ajustar la potencia de las ondas ultrasónicas U transmitidas y prevenir cualquier evento epiléptico. Se controla así ventajosamente de forma continua la actividad eléctrica cerebral en la zona de emisión ultrasónica del córtex considerado.

El sistema de tratamiento 1 de la invención permite también controlar la difusión de las ondas ultrasónicas en el cerebro B del paciente tratado antes y durante el tratamiento por grabación de las ondas ultrasónicas reflejadas reenviadas por el cerebro, con el fin de conocer el índice de atenuación acústico del cerebro del paciente, detectar eventuales modificaciones estructurales del tejido, detectar eventuales modificaciones de la perfusión cerebral para modular y ajustar lo mejor posible la intensidad de las ondas emitidas.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Sistema (1) para tratar por lo menos una capacidad sensorial de una persona, que comprende un dispositivo de estimulación que comprende un conversor electrónico (7) de una señal sensorial en señales electrónicas de control de por lo menos un transductor para emitir unas señales de imágenes de la señal sensorial, siendo el dispositivo de estimulación un dispositivo de estimulación ultrasónica (3) directa del córtex sensorial del cerebro (B) del paciente, comprendiendo el dispositivo de estimulación ultrasónica:
- 10 - por lo menos un soporte (2,2<sub>1</sub>) implantable en el cráneo (C) del paciente y que comprende por lo menos una pared interna (22);
- caracterizado por que el dispositivo de estimulación ultrasónica comprende
- 15 - por lo menos un transductor ultrasónico (4) llevado por el soporte (2) y que comprende medios para emitir unas ondas ultrasónicas focalizadas (U) a través de la pared interna (22) del soporte, sin atravesar el cráneo (C) en dirección de una zona determinada del córtex sensorial del cerebro (B) del paciente, para generar una modulación de la actividad cerebral en este córtex, siendo este transductor ultrasónico (4) dirigido por el conversor electrónico para emitir unas señales ultrasónicas focalizadas (U), imágenes de la señal sensorial.
- 20 2. Sistema de tratamiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el conversor electrónico (7) está conectado en la entrada a por lo menos un sensor (6, 6<sub>1</sub>) adaptado para captar una señal sensorial (5) presente en el entorno de la persona.
- 25 3. Sistema de tratamiento según la reivindicación 2, caracterizado por que el sensor (6) es un micrófono adaptado para captar los sonidos ambientales, y por que el transductor ultrasónico (4) focaliza las ondas ultrasónicas en dirección de una zona determinada del córtex auditivo primario del cerebro (B) del paciente.
- 30 4. Sistema de tratamiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el soporte comprende una caja (2) equipada con medios de fijación (24) en el cráneo del paciente y preferentemente en un orificio de trépano, comprendiendo la caja (2) una pared externa (21) conectada a la pared interna (22) por medio de una pared periférica (23).
- 35 5. Sistema de tratamiento según la reivindicación 2, caracterizado por que el sensor (6<sub>1</sub>) es un sistema de adquisición de imágenes, y por que el transductor ultrasónico (4) focaliza las ondas ultrasónicas en dirección de una zona determinada del córtex cerebral visual del paciente.
- 40 6. Sistema de tratamiento según la reivindicación 1 o 5, caracterizado por que el dispositivo de estimulación ultrasónica (3) comprende dos cajas implantables (2<sub>1</sub>) en las que están montados los transductores ultrasónicos (4), presentando cada caja implantable (2<sub>1</sub>) una cara interna a través de la cual se emiten las ondas ultrasónicas focalizadas, estando cada caja implantable provista de un ala semirrígida (2<sub>2</sub>) cóncava que presenta una cara interna que prolonga la cara interna de la caja y a través de la cual se emiten también las ondas ultrasónicas focalizadas.
- 45 7. Sistema (1) de tratamiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el dispositivo de estimulación ultrasónica (3) comprende unos medios de focalización y de orientación variable de las ondas ultrasónicas (U) emitidas en dirección a la zona del córtex sensorial considerada.
- 50 8. Sistema (1) de tratamiento según la reivindicación 7, caracterizado por que los medios de focalización y de orientación de las ondas ultrasónicas (3) comprenden unos medios electrónicos de barrido de por lo menos una zona del córtex sensorial a tratar por las ondas ultrasónicas (U) emitidas.
- 55 9. Sistema (1) de tratamiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que la pared inferior (22) del soporte (2) comprende una superficie externa recubierta de un material flexible de grosor variable para procurar una interfaz de contacto continuo con el cerebro (B) o la duramadre y facilitar la propagación de las ondas ultrasónicas (U) en el cerebro (B).
- 60 10. Sistema (1) de tratamiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que los medios de ajuste y de control comprenden un mando a distancia externo de control y dirección inalámbrico del dispositivo de estimulación ultrasónica.
- 65 11. Sistema (1) de tratamiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que los medios de ajuste y de control comprenden un dispositivo de control externo conectable al dispositivo de estimulación ultrasónica (3).
12. Sistema (1) de tratamiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que los medios de alimentación eléctrica (8) comprenden por lo menos una batería de acumulador dispuesta en la caja (2) o implantada de manera subcutánea en el cuerpo del paciente.

