

ÖZET

NÖRONAVİGASYON-KILAVUZLU ODAKLANMIŞ ULTRASON SİSTEMİ

Bu buluş bir odaklanmış ultrason sistemi ile, özellikle bir nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi ile ilgilidir. Bu buluşun ana amacı, enerji vermek için bir nöronavigasyon sistemi tarafından yönlendirilen, odaklanmış ultrasonu yönlendirmek için bir nöronavigasyon sistemini kullanan yeni ve pratik bir sistemi temsil eden bir odaklanmış ultrason uygulama sistemi sağlamaktır.

Bu buluşun başka bir amacı ultrasonu bir hedef alana tam olarak uygulamak için bir nöronavigasyon sistemini kullanan ve kan ile beyin geçirgenliğini iyileştirmek için uygulanabilen bir enerjinin ulaştırılması için bir nöronavigasyon sistemi ile yönlendirilen bir odaklanmış ultrason uygulama sistemi sağlamaktır. Bu buluşun başka bir amacı bir enerjinin ulaştırılması için bir nöronavigasyon sistemi ile yönlendirilen bir odaklanmış ultrason uygulama sistemini sağlamaktır, burada odaklanmış ultrason aparatı uygulama esnekliğini artırmak ve üretim maliyetini azaltmak için bir MRG sistemi ile entegre edilmez veya bir MRG odasında çalıştırılmaz.

İstemler

1. Aşağıdakileri içeren, bir odaklanmış ultrason enerjisini bir hedef noktasına yönlendiren nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi,

5 bir odak noktasını (0) üreten ve anılan enerjiyi anılan hedef noktasına ileten bir odaklanmış ultrason cihazı (10);

anılan odaklanmış ultrason cihazı ile elektriksel olarak bağlanan ve bir kalibrasyon birimi içeren bir nöronavigasyon sistemi (20), burada anılan kalibrasyon birimi anılan odak noktası (0) ve bir bireyin (40) ilgili bir bölgesinin önceden elde edilmiş bir görüntüsü arasında bir konumsal ilişki kurar, koordinatlarda bir kalibrasyon işlemini gerçekleştirir ve anılan nöronavigasyon sisteminin

10 (20) anılan odak noktasını (0) tanımlamasını ve anılan hedef noktasını tanımlamasını sağlar, burada anılan kalibrasyon birimi bir birinci izleme noktasını (P1) ve bir ikinci izleme noktasını (P2) sağlar ve burada anılan birinci izleme noktası (P1) sabit referans koordinatları sağlar ve anılan bireyin

anılan ilgili bölgesine göre nispi konumunun değişken olmadığı bir yerde düzenlenir, ve burada anılan ikinci izleme noktası (P2) anılan odaklanmış ultrason cihazının (10) bir ultrasonik

15 transdüseri (106) üstünde düzenlenir ve anılan nöronavigasyon sistemi (20) anılan bireyin (40) anılan ilgili bölgesinin görüntülerini kaydeden bir bilgisayar birimini içerir ve burada anılan

bilgisayar birimi anılan bireyin (40) anılan ilgili bölgesinin anılan görüntülerine, anılan odaklanmış ultrason cihazının (10) anılan odak noktasına (0), anılan birinci izleme noktasına (P1) ve anılan

ikinci izleme noktasına (P2) göre anılan kalibrasyon işlemini gerçekleştirir; ve

20 buraya sabitlenecek anılan bireyin (40) anılan ilgili bölgesini etkinleştiren bir aksesuar.

2. İstem 1'e göre nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi, burada anılan odaklanmış ultrason cihazı (10) şunları da içerir

bir ultrasonik sinyali üretmek için bir sinyal jeneratörü (102);

25 anılan sinyal jeneratörü ile elektriksel olarak bağlanan ve anılan ultrasonik sinyali anılan odaklanmış ultrason içinde yükselten bir sinyal amplifikatörü (104);

ve

anılan sinyal amplifikatörü (104) ile elektriksel olarak bağlanan, anılan odaklanmış ultrasonu anılan hedef noktaya (0) ileten bir ultrasonik transdüser (106), burada anılan odaklanmış ultrasonun bir merkezi frekansı anılan ultrasonik transdüser (106) ile yankılanır.

30 3. Anılan odaklanmış ultrason cihazı (10) ayrıca anılan ultrasonik transdüser (106) ile elektriksel olarak bağlandığı ve anılan odaklanmış ultrasonun gücünü ölçen bir güç ölçer (108) içerdiği İstem 2'ye göre nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi.

4. Anılan ultrasonik sinyalin bir sinüzoidal sinyal olduğu İstem 2'ye göre nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi.

35 5. Anılan modelin (26), anılan odaklanmış ultrason cihazının (10) anılan odak noktasının (0) bir uzamsal konumunu göstermek için anılan kalibrasyon izleyiciye (24) yardım etmek için kullanıldığı,

ayrıca bir model (26) ve bir kalibrasyon izleyici de (24) içeren istem 1'e göre nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi.

6. Anılan modelin (26) anılan odaklanmış ultrason cihazının (10) bir ultrasonik transdüseri (106) üstünde düzenlendiği istem 5'e göre nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi.

5 **7.** Anılan odaklanmış ultrason cihazının (10) bir ultrasonik transdüserinin (106) bir kayar yol (302) üzerinde düzenlendiği istem 1'e göre nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi.

8. Anılan aksesuarın (30) ayrıca bir sabitleme cihazı (306) içerdiği ve anılan sabitleme cihazının (306) anılan birey (40) tarafından giyildiği ve anılan bireyin (40) anılan ilgili bölgesinin anılan görüntüsünün geri alınmasında anılan bireyin (40) anılan ilgili bölgesine sabitlendiği istem 7'ye göre
10 nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi.

9. Anılan sabitleme cihazının bir termoplastik kalıp olduğu istem 8'e göre nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi.

10. Anılan aksesuarın bir kayar yolu ve bir sabit yolu içerdiği ve anılan birinci izleme noktasının anılan sabit yol üstünde düzenlendiği ve anılan ikinci izleme noktasının anılan kayar yol üstünde
15 düzenlendiği istem 1'e göre nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi.

11. Anılan odaklanmış ultrasonun dağlama, bölgesel veya derinde olan hücreleri uyarma, bölgesel veya derinde olan hücreleri düzenleme, kan damarı geçirgenliğini arttırma, trombiyi çözme, beyne ilaç veya tedavisel maddeleri lokal olarak uygulama için uygulandığı istem 1'e göre nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi.

20 **12.** Anılan odaklanmış ultrasonun kan-beyin geçirgenliğini arttırmak için uygulandığı istem 1'e göre nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi.

13. Anılan odaklanmış ultrason cihazının (10) birçok-noktalı odaklanmış ultrason cihazı olduğu istem 1'e göre nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi.

25 **14.** Anılan bireyin (40) anılan ilgili bölgesinin anılan görüntüsünün bir MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) teknolojisi ile veya bir CT (Bilgisayarlı Tomografi) teknolojisi ile elde edilmiş bir görüntü olduğu istem 1'e göre nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi.

15. Anılan hedef noktanın, anılan nöronavigasyon sisteminin ulaşabildiği bir alanda olduğu istem 1'e göre nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi.

30 **16.** Anılan hedef noktasının bir merkezi sinir sisteminin dokusunda olduğu istem 15'e göre nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi.

17. Anılan hedef noktanın bir beyin dokusunda, bir omurilik dokusunda veya sert bir doku ile sarılmış bir dokuda olduğu istem 16'ya göre nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi.

NÖRONAVİGASYON-KILAVUZLU ODAKLANMIŞ ULTRASON SİSTEMİ

Tarifname

BULUŞUN ARKA PLANI

Buluşun Alanı

- 5 Bu buluş bir odaklanmış ultrason sistemi ile, özellikle bir nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi ile ilgilidir.

İlgili Tekniğin Açıklaması

Odaklanmış ultrason (FUS) insan dokusuna çok iyi nüfuz eder ve ultrasonik enerjinin çoğunu bir pirinç tanesi kadar küçük bir bölgeye yoğunlaştırırken insan vücudunun derinliklerine ulaşabilir.

- 10 Odaklanmış ultrasonun mevcut klinik uygulamaları doku veya tümör dağılamayı, bölgesel veya derinde olan hücreleri uyarmayı, bölgesel veya derinde olan hücreleri düzenlemeyi, kan damarı geçirgenliğini artırmayı, trombiyi çözmeyi, lokal olarak ilaç vermeyi ve kan beyin bariyerini bozmayı içerir. Odaklanmış ultrasonun enerjisinin çoğu bir odak noktasına konsantre olur. Bu yol boyunca dokuya zarar vermeden noninvazif olarak derin lokal dokuyu tahrip etmesine izin verir. Yukarıda
- 15 bahsedilen uygulamalara ilave olarak, odaklanmış ultrason, bölgesel veya derinde olan hücreleri uyarma, kan damarlarının geçirgenliğini artırma, trombiyi çözme ve lokal olarak ilaç verme gibi klinik tıbbın çoğu alanlarına da uygulanabilir.

Odaklanmış ultrasonun uygulamasında karşılaşılan özel bir güçlük ultrason enerjisini hedefe kolaylıkla ve tam olarak yönlendirmek için hassas bir navigasyon cihazının bulunmamasıdır.

- 20 Halihazırda odaklanmış ultrason, odak noktasını konumlandırmak için su moleküllerinin ultrasonla uyarılan titreşiminin ısısını tespit eden MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) tarafından yönlendirilir, böylece odak noktası hedef bölgeye yönlendirilebilir. Teknoloji, termal terapide gerçek-zamanlı izlemeyi sağlayabilir. Bununla birlikte bu teknoloji MRG sistemi ile tüm odaklanmış ultrason cihazlarının entegrasyonunu ve MRG sistemine bunların yerleştirilmesini gerektirir. Mevcut MRG-
- 25 bazlı odaklanmış ultrason yönlendirme sistemi pahalıdır ve tasarlanması güçtür çünkü sistem en yüksek kalitede MRG üretim teknolojisini ve buna karşılık gelen FUS MR-uygunluk tasarımını gerektirir.

Yukarıda bahsedildiği gibi MRG, termal terapi esnasında gerçek-zamanlı izlemeyi sağlayabilir. Ancak odaklanmış ultrason kan ile beyin geçirgenliğini lokal olarak iyileştirmek için kullanıldığında MRG

30 gerçek-zamanlı izleme sağlamaz. Bunun yerine, operatör görüntüleme kontrast maddesini hastaya bir kez daha enjekte etmeli ve MRG bazlı teknolojiyi kullanmak için çok karmaşık hale getiren odaklanmış ultrasonla tedaviden sonra kan ile beyin geçirgenliğinin artırılıp artırılmadığını incelemek için tekrar MRG taraması yapmalıdır. Kan ile beyin geçirgenliğini artırmak için odaklanmış ultrasonun uygulaması için yönlendirme sistemi şimdiye kadar klinik olarak mevcut değildir. Ayrıca

35 mevcut MRG-odaklı ultrason yönlendirme teknolojisinde gerçek zamanlı geri besleme kontrolünün gerçekleştirilmesi olası değildir.

Ayrıca hastaya tekrarlamalı ilaç verilmesini gerektiren bir tedavi için, örneğin bir kanser hastası için çoklu kemoterapi rejimleri gibi, önemli zaman ve tıbbi kaynaklar tüketen ilacın verilmesi için tekrarlanan her odaklanmış ultrason tedavisi döngüsü için MRG taraması gereklidir.

Bu nedenle alandaki profesyoneller, odaklanmış ultrasonu bir hastanın bir hedef bölgesi üstünde etkin bir şekilde konsantre edebilecek, geliştirilecek yeni bir yönlendirme-konumlandırma teknolojisi için heveslidirler.

US 2011/0009734 A1, bir odaklanmış ultrason cihazını ve bir manyetik alan jeneratörü ve bir manyetik alan probu içeren bir nöronavigasyon sistemini içeren bir ultrason görüntüleme makinesini açıklar.

EP 1 510 182 A2 stereotaktik cerrahiye gerçekleştirmek için olan bir aparatla ilgilidir, burada bir çerçeve bir hastaya sabitlenir ve burada bir görüntüleme cihazı, bir izleme cihazı, bir kontrolör ve bir cihaz da sağlanır, izleme cihazı, hastanın başına sabitlenmiş çerçeveye göre bir hedefe yönlendirilecek bir aletin konumunu izlemek için kullanılır. Kontrolör görüntüleme cihazından görüntü verisini alır ve çerçeve ve görüntü verisini tanımlar ve ekranın görüntü verisini görüntülediği çerçevenin tanımlanmasının ardından görüntü verisini gidilebilir hasta alanına otomatik olarak kaydeder.

