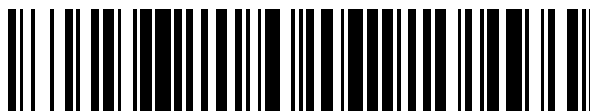


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 896 128**

51 Int. Cl.:

**A61N 7/00**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2017 PCT/US2017/066532**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2018 WO18112269**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2017 E 17880009 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.09.2021 EP 3554636**

54 Título: **Tratamiento de la demencia degenerativa utilizando un dispositivo de pulsaciones de ultrasonidos enfocados de baja intensidad (LIFUP)**

30 Prioridad:

**15.12.2016 US 201662434744 P**

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

**24.02.2022**

73 Titular/es:

**BRAINSONIX CORPORATION (100.0%)  
15002 Sunstone Place  
Sherman Oaks, CA 91403, US**

72 Inventor/es:

**JORDAN, SHELLY;  
SCHAFFER, MARK, EVAN;  
KORB, ALEX y  
WURSTER, WALTER, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

**DURAN-CORRETJER, S.L.P**

ES 2 896 128 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

Tratamiento de la demencia degenerativa utilizando un dispositivo de pulsaciones de ultrasonidos enfocados de baja intensidad (LIFUP)

### SECTOR TÉCNICO

La tecnología se refiere al tratamiento de la demencia degenerativa utilizando pulsaciones de ultrasonidos enfocados de baja intensidad (LIFUP, Low Intensity Focused Ultrasound Pulsation).

### ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La energía ultrasónica se utiliza para tratar diferentes afecciones médicas. Durante el tratamiento, los transductores aplican energía ultrasónica a una zona de tratamiento u "objetivo", en el interior de un paciente. Por ejemplo, la energía ultrasónica puede ser aplicada a un coágulo para disolver o eliminar un bloqueo en el interior del cerebro. Por supuesto, también se pueden tratar otros tipos de trastornos con energía ultrasónica. Por ejemplo, la terapia ultrasónica puede ser utilizada para tratar otros trastornos psiquiátricos, neurológicos y médicos.

La terapia ultrasónica puede aplicar energía ultrasónica a la misma zona de tratamiento durante múltiples sesiones de tratamiento. Es posible que en cada sesión de tratamiento sea necesario aplicar la terapia ultrasónica de manera precisa y repetida a la misma zona de tratamiento. Una máquina de toma de imágenes mediante resonancia magnética (MRI, Magnetic Resonance Imaging) puede primero escanear el cerebro u otra parte del cuerpo para localizar el área objetivo. A continuación, el sistema ultrasónico es ajustado para enfocar la energía ultrasónica sobre el área objetivo localizada. La terapia ultrasónica puede llevar mucho tiempo y ser costosa, puesto que cada sesión requiere un desplazamiento a un hospital y la utilización de una máquina de MRI para reubicar la misma área objetivo.

Jordão y otros, (Exp. Neuro., 248, 2013, 16-29) can a conocer la utilización de ultrasonidos enfocados transcraneales para la activación temporal de células gliales.

La Patente WO 2017/195309 A1 da a conocer un dispositivo de emisión de energía para emitir energía sobre varias posiciones de un sujeto, incluido el cerebro, y en el que se mide el estado de vigilia y/o sueño del sujeto.

La Patente US 2014/188011 A1 da a conocer un sistema de navegación con transductor ultrasónico enfocado, para permitir la realineación del punto local del dispositivo ultrasónico a una posición objetivo. Bystritsky y otros, (Brain Stimulation, 4, 2011, 125-136) revisan la utilización de pulsaciones de ultrasonidos enfocados de baja intensidad en procedimientos de neuromodulación.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1A es un sistema de navegación con transductor ultrasónico enfocado, utilizado para el tratamiento de la demencia degenerativa.

La figura 1B muestra el sistema con transductor dirigido a la formación del hipocampo y la corteza entorrinal.

La figura 1C muestra el sistema con transductor dirigido a una zona prefrontal del cerebro.

La figura 1D muestra el sistema con transductor dirigido a una unión temporal parietal.

Las figuras 1E y 1F muestran ejemplos de ondas pulsátiles utilizadas por el sistema con transductor, para el tratamiento de la demencia degenerativa.

La figura 1G es una vista, en perspectiva, de un sistema de navegación con transductor ultrasónico enfocado, utilizado para tratar la demencia degenerativa.

La figura 1H es una vista lateral de correas utilizadas para acoplar el sistema de navegación con transductor ultrasónico, a un paciente.

La figura 2 es una vista lateral del sistema de navegación con transductor ultrasónico.

La figura 3 es una vista, en sección lateral parcial, de un conjunto de ajuste superior.

La figura 4 es una vista, en sección frontal, del sistema de navegación con transductor ultrasónico.

La figura 5 es una vista lateral de una plantilla utilizada para alinear el sistema de navegación con transductor ultrasónico.

La figura 6 muestra marcas de referencia creadas utilizando la plantilla de la figura 5.

La figura 7 es una vista lateral del sistema de navegación con transductor ultrasónico, acoplado a un paciente.

La figura 8 es una vista, en sección frontal, del sistema de navegación con transductor ultrasónico, mostrado en una posición bajada.

La figura 9 es una vista, en sección frontal, del sistema de navegación con transductor ultrasónico, mostrado en una posición levantada.

La figura 10 es una vista frontal de otra versión de un sistema con transductor utilizado para tratar la demencia degenerativa.

La figura 11 es otra vista frontal del sistema con transductor mostrado en la figura 10.

La figura 12 es una vista lateral del sistema con transductor mostrado en la figura 10.

La figura 13 muestra un sistema informático utilizado para controlar el sistema de navegación con transductor ultrasónico.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención está definida en la reivindicación independiente 1 adjunta. Las realizaciones preferentes están definidas en las reivindicaciones dependientes adjuntas. Un sistema con transductor utiliza pulsación de ultrasonidos enfocados de baja intensidad (LIFUP) en una manera única de eliminar sustancias que se pueden acumular en los espacios intersticiales del cerebro, que se considera son, como mínimo parcialmente, responsables de la demencia degenerativa, incluida la enfermedad de Alzheimer, la demencia de Parkinson, la demencia del lóbulo frontal y otros procesos degenerativos.

Un síntoma de la demencia degenerativa es una falta de sueño profundo. El sueño profundo puede favorecer la eliminación de subproductos tóxicos que se desarrollan en los espacios intersticiales del cerebro durante los estados de vigilia. Durante el sueño profundo, los espacios intersticiales se pueden abrir. Las células de astrocitos en el interior del cerebro incluyen dedos que pueden producir una fuerza convectiva que mueve el líquido a lo largo de los espacios intersticiales, expulsando proteínas precursoras de amiloide, que pueden convertirse en placa si no son eliminadas.

Las proyecciones en forma de dedo de los astrocitos, que proporcionan las fuerzas de convección de eliminación de placas, parecen estar excitadas por neuronas que se activan a una frecuencia de aproximadamente una vez por segundo. En otras palabras, las ondas eléctricas de aproximadamente 1-4 ciclos por segundo producidas por el cerebro durante el sueño profundo pueden estimular los dedos de las células de astrocitos y ayudar a prevenir la acumulación de placa amiloide que contribuye a la demencia degenerativa.

El sistema con transductor puede generar ondas ultrasónicas en los mismos ciclos de 1 a 4 hercios, normalmente producidos durante el sueño profundo, ayudando a abrir los espacios intersticiales, y estimular las células de astrocitos que pueden eliminar del cerebro la placa amiloide que causa la demencia.

Los presentes dispositivo y procedimiento de ultrasonidos utilizan ultrasonidos enfocados y pulsátiles que están dirigidos a, y estimulan óptimamente el tejido cerebral a una frecuencia que corresponde a la frecuencia de generación natural de ráfagas de las neuronas y a los patrones de activación de astrocitos posteriores que parecen conducir el proceso convectivo responsable de la eliminación de solutos en el cerebro. El tratamiento ultrasónico puede ser aplicado durante sueño natural o sedado, para optimizar la eliminación de solutos con sonólisis provocada por la apertura de los espacios intersticiales y el flujo linfático mejorado durante el sueño.

Una sonda ultrasónica es dirigida inicialmente utilizando imágenes anatómicas de MRI y, opcionalmente, con imágenes funcionales registradas conjuntamente, dirigidas al sitio del cerebro en base a fiduciales superficiales de un individuo que han sido correlacionados con puntos de referencia superficiales de la imagen. La posición del cuero cabelludo y la configuración de angulación para la sonda utilizan técnicas estándar de medición de superficie, tal como en las técnicas estándar de colocación mediante electroencefalograma (EEG, ElectroEncephalogram) u, opcionalmente, utilizando un equipo de seguimiento óptico basado en MRI. En un escáner de MRI, la focalización es confirmada utilizando patrones de activación del etiquetado del espín arterial u, opcionalmente, otro protocolo dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD, Blood Oxygen Level Dependent).

La terapia ultrasónica puede ser aplicada durante el estado de sueño del paciente para una apertura óptima de los espacios intersticiales del cerebro. En un ejemplo, la sedación se obtiene utilizando dexmedetomidina u otros

agentes diseñados para bloquear la norepinefrina. El bloqueo de la innervación por norepinefrina puede contraer los astrocitos, lo que abre más las vías intersticiales.

En un ejemplo, la frecuencia de pulsos estará entre 1 y 4 hercios, para corresponder con los ritmos cerebrales predominantes que ocurren de manera natural, del estado de sueño. Se utilizarán configuraciones de potencia máxima según lo establecido por la normativa de la Administración de alimentos y medicamentos (FDA, Food and Drug Administration). Un ejemplo de terapia puede incluir tratamientos de entre 30 y 90 minutos dos veces por semana, y puede continuar hasta que el paciente demuestre estabilización o mejora de medidas cognitivas repetibles, incluidas, entre otras, las redes cerebrales en reposo (RBNS, Resting Brain Networks) y la evaluación cognitiva de Montreal (MO-CA, MONTreal Cognitive Assessment). La eliminación de la placa puede estar seguida de escaneos mediante tomografía de emisión de posición (PET, Position Emission Tomography) y muestreo del líquido cefalorraquídeo (CSF, Cerebral Spinal Fluid) mediante punción lumbar.

La focalización al sitio en el interior del cerebro puede depender de cuál sea el dominio cognitivo más afectado para cada paciente. Por ejemplo, se puede focalizar el hipocampo a través de una ventana temporal del cuero cabelludo, a la enfermedad de Alzheimer con síndrome amnésico predominante, que afecta principalmente al hipocampo. El sistema con transductor puede ser dirigido hacia otras áreas del cerebro para otras demencias degenerativas. Por ejemplo, el sistema transductor puede enfocar ondas ultrasónicas en un área diferente del lóbulo temporal asociado con las funciones del lenguaje. En un ejemplo, un paciente puede mostrar signos de pérdida de memoria y de lenguaje, y se pueden aplicar ondas ultrasónicas a ambas áreas asociadas del cerebro.

#### Tratamiento de la demencia degenerativa mediante ultrasonido transcraneal

La figura 1A muestra un sistema de navegación con transductor (TNS, Transducer Navigation system) 100 utilizado para el tratamiento de la demencia degenerativa, tal como la enfermedad de Alzheimer y otras afecciones neurodegenerativas caracterizadas por depósitos extracelulares de material que son aparentemente tóxicos y pueden acelerar la acumulación de depósitos adicionales al obstruir los efectos de eliminación de flujo intersticial.

La figura 1B muestra una sección axial a través del lóbulo temporal mesial, y el TNS 100 focalizado a la formación del hipocampo y la corteza entorrinal 34. Los objetivos 34 están muy por debajo de la ventana de ultrasonido temporal, en el intervalo de 3,5 a 5 cm desde la superficie. El TNS 100 puede enfocar ondas ultrasónicas 30 sobre el objetivo 34 para pacientes con enfermedad de Alzheimer u otras afecciones degenerativas con síntomas predominantes de pérdida de memoria (síndrome amnésico). Estos casos se caracterizan por depósitos de amiloide que rompen las estructuras temporales mesiales.

La figura 1C muestra una sección axial a través de una zona prefrontal 42. Los objetivos 42 son menos profundos que en las figuras 1A y 1B. Las áreas de Brodmann 46 y 9 parecen estar asociadas con la función ejecutiva. El TNS 100 puede enfocar ondas de ultrasonidos 30 en objetivos prefrontales en el intervalo de 2,5 a 3,5 cm, para pacientes con disfunción que afecta predominantemente a el área objetivo 42.

La figura 1D muestra una sección axial a través de un área de unión temporal parietal asociada con pacientes con alteración del lenguaje asociada con la enfermedad de Alzheimer (síndrome logopénico). El TNS 100 puede enfocar ondas ultrasónicas 30 en el área objetivo 44 en el intervalo de 2,5 a 3,5 cm. La localización apráxica del habla es más anterior en el opérculo frontal. Asimismo, se utilizan localizaciones más rostral y anterior para pacientes con Parkinson que tienen trastornos predominantes del movimiento que incluyen bloqueo y fluctuaciones motoras (área 6 de Brodmann).

La descripción que sigue puede hacer referencia al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. No obstante, se debe comprender que el sistema y los procedimientos que se describen a continuación pueden ser utilizados para tratar cualquier tipo de demencia degenerativa o cualquier otra enfermedad asociada con la placa amiloide.

Tal como se mencionó anteriormente, una cantidad significativa de desechos extracelulares resultantes de la actividad cerebral parece ser eliminada por convección a través de espacios extracelulares que se extienden a lo largo de espacios perivasculares hacia el espacio del líquido cefalorraquídeo (CSF) y hacia el exterior a lo largo de canales linfáticos. Numerosos ensayos de agentes diseñados para bloquear la producción de placa amiloide con inhibidores enzimáticos, o para acelerar su destrucción con anticuerpos, han sido infructuosos, hasta ahora, para revertir el deterioro cognitivo, aunque haya habido una modesta desaceleración del deterioro cognitivo. El fracaso se ha atribuido en parte a la posible incapacidad de romper los depósitos de amiloide con suficiente seguridad y precisión utilizando tratamientos sistémicos.

El TNS 100 utiliza un enfoque dirigido a la enfermedad de Alzheimer utilizando ultrasonido transcraneal. La aplicación óptima de sonólisis aprovecha ciertos aspectos de la fisiología del cerebro y la fisiopatología de la dinámica de fluidos cerebrales, relacionadas con la enfermedad de Alzheimer. Un factor que se aprovecha incluye la conocida falta de sueño de ondas lentas en pacientes de Alzheimer y cómo la incapacidad para conseguir el sueño de ondas lentas limita el flujo de fluido intersticial.

Las ondas ultrasónicas 30 aplicadas mediante el TNS 100 a las áreas objetivo del cerebro 20 pueden fomentar o simular la fisiología del sueño de ondas lentas a demanda, y pueden reabrir vías para el restablecimiento de la convección del líquido intersticial. El TNS 100 optimiza la entrega de energía ultrasónica 30 de manera segura y focalizada, con el fin de romper directamente la placa o de estimular elementos celulares para acentuar los efectos convectivos en áreas regionales de interés, tales como el hipocampo 34, el giro parahipocampal 36, y otras áreas objetivo 42 y 44 mostradas en las figuras 1C y 1D, respectivamente.

El sueño de ondas lentas se caracteriza por ondas lentas de entre uno y cuatro hercios con registros de EEG del cuero cabelludo, y es un estado de poca actividad muscular observable y de una capacidad reducida para despertar. Las grabaciones de microelectrodos muestran ráfagas de descargas neuronales de alta frecuencia intercaladas con períodos de silencio que se repiten a una frecuencia de un hercio.

Las ráfagas neuronales liberan glutamato que induce movimientos en los filopodios de los astrocitos. Esto último puede contribuir, hasta un cierto nivel, a las fuerzas de convección o a dar forma a los espacios intersticiales. Las ondas superficiales del EEG se producen de manera coherente con un retardo de fase desde el lóbulo frontal al occipital en algunas afecciones, pero, con la estimulación selectiva el día anterior a las grabaciones del sueño, se puede hacer que las ondas emanen desde el sitio de estimulación hacia el exterior. En otras palabras, el sitio de inicio de la onda refleja la estimulación focalizada del día anterior.

Si las ondas lentas tienen un propósito, esta relación funcional puede ser explicada mediante una de dos consideraciones. Bien la iniciación de ondas lentas refleja un proceso que está relacionado con la consolidación de la memoria, un proceso que se ha relacionado experimentalmente con el sueño de ondas lentas, o bien el sitio de iniciación de las ondas lentas está relacionado con una mayor necesidad de eliminar subproductos tóxicos inducidos por la actividad que, de otro modo, interferirían con la consolidación del aprendizaje.

La última explicación parece posible, puesto que existe una relación conocida entre la falta de sueño de ondas lentas en la enfermedad de Alzheimer que se caracteriza por depósitos de amiloide que parecen resultar del procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP, Amyloid Precursor Protein) que es estimulada mediante activación sináptica.

En el sueño profundo, el locus coeruleus está relativamente inactivo. La consecuente reducción de la entrada de norepinefrina en los astrocitos puede conducir a la contracción de las células y a la apertura resultante de espacios intersticiales que deberían favorecer los efectos convectivos. En concreto, la degeneración del locus coeruleus es un evento muy temprano en la enfermedad de Alzheimer. No obstante, los niveles de norepinefrina cerebral, la función de los transportadores y las densidades de los receptores se pueden mantener o aumentar, de modo que cualquier efecto potencial directo de la pérdida neuronal del locus coeruleus es incierto.

Quizás de mayor importancia es la pérdida de neuronas hipotalámicas laterales en la enfermedad de Alzheimer, que se utilizan para desencadenar el sueño profundo. Los efectos directos de no desencadenar el sueño profundo y los efectos indirectos del consecuente fallo para inhibir la función del locus coeruleus residual pueden impedir la transformación coordinada de los astrocitos requerida para facilitar la convección intersticial.

Corregir las afecciones que interfieren con el sueño profundo, tales como la apnea del sueño, y adoptar regímenes de tratamiento que favorecen una arquitectura del sueño más saludable, serían estratégicamente sensatos. Cómo favorecer el sueño profundo a demanda, puede requerir ciertos medicamentos. Críticamente, los agentes anestésicos no simulan el sueño normal de manera muy precisa; no obstante, se puede crear un estado de sedación caracterizado por ondas lentas, junto con la inhibición de la noradrenalina, con agentes de acción corta tales como la dexmedetomidina.

Antes de aplicar energía ultrasónica 30 al cerebro 20, los espacios intersticiales son abiertos como en el sueño de ondas lentas mediante un bloqueador de norepinefrina, tal como la dexmedetomidina. A continuación, se aplican al cerebro 20 ondas ultrasónicas 30 focalizadas, para facilitar la eliminación de la placa en pacientes con demencia degenerativa, incluida la enfermedad de Alzheimer.

Aunque ha existido cierta preocupación acerca de la anestesia como factor de riesgo potencial de demencia, la dexmedetomidina tiene un buen perfil de seguridad cuando se utiliza en pacientes ancianos y con enfermedades agudas. Alternativamente, la privación o la abstinencia del sueño del armodafinilo u otros estimulantes puede ser utilizada para inducir el sueño durante la terapia de ondas ultrasónicas. La afección del sueño citada anteriormente puede hacer que las vías intersticiales se abran lo suficiente para permitir la salida de desechos extracelulares, incluida la placa amiloide.