13. Sistema (1) de tratamiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende unos electrodos (11) a nivel de una superficie de contacto externa de la pared interna (22) de la caja (2) para controlar la actividad eléctrica cerebral y asegurar la prevención de cualquier evento epiléptico.
- 5 14. Sistema (1) de tratamiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende un interruptor de parada de urgencia (9) en la pared superior del soporte.
- 10 15. Sistema (1) de tratamiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el conversor electrónico (7) está conectado en entrada a un sistema de suministro de una información sensorial informatizada, almacenada en dicho sistema, o procedente de un aparato distante.

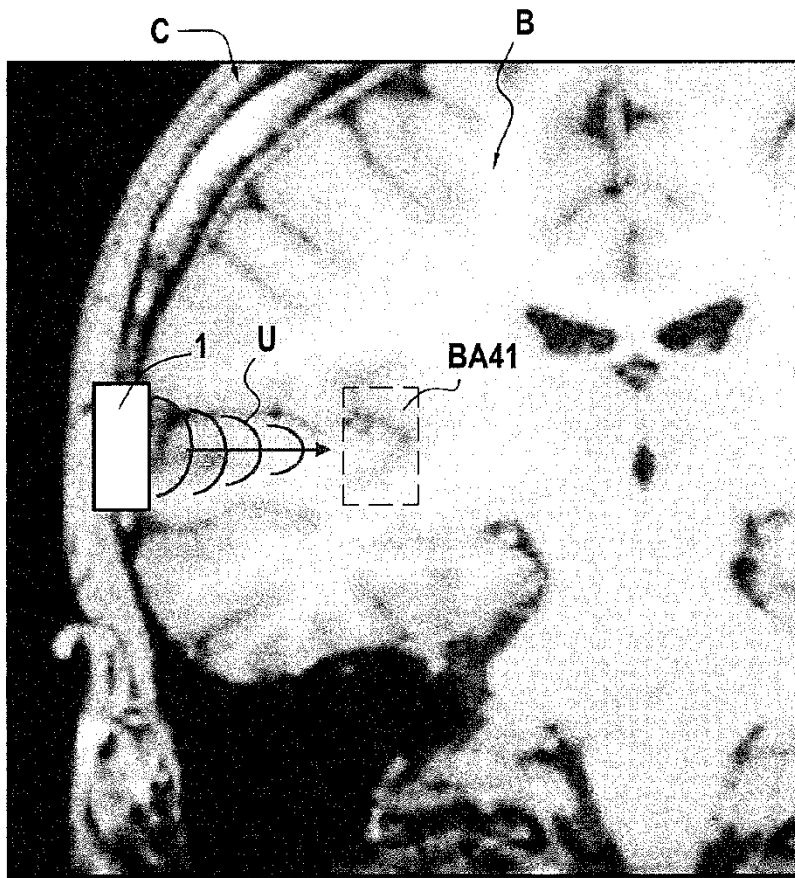


FIG.1

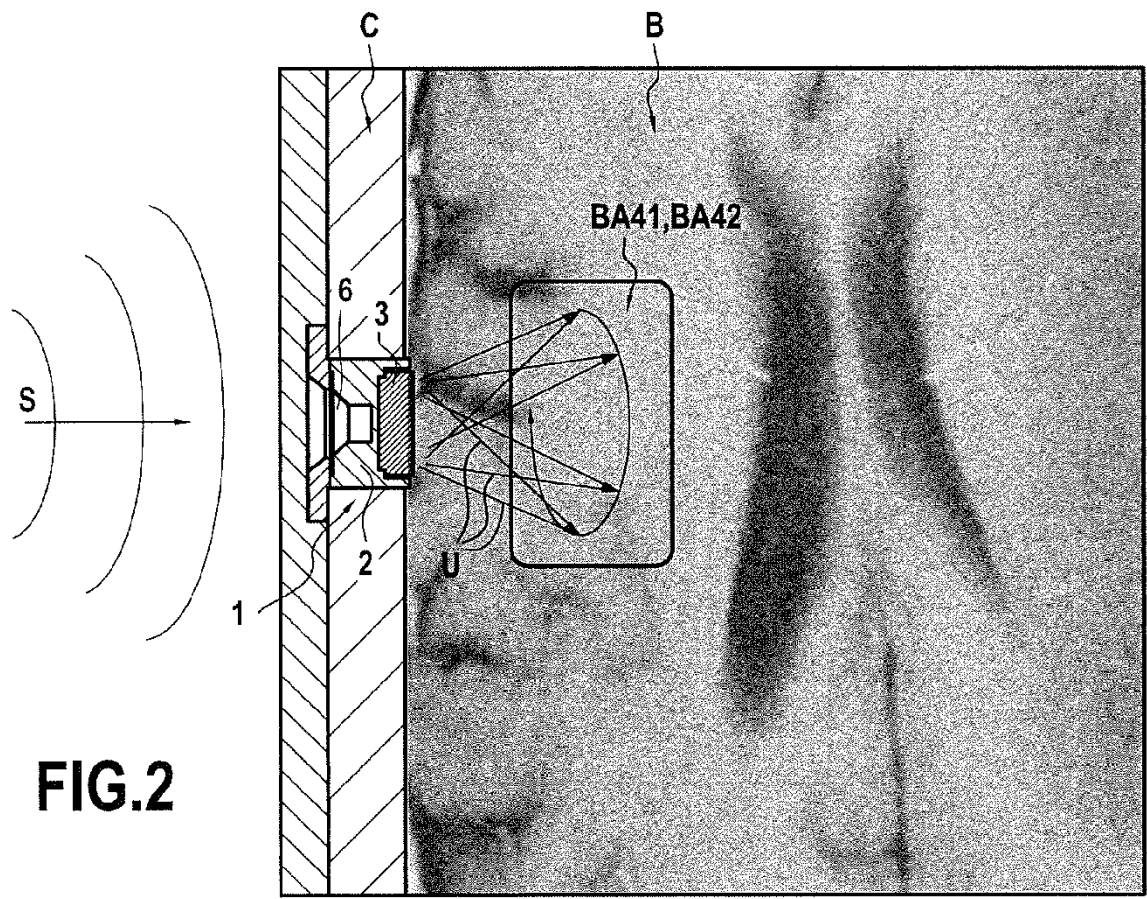
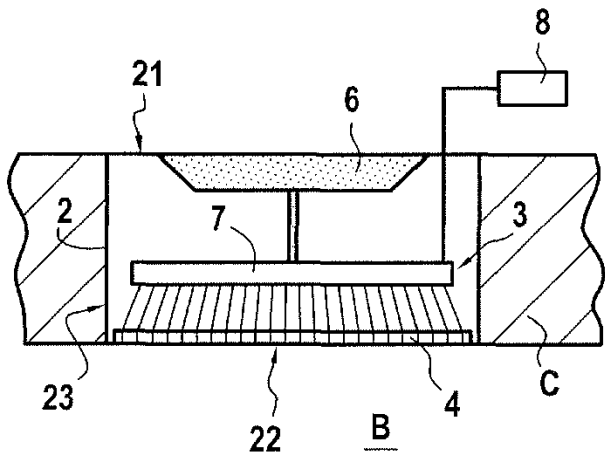
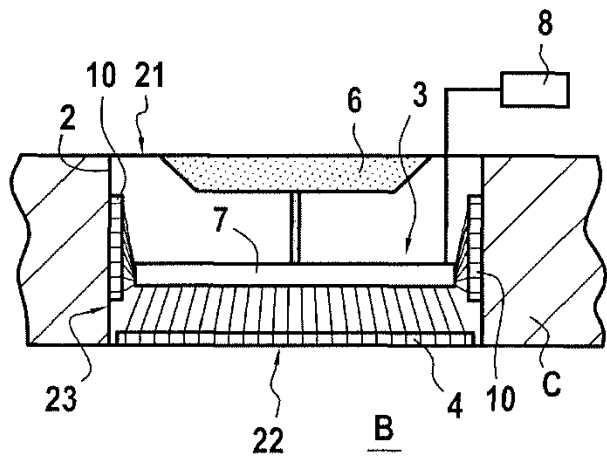


