



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015032926-8 B1



(22) Data do Depósito: 03/07/2014

(45) Data de Concessão: 05/04/2022

(54) Título: SISTEMA DE TERAPIA DE ULTRASSOM

(51) Int.Cl.: A61B 8/00.

(30) Prioridade Unionista: 03/07/2013 US 61/842,820.

(73) Titular(es): HISTOSONICS, INC.; THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN.

(72) Inventor(es): JONATHAN CANNATA; TIMOTHY L. HALL; ADAM MAXWELL; DEJAN TEOFILOVIC.

(86) Pedido PCT: PCT US2014045431 de 03/07/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/003142 de 08/01/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/12/2015

(57) Resumo: SEQUÊNCIAS DE EXCITAÇÃO DE HISTOTRIPSIA OTIMIZADAS PARA A FORMAÇÃO DE NUVEM DE BOLHA AO USAR DISPERSÃO DE CHOQUE. A presente invenção refere-se a métodos e dispositivos para a produção de cavitação em tecido. Em uma modalidade, um método de dispersão de choque de terapia de histotripsia compreende a aplicação de uma forma de onda de pressão de iniciação de um transdutor de terapia de ultrassom em tecido, em que a forma de onda de pressão de iniciação é configurada para produzir pelo menos uma bolha no tecido, a aplicação de uma forma de onda de pressão de dispersão do transdutor de terapia de ultrassom em pelo menos uma bolha dentro de um ciclo de vida de pelo menos uma bolha, e a produção de núcleos da cavitação perto de pelo menos uma bolha com a forma de onda de pressão de dispersão. A forma de onda de pressão de dispersão pode ser aplicada durante o ciclo de vida de pelo menos uma bolha. Em algumas modalidades, a forma de onda de pressão de dispersão é aplicado dentro 5 μ s a 1 s do forma de onda de pressão de iniciação. Os sistemas para executar a terapia de histotripsia de dispersão de (...).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SISTEMA DE TERAPIA DE ULTRASSOM**".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

[001] O presente pedido de patente reivindica o benefício sob 35 U.S.C.119 do Pedido de Patente Provisório U.S. no. 61/842.820, depositado em 03 de julho de 2013, intitulado "Sequências de Excitação Modulada Para a Terapia Cavitacional de Ultrassom Pulsado Intensificada", pedido esse que é incorporado a título de referência no presente documento.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

[002] Todas as publicações e pedidos de patente mencionados neste relatório descritivo estão incorporados no presente documento a título de referência até a mesma extensão em que cada publicação ou pedido de patente individual foi indicado específica e individualmente para ser incorporado a título de referência.

CAMPO

[003] A presente invenção refere-se de modo geral ao tratamento de tecido com a cavitação criada pela terapia de ultrassom.

ANTECEDENTES

[004] A histotripsia, ou terapia de cavitação de ultrassom pulsado, é uma tecnologia em que surtos intensos curtos da energia acústica induzem a cavitação controlada (formação de microbolhas ou nuvem de bolhas) dentro do volume focal. A expansão vigorosa e o colapso dessas microbolhas homogeniza mecanicamente as células e estruturas de tecidos dentro do volume focal. Este é um resultado final muito diferente do que a necrose coagulativa característica da ablação térmica. Para operar dentro de um ambiente de histotripsia não térmico, é necessário aplicar a energia acústica na forma de pulsos acústicos de amplitude a alta pressão com baixo ciclo de trabalho.

[005] Em comparação com as tecnologias de ultrassom focalizado convencionais, a histotripsia tem vantagens importantes: 1) o processo destrutivo no foco é mecânico e não térmico; 2) as nuvens de bolhas aparecem brilhantes na imagem de ultrassom, confirmando desse modo o foco e a localização corretos do tratamento; 3) o tecido tratado aparece mais escuro (hipoecoico) na imagem de ultrassom, de modo que o operador saiba o que foi tratado; e 4) a histotripsia produz lesões de uma maneira controlada e precisa. É importante enfatizar o fato que, ao contrário da micro-onda, radiofrequência ou ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU), a histotripsia não é uma modalidade térmica.

[006] Os estudos iniciais em cães de homogeneização de Histotripsia do tecido da próstata empregaram um transdutor de terapia que foi posicionado para aplicar a histotripsia transabdominalmente. Nesses estudos, a próstata foi localizada somente a uma curta distância da superfície da pele e havia uma passagem relativamente larga do transdutor através da pele para focalizar a energia de ultrassom. Consequentemente, o transdutor esférico da terapia de histotripsia empregado nesses estudos tinha uma abertura de 14 cm e um comprimento focal de 10 cm ($F\text{-número} = 0,71$). Os transdutores de terapia de histotripsia com $F\text{-números}$ elevados têm uma eficiência muito baixa em comparação aos transdutores com $F\text{-números}$ baixos. Essas ineficiências são principalmente devido à propagação acústica não linear que conduz à formação de ondas de choque.

[007] A eletrônica de transdutor e acionador de terapia especializada foi projetada para focalizar a terapia de histotripsia através do períneo até a próstata. Um exemplo de um transdutor de terapia 100 configurado para aplicar a terapia de histotripsia à próstata é mostrado na Figura 1. O transdutor 100 pode compreender uma pluralidade de elementos de transdutor de ultrassom 102 dispostos dentro do invólucro

cro 104. O transdutor pode ser conectado a um gerador de formas de onda configurado para aplicar formas de ondas de histotripsia do transdutor ao tecido. A profundidade da próstata desta abordagem é significativamente mais profunda do que no modelo canino acima. Além disso, a anatomia esquelética da pelve e a posição transretal da sonda da imagem de ultrassom reduziram de maneira significativa a abertura eficaz do transdutor. Um entalhe 106 no perímetro inferior do invólucro pode ser configurado para acomodar uma sonda de imagem de ultrassom (não mostrada) que tem um F-número = 0,85 no diâmetro principal e um F-número = 0,98 no entalhe.

[008] Com base na experimentação de topo de bancada e em modelagem, um conjunto inicial de parâmetros de excitação de transdutor da terapia (3 ciclos/pulso, 750 Vpp, 500 Hz PRF (Frequência de Repetição de Pulso)) foi selecionado para o teste canino com esse transdutor. Essa sequência de excitação produziu uma forma de onda de pressão focal não linear com uma pressão de pico negativo e de pico positivo de cerca de 25 MPa e 100 MPa na água. Foi aqui definida essa sequência e suas variantes como uma sequência padrão, ou não otimizada, porque os parâmetros da sequência não foram otimizados para a formação da nuvem de bolhas.

[009] Essa sequência de excitação padrão e as variantes foram usados no tratamento de cerca de 30 indivíduos caninos para estabelecer a praticabilidade, a dosagem (número cumulativo de pulsos), e as diretrizes de implementação do tratamento. Mais 10 indivíduos caninos foram tratados então em um estudo confirmatório. Embora esses estudos acarretassem resultados de eficácia proeminente, a observação de pequenos ferimentos aparentes (fibrose subclínica) ao músculo do reto abdominal pré-focal em 2 de 10 indivíduos na experimentação confirmatória conduziu à conclusão que o perfil de segurança precisou ser melhorado por meio do desenvolvimento de sequências de pulsos

de histotripsia que aplicam a energia mais eficientemente. É provável que a necessidade de melhorar a eficiência da histotripsia tornar-se-á mais importante à medida que os transdutores forem desenvolvidos para penetrar mais fundo nos tecidos através de obstruções anatômicas esqueléticas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0010] A eficiência aprimorada que conduz à redução de calor pré-focal é imperativa quando o tecido mole é visado profundamente abaixo da superfície da pele através de obstruções anatômicas esqueléticas que requerem transdutores de terapia de ultrassom que têm números F relativamente elevados ($F\text{-número} > 0,8$). As sequências otimizadas para a homogeneização de histotripsia intensificada de tecidos moles foram desenvolvidas para reduzir o potencial de ferimento térmico pré-focal mediante a otimização da eficiência das sequências. A eficiência melhorada de sequências de excitação otimizadas aumenta a probabilidade de iniciar nuvens de bolhas de histotripsia no tecido e reduz as ocorrências de extinção de nuvens de bolhas quando da translação através de tecidos. Além disso, as sequências otimizadas podem ser projetadas para a ablação seletiva de tecidos fibrosos ou a ablação de tecidos menos densos enquanto são preservadas as estruturas vitais mais fibroelásticas tais como estruturas neuro-vasculares.