WO 2007/035721 A2 hedeflenen alana deneğin kafatasıyla uygulanan bir odaklanmış ultrason ışıını vasıtasıyla bir deneğin beyindeki kan-beyin alanının açılması için bir sistemi açıklar.

US2011028867 A1 bir ultrason transdüseri ile üretilmiş FUS'un bir biyolojik dokunun bir hedeflenmiş alanına noninvazif uygulanması ve MRG alanı dışındaki ultrason transdüserinin odağının gerçek-zamanlı izlenmesi için basit bir aparat ve yöntemi açıklar.

BULUŞUN ÖZETİ

Bu buluşun ana amacı, enerji vermek için bir nöronavigasyon sistemi tarafından yönlendirilen, odaklanmış ultrasonu yönlendirmek için bir nöronavigasyon sistemini kullanan yeni ve pratik bir sistemi temsil eden bir odaklanmış ultrason uygulama sistemi sağlamaktır.

Bu buluşun başka bir amacı ultrasonu bir hedef alana tam olarak uygulamak için bir nöronavigasyon sistemini kullanan ve kan ile beyin geçirgenliğini iyileştirmek için uygulanabilen bir enerjinin i ulaştırılması için bir nöronavigasyon sistemi ile yönlendirilen bir odaklanmış ultrason uygulama sistemi sağlamaktır.

Bu buluşun başka bir amacı bir enerjinin ulaştırılması için bir nöronavigasyon sistemi ile yönlendirilen bir odaklanmış ultrason uygulama sistemini sağlamaktır, burada odaklanmış ultrason aparatı uygulama esnekliğini artırmak ve üretim maliyetini azaltmak için bir MRG sistemi ile entegre edilmez veya bir MRG odasında çalıştırılmaz.

Yukarıda bahsedilen amaçları gerçekleştirmek için bu buluş istem 1'in özelliklerine göre bir nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi sunmaktır. Sistem odaklanmış ultrason enerjisini bir hedef noktasına yönlendirir ve bir odaklanmış ultrason cihazını, bir nöronavigasyon sistemini ve bir aksesuarı içerir. Odaklanmış ultrason cihazı ultrasonu bir odak noktasına konsantre edebilir. Nöronavigasyon sistemi, odaklanmış ultrason cihazına elektriksel olarak bağlanır ve odak

noktası ile bireyin ilgili bölgesi arasında konumsal bir ilişki kurmak, koordinatları kalibre etmek ve odak noktasını tanımak için kullanılan bir kalibrasyon birimi içerir. Aksesuar bireyin ilgili bölgesini düzeltmek için kullanılır

Bir uygulamada odaklanmış ultrason cihazı ile üretilmiş enerji, koterizasyona, lokal veya derinde olan hücrelerin uyarılmasına, lokal veya derinde olan hücreleri düzenlenmesine, kan damarı geçirgenliğinin iyileştirilmesine, trombinin çözülmesine, lokal olarak ilaçların uygulanmasına ve kan-beyin geçirgenliğini iyileştirmek için uygulanabilir.

Bu buluş merkezi sinir sisteminin (örneğin beyin ve omurilik) dokularını ve sert dokular ile sarılmış dokuları da içeren nöronavigasyon sisteminin ulaşabildiği yerlere uygulanır.

10 Bu uygulama ayrıca buluşun parçası olmayan, enerjinin ulaştırılması için bir nöronavigasyon sistemi ile yönlendirilen, odaklanmış ultrasonu bir hedef noktaya konsantre etmek için yönlendirilen bir odaklanmış ultrason uygulama yöntemini de açıklar ve bu aşağıdaki adımları içerir:

(1) bir odaklanmış ultrason cihazı, bir nöronavigasyon sistemi ve bir aksesuar içeren bir nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi sağlama;

15 (2) bir bireyin ilgili bir alanının bir görüntüsünü elde etme;

(3) bir boşluk koordinat sisteminde odaklanmış enerjinin bir odak noktasını sağlama;

(4) ilgili bölge ve odak noktası arasında konumsal ilişki kurma;

(5) nöronavigasyon sisteminin odak noktasını tanıyabilmesi için odak noktası ve ilgili alanın koordinatlarının kalibre edilmesi;

20 (6) nöronavigasyon sistemi ile odak noktasını hedef noktaya yönlendirme; ve

(7) odaklanmış ultrason cihazı ile enerjiyi hedef noktaya ulaştırma.

Buluşun parçası olmayan bir örnekte, yöntem ayrıca gerçek zamanlı olarak tedavi etkinliğini izlemek için bir eko sinyali değişiminin tespit edilmesinin bir aşamasını da içerir.

Uygulamalar, bu buluşun amaçlarını, teknik içeriğini, özelliklerini ve becerilerini göstermek için 25 ekteki çizimlerle bağlantılı olarak aşağıda detaylı olarak tarif edilir.

ÇİZİMLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1 bu buluşun bir uygulamasına göre bir nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemi ile uygulanan bir odaklanmış ultrason tedavisinin bir akış şemasını gösterir;

30 Şekil 2 bu buluşun bir uygulamasına göre odaklanmış ultrasonun enerjisinin ulaştırmasını yönlendirmek için bir nöronavigasyon sisteminin kullanımının bir akış şemasını gösterir;

Şekil 3 bu buluşun bir uygulamasına göre bir nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason enerjisi uygulamasının mimarisini şematik olarak gösteren bir blok diyagramdır;

Şekil 4A-4D bu buluşun bir uygulamasına göre bir odaklanmış ultrason tedavisinden önce kafanın sabitlemesi için cihazı ve işlemi şematik olarak gösterir;

35 Şekil 5A ve 5B nöronavigasyon sisteminin bu buluşun bir uygulamasına göre izleme noktası P1 ve odak noktası O arasındaki bağlantıyı nasıl tanıdığını şematik olarak gösterir;

Şekil 5C ve Şekil 5D, bu buluşun bir uygulamasına göre bir kalibrasyon işleminde odaklanmış ultrason cihazını, P1 ve P2 izleme noktalarını, model ve referans noktalarını şematik olarak gösterir;

Şekil 5E ve Şekil 5F bir su torbasının bir ultrasonik transdüserle bağlandığını ve mevcut buluşun bir düzenlemesine göre kalibrasyon işleminden sonra ultrasonik transdüserin kayan bir yola monte edildiğini şematik olarak gösterir;

Şekil 6 bir örneğe göre bir kalibrasyon işleminin bir akış şemasını gösterir;

Şekil 7 nöronavigasyonu kullanan deneyin sonuçlarını değerlendirmek için MRG sonuçlarını gösterir; bu buluşun bir düzenlemesine göre bir hayvanın kan-beyin geçirgenliğini arttırmak için odaklanmış ultrasonu yönlendirme sistemi;

Şekil 8A ve Şekil 8B sırasıyla MR spin örgü durulmasını, oran (R1) analizini ve odaklanmış bir ultrason tedavisinden sonra Şekil 7'ye göre lokal beyin bölgelerinde kontrast madde molekülü konsantrasyonundaki değişimin analizini gösterir;

Şekil 9A ve Şekil 9B, hayvanların kan-beyin bariyerini açmak için çok noktalı bir odaklanmış ultrason tedavisini yönlendirmek için bu buluşun bir uygulamasına göre nöronavigasyon sistemini kullanan deneyin sonuçlarını gösterir;

Şekil 10 odaklanmış ultrasonun (FUS) odak noktalarının sayılarının ilişkisini ve FUS'un gerçekte hareket ettiği oda noktası ve konum arasındaki mesafeyi gösterir;

Şekiller 11A-11D bu buluşun bir uygulamasına göre hacimsel FUS enerjisi dağılımını tanımlamak için birçok-noktalı FUS konumlayıcıyı şematik olarak gösterir;

Şekil 12A-12B nöronavigasyon sistemi tarafından yönlendirilen odaklanmış ultrason enerjisinin manuel olarak çalıştırıldığını ya da bir sabitleme yolu ile desteklendiğini şematik olarak gösterir;

Şekil 12C-12D odaklanmış ultrason transdüserinin küre biçiminde odaklanmış tek bir eleman veya çok elemanlı odaklanmış ultrason fazlı bir dizi olduğunu gösterir;

Şekil 13A ve Şekil 13B bu buluşun bir uygulamasını kullanırken hedef konumda odaklanmış ultrasonu kullanmadan önce bir ultrasonik eko sinyali ve ilgili spektrumu gösterir;

Şekil 13C ve Şekil 13D bu buluşun bir uygulamasını kullanırken kan-beyin geçirgenliğini iyileştirmek için FUS'u kullanırken gelişmiş altharmonik/ultraharmonik bileşenleri içeren tipik bir ultrasonik ekoyu ve ilgili spektrumu gösterir; ve

Şekil 14 bu buluşun bir uygulamasını kullanırken geniş bir beyin dokusu alanını kaplaması için ilacın uygulamasını sağlamak amacıyla çok-noktalı FUS'u kullanmak için bir gerçek-zamanlı kontrol yönteminin akış şemasını gösterir.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Bu buluş bir nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sistemini açıklar, burada fiziki cerrahi aletlere kılavuzluk eden nöronavigasyon sistemi, bir maddi olmayan odaklanmış ultrason enerjisini yönlendirmek ve yeni ve pratik bir işletim sistemi uygulamak için döndürülür.

Bu buluş, odaklanmış ultrason cihazlarının MRG sistemine entegre edilmesini gerektirmekten muaftır ve bunun yerine mevcut nöronavigasyon sistemi ve odaklanmış ultrason cihazlarının birleştirilmesiyle

gerçekleştirilir, böylece operasyon sisteminin esnekliğini iyileştirir. Bu buluşun bir MRG odasının içinde bir odaklanmış ultrason tedavisi gerçekleştirmesi gerekmediğinden, tedavi işlemi basitleştirilmiştir.

Aşağıda, bu buluş kan-beyin geçirgenliğini iyileştirmek için bir hastanın beyninin bir hedef alanı üstünde odaklanmış ultrason enerjisi yönlendirmek için nöronavigasyon sistemini kullanarak örneklendirilmiştir. Ancak bu buluş uygulama ile sınırlı değildir. Bu buluş merkezi sinir sisteminin (örneğin beyin ve omurilik) dokularını ve sert dokular ile sarılmış dokuları da içeren nöronavigasyon sisteminin ulaşabildiği herhangi bir bölgeye uygulanabilir.

Şekil 1'e göre beyin üstünde odaklanmış ultrason tedavisi buluş öncesi teknik durum ve buluşun parçası olmayan mevcut örnek yöntem arasındaki farkı açıklamak için kullanılır. Geleneksel MRG kılavuzlu odaklanmış ultrason tedavisi Adım S11-Adım S41 ve Adım S61-S71'i içerir. Adım S11'de bazı hastaların beyin hastalığı olduğu teşhis edilir. Adım S21'de odaklanmış ultrason ile tedavi edilmeye uygun hastalar seçilir. Adım S31'de seçilmiş hastalar için tedavisel süreç planlanır. Adım S41'de MRG hastanın beyninde alanı konumlandırmak için kullanılır ve bir odaklanmış ultrason tedavisi alanda gerçekleştirilir. Adım S61'de MRG odaklanmış ultrason tedavisinin etkisini doğrulamak için tekrar kullanılır. Adım S71'de terapinin etkisi izlenir. Bazı durumlarda, örneğin beyin kanseri için kemoterapide, hastalar yukarıda belirtilen adımları, her ilaç uygulamasından sonra bir kez daha deneyimleyeceklerdir. Bu nedenle odaklanmış ultrason tedavilerinin çoklu döngülerine ihtiyaç duyulur.

Buluşun parçası olmayan bu örnek yöntem, Adım S11-Adım S51 ve Adım S71'i içerir. Geleneksel teknolojiye farklı olarak, Adım S41'de bu buluş odaklanmış ultrason ile tedavi edilecek hastanın beyninde bir alanı konumlandırmak için MRG'yi, CT'yi (Bilgisayarlı Tomografi) veya diğer yöntemleri kullanabilir. Adım S51'de bu buluş odaklanmış ultrasonu tedavi edilecek hedef noktaya yönlendirmek için nöronavigasyon sistemini kullanır. Adım S51'de bu örnek yöntem odaklanmış ultrason tedavisinin etkisini gerçek zamanlı olarak değerlendirebilir ve geri besleme kontrolünü hemen gerçekleştirebilir. Eğer odaklanmış ultrason tedavisinin çoklu döngüsü gerekirse, bu buluş her döngüde MRG yapılmasını gerektirmez ama önceden elde edilmiş beyin görüntülerini ve her döngüde odaklanmış ultrasonu yönlendirmek için nöronavigasyon sistemini kullanır. Odaklanmış ultrason tedavisinden sonra doktor odaklanmış ultrason tedavisinin etkisini doğrulamak için MRG'yi kullanır.