La energía ultrasónica 30 del TNS 100 solubiliza, moviliza y potencialmente facilita las fuerzas convectivas. La inmunoterapia dirigida a la placa ha sido ineficaz o mínimamente eficaz para favorecer un proceso de disolución eficaz, aunque existe evidencia de disolución y movilización parcial de la placa, en base a mayores niveles de proteína ABeta42 relacionada con el amiloide encontrados en el CSF después del tratamiento y en muestras de sangre periférica.

El TNS 100 trata la placa amiloide provocando la deformación de ondas acústicas en el cráneo y dirigiéndose con precisión a tejido en riesgo de contraer la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, el TNS 100 puede ser utilizado para la lisis de coágulos humanos, y ser dirigido al hipocampo 34, al giro parahipocampal 36 y al lóbulo temporal mesial, que son las estructuras comúnmente afectadas en pacientes con la enfermedad de Alzheimer.

Para evitar que el cráneo 22 impida las ondas de ultrasonidos 30, el TNS 100 puede utilizar una ventana temporal 40 (figura 1A) que es una zona delgada del cráneo que normalmente permite una insonación con éxito. No obstante, el TNS 100 puede ser acoplado a cualquier posición del cráneo 22, tal como en el centro de la frente para áreas objetivo en la corteza prefrontal dorsolateral.

El direccionamiento ultrasónico mediante TNS 100 también puede utilizar formación de imágenes por Doppler a partir de unidades disponibles comercialmente, para identificar la arteria cerebral posterior que discurre fortuitamente justo medial a la formación del hipocampo 36 y, a continuación, fijar el TNS 100 en una posición específica, tal como se describe a continuación.

El TNS 100 puede utilizar otros tipos de focalización avanzada y una mayor selección de objetivos, que combinan múltiples fuentes de ultrasonido en un conjunto esférico, y utilizar corrección de ondas acústicas para la distorsión del cráneo, y formación de imágenes térmicas mediante MRI para ultrasonidos enfocados de alta intensidad.

El TNS 100 puede incluir un dispositivo de soporte de cabeza estereotáctico, para que las sesiones de tratamiento puedan continuar fuera del escáner de MRI una vez que se haya realizado la focalización inicial. Los sistemas híbridos pueden utilizar múltiples detectores a través de la ventana temporal sin la utilización de un conjunto esférico.

Se pueden aplicar efectos mecánicos y de calentamiento para la disolución y movilización directas de la placa amiloide. No obstante, la capacidad de la ecografía transcraneal para estimular la descarga neuronal puede facilitar fuerzas convectivas mediante la liberación de glutamato y la posterior activación de filopodios de los astrocitos. Con esto último en mente, el TNS 100 puede utilizar frecuencias de pulso de 1 a 4 hercios, para ser coherente con las frecuencias de ráfagas naturales de las neuronas durante el sueño de ondas lentas.

#### Simulación del sueño profundo con pulsaciones ultrasónicas

Las figuras 1E y 1F muestran pulsos ultrasónicos a modo de ejemplo generados mediante TNS 100. Tal como se explicó anteriormente, el TNS 100 puede generar pulsos ultrasónicos 50 a una frecuencia de aproximadamente 1 a 4 hercios, para simular las funciones cerebrales del sueño profundo que pueden ayudar a eliminar la placa amiloide. Por ejemplo, el período de pulsos 50 puede ayudar a abrir espacios intersticiales en el cerebro, lo que hace que los dedos de las células de astrocitos produzcan fuerzas convectivas que ayudan a romper y eliminar la placa amiloide. A continuación, el calor producido por los pulsos 50 en las áreas objetivo rompe más la placa amiloide que, a continuación, es eliminada por los dedos de las células de astrocitos.

En un ejemplo, los trenes 54 de pulsos se generan a entre 1 y 4 Hertz (de 1000 milisegundos (ms) a 250 ms). Los trenes 54 de pulsos pueden incluir grupos 52 separados de pulsos 50, tales como una serie de 5 pulsos 50 con una duración de 0,2 a 5 milisegundos (ms), un período de 10 ms y una duración combinada de 50 ms. Otros trenes 54 de pulsos pueden utilizar más o menos grupos 52 de pulsos 50 con duraciones y períodos más largos o más cortos. Por ejemplo, el tren de pulsos 54 puede incluir pulsos 50 únicos, cada uno con una duración de 50 ms y un período de 1 a 4 hercios. Los pulsos 50 representan un estado activado del TNS 100. Durante el estado activado, el transductor en el TNS 100 puede generar cualquier combinación de ondas ultrasónicas sinusoidales conocida en la técnica.

La duración y el número de pulsos 50 pueden variar según el tipo de transductor y la salida de potencia ultrasónica del transductor. Por ejemplo, un transductor de mayor diámetro puede crear un haz ultrasónico más cónico, que produce temperaturas más altas. Se pulsan ondas ultrasónicas 30 para crear un aumento temporal de la temperatura cerebral en la posición objetivo sin crear lesiones, ablación térmica del tejido neural o cualquier otro cambio permanente en la estructura cerebral. Los pulsos de mayor duración 50 pueden crear más depósito térmico. El período de 10 ms en los grupos 52 de pulsos permiten que el tejido cerebral descanse entre cada pulso 50 individual, mientras que el período de 1 a 4 Hz entre grupos 52 de pulsos estimula las funciones cerebrales del sueño profundo, tales como la apertura de los espacios intersticiales en el cerebro y la activación de los dedos de las células de astrocitos, que producen fuerzas convectivas.

En un ejemplo, los pulsos 50 pueden crear un promedio temporal de pico espacial de intensidad (ISPTA, Intensity Spatial Peak Temporal Average) de aproximadamente 650 a 10.000 mW/cm<sup>2</sup>. Una sesión de tratamiento habitual puede aplicar pulsos ultrasónicos 50 en un área objetivo durante un tiempo de aproximadamente 30 a 90 minutos, para simular un período completo de sueño profundo.

Una extensa investigación sobre el calentamiento de los tejidos por exposición a ultrasonidos ha conducido al desarrollo de varias relaciones de pautas que describen la duración segura de la exposición para un aumento de

temperatura determinado. Específicamente, para aumentos de temperatura de 6 °C o menos (que es la temperatura a la que ocurren cambios no reversibles en el tejido), se ha obtenido la siguiente relación para tejido no fetal:

$$\Delta T < 6 - (\log t) / 0,6$$

donde  $\Delta T$  es el aumento de temperatura máximo esperado por encima de la temperatura corporal normal (37 °C), y  $t$  es la duración en minutos que se puede mantener la exposición sin incurrir en daños.

A partir de esta relación, y de los parámetros de ultrasonidos utilizados para LIFUP, se puede estimar el tiempo de exposición seguro. En uso, el sistema LIFUP crea aumentos de temperatura en el interior del cerebro de menos de 0,5 °C, que es el límite inferior de las técnicas de termografía de MRI utilizadas. De manera conservadora, si  $\Delta T$  se establece en 0,5, la resolución de  $t$  produce un tiempo de exposición de más de 16 horas. Por lo tanto, a diferencia de otros sistemas de ultrasonidos que son utilizados para producir lesiones térmicas en el interior del tejido cerebral, por ejemplo, para tratar la enfermedad de Parkinson, el sistema de LIFUP dado a conocer en el presente documento puede ser considerado seguro durante tiempos de tratamiento prolongados.

Aunque las realizaciones actuales muestran un solo transductor en un lado de la cabeza, posicionado en la denominada ventana temporal, existen otras configuraciones de transductores que pueden proporcionar ventajas en ciertas situaciones. Por ejemplo, posicionar los transductores bilateralmente a cada lado del cráneo brinda la posibilidad de utilizar uno de los transductores como receptor mientras que el otro es un transmisor. De ese modo, la conducción de la energía de ultrasonidos hacia el cráneo se puede determinar de manera independiente, sin necesidad de una verificación mediante MRI. Uno de los transductores puede estar diseñado específicamente como receptor, o ambos transductores pueden tener un diseño idéntico, puesto que los transductores piezoeléctricos son de naturaleza recíproca. La ventaja de un receptor diseñado específicamente es que podría ser desenfocado, por ejemplo, de modo que tenga un intervalo más amplio de cobertura en el interior del cráneo. Una ventaja de este enfoque bilateral es que se podría utilizar para verificar la transmisión sin la utilización de un sistema de MRI.

#### Procedimiento de ejemplo

Un proceso de ejemplo aplica el tratamiento de ultrasonido transcraneal a partir de ondas ultrasónicas 30 generadas mediante TNS 100 para tratar un deterioro cognitivo leve (MCI, Mild Cognitive Impairment) o una demencia. En un ejemplo, los pacientes mostraron una disminución cognitiva con un deterioro cognitivo leve (fase 0,5 de la clasificación clínica de la demencia) a las fases 1 y 2 de la CDR, demencia moderada.

En un ejemplo, los pacientes reciben una punción lumbar para las proteínas ABeta 42 y Tau para el espectro de Alzheimer. La punción lumbar se realiza una vez en el ingreso. Los pacientes recibieron una MRI avanzada del cerebro para incluir la medición del volumen del hipocampo, escáneres de perfusión de ASL y MRS de prefrontal, precúneo e hipocampo.

Al ingresar, los pacientes pueden tener una fase de CDR de, como mínimo, 0,5, y, como mínimo, un biomarcador de imagen anormal. Las pruebas de dos meses (finalización) de referencia pueden incluir el Sistema de clasificación rápida de la demencia (QDRS, Quick Dementia Rating System) para la clasificación en fases y la siguiente batería de pruebas:

- batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico (RBANS, Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status),
- prueba de marcha cronometrada estandarizada de 25 pies,
- prueba de tablero perforado de nueve orificios,
- prueba de evaluación cognitiva de Montreal (MOCA), versiones 1, 2, 3,
- al finalizar se repetirá la formación de imágenes cerebrales, que incluye un escaneo anatómico (MPRAGE), ASL y BOLD y MRS en la red objetivo.

Los estudios de CSF demostraron una buena sensibilidad y especificidad para el MCI y la demencia de tipo Alzheimer (ref. 5). La MRI volumétrica, los escaneos de perfusión y la espectroscopia de resonancia magnética han demostrado ser un buen valor de discriminación entre los subgrupos de AD, PDD/DLB y FTLT, y responden a cambios a medida que el paciente progresa de MCI a demencia.

Para pacientes con cambio cognitivo predominante amnésico, el TNS 100 es focalizado al lóbulo temporal mesial a través de una ventana transtemporal del cuero cabelludo. La focalización puede incluir hacer referencia a los fiduciales del cuero cabelludo en base a una MRI obtenida. Se puede obtener una confirmación de la forma de onda Doppler debido a la capacidad del Doppler transcraneal (TCD, TransCranial Doppler) para registrar señales Doppler de la arteria cerebral posterior que discurre del lóbulo temporal medial al mesial.

El TNS 100 puede ser focalizado hacia la zona parietal temporal para el Alzheimer logopénico. El TNS 100 puede ser focalizado hacia otras zonas para el Parkinson, según los requisitos clínicos. El TNS 100 puede ser focalizado al

área 6 para síntomas motores severos, o al lóbulo frontal o el lóbulo temporal mesial para síndromes disejecutivos y amnésicos, respectivamente.

Los procedimientos ultrasónicos de Alzheimer pueden colocar al paciente en una habitación tranquila en una zona posoperatoria de un centro quirúrgico ambulatorio certificado, donde personal médico con un montaje de EEG limitado monitoriza los movimientos oculares, el tono muscular, los EEG frontal y occipital, para realizar un seguimiento de las fases del sueño. El personal de los medios también puede monitorizar el EKG y la oximetría del pulso del paciente.

Las técnicas utilizadas para favorecer el sueño en la oficina pueden incluir la privación leve del sueño, la suspensión de estimulantes y la utilización potencial de medicamentos para inducir el sueño. El objetivo es el sueño de ondas lentas. El TNS 100 aplica entre 30 y 90 minutos de ultrasonidos al paciente mediante una sonda de dos megahercios fijada al auricular, con parámetros establecidos dentro de límites de seguridad de la FDA para el ultrasonido de diagnóstico. El paciente puede despertarse después de la sesión de tratamiento y puede ser dado de alta cuando esté completamente despierto y bajo el cuidado de un adulto responsable. En un ejemplo, se aplica energía ultrasónica al paciente durante un tiempo comprendido entre 30 y 90 minutos, y se repite una vez por semana durante aproximadamente dos meses.

Las zonas del cerebro donde se aplican ondas ultrasónicas 30 pueden depender del objetivo de la red. Por ejemplo, con la enfermedad de Alzheimer de predominio amnésico, el TNS 100 puede dirigir las ondas 30 a una zona de interés (ROI, Region of Interest) en el lóbulo temporal mesial, y evaluar la conectividad de los nodos de la red de salida, tal como el núcleo anterior del tálamo y el precúneo. Para las formas logopénicas de Alzheimer, el TNS 100 puede dirigir ondas 30 a la zona parietal temporal con una ROI en esta zona y análisis de la conectividad de las conexiones frontal y parietal.

#### Ejemplos de sistemas con transductor

La figura 1G muestra una vista, en perspectiva, de un amplio sistema de navegación con transductor ultrasónico (TNS) 100 de ejemplo. El TNS 100 puede ser acoplado a un paciente 88, y puede aplicar energía ultrasónica a posiciones objetivo precisas en el interior del paciente 88 asociadas con diferentes tipos de demencia degenerativa, incluida la enfermedad de Alzheimer. La explicación que sigue analiza el ejemplo específico de la utilización de un TNS 100 para aplicar energía ultrasónica a una posición objetivo en el interior de la cabeza 90 del paciente 88, tales como las zonas del hipocampo y/o la circunvolución parahipocampal. No obstante, se debe comprender que el TNS 100 puede aplicar cualquier tipo de energía sónica, magnética o cualquier otra alternativa a cualquier posición objetivo en el interior de cualquier parte del cuerpo del paciente 88. El TNS 100 puede ser utilizado en pacientes humanos o en pacientes animales.

Un conjunto 102 de carcasa comprende una carcasa exterior 104 acoplada a una carcasa interior móvil 106. Un transductor (véase la figura 4) puede estar situado dentro de la carcasa interior 106. Un cable de alimentación 116 puede estar conectado al transductor y extenderse hacia arriba a través de la carcasa interior 106 y la carcasa exterior 104. Una primera correa 108C vertical se fija a los tornillos de elevación 114 y se envuelve alrededor de la parte superior de la cabeza 90 y por debajo de la barbilla del paciente 88. Una segunda correa horizontal 108 incluye una sección 108A en forma de anillo que se fija a una superficie exterior de la carcasa exterior 104 por medio de tornillos 109A y tuercas 109B, y una sección de diadema 108B que envuelve la frente sobre los ojos y la parte posterior de la cabeza 90. Aunque se muestra acoplado a la cabeza 90, se debe comprender que las correas 108, u otros dispositivos de acoplamiento, pueden acoplar el conjunto 102 de carcasa a otras partes del cuerpo del paciente 88. El conjunto 102 de carcasa se puede fijar mediante correas 108 al lado derecho o al lado izquierdo de la cabeza 90, para aplicar energía ultrasónica a los objetivos en el interior de cualquier lado de la cabeza 90.

Tres brazos 112 de carcasa se pueden extender radialmente desde los lados de la carcasa exterior 104. Los tornillos de elevación 114 se pueden extender de manera giratoria a través de los brazos 112 de la carcasa y pueden incluir almohadillas elásticas 118 que presionan contra la cabeza 90. Los tornillos de elevación 114 se pueden hacer girar hacia abajo presionando contra la cabeza 90, para reducir algo de la fuerza de compresión de la carcasa interior 106 contra la cabeza 90. Esto se describirá con más detalle a continuación.

Un sistema de alineación 110 puede mover el transductor en el interior de la carcasa interior 106 a diferentes posiciones x, y, y/o z con respecto a la cabeza 90. La posición x puede hacer referencia, en general, a posiciones de delante atrás con respecto a la cabeza 90, la posición y puede hacer referencia, en general, a posiciones de arriba abajo con respecto a la cabeza 90, y la posición z puede hacer referencia, en general, a posiciones transversales del interior al exterior, o de izquierda a derecha, con respecto a la cabeza 90.

Si el TNS 100 estuviera acoplado a la parte superior de la cabeza 90, la posición x puede hacer referencia a posiciones de delante atrás con respecto a la cabeza 90, la posición y puede hacer referencia a posiciones de izquierda a derecha o de lado a lado con respecto a la cabeza 90, y la posición z puede hacer referencia a posiciones transversales del interior al exterior o de arriba abajo con respecto a la cabeza 90.



El sistema de alineación 110 puede comprender conjuntos de ajuste lateral 120 y un conjunto de ajuste superior 140 que tienen la capacidad única de desplazar el transductor en el interior de la carcasa interior 106 en diferentes direcciones x, y, z mientras el TNS 100 permanece acoplado a la cabeza 90 del paciente 88. Esto permite una alineación más precisa del transductor con una posición objetivo en el interior de la cabeza 90. Asimismo, el sistema de alineación 110 puede proporcionar un reacoplamiento más rápido y preciso del TNS a la cabeza 90 en una misma posición relativa con respecto a la posición objetivo. Esto permite que el TNS 100 vuelva a ser acoplado repetidamente durante múltiples sesiones de terapia ultrasónica sin utilizar un dispositivo de MRI para reubicar la posición objetivo.

Los conjuntos de ajuste lateral 120 incluyen cada uno un mando de ajuste lateral 122 que se acopla de manera giratoria a una extensión lateral 124 que se extiende saliendo radialmente desde el lado de la carcasa exterior 104. El conjunto de ajuste superior 140 incluye un mando de ajuste superior 142 que está acoplado de manera giratoria a la carcasa exterior 104. Un anillo roscado 146 se extiende hacia fuera a través del centro del mando de ajuste superior 142. Un extremo superior 144 de la tapa del transductor se extiende hacia fuera a través del anillo roscado 146 y una caperuza 148 se inserta en una cavidad central del extremo superior 144 de la tapa del transductor. La caperuza 148 funciona como una guía de alambre para recibir el cable 116, y también funciona como un tope para el extremo superior 144 de la tapa del transductor.

La figura 1H muestra los extremos opuestos 113 de las secciones 108B y 108C de correa. En un ejemplo, un material 107 de tipo ganchos y bucles, tal como Velcro®, se puede fijar a los extremos de la correa 108. Por ejemplo, los extremos 113 de las correas 108 pueden incluir un material de ganchos y pueden ser introducidos a través de cinchas 111. Se tira de los extremos 113 de la correa para sujetar ajustadamente el conjunto 102 de carcasa contra el lado opuesto de la cabeza 90. El material de ganchos en los extremos 113 de la correa se acopla a continuación al material de bucles 107.

Se pueden utilizar otros conjuntos de fijación para fijar los extremos 113 de las correas 108. Por ejemplo, se pueden utilizar hebillas de ganchos y bucles o hebillas de trinquete en los extremos 113 de las correas 108. En otro ejemplo más, las secciones 108B y 108C de correa pueden estar formadas de materiales elásticos que se estiran y sujetan por compresión sobre la cabeza 90. Por supuesto, también se pueden utilizar otros dispositivos de fijación.

En un ejemplo, las correas 108 pueden estar fabricadas de cuero. No obstante, se puede utilizar cualquier material que pueda sujetar de manera segura el conjunto 102 de carcasa contra el paciente 88. Tal como se acaba de explicar, las correas 108 pueden ser alternativamente de plástico elástico, goma o un material de tela. Las correas 108 pueden estar disponibles en múltiples longitudes y tamaños para acoplarse a diversos tamaños de cabeza de pacientes y partes del cuerpo del paciente, para niños pequeños y adultos grandes.

