

Hologramas acústicos multifocales para el tratamiento con ultrasonidos de estructuras cerebrales profundas



Diana Andrés¹, Sergio Jiménez-Gambín¹, Noé Jiménez¹, Francisco Camarena¹

¹ Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular (I3M), Universitat Politècnica de València - CSIC, Camí de Vera s/n, CP:46022, Valencia, España. Teléfono: 649683781
e-mail: diaanbau@upv.es

PACS: 43.35.c, 43.80.Sh, 43.60.S

Premio Andrés Lara 2020

Resumen

Los ultrasonidos focalizados han demostrado un alto potencial para el tratamiento de enfermedades neurológicas debido a su capacidad para generar efectos terapéuticos de forma precisa, no invasiva y no ionizante. Sin embargo, la focalización de los ultrasonidos sobre las estructuras del sistema nervioso central está limitada por dos grandes inconvenientes: los efectos de aberración y atenuación de los huesos del cráneo y la compleja y extensa distribución espacial de los núcleos del cerebro profundo. En este trabajo presentamos un método basado en hologramas acústicos impresos en 3D para, por un lado, corregir las aberraciones introducidas por el cráneo y, simultáneamente, generar un haz de ultrasonidos multifocal en distintos núcleos cerebrales de especial importancia como el putamen, el núcleo caudado o el hipocampo. Los resultados experimentales con un cráneo *ex vivo* y los resultados de simulación numérica demuestran que los hologramas acústicos son una solución apropiada para focalizar los ultrasonidos sobre dianas complejas en zonas profundas del cerebro, optimizando los volúmenes sonificados de los tejidos y el tiempo de tratamiento.

Abstract

Focused ultrasound has acquired great importance in the treatment of neurological diseases due to its ability to generate therapeutic effects in a precise, non-invasive, and non-ionizing way. However, focusing therapeutic ultrasound at deep-brain structures into the central nervous system has been limited by two major drawbacks: the aberrant and attenuating effects of the bones of the skull and the complex and extended spatial distribution of deep-brain nuclei. In this work, we present a method based on 3D-printed acoustic holograms to, on the one hand, correct the aberrations introduced by the skull and, simultaneously, generate multifocal ultrasound beams over different cerebral nuclei of special importance such as the putamen, caudate nucleus or the hippocampus. Experimental results with an *ex vivo* skull and numerical simulation results show that acoustic holograms are an appropriate solution to focus ultrasounds on complex targets in the deep brain in deep areas of the brain, optimizing sonicated tissue volumes and treatment time.

1. Introducción

Los ultrasonidos focalizados son una técnica terapéutica emergente con un gran potencial para el tratamiento de patologías neurológicas de una forma localizada, no invasiva y no ionizante. En función de las particularidades del campo acústico, podemos distinguir varios regímenes de aplicación. En primer lugar, los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) se emplean comúnmente para ablación térmica, especialmente de áreas talámicas y subtalámicas [1], así como para producir necrosis de células cancerosas de forma muy selectiva y sin afectar a

los tejidos colindantes [2]. Actualmente la aplicación clínica más extendida es el tratamiento del temblor esencial mediante la talamotomía térmica empleando ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética (MRgUS). Por otro lado, también se puede obtener un efecto terapéutico empleando ultrasonidos focalizados de baja intensidad (LIFU). Por ejemplo, es posible provocar la apertura de la barrera hematoencefálica de una manera segura y reversible para permitir la administración de fármacos de manera localizada en el cerebro [3]. Ello se consigue actuando mecánicamente sobre las uniones estrechas del tejido endotelial con microburbujas que pre-

viamente fueron incorporadas al torrente sanguíneo junto con los fármacos. Bajo la acción de un haz de ultrasonidos de frecuencias en el rango 0.2 - 0.5 MHz, las microburbujas oscilan e interactúan con los tejidos de los capilares dentro del sistema nervioso central, permitiendo la difusión de fármacos de alto peso molecular que en ausencia de vibración serían bloqueados por la barrera hematoencefálica. Otros efectos terapéuticos de los ultrasonidos a intensidades moderadas son la neuromodulación localizada [4], o elevar ligeramente la temperatura de los tejidos provocando hipertermia, para lograr una mayor efectividad en la administración de fármacos y quimioterapia, o modular la actividad del sistema inmune de manera localizada y no invasiva [5].

Estas técnicas requieren de un control preciso del campo acústico de forma que las vibraciones mecánicas se focalicen sobre las zonas que se desean tratar, dejando en reposo, y por tanto intacto, el tejido sano que las rodea. La focalización de los ultrasonidos se puede lograr con diferentes técnicas, como sistemas multielemento (*phased arrays*) guiados mediante imagen por resonancia magnética [6], implantes ultrasónicos intracraneales [7] o transductores de elemento simple [8]. En el caso de los implantes, éstos se incorporan sobre la parte interior del cráneo de forma permanente, lo que requiere una complicada intervención quirúrgica. Sin embargo, y pese a su invasividad, estos implantes han demostrado una gran eficacia para permitir la administración de fármacos de quimioterapia, y usualmente son colocados durante la craneotomía tras una intervención para extirpar tumores como glioblastomas. En el caso de los sistemas no invasivos, las aberraciones de fase producidas por los huesos se pueden compensar empleando sistemas de elemento múltiple, llamados arreglos de fase. Estos sistemas presentan un elevado coste puesto que requieren de un sistema de imagen por resonancia magnética adicional. Finalmente, los transductores de elemento simple se presentan como una alternativa asequible y no invasiva al realizar su acción terapéutica desde el exterior de la cabeza, con el inconveniente de que esta tecnología no es capaz de compensar las aberraciones de fase en el frente de ondas introducidas por el cráneo y, por tanto, el control sobre el haz de ultrasonidos es limitado. A esto hay que sumarle que el tamaño focal que se logra con todos estos sistemas es pequeño en comparación con la diana terapéutica, necesitándose un gran tiempo de tratamiento y un direccionamiento del haz acústico si la región a tratar es de un elevado volumen.

