

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7237835号
(P7237835)

(45)発行日 令和5年3月13日(2023.3.13)

(24)登録日 令和5年3月3日(2023.3.3)

(51)国際特許分類 F I
A 6 1 N 7/00 (2006.01) A 6 1 N 7/00

請求項の数 6 (全30頁)

(21)出願番号	特願2019-532946(P2019-532946)	(73)特許権者	519214008 ブレインソニックス コーポレーション アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 4 0 3 , シャーマン オークス , サンス トーン プレイス 1 5 0 0 2
(86)(22)出願日	平成29年12月14日(2017.12.14)	(74)代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(65)公表番号	特表2020-501734(P2020-501734 A)	(74)代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(43)公表日	令和2年1月23日(2020.1.23)	(74)代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(86)国際出願番号	PCT/US2017/066532	(74)代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87)国際公開番号	WO2018/112269	(74)代理人	230113332 弁理士 山本 健策
(87)国際公開日	平成30年6月21日(2018.6.21)		
審査請求日	令和2年12月11日(2020.12.11)		
(31)優先権主張番号	62/434,744		
(32)優先日	平成28年12月15日(2016.12.15)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 低強度集束超音波脈動 (L I F U P) デバイスを使用する変性認知症の処置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

変性認知症を処置するための超音波デバイスであって、
超音波ビームを生成するためのトランスデューサと、

パルス繰り返し数、パルス持続時間、およびパルス列パターンをプログラムするプロセッサであって、前記プロセッサは、プログラムされたパルス列パターンで超音波ビームパルスを作成するように前記トランスデューサのアクティブ化を制御するように構成され、これにより、前記作成された超音波ビームパルスは、脳の標的面積内の星状細胞指を刺激し、前記標的面積内の間質腔におけるアミロイド前駆体タンパク質の除去を助長し、前記アミロイド前駆体タンパク質は、前記変性認知症に少なくとも部分的に応答する、プロセッサと

10

を備え、前記プロセッサは、脳の溶質廃棄に応答する対流プロセスを駆動する、ニューロンの天然に存在する深睡眠バースト周波数および後続の星状細胞活性化パターンをシミュレートするように、プログラムされたパルス繰り返し数で繰り返される複数のパルス群を生成するように前記トランスデューサのアクティブ化を制御するようにさらに構成され、前記複数のパルス群の各群は、前記超音波ビームパルスを含む、超音波デバイス。

【請求項 2】

前記超音波ビームパルスのプログラムされたパルス繰り返し数は、1 ~ 4 ヘルツである、請求項 1 に記載の超音波デバイス。

20

【請求項 3】

前記プロセッサはさらに、250ミリ秒(ms)～1,000msの期間によって分離された前記パルス群を含むパルス列を生成するように前記トランスデューサのアクティブ化を制御するように構成される、請求項1または2に記載の超音波デバイス。

【請求項 4】

前記プロセッサはさらに、0.2～5msのプログラムされたパルス持続時間の前記パルス群における前記パルスを生成するように前記トランスデューサのアクティブ化を制御するように構成される、請求項3に記載の超音波デバイス。

【請求項 5】

前記プロセッサはさらに、前記パルス群における前記パルス間に、約10msの期間を生成するように前記トランスデューサのアクティブ化を制御するように構成される、請求項3または4に記載の超音波デバイス。

10

【請求項 6】

前記プロセッサはさらに、約50msの持続時間にわたって前記パルス群のそれぞれを生成するように前記トランスデューサのアクティブ化を制御するように構成される、請求項3～5のいずれかに記載の超音波デバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

20

本願は、「TREATING DEGENERATIVE DEMENTIA USING LOW INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND PULSAT ION (LIFUP) DEVICE」と題する、2016年12月15日に出願された仮特許出願番号第62/434,744号に基づく優先権を主張しており、この仮特許出願は、その全体が参考として援用される。

【0002】

著作権の告示

本特許書類の開示の一部は、著作権保護を受ける事項を含む。著作権の所有者は、特許書類または特許開示の何人によるファクシミリ複製に対して反対しない。なぜなら、それは、米国特許商標庁の特許ファイルまたは記録に見られるからであるが、そうでなければ、なんであれ、すべての著作権の権利を保持する。

30

【0003】

技術分野

本技術は、低強度集束超音波脈動(LIFUP)を使用した変性認知症の処置に関する。

【背景技術】

【0004】

背景

異なる医学的状态を処置するために、超音波エネルギーが、使用される。処置の間、トランスデューサが、患者の中の処置区域または「標的」に超音波エネルギーを印加する。例えば、超音波エネルギーは、血餅に印加され、脳内の塞栓物を分解または除去し得る。当然ながら、他のタイプの障害もまた、超音波エネルギーを用いて処置され得る。例えば、他の精神障害、神経障害、および医学的障害を処置するために、超音波療法が、使用され得る。

40

【0005】

超音波療法は、複数の処置セッションにわたって同一の処置区域に超音波エネルギーを印加し得る。各処置セッションは、超音波を正確かつ繰り返し同一の処置区域に印加することが必要であり得る。磁気共鳴映像(MRI)機械が、脳または他の身体部分を最初に走査し、標的面積を位置特定し得る。超音波システムが、次いで、位置特定された標的面積上に超音波エネルギーを集束させるように調節される。超音波療法は、各セッションが、病院への通院および同一の標的面積を再度位置特定するためにMRI機械の使用を要求

50

するため、時間がかかり、かつ高価であり得る。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

詳細な説明

トランスデューサシステムは、低強度集束超音波脈動（LIFUP）を一意的な方法で使用し、アルツハイマー病、パーキンソン病認知症、前頭葉型認知症、および他の変性プロセスを含む、変性認知症に少なくとも部分的に応答すると考えられる、脳の間質腔内に蓄積し得る物質を除去する。

【0007】

変性認知症の1つの症状は、深睡眠の欠如である。深睡眠は、覚醒状態の間に脳の間質腔内に発現する有毒な副生成物の除去を助長し得る。深睡眠の間、間質腔は、開放し得る。脳内の星状細胞は、流体を間質腔に沿って移動させ、掃引されて除去されない場合、プラークに変化し得るアミロイド前駆体タンパク質を流し出す対流力を産出し得る、指状突起を含む。

【0008】

プラークを除去する対流力を提供する指様星状細胞突出部は、1秒あたり約1回の速度で活性化するニューロンによって励起されると考えられている。言い換えると、深睡眠の間、脳によって産出される1秒あたり約1～4サイクルの電波が、星状細胞の指状突起を刺激し、変性認知症に寄与するアミロイドプラークの蓄積を防止するために役立ち得る。

【0009】

トランスデューサシステムは、通常、深睡眠の間に産出され、間質腔を開放し、かつ認知症をもたらすアミロイドプラークを脳から流し出し得る星状細胞を刺激することに役立つ、同一の1～4ヘルツサイクルの超音波を生成してもよい。

【0010】

本超音波デバイスおよび手技は、脳組織を標的化し、かつ脳の溶質廃棄に応答する対流プロセスを駆動すると考えられる、ニューロンの天然に存在するバースト周波数ならびに後続の星状細胞活性化パターンに対応する周波数でそれを最適に刺激する、集束されかつ脈動する超音波を使用する。超音波処置は、間質腔開口部および睡眠の間に改良されるリンパ流によって引き起こされる溶質除去を、ソノリシスを用いて最適化するために、自然睡眠または鎮静下睡眠の間に適用されてもよい。

【0011】

超音波プローブが、最初に、解剖学的MRI画像を使用して、かつ撮像表面目印と関連されている個々の表面基準に基づいて照準されている、脳部位に共位置合わせされた機能画像を用いて標的化される。プローブのための頭皮場所および角度設定は、標準的な脳波図（EEG）設置技法におけるもののような標準的な表面測定技法を使用する、または随意に、MRIベースの光学追跡機器を使用する。MRIスキャナにおける間、標的化は、動脈スピン標識活性化パターンまたは随意に別の血中酸素濃度依存性（BOLD）プロトコルを使用して確認される。

【0012】

超音波療法は、脳の間質腔の最適な開放のために、患者の睡眠状態の間に適用されてもよい。一実施例では、ノルエピネフリンを遮断するために設計されたデクスメトミジンまたは他の薬品を使用して、鎮静作用が、得られる。ノルエピネフリン神経支配の遮断は、星状細胞を収縮させ、これはさらに、間質経路を開放し得る。

【0013】

一実施例では、パルス周波数は、睡眠状態の天然に存在する顕著な脳リズムに対応するような、1～4ヘルツであるであろう。食品医薬品局（FDA）の規制によって記載されるような最大電力設定が、利用されるであろう。1つの例示的療法は、1週間あたり2回の30～90分の処置を含んでもよく、患者が、限定ではないが、安静時脳ネットワーク（RBNS）およびモントリオール認知評価（MOCA）を含む反復可能な認知尺度の安

10

20

30

40

50

定化または改善を実証するまで継続してもよい。ブランク除去は、陽電子放出断層撮影（PET）走査および腰椎穿刺脳脊髄液（CSF）サンプリングが後に続くことができる。

【0014】

脳内の部位標的化は、患者毎の最も影響を及ぼされる認知領域に依存し得る。例えば、主に海馬に影響を及ぼす、顕著な健忘症候群を伴うアルツハイマー病に関して、側頭窓を通じた海馬が、標的化されてもよい。トランスデューサシステムは、他の変性認知症に関して、脳の他の面積を標的化してもよい。例えば、トランスデューサシステムは、言語機能と関連付けられる側頭葉の異なる面積に超音波を集束させてもよい。一実施例では、患者は、記憶および言語両方の喪失の兆候を示し得、超音波は、脳の両方の関連付けられる面積に印加されてもよい。

10

本発明は、例えば、以下を提供する。

（項目1）

変性認知症を処置するために超音波トランスデューサを動作させるための方法であって、トランスデューサを患者の頭部に取り付けるステップと、超音波ビームを、前記トランスデューサから前記患者の脳の中に指向するステップと、前記変性認知症に少なくとも部分的に関わる少なくとも部分的に反応する間質経路内に蓄積する物質の除去を助長するために、前記超音波ビームを前記脳の標的面積に集束させ、ステップと、を含む、方法。

（項目2）

前記脳の標的面積は、海馬を含み、前記変性認知症は、アルツハイマー病である、項目1に記載の方法。

20

（項目3）

脳組織を刺激するために、脳の溶質廃棄に反応する対流プロセスを駆動する、ニューロンの天然に存在する深睡眠バースト周波数および後続の星状細胞活性化パターンに対応する周波数で、前記超音波ビームを前記脳の中に放射するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

（項目4）

前記バースト周波数は、1～4ヘルツである、項目3に記載の方法。

（項目5）

間質腔開口部および睡眠の間に改良されるリンパ流によって引き起こされる溶質除去を、ソノリシスを用いて最適化するために、前記患者が睡眠している間、前記超音波ビームを前記標的面積に印加するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

30

（項目6）

ノルエピネフリン神経支配を遮断し、星状細胞を収縮させ、前記間質経路を開放するために、前記患者がデクスメトミジンを摂取した後、前記超音波ビームを前記標的面積に集束させるステップをさらに含む、項目5に記載の方法。

（項目7）

超音波ビームを、1平方センチメートル（ cm^2 ）あたり約650～10,000ミリワット（ mw ）の電力レベルで前記標的面積に印加するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

40

（項目8）

星状細胞指を刺激し、対流力を産出し、流体を前記間質腔に沿って移動させ、アミロイド前駆体タンパク質を流し出すために、前記超音波ビームを前記標的面積に印加するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

（項目9）

深睡眠の患者エピソードを刺激するために、前記超音波ビームを、約30～90分にわたって前記標的面積に印加するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

（項目10）

第1の記憶障害認知症と関連付けられる、前記脳の第1の標的面積を識別するステップ

50

と、

前記第 1 の記憶障害認知症を処置するために、前記超音波ビームを前記第 1 の標的面積に集束させるステップと、

第 2 の言語障害認知症と関連付けられる、前記脳の第 2 の標的面積を識別するステップと、

前記第 2 の言語障害認知症を処置するために、前記第 1 の標的面積の処置の後に、前記超音波ビームを前記第 2 の標的面積に集束させるステップと、

をさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 1)

前記超音波ビームを、前記脳の約 2 . 5 ~ 3 . 5 センチメートル (c m) 内側の標的面積に集束させるステップをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

10

(項目 1 2)

変性認知症を処置するための超音波デバイスであって、

超音波ビームを生成するための、トランスデューサと、

前記トランスデューサのアクティブ化を制御し、超音波ビームパルスを作成し、前記脳の標的面積内の星状細胞指を刺激し、前記変性認知症に少なくとも部分的に応答する、前記標的面積内の間質腔におけるアミロイド前駆体タンパク質の前記除去を助長する、プロセッサと、

を備える、超音波デバイス。

(項目 1 3)

20

前記プロセッサはさらに、脳の溶質廃棄に応答する対流プロセスを駆動する、ニューロンの天然に存在する深睡眠バースト周波数および後続の星状細胞活性化パターンを刺激するために、所定の周波数の前記超音波ビームパルスを生成するように構成される、項目 1 2 に記載の超音波デバイス。

(項目 1 4)

前記超音波ビームパルス繰り返し数は、1 ~ 4 ヘルツである、項目 1 2 に記載の超音波デバイス。

(項目 1 5)

前記プロセッサはさらに、250 ミリ秒 (m s) ~ 1 , 000 m s の期間によって分離されたパルスの群を含む、パルス列を生成するように構成される、項目 1 2 に記載の超音波デバイス。

30

(項目 1 6)

前記プロセッサはさらに、0 . 2 ~ 5 m s の持続時間のパルスの群における前記パルスを生成するように構成される、項目 1 5 に記載の超音波デバイス。

(項目 1 7)

前記プロセッサはさらに、パルスの群における前記パルス間に、約 10 m s の期間を生成するように構成される、項目 1 5 に記載の超音波デバイス。

(項目 1 8)