La figura 2 muestra una vista lateral del TNS 100. La carcasa exterior 104 comprende una superficie exterior 160 circular con dos aberturas 162 que muestran una parte de la carcasa interior 106 acoplada a los conjuntos de ajuste lateral 120. Los brazos 112 de la carcasa se extienden radialmente hacia fuera desde los lados de la carcasa exterior 104 y funcionan de manera similar a un trípode, que permite que el TNS 100 esté soportado de manera fija mediante tornillos de elevación 114 en diferentes posiciones de elevación en la cabeza 90.

Cada uno de los conjuntos de ajuste lateral 120 puede incluir tornillos de ajuste interiores (véase la figura 4) que tienen primeros extremos que se acoplan a la carcasa interior 106 y segundos extremos que se acoplan a los mandos de ajuste lateral 122. Dos clavijas 164 estacionarias roscadas están situadas en los lados de la carcasa exterior 104 opuestos a los conjuntos de ajuste 120. Las clavijas 164 son introducidas de manera deslizante en los lados de la carcasa interior 106 opuestos a los lados acoplados a los conjuntos de ajuste 120 lateral.

Los mandos de ajuste lateral 122 pueden ser girados tanto en sentido horario como antihorario. Por ejemplo, al girar cualquiera de los mandos de ajuste lateral 122 en sentido horario se puede hacer que el tornillo de ajuste interior gire hacia dentro. El tornillo de ajuste interior, a su vez, desplaza la carcasa interior 106 alejándola del conjunto 120 de ajuste lateral y hacia un extremo opuesto de la carcasa exterior 104 y hacia una de las clavijas 164. La rotación de uno de los mandos de ajuste lateral 122 también hace que el mando 122 se desplace radialmente hacia el interior sobre una superficie exterior de la extensión lateral 124 y hacia un perímetro exterior 105 de la carcasa exterior 104.

Rotar cualquier combinación de mandos de ajuste lateral 122 en un sentido opuesto antihorario puede hacer que los tornillos de ajuste interior giren hacia el exterior. El tornillo de ajuste interior, a su vez, puede tirar de la carcasa interior 106 hacia el conjunto 120 de ajuste lateral y alejándolo del extremo opuesto de la carcasa exterior 104 donde está situada la clavija 164. La rotación en sentido antihorario también puede hacer que el mando de ajuste lateral 122 se desplace radialmente hacia el exterior sobre la superficie exterior de la extensión lateral 124 alejándose del perímetro exterior 105 de la carcasa exterior 104.

Hay gradaciones 126 impresas en la superficie exterior de las extensiones laterales 124. En un ejemplo, cada gradación 126 puede estar separada un milímetro (mm). Las gradaciones 126 en combinación con los mandos de ajuste lateral 122 funcionan como micrómetros que identifican las distancias de los movimientos x e y del transductor contenido en el interior de la carcasa interior 106. Por ejemplo, después de que el TNS 100 se fije a la cabeza del

paciente, los mandos de ajuste lateral 122 pueden ser girados para ajustar la posición del transductor, de modo que un punto focal de energía ultrasónica sea dirigido con precisión sobre un área objetivo en el interior del cerebro del paciente.

El mando de ajuste superior 142 está posicionado concéntricamente en la parte superior de la carcasa exterior 104. El anillo roscado 146 está posicionado concéntricamente en el interior del mando de ajuste superior 142 y la caperuza 148 está colocada concéntricamente en el interior del extremo superior 144 de la tapa del transductor y sobre el anillo roscado 146. Rotar el mando de ajuste superior 142 en un primer sentido puede desplazar el extremo superior 144 de la tapa del transductor en una dirección z hacia arriba, alejándolo de la cabeza del paciente. Rotar el mando de ajuste superior 142 en un segundo sentido opuesto puede desplazar el extremo superior 144 de la tapa del transductor en una dirección z hacia abajo, hacia la cabeza del paciente.

La figura 3 muestra una vista lateral parcial recortada, del conjunto de ajuste superior 140. El mando de ajuste superior 142 tiene una pared superior 145A inclinada de manera opuesta y una pared lateral interior 145B, que forman un orificio interior 152 que recibe el anillo roscado 146. Los tornillos (no mostrados) pueden ser introducidos en las paredes laterales 145B y acoplar rígidamente el mando de ajuste 142 al anillo roscado 146.

Rotar el mando de ajuste superior 142 en el primer sentido también rota el anillo roscado 146 haciendo que el extremo superior 144 de la tapa del transductor se desplace en una dirección z hacia arriba alejándose de la cabeza del paciente. Rotar el mando de ajuste superior 142 en el segundo sentido opuesto también rota el anillo roscado 146 en el mismo sentido desplazando el extremo superior 144 de la tapa del transductor en una dirección z descendente hacia la cabeza del paciente.

Puede haber gradaciones 150 impresas en una superficie exterior del extremo superior 144 de la tapa del transductor. En un ejemplo, las gradaciones 150 también tienen una separación de un milímetro. Las gradaciones 150 en relación con la posición del mando giratorio 142 también funcionan como un micrómetro que identifica una cantidad de movimiento del transductor en la dirección z.

La figura 4 muestra una vista en sección frontal del TNS 100. La carcasa interior 106 comprende una pared superior 132, paredes laterales 134, un anillo de fijación 136 de la membrana y una membrana flexible hipoalergénica 138 que, juntos, forman una cámara 174 de la carcasa interior estanca, configurada para retener un conjunto 165 de transductor. En un ejemplo, la cámara 174 puede ser cerrada de forma estanca y llenada con aceite desgasificado o agua, para mejorar la eficiencia de la transferencia de las ondas de ultrasonido a través del cráneo y el cerebro y hacia la posición objetivo.

La membrana 138 puede estar formada por un material de plástico o goma y está configurada para presionar elásticamente hacia arriba contra la cabeza del paciente. La conexión roscada del anillo de fijación 136 a las paredes laterales 134 permite que la membrana 138 se separe del resto de la carcasa interior 106. Una almohadilla 137 puede ser pegada a la parte inferior del anillo de fijación para aumentar la comodidad y adaptarse a las irregularidades de la superficie de la cabeza del paciente. Después de completar las sesiones de terapia ultrasónica para un paciente, la membrana 138 puede ser retirada y reemplazada con una nueva membrana para el siguiente paciente. Se puede extender una capa de gel sobre una superficie exterior de la membrana elástica 138 y esta puede mantener un cierre estanco continuo entre la membrana 138 y la cabeza del paciente, tal como se explicará con más detalle a continuación en la figura 8.

El conjunto 165 de transductor comprende un transductor 166 situado entre una tapa 170 del transductor y una base 178 del transductor. Un espacio entre el transductor 166 y la tapa 170 del transductor forma una cavidad trasera 168 estanca al aire. Un espacio entre el transductor 166 y la base 178 del transductor forma una cavidad delantera estanca 176 configurada para retener agua. En la figura 4 se muestra un solo transductor 166. No obstante, la carcasa interior 106 y el conjunto 165 de transductor pueden estar configurados para contener cualquier forma de transductor y cualquier número de transductores, tales como transductores circulares y conjuntos de múltiples transductores.

La tapa 170 del transductor incluye un cuello 172 que extiende hacia arriba la carcasa interior 106, la carcasa exterior 104 y el anillo roscado 146. Tal como se ha mostrado anteriormente, el extremo superior 144 de la tapa 170 del transductor se extiende hacia arriba a través de un extremo superior del anillo roscado 146, e incluye un orificio interno roscado 198 configurado para recibir a rosca la caperuza 148. Pueden estar formadas roscas a izquierdas en la superficie exterior de la caperuza 148, para evitar que la caperuza 148 se desenrosque si toca fondo contra la parte superior del anillo 146. Una superficie exterior roscada del cuello 172 está configurada para engranar a rosca con una superficie interior roscada del anillo 146. El cable 116 se extiende a través de un orificio en el centro del cuello 172, y los hilos del cable 116 se acoplan al transductor 166.

Tal como se mencionó anteriormente, la rotación del mando de ajuste superior 142 en un primer sentido rota el anillo roscado 146 alrededor del cuello roscado 172, desplazando el conjunto 165 de transductor en una primera dirección z hacia arriba hacia la pared superior 132 de la carcasa interior 106. La rotación del mando de ajuste superior 142 en el sentido opuesto rota el anillo roscado 146 alrededor del cuello roscado 172 en el sentido opuesto, desplazando el

conjunto 165 de transductor en una segunda dirección z descendente hacia la membrana 138. La caperuza 148 funciona como un tope que impide que el extremo superior 144 de la tapa 170 del transductor se mueva hacia abajo por debajo del extremo superior del anillo roscado 146.

5 Una junta tórica 156 está situada entre el anillo roscado 146 y el extremo superior 144 de la tapa 170 del transductor. Una junta tórica 158 está situada entre el anillo roscado 146 y la superficie interior de un orificio formado en la pared superior 132 de la carcasa interior 106. Las juntas tóricas 156 y 158 están configuradas para mantener un cierre estanco al agua o al aceite en el interior de la cámara 174 mientras el anillo roscado 146 se hace girar alrededor del cuello 172 del transductor. Una junta tórica 200 puede estar situada entre el extremo inferior de las paredes laterales 134 y el anillo de fijación 136 de la membrana para proporcionar en cierre estanco al agua o al aceite a lo largo del extremo inferior de la cavidad 174.

15 La carcasa interior 106 puede estar fabricada de un plástico transparente que permite a un técnico detectar visualmente cualquier burbuja de aire que pueda existir en el aceite o el agua en el interior de la cámara 174. Dos toberas de compresión 202 pueden estar montadas en el interior de paredes laterales 134 de la carcasa interior 106. Se pueden utilizar toberas de compresión 202 para llenar la cámara 174 con agua o aceite y purgar burbujas de aire fuera de la cámara 174, de manera similar a purgar aire de los sistemas de frenado de vehículos. Por ejemplo, se puede forzar el agua a una primera de las toberas 202. Una segunda de las toberas 202 se puede presionar o desenroscar para purgar agua y burbujas de aire de la cámara 174. Una indicación de que la mayoría de las burbujas de aire, o todas ellas, han sido eliminadas puede ser proporcionada cuando solo salga agua de la segunda tobera 202. La carcasa interior 106 puede ser agitada durante el proceso de purgado para favorecer que las burbujas de aire salgan por la segunda tobera 202.

25 Cada conjunto 120 de ajuste lateral puede incluir un tornillo de ajuste interior 128 que forma una cabeza 190 en un extremo delantero y está acoplado a un mando de ajuste lateral 122 en un extremo trasero. Un elemento tubular 194 es introducido en un orificio formado en el lateral de la carcasa interior 106. La cabeza 190 del tornillo entra y gira en el interior del elemento tubular 194. Una guía de alineación 182 está acoplada a la carcasa interior 106 e incluye un reborde 193 que se asienta en una ranura 192 formada en la cabeza 190 del tornillo. Un elemento tubular 196 está introducido en un orificio formado en un lado exterior opuesto de la carcasa interior 106. Un extremo delantero de la clavija 164 estacionaria roscada entra de manera deslizante en el elemento tubular 196, y un extremo posterior de la clavija 164 roscada se acopla rígidamente a la carcasa exterior 104. Una guía de alineación 184 se acopla a la carcasa interior 106 y presiona de manera deslizante contra un lado superior del extremo delantero de la clavija 164.

35 Están formadas roscas en una superficie interior de un orificio formado en el interior de cada extensión lateral 124, y se engranan con roscas en el tornillo 128. Rotar el mando de ajuste lateral 122 giratorio en un primer sentido rota el tornillo 128 y desplaza la cabeza 190 en una dirección hacia adelante. La cabeza 190 del tornillo empuja la carcasa interior 106 alejándola de la extensión lateral 124 hacia el lado opuesto de la carcasa exterior 104, mientras que el elemento tubular 192 en el extremo opuesto de la carcasa interior 106 se desliza más sobre el extremo delantero de la clavija 164.

40 Rotar el mando de ajuste lateral 122 y el tornillo 128 en sentido opuesto mueve la cabeza 190 en la dirección inversa. La cabeza 190 tira del reborde 193 y de la carcasa interior acoplada 106 hacia la extensión lateral 124, mientras el elemento tubular 196 en el lado opuesto de la carcasa interior 106 se desplaza más hacia el exterior del extremo delantero de la clavija 164.

45 Unas guías de alineación 182 y 184 permiten a la carcasa interior 106 desplazarse a cualquier posición x e y. Por ejemplo, los tornillos de ajuste 128 pueden desplazar la carcasa interior 106 a diferentes posiciones. Las guías de alineación 182 pueden deslizarse sobre las ranuras 192 en las cabezas 190 de los tornillos y las guías de alineación 184 pueden deslizarse sobre las clavijas 164, permitiendo el desplazamiento de la carcasa interior 106 a cualquier posición x e y en el interior de la carcasa exterior 104.

#### Descripción general del funcionamiento

55 Haciendo referencia a las figuras 1 a 4, el paciente 88 puede tener un sistema de navegación con transductor (TNS) ultrasónico enfocado 100 sujeto a la cabeza 90 mientras está sometido a un procedimiento de posicionamiento ayudado por MRI. Un administrador que controla un estimulador de fuente de energía electrónica puede estar en una habitación cercana que esté a salvo del campo magnético producido por el dispositivo de MRI. El administrador puede utilizar un procedimiento de MRI funcional (fMRI) que muestra imágenes del interior del cerebro del paciente 88 y muestra un punto objetivo específico para el tratamiento de un trastorno concreto.

60 El TNS 100 puede enviar un pulso de ultrasonido enfocado de baja intensidad (LIFUP) al cerebro, que puede ser visto y grabado en una pantalla de consola de fMRI como un cambio en una señal BOLD. La posición resultante del pulso ultrasónico es medida en relación con el punto objetivo para el tratamiento. Alternativamente, la posición puede ser verificada mediante secuencias de fMRI que miden pequeños cambios de temperatura en el interior del cerebro que se producen como resultado de los estímulos de LIFUP.

El administrador saca al paciente 88 del dispositivo de MRI y ajusta los mandos de ajuste lateral 122 y el mando de ajuste superior 142 (diales micrométricos) para desplazar el enfoque del LIFUP generado por el transductor 166 a la posición objetivo deseada. El procedimiento de comparación mediante MRI se repite hasta que el transductor 166 genera un pulso ultrasónico directamente en el centro de la posición objetivo en los tres planos x, y, z. A continuación, se utiliza el TNS 100 para realizar un tratamiento ultrasónico.

Se utiliza un bolígrafo aprobado médicamente para marcar una parte de un círculo alrededor del perímetro de la carcasa interior móvil 106 y en la cabeza del paciente 88. En un ejemplo, la carcasa interior 106 puede estar fabricada de un material plástico transparente. Marcar la cabeza con el bolígrafo de tinta permite administrar tratamientos posteriores en el consultorio de un médico o técnico sin tener que utilizar un dispositivo de MRI costoso para realinear repetidamente el TNS 100. Por lo tanto, el tiempo y el coste por tratamiento se pueden reducir significativamente.

Los tres tornillos de elevación 114 se pueden ajustar a cualquier tamaño y forma de cabeza 90 y, en un ejemplo, pueden utilizar cómodas almohadillas 118 de elastómero STERalloy. Los tornillos de elevación 114 elevan la membrana 138 ligeramente separada de la cabeza 90, para facilitar el libre movimiento de la carcasa interior móvil 106 en los planos x e y. Los conjuntos de ajuste 120 lateral se pueden utilizar para alinear la carcasa interior 106 con el círculo previamente marcado en la cabeza del paciente 88, centrando la energía ultrasónica generada por el transductor 166 en el centro del objetivo en el interior del cerebro.

Cuando los planos x e y están en el objetivo, los tornillos de elevación 114 son retirados, para bajar la membrana 138 de manera más firme contra la cabeza 90. Se puede aplicar un gel a la membrana 138. El gel puede mantener una capa de contacto entre la membrana 138 y la cabeza 90, mientras que la membrana 138 se desplaza a diferentes posiciones x e y. La capa de gel puede evitar que se forme un espacio de aire entre la membrana 138 y la cabeza 90, que podría reducir la eficiencia de las ondas de ultrasonido enfocadas emitidas por el transductor 166.

Después de completar los tratamientos de LIFUP, las almohadillas elásticas 118 de STERalloy, el anillo de fijación 136 de la membrana y la membrana 138, pueden ser reemplazados. Esto puede evitar que se transfieran alergias u otros efectos indeseables a otros pacientes. El procedimiento de LIFUP puede ser bien recibido por las compañías de seguros en comparación con la cirugía, que puede ser más costosa y de mayor riesgo.

#### Alineación inicial y tratamiento

Durante el procedimiento de alineación inicial de MRI descrito anteriormente, el punto focal de la energía ultrasónica emitida desde el transductor 166 se alinea lo más cerca posible del centro de la posición objetivo. Esto permite una mayor tolerancia al realinear el TNS 100 durante tratamientos posteriores.

Haciendo referencia a las figuras 5 y 6, el paciente 88 puede estar acostado de lado y la cabeza 90 puede estar afeitada en la posición de instalación para el TNS 100. Una marca 210 del objetivo es aplicada a la cabeza 90 con un bolígrafo de tinta 204. Una plantilla 202 incluye un orificio 208 que está alineado sobre la marca 210 de objetivo, orificios 206 que están alineados con el perímetro exterior de la carcasa interior 106 y dos ranuras 212 que están alineadas con uno de los brazos 112 de la carcasa. La plantilla 202 puede estar fabricada de un material plástico semirrígido transparente.

La plantilla 202 es colocada contra la cabeza 90 de modo que el orificio 208 esté alineado sobre la marca 210 del objetivo y las ranuras 212 se sitúen en una posición deseada para uno de los brazos 112 de la carcasa. Mientras se sujeta la plantilla contra la cabeza 90, se utiliza el bolígrafo de tinta 204 para aplicar líneas de referencia 214 a la cabeza 90 a través de las ranuras 212, y aplicar marcas de referencia 216 a la cabeza 90 a través de los orificios 206. A continuación, se retira la plantilla 202. La tercera marca de referencia central en cada columna de cinco marcas de referencia 216 se denomina alternativamente una marca de referencia central 216A.

La figura 7 muestra una vista lateral del TSN 100 y las figuras 8 y 9 muestran vistas en sección frontal del TNS 100. Las figuras 7, 8 y 9 muestran con más detalle cómo la carcasa interior 106 se puede desplazar a diferentes posiciones x, y, z, para alinearse con una posición objetivo 220.

Los planos x, y y z en el TNS 100 pueden ser configurados a posiciones nominales ajustando los mandos de ajuste lateral 122 y el mando de ajuste superior 142, cada uno a 6 mm. Se puede aplicar gel a toda la superficie de la membrana 138 y se puede aplicar de manera que no exceda el perímetro 218 de la carcasa interior 106. El perímetro 218 puede comprender el perímetro exterior del anillo de fijación 136 de la membrana.

Los tornillos de elevación 114 son elevados, tal como se muestra en la figura 8, de modo que la membrana 138 esté en contacto con la cabeza 90. El TNS 100 es alineado en la cabeza 90 de modo que las marcas de referencia 216A de centrado de cada columna de cinco marcas de referencia 216 estén alineadas con el perímetro 218, tal como se muestra en la figura 7. El brazo 112A de la carcasa está alineado entre las líneas de referencia 214, tal como se muestra en la figura 7. El TNS 100 se sujeta firmemente contra la cabeza 90 para evitar el movimiento y los extremos de las correas 108 se aprietan sujetando el TNS 100 firmemente contra la cabeza 90.