Recientemente, se han propuesto alternativas como lentes monofocales impresas en 3D [9] y hologramas acústicos [10], que se acoplan a un transductor de ultrasonidos y compensan las aberraciones producidas por el cráneo de forma individualizada para cada caso, incluso pudiendo servir de forma generalizada para varios pacien-

tes [11]. Estos elementos contienen la información de fase necesaria para generar un campo acústico a la salida del transductor, especialmente ajustado para que la energía acústica se focalice en la zona a tratar en el interior del cerebro, compensando simultáneamente la distorsión y defocalización del haz que producen los huesos del cráneo. Recientemente, se ha demostrado la habilidad de los hologramas acústicos para crear focos en una parte del cerebro, adaptándose a la forma de la diana terapéutica [12]. Sin embargo, muchas estructuras en el cerebro profundo son bilaterales, es decir, se localizan en ambos hemisferios mostrando una forma simétrica respecto de la cisura interhemisférica. La focalización sobre la totalidad de estas estructuras es complicada y requiere de un complejo posicionamiento de los sistemas. Para aplicaciones de administración local de fármacos mediante la apertura de la barrera hematoencefálica, o neuromodulación, resulta conveniente focalizar en ambas partes de estas estructuras simultáneamente.

En el presente trabajo demostramos numérica y experimentalmente que los hologramas acústicos son capaces de generar imágenes acústicas sobre dianas terapéuticas simétricas en el interior del sistema nervioso central. Empleando un transductor de elemento simple y hologramas acústicos, el haz de ultrasonidos se focaliza y adapta de manera bilateral sobre núcleos del cerebro profundo de interés terapéutico como el hipocampo, relacionado con la enfermedad de Alzheimer [13], y en el núcleo estriado, formado por el núcleo caudado y el putamen, relacionados con la enfermedad de Parkinson [14]. El estudio muestra la efectividad de estos hologramas acústicos con simulaciones numéricas y medidas experimentales con lentes holográficas impresas en 3D y un cráneo humano ex - vivo.

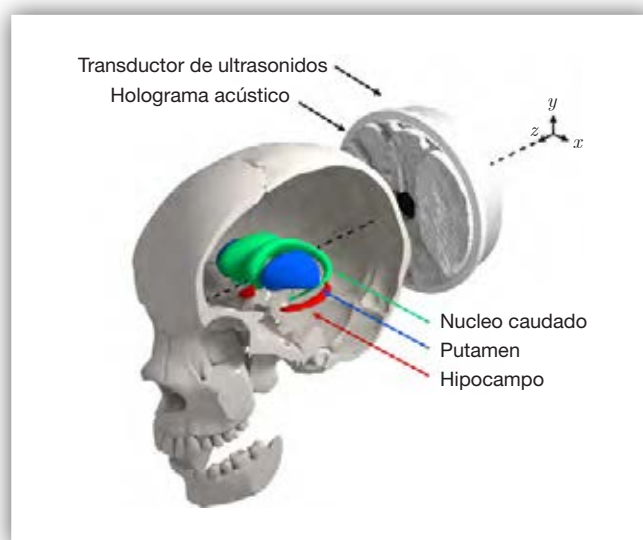


Figura 1. Esquema de la localización de las dianas terapéuticas en el interior del cráneo humano y su posición relativa respecto del sistema transductor-lente holográfica.

2. Materiales y métodos

Para la creación de hologramas en el interior del cerebro se obtienen, en primer lugar, imágenes por tomografía computarizada por rayos X (TAC) del cráneo concreto para el que se van a diseñar las lentes holográficas con el objetivo de extraer la forma y las propiedades del tejido duro, y, en segundo lugar, imágenes de resonancia magnética (RM) para identificar la geometría y la ubicación de las dianas terapéuticas dentro del cerebro. Posteriormente, estos datos se emplean para implementar un método computacional de retropropagación y, de esta manera, obtener la información de fase y amplitud del frente de ondas proveniente de la diana terapéutica en el interior del cráneo. Los resultados del cálculo numérico ofrecen la información holográfica del frente de ondas, lo que permite el diseño de la lente u holograma físico. Para ello se emplea un método de conjugación de fase que contempla la curvatura del transductor focalizado, y, posteriormente, se fabrica el holograma mediante impresión 3D. Finalmente, la validación experimental de los hologramas se realiza mediante medidas con un hidrófono empleando un cráneo *ex vivo* sumergido en un tanque de agua.