[0011] As sequências otimizadas eficazes para transdutores de F-números elevados são caracterizadas por um pulso de iniciação que é projetado para criar um menos um único núcleo acusticamente gerado (bolha), seguido por um pulso de dispersão de choque (indicado daqui por diante como um pulso de dispersão ou forma de onda de pressão de dispersão) depois de um retardo de tempo otimizado para permitir que uma onda de choque colida sobre a primeira bolha para criar uma nuvem de bolhas. Os pulsos de dispersão subsequentes também podem seguir com o sincronismo otimizado a fim de manter ainda a efi-

cácia da nuvem de bolhas. Deve ser observado que a forma de onda do pulso e da pressão será usada intercambiavelmente neste pedido de patente.

[0012] Um método de tratamento de tecido com a energia de ultrassom, o qual compreende as etapas de aplicação de uma forma de onda de pressão de iniciação de um transdutor de terapia de ultrassom no tecido, em que a forma de onda de pressão de iniciação é configurada para produzir pelo menos uma bolha no tecido, aplicação de uma forma de onda de pressão de dispersão do transdutor de terapia de ultrassom em pelo menos uma bolha dentro de um ciclo de vida de pelo menos uma bolha, e produção de núcleos de cavitação perto de pelo menos uma bolha com a forma de onda de pressão de dispersão.

[0013] Em algumas modalidades, a forma de onda de pressão de dispersão é aplicada dentro de 5 μ s a 200 μ s da forma de onda de pressão de iniciação.

[0014] Em uma modalidade, o método também compreende a repetição das etapas de aplicação de uma forma de onda de pressão de iniciação e de aplicação de uma forma de onda de pressão de dispersão até que o tratamento do tecido esteja terminado.

[0015] Em uma modalidade, uma amplitude de pressão e/ou um número de ciclos da forma de onda de pressão de iniciação são minimizados para reduzir o aquecimento do tecido.

[0016] Em uma outra modalidade, uma pressão pico a pico da forma de onda de pressão de dispersão é suficiente na amplitude para criar núcleos adicionais de cavitação na região focal.

[0017] Em modalidades alternativas, a amplitude de pressão e/ou o número dos ciclos de forma de onda de pressão de dispersão são minimizados para reduzir o aquecimento do tecido.

[0018] Em algumas modalidade, o método também compreende, depois da aplicação da forma de onda de pressão de dispersão, a

aplicação de uma segunda forma de onda de pressão de dispersão para pelo menos uma bolha e os núcleos de cavitação.

[0019] Em algumas modalidades, a segunda forma de onda de pressão de dispersão é aplicada dentro de 5 μ s a 1 s da forma de onda de pressão de dispersão.

[0020] Em uma outra modalidade, o método também compreende a aplicação de formas de ondas adicionais de pressão de dispersão sem a aplicação de formas de ondas de pressão de iniciação adicionais até que pelo menos uma bolha e/ou núcleos de cavitação não permaneçam mais no tecido.

[0021] Em algumas modalidades, os formas de ondas de pressão de dispersão adicionais são aplicadas a cada 5 μ s a 1 s.

[0022] Em uma modalidade, uma sequência de pulso que compreende a forma de onda de pressão de iniciação e a forma de onda de pressão de dispersão tem uma PRF de sequência que varia de 1 a 5.000 Hz.

[0023] Em outras modalidades, a forma de onda de pressão de dispersão aplica menos energia ao tecido intermediário do que a forma de onda de pressão de iniciação.

[0024] Em uma modalidade, a forma de onda de pressão de iniciação e a forma de onda de pressão de dispersão têm amplitudes de pressão substancialmente similares. Em uma outra modalidade, uma amplitude de pressão da forma de onda de pressão de dispersão é menor do que uma amplitude de pressão da forma de onda de pressão de iniciação. Em modalidades alternativas, uma amplitude de pressão da forma de onda de pressão de dispersão é maior do que uma amplitude de pressão da forma de onda de pressão de iniciação.

[0025] É provido um método de tratamento de tecido com a energia do ultrassom, o qual compreende as etapas de transmissão de uma forma de onda de pressão de iniciação de um transdutor de tera-

pia de ultrassom no tecido, em que a forma de onda de pressão de iniciação é configurada para produzir pelo menos uma bolha no tecido, durante um ciclo de vida de pelo menos uma bolha, transmissão de uma forma de onda de pressão de dispersão do transdutor de terapia de ultrassom em pelo menos uma bolha, em que a forma de onda de pressão de dispersão é configurada para se transformar em uma forma de onda de pressão focal chocada no tecido que tem um meio ciclo de pressão positiva chocada e um meio ciclo de pressão negativa chocada, em que o meio ciclo de pressão positiva chocada é configurado para colidir pelo menos em uma bolha e para dispersar, inverter e interferir de modo construtivo com o meio ciclo de pressão negativa chocada para formar uma forma de onda de meio ciclo de pressão negativa, e produzir núcleos de cavitação perto de pelo menos uma bolha com um mecanismo de dispersão de choque entre a forma de onda de meio ciclo de pressão positiva e pelo menos uma bolha.

[0026] É provido um método de aplicação de energia de ultrassom ao tecido, o qual compreende as etapas de aplicação de um pulso de iniciação de um transdutor de terapia do ultrassom configurado para fornecer pelo menos 5 MPa de pressão negativa de pico para produzir pelo menos uma bolha no tecido, aplicação de um primeiro pulso de dispersão em pelo menos uma bolha dentro de 5 μ s a 200 μ s do pulso de iniciação, e produção de uma nuvem de cavitação de núcleos perto de pelo menos uma bolha com um mecanismo de dispersão de choque entre o primeiro pulso de dispersão e pelo menos uma bolha.

[0027] É provido um sistema de terapia de ultrassom, o qual compreende um transdutor de terapia de ultrassom, e um gerador de terapia de ultrassom acoplado ao transdutor, em que o gerador de terapia de ultrassom é configurado para impelir o transdutor de terapia de ultrassom a aplicar uma forma de onda de pressão de iniciação no tecido para produzir pelo menos uma bolha no tecido, em que o gerador

de terapia de ultrassom também é configurado para impelir o transdutor de terapia de ultrassom a aplicar uma primeira forma de onda de pressão de dispersão dentro de 5 μ s a 200 μ s da forma de onda de pressão de iniciação em pelo menos uma bolha para produzir núcleos de cavitação perto de pelo menos uma bolha.

[0028] Em algumas modalidades, uma pressão pico a pico do primeiro pulso de dispersão é suficiente na amplitude da pressão para produzir núcleos de cavitação perto de pelo menos uma bolha.

[0029] Em outras modalidades, o gerador de terapia de ultrassom também é configurado para impelir o transdutor de terapia de ultrassom a aplicar pelo menos um pulso de dispersão adicional após a primeira forma de onda de pressão de dispersão para produzir núcleos de cavitação perto de pelo menos uma bolha.

[0030] Em uma modalidade, o gerador de terapia de ultrassom também compreende um controlador configurado para gerar formas de ondas complexas para iniciar a iniciação e as formas de ondas de pressão de dispersão, uma fonte de alimentação de alta voltagem acoplada ao controlador, um amplificador configurado para receber e amplificar as formas de ondas complexos do controlador e da fonte de alimentação de alta voltagem, e uma rede de combinação configurada para combinar uma impedância do transdutor de terapia de ultrassom com o amplificador.

[0031] É provido um método de tratamento de tecido com a energia de ultrassom, o qual compreende as etapas de produção de pelo menos uma bolha no tecido com a energia de ultrassom, colisão de uma forma de onda de pressão focal chocada com pelo menos uma bolha, e formação de núcleos de cavitação perto de pelo menos uma bolha.

[0032] Em uma modalidade, a etapa de colisão é executada durante um ciclo de vida de pelo menos uma bolha.

[0033] Em uma outra modalidade, a etapa de colisão é executada

dentro de 5 μ s a 200 μ s da etapa de produção.

[0034] Em uma modalidade alternativa, a etapa de formação dos núcleos da cavitação é obtida com um mecanismo de dispersão de choque entre a forma de onda de pressão focal chocada e pelo menos uma bolha.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0035] As novas características da invenção são indicadas com particularidade nas reivindicações a seguir. Uma melhor compreensão das características e das vantagens da presente invenção será obtida mediante referência à descrição detalhada a seguir que indica as modalidades ilustrativas, em que os princípios da invenção são utilizados, e aos desenhos anexos nos quais:

[0036] a Figura 1 é um transdutor de terapia de ultrassom de acordo com uma modalidade;

[0037] as Figuras 2a a 2c são ilustrações da iniciação da nuvem de bolhas na água;

[0038] a Figura 3 ilustra um forma de onda de pressão focal de acordo com uma modalidade;

[0039] as Figuras 4a a 4e são desenhos conceituais que ilustram a dispersão de choque;

[0040] as Figuras 5a a 5c ilustram várias modalidades das sequências de pulsos que incluem a iniciação e as formas de ondas de pressão de dispersão para a aplicação de energia de ultrassom ao tecido;

[0041] a Figura 6 ilustra um sistema configurado para aplicar as sequências preferidas para tratar o tecido com cavitação.