El paciente 88 es colocado debajo del dispositivo de MRI. Un pulso 222 del transductor 166 se transmite a la cabeza 90 del paciente 88 utilizando el estimulador. El dispositivo de MRI identifica la posición del pulso con respecto a la posición objetivo 220 en los planos x e y. Si la posición del pulso está separada más de 6 mm en los planos x o y, el TNS 100 puede ser retirado de la cabeza 90 y las tres columnas de cinco marcas de referencia 216 se pueden utilizar como guía para realinear el TNS 100.

Por ejemplo, las marcas de referencia 216 en cada columna pueden estar separadas una distancia conocida. El perímetro 218 de la carcasa interior 106 se puede alinear junto a un conjunto diferente de marcas de referencia 216 en función de la distancia identificada entre el punto focal del pulso ultrasónico 222 y la posición objetivo 220. El paciente 88 puede a continuación volver a ser colocado debajo del dispositivo de MRI y se vuelve a medir la distancia entre el nuevo punto focal para el pulso ultrasónico 222 y la posición objetivo 220. El procedimiento de realineación se repite hasta que la distancia entre el pulso ultrasónico 222 y la posición objetivo 220 es menor de 6 mm en ambos planos x e y.

Si las posiciones x e y del pulso ultrasónico 222 están ambas a 6 mm de la posición objetivo 220, los tornillos de elevación 114 son atornillados, tal como se muestra en la figura 9 para levantar la carcasa interior 106 ligeramente separada de la cabeza 90. A continuación, los mandos de ajuste lateral 122 mostrados en la figura 7 pueden desplazar la carcasa interior 106 en el interior de la carcasa exterior 104. Las posiciones x e y de la carcasa interior 106 son ajustadas basándose en la distancia medida previamente entre el pulso ultrasónico 222 y la posición objetivo 220.

Por ejemplo, el dispositivo de MRI puede determinar que el pulso ultrasónico 222 está separado una distancia de 2 mm desde la posición objetivo 220 en una dirección x. Se puede utilizar uno de los mandos de ajuste lateral 122 para desplazar la carcasa interior 106 2 mm en la dirección x. Los tres tornillos de elevación 122 pueden entonces retraerse hacia arriba de nuevo, tal como se muestra en la figura 8, de modo que la membrana 138 presione firmemente hacia atrás contra la cabeza 90. Se aplica otro pulso ultrasónico 222 al paciente 88 y se mide la posición x e y del nuevo pulso en relación con la posición objetivo 220.

La posición del plano z de la carcasa interior 106 puede ser ajustada después de que las posiciones x e y del pulso ultrasónico 222 estén alineadas en la posición objetivo 220. Por ejemplo, una distancia del pulso ultrasónico 222 desde la posición objetivo 220 en la dirección z se mide a partir de las imágenes de MRI. El mando de ajuste superior 142 se gira para desplazar el conjunto 165 de transductor hacia arriba o abajo en la distancia z medida. La cabeza 90 del paciente 88 vuelve a ser escaneada por el dispositivo de MRI, y la nueva posición del pulso ultrasónico 222 se compara con la posición objetivo 220. El proceso de medición y ajuste se repite hasta que el punto focal del pulso ultrasónico 222 está alineado sobre la posición objetivo 220 en los planos x, y y z. Después de la alineación del pulso ultrasónico 222, se puede comprobar el TNS 100 para ver si hay algún gel visible alrededor del perímetro 218 de la carcasa interior 106. Cualquier gel que se filtre se puede limpiar con un hisopo.

La figura 7 muestra un bolígrafo 204 utilizado para trazar una línea de referencia en la cabeza 90 alrededor del perímetro 218 tanto como sea posible. La configuración de z del TNS 100 se puede registrar en una tarjeta de identificación del paciente. Por ejemplo, la posición del extremo superior del anillo roscado 146 con respecto a las gradaciones 150 en el extremo superior 144 de la tapa 170 del transductor puede servir como la posición de referencia z (véase la figura 3). La línea de referencia trazada alrededor del perímetro 218 de la carcasa interior 106 puede servir como posiciones de referencia x e y.

A continuación, se puede aplicar un tratamiento ultrasónico inicial al paciente 88 utilizando el TNS 100. Una vez completada la sesión de tratamiento, el TNS 100 se puede limpiar con un paño y volver a colocar en una caja. El mismo TNS 100 puede ser reservado para todos los tratamientos ultrasónicos posteriores para el mismo paciente.

#### Alineaciones y tratamientos posteriores

Las marcas de referencia 216, la línea de referencia 214 mostrada en la figura 6, y la línea de referencia adicional trazada alrededor del perímetro 218 de la carcasa interior 106 en la cabeza 90, pueden ser inspeccionadas visualmente. Cualquier marca o línea de referencia descolorida se puede volver a dibujar en la cabeza 90.

El TNS 100 es ajustado a las posiciones nominales x e y ajustando los mandos de ajuste lateral 122 cada uno a 6 mm. Se aplica de nuevo gel a toda la superficie de la membrana 138. El perímetro 218 de la carcasa interior 106 es alineado concéntricamente lo más cerca posible con la línea de referencia que se trazó previamente alrededor del perímetro 218. El brazo 112 de la carcasa en la figura 7 también es alineado entre las líneas de referencia 214. La carcasa exterior 104 se extiende hacia abajo aproximadamente media pulgada sobre la carcasa interior 106, pero aún permite ver el perímetro exterior 218 de la carcasa interior 106.

El TNS 100 es sujetado firmemente contra la cabeza 90 para evitar que se mueva, mientras las correas 108 se envuelven de nuevo y se aprietan alrededor de la cabeza 90. Si es necesario, los tornillos de elevación 122 se rotan hacia abajo desde la posición mostrada en la figura 8 a la posición mostrada en la figura 9, para levantar la carcasa

interior 106 lo suficiente para deslizarla sobre la cabeza 90 sin mover la carcasa exterior 104. Tal como se mencionó anteriormente, el gel en la membrana 138 puede mantener una capa de contacto entre la membrana 139 y la cabeza 90 mientras se está ajustando la carcasa interior 106 en las posiciones x e y. Los tornillos de elevación reducen la presión de la membrana 138 contra la cabeza 90 del paciente 88 y permiten que la membrana 138 permanezca en contacto contra la cabeza 90 mientras la carcasa interior 106 es desplazada a diferentes posiciones x e y.

Las posiciones x y/o y de la carcasa interior 106 son ajustadas hasta que el perímetro 218 se alinea visualmente con la línea circular marcada previamente trazada alrededor del perímetro 218, tal como se muestra en la figura 7. Los tornillos de elevación 122 se rotan hacia arriba, tal como se muestra en la figura 8, hasta que ya no toquen la cabeza 90. La posición z de la carcasa interior 106 se verifica comparando el ajuste z en la gradación 150 (figura 3) con el ajuste z en la tarjeta de identificación del paciente. Si es necesario, el mando de ajuste superior 142 se puede rotar para establecer el ajuste z previo en la gradación 150.

A continuación, puede comenzar un tratamiento ultrasónico sin tener que realinear el transductor 166 utilizando un dispositivo de MRI. Cuando se completa el tratamiento ultrasónico, el TNS 100 se puede limpiar y volver a colocar en la caja original para la siguiente utilización por el paciente 88.

El TNS 100 está diseñado para recibir una variedad de transductores diferentes que pueden generar energía ultrasónica en el cerebro u otras partes del cuerpo a una variedad de profundidades diferentes, para adaptarse a una variedad de trastornos diferentes. Por ejemplo, el TNS 100 se puede utilizar para tratar trastornos psiquiátricos, tales como depresión, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo (OCD, Obsessive-Compulsive Disorder), bulimia, trastorno bipolar o autismo. El TNS 100 también se puede utilizar para tratar una variedad de trastornos neurológicos, tales como epilepsia, Parkinson, Alzheimer y otras demencias, coma y lesiones cerebrales. El TNS 100 también se puede utilizar para tratar afecciones médicas, tales como presión arterial alta y baja, obesidad, y enfermedades inmunológicas y endocrinas; y realizar diagnósticos funcionales de circuitos cerebrales.

#### Sistema de navegación con transductor alternativo

Las figuras 10 a 12 muestran un sistema de navegación con transductor (TNS) 300 alternativo también utilizado para tratar la demencia degenerativa. La figura 10 es una vista frontal del TNS 300 con un transductor 308 pivotado a 10 grados, la figura 11 es una vista frontal del TNS 300 con el transductor 308 pivotado a 15 grados, y la figura 12 es una vista lateral del TNS 300.

Otro sistema de navegación con transductor también utilizado para tratar la demencia degenerativa se describe en la Solicitud de Patente de US 15,382,351, presentada el 16 de diciembre de 2016 y publicada como US 2018-0169443 A1 el 21 de diciembre de 2018, titulada: Stereotactic Frame.

Haciendo referencia a las figuras 10 a 12, el TNS 300 incluye una correa superior 302A y una correa inferior 302B fijadas a los extremos superior e inferior opuestos del soporte 304 del transductor, respectivamente. Una correa lateral 302C se fija en extremos opuestos a los extremos delantero y posterior del soporte 304. Las correas superior e inferior 302A y 302B se pueden fijar en extremos opuestos mediante un anillo 320.

Un cuerpo envolvente del transductor 308 puede retener un transductor de ondas ultrasónicas 314 y tener paredes laterales exteriores 309 convexas redondeadas que encajan en el interior de paredes laterales cóncavas redondeadas 315 del soporte 304. Las paredes redondeadas 315 y 309 permiten al transductor 314 pivotar en diferentes ángulos 322 en el interior del soporte del transductor 304. En un ejemplo, el ángulo de pivotamiento 322 puede variar entre 0 y 15 grados. No obstante, el ángulo de pivotamiento 322 puede variar en un mayor intervalo de ángulos, dependiendo del tamaño y el diámetro del soporte 304 y el cuerpo envolvente 308 del transductor.

Un operador puede aflojar el mando 324 y empujar la parte posterior del cuerpo envolvente 308 para pivotar el transductor 314. El mando 324 se aprieta a continuación para sujetar el transductor 314 en el ángulo de pivotamiento 322 seleccionado. Un paquete de gel 306 se puede fijar sobre una cara interior del soporte del transductor 304 y presionar contra el lado de la cabeza 90. Alternativamente, el paquete de gel 306 se puede fijar a una superficie interior del cuerpo envolvente 308 del transductor.

El soporte 304 y el transductor 314 retenido se fijan mediante correas 302 a una posición concreta en la cabeza 90 del paciente 88, para tratar un área objetivo asociada con la demencia degenerativa. A continuación, un técnico puede pivotar el transductor 314 en el interior del soporte 304 en base a la posición del punto focal 310 en relación con el área objetivo en el interior del cerebro.

Una primera marca 316A en el cuerpo envolvente 308 puede identificar un ángulo de pivotamiento 322A de 10 grados y una segunda marca 316B puede identificar un ángulo de pivotamiento 322B de 15 grados. El técnico puede presionar un borde del cuerpo envolvente 308 asociado con una de las marcas 330. Por ejemplo, el técnico puede presionar el borde del cuerpo envolvente 308 en la marca 330 de 30 grados para que un lado opuesto del cuerpo envolvente 308 en la marca de 150 grados 330 pivote hasta la primera marca 316A, creando un ángulo de pivotamiento 322A de 10 grados.

El paciente 88 puede ser introducido en una máquina de MRI y el transductor 314 activado para detectar la posición del punto focal 310A en relación con el área objetivo en la cabeza 90. Basándose en la posición del punto focal 310A, el técnico puede presionar hacia abajo en otro borde del cuerpo envolvente 308 asociado con otra marca 330 hasta que un lado opuesto del cuerpo envolvente 308 pivota a la segunda marca 316B produciendo un ángulo de pivotamiento 322B de 15 grados. Por ejemplo, el técnico puede pivotar más el transductor 314 de modo que el punto focal 310B se desplace hacia la zona del hipocampo 34 del cerebro, tal como se ha mostrado anteriormente en las figuras 1A y 1B. A continuación, el técnico aprieta el tornillo 324 para bloquear el cuerpo envolvente 308 en el interior del soporte 304.

Si el nuevo punto focal 310B golpea el área objetivo, el técnico registra la marca 330 que indica el borde presionado del cuerpo envolvente 308 y la marca 316B que indica el ángulo de pivotamiento 322 creado en la marca identificada 330. A continuación, el técnico utiliza las marcas 330 y 316B para reubicar el punto focal 310B en la misma área objetivo para sesiones de terapia ultrasónica posteriores.

Tal como se mencionó anteriormente, el transductor 314 puede estar situado en la ventana temporal. No obstante, se pueden utilizar otros dispositivos con transductores de múltiples conjuntos y dispositivos con transductores bilaterales para aplicar ondas ultrasónicas fuera de la ventana temporal. El paciente 88 puede tener varios objetivos en el lóbulo temporal medio, incluido el hipocampo y la corteza circundante. El técnico puede pivotar el transductor 314 en ángulos de pivotamiento 322 previamente registrados para cada una de las diferentes áreas objetivo.

El TNS 300 se puede hacer funcionar en el interior de un escáner de MRI y, en un ejemplo, no contiene partes ferromagnéticas que puedan interferir con los campos magnéticos de la MRI. En un ejemplo, el TNS 300 puede incluir solo piezas de titanio y plástico.

El TNS 300 puede ser conectado a un ordenador 340 que programa las frecuencias de los pulsos, las duraciones de los pulsos y los patrones del tren de pulsos descritos anteriormente en las figuras 1E y 1F. El ordenador 340 puede almacenar diferentes patrones de pulsos ultrasónicos para diferentes tipos de demencia degenerativa y diferentes áreas objetivo. El técnico puede seleccionar el patrón de pulsos concreto asociado con la demencia concreta. A continuación, el ordenador 340 enciende y apaga el transductor 324 para crear el patrón de activación del haz ultrasónico seleccionado.

#### Ejemplos alternativos

Los ejemplos descritos anteriormente utilizan un solo transductor en un lado de la cabeza, posicionado en la llamada ventana temporal. No obstante, se pueden utilizar otras configuraciones de transductores para tratar la demencia degenerativa, que pueden proporcionar otras ventajas en ciertas situaciones. Por ejemplo, utilizando una serie de transductores, la posición focal puede ser modificada electrónicamente, eliminando la necesidad de ajustar físicamente la posición del transductor. Tal como puede ser apreciado por un experto en la materia, el transductor puede ser un conjunto anular, lo que permite modificar electrónicamente la distancia focal aplicando diferentes retardos de tiempo a cada elemento anular, modificando de manera efectiva el radio de curvatura y, por lo tanto, la profundidad focal.

El transductor también puede ser configurado como un conjunto en fase, y un experto en la materia apreciaría que esto permitiría dirigir el haz de ultrasonidos con respecto al ángulo de transmisión. En este caso, se aplica un patrón de retardos de tiempo a través de los elementos, lo que hace que se dirija el haz de ultrasonidos. Esto puede ser deseable para insonar una zona del cerebro que, de otro modo, requeriría una angulación manual del transductor, lo que puede impedir la transmisión de ultrasonidos debido a que el transductor se separa de la superficie de la piel. En cualquier caso, el propio transductor puede colocarse en la ventana temporal, ya que esta zona produce la menor pérdida de energía a través del cráneo.

Finalmente, se puede colocar una multiplicidad de elementos con transductor alrededor de todo el cráneo, y la transmisión de cada elemento se puede ajustar con respecto a la amplitud y la fase para producir una posición focal en el interior del cráneo en cualquier posición deseada. Los ajustes compensan las posiciones relativas de los elementos, y la atenuación y otros efectos acústicos del cráneo entre cada elemento y la posición focal deseada.

La llamada ventana temporal es conocida por los expertos en la materia como la zona del cráneo que es más delgada y que, por lo tanto, produce la menor atenuación y otros efectos no deseados sobre la transmisión de ultrasonidos. No obstante, se pueden utilizar otras posiciones para transmitir ultrasonidos a posiciones en el interior del cerebro. Por ejemplo, se ha utilizado ultrasonido para medir la posición del tercer ventrículo en el interior del cerebro colocando el transductor en el centro de la frente. Aunque el cráneo es más grueso allí que en la ventana temporal, es relativamente uniforme y, por lo tanto, no induce grandes variaciones de fase en la señal ultrasónica. Por lo tanto, aunque se produce una atenuación debida al paso a través del hueso, las propiedades focales del haz de ultrasonidos son relativamente estables y, por lo tanto, las partes del cerebro en la zona frontal son fácilmente accesibles utilizando los procedimientos descritos en el presente documento.

Hardware y Software

La figura 13 muestra un dispositivo informático 1000 utilizado con los sistemas de navegación con transductor, y realiza cualquier combinación de los procesos explicados anteriormente. El dispositivo informático 1000 puede funcionar en la capacidad de un servidor o una máquina cliente en un entorno de red servidor-cliente, o como una máquina par en un entorno de red de igual a igual (o distribuida). En otros ejemplos, el dispositivo informático 1000 puede ser un ordenador personal (PC, Personal Computer), una tableta, un asistente digital personal (PDA, Personal Digital Assistant), un teléfono celular, un teléfono inteligente, un dispositivo web o cualquier otra máquina o dispositivo capaz de ejecutar instrucciones 1006 (secuenciales o de otro tipo) que especifican las acciones que tiene que realizar esa máquina.

Aunque solo se muestra un único dispositivo informático 1000, el dispositivo informático 1000 puede incluir cualquier colección de dispositivos o circuitos que ejecuten individual o conjuntamente un conjunto (o conjuntos múltiples) de instrucciones para realizar cualesquiera una o varias de las operaciones explicadas anteriormente. El dispositivo informático 1000 puede formar parte de un sistema de control integrado o administrador del sistema, o puede estar dispuesto como un dispositivo electrónico portátil configurado para interactuar con un sistema en red, ya sea de manera local o remota mediante transmisión inalámbrica.

Los procesadores 1004 pueden comprender una unidad central de proceso (CPU, Central Processing Unit), una unidad de procesamiento de gráficos (GPU, Graphic Processing Unit), dispositivos lógicos programables, sistemas de procesadores dedicados, microcontroladores o microprocesadores que pueden realizar algunas o todas las operaciones descritas anteriormente. Asimismo, los procesadores 1004 pueden incluir, entre otros, un procesador analógico, un procesador digital, un microprocesador, un procesador de múltiples núcleos, un conjunto de procesadores, un procesador de red, etc.

Algunas de las operaciones descritas anteriormente pueden ser implementadas en software, y otras operaciones pueden ser implementadas en hardware. Una o varias de las operaciones, procesos o procedimientos descritos en el presente documento pueden ser realizados mediante un aparato, dispositivo o sistema similar a los descritos en el presente documento y haciendo referencia a las figuras mostradas.

Los procesadores 1004 pueden ejecutar instrucciones o "código" 1006 almacenado en cualquiera de las memorias 1008, 1010 o 1020. Las memorias también pueden almacenar datos. Las instrucciones 1006 y los datos también pueden ser transmitidos o recibidos sobre de una red 1014 por medio de un dispositivo de interfaz 1012 de red, utilizando cualesquiera de varios protocolos de transferencia bien conocidos.

Las memorias 1008, 1010 y 1020 pueden estar integradas junto con el dispositivo de procesamiento 1000, por ejemplo, memoria RAM o FLASH dispuesta en el interior de un microprocesador de circuitos integrados o similar. En otros ejemplos, la memoria puede comprender un dispositivo independiente, tal como una unidad de disco externa, una matriz de almacenamiento o cualesquier otros dispositivos de almacenamiento utilizados en sistemas de bases de datos. La memoria y los dispositivos de procesamiento pueden estar acoplados conjuntamente de manera operativa, o en comunicación entre sí, por ejemplo, mediante un puerto de E/S, una conexión de red, etc., de tal manera que el dispositivo de tratamiento pueda leer un archivo almacenado en la memoria.