2.1. Propiedades del cráneo

Se emplea un cráneo *ex vivo* (varón, 73 años) cortado y vaciado con el que se llevará a cabo posteriormente la comprobación experimental. En primer lugar, se obtienen imágenes TAC (Philips Brilliance CT 64, hospital Quirón Salud en Valencia) con una resolución de $0.33 \times 0.33 \times 1.25 \text{ mm}^3$, las cuales describen la atenuación del haz de rayos X en el tejido, proporcionando un mapa de valores en unidades Hounsfield. La conversión de estos valores a densidad y velocidad del sonido se ha realizado mediante las relaciones descritas en la Ref. [15], obtenidas como un ajuste lineal a los datos experimentales de Schneider [16]. El valor de la atenuación se ha obtenido de la literatura [17] para 500 kHz y se ha considerado constante para todo el cráneo, con un valor de $5.08 \text{ dB}/(\text{cm} \cdot \text{MHz}^\gamma)$, siendo el exponente $\gamma = 1.1$. Los valores medios de densidad y velocidad del sonido en el tejido craneal son de $1466 \text{ kg}/\text{m}^3$ y $2114 \text{ m}/\text{s}$, respectivamente, mientras que los valores máximos son de $2072 \text{ kg}/\text{m}^3$ y $2939 \text{ m}/\text{s}$.

2.2. Segmentación de las dianas terapéuticas

Además de las propiedades del cráneo, es importante la correcta localización y segmentación de las estructuras que se desean tratar en el interior del cerebro para focalizar los ultrasonidos únicamente en estas, generando un tratamiento totalmente localizado. Se han considerado tres dianas terapéuticas: el putamen, el núcleo caudado y el hipocampo. Para obtener su forma, volumen y

localización se ha empleado los datos del atlas abierto del *International Consortium for Brain Mapping* (ICBM) del *Laboratory of Neuro Imaging*. Este atlas consiste en una imagen de RM donde los diferentes núcleos cerebrales están diferenciados por código de colores. Para hacer la segmentación volumétrica de las tres estructuras de interés se ha empleado el software ITK-Snap [18]. El volumen del cerebro también se ha segmentado de esta imagen para poder localizar y escalar las dianas terapéuticas en el cráneo que vamos a emplear.

2.3. Simulaciones numéricas

Para la realización de las simulaciones numéricas se emplea un método pseudoespectral que incorpora un operador de corrección de la dispersión numérica en el espacio k . El algoritmo está implementado en el software abierto *k-Wave* [19] y permite integrar numéricamente el sistema de ecuaciones diferenciales parciales de primer orden que describen ondas acústicas propagándose en medios heterogéneos y con absorción, que vienen dadas por

$$\frac{\partial p}{\partial t} = -\rho_0 \nabla \cdot \mathbf{v} - \mathbf{v} \cdot \nabla \rho_0, \quad (1)$$

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} = -\frac{1}{\rho_0} \nabla p, \quad (2)$$

$$p = c_0^2 (\rho + \mathbf{u} \cdot \nabla \rho_0 - \mathbf{L}p) \quad (3)$$

donde p es la presión, \mathbf{v} es la velocidad de partícula, ρ es la densidad acústica, ρ_0 es la densidad en equilibrio, c_0 es la velocidad del sonido, \mathbf{u} es el desplazamiento acústico de la partícula y \mathbf{L} es un operador integro-diferencial que tiene en cuenta la absorción y dispersión acústica y que sigue una relación exponencial con la frecuencia [20]. La absorción de los tejidos sigue una ley de potencia con la frecuencia dada por $\alpha(\omega) = \alpha_0 \omega^\gamma$, donde α_0 es el coeficiente de absorción en $\text{dB} (\text{rad}/\text{s})^\gamma \text{m}^{-1}$, ω es la frecuencia angular en rad/s y el exponente γ se encuentra típicamente dentro del rango $1 \leq \gamma \leq 1.5$

Este método se emplea porque proporciona una baja dispersión numérica en comparación con los métodos de diferencias finitas y requiere un tiempo de computación menor. Se emplea un mallado con un paso espacial de seis puntos por longitud de onda en agua para una frecuencia de 500 kHz, correspondiente a 0.05 cm en las tres dimensiones. Con la finalidad de asegurar la estabilidad de las simulaciones, se define un número de Courant-Friedrichs-Lewy de 0.2, lo que resulta en un paso temporal de 33.4 ns . Estos parámetros se mantienen

constantes para todos los cálculos realizados en este trabajo.

2.4. Fuentes virtuales y conjugación de fase

La creación de los hologramas acústicos se fundamenta en la simetría temporal de las ecuaciones que describen la propagación de las ondas de sonido en medios materiales, previamente expuestas, bajo la asunción de reciprocidad, invarianza temporal y linealidad del sistema. Cuando situamos una fuente acústica en un punto en el interior del cerebro esta genera un campo acústico que puede ser capturado en una superficie fuera del cráneo. A esta superficie se le denomina superficie holográfica. Haciendo uso de las propiedades de simetría temporal, cuando la superficie holográfica radia el campo acústico capturado invertido temporalmente (o, análogamente, su complejo conjugado en el dominio de la frecuencia), el frente de ondas generado se focaliza desde la superficie en el exterior del cráneo hasta la posición de la fuente acústica inicial, situada en el interior del cerebro. Inicialmente, los métodos de inversión temporal fueron aplicados empleando una fuente física situada en un extremo de un catéter, resultando en un proceso invasivo. Actualmente, se emplean métodos numéricos para simular fuentes virtuales en cualquier parte del cerebro. El frente de ondas producido por estas, tras haberse reflejado varias veces en el interior de la cavidad craneal y haber sufrido las aberraciones que este introduce, se captura sobre la superficie holográfica, situada frente al transductor. Los resultados de la simulación se emplean para diseñar la lente holográfica física.