Adım S71'de doktor terapinin etkisini izler.

Geleneksel teknoloji odaklanmış ultrason cihazlarının MRG sistemi ile entegre olmasını gerektirir. Ayrıca geleneksel teknoloji bir MRG odası içinde Adım S41-Adım S61'in performansını gerektirir. Ayrıca, çoklu odaklanmış ultrason tedavisi döngüsüne ihtiyaç duyan tedavi için, geleneksel teknolojide her bir döngüde MRG yapılmalıdır, ki bu tıbbi kaynak açısından çok karmaşık ve masraflıdır. Aksine bu buluş odaklanmış ultrason cihazlarını ne MRG sistemi ile entegre eder ne de MRG odası içinde Adım S51'i gerçekleştirmez. Odaklanmış ultrason tedavisinin çoklu döngülerine ihtiyaç duyan tedavi için hastanın ilgili bölgesinin önceden elde edilmiş görüntüleri, nöronavigasyon

sisteminin hedef noktayı konumlandırması ve bu buluştaki her döngüde odaklanmış ultrasonu yönlendirmesi için kullanılabilir. Bu nedenle bu buluş karmaşık tıbbi cihaz tasarımına ve çalışmasına olan ihtiyacı ortadan kaldırır. Yukarıdaki açıklamadan bu buluşun geleneksel teknolojiden farklı olduğu görülür.

- 5 Bu buluşta hastaların ilgilenilen bölgelerinin görüntülerinin kaynağının MRG ile sınırlı olmadığı, ama alternatif olarak CT gibi başka bir tıbbi görüntü teknolojisi olabileceği belirtilmelidir. İlgili bölgelerin görüntülerinin MRG'den edinildiği uygulama bu buluşun kapsamını sınırlamak için değil, sadece bu buluşu örneklemek içindir.

- 10 Bu buluşun parçası olmayan bir nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason uygulama yönteminin akış şemasını gösteren Şekil 2'ye bakıldığında, yöntem hastanın dokusundaki bir hedef noktaya konsantre olmak için odaklanmış ultrasonu yönlendirir ve S202, S204, S206 ve S208 Adımlarını içerir.

- 15 Şekil 3 bu buluşun bir uygulamasına göre bir nöronavigasyon-kılavuzlu odaklanmış ultrason sisteminin mimarisini gösteren bir blok diyagramdır. Şekiller 4A-4D nöronavigasyon sistemi ile kalibre edilmiş, ultrasonik enerjiyi iletmek için yol üstüne monte edilmiş ultrasonik transdüseri şematik olarak gösteren diyagramlardır.

- Aşağıda, bu buluşu beyin üzerinde bir odaklanmış ultrason tedavisine uygulamanın bir uygulaması açıklanmaktadır. Odaklanmış ultrason tedavisinden önce bir sabitleme cihazı hastanın kafasının konumunu sabitlemek için kullanılır. Normalde odaklanmış ultrason tedavisi için ilgili bölgeyi 20 sabitlemek için sabitleme cihazını kullanmak yeterlidir. Şekil 4A ve Şekil 4B'de gösterildiği gibi, sabitleme cihazı 306, bir hastayla 40 temas etmek için termal olarak oluşturulan bir termoplastik kalıp olabilir. Sabitleme cihazı 306 hastaya 40 tekrarlamalı olarak takılabilir ve çıkarılabilir. Hasta 40 sabitleme cihazını 306 giyerken görüntü tarama odasında taranır.

- 25 Şekil 4C'de görüldüğü gibi sabit bir yol 304 sabitleme cihazı 306 ile bağlanır. Eğer hasta 40 çoklu odaklanmış ultrason tedavi döngüsüne ihtiyaç duyarsa doktorun hastayı 40 tekrarlamalı olarak taramasına gerek yoktur. Doktor, ilk taramada elde edilen görüntü bilgisini doğrudan kullanabilir ve bu da aynı zamanda ilgili bölgeyi sabitlemek için hastanın 40 belirlenmiş sabitleme cihazını 306 giymesine izin verilir.

- 30 Şekiller 5A-5F kalibrasyon prosesini şematik olarak gösteren diyagramlardır. Çalışma sistemi ve bunun yöntemi aşağıda Şekiller 2-4 ve Şekiller 5A-5F'dedetailı olarak açıklanır.

Adım 202'de bir stereotaktik çerçeveye benzer olabilen bir aksesuar 30 sağlanır. Aksesuar 30 hastanın 40 kafasına sabitlenmek için kullanılır (Şekiller 4A-4C'de gösterildiği gibi) ve bir kayar yol 302, bir sabit yol 304 ve bir sabitleme cihazı 306 içerir.

- 35 Adım S204'de hastanın 40 önceden elde edilmiş beyin görüntüleri (Şekil 1'de Adım S41'e göre) yeniden elde edilir. Adım S206'da bir nöronavigasyon sistemi 20, bir odaklanmış ultrason cihazını 10 bir hedef noktadaki odaklanmış ultrason enerjisine yönlendirmek için sağlanır.

Nöronavigasyon sistemi 20, en az iki izleme noktasını P1 ve P2 sağlayan bir kalibrasyon birimini içerir. İzleme noktası P1 sabit referans koordinatları sağlar ve bunun nispi konumu ilgili bölge açısından değişken olmayan bir yerde normal olarak düzenlenir. İzleme noktasının P1 aksesuarın 30 sabit yolu 304 üstünde düzenlenmesi tercih edilir. Odaklanmış ultrason cihazının 10 ultrasonik transdüseri, aksesuarın 20 kayar yolu 302 üstünde düzenlenir. Nöronavigasyon sisteminin 20 başka bir izleme noktası P2 odaklanmış ultrason cihazının 10 ultrasonik transdüseri 106 üstünde düzenlenir. Örnek yöntem, izleme noktalarına P1 ve P2, Adım S204'de elde edilmiş hastanın beyin görüntülerine ve odaklanmış ultrason cihazının 10 odak noktasına O göre hedef noktasının konumunu tanımlamak için bir kalibrasyon işlemini gerçekleştirir.

10 Adım S208'de odaklanmış ultrason cihazı 10, hedef noktasındaki lokal dokunun kan-beyin geçirgenliğini artırmak için enerjiyi tanımlanmış hedef noktasına ulaştırır.

Bir uygulama için Şekil 3'e göre, odaklanmış ultrason cihazı 10, nöronavigasyon sistemi 20 ile elektriksel olarak bağlanır ve bir sinyal jeneratörü 102, bir sinyal amplifikatörü 104, bir ultrasonik transdüseri 106 ve bir güç ölçeri 108 içerir. Sinyal jeneratörü 102 bir ultrasonik sinyal V1 çıkarır.

15 Sinyal amplifikatörü 104 sinyal jeneratörü 102 ile bağlanır ve odaklanmış ultrasonu V2 üretmek için ultrasonik sinyali V1 büyütür. Ultrasonik transdüseri 106 sinyal amplifikatörü 104 ile bağlar ve odaklanmış ultrasonu V2 hedef noktasına ulaştırır. Güç ölçer 108 ultrasonik transdüser 106 ile bağlanır ve odaklanmış ultrasonun V2 enerjisini ölçer.

Bir uygulamada ultrasonik sinyal V1 bir sinüzoidal sinyal olabilir. Odaklanmış ultrasonun V2 merkezi 20 frekansı ultrasonik transdüser 106 ile yankı yapar.

Bir uygulamada nöronavigasyon sistemi 20, bir bilgisayar birimi ve bununla ilgili yazılımı, belleğini ve belleği içerir. Nöronavigasyon sistemi 20 hastanın 40 beyin görüntülerini kayıt eder ve izleme noktalarını P1 ve P2 sağlar. Nöronavigasyon sistemi 20, hastanın 40 beyin görüntülerine, odaklanmış ultrason cihazının 10 odak noktasına O ve izleme noktalarına P1 ve P2 göre kalibrasyon işlemini gerçekleştirir. Bir uygulamada, izleme noktası P1, alanda sabit bir koordinat setine sahip olan bir referans noktası olarak işlev gören, aksesuarın 30 sabit yolu 304 üstünde düzenlenir. İzleme noktası P2 ultrasonik transdüserin 106 bir algılama noktası üstünde düzenlenir.

Nöronavigasyon sisteminin izleme noktası P1 ve odak noktası O arasındaki bağlantıyı nasıl tanıdığını şematik olarak gösteren Şekil 5A ve 5B'ye göre, Şekil 5A'da nöronavigasyon sistemi P1 ve P2'yi 30 tanır, bunun doğruluğunu kalibre eder, bunlar arasında bir bağlantı sağlar ve P1'den P2'ye ($\vec{v}_1$ koordinatı, (x_1, y_1, z_1) olarak ifade edilir) yönelen bir uzamsal vektörü $\vec{v}_1$ üretir.

Şekil 5B'de nöronavigasyon sistemi ayrıca P2 ve O'yu tanır, bunun doğruluğunu kalibre eder, bunlar arasında bir bağlantı yapar ve P2'den O'ya ($\vec{v}_2$ koordinatı, (x_2, y_2, z_2) olarak ifade edilir) yönelen başka bir uzamsal vektör $\vec{v}_2$ üretir.

Şekil 5A ve 5B’de gösterilen adımlar bir kez gerçekleştirilince nöronavigasyon sistemi, $\vec{v}_1 - \vec{v}_2$ vektör toplamını gerçekleştirerek $((x_1+x_2, y_1+y_2, z_1+z_2))$ ’nin koordinatlarını matematiksel olarak elde ederek) P1 ve O arasındaki bağlantıyı tanıyabilir ve yapabilir.

Yukarıda bahsedildiği gibi aksesuar 30, bir kayar yol 302 ve sabit bir yol 304 içerir.

- 5 Nöronavigasyon sistemi 20, aksesuarın 30 sabit yolu 304 üstünde düzenlenen izleme noktasını P1 ve hedef noktayı tanımlamak için kalibrasyon işlemini gerçekleştirmek için P2 izleme noktasını kullanır. Ultrasonik transdüser 106 kayar yol 302 üstünde düzenlenir ve kayar yol 302 boyunca ileri geri kayar, odaklanmış ultrasonu tanımlanan odak noktasına O iletir. Şekil 4D’de gösterildiği gibi kayar yol 302 bir birinci eksene göre 360 derece dönebilir ve kayar yol 302 üstünde düzenlenmiş ultrasonik

- 10 transdüser 106 birinci eksene dik olan bir ikinci eksene (maksimum olarak 180 derece dönme ile) göre dönebilir. Böylece ultrasonik transdüser 106, 3D alanda isteğe bağlı bir konuma hareket edebilir ve 3D alanda isteğe bağlı bir konumdan hedef noktaya odaklanmış ultrasonu iletebilir.

- Sabitleme cihazının 306 malzemesi görüntüleme sistemi için uygun olmalıdır. Örneğin bir MRG sistemi uygun olmayan malzemeden sakınmalıdır, böylece hatalı bir sonuca neden olabilecek görüntü 15 ile karışabilecek beklemeyen gürültü olmayacaktır.

Aşağıda detaylı olarak odaklanmış ultrason cihazının 10 nöronavigasyon sistemi 20 ile nasıl entegre edileceğini ve nöronavigasyon sisteminin 20 kalibrasyon işlemini nasıl yapacağı açıklanır.

Odaklanmış ultrason cihazı 10 ve nöronavigasyon sistemi 20, aralarında sabit entegrasyon elde etmek için yeni bir kalibrasyon işlemine ihtiyaç duyulan tamamen farklı iki enstrümandır.