前記プロセッサはさらに、約 50 m s の持続時間にわたってパルスの群のそれぞれを生成するように構成される、項目 1 5 に記載の超音波デバイス。

40

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図 1 A】図 1 A は、変性認知症を処置するために使用される、集束超音波トランスデューサナビゲーションシステムである。

【0016】

【図 1 B】図 1 B は、海馬体および嗅内皮質に標的化されたトランスデューサシステムを示す。

【0017】

【図 1 C】図 1 C は、前頭前野脳領域に標的化されたトランスデューサシステムを示す。

【0018】

50

【図 1 D】図 1 D は、頭頂側頭接合部に標的化されたトランスデューサシステムを示す。

【 0 0 1 9 】

【図 1 E】図 1 E および 1 F は、変性認知症を処置するためのトランスデューサシステムによって使用される、例示的パルス波を示す。

【図 1 F】図 1 E および 1 F は、変性認知症を処置するためのトランスデューサシステムによって使用される、例示的パルス波を示す。

【 0 0 2 0 】

【図 1 G】図 1 G は、変性認知症を処置するために使用される、集束超音波トランスデューサナビゲーションシステムの斜視図である。

【 0 0 2 1 】

【図 1 H】図 1 H は、患者に超音波トランスデューサナビゲーションシステムを取り付けるために使用される、ストラップストラップの側面図である。

【 0 0 2 2 】

【図 2】図 2 は、超音波トランスデューサナビゲーションシステムの側面図である。

【 0 0 2 3 】

【図 3】図 3 は、上部調節アセンブリの部分側面断面図である。

【 0 0 2 4 】

【図 4】図 4 は、超音波トランスデューサナビゲーションシステムの正面断面図である。

【 0 0 2 5 】

【図 5】図 5 は、超音波トランスデューサナビゲーションシステムを整合させるために使用される、テンプレートの側面図である。

【 0 0 2 6 】

【図 6】図 6 は、図 5 のテンプレートを使用して作成される、基準マークを示す。

【 0 0 2 7 】

【図 7】図 7 は、患者に取り付けられた、超音波トランスデューサナビゲーションシステムの側面図である。

【 0 0 2 8 】

【図 8】図 8 は、下降された位置に示される、超音波トランスデューサナビゲーションシステムの正面断面図である。

【 0 0 2 9 】

【図 9】図 9 は、上昇された位置に示される、超音波トランスデューサナビゲーションシステムの正面断面図である。

【 0 0 3 0 】

【図 1 0】図 1 0 は、変性認知症を処置するために使用される、トランスデューサシステムの別のバージョンの正面図である。

【 0 0 3 1 】

【図 1 1】図 1 1 は、図 1 0 に示されるトランスデューサシステムの別の正面図である。

【 0 0 3 2 】

【図 1 2】図 1 2 は、図 1 0 に示されるトランスデューサシステムの側面図である。

【 0 0 3 3 】

【図 1 3】図 1 3 は、超音波トランスデューサナビゲーションシステムを制御するために使用される、コンピュータシステムを示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 4 】

変性認知症の経頭蓋超音波処置

図 1 A は、有毒であるとされ、かつ間質流の洗浄効果を妨害することによって付加的な沈着の付着を加速し得る、物質の細胞外沈着によって特徴付けられる、アルツハイマー病および他の神経変性状態等の変性認知症を処置するために使用される、トランスデューサナビゲーションシステム (T N S) 1 0 0 を示す。

【 0 0 3 5 】

10

20

30

40

50

図 1 B は、近心側頭葉を通した軸方向断面および海馬体ならびに嗅内皮質 3 4 に標的化された T N S 1 0 0 を示す。標的 3 4 は、表面から 3 . 5 ~ 5 c m の範囲内の側頭超音波窓の下方の深さにある。T N S 1 0 0 は、顕著な記憶喪失症状（健忘症候群）を伴うアルツハイマー病または他の変性状態を伴う患者のために、標的 3 4 上に超音波 3 0 を集束させてもよい。これらの場合は、近心側頭構造を阻害する、アミロイド沈着によって特徴付けられる。

【 0 0 3 6 】

図 1 C は、前頭前野領域 4 2 を通した軸方向断面を示す。標的 4 2 は、図 1 A および 1 B におけるものより浅い。ブロードマン領野 4 6 および 9 は、実行機能と関連付けられると考えられている。T N S 1 0 0 は、主として標的面積 4 2 に影響を及ぼす機能不全を伴う患者のために、前頭前野標的に 2 . 5 ~ 3 . 5 c m の範囲内で超音波 3 0 を集束させてもよい。

10

【 0 0 3 7 】

図 1 D は、アルツハイマー病（ロゴペニック型症候群）と関連付けられる言語障害を伴う患者と関連付けられる、頭頂側頭接合部面積を通した軸方向断面を示す。T N S 1 0 0 は、標的面積 4 4 に 2 . 5 ~ 3 . 5 c m の範囲内で超音波 3 0 を集束させてもよい。失語発話の限局化は、前頭弁蓋内のより前方で行われる。同様に、より吻側かつ前方の限局化が、すくみ足および運動変動を含む顕著な運動障害を有するパーキンソン病を伴う患者のために、使用される（ブロードマン領野 6 ）。

【 0 0 3 8 】

下記の説明は、アルツハイマー病の処置を指し得る。しかしながら、下記に説明されるシステムおよび方法は、アミロイドブラークと関連付けられる任意のタイプの変性認知症または任意の他の疾患のために使用され得ることを理解されたい。

20

【 0 0 3 9 】

上記に述べられるように、脳活動から結果として生じる有意量の細胞外排泄物は、血管周囲腔に沿って脳脊髄液（C S F）腔の中に、かつリンパ管に沿って外向きに延在する細胞外空間を通した対流によって除去されることが考えられる。酵素阻害剤を用いてアミロイドブラークの産生を遮断する、または抗体を用いたその破壊を加速するために設計された薬品の多数の試みは、これまでのところ、認知障害を逆行させることにおいては実を結んでいないが、認知低下の若干の減速が、認められている。失敗は、部分的に、全体的処置を使用して十分な安全性および精度を伴ってアミロイド沈着を粉砕するための潜在的な実行不可能性に起因している。

30

【 0 0 4 0 】

T N S 1 0 0 は、経頭蓋超音波を使用する、アルツハイマー病のための標的化されたアプローチを使用する。ソノリシスの最適用途は、アルツハイマー病に関連する脳液動態の脳生理学および病態生理学のある側面に影響を与える。影響を与えられた 1 つの因子は、アルツハイマー病患者における公知の徐波睡眠の欠如と、徐波睡眠の達成実行不可能性が間質液の流動を収縮させる方法とを含む。

【 0 0 4 1 】

T N S 1 0 0 によって脳 2 0 の標的面積に印加される超音波 3 0 は、要求に応じて徐波睡眠生理学を助長またはシミュレートし得、間質液対流の再確立のための経路を再度開放し得る。T N S 1 0 0 は、ブラークを直接粉砕するため、またはそれぞれ、図 1 C および 1 D に示される海馬 3 4、海馬傍回 3 6、ならびに他の標的面積 4 2 および 4 4 等の着目領域面積内の対流効果を強調するために細胞要素を刺激するために、安全かつ標的化された方法における超音波エネルギー 3 0 の送達を最適化する。

40

【 0 0 4 2 】

徐波睡眠は、頭皮上 E E G 記録を用いた 1 ~ 4 ヘルツ徐波によって特徴付けられ、殆ど観察可能ではない筋活動および低減された覚醒能力の状態である。微小電極記録が、1 ヘルツの周波数で繰り返される静穏期間が散在された、高周波数のニューロン発射のバーストを実証する。

50

【 0 0 4 3 】

ニューロンバーストは、星状細胞の糸状仮足における移動を誘起する、グルタミン酸を放出する。後者は、対流力または間質腔の成形にある程度寄与し得る。EEG表面波は、睡眠記録の前日に、いくつかの条件下で、前頭葉から後頭葉までの位相遅れを伴ってコヒーレントな方式で、但し、選択的刺激を伴って生じ、すなわち、波は、刺激部位から外向きに発出するように作製されることができると言換えると、波の開始部位は、前日の標的化された刺激を反映する。

【 0 0 4 4 】

徐波がある目的を有する場合、本機能関係は、2つの考察のうちの1つのものによって説明され得る。徐波の開始が、記憶の固定に関連するプロセス、すなわち、実験的に徐波睡眠に関連しているプロセスを反映するか、または徐波の開始部位が、そうでなければ学習強化に干渉するであろう活動誘起性の有毒な副生成物を廃棄するための増加される必要性に関連するかのいずれかである。

10

【 0 0 4 5 】

シナプス活性化によって刺激されたアミロイド前駆体タンパク質(A β)の処理から生じると考えられるアミロイドの沈着によって特徴付けられる、アルツハイマー病における徐波睡眠の欠如の間に、公知の関係が存在するため、後者の説明が、可能性として考えられると考えられる。

【 0 0 4 6 】

深睡眠では、青斑核が、比較的の不活性である。星状細胞へのノルエピネフリン入力の結果として生じる低減が、対流効果を助長するはずである、細胞収縮および結果として生じる間質腔の開放につながり得る。とりわけ、青斑核変性は、アルツハイマー病における非常に早期の事象である。しかしながら、脳ノルエピネフリン、輸送体機能、および受容体密度のレベルが、青斑核ニューロン欠損の任意の直接的潜在的影響が不明確であるほど維持または増加され得る。

20

【 0 0 4 7 】

おそらく、より重要なものは、深睡眠を誘起するために使用される、アルツハイマー病における視床下部外側ニューロンの喪失である。深睡眠を誘起しないことの直接的影響および結果として生じる残存青斑核機能を阻害することの失敗の間接的影響は、間質対流を促進するために要求される協調星状細胞モーフィングを妨げ得る。

30

【 0 0 4 8 】

睡眠時無呼吸等の深睡眠に干渉する状態を修正すること、およびより健康的な睡眠構築を助長する処置計画を採用することは、戦略的に健全であるであろう。要求に応じて深睡眠を助長する方法は、ある薬物処置を要求し得る。早急には、麻酔薬は、正常な睡眠を近似的にシミュレートしないが、しかしながら、ノルエピネフリンの阻害に加えて、徐波によって特徴付けられる鎮静状態もまた、デクスメドミジン等の短時間作用性薬品を用いて作成されることができると言換えることができる。

【 0 0 4 9 】

脳20への超音波エネルギー30の印加に先立って、デクスメドミジン等のノルエピネフリン遮断剤を用いた徐波睡眠におけるものように、間質腔が、開放する。次いで、標的化された超音波30が、脳20に印加され、アルツハイマー病を含む変性認知症を伴う患者内のプラーク除去を促進する。

40

【 0 0 5 0 】

麻酔について、認知症に関する潜在的リスク要因としていくつかの懸念が存在しているが、デクスメドミジンは、高齢および急性期の患者において使用されるとき、良好な安全プロファイルを有する。代替として、超音波療法の間睡眠を誘起するために、断眠療法またはアルモダフィニルもしくは他の興奮誘発剤からの離脱が、使用されてもよい。上記の睡眠条件は、間質経路にアミロイドプラークを含む細胞外排泄物の退出を可能にするために十分に開放させ得る。

【 0 0 5 1 】

50

TNS100からの超音波エネルギー30は、対流力を可溶化、可動化、かつ潜在的に促進する。プラークに照準された免疫療法は、有効な溶解プロセスを助長することにおいては効果的ではないまたは最小限にしか有効ではないが、処置後のCSFおよび末梢血サンプルにおいて見出されるアミロイド関連タンパク質Aβ42の増加されるレベルに基づく、部分的なプラークの溶解ならびに可動化の証拠が、存在する。

【0052】

TNS100は、頭蓋骨ならびにアルツハイマー病の恐れのある組織を正確に標的化することによって音波の変形を引き起こすことによって、アミロイドプラークを処置する。例えば、TNS100は、ヒトの血餅溶解のために使用され、アルツハイマー病を伴う患者において共通して影響を及ぼされる構造である、海馬34、海馬傍回36、および近心側頭葉を標的化することができる。

10

【0053】

頭蓋骨22が超音波30を妨げないように防止するために、TNS100は、通常、超音波照射の成功を可能にする頭蓋骨の薄い領域である、側頭窓40(図1A)を使用してもよい。しかしながら、TNS100は、背外側前頭前野皮質内の標的面積に関して、額の中央上等、頭蓋骨22上の任意の場所に取り付けられてもよい。

【0054】

TNS100によって標的化される超音波はまた、偶然にも海馬体36へのちょうど中間に延設される後大脳動脈を識別するために、商業的に入手可能であるユニットからのドップラ撮像を使用し、次いで、TNS100を下記に説明されるような標的化された位置で挟着してもよい。

20

【0055】

TNS100は、複数の超音波源を球状アレイに組み合わせ、頭蓋骨歪曲のための音波補正ならびに高密度焦点式超音波のためのMRIを用いた熱撮像を使用する、他のタイプの進化した標的化およびより大量の標的選択を使用してもよい。

【0056】

TNS100は、いったん最初の標的化が実施されると、処置セッションがMRIスキャナの外側で進行し得るような、定位固定式のヘッドホルダデバイスを含んでもよい。ハイブリッドシステムは、球状アレイの使用を伴わず、側頭窓を通した複数の検出器を使用してもよい。

30

【0057】

アミロイドプラークの直接的溶解ならびに可動化のために、機械的および加熱効果が、印加されてもよい。しかしながら、ニューロン放出を刺激するための経頭蓋超音波の能力は、グルタミン酸の放出および星状細胞の糸状仮足の後続の活性化によって対流力を促進し得る。後者を踏まえて、TNS100は、徐波睡眠の間、ニューロンの自然バースト率内でコヒーレントであるために、1~4ヘルツのパルス繰り返し数(rate)を使用してもよい。

【0058】

超音波パルスを用いた深睡眠のシミュレーション

図1Eおよび1Fは、TNS100によって生成された例示的超音波パルスを示す。上記に説明されるように、TNS100は、ある繰り返し数または約1~4ヘルツで超音波パルス50を生成し、アミロイドプラークを除去するために役立つ深睡眠脳機能をシミュレート