En particular, en este trabajo las fuentes virtuales se localizarán en un plano paralelo a la dirección de propagación de los ultrasonidos, siguiendo la forma y tamaño del putamen, núcleo caudado e hipocampo, cuya localización se presenta de forma esquemática en la Fig. 1. Se supondrá un desfase relativo entre las fuentes virtuales proporcional al tiempo de vuelo en dirección a la superficie holográfica, para asegurar una correcta reconstrucción con el holograma.

2.5. Diseño de las lentes e impresión 3D

En este trabajo empleamos hologramas esféricos para adaptar la superficie holográfica a la forma y curvatura de la fuente empleada, en nuestro caso un transductor focalizado esférico con apertura $2a = 100$ mm y radio de curvatura $F = 140$ mm. La superficie holográfica, situada en coordenadas esféricas en $r = r_h$, se divide en píxeles de anchura angular (azimut y elevación) uniforme. Cada uno de los píxeles tiene una altura diferente $h = h(\theta, \phi)$, que viene determinada por la fase del campo capturado sobre la superficie holográfica. Por tanto, cada píxel de la lente resultante es perpendicular a la curvatura

del transductor en cada punto tienen forma de pirámide truncada, como se puede ver en la Fig. 2. Asumiendo que los píxeles vibran longitudinalmente como un resonador Fabry-Perot elástico, la amplitud del campo en el plano holográfico situado a una distancia $\mathbf{r}_0 = (\phi, \theta, r_h)$ viene dado por el coeficiente de transmisión complejo:

$$T = \frac{2Ze^{-ik_0[r_h-h]}}{2Z \cos[k_L h] + i(Z^2 + 1)\sin[k_L h]} \quad (4)$$

siendo d la distancia desde el inicio de la lente $r = r_0$ hasta la superficie holográfica, $Z = Z_L / Z_0$ donde las impedancias del agua y la lente son $Z_0 = \rho_0 c_0$, y $Z_L = \rho_L c_L$, $k_L = \omega / c_L$ es el número de onda en la lente y $k_0 = \omega / c_0$ el número de onda en el agua, ρ_0 y c_0 , y ρ_L y c_L son la densidad y velocidad del sonido en el agua, y en el material de la lente, respectivamente.

Para obtener la altura de cada píxel de la lente no se puede realizar una inversión analítica de la ecuación (4) debido a los términos trigonométricos. En primer lugar, se realiza una evaluación numérica de la expresión para un gran rango de alturas de los píxeles desde el inicio de la lente hasta una determinada altura que proporcione un valor de la fase del coeficiente de transmisión 2π veces mayor que para la altura mínima de la lente y usando pasos de $1 \mu\text{m}$. Después, se realiza interpolación para obtener la altura del píxel que aproxime el valor de la transmisión real. De esta manera, manipulando la altura de cada resonador de Fabry-Perot (pirámide truncada de la lente), la fase sobre el plano holográfico se puede ajustar a la fase del complejo-conjugado del campo obtenido mediante las simulaciones.

Una vez obtenida la distribución de alturas, se construye el modelo 3D de la lente holográfica y este se imprime empleando técnicas de estereolitografía empleando fotopolímeros (resinas que cambian sus propiedades cuando se exponen a luz visible o ultravioleta), con una

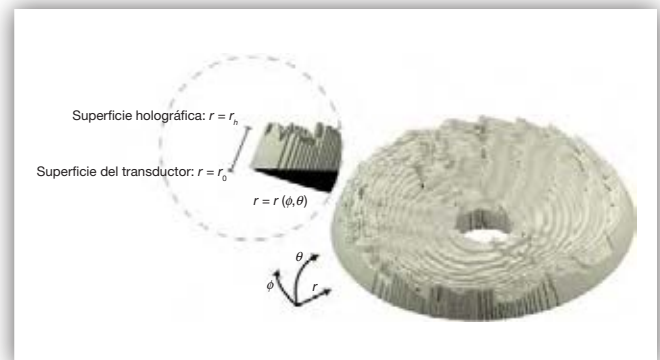


Figura 2. Geometría de la lente holográfica curvada. La lente está dividida en columnas de altura $r(\theta, \phi)$. El transductor se localiza en $r = r_0$ y la superficie holográfica en $r = r_h$.

impresora Form 2 (Formlabs, USA), con una resolución de 50 μm y empleando la resina fotoreactiva Clear (Formlabs, USA). Las propiedades acústicas de este material se han obtenido experimentalmente mediante técnicas de impulso-eco, resultando en valores de $c_L = 2580 \text{ m/s}$ para la velocidad del sonido y $\rho_L = 1171 \text{ kg/m}^3$ para la densidad. El valor de la absorción se ha fijado a $\alpha = 1.38 \text{ dB/cm}$ a 500 kHz, de acuerdo con los valores reportados para polímeros de similares características [8]. En la figura 3 se muestra la lente resultante para el holograma bifocal en el hipocampo, con el soporte y agujeros para ser acoplada a la geometría particular del transductor de nuestro montaje experimental.