- 20 Fiziksel cerrahi aletlerin geleneksel kalibrasyonunda, bir kalibrasyon izleyici 24 (izleme noktaları P1 ve P2’den farklı) kalibrasyonu desteklemek için kullanılır. Kalibrasyon izleyici 24, bir nöronavigasyon sisteminin, bir kalibrasyon işlemi ile cerrahide kullanılacak fiziksel cerrahi aletleri tanımlamasına izin verebilir. Nöronavigasyon sisteminin fiziki cerrahi aletleri kalibre etme yöntemi geleneksel bir teknolojidir ve burada açıklanmayacaktır. Bu örnek yöntem bir somut olmayan 25 ultrasonik odak noktasını O kalibre etmek için yeni bir kalibrasyon işlemini sunar. Yeni kalibrasyon işlemi aşağıda detaylı şekilde açıklanır.

Şekil 5C ve Şekil 5D bir kalibrasyon işlemini şematik olarak gösteren diyagramlardır. Bu arada, ayrıca bir kalibrasyon işleminin akış şemasını gösteren Şekil 6’ya bakın.

- Adım S602’de, odaklanmış ultrason cihazının odak noktası O belirlenir. Odak noktası O ve akustik 30 alandaki tüm 3D enerji dağılımı, odaklanmış ultrason cihazının odak noktasını O tanımlamak için hassas sualtı ultrasonik akustik alan ölçümü ile elde edilebilir, bu buluş kalibrasyon izleyici 24 ile işbirliği yapacak ultrasonik transdüserin bir modelini 26 sunar. Bir uygulamada model 26 bir T-şekilli modeldir, bu alandaki odaklanmış ultrason enerjisinin odak noktasının konumunu tam olarak belirlemek için kalibrasyon izleyiciye 24 yardım etmek için kullanılır. T-şekilli model 26 ultrasonik 35 transdüser 106 bağlanır ve somut olmayan odak noktası Şekil 5D’de gösterildiği gibi T-şekilli modelin 26 fiziki ucu ile geçici olarak değiştirilir.

Adım S604'de model 26 odak noktasının O konumunu göstermek için kullanılır ve bir görüntü içi kalibrasyon işlemi gerçekleştirilir. İlk önce hastanın beyin görüntüleri nöronavigasyon sistemine girilir ve Şekil 5D'de gösterildiği gibi hastanın kafası üstündeki birkaç referans noktası R1, R2,..., Rn tanımlanır. (R1 ... Rn işaretleri 1. MRG'ye ekleneceğinden, aşağıdaki kalibrasyon işlemi gerçekleştirilebilir; R1... Rn eklenmesi, standart bir nöronavigasyon kılavuz kalibrasyon prosedürüdür). Nöronavigasyon sistemi, R1, R2,..., Rn referans noktalarını kaydeder ve beyin görüntülerindeki referans noktalarının koordinatlarını belirler. Kalibrasyon izleyici 24, koordinat karşılaştırmasını gerçekleştirmek ve koordinatların tolerans içinde olup olmadığını belirlemek için nöronavigasyon sistemine yardım eder. Bir uygulamada algılama noktası P2 ultrasonik transdüser 106 üstünde odak noktasının O ve R1, R2,..., Rn referans noktalarına karşılık gelen beyin görüntülerindeki koordinatlarının ilişkisini sıralı olarak kurmak, böylece algılama noktası P2 ve görüntülerdeki odak noktası O arasında konumsal ilişkiyi kurmak için düzenlenir.

Adım S606'da bir kalibrasyon işlemi bir görüntü-alan dönüştürmesinde gerçekleştirilir. Nöronavigasyon sistemi alandaki algılama noktasının P2 konumunu aramaya başlar; bu esnada P1'in sabit koordinatları ekranda gözükür. Nöronavigasyon sistemi, R1, R2,..., Rn referans noktalarına göre P2'nin koordinatlarını kalibre etmek için referans noktasının P1 ve algılama noktasının P2 nispi konumlarını kullanır. Kalibrasyon izleyicisi 24 ile desteklenen nöronavigasyon sistemi, uzamsal konumun koordinatlara eşlenip eşlenmediğini belirlemek için uzamsal konumu ve görüntüdeki koordinatları karşılaştırır. Bu esnada nöronavigasyon, P1 ve P2 arasındaki bilinen uzamsal ilişkiye ve P2 ve O arasındaki uzamsal ilişkiye dayanarak odaklanmış noktayı O tanımlayabilir. Odaklanmış ultrasonun odak noktasının kalibrasyonu bir kez tamamlanınca, T-şekilli model 26 çıkarılır. Böylece nöronavigasyon sistemi, somut olmayan odak noktasını O tanımlayabilir ve odaklanmış ultrasonun hedef noktasını tanımlayabilir.

Sonra, bir su torbası 50 bir ultrasonik enerji aktarma bağlantısı olarak hizmet etmek için ultrasonik transdüser 106 bağlanır ve Şekil 5E ve Şekil 5F'de gösterildiği gibi ultrasonik transdüser 106 kayar yola 302 bağlanır. Bu esnada nöronavigasyon sistemi odaklanmış ultrasonun odak noktasını O izlemeye devam eder. Şekil 4D kayar yola monte edilmiş ultrasonik transdüserin odaklanmış bir ultrason tedavisini gerçekleştirmesini şematik olarak gösterir. Böyle bir durumda izleme noktaları P1, P2 ve odak noktası O ekran üstünde eş zamanlı olarak gözükür, böylece hedef noktasının fiziksel konumunun tam olarak yerleştirilmesini sağlar. Sonra odaklanmış ultrason cihazı, odaklanmış ultrason enerjisini hedef noktasına iletir.

Sonuç olarak bu buluş odaklanmış ultrasonu hedef noktasına hızlı, doğru ve etkin şekilde yönlendirmek için bir sistem sunar. Odaklanmış ultrasonun odak noktası normalde ultrason transdüserinden birkaç santimetre ile 10 santimetreden daha fazla bir mesafe ile ayrılır. Ayrıca odak noktası sadece bir pirinç tanesi boyutundadır. Odaklanmış ultrason bu buluşun sistemi ve yöntemi tarafından tam olarak yönlendirilmedikçe, odaklanmış ultrasonun "belli bir hedef nokta üstüne ultrasonik enerjiyi konsantre etmenin" avantajı tamamen gerçekleştirilemez. Bu buluş odaklanmış

ultrason cihazını ve nöronavigasyon sistemini entegre eder ve bunu nöronavigasyon sisteminin ulaşabildiği alanlara uygular. Bu buluş ilacı beyne uygulamak için kan-beyin geçirgenliğini iyileştirmek amacıyla kullanılabilir. Bu buluş ayrıca, merkezi sinir sisteminin derinde olan dokularını lokal olarak dağılamak, lokal veya derinde olan hücreleri düzenlemek veya uyarmak, bölgesel damarların geçirgenliğini arttırmak, bölgesel trombiyi çözmek ve beyne ilaç veya küçük molekülü kemoterapötik maddeler, tedavisel peptitler, monoklonal antikolar, genler, viral vektörler veya hücreler gibi tedavisel maddeleri lokal olarak vermek için kullanılabilir.

Şekil 7, bu buluşun bir uygulamasına göre bir hayvanın (genç bir domuz) kan-beyin geçirgenliğini artırmak için odaklanmış ultrasonu yönlendirmek amacıyla nöronavigasyon sistemini kullanan deneyin sonuçlarını değerlendirmek için MRG'nin sonuçlarını gösterir. 1. MRG görüntüleme kazanımını gerçekleştirdikten sonra yukarıda bahsedilen odak noktası kalibrasyon işlemi gerçekleştirir. Sonra odaklanmış ultrason hedef noktasını uyarmak için lokal olarak uygulanır. Bu esnada kan-beyin geçirgenliğini artırmak için mikro kabarcıklar hayvana enjekte edilebilir. Sonra nöronavigasyon sistemi ile yönlendirilen odaklanmış ultrason tedavisinin etkisini doğrulamak için hayvan MRG odasında taranır. MRG taramasından önce, bir MRG görüntüleme kontrast maddesi hayvana enjekte edilir. Eğer bölgesel damarların geçirgenliği artarsa MRG görüntüleme kontrast maddesi (Gd-DTPA) beyin dokularına girecektir. Bu esnada hedef nokta ile görüntüleme kontrast maddesinin beyin dokusuna sızdığı bölge arasındaki mesafe ölçülür. Şekil 7'de ilk sütundaki Koordinatların 1 Nokta 1 ve Nokta 2'si, hedef noktalar; Dördüncü sütundaki Koordinatların 2 Nokta 1 ve Nokta 2'si odaklanmış ultrasonun gerçekte hareket ettiği konumlardır. Birinci ve ikinci sütunlardaki MR T1-ağırlıklı görüntüler, test edilen hayvanın ilk görüntüleme aktivitesi (odaklanmış ultrason tedavisinden önce) ve ikinci görüntüleme aktivitesi (odaklanmış ultrason işleminden sonra) arasında yer değiştirip değişmediğini tespit etmek için kullanılır. Damarların geçirgenliğinin arttığı konumlar, ikinci sütundan dördüncü sütuna kadar açıkça görülmektedir. Oklar hedef noktaların konumlarını ve odaklanmış ultrasonun gerçekte hareket ettiği konumları gösterir. Şekil 7'nin sol alt kısmında lokal olarak büyütülmüş görüntüler, hedef noktalar ile odaklanmış ultrasonun gerçekte hareket ettiği konumlar arasındaki mesafelerin sırasıyla yalnızca 1.5 mm ve 0,7 mm olduğunu gösterir. Deneysel sonuçlar, bu buluşun işlemin bir bölümünde sadece MRG kullanmasına rağmen, geleneksel teknolojininkine çok yakın bir hataya sahip olduğunu göstermektedir.

Şekil 8A, Şekil 7'deki odaklanmış ultrason ile tedavi edilen okla gösterilen bölgelerin MR spin örgü durulma oranı (R1) haritalarını göstermektedir. Şekil 8B benzer deneysel parametrelere göre beyin alanlarının analiz görüntülerini gösterir. Şekil 8A ve Şekil 8B ayrıca kan-beyin geçirgenliğinin bir yükselmiş R1 değer artışına dayanarak artmış olduğunu gösterir. MRG kontrast madde konsantrasyonu, R1 değeri ile doğrusal olarak ilişkili olduğu için, daha yüksek MRG kontrast madde konsantrasyonunun hedef konumda biriktiğini ispatlar (bu durumda ultrasonik banyoda tutulmayan beyin bölgeleri ile karşılaştırıldığında en az% 100 konsantrasyon artışı gösterdi). Bu nedenle bu buluş ilacı lokal bir dokuya etkin şekilde ulaştırılabilir.

Şekil 9A ve Şekil 9B, bu buluşun bir uygulamasına göre hayvanların kan-beyin geçirgenliğini artırmak için birçok-noktalı odaklanmış ultrason tedavisini yönlendirmek için nöronavigasyon sistemini kullanan deneyin sonuçlarını gösterir, burada iki komşu odak noktasının arası 5mm'dir ve burada odaklanmış ultrason tedavileri $3 \times 3 = 9$ kez yapılır. Şekil 9A ve Şekil 9B, beyin-kan geçirgenliğinin çok- noktalı odaklanmış ultrason tedavisi ile etkili bir şekilde arttırıldığı alanın 20 mm'lik bir çapa sahip olduğunu gösterir, bu tek-noktalı odaklanmış ultrason tedavisi ile yapılan 4 mm'lik aralıklandırmadan daha büyüktür. Bu nedenle çok-noktalı FUS (odaklanmış ultrason) tedavisi kan-beyin geçirgenliğinin geniş bir alanını artırabilir.

Şekil 10 FUS'un odak noktalarının sayısı ile odak noktası ve FUS'un gerçekte hareket ettiği pozisyon arasındaki mesafe arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Şekil 10 odak noktası ve FUS'un gerçekte hareket ettiği konum arasındaki mesafenin sadece 2.3 ± 0.9 mm olduğunu gösterir. Bu, bu buluşun pratik ve etkin olduğunu ispatlar.

Normalde odaklanmış ultrason bir noktaya konsantre olmaz ama bir 3D aralıkta dağıtılır. Odaklanmış ultrason bir enerji noktasına değil, bir enerji alanına yönlendirilirse, yönlendirme daha kesin olacaktır.