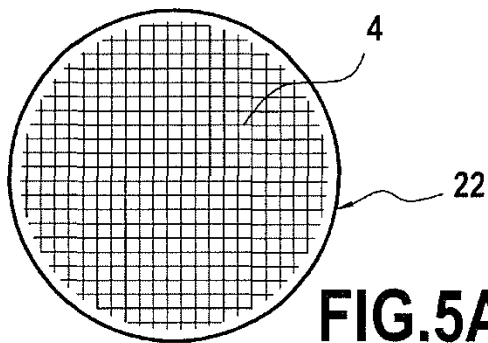
FIG.2



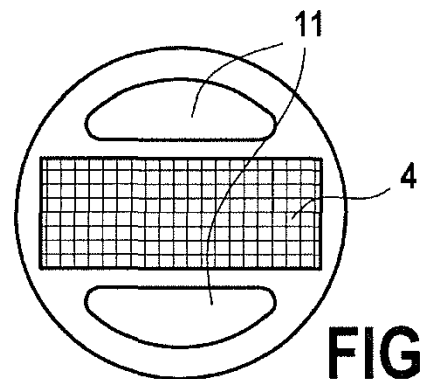
**FIG. 3**



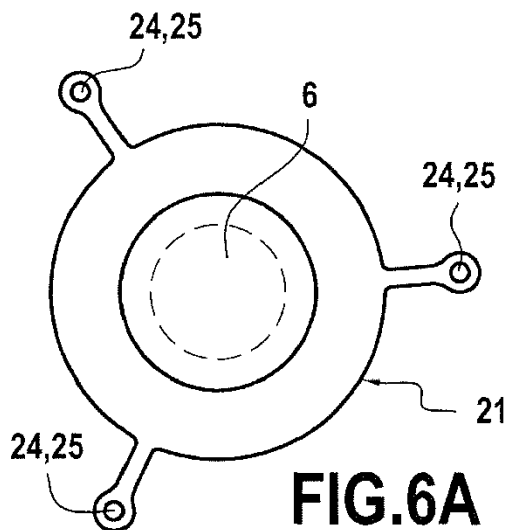