2.6. Montaje experimental

Los experimentos se han realizado en un tanque con agua desgasificada de dimensiones $80 \times 43 \times 63 \text{ cm}^3$ a $24 \text{ }^\circ\text{C}$. El transductor ultrasónico se compone de una cerámica piezoeléctrica curvada con apertura $2a = 100 \text{ mm}$ y focal $F = 140 \text{ mm}$. La cerámica se ha instalado en el interior de una carcasa de acero inoxidable, con backing de aire para ser empleado como transductor de potencia. Además, se ha diseñado una red de acoplo de impedancia eléctrica para maximizar la transferencia de potencia. Las lentes impresas se colocan frente al transductor con vaselina para lograr un mejor acople acústico entre ambos materiales. Para posicionar la lente holográfica respecto del cráneo de forma que la localización coincida con la de las simulaciones y, además, asegurar que la posición del cráneo permanezca constante a lo largo de las medidas, se ha diseñado e impreso en 3D un soporte con columnas que coinciden con el negativo de la superficie del cráneo. El esquema experimental se presenta en la Fig. 4. El transductor se excita con un tren de



Figura 3. Fotografía de la lente holográfica construida para focalizar en el hipocampo.

pulsos sinusoidales de 20 ciclos a una frecuencia de $f_0 = 500 \text{ kHz}$ con un generador de señales (14 bits, 100 MS/s, modelo PXI5412, National Instruments) y amplificado con un amplificador lineal RF (ENI 1040L, 400 W, 55 dB, ENI, Rochester, NY). El campo de presiones se mide con un hidrófono de aguja (-228 dB ref. 1V/ μPa a 500kHz, modelo TC4038, Teledyne RESON) calibrado desde 10 kHz a 800 kHz, situado en un sistema de microposicionamiento 3D (PI Micos). Las medidas se han realizado en pasos de 1 mm, para un plano axial desde -35 a 35 mm en la dirección y , y de -30 a 30 mm en la dirección z . Para el plano coronal el rango de medida va desde -15 a 15 mm en la dirección x , y de -35 a 35 mm en la dirección y .

3. Resultados

En primer lugar, se ha simulado el campo acústico para sonificar de forma independiente las tres estructuras bilaterales en el interior del cerebro. La posición relativa entre el transductor y el cráneo se ha mantenido constante en todos los estudios, con la finalidad de demostrar la capacidad de direccionamiento de las lentes, lo que permite sonificar estructuras que no se encuentren en el eje de focalización del transductor. Puesto que el cráneo ex vivo está sumergido completamente en agua durante los experimentos, este medio es el que se ha utilizado en las simulaciones.

La Fig. 5 (a) muestra una renderización del campo acústico obtenido mediante simulación en el caso del núcleo caudado, en la que se aprecia el transductor con la lente holográfica correspondiente, el cráneo cortado,

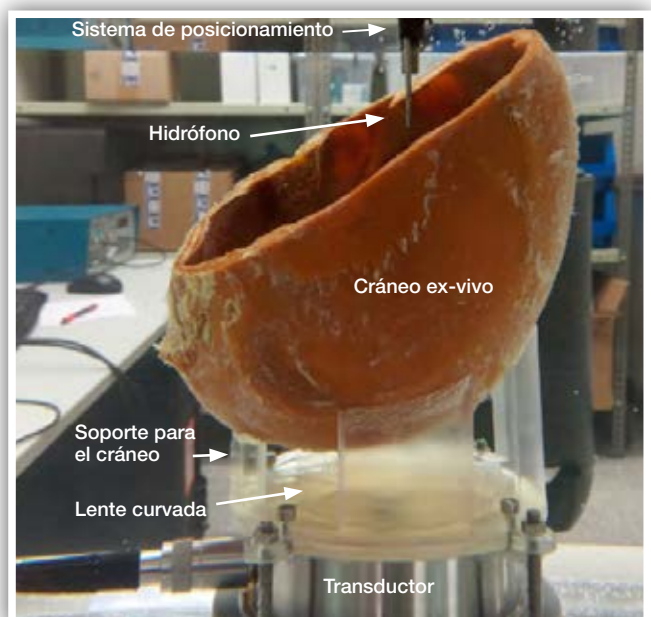


Figura 4. Montaje experimental para la medida del campo acústico.

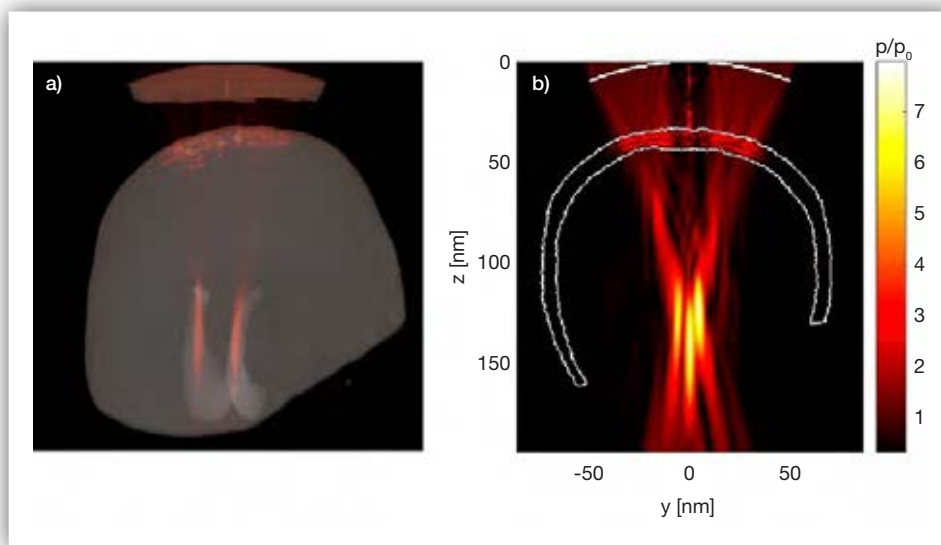


Figura 5. a) Esquema 3D del holograma acústico para tratar el núcleo caudado y la simulación numérica del campo generado. b) Campo ultrasónico producido por el transductor focalizado sin lente holográfica al atravesar el cráneo.