Bu buluşun bir uygulamasına göre birçok-noktalı FUS konumlayıcı için Şekiller 11A-11D'ye bakınız, burada birçok-pimli T-şekilli model 26 odaklanmış ultrason enerjisinin bir 3D dağılımının kalibrasyonunda kullanılır (bu örnekte bu uygulama, %50 izo-basınç dağılımını tanımlamak için bir örneği göstermiştir). Şekil 11C ve Şekil 11D sırasıyla, Şekil 11A'da gösterilen ultrasonik transdüserin 106 bir alttan görünümüdür ve bir yandan görünümüdür. Şekil 11B, Şekil 11A'da gösterilen bir odaklanmış alanın 107 lokal olarak genişletilmiş bir görünümüdür. Çok-pimli T-şekilli model, nöronavigasyon sisteminin, hacimsel odaklanmış ultrason enerjisi dağılımını tanımlamak için sırayla birden çok kalibrasyon döngülerinin gerçekleşmesine izin verir. Uygulama ve Şekil 5C-5F'de gösterilen tek-noktalı izlemenin uygulaması arasındaki fark, hacimsel odaklanmış ultrason enerji dağılımını tanımlamak için bir % 50 akustik basınç hattının kullanılmasına dayanır. Şekiller 11A-11D'de, 01-06 sırasıyla 6 farklı yeri temsil eder, bunların tümü azami basınç ile karşılaştırıldığında %50 odaklanmış ultrason basınç seviyesini içerir.

Şekil 12A ve Şekil 12B bu buluşun bir uygulamasına göre çok-noktalı FUS'un sırasıyla bir manuel çalışma modunu ve bir sabit-yol çalışma modunu gösterir. İki moddan biri, Şekil 12C ve Şekil 12D'de gösterildiği gibi daha büyük bir 3D odaklanmış aralığı tanımlayabilir. Şekil 12C ve Şekil 12D bu buluşun bir uygulamasına göre ilacın beyne uygulanması için FUS'un tek bir döngüsünü veya FUS'un çoklu döngülerini kullanmak için gerçek-zamanlı kontrol taktiklerini gösterir, burada kalın eğrilerle çevrelenmiş alanlar Şekil 11B'de tanımlanmış odaklanmış 3D aralıklardır.

Şunlardan özel olarak söz edilmelidir; Kan-beyin geçirgenliğinin artmasından önce, spektrum sadece baz-bant frekansını, f_c içerir (bakınız Şekil 13A ve Şekil 13B). Beyin damarlarının geçirgenliği artarsa, bir altharmonik veya ultraharmonik ultrason ekosuna eşlik edebilir; beyin damarlarının geçirgenliği artmazsa, altharmonik veya ultraharmonik gözükmez. Bu nedenle, bu buluş altharmonik veya ultraharmonik görünüp görünmediğine göre ultrason uygulamasının durdurulup

durdurulmayacağını belirler. Şekil 13C ve Şekil 13D bir altharmonik ve ultraharmonik frekans bileşenlerini gösterir, burada altharmoniğin frekansı sırasıyla $0.5X_{fc}$ ve $1.5X_{fc}$ 'dir ve burada f_c odaklanmış ultrasonun merkezi frekansıdır.

Bu buluş, bölgesel damarların geçirgenliğinin gerçek zamanlı olarak değişip değişmediğini belirlemek için karakteristik ekoyu tespit eder. Geri besleme döngü kontrol indeksi olarak altharmonik ve superharmonik algılama, kan-beyin geçirgenliği artırma uygulamalarında kullanım içindir. Diğer uygulamalar için alınmış eko sinyalinin tanımlanmış farklı indeksler kullanılabilir.

Örneğin, trombolitik uygulama için, kan akışı/kan hızı geri kazanımını tespit etmek için eko sinyalinin alınan Doppler sinyal değişikliği (yani, frekans kayması) analiz edilebilir.

- 10 Şekil 14 ilacı beyin dokusuna uygulamak için FUS'un tek bir döngüsü veya FUS'un çoklu döngüleri için bir gerçek zamanlı kontrol taktiğinin akış şemasını gösterir. Şekil 14'de gösterildiği gibi, çok-noktalı FUS kontrol işlemi S111-S127 Adımlarını içerir.

- Adımlar S111-S119'da önceden elde edilmiş beyin görüntüleri tekrar elde edilir, kayıt ve kalibrasyon gerçekleştirilir, hedef alan seçilir ve ultrason hedef bölge üstüne odaklanır. Adım S121'de FUS 15 spektrumunun değişip değişmediğine (altharmonik veya ultraharmonik görünüp görünmediği) ilişkin tespit yapılır. Eğer altharmonik veya ultraharmonik gözükürse, FUS uygulaması durdurulur (Adım S123). Eğer altharmonik veya ultraharmonik gözükmezse işlem S119 Adımına geri döner ve FUS uygulanmaya devam eder.

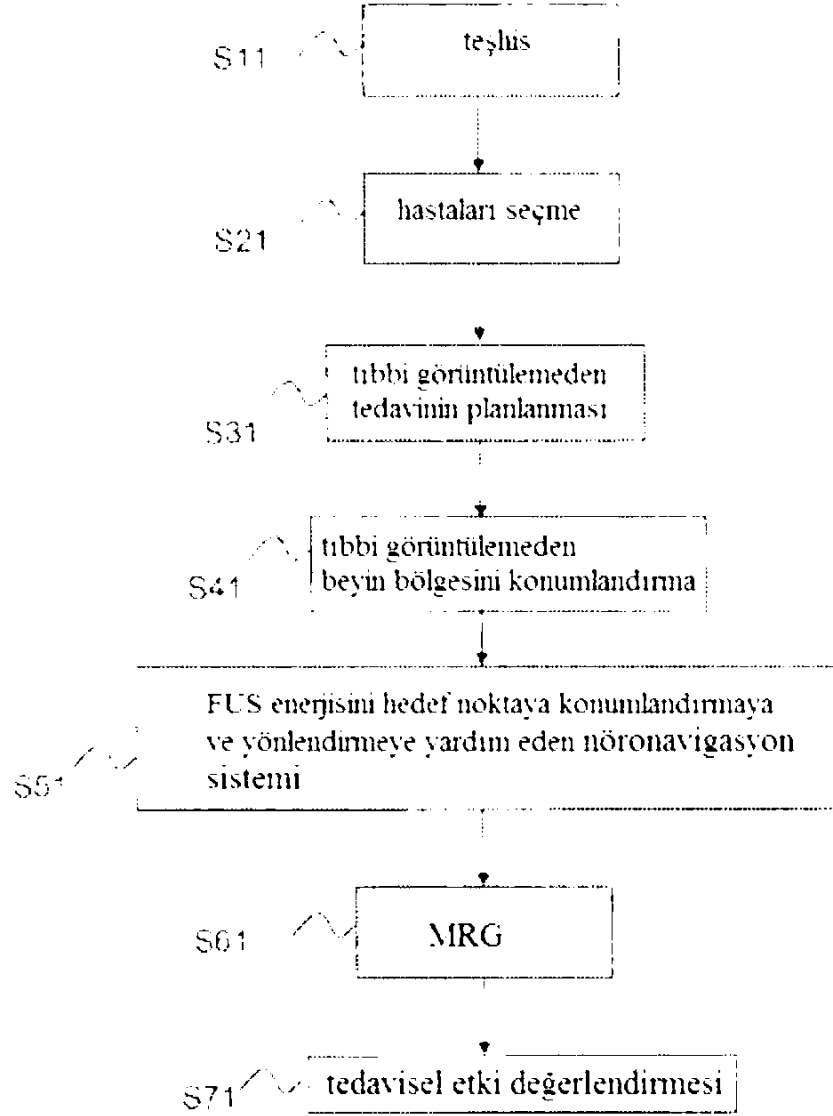
- Adım S123'den sonra sistem tüm hedef alanların işlem görüp görmediğini belirler. Eğer tüm hedef 20 bölgeler işlem görmüşse işlem sona erer (Adım S127). Eğer herhangi bir hedef bölge işlem görmemişse işlem S117 Adımına geri döner ve ultrasonu hedef bölge üstüne odaklar.

- S115 Adımında kalibrasyon, 3D odaklı aralığı tanımlamak ve kan damarlarının geçirgenliğinin artıp artmadığını belirlemek için spektrum değişkenini kullanmak olduğu fark edilmelidir. Mevcut hedef bölgesinin kan damarlarının geçirgenliği artmışsa, tüm hedef bölgeler işlem görünceye kadar tedavi 25 sonraki hedef bölgeye geçer. Kalibrasyon işlemi, Şekil 11B'de gösterilen O1-O6 kalibrasyon noktalarına göre gerçekleştirilir.

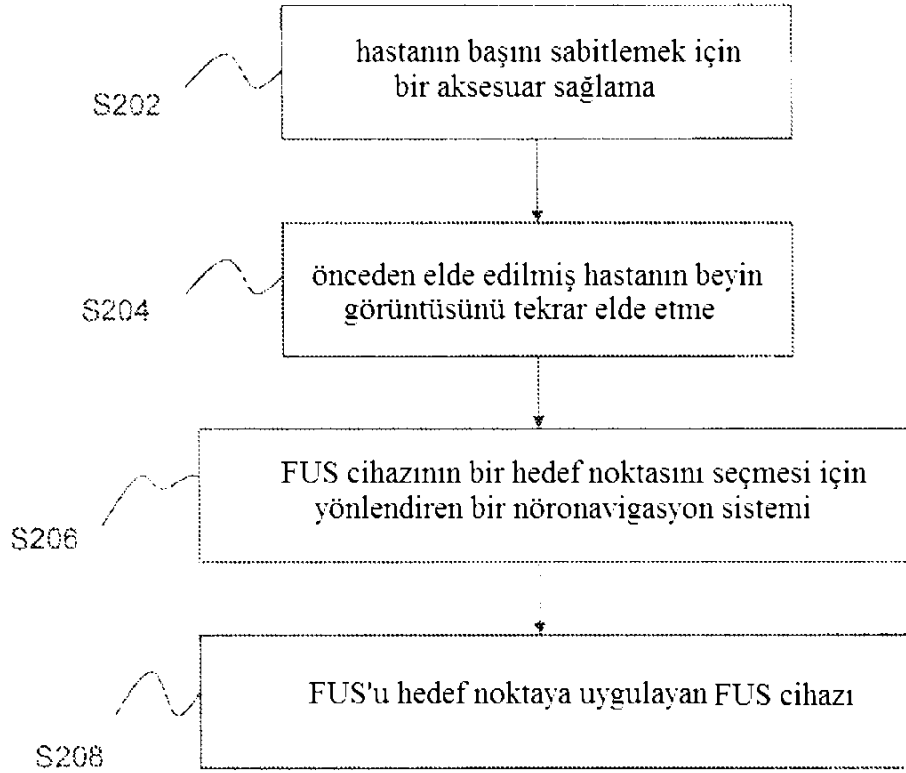
Sonuç olarak bu buluş odaklanmış ultrasonu hedef bölgeye yönlendirmek için nöronavigasyon sistemini kullanan yeni bir teknoloji olan bir enerjiyi iletmek için bir nöronavigasyon sistemi ile yönlendirilmiş bir odaklanmış ultrason iletmeye sistemini sunar.

- 30 MRG sistemi ile odaklanmış ultrason cihazını entegre etme ihtiyacını ortadan kaldırmayla, bu buluş FUS'u yönlendirmek için mevcut nöronavigasyon sistemini kullanmayla karakterize edilir. Bu nedenle bu buluş ekipman maliyetini azaltabilir ve çalışma sisteminin esnekliğini artırabilir.