DESCRIÇÃO DETALHADA

GERAÇÃO DE CAVITAÇÃO

[0042] Vários princípios de núcleos da cavitação e de formação de nuvem de bolhas que fornecem informações importantes sobre os antecedentes para o desenvolvimento da modalidade preferida são di-

vulgados no presente documento. Os núcleos de cavitação são bolhas individuais formadas em consequência da aplicação de baixa pressão ao tecido. As nuvens de bolhas podem compreender aglomerados densos de núcleos de cavitação que se formam em ou perto do foco do transdutor. A formação de núcleos de cavitação (nuvens de bolhas) são ambos componentes chaves da terapia de histotripsia.

PROBABILIDADE PARA A FORMAÇÃO DE NÚCLEOS DE CAVITAÇÃO

[0043] Os núcleos de cavitação podem ser formados no tecido se o tecido for sujeito a uma pressão negativa de pico (rarefação de pico) que se aproxima de ou excede o nível da pressão necessário para criar pelo menos um único núcleo de cavitação (bolha). Deve ser observado que esse nível é variável e é dependente de múltiplos fatores incluindo as propriedades do tecido (estrutura e composição, teor de gás dissolvido e existência de impurezas), a geometria do transdutor (distância focal e número f), e esquema de arranjo em sequência (PRF; número de ciclos). Foi mostrado que o número dos núcleos de cavitação formados a partir de um pulso acústico está relacionado diretamente à pressão negativa de pico obtida.

CURSO DE TEMPO DA CAVITAÇÃO

[0044] Os núcleos de cavitação crescem até um tamanho máximo e então entram em colapso. O curso de tempo de cavitação para o processo de iniciação, crescimento e então colapso das bolhas é dependente do meio (isto é, tipo do tecido). O curso de tempo de cavitação para líquidos é mais longo do que em gelatina e no tecido mole. A Tabela 1 compara os tempos de iniciação, crescimento e colapso da cavitação na água versus a gelatina. As Figuras 2a a 2c são ilustrações que mostram um curso de tempo de cavitação típico. A Figura 2a ilustra a iniciação da cavitação 208 em um meio, tal como no tecido, na água, ou em gelatina. A Figura 2b mostra o crescimento da cavitação 208 até um tamanho máximo, em que as bolhas de cavitação são

agrupadas juntas na zona focal. A Figura 2c ilustra o colapso da cavitação 208 onde quase todas as bolhas da cavitação entraram em colapso e desapareceram.

Evento/Retardo-tempo	Na água (µs)	Em gelatina (µs)
Iniciação	68	68
Crescimento	149	84
Colapso	230	100

CHOQUE ACÚSTICO E MECANISMO DE DISPERSÃO DE CHOQUE PARA A FORMAÇÃO DE NUVEM DE BOLHAS

[0045] Enquanto uma forma de onda de som se desloca através do meio, o(s) meio ciclo(s) positivo(s) (compressão) se desloca(m) mais rapidamente do que o(s) meio ciclo(s) negativo(s) (rarefação). Esse efeito faz com que a forma de onda da pressão se torne não linear, criando uma transição aguda entre meios ciclos negativos e positivos da forma de onda da pressão. A amplitude da pressão do meio ciclo positivo aumenta quando a inclinação dessa transição aumenta e é afirmado que a forma de onda de pressão se torna mais não linear ou "chocada". Isso pode ser indicado como uma forma de onda de pressão focal chocada. O nível de não linearidade é dependente da amplitude da pressão do forma de onda de pressão assim como da distância propagada através do meio. A Figura 3 mostra um exemplo de um forma de onda de pressão focal chocada com um meio ciclo positivo e um meio ciclo negativo. Deve ser compreendido que as formas de ondas de pressão focal chocada podem incluir uma pluralidade de meios ciclos positivos e negativos.

[0046] De acordo com a presente invenção, os núcleos de cavitação podem ser formados no tecido em consequência da dispersão do choque. A dispersão de choque ocorre quando um meio ciclo de pressão positiva chocada de um forma de onda acústica é refletido, ou disperso, fora de uma bolha(s) pré-existente(s) e o meio ciclo de pressão

positiva chocada é invertido consequentemente de maneira tal que combina com meio ciclo de pressão negativa incidente da forma de onda acústica de um modo aditivo. Se esse novo meio ciclo de pressão negativa combinado produzido for grande o bastante (isto é, acima do limite intrínseco para o tecido ou o meio de interesse – maior do que a pressão negativa de pico de 5 MPa, por exemplo), núcleos de cavitação adicionais irão se formar perto de quaisquer núcleos pré-existentes. Esse processo se repete até que o novo meio ciclo de pressão negativa combinado não seja suficiente na pressão para criar novos núcleos de cavitação.

[0047] As Figuras 4a a 4e são desenhos conceituais que ilustram um método de dispersão de choque de terapia de histotripsia. Os quadros no topo mostram uma bolha pré-existente 408 e um meio ciclo de pressão positiva chocada 410, e os quadros na base mostram a distribuição de pressão de pulso de ultrassom 412 (a linha horizontal 414 indica uma amplitude de pressão igual a zero). A bolha pré-existente 408 pode ser formada com um pulso ou uma sequência de iniciação tal como descrito acima. Uma forma de onda de pressão chocada pode então ser transmitida para a bolha 408 durante um ciclo de vida da bolha de acordo com uma modalidade do método de dispersão de choque.

[0048] Nas Figuras 4a a 4e, a forma de onda de pressão chocada incidente 412 se propaga da esquerda para a direita rumo à bolha pré-existente 408, tal como indicado pelas setas 416. A forma de onda de pressão chocada incidente pode ser aplicada em e na bolha durante um ciclo de vida da bolha, de modo que a forma de onda de pressão chocada incidente interaja com a bolha. Uma única bolha pré-existente 408 é mostrada na Figura 4a, já tendo sido gerada no tecido tal como descrito acima. A bolha pode se expandir no tamanho, tal como mostrado na Figura 4b, devido ao meio ciclo de pressão negativa inicial da

forma de onda de pressão incidente. Na Figura 4c, um meio ciclo de pressão positiva chocada 410 da forma de onda de pressão chocada incidente 412 colide na bolha 408 e o meio ciclo de pressão positiva começa a se dispersar. O meio ciclo de pressão positiva chocada dispersa se inverte e interfere de modo construtivo no meio ciclo de pressão negativa chocada 413 da forma de onda chocada incidente 412 para criar um meio ciclo de pressão negativa de grande amplitude transiente 418 (ilustrado como a linha pontilhada circular 418 nas Figuras 4c a 4e) que produz os núcleos de cavitação adicionais 420 perto ou atrás da bolha 408. O meio ciclo de pressão negativa 418 se propaga da direita para a esquerda, tal como indicado pelas setas 422. Os núcleos de cavitação adicionais 420 se formam na direção oposta da forma de onda de pressão positiva chocada 410, até o meio ciclo de pressão negativa 418 cair abaixo do limite para a formação de núcleos de cavitação, tal como mostrado na Figura 4e. Esse processo pode ser repetido com formas de ondas de pressão chocadas sucessivas transmitidas para e à bolha pré-existente 408 e aos núcleos de cavitação adicionais 420.

[0049] Os núcleos de cavitação formados por esse método de dispersão de choque tendem a crescer para o transdutor de terapia e a sua extensão depende do número dos ciclos de alta pressão no pulso (forma de onda) e da frequência de repetição de pulso (PRF). A minimização do número dos ciclos em uma forma de onda chocada ou a redução da PRF da sequência são maneiras eficazes de reduzir o comprimento da nuvem de bolhas e também de reduzir a intensidade média do tempo e, portanto, a dose térmica.

FORMAÇÃO DE NUVEM DE BOLHAS INTENSIFICADA AO USAR DISPERSÃO DE CHOQUE

[0050] Os componentes chaves de uma sequência preferida de excitação de histotripsia descrita na presente invenção são: 1) um pri-

meiro pulso da sequência, indicado como um pulso de iniciação ou forma de onda de pressão de iniciação, configurado para formar pelo menos uma bolha no tecido; 2) um segundo da sequência, indicado como um pulso de dispersão ou forma de onda de pressão de dispersão, configurado para gerar núcleos de cavitação perto de pelo menos uma bolha através de dispersão e choque; e 3) um retardo de tempo específico entre os pulsos de iniciação e de dispersão.