40

し得る。例えば、パルス50の期間は、星状細胞指状突起に、アミロイドプラークを粉砕かつ除去するために役立つ対流力を産出させるように脳内の間質腔を開放するために役立つ。パルス50によって標的面積上に産出された熱は、次いで、さらに、アミロイドプラークを粉砕し、これは、次いで、星状細胞指状突起によって除去される。

【0059】

一実施例では、パルス列54が、1~4ヘルツ(1,000ミリ秒(ms)~250ms)で生成される。パルス列54は、0.2~5ミリ秒(ms)の持続時間、10msの

50

期間、および50msの組み合わせられた持続時間を伴う一連の5つのパルス50等のパルス50の別個の群52を含んでもよい。他のパルス列54は、より長いまたはより短い持続時間および期間の、パルス50のより多いもしくはより少ない群52を使用してもよい。例えば、パルス列54は、それぞれが50msの持続時間および1~4ヘルツの期間を伴う、単一のパルス50を含んでもよい。パルス50は、TNS100のオン状態を表す。オン状態の間、TNS100内のトランスデューサは、当技術分野において公知である正弦波超音波の任意の組み合わせを生成してもよい。

【0060】

パルス50の持続時間および数は、トランスデューサのタイプならびにトランスデューサによる超音波出力に応じて変動し得る。例えば、より大きな直径のトランスデューサは、より高温を産出する、より円錐形の超音波ビームを作成し得る。超音波30は、神経組織の損傷、熱アブレーション、または脳構造内の任意の他の恒久的変化を作成することなく、標的場所において脳温度の一時的な上昇を作成するように脈動される。より長い持続時間パルス50は、さらなる溶着を作成し得る。パルス群52における10ms期間は、脳組織が各個々のパルス50の間に休息することを可能にする一方、パルス群52間の1~4Hz期間は、対流力を産出する脳内の間質腔の開放および星状細胞指状突起の活性化等の深睡眠脳機能を刺激する。

10

【0061】

一実施例では、パルス50は、約650~10,000ミリワット/cm²の空間ピーク時間平均強度(I S P T A)を作成し得る。典型的な処置セッションは、完全な深睡眠期間をシミュレートするように、約30~90分にわたって標的面積に超音波パルス50を印加してもよい。

20

【0062】

超音波照射からの組織の加熱に関する広範囲にわたる研究が、所与の温度増加にわたる安全な照射持続時間を説明する、いくつかのガイドライン関係の開発につながっている。具体的には、6 またはそれ未満の温度増加(これは、不可逆的組織変化が生じる温度である)に関して、以下の関係が、非胎児組織に関して導出されている。

【0063】

$$T < 6 - (\log t) / 0.6$$

【0064】

式中、 T は、正常体温(37)を超える最大期待温度上昇であり、 t は、照射が損傷を被ることなく維持され得る、分単位の持続時間である。

30

【0065】

本関係から、L I F U Pのために使用される超音波パラメータ、すなわち、安全な照射時間が、推定されることができる。使用時、L I F U Pシステムは、使用されるM R I サーモグラフィ技法の下限である、0.5 未満の脳内温度上昇を作成する。保守的に、 T が0.5に設定される場合、 t に対する解は、16時間にわたる照射時間をもたらす。したがって、例えば、パーキンソン病を処置するために脳組織内に熱損傷を産出するために使用される他の超音波システムとは異なり、本明細書に開示されるL I F U Pシステムは、長期間の処置時間にわたって安全であると見なされることができる。

40

【0066】

現行の実施形態は、いわゆる側頭窓に位置付けられる、頭部の片側上の単一のトランスデューサを示すが、ある状況において利点を提供し得る、他のトランスデューサ構成もまた、存在する。例えば、頭蓋骨の両側にトランスデューサを両側性に位置付けることは、トランスデューサのうち的一方を受信機として使用する可能性をもたらす一方、他方は、伝送機である。このように、超音波エネルギーの頭蓋骨の中への伝導が、M R I 検証の必要性を伴わずに、独立して確認されることができる。圧電性トランスデューサは、本質的に相互的であるため、トランスデューサのうち的一方が、具体的には、受信機として設計されることができる、またはトランスデューサ両方が、設計において同じであることができる。具体的に設計された受信機の利点は、例えば、それが頭蓋骨内により広い対象範囲

50

を有するほど集束され得ないことである。本両側性アプローチのある利点は、それが、MRIシステムの使用を伴わずに、伝送を検証するために使用され得ることである。

【0067】

例示的手技

1つの例示的プロセスは、軽度の認知障害(MCI)または認知症を処置するために、TNS100によって生成される超音波30からの経頭蓋超音波処置に適用される。一実施例では、患者は、中等度の認知症臨床認知症評価ステージ1および2を通して、軽度の認知障害(臨床認知症評価ステージ0.5)を伴う認知低下を示した。

【0068】

一実施例では、患者は、アルツハイマー病スペクトルに関して、Alpha42およびタウタンパク質に関する腰椎穿刺が施される。腰椎穿刺は、初めに1回実施される。患者は、海馬の体積測定と、前頭前野、楔前部、および海馬のASL灌流走査ならびにMRSとを含む、脳の高度MRIが施された。

【0069】

初めに、患者は、少なくとも0.5のCDRステージと、少なくとも1つの異常な撮像生体指標とを有し得る。基準として、2か月間(満期)の試験は、病期分類のための迅速認知症評価システム(QDRS)および以下の試験のバッテリーを含み得る。

- ・神経心理学的状態の評価のための反復可能バッテリー(RBANS)

- ・標準化された25フィート時限歩行試験

- ・9孔ペグボード試験

- ・モントリオール認知評価試験バージョン1、2、3(MOCA)

- ・標的化されたネットワークにおける解剖学的走査(MPRAGE)、ASL、およびBOLDならびにMRSを含む脳撮像が、完了時に繰り返されるであろう。

【0070】

CSF研究は、アルツハイマー病タイプのMCIおよび認知症に関する良好な感度ならびに特異度を実証した(参考文献5)。MRI体積測定、灌流走査、およびMR分光法は、AD、PDD/DLB、ならびにFTLD下位群間の良好な識別値であり、かつ患者がMCIから認知症に進行する際の変化に応答することを示している。

【0071】

健忘性の顕著な認知変化を伴う患者に関して、TNS100は、横側頭窓を通して近心側頭葉に標的化される。標的化は、得られたMRIに基づいて頭皮基準を参照することを含んでもよい。近心側頭葉への中間に延設される後大脳動脈からのドプラ信号を記録するための経頭蓋ドプラ法(TCD)の能力のため、ドプラ波形確認が、得られ得る。

【0072】

TNS100は、ロゴペニック型アルツハイマー病に関して、側頭頭頂領域を標的化してもよい。TNS100は、臨床的要件に応じて、パーキンソン病に関して他の領域を標的化してもよい。TNS100は、重度の運動症状に関して6野を、または遂行機能障害症候群および健忘症候群に関して、それぞれ、前頭葉もしくは近心側頭葉を標的化してもよい。

【0073】

アルツハイマー病超音波手技は、患者を、睡眠ステージを追跡するために、医療スタッフが限定されたEEGモニタージュを用いて眼球運動、筋緊張、前頭および後頭EEGを監視する、認定された外来外科手術センターの術後領域内の静かな部屋の中に設置してもよい。医療スタッフはまた、患者EEGおよびパルスオキシメータを監視してもよい。

【0074】

診療室において睡眠を助長するために使用される技法は、軽度の断眠療法、興奮誘発剤の留保、および睡眠誘発薬剤の潜在的な使用を含み得る。徐波睡眠が、標的化される。TNS100は、患者に、パラメータが診断用超音波に関するFDA安全性限界値内に設定された、ヘッドセットに添着された2メガヘルツプローブを用いて、30~90分の超音波を印加する。患者は、処置セッションの後、歩行することが可能にされ、完全に覚醒す

10

20

30

40

50

ると、かつ信頼できる成人が付き添う場合、退院してもよい。一実施例では、超音波エネルギーは、患者に30～90分にわたって印加され、1週間あたり1回、約2か月にわたって繰り返される。

【0075】

超音波30が印加される脳の領域は、ネットワーク標的に依存し得る。例えば、健忘性の顕著なアルツハイマー病を伴う場合、TNS100は、波30を近心側頭葉上の着目領域(ROI)に指向し、視床前核および楔前部等の出力ネットワークノードに関する接続性を評価してもよい。ロゴペニック型のアルツハイマー病に関して、TNS100は、本領域内にROIを伴う側頭頭頂領域に波30を指向し、前頭/頭頂接続の接続性分析を行ってもよい。

10

【0076】

例示的トランスデューサシステム

図1Gは、超音波トランスデューサナビゲーションシステム(TNS)100の一実施例に関する斜視図を示す。TNS100は、患者88に取り付けられてもよく、アルツハイマー病を含む変性認知症の異なるタイプと関連付けられる、患者88の中の精密な標的場所に、超音波エネルギーを印加してもよい。下記の説明は、海馬および/または海馬傍回領域等の、患者88の頭部90の中の標的場所に超音波エネルギーを印加するための、TNS100の使用の具体的な実施例を議論する。しかしながら、TNS100は、任意のタイプの音響、磁気、または任意の他の代替エネルギーを、患者88の任意の身体部分の中の任意の標的場所に印加し得ることを理解されたい。TNS100は、ヒトの患者または動物の患者上で使用されてもよい。

20

【0077】

筐体アセンブリ102は、可動の内側筐体106に取り付けられる、外側筐体104を備える。トランスデューサ(図4参照)は、内側筐体106内に位置してもよい。電力ケーブル116が、トランスデューサに取り付けられ、内側筐体106および外側筐体104を通して上方に延在してもよい。第1の垂直なストラップ108Cが、昇降ねじ114に取り付けられ、患者88の頭頂部90の周囲および顎の真下に巻着される。第2の水平なストラップ108が、ねじ109Aおよびナット109Bを介して外側筐体104の外側表面に取り付けられる、リング形状区分108Aと、眼の上方の前頭部ならびに後頭部90の周囲に巻着される、ヘッドバンド区分108Bとを含む。頭部90に取り付けられているように示されるが、ストラップ108または他の取り付けデバイスは、筐体アセンブリ102を患者88の他の身体部分に取り付け得ることを理解されたい。筐体アセンブリ102は、ストラップ108によって頭部90の右側または左側に取り付けられ、頭部90の両側の内側の標的に超音波エネルギーを印加してもよい。

30

【0078】

3つの筐体アーム112が、外側筐体104の側面から外に半径方向に延在してもよい。昇降ねじ114は、筐体アーム112を通して回転可能に延在してもよく、頭部90に対して圧接する弾性クッション118を含んでもよい。昇降ねじ114は、頭部90に対して下向きに圧接するように回転され、頭部90に対する内側筐体106の圧縮力の一部を低減させてもよい。これは、下記により詳細に説明されるであろう。

40

【0079】

整合システム110が、トランスデューサを内側筐体106の中で、頭部90に対して異なるx、y、および/またはz位置に移動させてもよい。x位置は、頭部90に対する略前後の位置を指し得、y位置は、頭部90に対する略上下の位置を指し得、z位置は、頭部90に対する略内側から外側への横の、すなわち、左右の位置を指し得る。

【0080】

TNS100が頭頂部90に取り付けられる場合、x位置は、頭部90に対する前後の位置を指し得、y位置は、頭部90に対する左右、すなわち、横の位置を指し得、z位置は、頭部90に対する内側から外向きの横向きのもしくは上下の位置を指し得る。

【0081】

50

整合システム 110 は、TNS 100 が、患者 88 の頭部 90 に取り付けられたままである間、トランスデューサを内側筐体 106 内で異なる x、y、および z 方向に移動させるための一意の能力を有する、側面調節アセンブリ 120 と、上部調節アセンブリ 140 とを備えてもよい。これは、頭部 90 の中に標的場所を伴うトランスデューサのより精密な整合を可能にする。整合システム 110 はまた、TNS と頭部 90 の標的場所に対する同一の相対位置へのより迅速かつより正確な再取り付けを提供してもよい。これは、標的場所を再度位置特定するために MRI を使用することなく、TNS 100 が、複数の超音波療法セッションの間、繰り返して再取り付けされることを可能にする。

【0082】

側面調節アセンブリ 120 はそれぞれ、外側筐体 104 の側面から外に半径方向に延在する側面延在部 124 に回転可能に取り付けられる、側面調節ノブ 122 を含む。上部調節アセンブリ 140 は、外側筐体 104 に回転可能に取り付けられる、上部調節ノブ 142 を含む。ねじ山付きリング 146 は、上部調節ノブ 142 の中央を通して外に延在する。トランスデューサ蓋の上端 144 が、ねじ山付きリング 146 を通して外に延在し、キャップ 148 が、トランスデューサ蓋の上端 144 の中央空洞の中に挿入される。キャップ 148 は、ケーブル 116 を受容するためのワイヤ誘導部として動作し、また、トランスデューサ蓋の上端 144 のための停止部としても動作する。

10

【0083】

図 1H は、ストラップ区分 108B および 108C の両端部 113 を示す。一実施例では、Velcro (R) 等の鉤ホックタイプ材料 107 が、ストラップ 108 の端部に取り付けられてもよい。例えば、ストラップ 108 の端部 113 は、鉤材料を含んでもよく、シンチ 111 を通して給送されてもよい。ストラップ端部 113 は、筐体アセンブリ 102 を頭部 90 の反対側に対してぴったりと保持するように引張される。ストラップ端部 113 上の鉤材料は、次いで、小環材料 107 に付着される。

20

【0084】

他の取り付けアセンブリもまた、ストラップ 108 の端部 113 を取り付けのために使用されてもよい。例えば、鉤ホックバックルまたはラチェットバックルが、ストラップ 108 の端部 113 上で使用されてもよい。さらに別の実施例では、ストラップ区分 108B および 108C は、伸展され、かつ頭部 90 にわたって圧縮して保持される弾性材料から形成されてもよい。当然ながら、他の取り付けデバイスもまた、使用されてもよい。