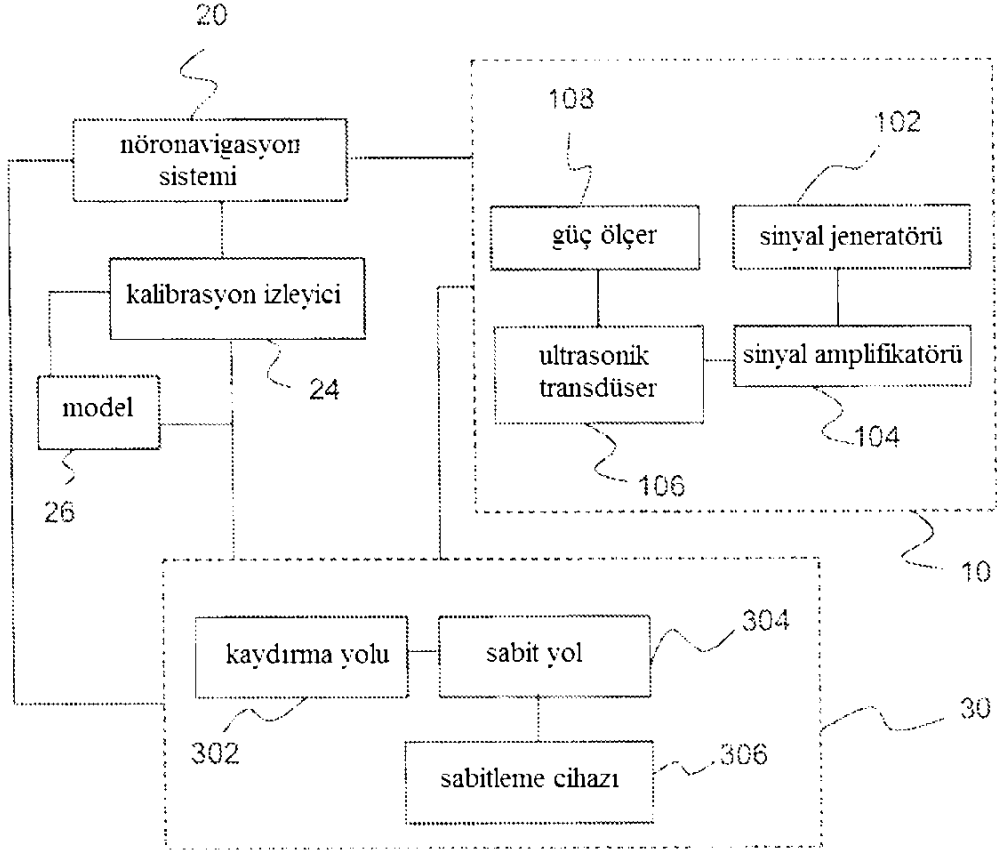
- Yukarıda açıklanan uygulamalar teknikte bilgili kişilerin bu buluşu anlaması, yapması ve kullanmasını sağlamak için bu buluşun teknik düşünce ve özelliklerini gösterir. Bunlar bu buluşun kapsamını 35 sınırlamayı amaçlamaz. Ekteki istemlerin kapsamına göre herhangi bir eşdeğer değişiklik veya farklılık bu buluşun kapsamında içerilecektir.