Una parte de la memoria puede ser de "solo lectura" por diseño (ROM) en virtud de la configuración de permisos, o no. Otros ejemplos de memoria pueden incluir, entre otros, WORM, EPROM, EEPROM, FLASH, etc., que pueden estar implementados en dispositivos semiconductores de estado sólido. Otras memorias pueden comprender partes móviles, tales como una unidad de disco giratorio convencional. Todas estas memorias pueden ser "legibles a máquina", en el sentido de que pueden ser leídas por un dispositivo de tratamiento.

Un "medio de almacenamiento legible por ordenador" (o alternatively, "medio de almacenamiento legible a máquina") puede incluir todos los tipos de memoria anteriores, así como las nuevas tecnologías que puedan surgir en el futuro, siempre que puedan ser capaces de almacenar información digital de tipo programa informático u otros datos, como mínimo temporalmente, de tal manera que la información almacenada pueda ser "leída" por un dispositivo de procesamiento adecuado. El término "legible por ordenador" puede no estar limitado a la utilización histórica de "ordenador", para implicar un ordenador central completo, un miniordenador, un ordenador de sobremesa, un dispositivo inalámbrico o incluso un ordenador portátil. Más bien, "legible por ordenador" puede comprender un medio de almacenamiento que pueda ser legible por un procesador, un dispositivo de procesamiento o cualquier sistema informático. Dichos medios pueden ser cualquier medio disponible que pueda ser accesible de manera local y/o remota por un ordenador o procesador, y pueden incluir medios volátiles y no volátiles, y medios extraíbles y no extraíbles.

El dispositivo informático 1000 puede incluir además una pantalla de vídeo 1016, tal como una pantalla de cristal líquido (LCD, Liquid Crystal Display) o un tubo de rayos catódicos (CRT, Cathode Ray Tube) y una interfaz de usuario 1018, tal como un teclado, ratón, pantalla táctil, etc. Todos los componentes del dispositivo informático 1000 pueden ser conectados entre sí a través de un bus 1002 y/o una red.



El sistema descrito anteriormente puede utilizar sistemas de procesador, microcontroladores, dispositivos lógicos programables o microprocesadores dedicados que realicen algunas o todas las operaciones. Algunas de las operaciones descritas anteriormente pueden ser implementadas en software, tal como instrucciones legibles por ordenador contenidas en un medio de almacenamiento, o las mismas u otras operaciones pueden ser implementadas en hardware.

5

Por conveniencia, las operaciones están descritas como diversos bloques funcionales interconectados o módulos de software distintos. No obstante, esto no es necesario y puede haber casos en los que estos bloques o módulos funcionales se agreguen de manera equivalente en un solo dispositivo lógico, programa u operación con límites poco claros. En cualquier caso, los bloques funcionales y los módulos de software o las características de la interfaz flexible se pueden implementar por sí mismos, o en combinación con otras operaciones en hardware o software.

10

Las referencias anteriores se han realizado en detalle con respecto a la realización preferente. En los dibujos a los que se hace referencia se han mostrado ejemplos de las realizaciones preferentes. Aunque se han descrito realizaciones preferentes, se debe comprender que esto no pretende limitar la invención a una realización preferente. Por el contrario, se pretende abarcar las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan estar incluidas dentro del alcance de la invención, según se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

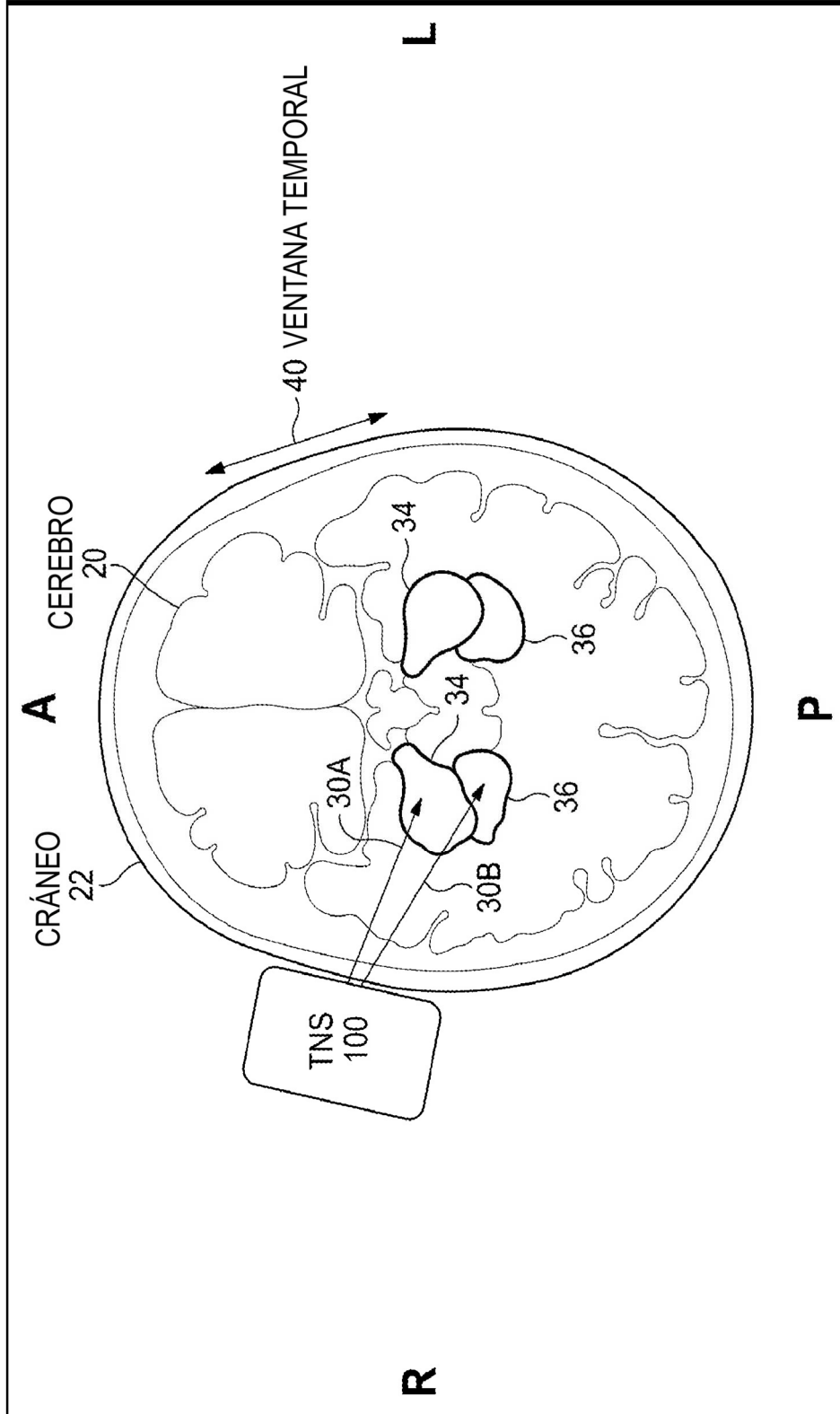
15

Habiendo descrito y mostrado los principios de la invención en una realización preferente de la misma, debería ser evidente que la invención se puede modificar en disposición y detalle siempre que no se aparte del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

20

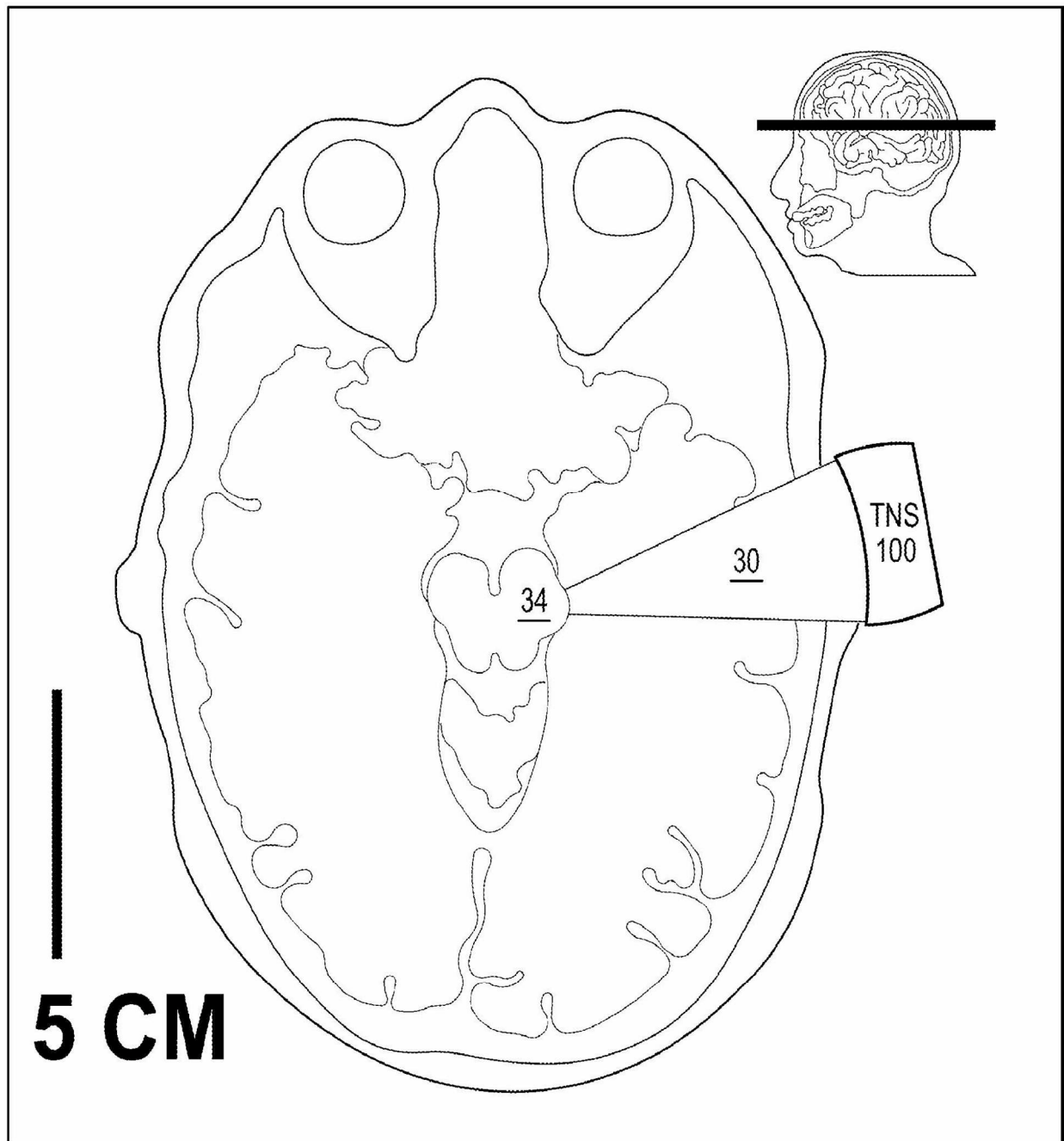
## REIVINDICACIONES

1. Dispositivo ultrasónico (100) adecuado para tratar la demencia degenerativa, que comprende:
  - 5 un transductor (166) para generar un haz ultrasónico (30); y  
un procesador (1004) para controlar la activación del transductor y crear pulsos (50) de haz ultrasónico para estimular los dedos de las células de astrocitos en un área objetivo (42, 44) del cerebro (20) y favorecer la eliminación de proteínas precursoras de amiloide en los espacios intersticiales en el interior del área objetivo que son, como mínimo parcialmente, responsables de la demencia degenerativa, **caracterizado por que** el procesador  
10 está configurado, además, para generar pulsos de haz ultrasónico a una frecuencia para simular una frecuencia de generación natural de ráfagas de sueño profundo de las neuronas y los subsiguientes patrones de activación de los astrocitos que conducen un proceso convectivo responsable de la eliminación de solutos en el cerebro.
  2. Dispositivo ultrasónico (100), según la reivindicación 1, en el que la frecuencia de los pulsos del haz ultrasónico  
15 está entre 1 y 4 hercios.
  3. Dispositivo ultrasónico (100), según la reivindicación 1, en el que el procesador (1004) está configurado, además, para generar un tren (54) de pulsos que incluye grupos (52) de pulsos (50) separados por un período de entre 250 milisegundos (ms) y 1000 ms.  
20
  4. Dispositivo ultrasónico (100), según la reivindicación 3, en el que el procesador (1004) está configurado, además, para generar los pulsos (50) en los grupos (52) de pulsos con una duración de entre 0,2 y 5 ms.
  5. Dispositivo ultrasónico, según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que el procesador (1004) está  
25 configurado, además, para generar un período de aproximadamente 10 ms entre los pulsos (50) en los grupos (52) de pulsos.
  6. Dispositivo ultrasónico (100), según la reivindicación 3, en el que el procesador (1004) está configurado, además, para generar cada uno de los grupos (52) de pulsos (50) durante un tiempo de aproximadamente 50 ms.  
30
  7. Dispositivo ultrasónico (100), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el procesador (1004) está configurado, además, para aplicar el haz ultrasónico (30) a el área objetivo (42, 44) a un nivel de potencia de aproximadamente 650 a 10.000 milivatios (mW) por centímetro cuadrado (cm<sup>2</sup>).
  - 35 8. Dispositivo ultrasónico (100), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el procesador (1004) está configurado, además, para aplicar el haz ultrasónico (30) a el área objetivo (42, 44) durante un tiempo de aproximadamente 30 a 90 minutos para simular un episodio de paciente con sueño profundo.



SISTEMA DE NAVEGACIÓN CON TRANSDUCTOR (TNS) 100      ZONAS OBJETIVO DEL CEREBRO  
 ONDAS ULTRASÓNICAS DIRIGIDAS ORIGINALES = 30A      HIPOCAMPO = 34  
 ONDAS ULTRASÓNICAS EN ÁNGULO = 30B      CIRCUNVOLUCIÓN PARAHIPOCAMPAL = 36