la localización de la diana terapéutica y, en escala de color, el campo acústico. Para el núcleo caudado, cuyo volumen total es de 16.35 cm^3 , el volumen tratado en una sonificación fue de 3.28 cm^3 , lo que representa un 20% del total del volumen objetivo (el volumen tratado se define como el tejido de la diana terapéutica que se ha sonificado con una intensidad superior a la mitad de la intensidad máxima). La ganancia en presión para este caso es de $3.5 p_{\text{max}}/p_0$ donde p_0 es la presión en la superficie del transductor y p_{max} la presión máxima en la zona focal. Se observa que la mayor parte de la energía se concentra en ambas estructuras: el holograma focaliza los ultrasonidos sobre ambos núcleos del cerebro profundo simultáneamente. Por otra parte, vemos como la amplitud de la presión aumenta en el interior de la lente y el cráneo, lo cual es esperable al ser materiales más rígidos, con una impedancia mayor que la del agua.

En el caso del hipocampo, el volumen sonificado es de 4.8 cm^3 , que supone un 21% del volumen total de este núcleo cerebral, con una ganancia de $3.3 p_{\text{max}}/p_0$. Para el caso de la última estructura estudiada, el putamen, el volumen sonificado es de 2.94 cm^3 , correspondiente al 20% del volumen total, con una ganancia de $3.7 p_{\text{max}}/p_0$.

A modo de comparación, la Fig. 5 (b) muestra el resultado de la simulación empleando un transductor focalizado en ausencia de lente. Los resultados muestran cómo el foco acústico, que en ausencia de cráneo tendría una forma elipsoidal, se ensancha y dispersa, a la vez que aparecen fuertes lóbulos laterales con amplitudes incluso superiores a la del lóbulo central. En ausencia de lente, las aberraciones producidas por el cráneo impi-

den el control del foco. Si consideráramos que este foco estuviera localizado sobre una de las dianas terapéuticas, el volumen que podríamos tratar con una intensidad superior a la mitad de la intensidad máxima es de 2.9 cm^3 , un 18% inferior al que logramos con los hologramas bifocales de media. No obstante, debido a las aberraciones que sufren las ondas de ultrasonidos al atravesar el cráneo, mucha de esta intensidad se focalizaría en zonas del cerebro que no deseamos tratar, sin poder controlar con precisión el procedimiento terapéutico. En el mejor de los casos, la focalización empleando el sistema sin lente solo permite la focalización sobre una de las estructuras.

En las Figs. 4 (a, b) se muestran los resultados de la simulación empleando el holograma acústico para focalizar en el hipocampo en un corte axial y coronal, respectivamente. En las Figs. 4 (c-f) se muestra el campo acústico medido experimentalmente. La lente impresa en 3D genera un par de puntos focales de difracción limitada que coinciden con la localización y forma de las fuentes virtuales. La Fig. 4 (g) compara los resultados numéricos y experimentales, demostrando un buen acuerdo entre ambos. Se demuestra que la energía acústica se localiza principalmente en las regiones objetivo, permitiendo tanto el direccionamiento lateral del haz como la focalización bilateral.

4. Conclusiones

El uso de hologramas acústicos acoplados a transductores ultrasónicos permite adaptar la forma del campo acústico a dianas terapéuticas con formas complejas