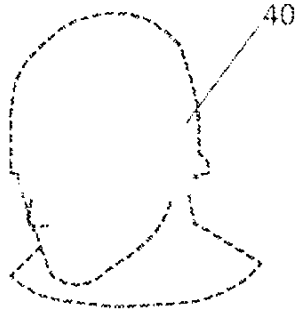
Şekil 1



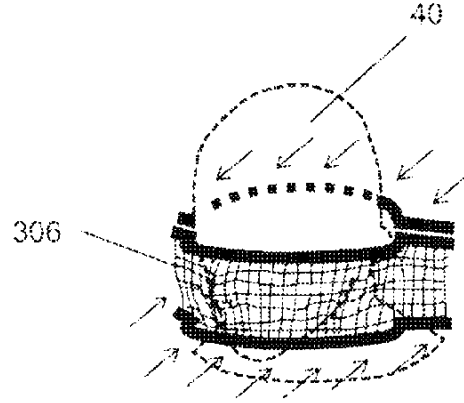
Şekil 2



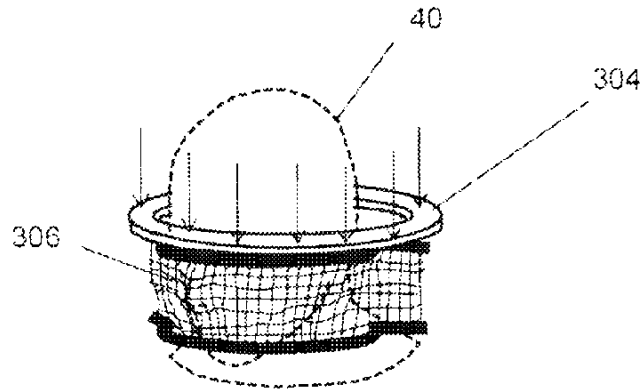
Şekil 3



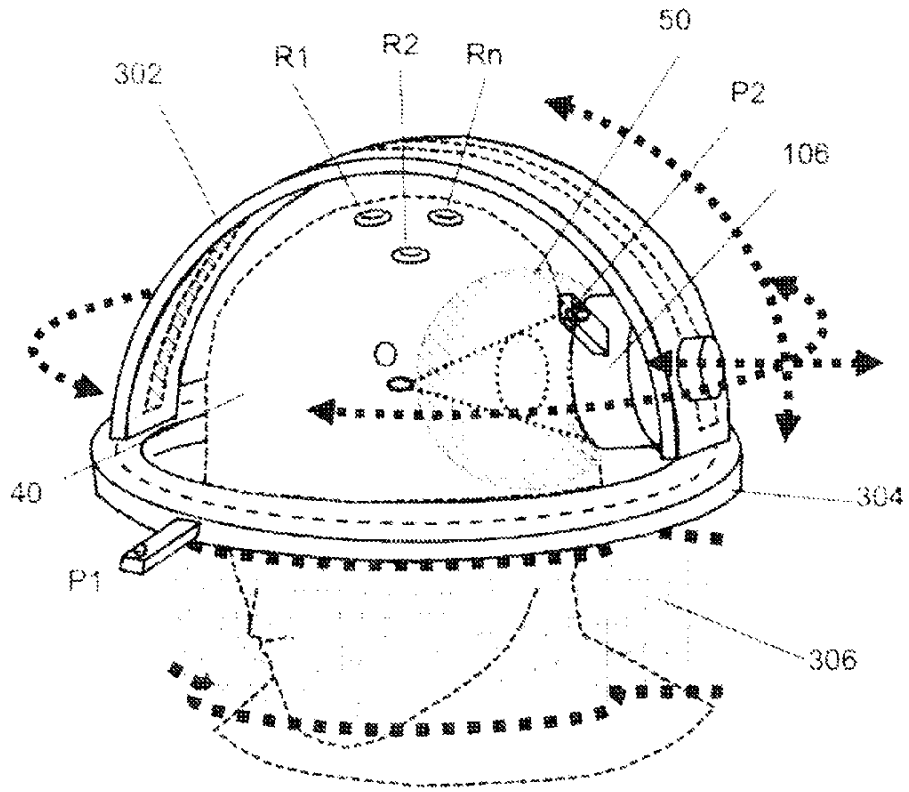
Şekil 4A



Şekil 4B



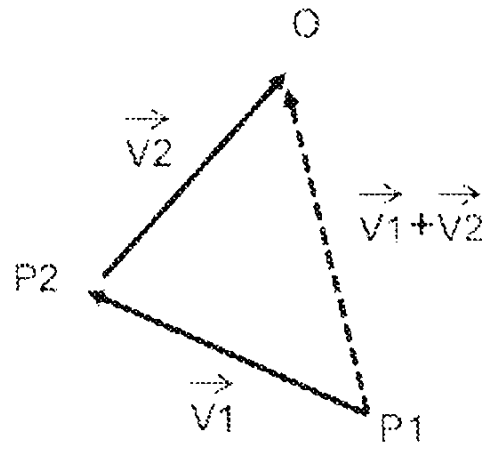
Şekil 4C



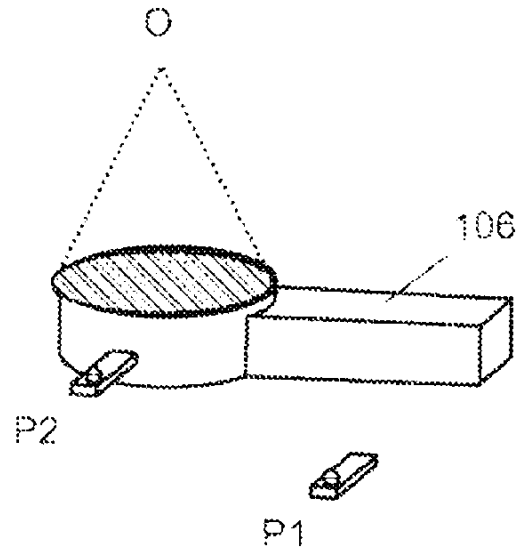
Şekil 4D



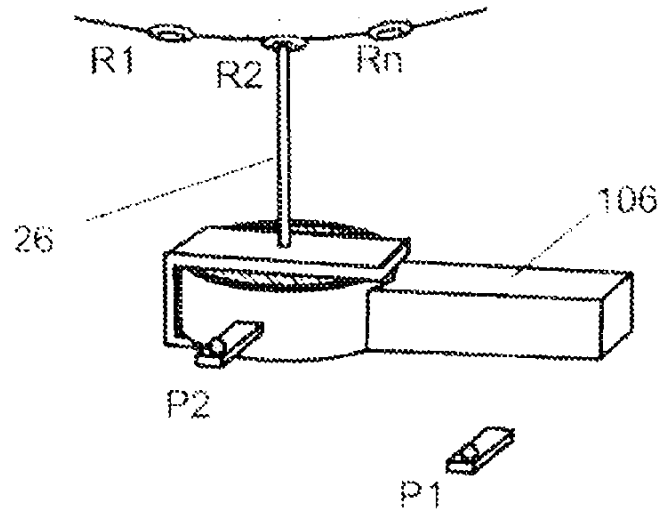
Şekil 5A



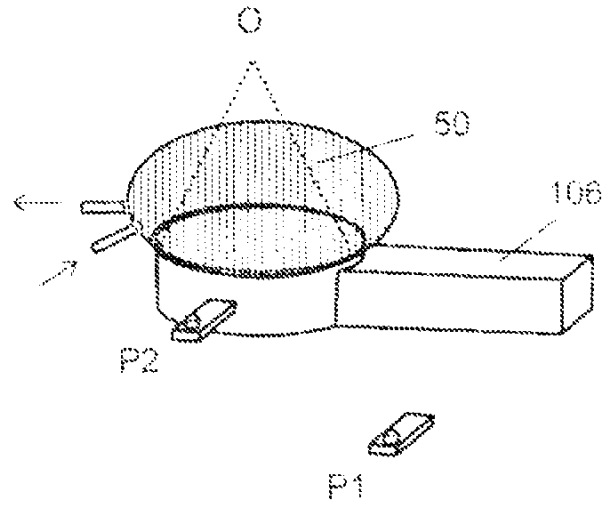
Şekil 5B



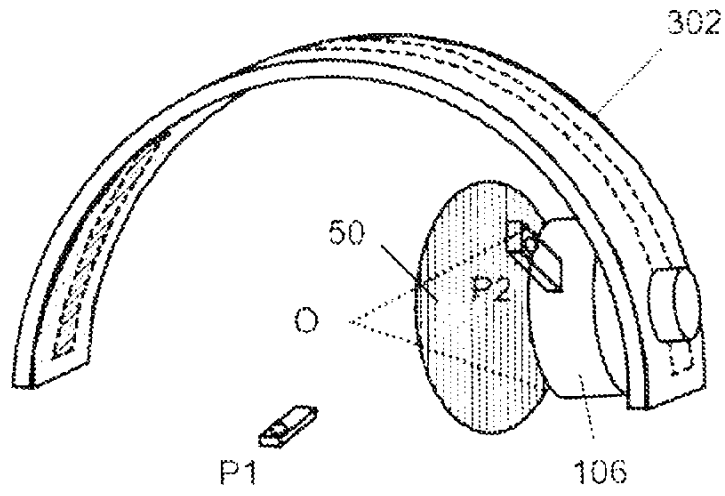
Şekil 5C



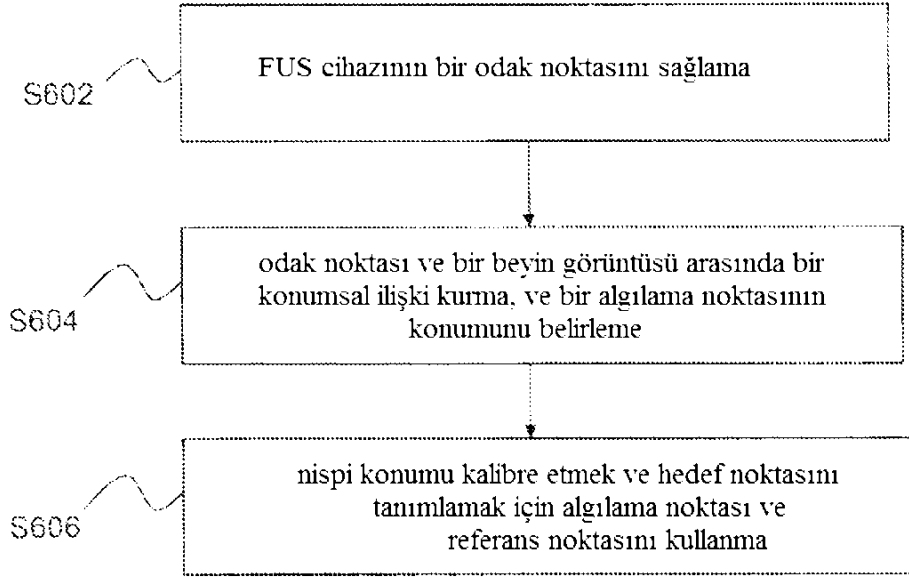
Şekil 5D



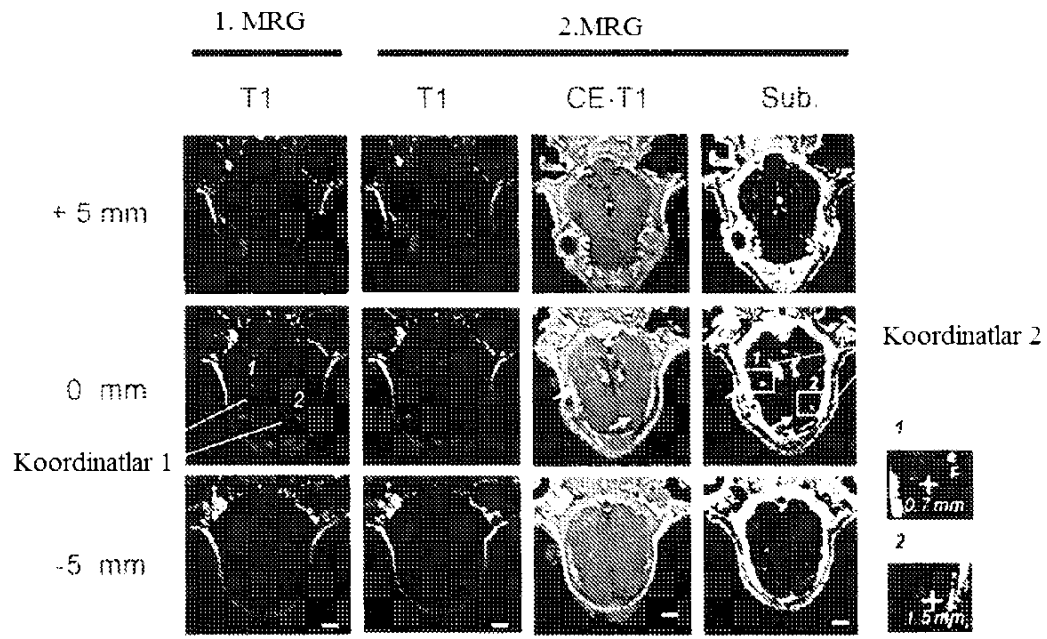
Şekil 5E



Şekil 5F



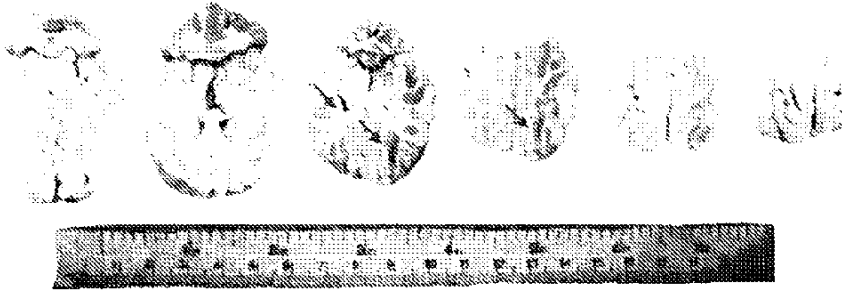
Şekil 6



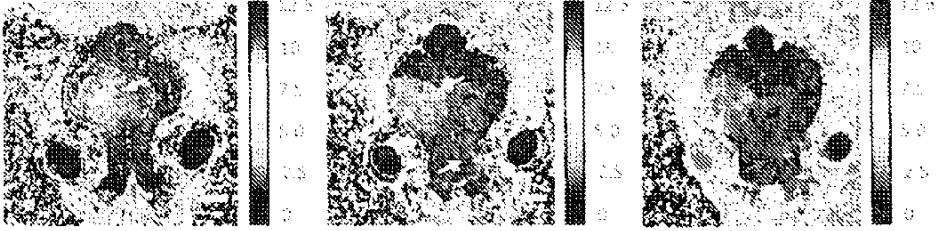
Şekil 7



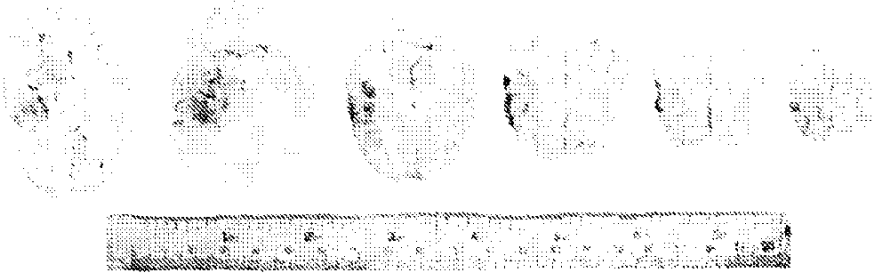
Şekil 8A