**FIG. 1A**



**FIG. 1B**

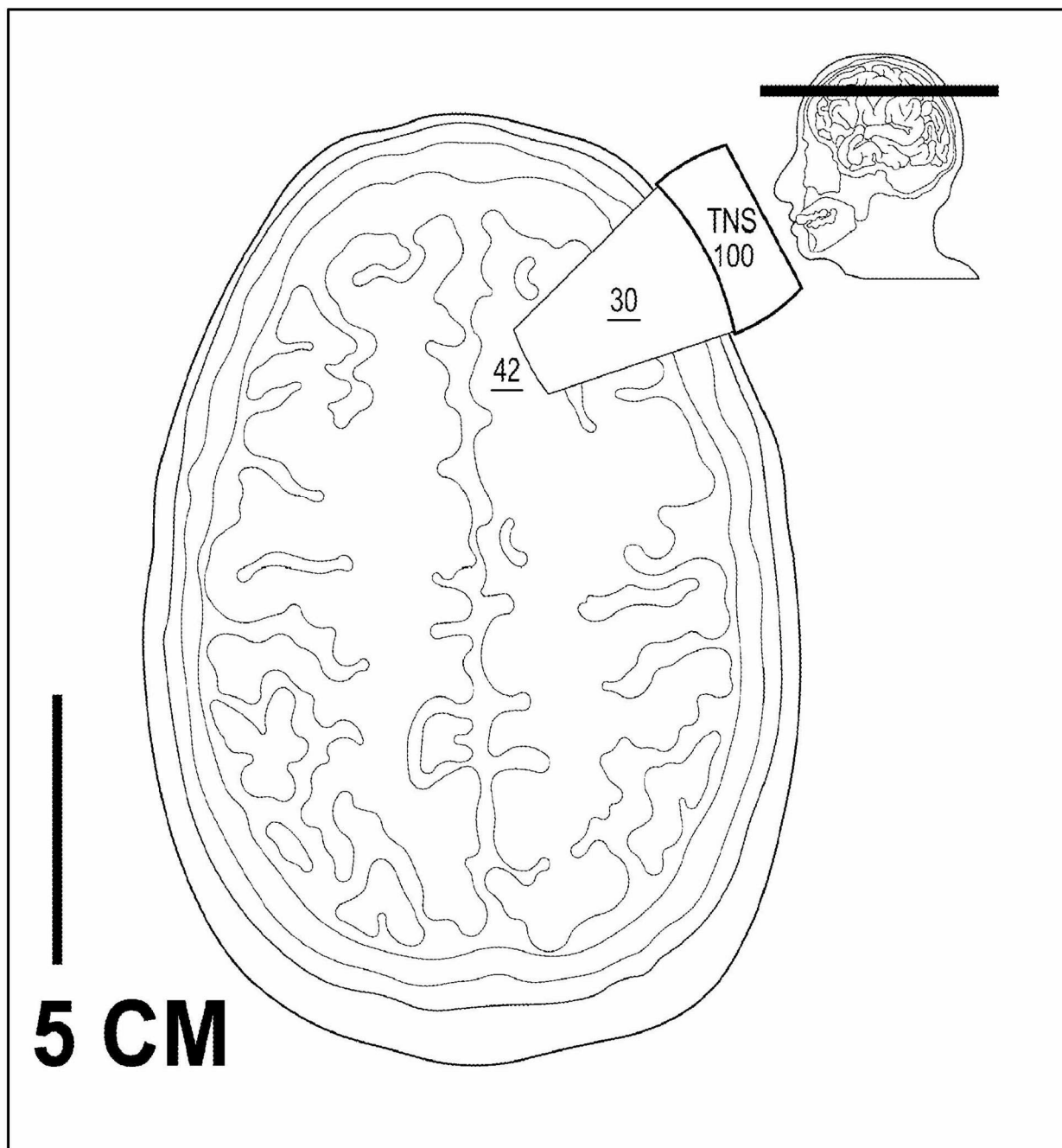


FIG. 1C

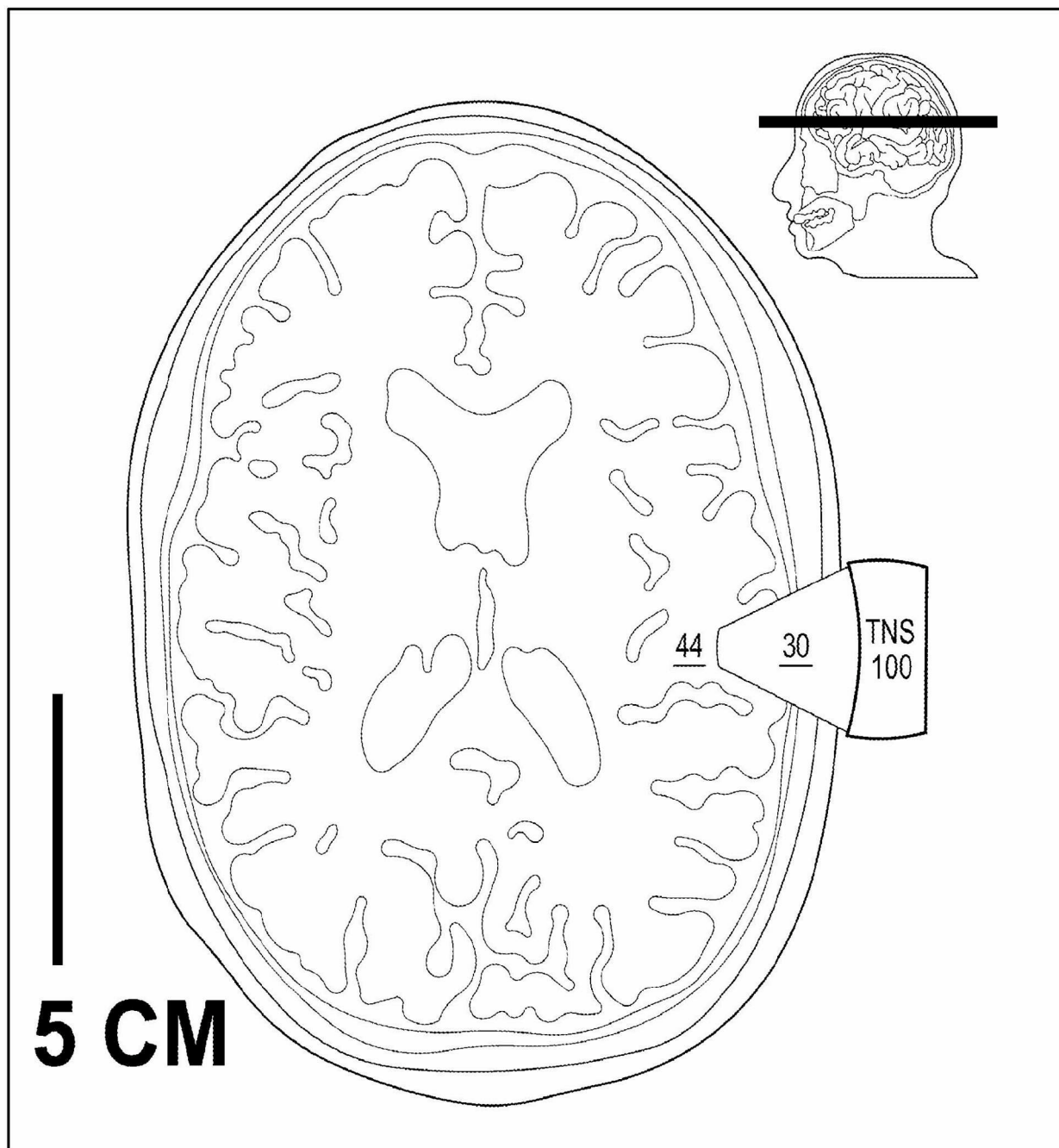
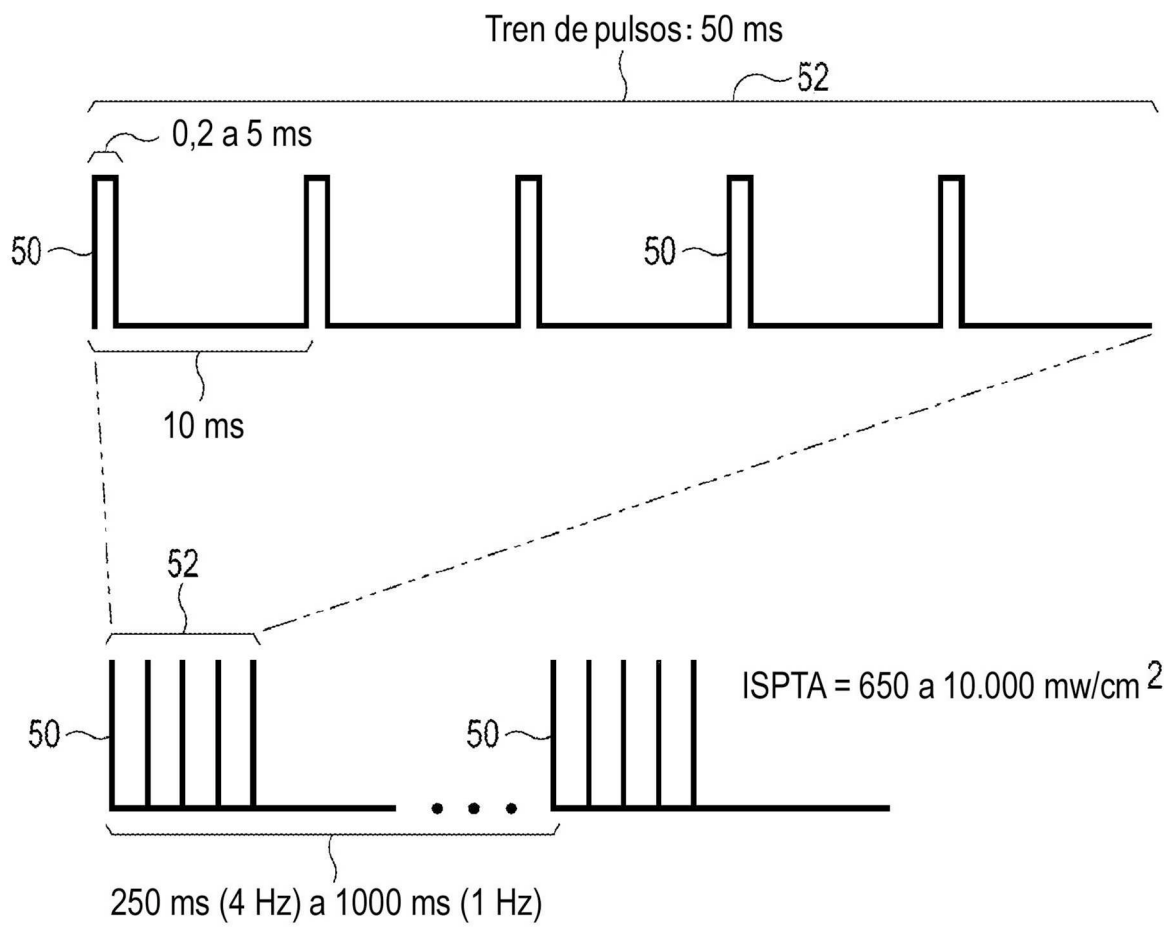
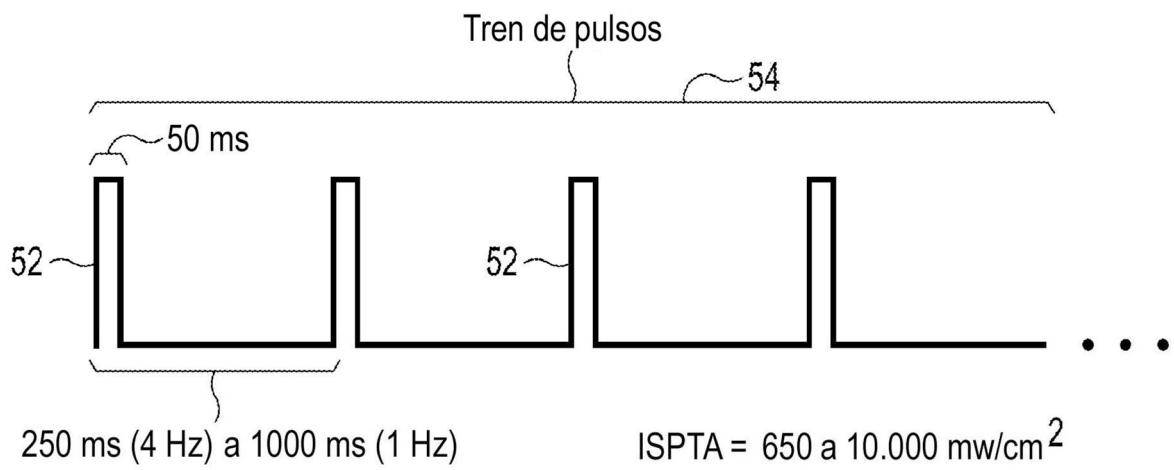


FIG. 1D



Trenes de pulsos cortos repetidos a entre 1 a 4 Hz

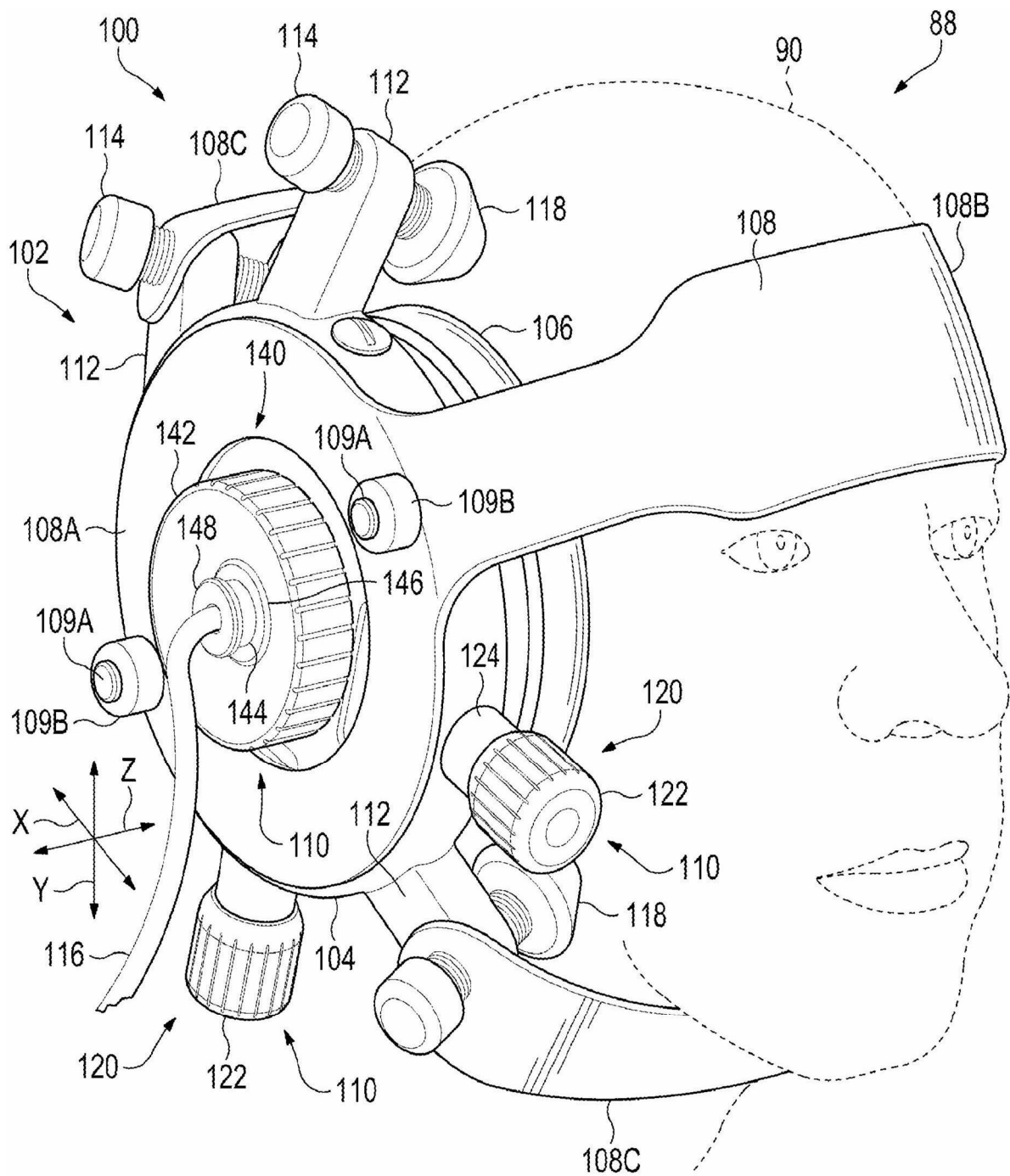
**FIG. 1E**



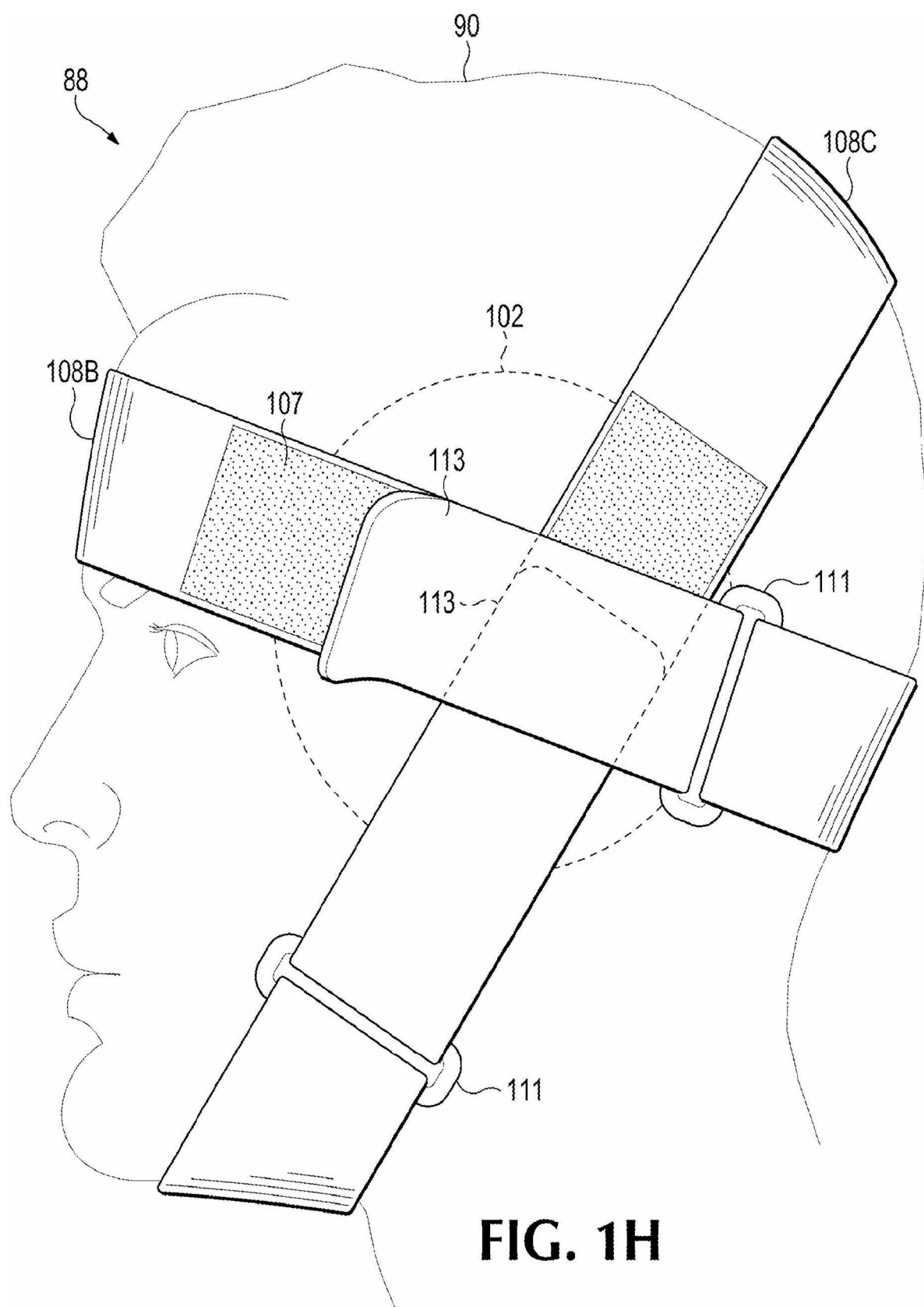
Pulsos de 50 ms repetidos a entre 1 a 4 Hz