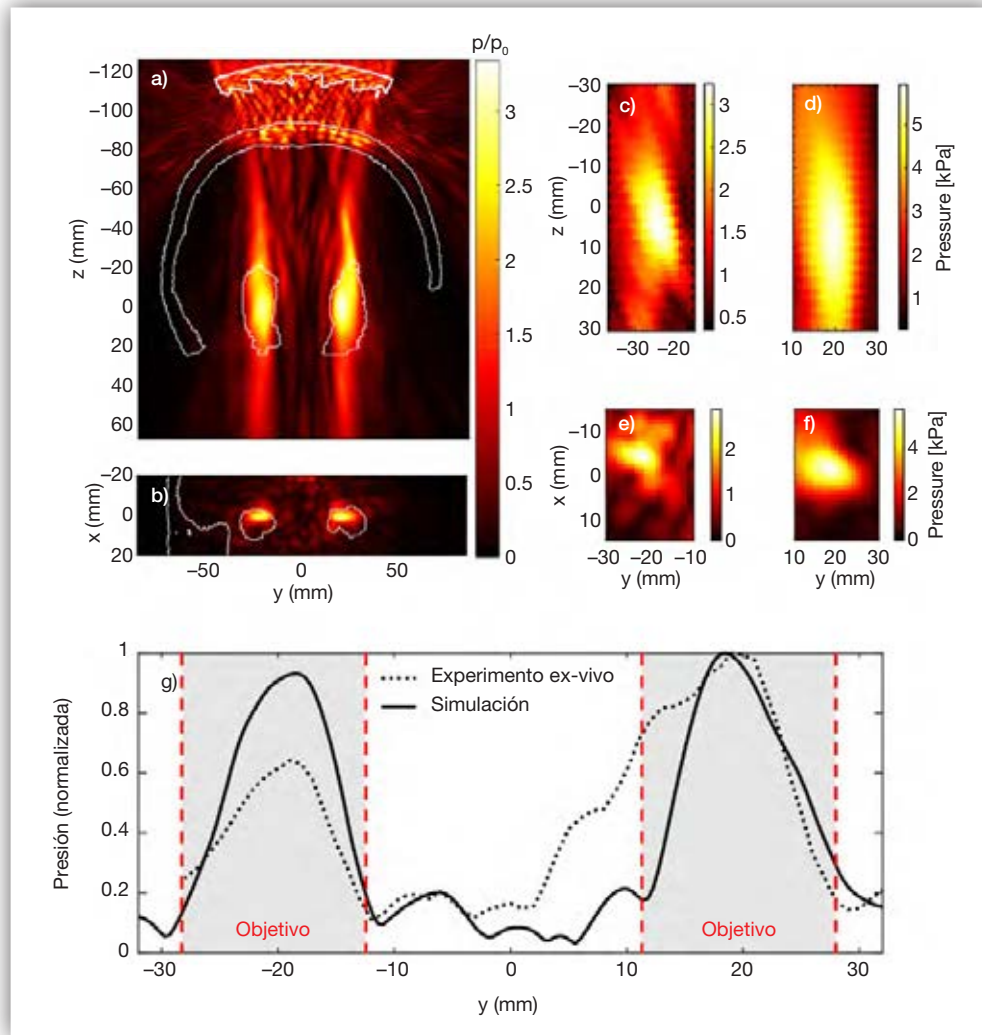


Figura 5. Campo acústico para sonificar ambos hipocampos. Resultados de la simulación numérica para (a) un corte axial y (b) un corte coronal centrado en ambas estructuras. En las imágenes se ha dibujado el contorno de la lente acoplada al transductor curvado, el cráneo ex vivo y las fuentes virtuales siguiendo la forma de los hipocampos. Las zonas delimitadas con una línea discontinua vertical en la figura (g) muestran las regiones donde se realizaron las medidas. Resultados experimentales para (c) un corte axial en el plano $z = 0$ siguiendo la forma del hipocampo izquierdo y (d) el hipocampo derecho, (e) corte coronal en $x = 0$ siguiendo la forma del hipocampo izquierdo y (f) el hipocampo derecho. (g) Comparación de la presión normalizada para la simulación y las medidas experimentales en un corte a $z = 0$ y $x = -4$ mm.

en el interior del cerebro de una manera sencilla y robusta. Los hologramas acústicos compensan las aberraciones introducidas por el cráneo en el frente de ondas y, simultáneamente, permiten obtener imágenes acústicas bilaterales. Este trabajo demuestra que los hologramas son capaces de conformar el haz de ultrasonidos de forma que este se adapte a la forma y tamaño de núcleos del cerebro profundo como el hipocampo, el putamen o el núcleo caudado. Los resultados numéricos y experimentales expuestos en el presente trabajo muestran que más del 20 % del volumen de las dianas terapéuticas bilaterales en el cerebro puede ser cubierto con una sola configuración, con una ganancia en presión de $3.5 p_{\max}/p_0$ de media. Estos valores indican la ventaja de los holo-

gramas acústicos, ya que permiten un tratamiento localizado de las estructuras deseadas, reduciendo en gran medida la duración del mismo y minimizando el volumen de tejido cerebral sano que sería sonificado. Además, al focalizar sobre tres núcleos bilaterales empleando un mismo sistema de posicionamiento lente-cráneo, se han demostrado las capacidades de direccionamiento del haz sobre objetivos situados fuera del eje de propagación de los ultrasonidos del transductor.

Estos resultados muestran que los hologramas acústicos pueden ser empleados para diseñar sistemas robustos y de bajo coste para focalizar haces de ultrasonidos terapéuticos sobre dianas complejas en el interior del

cerebro para aplicaciones de neuromodulación y apertura de la barrera hematoencefálica. Aplicaciones futuras incluyen la optimización de los hologramas acústicos para cubrir, en una sola sonificación, todo el volumen objetivo, manteniendo una ganancia elevada y abriendo las puertas al uso clínico de esta tecnología eficaz, robusta y de bajo coste.

5. Agradecimientos

Esta investigación ha sido apoyada por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades a través de las subvenciones “Juan de la Cierva - Incorporación” (IJC2018-037897-I), FPU19/00601 y PID2019-111436RBC22, por la Agència Valenciana de la Innovació a través de las subvenciones INNVAL10/19/016, INNCON/2021/8 y INNVA1/2020/92, y por la Generalitat Valenciana con la beca ACIF/2017/045 y el proyecto AICO/2020/268. Acción cofinanciada por la Unión Europea a través del Programa Operativo del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) de la Comunitat Valenciana 2014-2020 (IDIFEDER/2018/022).