30

【0085】

一実施例では、ストラップ 108 は、皮から作製されてもよい。しかしながら、筐体アセンブリ 102 を患者 88 に対してしっかりと保持し得る任意の材料もまた、使用されてもよい。直上で議論されたように、ストラップ 108 は、代替として、弾性プラスチック、ゴム、または布材料であってもよい。小柄な子供から大柄な成人にわたる種々の患者頭部サイズおよび患者身体部分に取り付けられるような、複数の長さならびにサイズのストラップ 108 が、利用可能であってもよい。

【0086】

図 2 は、TNS 100 の側面図を示す。外側筐体 104 は、側面調節アセンブリ 120 に取り付けられた内側筐体 106 の一部を示す、2つの開口部 162 を伴う、円形外側表面 160 を備える。筐体アーム 112 が、外側筐体 104 の側面から外に半径方向に延在し、三脚と同様に動作し、TNS 100 が、昇降ねじ 114 によって、頭部 90 上の種々の高さ位置上にしっかりと支持されることを可能にする。

40

【0087】

側面調節アセンブリ 120 は、それぞれ、内側筐体 106 に取り付けられる、第 1 の端部と、側面調節ノブ 122 に取り付けられる、第 2 の端部とを有する、内側調節ねじ (図 4 参照) を含んでもよい。2つのねじ山付き固定ピン 164 が、調節アセンブリ 120 の反対側の外側筐体 104 の側面上に位置する。ピン 164 は、側面調節アセンブリ 120 に取り付けられた側面の反対側の内側筐体 106 の側面の中に挿入される。

【0088】

50

側面調節ノブ 1 2 2 は、時計回りおよび反時計回りの方向両方に回転させることができる。例えば、側面調節ノブ 1 2 2 のうちのいずれか一方を時計回りの方向に回転させることは、内側調節ねじを内向きに回転させ得る。内側調節ねじは、ひいては、内側筐体 1 0 6 を、側面調節アセンブリ 1 2 0 から離れるように、外側筐体 1 0 4 の反対の端部に向かって、かつピン 1 6 4 のうちの 1 つに向かって移動させる。側面調節ノブ 1 2 2 のうちの 1 つを回転させることはまた、ノブ 1 2 2 を、側面延在部 1 2 4 の外側表面にわたって半径方向に内向きに、かつ外側筐体 1 0 4 の外周 1 0 5 に向かって移動させる。

【 0 0 8 9 】

側面調節ノブ 1 2 2 の任意の組み合わせを反対の反時計回りに回転させることは、内側調節ねじを外向きに回転させ得る。内側調節ねじは、ひいては、内側筐体 1 0 6 を、側面調節アセンブリ 1 2 0 に向かって、かつピン 1 6 4 が位置する外側筐体 1 0 4 の反対の端部から離れるように引動させ得る。反時計回りの回転はまた、側面調節ノブ 1 2 2 を、外側筐体 1 0 4 の外周 1 0 5 から離れるように側面延在部 1 2 4 の外側表面にわたって半径方向に外向きに移動させ得る。

10

【 0 0 9 0 】

グラデーション 1 2 6 が、側面延在部 1 2 4 の外側表面上にインプリントされる。一実施例では、各グラデーション 1 2 6 は、1 ミリメートル (mm) 離間されてもよい。側面調節ノブ 1 2 2 と組み合わされたグラデーション 1 2 6 は、内側筐体 1 0 6 の内側に含有されるトランスデューサの x および y 方向の移動の距離を識別する、マイクロメータとして動作する。例えば、TNS 1 0 0 が患者の頭部に取り付けられた後、側面調節ノブ 1 2 2 は、超音波エネルギーの焦点が、患者の脳の内側の標的面積にわたって精密に指向されるように、トランスデューサの場所を調節するように回転されてもよい。

20

【 0 0 9 1 】

上部調節ノブ 1 4 2 は、外側筐体 1 0 4 の上部上に同心円状に位置付けられる。ねじ山付きリング 1 4 6 は、上部調節ノブ 1 4 2 の中に同心円状に位置付けられ、キャップ 1 4 8 もまた、トランスデューサ蓋の上端 1 4 4 の中に、かつねじ山付きリング 1 4 6 にわたって同心円状に位置付けられる。上部調節ノブ 1 4 2 を第 1 の方向に回転させることは、トランスデューサ蓋の上端 1 4 4 を、患者の頭部から離れるように上向きの z 方向に移動させ得る。上部調節ノブ 1 4 2 を第 2 の反対の方向に回転させることは、トランスデューサ蓋の上端 1 4 4 を、患者の頭部に向かって下向きの z 方向に移動させ得る。

30

【 0 0 9 2 】

図 3 は、上部調節アセンブリ 1 4 0 の部分的側面切取内部図を示す。上部調節ノブ 1 4 2 は、ねじ山付きリング 1 4 6 を受容する内側孔 1 5 2 を形成する、反対側に傾斜する上壁 1 4 5 A と、内側側壁 1 4 5 B とを有する。ねじ (図示せず) は、側壁 1 4 5 B の中に挿入され、調節ノブ 1 4 2 をねじ山付きリング 1 4 6 に堅性に結合してもよい。

【 0 0 9 3 】

上部調節ノブ 1 4 2 を第 1 の方向に回転させることはまた、ねじ山付きリング 1 4 6 を回転させ、トランスデューサ蓋の上端 1 4 4 を、患者の頭部から離れるように上向きの z 方向に移動させる。上部調節ノブ 1 4 2 を第 2 の反対の方向に回転させることはまた、ねじ山付きリング 1 4 6 を同一の方向に回転させ、トランスデューサ蓋の上端 1 4 4 を、患者の頭部に向かって下向きの z 方向に移動させる。

40

【 0 0 9 4 】

グラデーション 1 5 0 が、トランスデューサ蓋の上端 1 4 4 の外側表面上にインプリントされてもよい。一実施例では、グラデーション 1 5 0 はまた、1 ミリメートルの間隔を有する。回転ノブ 1 4 2 の場所に関連するグラデーション 1 5 0 はまた、トランスデューサの z 方向の移動の量を識別する、マイクロメータとして動作する。

【 0 0 9 5 】

図 4 は、TNS 1 0 0 の正面断面図を示す。内側筐体 1 0 6 は、トランスデューサアセンブリ 1 6 5 を保定するように構成される、シールされた内側筐体チャンバ 1 7 4 をとも形成する、上壁 1 3 2 と、側壁 1 3 4 と、膜挟着リング 1 3 6 と、低アレルギー性可撓

50

性膜 138 とを備える。一実施例では、チャンバ 174 は、脱気油または脱気水でシールもしくは充填され、頭蓋骨および脳を通した標的場所の中への超音波の伝達の効率を改善してもよい。

【0096】

膜 138 は、プラスチックまたはゴム材料から形成されもよく、患者の頭部に対して弾性的に圧接するように構成される。挟着リング 136 と側壁 134 のねじ接続は、膜 138 が内側筐体 106 の残部から取り外されることを可能にする。クッション 137 が、挟着リングの底部に糊着され、快適性を増加させ、患者の頭部の表面上の不規則性の周囲に共形化してもよい。患者のための超音波療法セッションの完了後、膜 138 が、除去され、次の患者のための新しい膜と交換されてもよい。ゲルの層が、弾性膜 138 の外側表面にわたって伸長されてもよく、図 8 において下記により詳細に議論されるであろうように、膜 138 と患者の頭部との間に連続的なシールを維持してもよい。

10

【0097】

トランスデューサアセンブリ 165 は、トランスデューサ蓋 170 とトランスデューサ基部 178 との間に位置する、トランスデューサ 166 を備える。トランスデューサ 166 とトランスデューサ蓋 170 との間の空間が、気密性にシールされた後方空洞 168 を形成する。トランスデューサ 166 とトランスデューサ基部 178 との間の空間は、水を留保するように構成された、シールされた前方空洞 176 を形成する。単一のトランスデューサ 166 が、図 4 に示される。しかしながら、内側筐体 106 およびトランスデューサアセンブリ 165 は、円形のトランスデューサならびにマルチトランスデューサ等の、任意のトランスデューサ形状および任意の数のトランスデューサを保定するように構成されてもよい。

20

【0098】

トランスデューサ蓋 170 は、上方に延在する縮径部 172 と、内側筐体 106 と、外側筐体 104 と、ねじ山付きリング 146 とを含む。上記に示されるように、トランスデューサ蓋 170 の上端 144 は、ねじ山付きリング 146 の上端を通して上方に延在し、かつキャップ 148 をねじ式に受容するように構成される、ねじ山付き内部孔 198 を含む。左ねじが、キャップ 148 の外側表面上に形成され、キャップ 148 がリング 146 の上部に対して最も低い位置に到達した場合、ねじが外れないように防止してもよい。縮径部 172 のねじ山付き外側表面は、リング 146 のねじ山付き内側表面とねじ式に係合するように構成される。ケーブル 116 は、縮径部 172 の中心内の孔を通して延在し、ケーブル 116 からのワイヤが、トランスデューサ 166 に結合される。

30

【0099】

上記に述べられるように、上部調節ノブ 142 の第 1 の方向への回転は、ねじ山付きリング 146 をねじ山付き縮径部 172 の周囲で回転させ、トランスデューサアセンブリ 165 を、内側筐体 106 の上壁 132 に向かって上向きの z 方向に移動させる。上部調節ノブ 142 の反対方向への回転は、ねじ山付きリング 146 を、ねじ山付き縮径部 172 の周囲で反対方向に回転させ、トランスデューサアセンブリ 165 を、膜 138 に向かって第 2 の下向きの z 方向に移動させる。キャップ 148 は、トランスデューサ蓋 170 の上端 144 がねじ山付きリング 146 の上端から下方に下向きに移動しないように防止する、停止部として動作する。

40

【0100】

Oリング 156 が、トランスデューサ蓋 170 のねじ山付きリング 146 と上端 144 との間に位置する。Oリング 158 が、ねじ山付きリング 146 と内側筐体 106 の上壁 132 内に形成された孔の内側表面との間に位置する。Oリング 156 および 158 は、ねじ山付きリング 146 がトランスデューサ縮径部 172 の周囲で回転される間、チャンバ 174 内に水密性または油密性シールを維持するように構成される。Oリング 200 は、側壁 134 の底端部と膜挟着リング 136 との間に位置し、空洞 174 の底端部に沿って水密性または油密性シールを提供してもよい。

【0101】

50

内側筐体 106 は、技師が、チャンバ 174 内の油または水の中に存在し得る任意の空気泡を視覚的に検出することを可能にする、透明で透けて見えるプラスチックから製作されてもよい。2つの圧縮ノズル 202 が、内側筐体 106 の側壁 134 の中に搭載されてもよい。圧縮ノズル 202 は、水または油でチャンバ 174 を充填し、車両ブレーキシステムから空気を流し出すことと同様に、チャンバ 174 から空気泡を流し出すために使用されてもよい。例えば、水は、ノズル 202 のうちの第 1 のものの中に押進されてもよい。ノズル 202 のうちの第 2 のものが、チャンバ 174 から水および空気泡を流し出すために、押下されるまたはねじが外されてもよい。水のみが第 2 のノズル 202 から流し出されると、空気泡の大部分または全てが除去されたことのインジケーションが、提供されてもよい。内側筐体 106 は、流出プロセスの間、空気泡が第 2 のノズル 202 から外に退出するように助長するように、振動されてもよい。

10

【0102】

各側面調節アセンブリ 120 は、正面端部においてねじ頭 190 を形成し、背面端部において側面調節ノブ 122 に取り付けられる、内側調節ねじ 128 を含んでもよい。スリーブ 194 が、内側筐体 106 の側面内に形成される、孔の中に挿入される。ねじ頭 190 は、スリーブ 194 の内側に挿入かつ回転される。整合ガイド 182 が、内側筐体 106 に取り付けられ、ねじ頭 190 の中に形成される溝 192 の中に着座する、辺縁 193 を含む。スリーブ 196 が、内側筐体 106 の外側の反対側の中に形成される孔の中に挿入される。ねじ山付き固定ピン 164 の正面端部が、スリーブ 196 の中に摺動自在に挿入され、ピン 164 の背面端部が、外側筐体 104 にねじ式かつ堅性に取り付けられる。整合ガイド 184 が、内側筐体 106 に取り付けられ、ピン 164 の正面端部の上面に対して摺動自在に圧接される。

20

【0103】

ねじ山が、各側面延在部 124 の内側に形成される孔の内面上に形成され、ねじ 128 上のねじ山と係合する。側面調節ノブ 122 を第 1 の方向に回転させることは、ねじ 128 を回転させ、ねじ頭 190 を前方方向に移動させる。ねじ頭 190 は、内側筐体 106 を、外側筐体 104 の反対側に向かって、側面延在部 124 から離れるように押動させる一方、内側筐体 106 の反対の端部上のスリーブ 192 は、ピン 164 の前方端部にわたってさらに摺動する。

【0104】

側面調節ノブ 122 およびねじ 128 を反対の方向に回転させることは、ねじ頭 190 を逆の方向に移動させる。ねじ頭 190 は、辺縁 193 および取り付けられた内側筐体 106 を側面延在部 124 に向かって引動させる一方、内側筐体 106 の反対側上のスリーブ 196 は、ピン 164 の前方端部から外にさらに移動する。

30

【0105】

整合ガイド 182 および 184 は、内側筐体 106 が任意の x ならびに y 位置の中に移動することを可能にする。例えば、調節ねじ 128 は、内側筐体 106 を異なる位置の中に移動させてもよい。整合ガイド 182 は、ねじ頭 190 の上の溝 192 にわたって摺動してもよく、整合ガイド 184 は、ピン 164 にわたって摺動し、内側筐体 106 の外側筐体 104 内の任意の x および y 位置の中への移動を可能にしてもよい。