**FIG. 4**



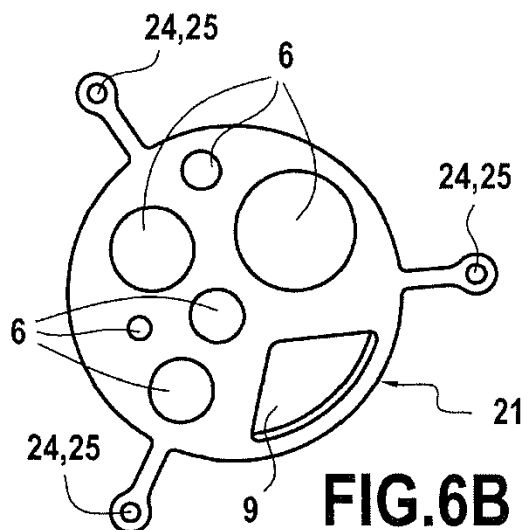
**FIG. 5A**



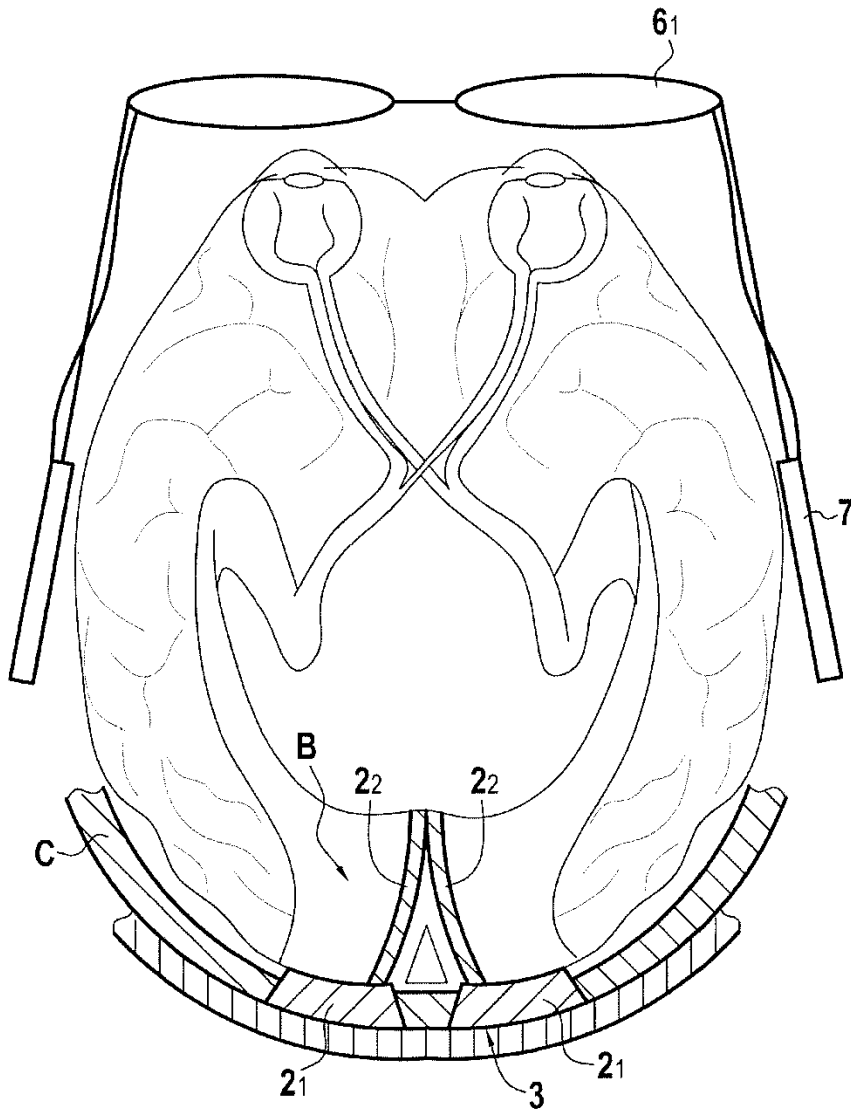
**FIG. 5B**



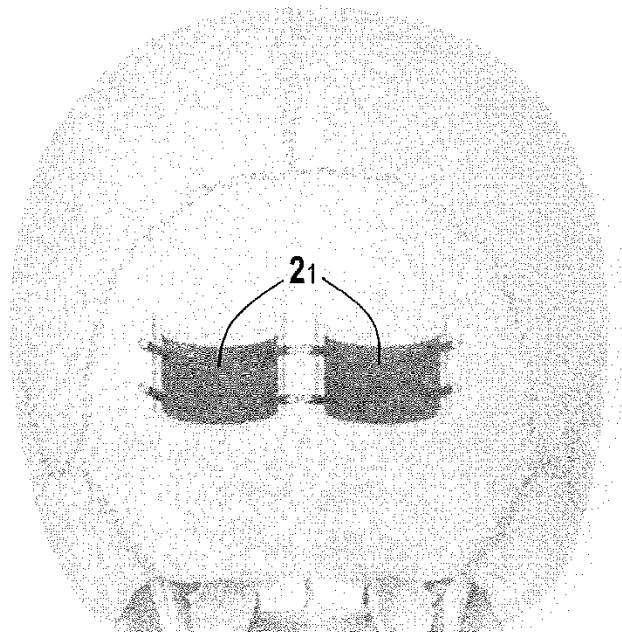