6. Referencias

- [1] A. Franzini *et al.*, “Ablative brain surgery: an overview,” *International Journal of Hyperthermia*. 2019, doi: 10.1080/02656736.2019.1616833.
- [2] E. Maloney and J. H. Hwang, “Emerging HIFU applications in cancer therapy,” *International Journal of Hyperthermia*. 2015, doi: 10.3109/02656736.2014.969789.
- [3] N. McDannold, C. D. Arvanitis, N. Vykhodtseva, and M. S. Livingstone, “Temporary disruption of the blood-brain barrier by use of ultrasound and microbubbles: Safety and efficacy evaluation in rhesus macaques,” *Cancer Research*, 2012, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0128.
- [4] J. Blackmore, S. Shrivastava, J. Sallet, C. R. Butler, and R. O. Cleveland, “Ultrasound Neuromodulation: A Review of Results, Mechanisms and Safety,” *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2019, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.12.015.
- [5] M. D. Gray *et al.*, “Focused ultrasound hyperthermia for targeted drug release from thermosensitive liposomes: Results from a phase I trial,” *Radiology*, vol. 291, no. 1, 2019, doi: 10.1148/radiol.2018181445.
- [6] A. Abrahao *et al.*, “First-in-human trial of blood-brain barrier opening in amyotrophic lateral sclerosis using MR-guided focused ultrasound,” *Nature Communications*, 2019, doi: 10.1038/s41467-019-12426-9.
- [7] C. Horodyckid *et al.*, “Safe long-term repeated disruption of the blood-brain barrier using an implantable ultrasound device: A multiparametric study in a primate model,” *Journal of Neurosurgery*, 2017, doi: 10.3171/2016.3.JNS151635.
- [8] A. N. Pouliopoulos, S. Y. Wu, M. T. Burgess, M. E. Karakatsani, H. A. S. Kamimura, and E. E. Konofagou, “A Clinical System for Non-invasive Blood–Brain Barrier Opening Using a Neuronavigation-Guided Single-Element Focused Ultrasound Transducer,” *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2020, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.09.010.
- [9] G. Maimbourg, A. Houdouin, T. Deffieux, M. Tanter, and J. F. Aubry, “3D-printed adaptive acoustic lens as a disruptive technology for transcranial ultrasound therapy using single-element transducers,” *Physics in Medicine and Biology*, 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aaa037.
- [10] K. Melde, A. G. Mark, T. Qiu, and P. Fischer, “Holograms for acoustics,” *Nature*, 2016, doi: 10.1038/nature19755.
- [11] G. Maimbourg, A. Houdouin, T. Deffieux, M. Tanter, and J. F. Aubry, “Steering capabilities of an acoustic lens for transcranial therapy: Numerical and experimental studies,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 67, no. 1, 2020, doi: 10.1109/TBME.2019.2907556.
- [12] S. Jiménez-Gambín, N. Jiménez, J. M. Benlloch, and F. Camarena, “Holograms to Focus Arbitrary Ultrasonic Fields through the Skull,” *Physical Review Applied*, vol. 12, no. 1, 2019, doi: 10.1103/PhysRevApplied.12.014016.
- [13] S. E. Setti, H. C. Hunsberger, and M. N. Reed, “Alterations in hippocampal activity and Alzheimer’s disease,” *Translational Issues in Psychological Science*, vol. 3, no. 4, 2017, doi: 10.1037/tps0000124.
- [14] A. Ciesielska *et al.*, “Depletion of AADC activity in caudate nucleus and putamen of Parkinson’s disease patients; Implications for ongoing AAV2-AADC gene therapy trial,” *PLoS ONE*, vol. 12, no. 2, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0169965.
- [15] T. D. Mast, “Empirical relationships between acoustic parameters in human soft tissues,” *Acoustic Research Letters Online*, 2000, doi: 10.1121/1.1336896.
- [16] U. Schneider, E. Pedroni, and A. Lomax, “The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning,” *Physics in Medicine and Biology*, 1996, doi: 10.1088/0031-9155/41/1/009.

- [17] R. S. C. Cobbold, "Foundations of Biomedical Ultrasound," *Oxford University Press*, 2007.
- [18] P. A. Yushkevich *et al.*, "User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability," *NeuroImage*, 2006, doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.015.
- [19] B. E. Treeby and B. T. Cox, "k-Wave: MATLAB toolbox for the simulation and reconstruction of photoacoustic wave fields," *Journal of Biomedical Optics*, vol. 15, no. 2, 2010, doi: 10.1117/1.3360308.
- [20] B. E. Treeby, J. Jaros, A. P. Rendell, and B. T. Cox, "Modeling nonlinear ultrasound propagation in heterogeneous media with power law absorption using a k-space pseudospectral method," *The Journal of the Acoustical Society of America*, 2012, doi: 10.1121/1.4712021.



Envíese a: **Revista Española de Acústica - SEA**
e-mail: secretaria@sea-acustica.es
<http://www.sea-acustica.es>

Estoy interesado en:

- **ASOCIARME A LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ACÚSTICA**
- **SUSCRIBIRME A LA REVISTA DE ACÚSTICA**

Apellidos: _____ Nombre: _____

Dirección para correspondencia: _____

C.P.: _____ Ciudad: _____ Provincia: _____

Tel.: _____ Fax: _____ e-mail: _____

Centro de trabajo: _____

Puesto de trabajo: _____

Dirección: _____

C.P.: _____ Ciudad: _____ Provincia: _____

Tel.: _____ Fax: _____ e-mail: _____