40

動作概要

【0106】

図 1 - 4 を参照すると、患者 88 は、MRI 補助下の位置決め手技を受けながら、頭部 90 上にストラップ留めされた集束超音波トランスデューサナビゲーションシステム (TNS) 100 を有してもよい。電力源刺激装置を制御する管理者は、MRI デバイスによって産出される磁場から安全である、近傍の部屋の中にもよい。管理者は、患者 88 の脳の内側からの画像を示し、特定の障害の処置に関する具体的な標的点を示す、機能的 MRI (fMRI) 方法を使用してもよい。

【0107】

TNS 100 は、脳の中に、fMRI コンソールスクリーン上で BOLD 信号内の変化

50

として把握かつ記録され得る、低強度集束超音波脈動（LIFUP）を送出し得る。超音波パルスの結果として生じる場所が、処置のために標的化された点に対して測定される。代替として、場所は、LIFUP刺激の結果として生じる、脳内のわずかな温度変化を測定する、fMRIシーケンスによって検証され得る。

【0108】

管理者は、患者88をMRIデバイス下から外に摺動し、側面調節ノブ122および上部調節ノブ142（マイクロメートルダイヤル）を調節し、トランスデューサ166によって生成されるLIFUPの焦点を所望される標的場所に移動させる。MRI比較手技は、トランスデューサ166が、3つのx、y、およびz平面全ての中の標的場所の中心上に直接超音波パルスを生成するまで繰り返される。TNS100は、次いで、超音波処置を実施するために使用される。

10

【0109】

医学的に承認されたペンが、内側可動筐体106の周界の周囲および患者88の頭部上に円の一部をマーキングするために使用される。一実施例では、内側筐体106は、透明なプラスチック材料から作製されてもよい。インクペンを用いて頭部をマーキングすることは、後続の処置が、繰り返してTNS100を再整合させるために高価なMRIデバイスを使用する必要なく、医師または技師の診療室内で行われることを可能にする。したがって、1回の処置あたりの時間およびコストが、有意に低減され得る。

【0110】

3つの昇降ねじ114が、頭部90の任意のサイズおよび形状に調節され得、一実施例では、快適なSTERALLOY弾性クッション118を使用してもよい。昇降ねじ114は、膜138を頭部90からわずかに離れるように上昇させ、内側可動筐体106のxおよびy平面内での自由移動を促進する。側面調節アセンブリ120は、内側筐体106を、以前に患者88の頭部上にマーキングされた円と整合させ、トランスデューサ166によって生成された超音波エネルギーを、脳内の標的的中心に心合させるために使用されてもよい。

20

【0111】

xおよびy平面が標的上にあるとき、昇降ねじ114は、後退され、膜138を頭部90に対してよりしっかりと降下させる。ゲルが、膜138に適用されてもよい。ゲルは、膜138が異なるxおよびy位置に移動される間、膜138と頭部90との間の接触層を維持し得る。ゲル層は、トランスデューサ166によって出力される集束超音波の効果を低減させ得る空隙が、膜138と頭部90との間に形成されないように防止し得る。

30

【0112】

LIFUP処置の完了後、STERALLOY弾性クッション118、膜挟着リング136、および膜138が、交換されてもよい。これは、アレルギーまたは他の望ましくない影響が、他の患者に伝達されないように防止し得る。LIFUP手技は、より高価かつより高いリスクであり得る外科手術と比較して、保険会社によって歓迎され得る。

【0113】

初期整合および処置

上記に説明される初期MRI整合手技の間、トランスデューサ166から出力される超音波エネルギーの焦点は、標的場所の中心に可能な限り接近して整合される。これは、後続の処置の間、TNS100を再整合させるとき、さらなる公差を可能にする。

40

【0114】

図5および6を参照すると、患者88は、側臥位に横たえられてもよく、頭部90は、TNS100のための取り付け場所が剃毛されてもよい。標的マーカ210が、インクペン204を用いて頭部90に適用される。テンプレート202は、標的マーク210にわたって整合される、孔208と、内側筐体106の外周と整合される、孔206と、筐体アーム112のうちの1つと整合される、2つのスロット212とを含む。テンプレート202は、透明な半剛性プラスチック材料から作製されてもよい。

【0115】

50

テンプレート 202 は、孔 208 が標的マーク 210 にわたって整合され、かつスロット 212 が筐体アーム 112 のうちの 1 つに関して所望される場所に位置するように、頭部 90 に対して設置される。テンプレートを頭部 90 に対して保持する間、インクペン 204 は、スロット 212 を通して頭部 90 に基準線 214 を適用し、かつ孔 206 を通して頭部 90 に基準マーク 216 を適用するために使用される。テンプレート 202 は、次いで、除去される。5 つの基準マーク 216 の各列の中の第 3 の中央基準マークが、代替として、中心基準マーク 216 A と称される。

【0116】

図 7 は、TNS 100 の側面図を示し、図 8 および 9 は、TNS 100 の正面断面図を示す。図 7、8、および 9 は、内側筐体 106 が異なる x、y、ならびに z 場所の中に移動し、標的場所 220 と整合され得る方法をより詳細に示す。

10

【0117】

TNS 100 内の x、y、および z 平面は、側面調節ノブ 122 ならびに上部調節ノブ 142 をそれぞれ 6 mm に設定することによって、公称位置に設定され得る。ゲルは、膜 138 の表面全体に適用されてもよく、内側筐体 106 の周界 218 を超えないように適用され得る。周界 218 は、膜挟着リング 136 の外周から成ってもよい。

【0118】

昇降ねじ 114 は、膜 138 が頭部 90 に接触するように、図 8 に示されるように上昇されてもよい。TNS 100 は、5 つの基準マーク 216 の列毎の中心基準マーク 216 A が、図 7 に示されるように周界 218 と整合するように頭部 90 上に整合されてもよい。筐体アーム 112 A は、図 7 に示されるように、基準線 214 間に整合される。TNS 100 は、移動を防止するように頭部 90 に対してしっかりと保持され、ストラップ 108 の端部は、TNS 100 を頭部 90 に対してしっかりと保持するように緊締される。

20

【0119】

患者 88 は、MRI デバイスの下に設置される。トランスデューサ 166 からのパルス 222 が、刺激装置を使用して患者 88 の頭部 90 の中に伝送される。MRI デバイスは、x および y 平面内の標的場所 220 に対するパルス場所を識別する。x または y 平面内のパルス場所が 6 mm を上回って離れている場合、TNS 100 は、頭部 90 から除去され、5 つの基準マーク 216 の 3 つの列が、TNS 100 を再整合させるためのガイドとして使用される。

30

【0120】

例えば、各列内の基準マーク 216 は、既知の距離離間されてもよい。内側筐体 106 の周界 218 は、超音波パルス 222 の焦点と標的場所 220 との間の識別された距離に基づいて、基準マーク 216 の異なるセットに隣接して整合されてもよい。患者 88 は、次いで、MRI デバイス下に設置されているように戻され、超音波パルス 222 のための新しい焦点と標的場所 220 との間の距離が、再測定されてもよい。再整合手技が、超音波パルス 222 と標的場所 220 との間の距離が、x および y 平面両方において 6 mm を下回るようになるまで繰り返される。

【0121】

超音波パルス 222 の x および y 場所が両方とも、標的場所 220 の 6 mm 以内にある場合、昇降ねじ 114 は、内側筐体 106 を頭部 90 からわずかに離れて上昇させるように、図 9 に示さるようになじ留めされる。図 7 に示される側面調節ノブ 122 は、次いで、内側筐体 106 を外側筐体 104 の内側に移動させてもよい。内側筐体 106 の x および y 位置は、超音波パルス 222 と標的場所 220 との間で以前に測定された距離に基づいて調節される。

40

【0122】

例えば、MRI デバイスは、超音波パルス 222 が標的場所 220 から x 方向に 2 mm の距離離間されていることを判定し得る。側面調節ノブ 122 のうちの 1 つは、内側筐体 106 を x 方向に 2 mm 移動させるために使用されてもよい。3 つの昇降ねじ 122 は、次いで、膜 138 が頭部 90 に対してしっかりと後方に圧接されるように、図 8 に示され

50

るように再び上向きに後退されてもよい。別の超音波パルス 2 2 2 が、患者 8 8 に印加され、新しいパルスの x および y 位置が、標的場所 2 2 0 に関連して測定される。

【 0 1 2 3 】

内側筐体 1 0 6 の z 平面位置が、超音波パルス 2 2 2 の x および y 位置が標的場所 2 2 0 上に整合された後、調節されてもよい。例えば、標的場所 2 2 0 からの z 方向の超音波パルス 2 2 2 の距離は、MRI 画像から測定される。上部調節ノブ 1 4 2 が、トランスデューサアセンブリ 1 6 5 を、測定された z 距離分上方または下方に移動させるように回転される。患者 8 8 の頭部 9 0 は、次いで、MRI デバイスによって再走査され、超音波パルス 2 2 2 の新しい場所が、標的場所 2 2 0 と比較される。測定および調節プロセスは、超音波パルス 2 2 2 の焦点が x、y、ならびに z 平面内の標的場所 2 2 0 にわたって整合されるまで繰り返される。超音波パルス 2 2 2 の整合後、TNS 1 0 0 は、該当する場合、ゲルが内側筐体 1 0 6 の周界 2 1 8 の周囲で視認可能であるかどうかを把握するために確認されてもよい。任意の滲出したゲルは、綿棒を用いて払拭して清浄されてもよい。

10

【 0 1 2 4 】

図 7 は、頭部 9 0 上に可能な限り多くの周界 2 1 8 の周囲に基準線をトレースするために使用される、ペン 2 0 4 を示す。TNS 1 0 0 の z 設定は、患者識別カード上に記録されてもよい。例えば、トランスデューサ蓋 1 7 0 の上端 1 4 4 上のグラデーション 1 5 0 に対するねじ山付きリング 1 4 6 の上端の場所は、z 基準場所としての役割を果たし得る（図 3 参照）。内側筐体 1 0 6 の周界 2 1 8 の周囲にトレースされる基準線は、x および y 基準場所としての役割を果たし得る。

20

【 0 1 2 5 】

初期超音波処置が、次いで、TNS 1 0 0 を使用して患者 8 8 に適用されてもよい。処置セッションの完了後、TNS 1 0 0 は、払拭して清浄され、ケースの中に設置されるように戻されてもよい。同一の TNS 1 0 0 が、同一の患者のための後続の超音波処置全てにわたって予約されてもよい。

【 0 1 2 6 】

後続の整合および処置

図 6 に示される基準マーク 2 1 6、基準線 2 1 4、および頭部 9 0 上の内側筐体 1 0 6 の周界 2 1 8 の周囲に描かれた追加基準線が、視覚検査されてもよい。任意の退色した基準マークまたは線は、頭部 9 0 上に再度描かれてもよい。

30

【 0 1 2 7 】

TNS 1 0 0 は、側面調節ノブ 1 2 2 をそれぞれ 6 mm に設定することによって、公称の x および y 位置に調節される。ゲルは、再び、膜 1 3 8 の表面全体に適用される。内側筐体 1 0 6 の周界 2 1 8 は、周界 2 1 8 の周囲に以前にトレースされた基準線と可能な限り接近して同心円状に整合される。図 7 の筐体アーム 1 1 2 はまた、基準線 2 1 4 間に整合される。外側筐体 1 0 4 は、内側筐体 1 0 6 にわたって約半インチ下方に延在するが、依然として、内側筐体 1 0 6 の外周 2 1 8 が見える状態を可能にする。

【 0 1 2 8 】

TNS 1 0 0 は、ストラップ 1 0 8 が頭部 9 0 の周囲に再び巻着かつ緊締される間、移動しないように防止するように、頭部 9 0 に対してしっかりと保持される。必要である場合、昇降ねじ 1 2 2 は、外側筐体 1 0 4 を移動させることなく頭部 9 0 にわたって摺動するために十分であるように内側筐体 1 0 6 を上昇させるために、図 8 に示される位置から図 9 に示される位置に下方に回転される。上記に述べられるように、膜 1 3 8 上のゲルは、内側筐体 1 0 6 が x および y 位置に調節されている間、膜 1 3 9 と頭部 9 0 との間に接触層を維持し得る。昇降ねじは、患者 8 8 の頭部 9 0 に対する膜 1 3 8 の圧力を低減させ、膜 1 3 8 が、内部筐体 1 0 6 が異なる x および y 位置の中に移動される間、頭部 9 0 に対して接触したままであることを可能にする。

40

【 0 1 2 9 】

内側筐体 1 0 6 の x および / または y 位置は、周界 2 1 8 が、図 7 に示されるように、周界 2 1 8 の周囲に以前にトレースされた円形のマーキングされた線と視覚的に整合され

50

るまで調節される。昇降ねじ 122 は、それらがもはや頭部 90 に接触しなくなるまで、図 8 に示されるように上向きに回転される。内側筐体 106 の z 場所は、グラデーション 150 (図 3) 上の z 設定を患者識別カード上の z 設定と比較することによって検証される。必要である場合、上部調節ノブ 142 は、グラデーション 150 上に以前の z 設定を確立するために回転されてもよい。

【0130】

超音波処置は、MRI デバイスを使用してトランスデューサ 166 を再整合させる必要なく、この時点で開始され得る。超音波処置が完了すると、TNS 100 は、拭拭して清浄され、患者 88 による次の使用のために、元のケースの中に設置されるように戻されることができる。

【0131】

TNS 100 は、種々の異なる障害に適応するために、超音波エネルギーを脳または他の身体部分の中に、種々の異なる深度で生成し得る、種々の異なるトランスデューサを受容するように設計される。例えば、TNS 100 は、鬱病、不安障害、強迫性障害 (OCD)、過食症、双極性障害、または自閉症等の精神障害を処置するために使用されてもよい。TNS 100 はまた、てんかん、パーキンソン病、アルツハイマー病、および他の認知症、昏睡時状態、ならびに脳損傷等の種々の神経障害を処置するために使用されてもよい。TNS 100 はまた、高血圧および低血圧、肥満、ならびに内分泌疾患および免疫疾患等の医学的状态を処置し、脳回路の機能診断を実施するために使用されてもよい。