**FIG. 1F**

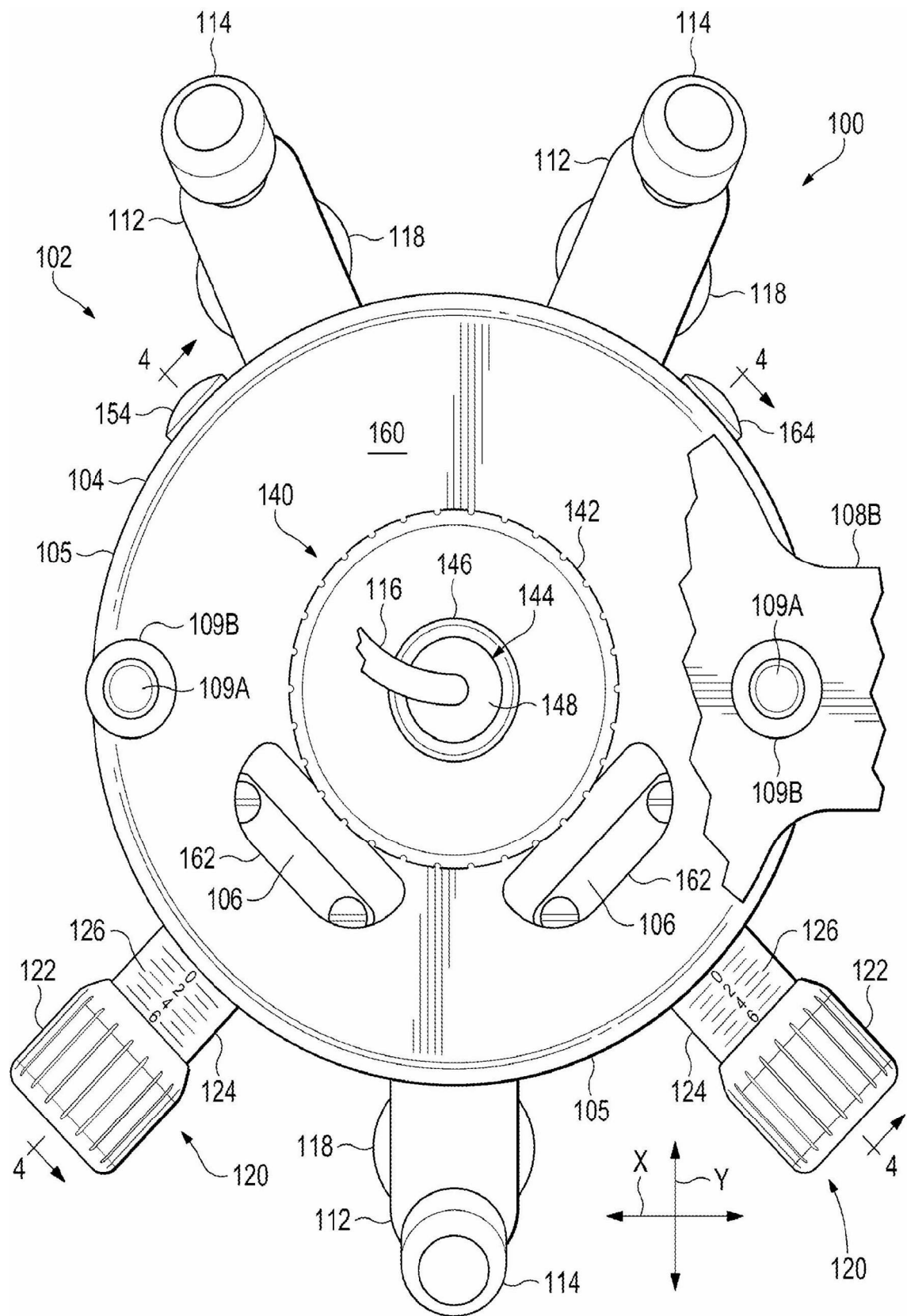




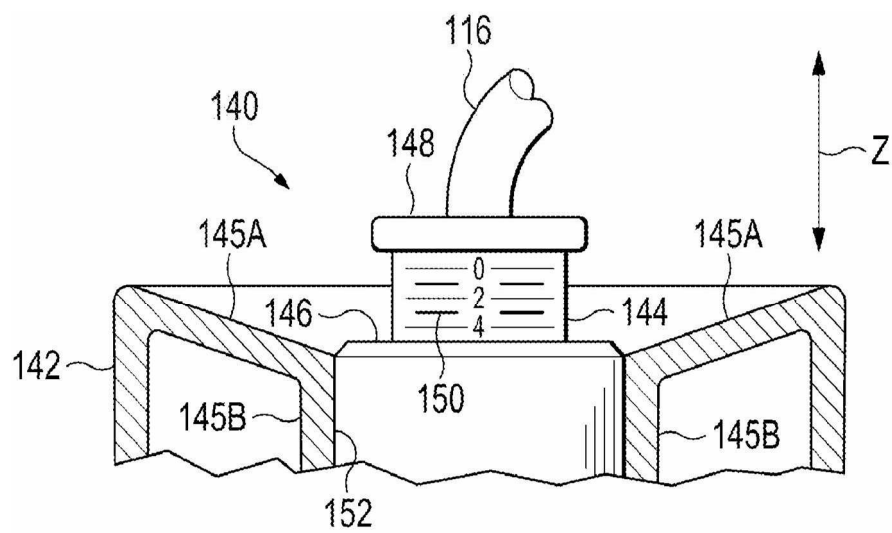
**FIG. 1G**



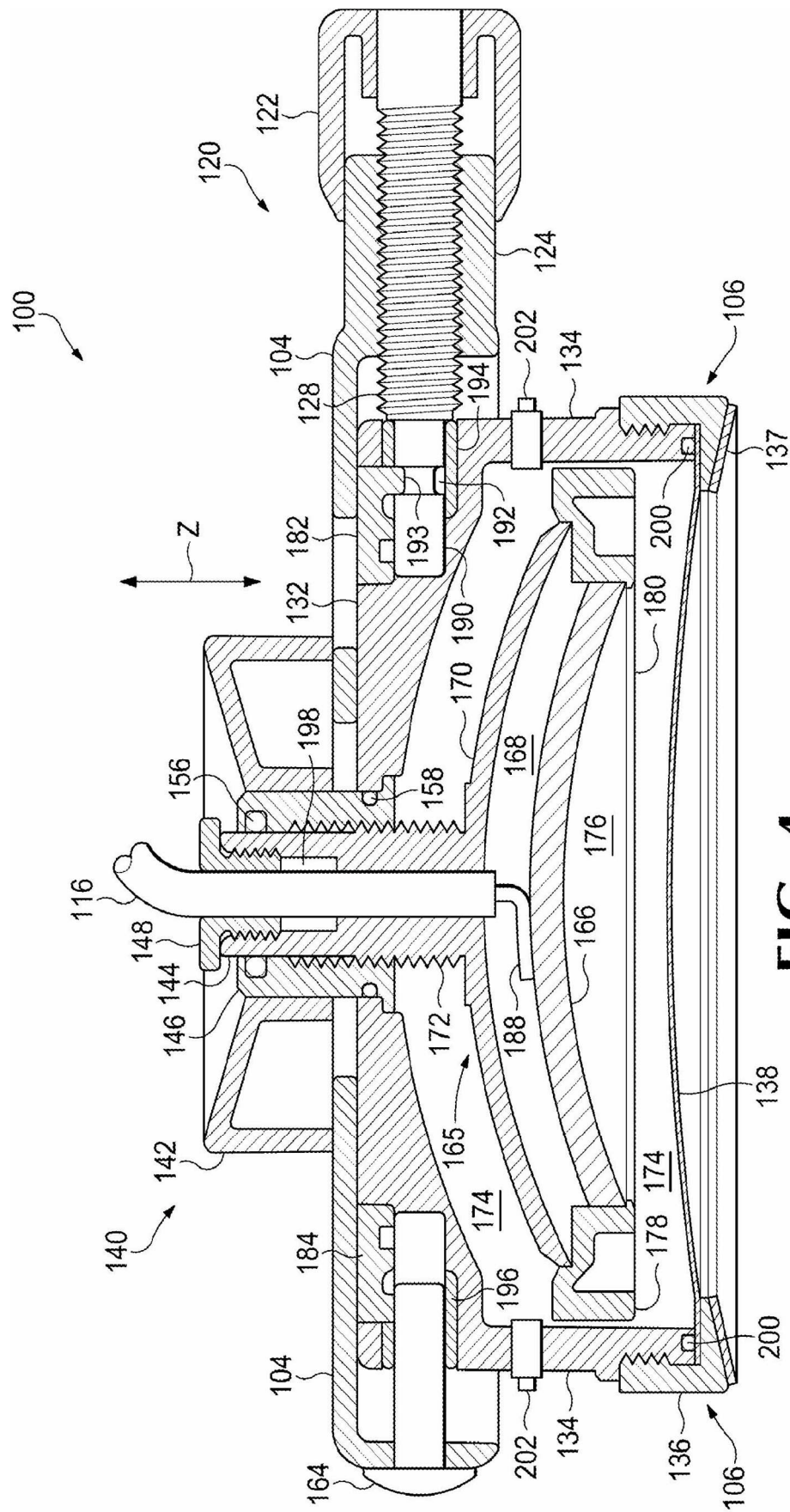
**FIG. 1H**



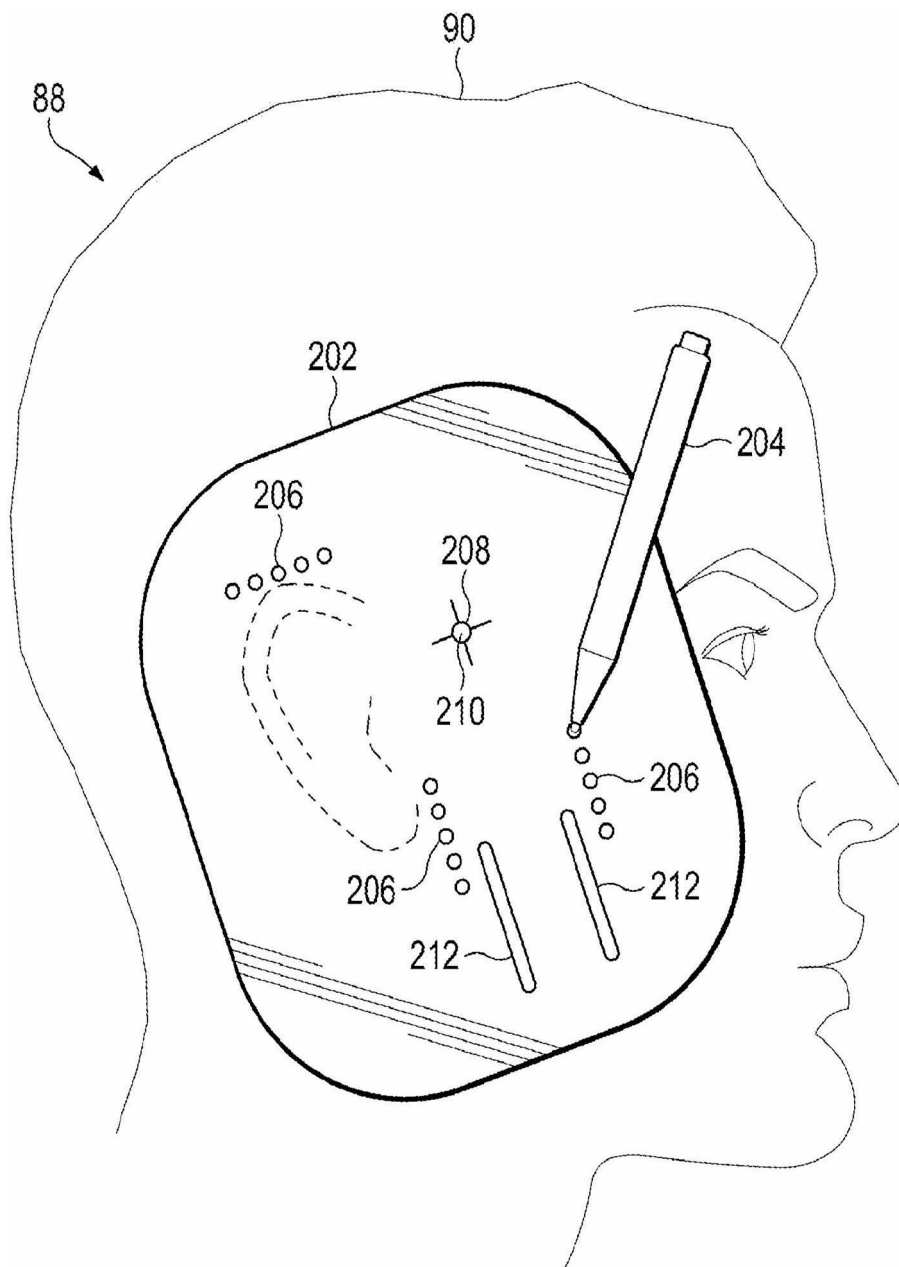
**FIG. 2**



**FIG. 3**

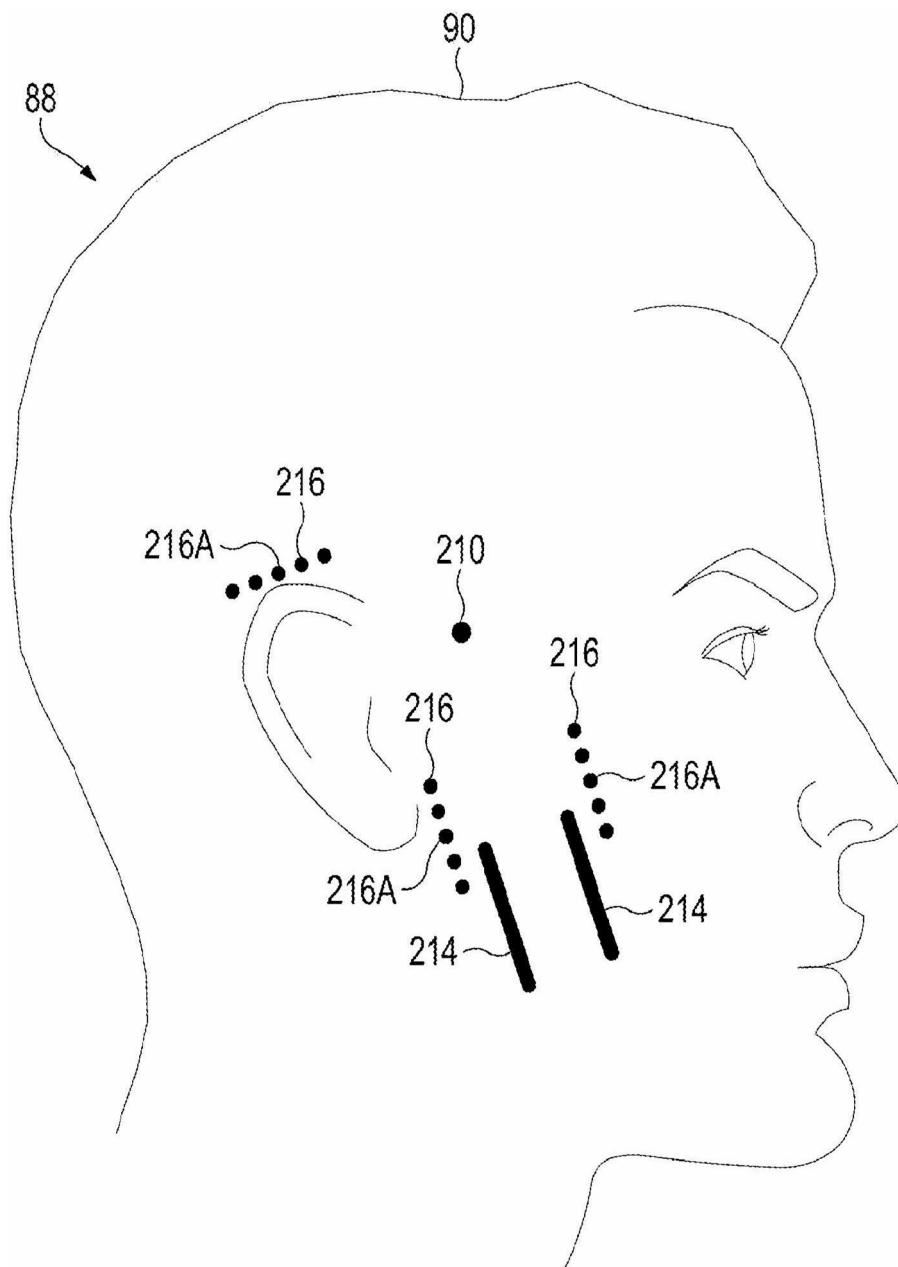


**FIG. 4**



**FIG. 5**





**FIG. 6**

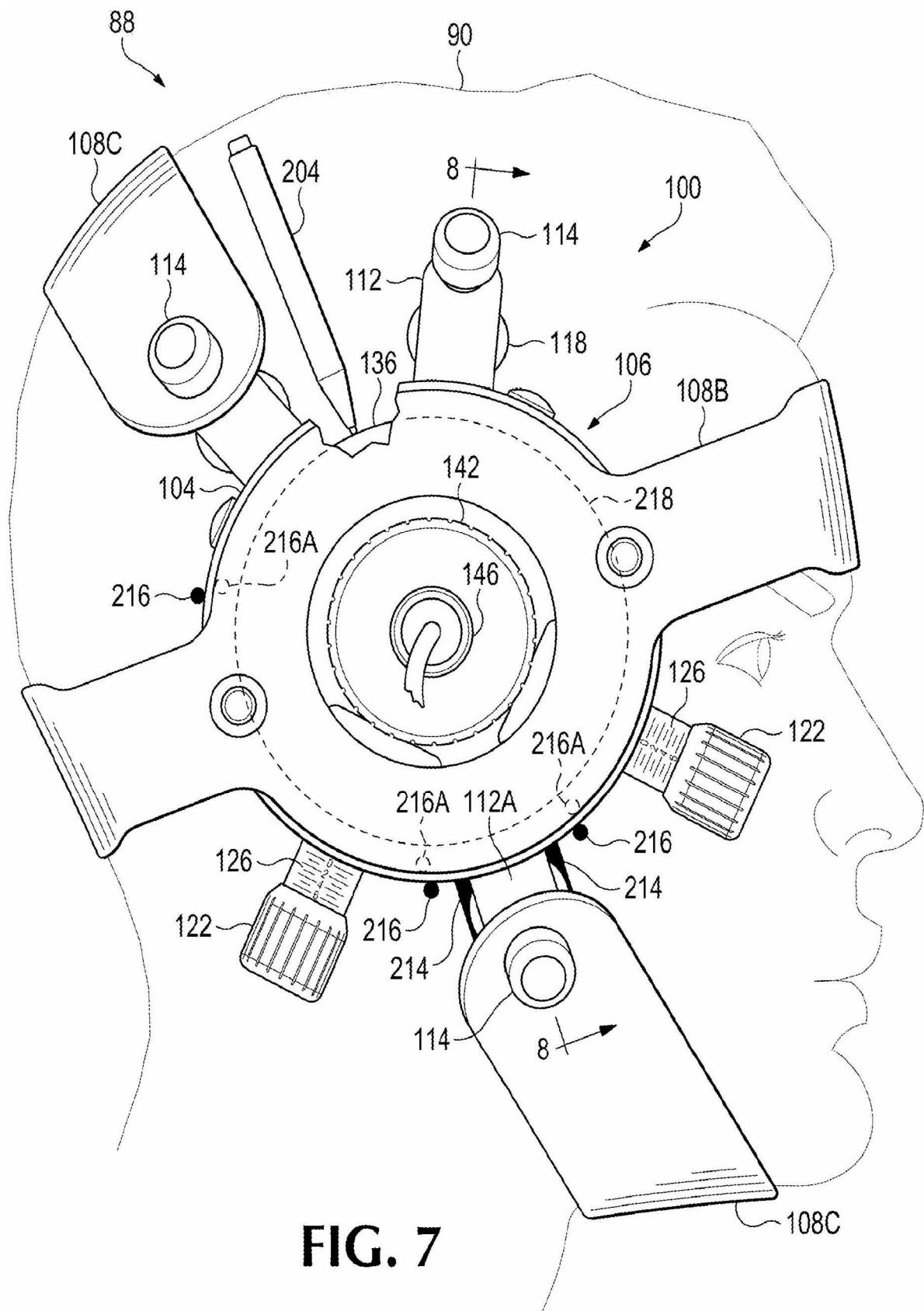
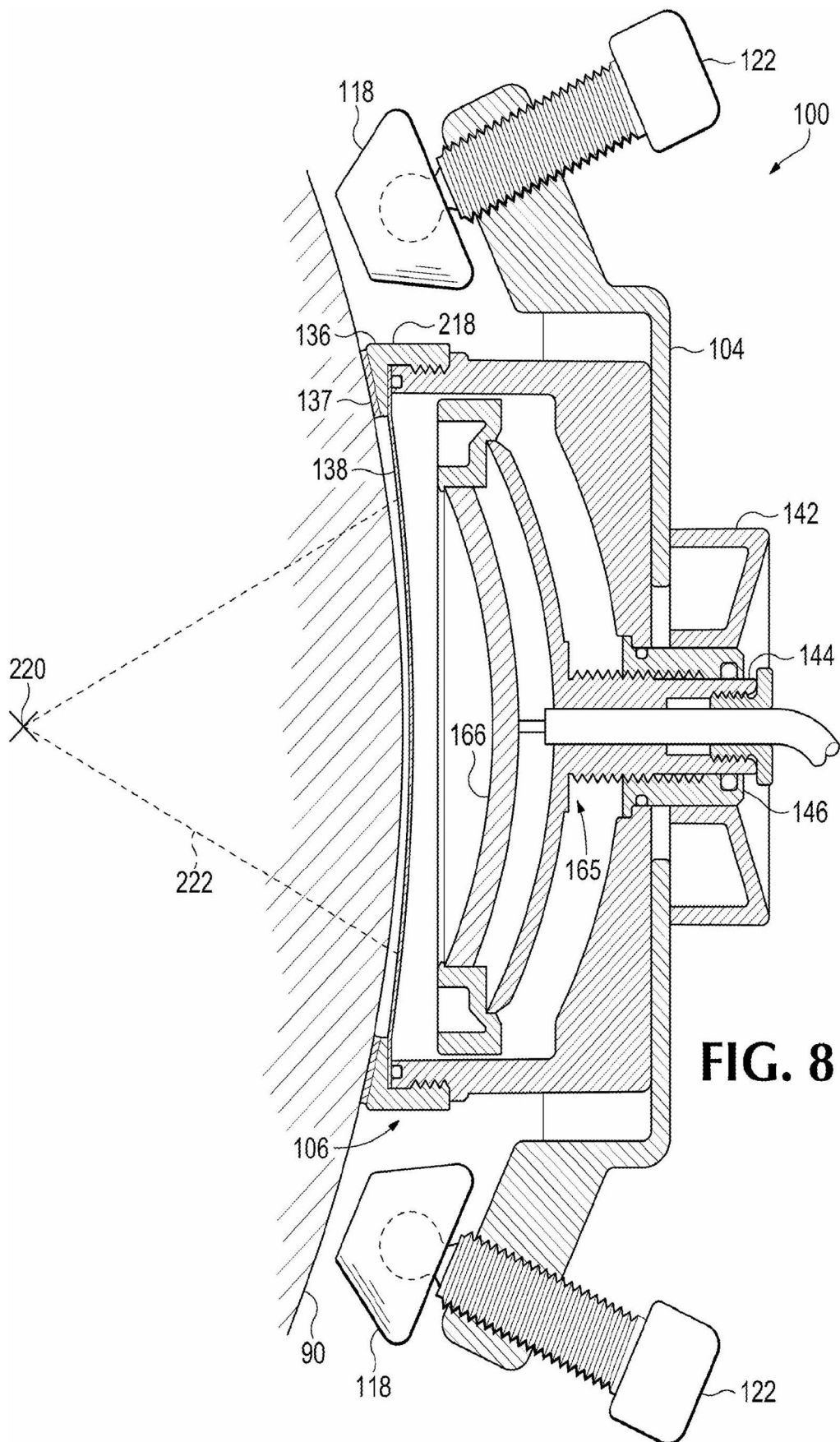
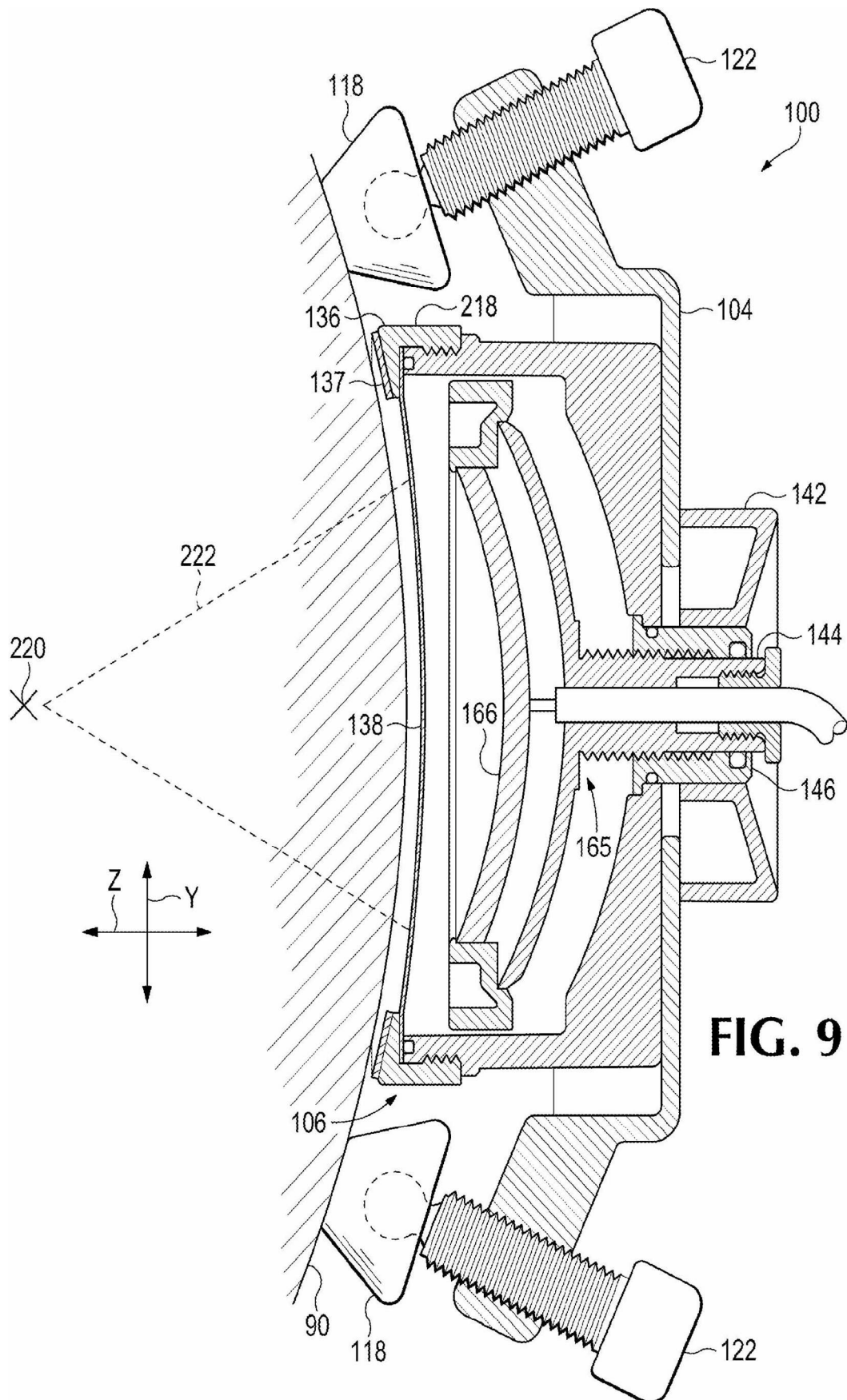