**FIG. 6A**



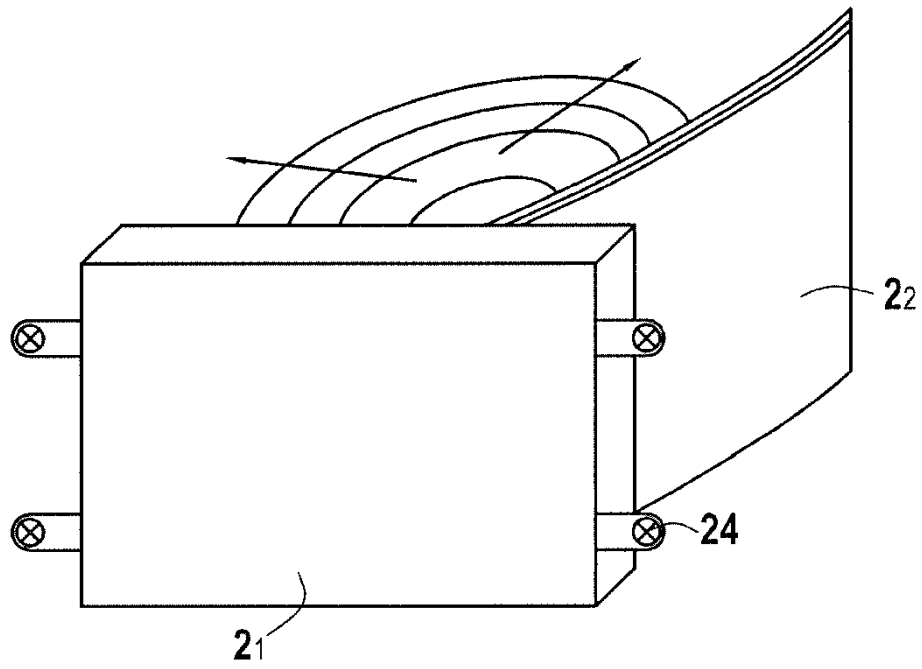
**FIG. 6B**



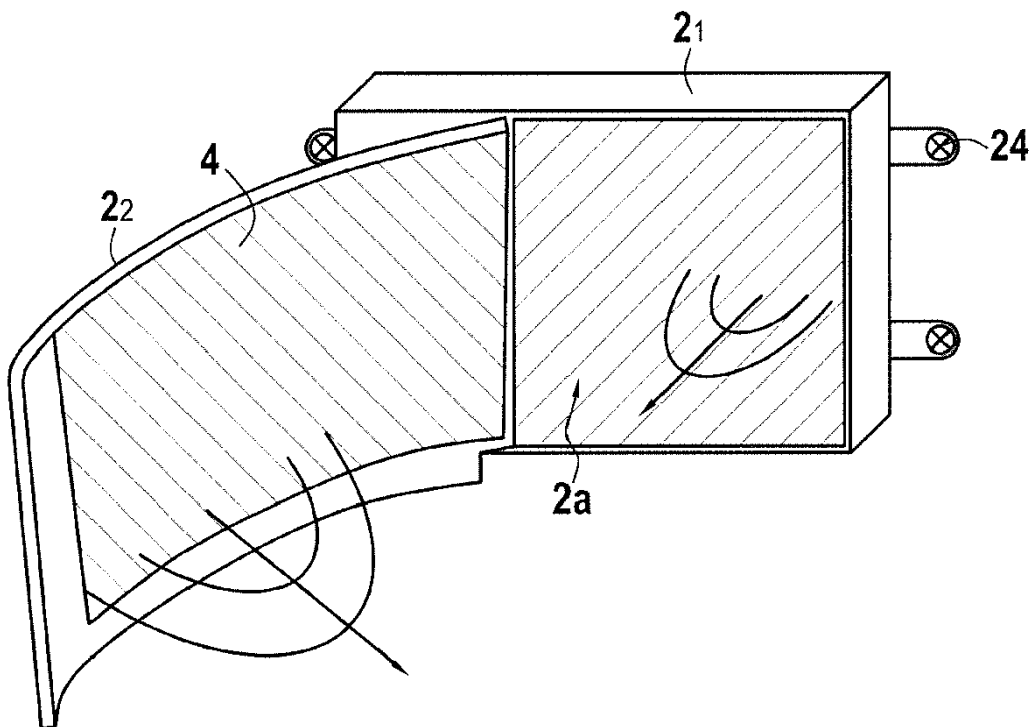
**FIG. 7**



**FIG. 8**



**FIG. 9**



**FIG. 10**