【0132】

代替トランスデューサナビゲーションシステム

図 10 - 12 は、変性認知症を処置するためにも使用される、代替トランスデューサナビゲーションシステム (TNS) 300 を示す。図 10 は、トランスデューサ 308 が 10 度枢動された TNS 300 の正面図であり、図 11 は、トランスデューサ 308 が 15 度枢動された TNS 300 の正面図であり、図 12 は、TNS 300 の側面図である。

【0133】

変性認知症を処置するためにも使用される、別のトランスデューサナビゲーションシステムが、2016年12月16日に出願され、「Stereotactic Frame」と題された米国特許願第 15,382,351 号 (参照することによって全体として組み込まれる) に説明される。

【0134】

図 10 - 12 を参照すると、TNS 300 は、それぞれ、トランスデューサ受台 304 の正反対の上側および下側端部に取り付けられる、上部ストラップ 302A と、底部ストラップ 302B とを含む。側面ストラップ 302C が、受台 304 の前方端部および後方端部に両端部において取り付けられる。上側および下側ストラップ 302A ならびに 320B は、リング 320 を介して両端部に取り付けられてもよい。

【0135】

トランスデューサケーシング 308 は、超音波トランスデューサ 314 を保定し、受台 304 の丸みを帯びた凹面形の内側側壁 315 の内側に嵌合する、丸みを帯びた凸面形の外側側壁 309 を有し得る。丸みを帯びた壁 315 および 309 は、トランスデューサ 314 がトランスデューサ受台 304 の内側で異なる角度 322 で枢動することを可能にする。一実施例では、枢動角度 322 は、0 ~ 15 度変動することができる。しかしながら、枢動角度 322 は、受台 304 およびトランスデューサケーシング 308 のサイズならびに直径に応じて、より幅広い範囲の角度で変動することができる。

【0136】

オペレータは、ノブ 324 を緩め、ケーシング 308 の背面を、トランスデューサ 314 を枢動させるように押動してもよい。ノブ 324 は、次いで、トランスデューサ 314 を選択された枢動角度 322 に保持するように緊締される。ゲルパック 306 が、トランスデューサ受台 304 の内面上に取り付けられ、頭部 90 の側面に対して圧接されてもよい。代替として、ゲルパック 306 は、トランスデューサケーシング 308 の内面に取り

10

20

30

40

50

付けられてもよい。

【 0 1 3 7 】

受台 3 0 4 および保定されたトランスデューサ 3 1 4 は、変性認知症と関連付けられる標的面積を処置するために、ストラップ 3 0 2 を介して、患者 8 8 の頭部 9 0 上の特定の場所に取り付けられる。技師は、次いで、脳内の標的面積に対する焦点 3 1 0 の場所に基づいて、トランスデューサ 3 1 4 を受台 3 0 4 の中で駆動させてもよい。

【 0 1 3 8 】

ケーシング 3 0 8 上の第 1 のマーキング 3 1 6 A は、1 0 度の駆動角度 3 2 2 A を識別させ得、第 2 のマーキング 3 1 6 B は、1 5 度の駆動角度 3 2 2 B を識別させ得る。技師は、マーキング 3 3 0 のうちの 1 つと関連付けられる、ケーシング 3 0 8 の 1 つの縁を圧接してもよい。例えば、技師は、1 5 0 度のマーキング 3 3 0 におけるケーシング 3 0 8 の反対側が、1 0 度の駆動角度 3 2 2 A を作成する第 1 のマーキング 3 1 6 A まで駆動するように、3 0 度のマーキング 3 3 0 におけるケーシング 3 0 8 の縁を圧接してもよい。

10

【 0 1 3 9 】

患者 8 8 は、MRI 機械の中に挿入され、トランスデューサ 3 1 4 が、頭部 9 0 内の標的面積に対する焦点 3 1 0 A の場所を検出するようにアクティブ化されさせてもよい。焦点 3 1 0 A の場所に基づいて、技師は、ケーシング 3 0 8 の反対側が、1 5 度の駆動角度 3 2 2 B を産出する第 2 のマーキング 3 1 6 B まで駆動するまで、別のマーキング 3 3 0 と関連付けられる、ケーシング 3 0 8 の別の縁を下方に圧接してもよい。例えば、技師はさらに、上記に、図 1 A および 1 B に示されるように、焦点 3 1 0 B が脳の高馬領域 3 4 の中に移動するように、トランスデューサ 3 1 4 を駆動させてもよい。技師は、次いで、ねじ 3 2 4 を緊締し、ケーシング 3 0 8 を受台 3 0 4 の内側に係止する。

20

【 0 1 4 0 】

新しい焦点 3 1 0 B が、標的面積に衝突する場合、技師は、ケーシング 3 0 8 の圧接された縁を示す、マーキング 3 3 0 と、識別されたマーク 3 3 0 において作成された駆動角度 3 2 2 を示す、マーキング 3 1 6 B とを記録する。技師は、次いで、後続の超音波療法セッションのために同一の標的面積に焦点 3 1 0 B を再位置決めするために、マーキング 3 3 0 および 3 1 6 B を使用する。

【 0 1 4 1 】

上記に述べられるように、トランスデューサ 3 1 4 は、側頭窓上に位置してもよい。しかしながら、他の多重アレイトランスデューサデバイスおよび両側性トランスデューサデバイスは、側頭窓の外側に超音波を印加するために使用されてもよい。患者 8 8 は、高馬および周囲の皮質を含む中側頭葉内に、いくつかの標的を有し得る。技師は、異なる標的面積毎に以前に記録された駆動角度 3 2 2 の中に、トランスデューサ 3 1 4 を駆動させてもよい。

30

【 0 1 4 2 】

TNS 3 0 0 は、MRI スキャナの中で動作されることができ、一実施例では、MRI 磁場に干渉するであろう強磁性部品を含有しない。一実施例では、TNS 3 0 0 は、チタンおよびプラスチック部品のみを含んでもよい。

【 0 1 4 3 】

TNS 3 0 0 は、上記に、図 1 E および 1 F に説明されるパルス繰り返し数、パルス持続時間、ならびにパルス列パターンをプログラムする、コンピュータ 3 4 0 に接続してもよい。コンピュータ 3 4 0 は、異なるタイプの変性認知症および異なる標的面積のための異なる超音波パルスパターンを記憶してもよい。技師は、特定の認知症と関連付けられる、特定のパルスパターンを選択してもよい。コンピュータ 3 4 0 は、次いで、トランスデューサ 3 2 4 への電力をオンおよびオフにし、選択された超音波ビームアクティブ化パターンを作成する。

40

【 0 1 4 4 】

代替実施形態

上記に説明される実施形態は、頭部の片側上の、いわゆる側頭窓に位置付けられた単一

50

のトランスデューサを使用する。しかしながら、ある状況において他の利点を提供し得る他のトランスデューサ構成もまた、変性認知症を処置するために使用されてもよい。例えば、トランスデューサのアレイを使用して、焦点位置が、電子的に変更され、トランスデューサ位置を物理的に調節する必要性を排除してもよい。当業者によって理解され得るように、トランスデューサは、焦点距離が各環状要素に異なる時間遅延を適用し、曲率半径、したがって、焦点深度を効果的に変化させることによって、電子的に変化されることを可能にする、環状アレイであってもよい。

【0145】

トランスデューサはまた、位相アレイとして構成されてもよく、当業者は、これが、超音波ビームが伝送の角度に関して操向されることを可能にするであろうことを理解するであろう。この場合、時間遅延のあるパターンが、要素を横断して印加され、超音波ビームを操向させる。これは、トランスデューサが皮膚表面から離れるように持ち上げられているため、そうでなければ、超音波の伝送を妨げ得るトランスデューサの手動の角度付けを要求し得る、脳の領域に超音波を照射するために望ましくあり得る。いずれの場合でも、トランスデューサ自体は、この領域が頭蓋骨を通したエネルギーの最小の損失をもたらすため、側頭窓に設置されてもよい。

10

【0146】

最後に、頭蓋骨内の任意の所望される場所に焦点を産出するように、種々のトランスデューサ要素が、頭蓋骨全体の周囲に位置付けられ、各要素からの伝送が、振幅および位相に関して調節されてもよい。調節は、要素の相対的位置、および各要素と所望される焦点場所との間の頭蓋骨の減衰ならびに他の音響効果を補償する。

20

【0147】

いわゆる側頭窓は、最も薄く、したがって、超音波の伝送に最小の減衰および他の望ましくない影響を産出する頭蓋骨の領域として当業者に公知である。しかしながら、他の場所もまた、脳内の場所に超音波を伝送するために使用されることができる。例えば、超音波は、トランスデューサを額の中央に設置することによって、脳内の第3脳室の位置を測定するために使用されている。その場所における頭蓋骨は、側頭窓におけるものより厚いが、比較的に一様であり、したがって、超音波信号内に大きい位相変動を誘発しない。したがって、骨を通した通路からの減衰が、存在するが、超音波ビームの焦点特性は、比較的安定しており、したがって、前頭領域内の脳の部分は、本明細書に説明される方法を使用して容易にアクセス可能である。

30

【0148】

ハードウェアおよびソフトウェア

図13は、トランスデューサナビゲーションシステムと併用され、上記に議論されるプロセスの任意の組み合わせを実施する、コンピューティングデバイス1000を示す。コンピューティングデバイス1000は、サーバ/クライアントネットワーク環境におけるサーバまたはクライアント機械の容量内で、もしくはピアツーピア(すなわち、分散型)ネットワーク環境におけるピア機械として動作してもよい。他の実施例では、コンピューティングデバイス1000は、その機械によってとられるべき作用を規定する命令1006(連続的または別様のもの)を実行し得る、パーソナルコンピュータ(PC)、タブレット、携帯情報端末(PDA)、携帯電話、スマートフォン、ウェブ装置、もしくは任意の他の機械またはデバイスであってもよい。

40

【0149】

単一のコンピューティングデバイス1000のみが、示されているが、コンピューティングデバイス1000は、上記に議論される動作のうちの任意の1つまたはそれを上回るものを実施するための命令のセット(もしくは複数のセット)を個々または一緒に実行する、デバイスの任意の集合もしくは回路を含んでもよい。コンピューティングデバイス1000は、統合された制御システムまたはシステムマネージャの一部であってもよい、もしくは無線伝送を介してローカルまたはリモートのいずれか一方でネットワークシステムとインターフェースをとるよう構成される、持ち運び可能な電子デバイスとして提供さ

50

れてもよい。

【 0 1 5 0 】

プロセッサ 1 0 0 4 は、上記に説明される動作のいくつかまたは全てを実施し得る、中央処理ユニット (C P U)、グラフィック処理ユニット (G P U)、プログラマブル論理デバイス、専用プロセッサシステム、マイクロコントローラ、もしくはマイクロプロセッサを備えてもよい。プロセッサ 1 0 0 4 はまた、限定ではないが、アナログプロセッサ、デジタルプロセッサ、マイクロプロセッサ、マルチコアプロセッサ、プロセッサアレイ、ネットワークプロセッサ等を含んでもよい。

【 0 1 5 1 】

上記に説明される動作のいくつか、ソフトウェアの中に実装されてもよく、他の動作が、ハードウェアの中に実装されてもよい。本明細書に説明される動作、プロセス、または方法のうちの一つまたはそれを上回るものが、本明細書においてかつ図示された図を参照して説明されるようなものに類似する装置、デバイス、もしくはシステムによって実施されてもよい。

10

【 0 1 5 2 】

プロセッサ 1 0 0 4 は、メモリ 1 0 0 8、1 0 1 0、または 1 0 2 0 のうちの任意の一つの中に記憶される命令、すなわち、「コード」 1 0 0 6 を実行してもよい。メモリは、同様に、データを記憶してもよい。命令 1 0 0 6 およびデータはまた、いくつかの周知の転送プロトコルのうちの任意の一つを利用して、ネットワークインターフェースデバイス 1 0 1 2 を介して、ネットワーク 1 0 1 4 を経由して伝送または受信されることができる。

20

【 0 1 5 3 】

メモリ 1 0 0 8、1 0 1 0、および 1 0 2 0 は、処理デバイス 1 0 0 0、例えば、集積回路マイクロプロセッサまたは同等物の中に配置される R A M もしくは F L A S H メモリとともに統合されてもよい。他の実施例では、メモリは、データベースシステム内で使用される外部ディスクドライブ、記憶アレイ、または任意の他の記憶デバイス等の独立デバイスを備えてもよい。メモリおよび処理デバイスは、処理デバイスがメモリ上に記憶されたファイルを読み取り得るように、動作可能にともに結合される、または例えば、I / O ポート、ネットワーク接続等によって相互に通信してもよい。

【 0 1 5 4 】

いくつかのメモリは、許可設定によって、設計上「読取専用」であってもよく (R O M)、またはそうでなくてもよい。メモリの他の実施例は、限定ではないが、ソリッドステート半導体デバイスの中に実装され得る W O R M、E P R O M、E E P R O M、F L A S H 等を含んでもよい。他のメモリは、従来の回転ディスクドライブ等の可動部品を備えてもよい。そのようなメモリは全て、それらが処理デバイスによって読取可能であり得る点において、「機械可読」であり得る。

30

【 0 1 5 5 】

「コンピュータ可読記憶媒体」(または代替として、「機械可読媒体」) は、それらがコンピュータプログラムもしくは他のデータの実体の中にデジタル情報を、少なくとも一時的に、記憶された情報がある適切な処理デバイスによって「読み取られ」得るような様式で記憶することが可能であり得る限り、前述のタイプのメモリならびに将来生じ得る新しい技術の全てを含み得る。用語「コンピュータ可読」は、完全なメインフレーム、ミニコンピュータ、デスクトップ、無線デバイス、またはさらにラップトップコンピュータを含意するために、「コンピュータ」の従来の用語に限定されない場合がある。むしろ、「コンピュータ可読」は、プロセッサ、処理デバイス、または任意のコンピューティングシステムによって読取可能であり得る記憶媒体を備えてもよい。そのような媒体は、コンピュータまたはプロセッサによってローカルならびに/もしくはリモートでアクセス可能であり得る任意の利用可能な媒体であってもよく、揮発性および不揮発性媒体ならびに可撤性および非可撤性媒体を含んでもよい。