FIG. 7







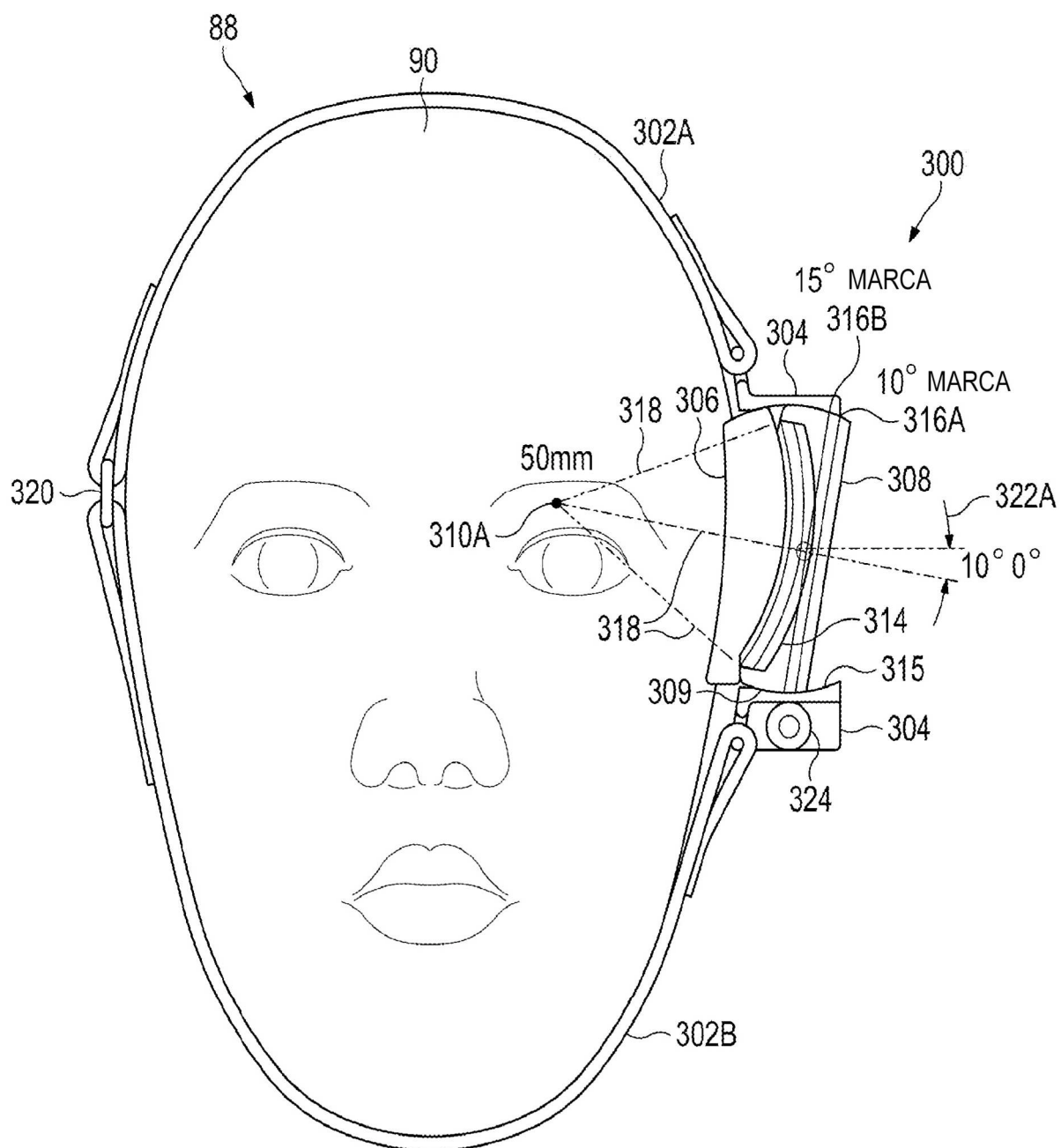
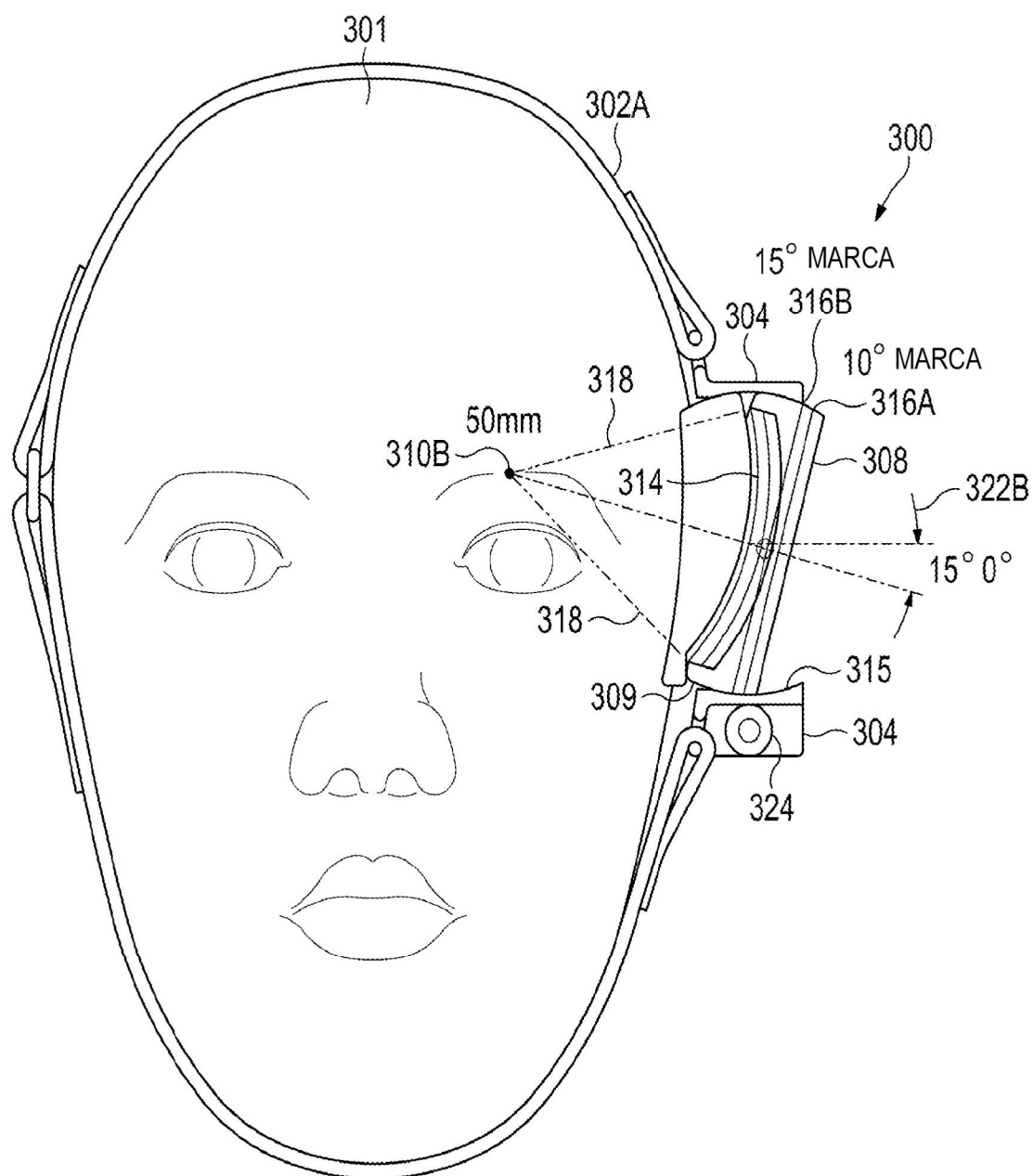
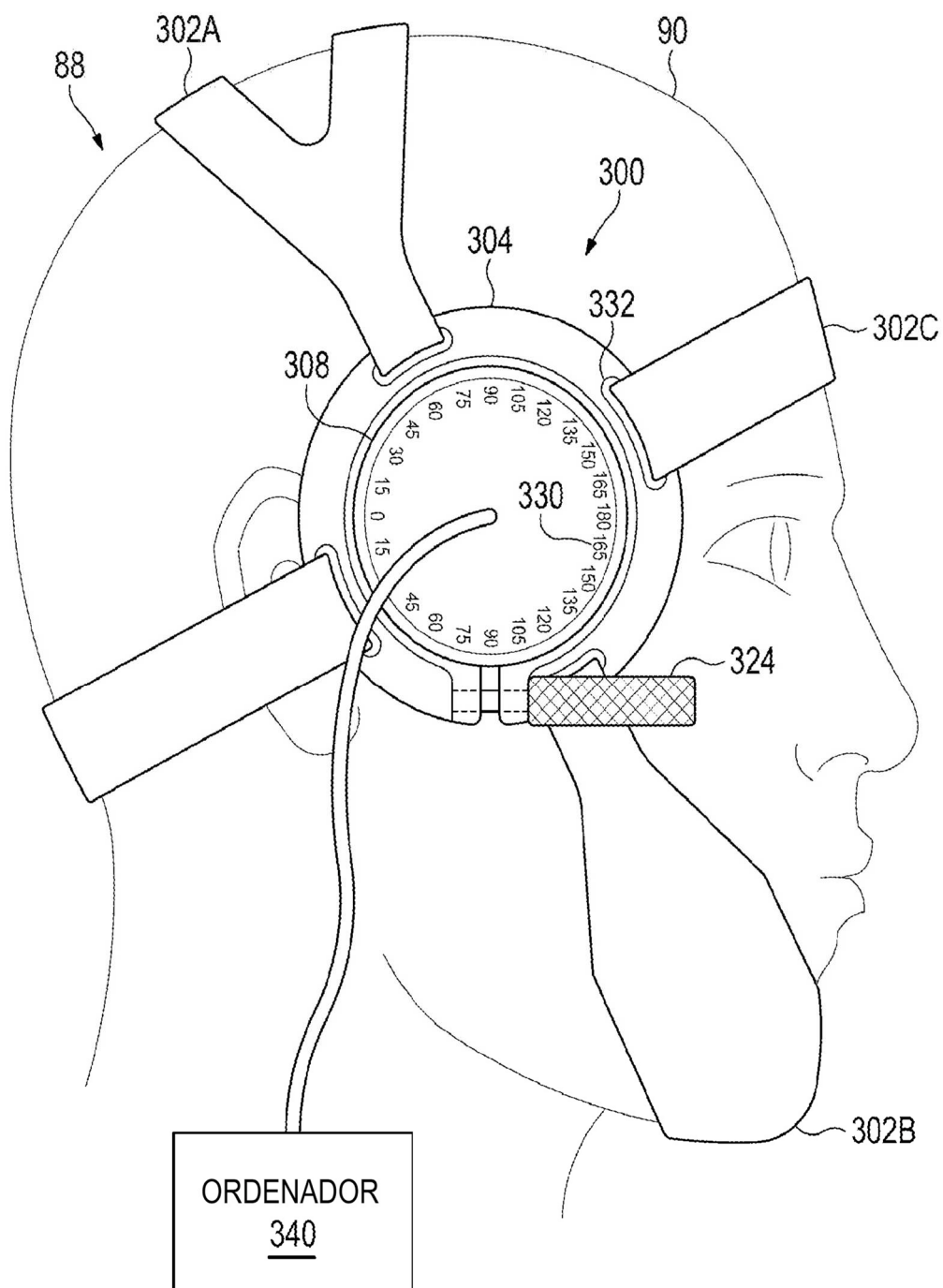


FIG. 10



**FIG. 11**



**FIG. 12**

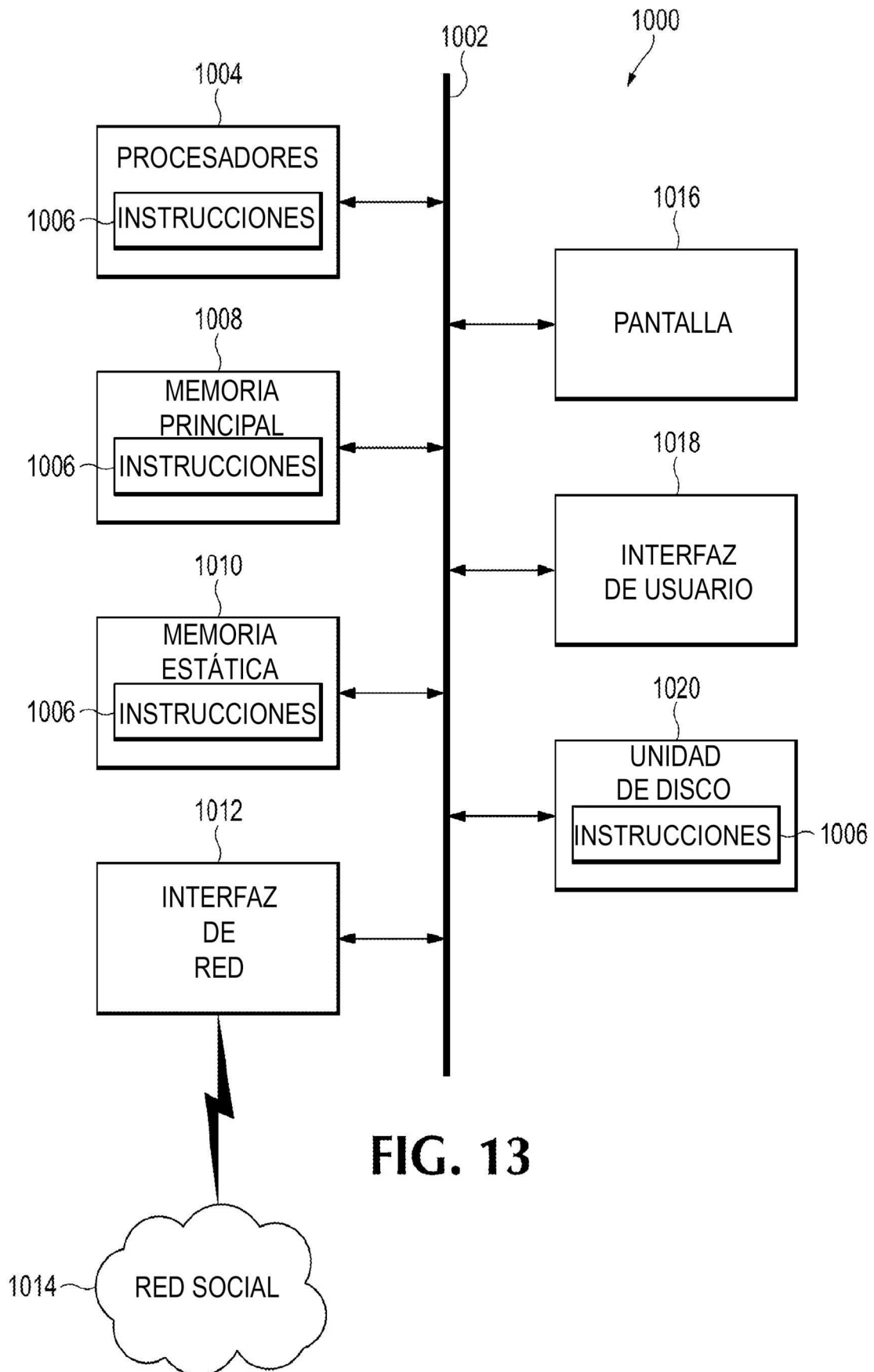


FIG. 13

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

*Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- WO 2017195309 A1
- US 2014188011 A1
- US 15382351 A
- US 20180169443 A1

**Literatura no patente citada en la descripción**

- **JORDÃO et al.** *Exp. Neuro.*, 2013, vol. 248, 16-29
- **BYSTRITSKY et al.** *Brain Stimulation*, 2011, vol. 4, 125-136