[0051] Os parâmetros chaves para os pulsos são: O pulso de iniciação deve ser configurado para produzir pelo menos uma bolha no tecido de interesse. Isso pode ser conseguido com um pulso de iniciação de histotripsia tradicional, tal como descrito acima, ou com outras técnicas de ultrassom que podem induzir a formação de bolhas no tecido devido à ebulição, tal como HIFU ou histotripsia em ebulição. O pulso de dispersão deve ter uma elevação de pressão pico a pico alta o bastante para a dispersão de choque para a formação de núcleos de cavitação. Em algumas modalidades, o retardo de tempo entre esses pulsos pode variar entre 5 μ s e 200 μ s. Em uma outra modalidade, o retardo de tempo entre esses pulsos pode variar entre 5 μ s e 40 ms. Em uma outra modalidade, o retardo de tempo entre esses pulsos pode variar entre 5 μ s e 1 s.

[0052] Em uma outra modalidade, a amplitude da pressão e/ou o número de ciclos usados no(s) pulso(s) de iniciação podem ser aumentados ou diminuídos. O aumento da amplitude da pressão e/ou do número dos ciclos no pulso de iniciação pode aumentar a probabilidade de criar cavitação no tecido. No entanto, isso também deve aumentar provavelmente a intensidade média do tempo aplicada ao tecido, e a dose térmica aplicada ao tecido, e a extensão da nuvem de bolhas. A diminuição da amplitude da pressão e/ou do número de ciclos de pulso(s) de iniciação vai reduzir a intensidade e a dose térmica da sequência, mas pode limitar a capacidade da sequência de gerar e/ou

manter a cavitação.

[0053] Em uma outra modalidade, a amplitude da pressão e/ou o número dos ciclos usados no(s) pulso(s) de dispersão podem ser aumentados ou diminuídos. O aumento da amplitude da pressão e/ou do número de ciclos no(s) pulso(s) de dispersão pode aumentar a probabilidade de criar a cavitação no tecido. No entanto, isso também deve aumentar provavelmente a intensidade média do tempo aplicada ao tecido e a dose térmica aplicada ao tecido e até a extensão da nuvem de bolhas. A diminuição da amplitude da pressão e/ou do número de ciclos de pulso(s) de dispersão vai reduzir a intensidade e a dose térmica da sequência, mas pode limitar a capacidade da sequência de gerar e/ou manter a cavitação.

[0054] A PRF de sequência pode ser tão elevada quanto 5.000 Hz supondo que a intensidade média do tempo e a dose térmica resultante sejam mantidas dentro de limites seguros. A faixa preferida depende dos tecidos que estão sendo tratados. Uma PRF mais elevada é recomendada para os tecidos mais densos e mais fibrosos, e uma baixa PRF é recomendada para os tecidos menos densos e para a preservação de tecidos mais fibrosos e frequentemente vitais. O tratamento seletivo dos tecidos com a histotripsia baseada em sua rigidez pode ser uma consideração de desenho e desempenho provável para o desenvolvimento da sequência.

[0055] Em algumas modalidades, pulsos de dispersão adicionais com amplitude de pressão mais baixa e/ou número de ciclos (em comparação com a amplitude da pressão de pulso de iniciação e/ou o número de ciclos), podem ser aplicados a fim de reduzir a intensidade e a dose térmica da sequência sem reduzir a PRF da sequência.

[0056] As Figuras 5a a 5c ilustram três modalidades diferentes para a iniciação da histotripsia e sequências de pulsos de dispersão que podem ser usadas para gerar e manter a cavitação no tecido durante

um método de dispersão chocada da terapia de histotripsia. Na Figura 5a, um pulso de iniciação 524a que compreende uma forma de onda de pressão configurada para formar pelo menos uma bolha no tecido pode ser transmitido ao tecido. Depois de transcorrido um retardo de tempo específico, um pulso de dispersão 526a pode ser transmitido ao tecido para e em pelo menos uma bolha formada pelo pulso de iniciação 524a. Em algumas modalidades, o retardo de tempo específico entre esses pulsos pode variar entre 5 μ s e 200 μ s. Em uma outra modalidade, o retardo de tempo entre esses pulsos pode variar entre 5 μ s e 40 ms. Em uma outra modalidade, o retardo de tempo entre esses pulsos pode variar entre 5 μ s e 1 s. O pulso de dispersão 526a transforma-se em uma forma de onda de pressão focal chocada enquanto se desloca através do tecido, e pelo menos um meio ciclo de pressão positiva chocada do pulso de dispersão colide em pelo menos uma bolha e é disperso por pelo menos uma bolha. O meio ciclo de pressão positiva chocada do pulso de dispersão inverte e interfere de modo construtivo no meio ciclo de pressão negativa chocada do pulso de dispersão para criar um meio ciclo de pressão negativa de grande amplitude transiente que produz núcleos de cavitação adicionais atrás de pelo menos uma bolha gerada pelo pulso de iniciação. Esses pares de sequências de pulsos dos pulsos de iniciação e dispersão podem ser repetidos para obter o efeito desejado de ablação no tecido a partir da cavitação resultante, tal como mostrado na Figura 5a (pares de pulsos 524b/526b, 524c/526c, 524d/526d..., 524n/526n). Nesta modalidade, as amplitudes da pressão e/ou o número de ciclos de iniciação e os pulsos de dispersão podem ser os mesmos ou mais ou menos os mesmos.

[0057] A Figura 5b mostra uma outra modalidade, similar à modalidade da Figura 5a, exceto pelo fato que a amplitude da pressão dos pulsos de dispersão 524a a 524n é menor do que a amplitude de pres-

são dos pulsos de iniciação correspondentes. Devido ao princípio de choque, a onda positiva de pico é amplificada em relação à onda negativa de pico e, portanto, a amplitude da pressão usada para criar os pulsos de dispersão pode ser abaixada enquanto ainda é aplicada a pressão negativa necessária com a onda positiva refletida e invertida. Esta modalidade é mais eficiente do que a modalidade da Figura 5a e aplica uma dose menor de energia ao tecido. Em uma outra modalidade, no entanto, a amplitude da pressão dos pulsos de dispersão pode ser maior do que a amplitude da pressão dos pulsos de iniciação correspondentes.

[0058] A Figura 5c ilustra uma outra modalidade, a qual é uma variação da modalidade das Figuras 5a e 5b. Nessa modalidade, o pulso de iniciação 524a é seguido por um pulso de dispersão 526a depois de um retardo de tempo específico, mas em vez de seguir aquele com um outro par de pulsos de iniciação/dispersão tal como na Figura 5a, ao invés de o pulso de dispersão 526a ser seguido por um outro pulso de dispersão 526b depois de um segundo retardo de tempo. Uma pluralidade de pulsos de dispersão pode ser aplicada ao tecido após o retardo de tempo apropriado para manter a eficácia da nuvem de bolhas (por exemplo, os pulsos 526c, 526d) para obter o efeito desejado de ablação no tecido de cavitação resultante. As amplitudes da pressão do pulso de dispersão podem ser menores do que, iguais a ou maiores do que a amplitude da pressão do pulso de iniciação. Em algumas modalidades, o retardo de tempo para as formas de ondas de pressão de dispersão subsequentes pode ser diferente do retardo de tempo usado para a primeira pressão de dispersão. Por exemplo, a primeira forma de onda de pressão de dispersão pode ser aplicada dentro de 5 μ s a 200 μ s da forma de onda de pressão de iniciação, mas formas de onda de pressão de dispersão subsequentes podem ser aplicadas dentro de 5 μ s a 200 μ s, de 5 μ s a 40 ms ou de 5 μ s a 1 s. Se a cavi-

ção tiver que ser reiniciada no tecido, a sequência pode ser reiniciada com um outro par de pulsos de iniciação/dispersão, tal como mostrado por 524n/526n na Figura 5c. Esta modalidade também usa um pulso de dispersão de amplitude de pressão mais baixa, tal como na modalidade da Figura 5b, mas também usa menos pulsos de iniciação. O resultado desta modalidade é a dose mais baixa de energia aplicada ao tecido entre as modalidades das Figuras 5a a 5c. Esta estratégia tem o potencial de abaixar a dose de maneira significativa (tanto quanto 50%, por exemplo) em comparação com as sequências de histotripsia tradicionais.