40

【 0 1 5 6 】

コンピューティングデバイス 1 0 0 0 はさらに、液晶ディスプレイ (L C D) または陰

50

極線管（CRT）等のビデオディスプレイ1016と、キーボード、マウス、タッチスクリーン等のユーザインターフェース1018とを含むことができる。コンピューティングデバイス1000の構成要素は全て、バス1002および/またはネットワークを介してともに接続されてもよい。

【0157】

上記に説明されるシステムは、動作のいくつかまたは全てを実施する、専用のプロセッサシステム、マイクロコントローラ、プログラブル論理デバイス、もしくはマイクロプロセッサを使用することができる。記憶媒体上に含有されるコンピュータ可読命令等の上記に説明される動作のいくつかは、ソフトウェアの中に実装されてもよい、または同一もしくは他の動作は、ハードウェアの中に実装されてもよい。

10

【0158】

便宜上、動作は、種々の相互接続する機能ブロックまたは明確に異なるソフトウェアモジュールとして説明される。しかしながら、これは、必要ではなく、これらの機能ブロックまたはモジュールが、不明確な境界を伴う単一の論理デバイス、プログラム、もしくは動作に均等に統合される場合があり得る。いずれにしても、柔軟なインターフェースの機能ブロックおよびソフトウェアモジュールまたは特徴は、それ自体のみで、もしくはハードウェアまたはソフトウェアのいずれか一方における他の動作との組み合わせにおいて実装されることができる。

【0159】

上記の好ましい実施形態への参照が、詳細に行われている。好ましい実施形態の実施例が、参照された図面内に図示された。好ましい実施形態が説明されているが、これは、本発明を1つの好ましい実施形態に限定するようには意図されないことを理解されたい。対照的に、代替物、修正、および均等物を、添付される請求項によって定義されるように、本発明の精神ならびに範囲内に含まれ得るものとして網羅することが、意図される。

20

【0160】

本発明の原理をその好ましい実施形態において説明かつ図示することによって、本発明が、そのような原理から逸脱することなく、配列および詳細において修正され得ることが明白であるはずである。請求は、以下の請求項の精神および範囲の中に入る修正ならびに変形例の全てに成され得る。

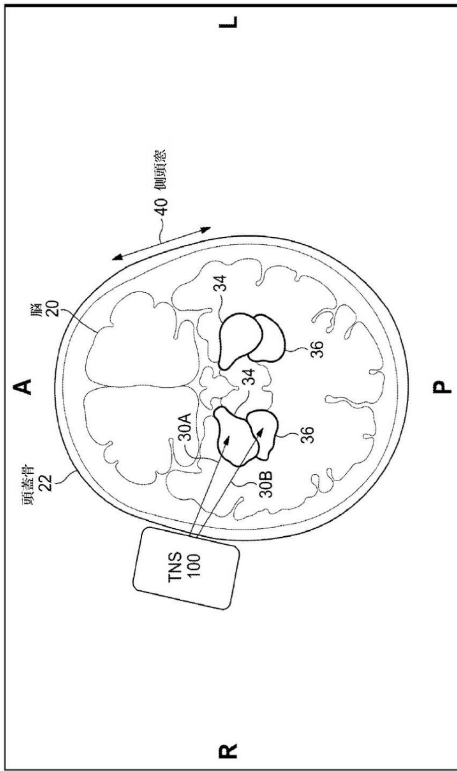
30

40

50

【図面】

【図 1 A】



トランスデュースャーナビゲーションシステム (TNS) 100
 元の標準的化された超音波 = 30A
 角度付けられた超音波 = 30B
 標準的化された脳領域
 枕馬 = 34
 海馬傍回 = 36