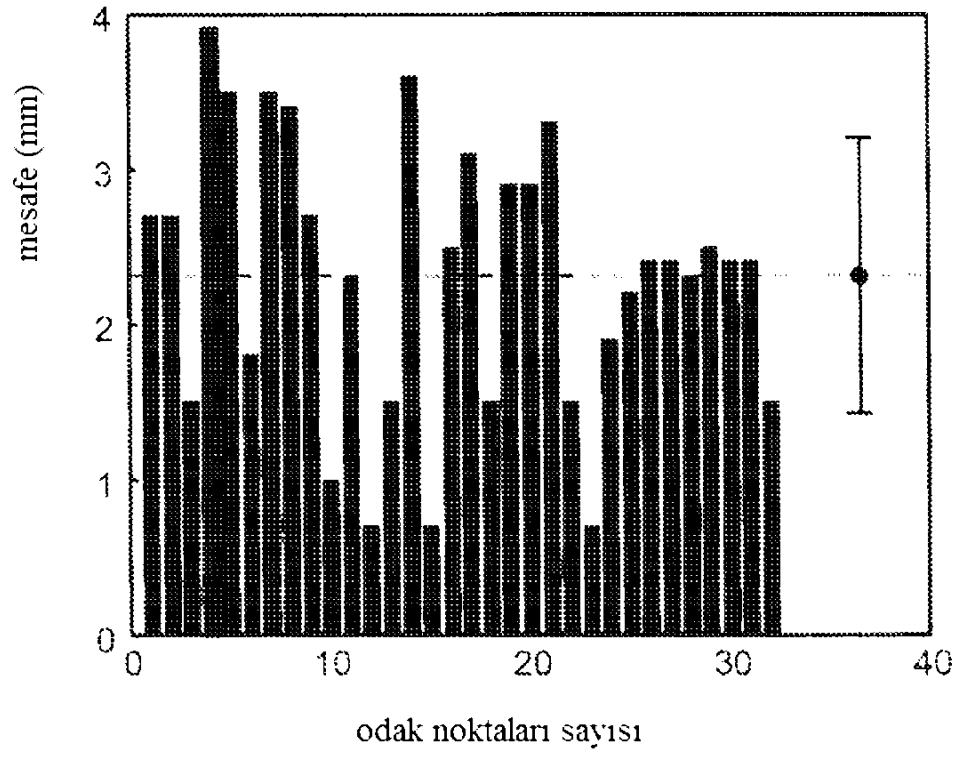
Şekil 8B



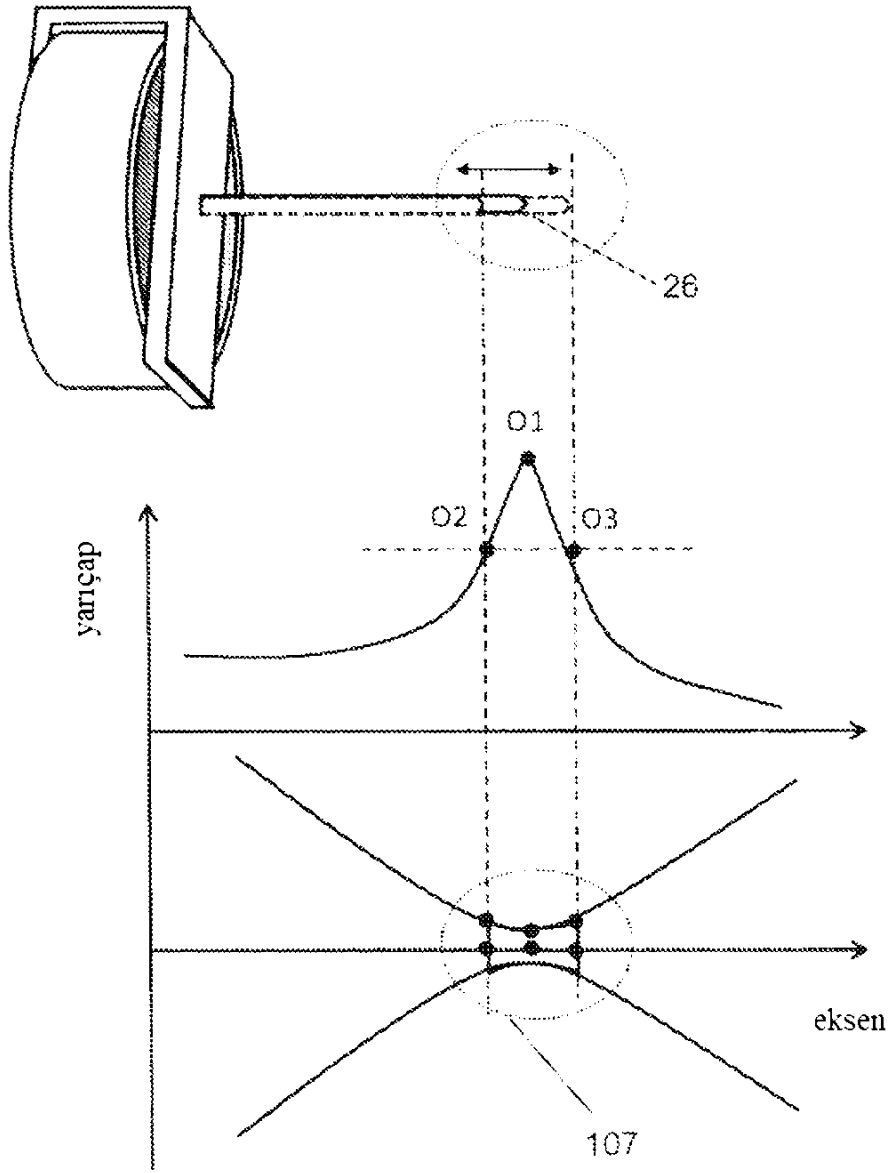
Şekil 9A



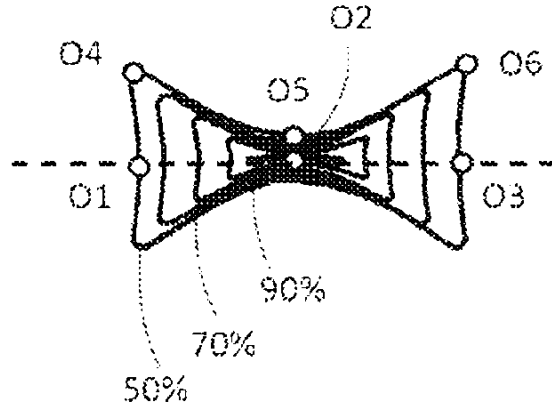
Şekil 9B



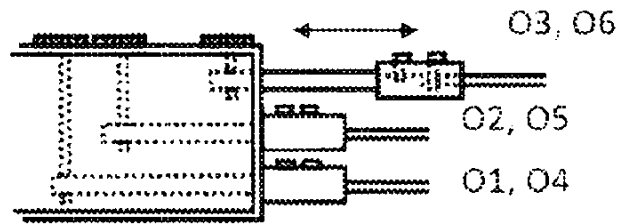
Şekil 10



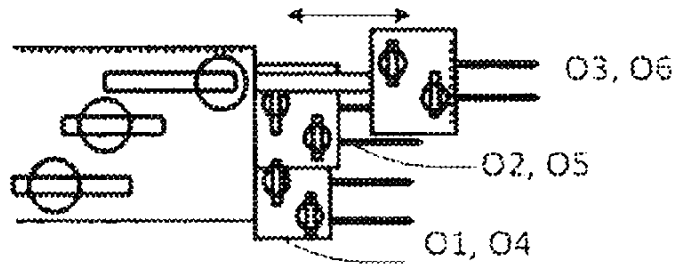
Şekil 11A



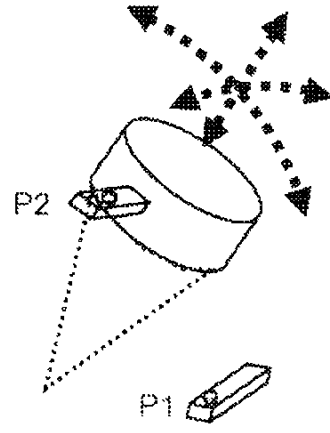
Şekil 11B



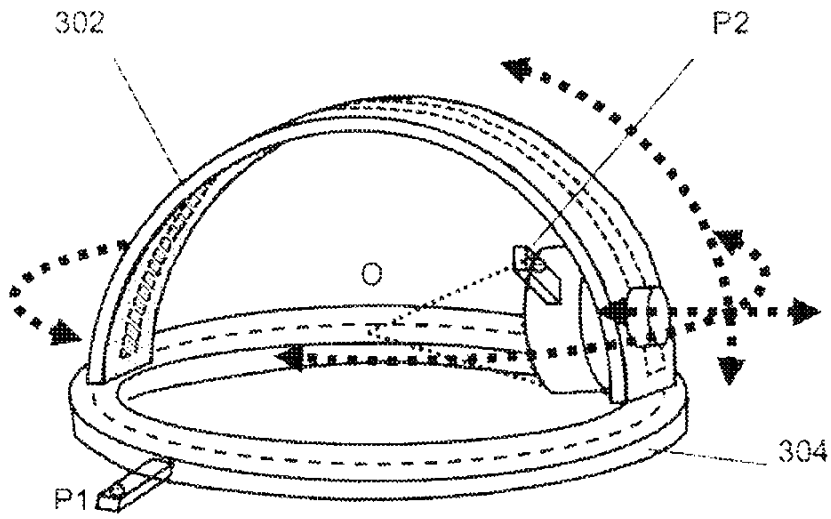
Şekil 11C



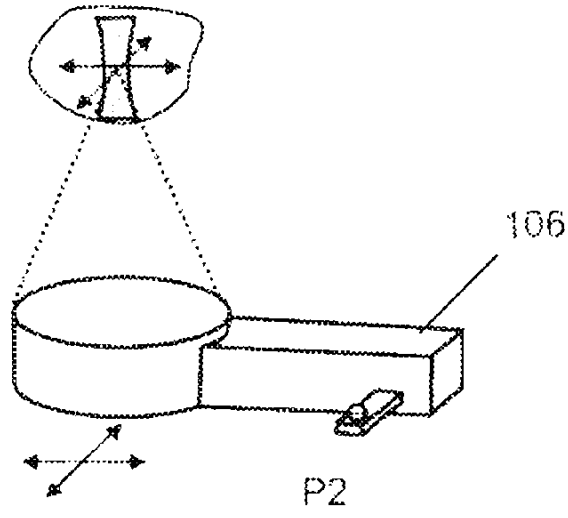
Şekil 11D



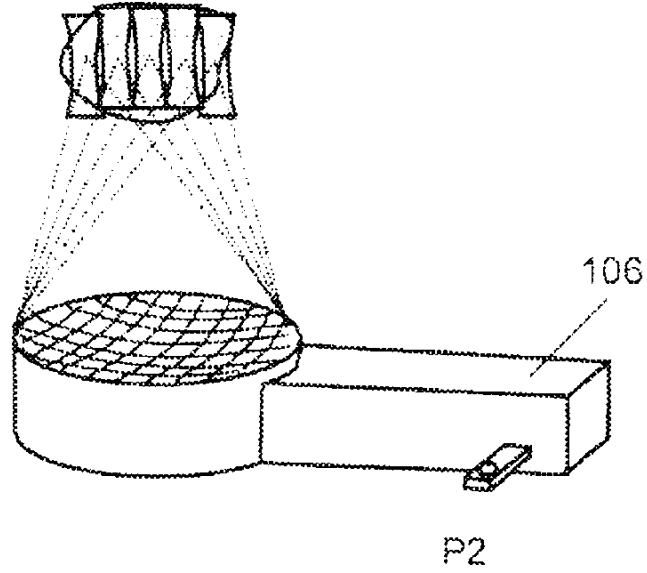
Şekil 12A



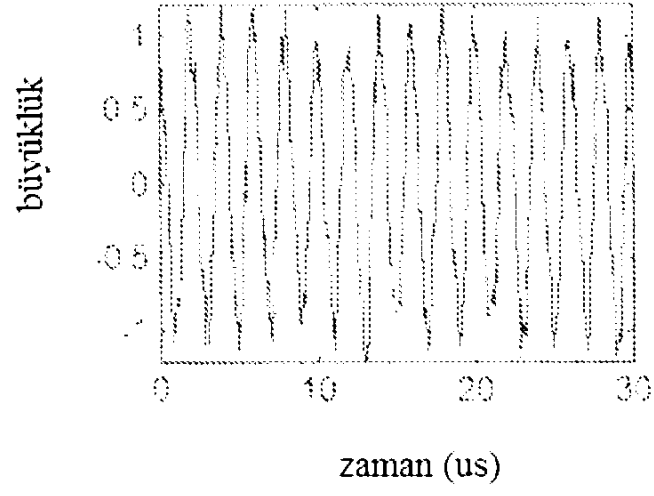
Şekil 12B



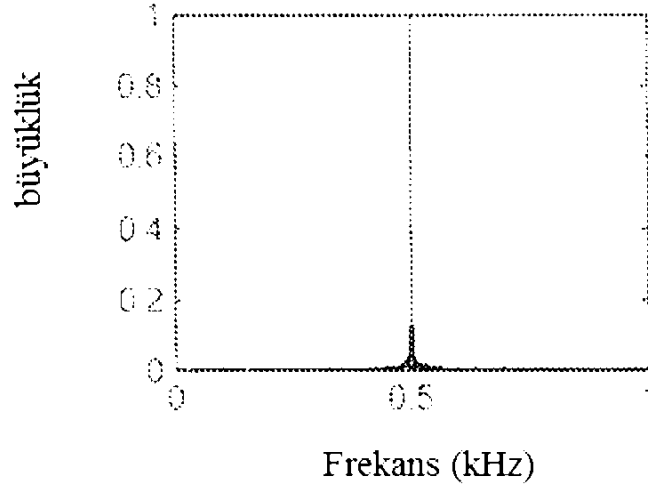
Şekil 12C



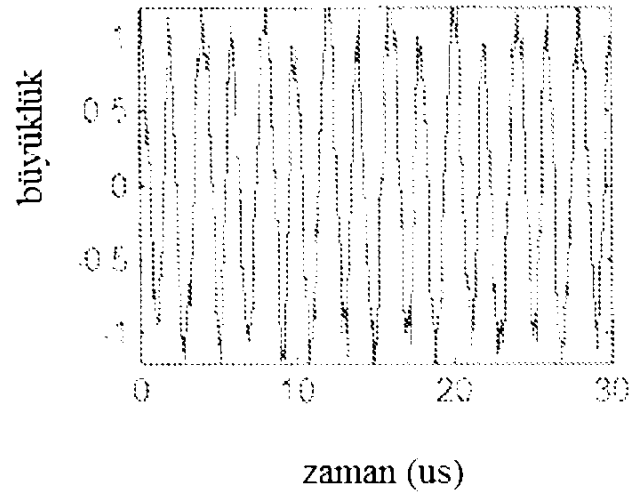
Şekil 12D



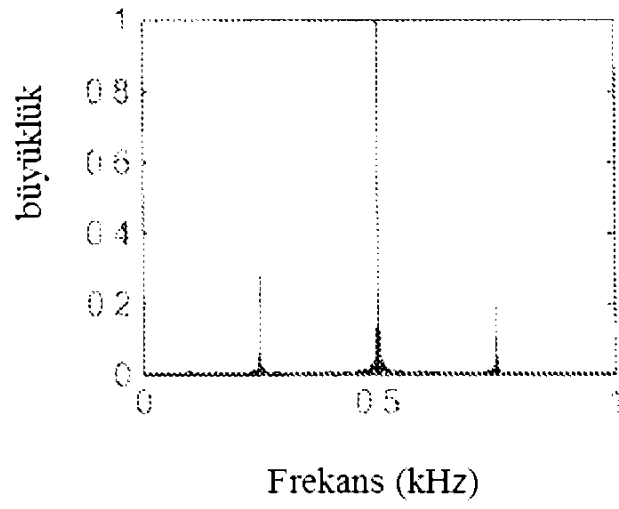
Şekil 13A



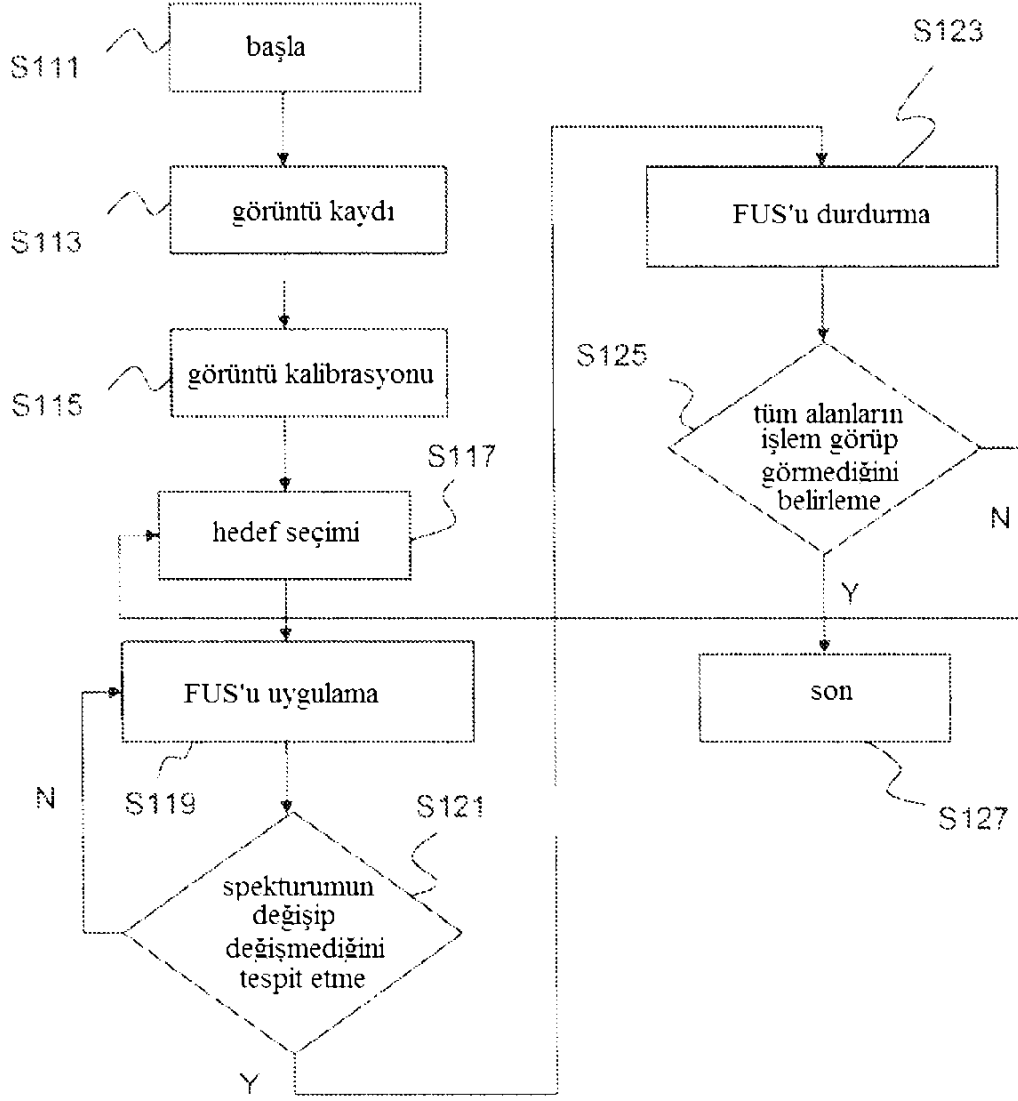
Şekil 13B



Şekil 13C



Şekil 13D



Şekil 14