REDUÇÃO OU ELIMINAÇÃO DA AMPLITUDE DO PULSO DE INICIAÇÃO UMA VEZ QUE A NUVEM DE BOLHAS É ESTABELECIDO:

[0059] A finalidade do par de iniciação/dispersão é de gerar cavitação no tecido com dispersão de choque. Uma vez que a nuvem de bolhas é gerada, e se o foco não for movido, o pulso de iniciação pode não mais ser necessário para manter a eficácia da nuvem de bolhas. Neste caso, o sistema pode ser projetado para criar primeiramente uma nuvem de bolhas com um par de iniciação/dispersão seguir aquele com pulsos de dispersão de amplitude de pressão mais baixa (em relação à amplitude de pressão do pulso de iniciação) até que o foco seja movido. Em cujo ponto o processo é repetido.

DESENHO DE SOFTWARE E HARDWARE DE SISTEMA QUE PERMITIU O DESENVOLVIMENTO DE SEQUÊNCIA

[0060] Um sistema e gerador de histotripsia é configurado para gerar formas de onda muito complexas a fim de suportar as sequências de pulso de ultrassom descritas no presente documento. Um diagrama de blocos simplificado do sistema 600 é mostrado na Figura 6. Os componentes principais do sistema são: o Computador/controlador 602, o conversor USB em serial 604, o Microcontrolador 606, FPGA (Arranjo de Porta Programável de Campo) 608, o Controlador de Alta

Voltagem e a Fonte de Alimentação 610, o Amplificador 612, e o Transdutor de Terapia 614.

[0061] Todos os controles para o gerador podem ser estabelecidos ao usar o software "Histotripsy Service Tool" que pode rodar no computador/controlador 602 (por exemplo, um PC padrão) e se comunica com o gerador através de uma comunicação serial USB 604.

[0062] O sistema 600 é configurado para receber múltiplos conjuntos de parâmetros de impulsão diferentes e enlaçar os mesmos, o que propicia a capacidade ao usuário de criar uma ampla gama de seqüências customizadas onde todos os parâmetros (a PRF, a amplitude de voltagem, o número dos ciclos, o número de pulsos por conjunto, a frequência, os canais de elementos do transdutor habilitados, e o retardo de tempo) podem ser ajustados distintamente para cada pulso gerado. O retardo de tempo entre os pulsos pode ser especificado pela PRF para um conjunto de parâmetros ou ao especificar zero como o número de ciclos por pulso.

[0063] Para a regulação da amplitude da voltagem total, o nível de alta voltagem é alterado de modo correspondente através do microcontrolador 606 e do controlador HV 610. Esse método não pode ser usado para mudanças dinâmicas da amplitude de voltagem entre dois pulsos, uma vez que irá levar muito tempo que para todos os capacitores na linha de alta tensão sejam descarregados. Para mudanças dinâmicas da amplitude de voltagem entre pulsos, a PWM (modulação em largura de pulso) é usada em FPGA 608 onde o ciclo de trabalho do pulso é modulado a fim de produzir a voltagem de pulso desejada e a amplitude de pressão resultante.

FERRAMENTA DE TRABALHO DE HISTOTRIPSIA

[0064] A ferramenta de trabalho de histotripsia é um aplicativo que pode ser rodado em qualquer PC e é usada para controlar o sistema. A Ferramenta de Trabalho de Histotripsia pode iniciar/terminar a tera-

pia, ajustar e ler o nível de alta voltagem, os parâmetros da terapia (a PRF, o número de ciclos, a razão de trabalho, o canal habilitado e o retardo, etc.), e ajustar e ler outros itens relacionados a serviço e manutenção.

CONVERSOR USB EM SERIAL

[0065] O conversor USB em serial 604 converte a combinação USB em serial a fim de se comunicar como microcontrolador 606.

MICROCONTROLADOR

[0066] O microcontrolador 606 se comunica com o computador/controlador 602 (Ferramenta de Trabalho de Histotripsia) para ajustar/ler os parâmetros de trabalho, iniciar/terminar a terapia, etc. Ele pode usar a memória flash interna para armazenar todos os parâmetros. O microcontrolador comunica a FPGA 608 todos os parâmetros de impulsão que são necessários para gerar uma pulsação complexa. Ele também se comunica ao usar a comunicação serial com o controlador de alta voltagem e a fonte de alimentação 610 onde pode ajustar/ler o nível apropriado da voltagem de impulsão.

FPGA

[0067] O FPGA 608 recebe a informação do microcontrolador 606 e gera a sequência de pulsação complexa que é requerida para impelir o amplificador 612. O FPGA pode rodar no relógio de 100 MHz uma vez que a velocidade de pulsação é crítica para ser cronometrada em incrementos de 10 ns.

CONTROLADOR DE ALTA VOLTAGEM E FONTE DE ALIMENTAÇÃO

[0068] O Controlador de Alta Voltagem e a Fonte de Alimentação 610 recebem os comandos do microcontrolador 606 a respeito do nível da voltagem C.C. que precisa ser fornecida aos circuitos do amplificador a fim de ter um nível de amplitude de voltagem adequado na saída do amplificador.

AMPLIFICADOR

[0069] O Amplificador 612 recebe os pulsos gerados pelo FPGA e é alimentado com alta voltagem do Controlador de Alta Voltagem e a Fonte de Alimentação. Gera os pulsos de amplitude de alta voltagem que são alimentados ao transdutor de terapia 614 através dos componentes de rede de combinação que combinam adequadamente a impedância do transdutor de terapia com a impedância do amplificador. É necessário usar um grande número de capacitores que podem armazenar bastante energia para suportar a demanda de corrente de pico durante a geração de pulsos de amplitude de alta voltagem.

[0070] As estruturas e o código de dados descritos nesta descrição detalhada são armazenados tipicamente em um meio de armazenamento que pode ser lido por computador, o qual pode ser qualquer dispositivo ou meio que possa armazenar o código e/ou os dados para o uso por um sistema computadorizado. O meio de armazenamento que pode ser lido por computador inclui, mas sem ficar a eles limitado, memória volátil, memória não volátil, dispositivos de armazenamento magnéticos e ópticos tais como drives de disco, fita magnética, CDs (discos compactos), DVDs (discos versáteis digitais ou discos de vídeo digitais), ou outros meios com capacidade de armazenar meios que podem ser lidos por computador atualmente conhecidos ou desenvolvidos mais tarde.

[0071] Os métodos e os processos descritos na seção detalhada da descrição podem ser incorporados como código e/ou dados, os quais podem ser armazenados em um meio de armazenamento que pode ser lido por computador tal como descrito acima. Quando um sistema computadorizado lê e executa o código e/ou os dados armazenados no meio de armazenamento que pode ser lido por computador, o sistema computadorizado executa os métodos e os processos incorporados como estruturas de dados e código e armazenados dentro do meio de armazenamento que pode ser lido por computador.

[0072] Além disso, os métodos e os processos descritos acima podem ser incluídos nos módulos de hardware. Por exemplo, os módulos de hardware podem incluir, mas sem ficar a eles limitados, chips de circuitos integrados específicos de aplicativos (ASIC), arranjos de porta programáveis em campo (FPGAs), e outros dispositivos de lógica programável atualmente conhecidos ou desenvolvidos mais tarde. Quando os módulos de hardware são ativados, os módulos de hardware executam os métodos e os processos incluídos dentro dos módulos de hardware.

[0073] Os exemplos e as ilustrações incluídos no presente documento mostram, a título de ilustração e não de limitação, as modalidades específicas em que o objeto pode ser praticado. Tal como mencionado, outras modalidades podem ser utilizadas e derivadas dos mesmos, de maneira tal que substituições e mudanças estruturais e lógicas podem ser feitas sem desviar do âmbito da presente invenção. Tais modalidades do objeto da invenção podem ser indicadas no presente documento individual ou coletivamente pelo termo "invenção" meramente para fins de conveniência e sem pretender limitar voluntariamente o âmbito do presente pedido de patente a qualquer invenção simples ou conceito inventivo, se houver mais de um, de fato, for divulgado. Desse modo, embora as modalidades específicas sejam ilustradas e descritas no presente documento, qualquer arranjo calculado para atingir a mesma finalidade pode ser substituído para as modalidades específicas mostradas. A presente invenção se presta a cobrir toda e qualquer adaptação ou variação de várias modalidades. As combinações das modalidades acima, e outras modalidades não especificamente descritas no presente documento, serão aparentes aos elementos versados na técnica com a revisão da descrição acima.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de terapia de ultrassom **caracterizado pelo fato de que** compreende:

um transdutor de terapia (100, 614) de ultrassom; e

um gerador de terapia de ultrassom acoplado ao transdutor de terapia (100, 614) de ultrassom, em que o gerador de terapia de ultrassom é configurado para impelir o transdutor de terapia (100, 614) de ultrassom a aplicar um primeiro pulso de sequência de excitação de histotripsia compreendendo uma forma de onda de pressão de iniciação no tecido para produzir pelo menos uma bolha no tecido, em que o gerador de terapia de ultrassom também é configurado para impelir o transdutor de terapia (100, 614) de ultrassom a aplicar um segundo pulso de sequência de excitação de histotripsia compreendendo uma primeira forma de onda de pressão de dispersão dentro de 5 μ s a 200 μ s da forma de onda de pressão de iniciação em pelo menos uma bolha para produzir núcleos de cavitação perto de pelo menos uma bolha.