FIG. 1A

【図 1 B】

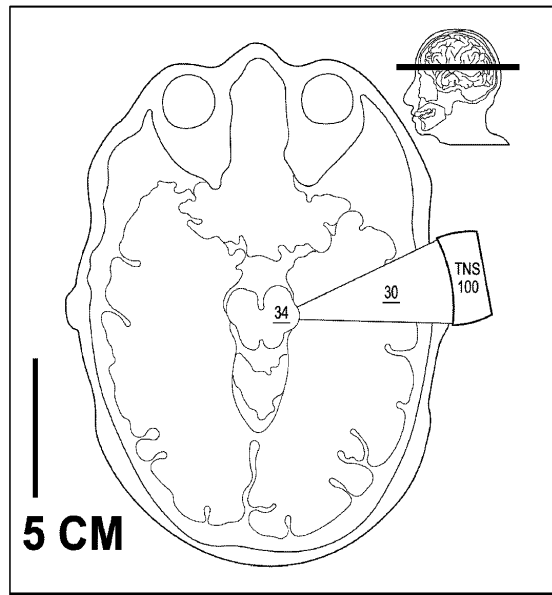


FIG. 1B

【図 1 C】

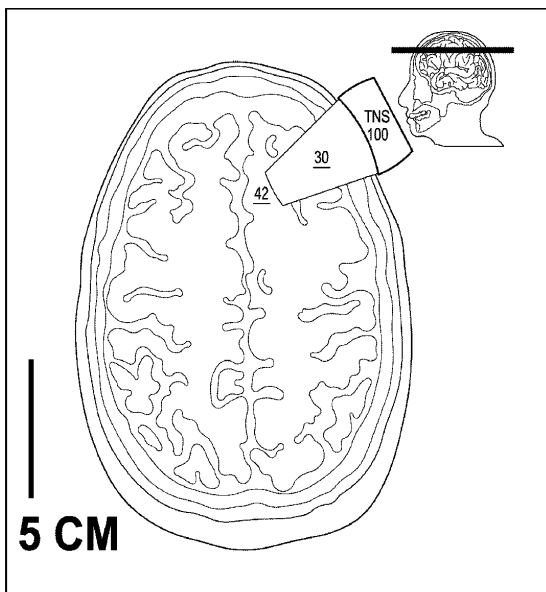


FIG. 1C

【図 1 D】

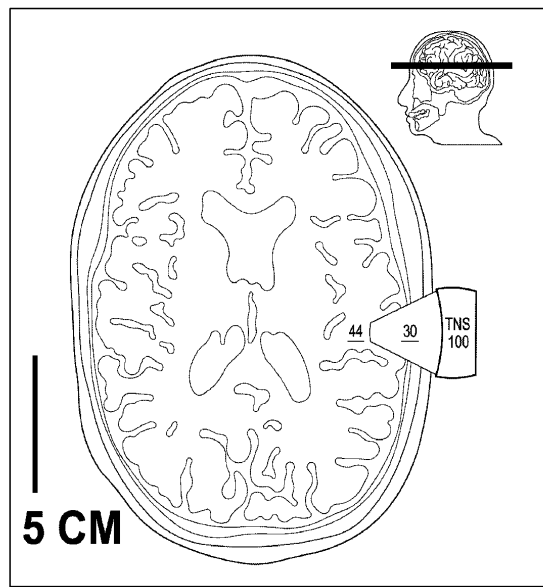


FIG. 1D

10

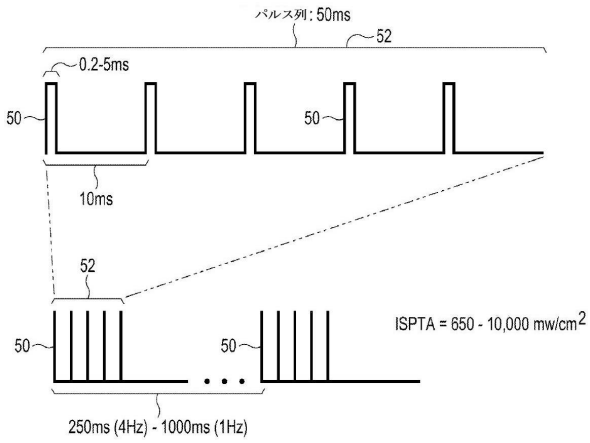
20

30

40

50

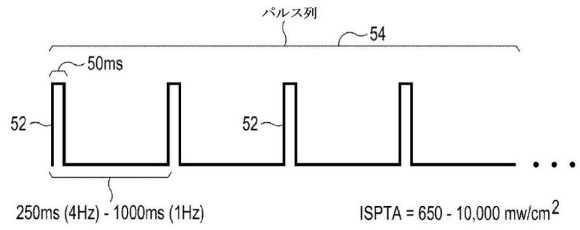
【図 1 E】



短パルス列が、1~4Hzで繰り返される

FIG. 1E

【図 1 F】



50ms のパルスが、1-4Hzで繰り返される

FIG. 1F

10

【図 1 G】

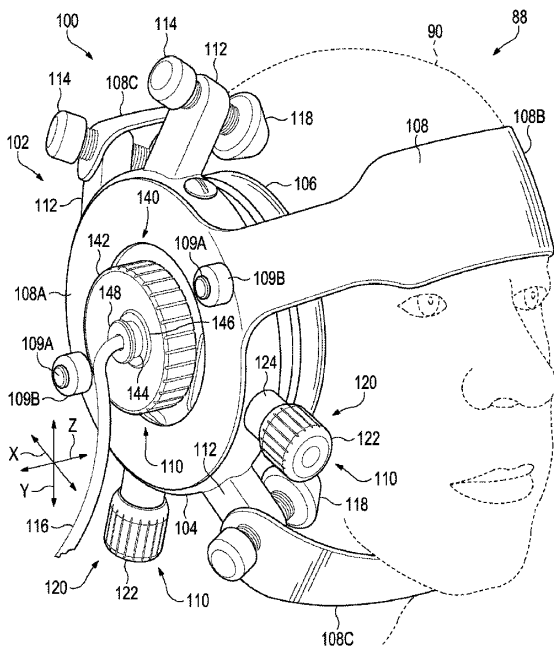


FIG. 1G

【図 1 H】

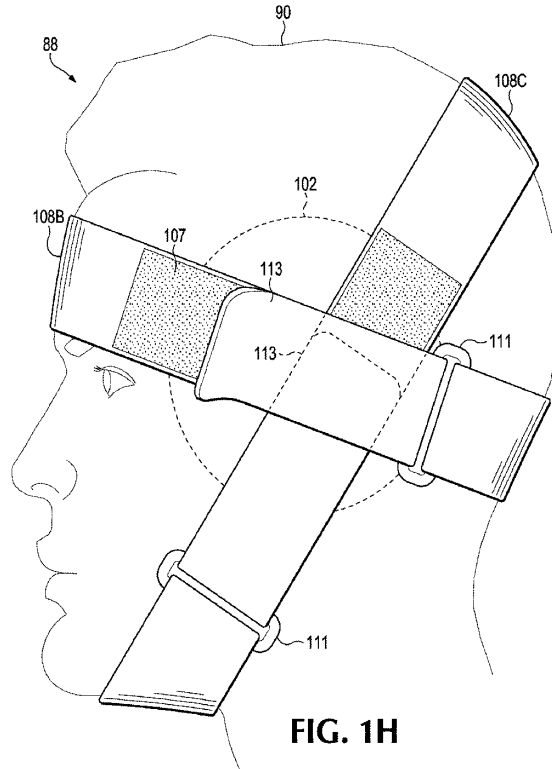


FIG. 1H

20

30

40

50

【 図 2 】

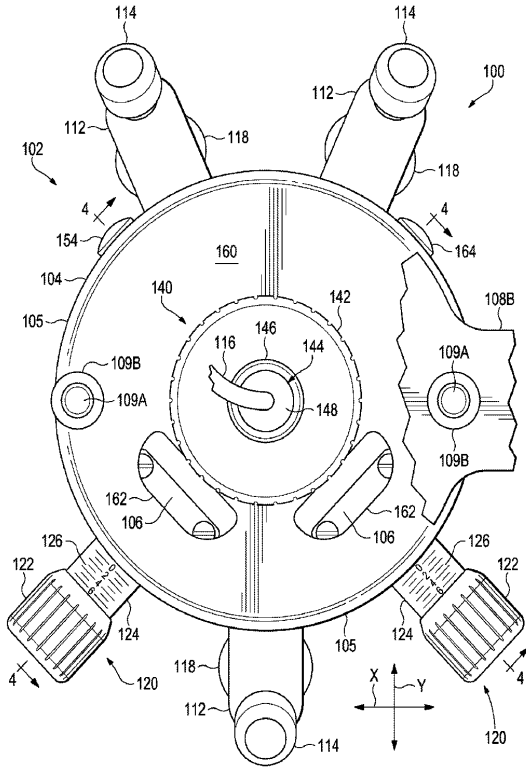


FIG. 2

【 図 3 】

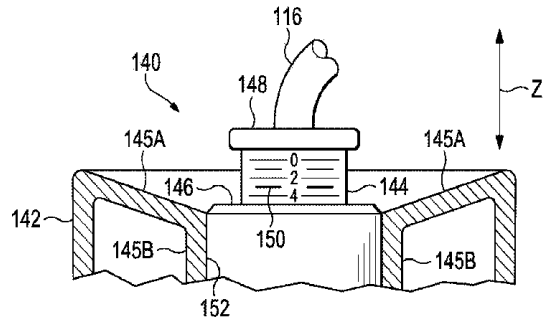


FIG. 3

10

20

【 図 4 】

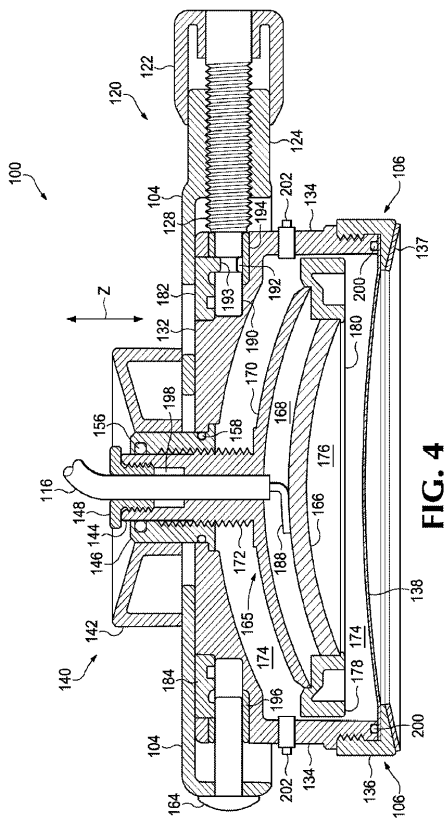


FIG. 4

【 図 5 】

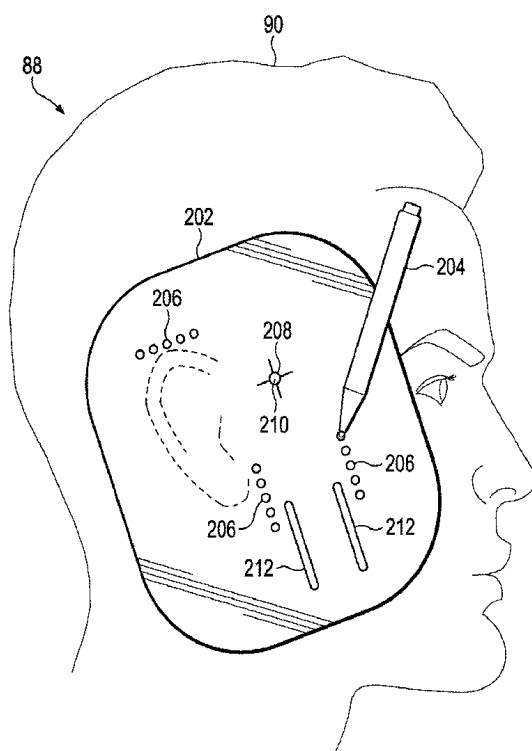


FIG. 5

30

40

50

【 図 6 】

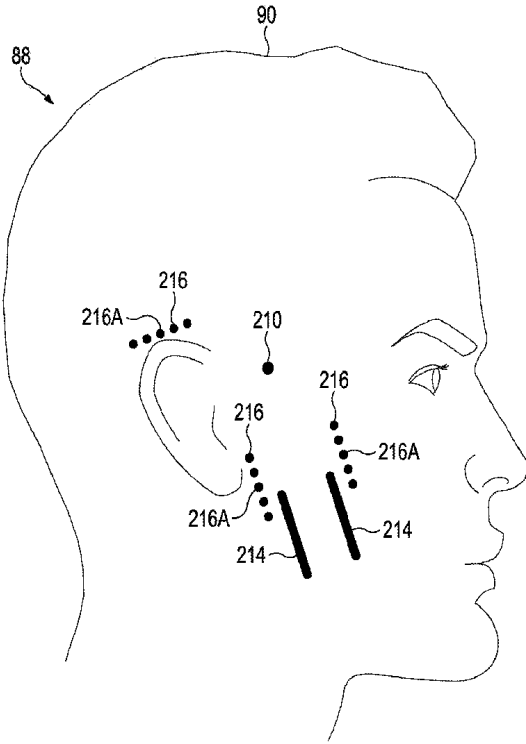


FIG. 6

【 図 7 】

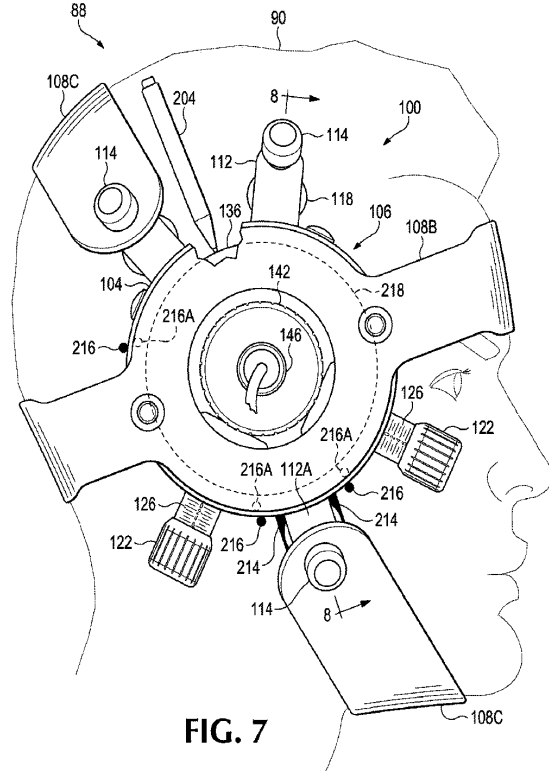


FIG. 7

【 図 8 】

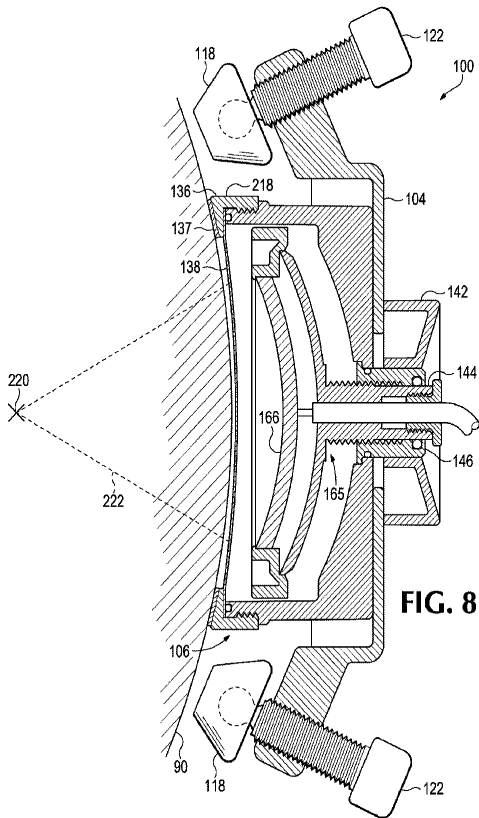


FIG. 8

【 図 9 】

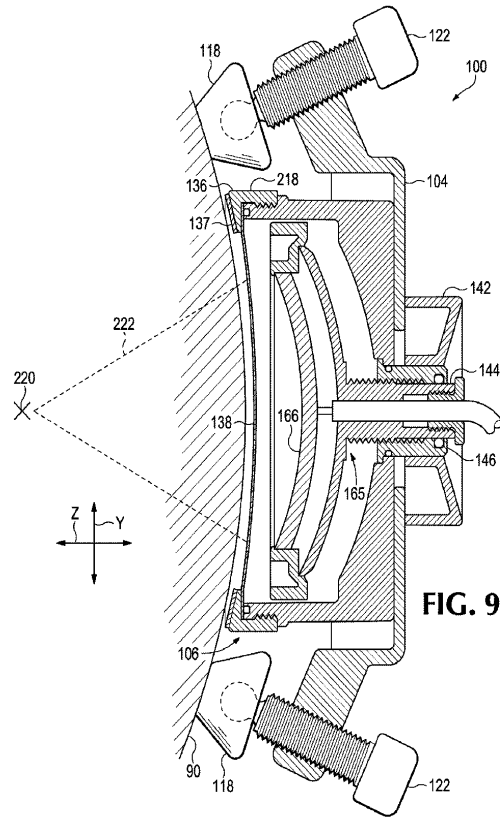


FIG. 9

10

20

30

40

50

【図10】

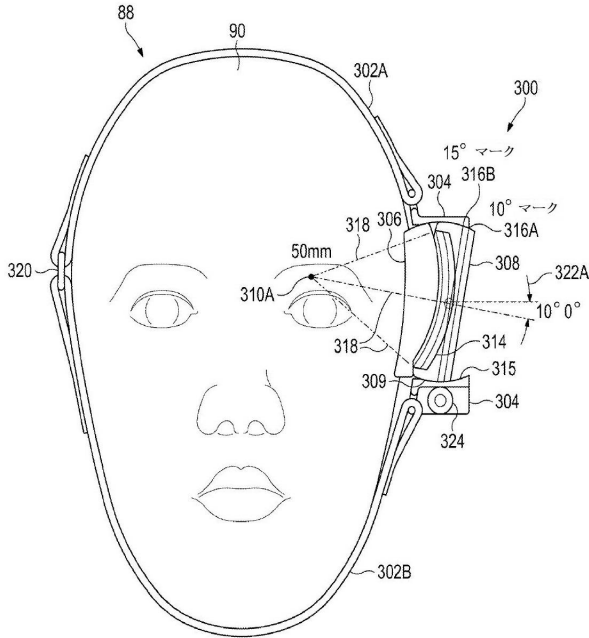


FIG. 10

【図11】

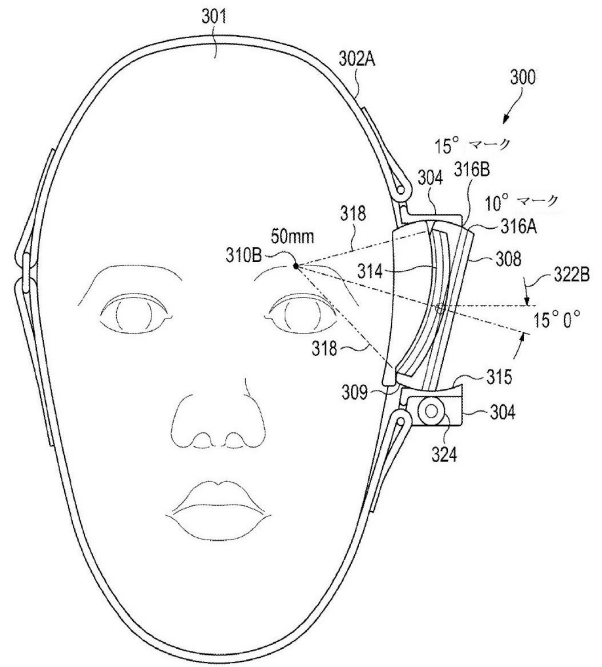


FIG. 11

【図12】

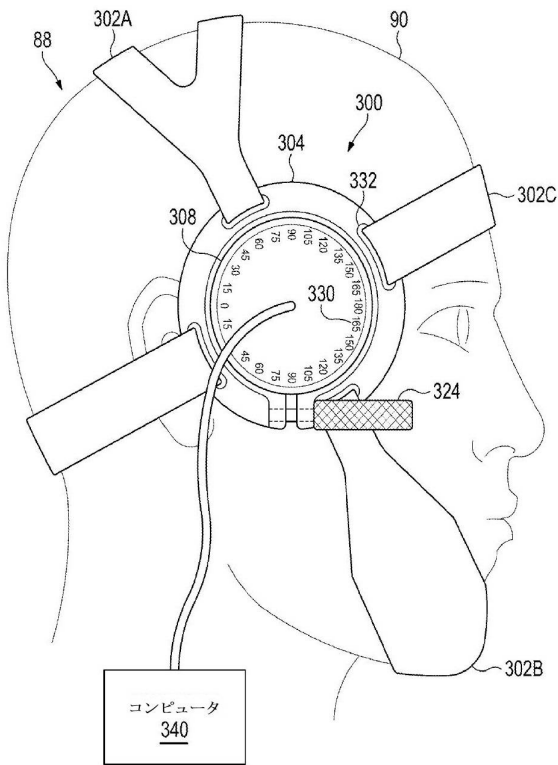


FIG. 12

【図13】

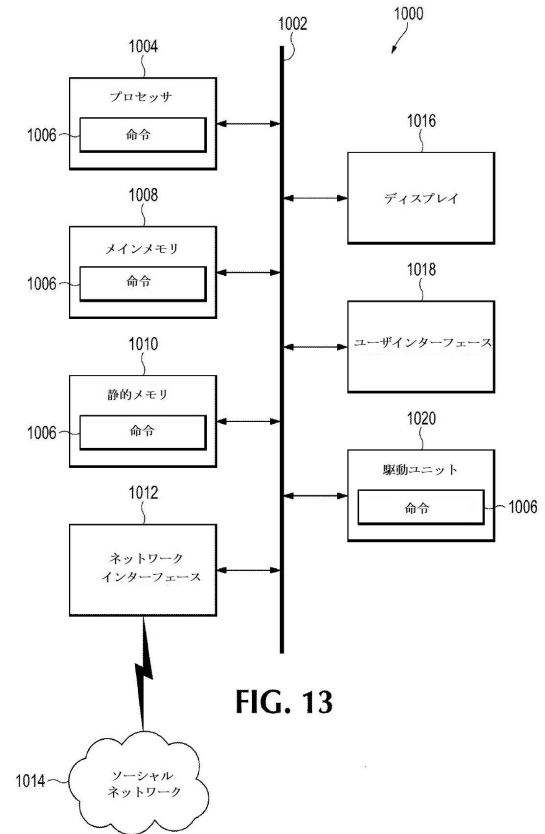


FIG. 13

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (72)発明者 ジョーダン, シェリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 4 0 3 , シャーマン オークス, サンストーン プレイス
1 5 0 0 2
- (72)発明者 シェーファー, マーク エバン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 4 0 3 , シャーマン オークス, サンストーン プレイス
1 5 0 0 2
- (72)発明者 コーブ, アレックス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 4 0 3 , シャーマン オークス, サンストーン プレイス
1 5 0 0 2
- (72)発明者 ウースター, ウォルター ウィリアム
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 4 0 3 , シャーマン オークス, サンストーン プレイス
1 5 0 0 2
- 審査官 木村 立人
- (56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 2 7 0 1 3 8 (U S , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 1 9 7 1 6 3 (U S , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 2 9 6 2 4 1 (U S , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 1 8 8 0 1 1 (U S , A 1)
国際公開第 2 0 1 5 / 1 9 2 1 8 9 (W O , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 0 6 7 5 2 6 (U S , A 1)
JORDAO, Jessica F. et al. , “ Amyloid- plaque reduction, endogenous antibody delivery and
glial activation by brain-targeted, transcranial focused ultrasound ” , Experimental Neurolog
y , (米) , Elsevier Inc. , 2013年 , Vol. 248 , p. 16-29
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 N 7 / 0 0 7 / 0 2