2. Sistema, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** uma pressão de pico a pico do primeiro pulso de dispersão é suficiente na amplitude da pressão para produzir núcleos de cavitação perto de pelo menos uma bolha.

3. Sistema, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** o gerador de terapia de ultrassom também é configurado para impelir o transdutor de terapia (100, 614) de ultrassom a aplicar pelo menos um pulso de dispersão adicional após a primeira forma de onda de pressão de dispersão para produzir núcleos de cavitação perto de pelo menos uma bolha.

4. Sistema, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** o gerador de terapia de ultrassom também compreende:

um controlador (602) configurado para gerar formas de ondas complexas para iniciar as formas de ondas de pressão de iniciação e dispersão;

uma fonte de alimentação (610) de alta voltagem acoplada ao controlador (602);

um amplificador (612) configurado para receber e amplificar as formas de ondas complexas do controlador (602) de alta voltagem e da fonte de alimentação (610); e

uma rede de combinação configurada para combinar uma impedância do transdutor de terapia (100, 614) de ultrassom com o amplificador (612).

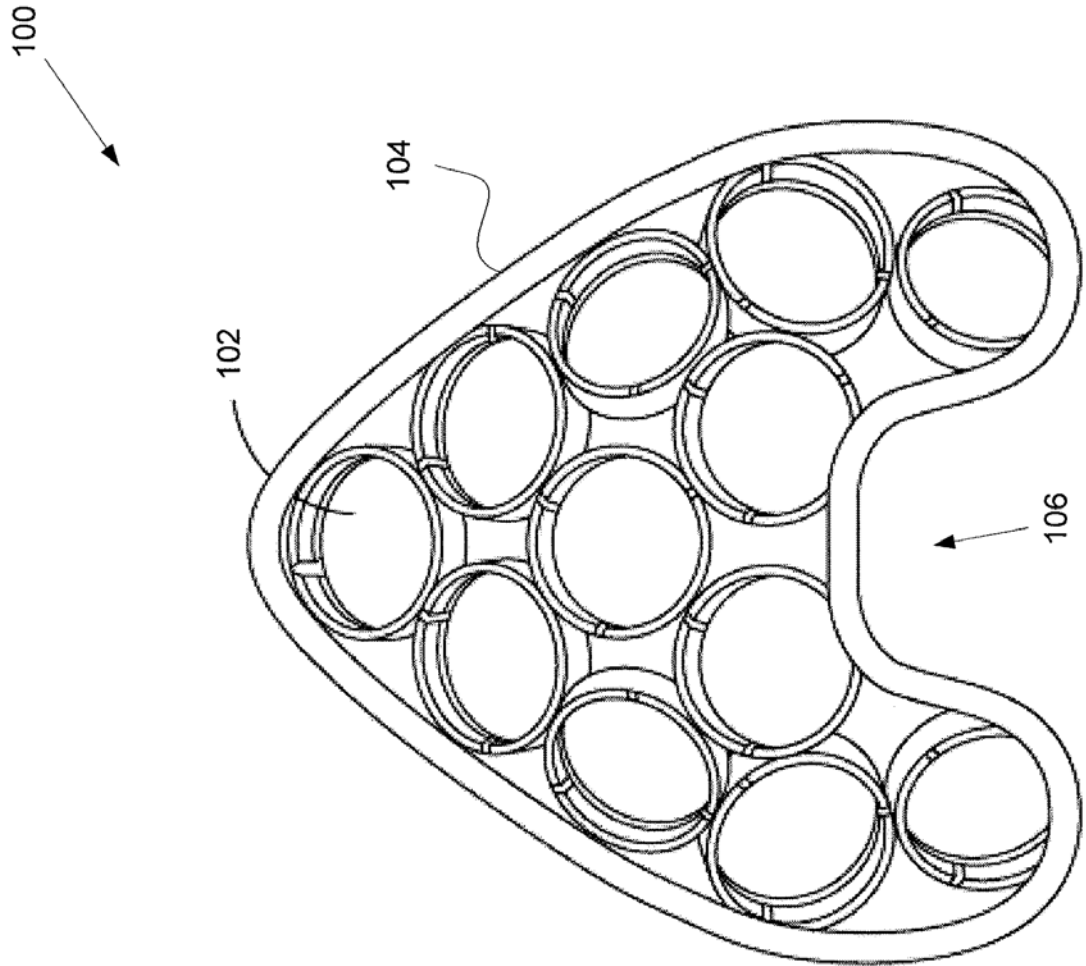
Fig. 1

Fig. 2c

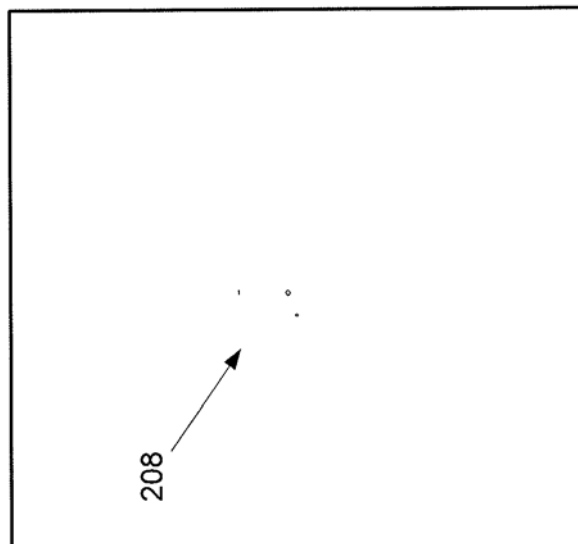


Fig. 2b

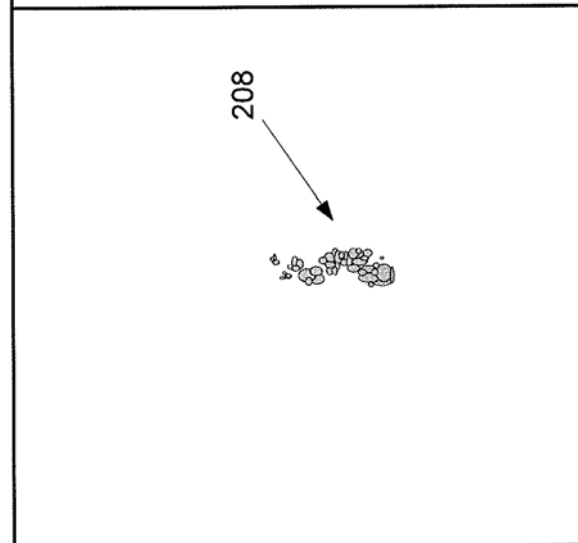


Fig. 2a

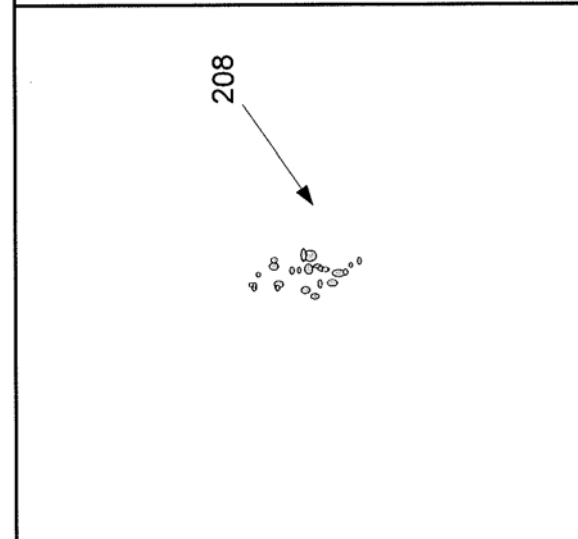


Fig. 3

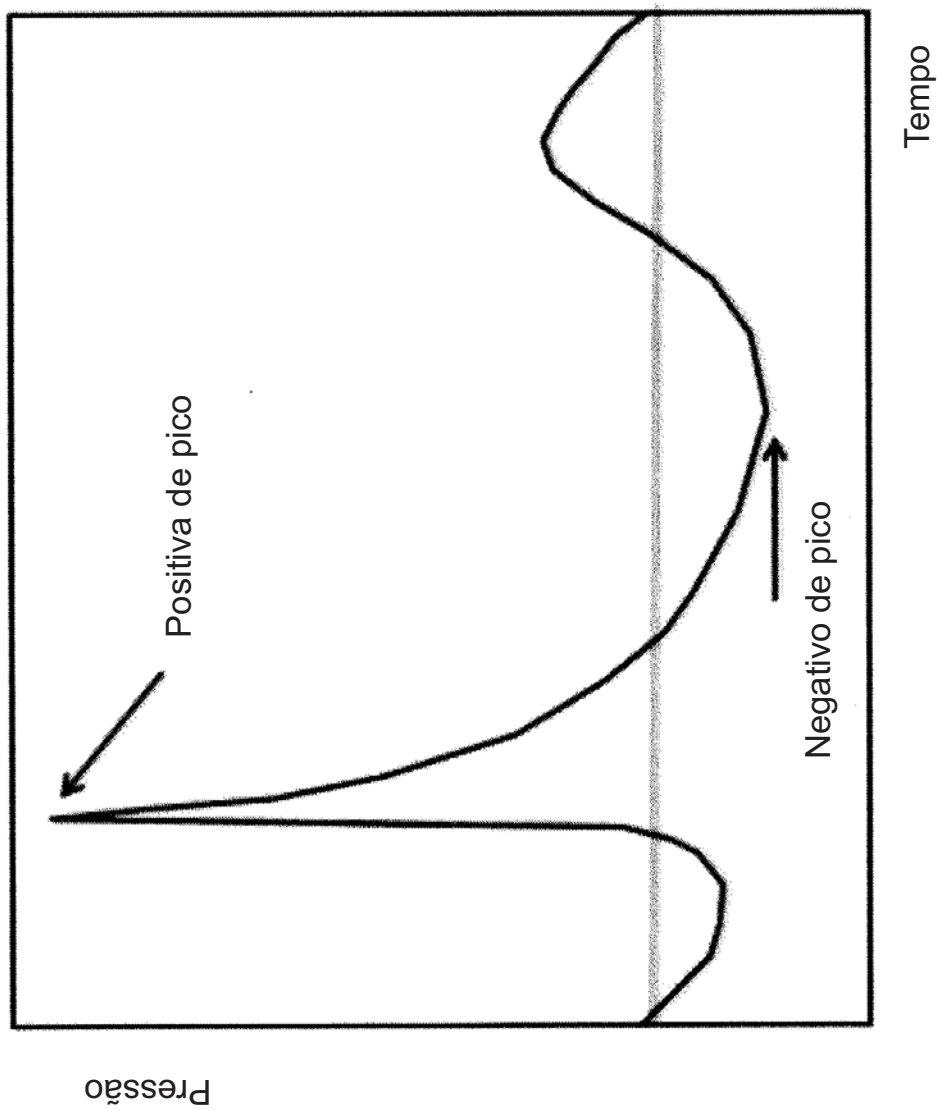


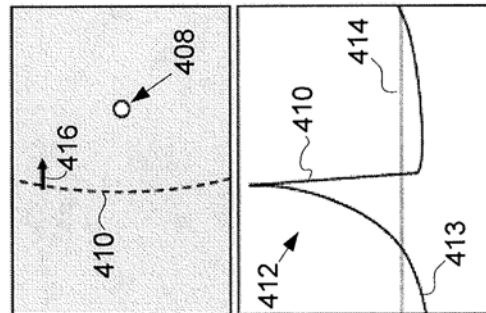
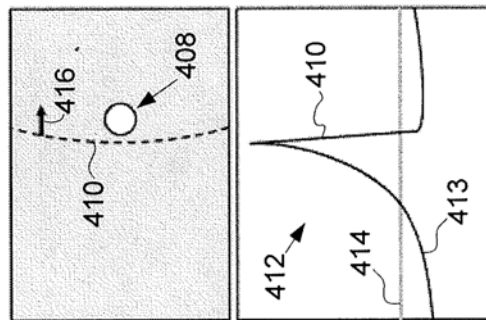
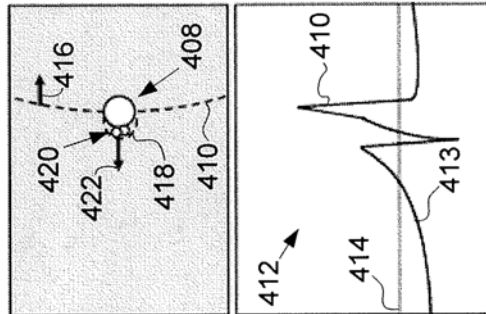
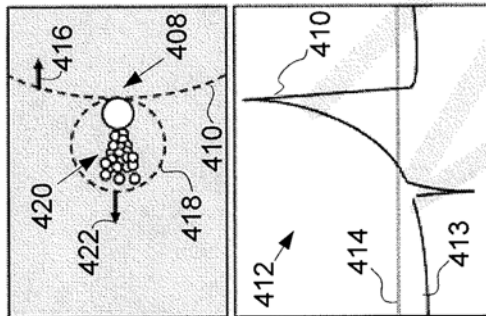
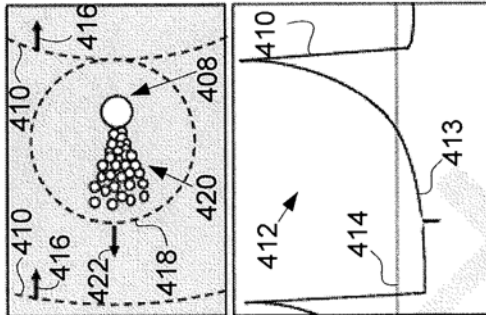
Fig. 4a**Fig. 4b****Fig. 4c****Fig. 4d****Fig. 4e**

Fig. 5a

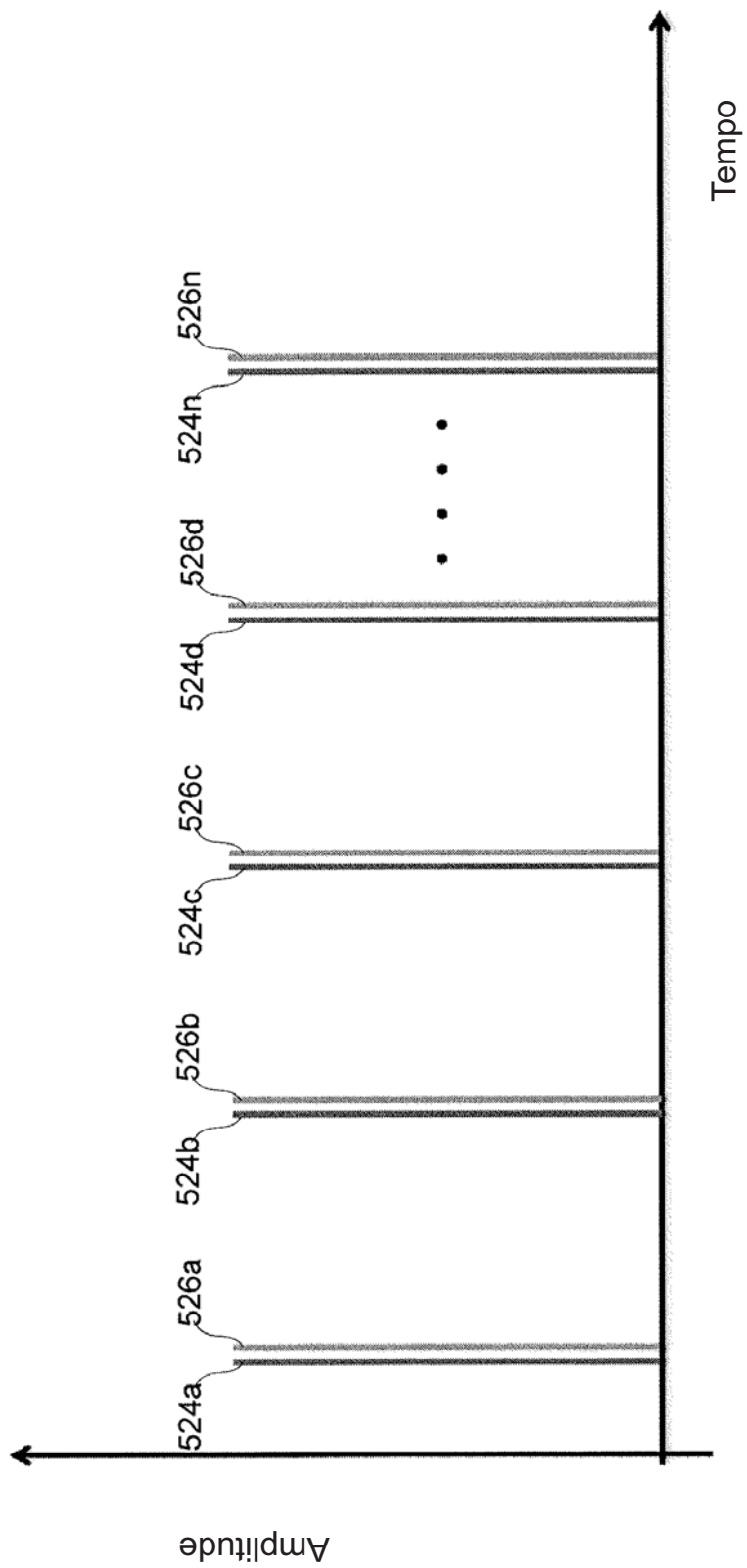


Fig. 5b

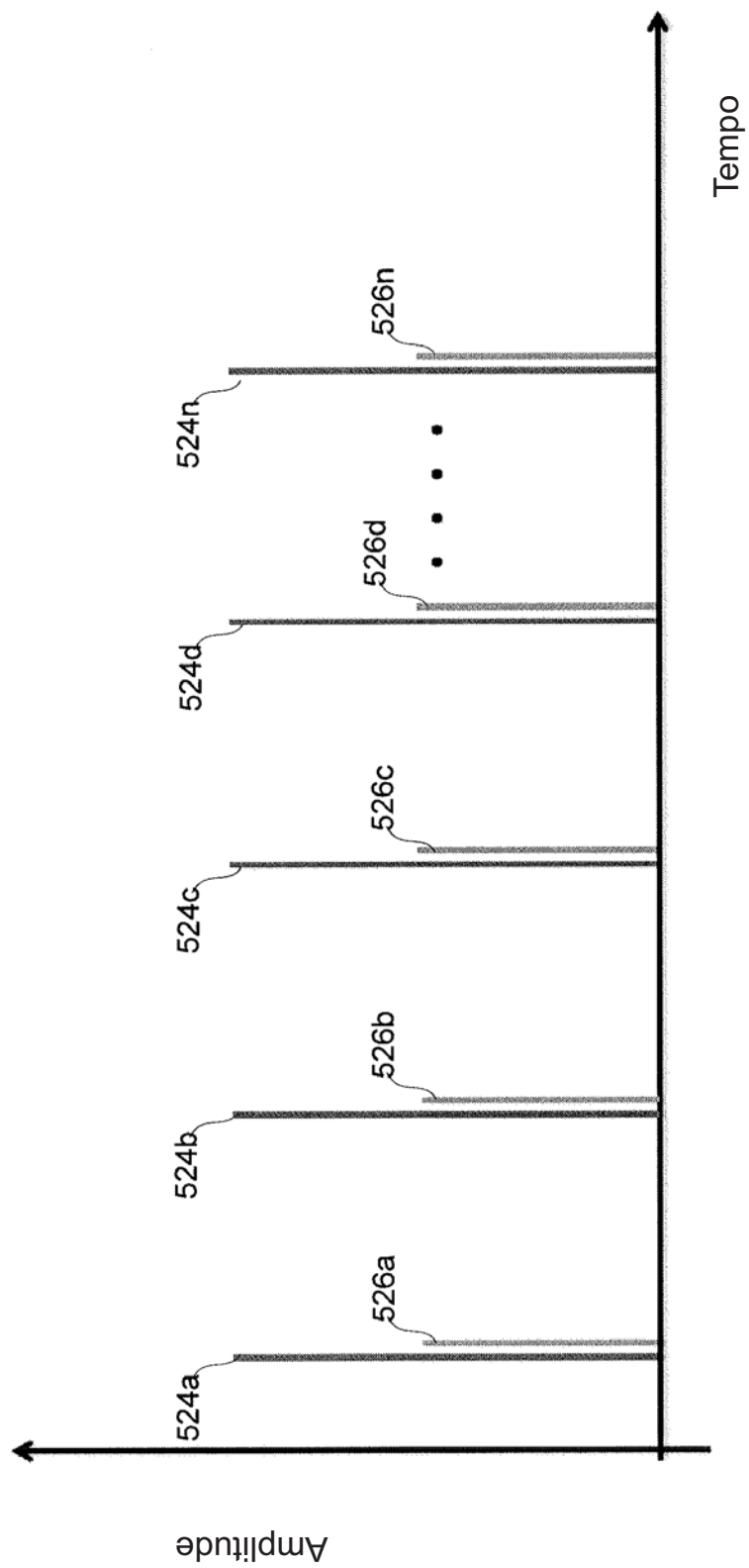


Fig. 5c

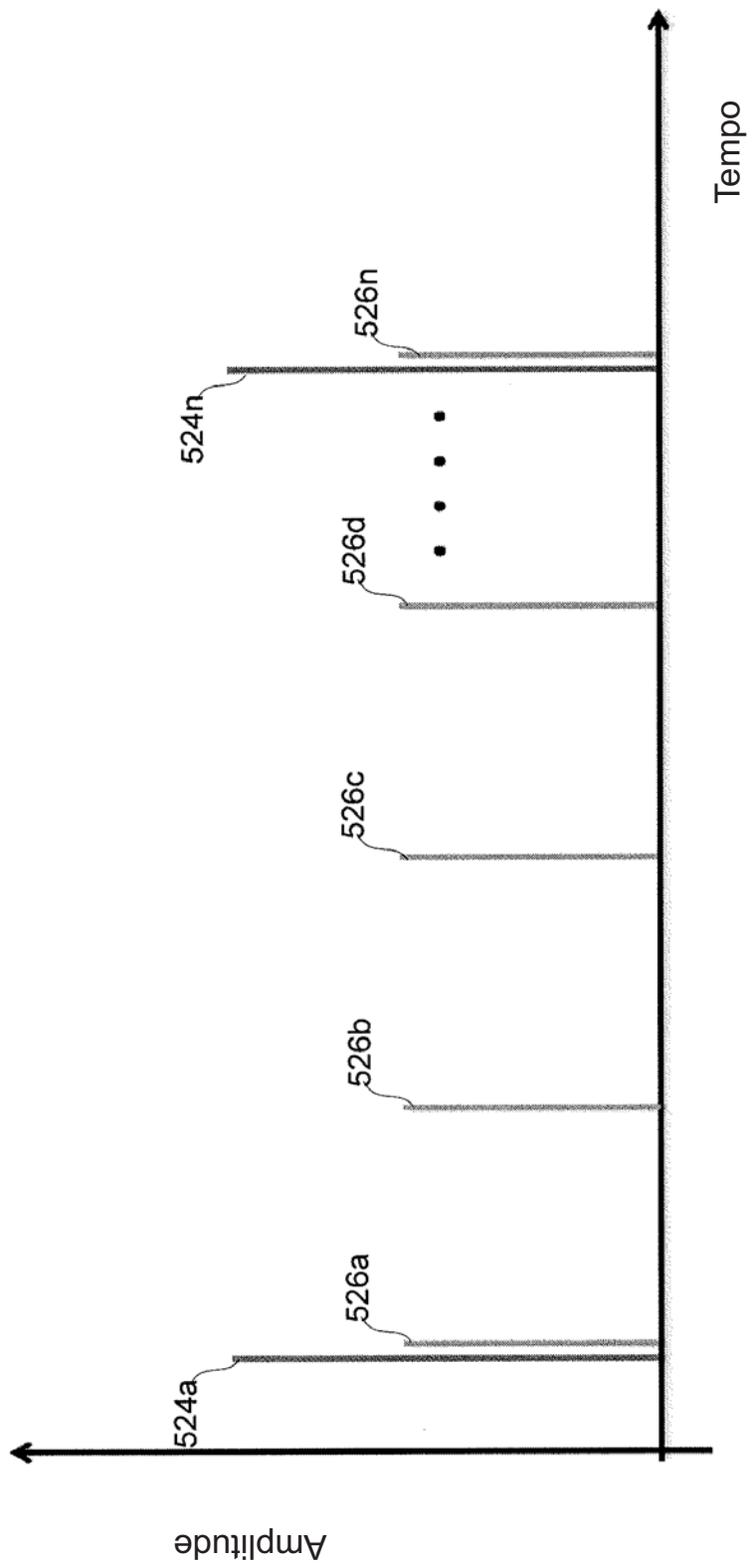


Fig. 6

