XIII Congresso Ibérico de Acústica
55º Congreso Español de Acústica
TECNIACÚSTICA 2024
Faro, 11 a 13 setembro 2024

OPTIMIZACIÓN DEL POISICIONAMIENTO DE TRANSDUCTORES DE ULTRASONIDOS SOBRE LA VENTANA DEL HUESO TEMPORAL

Alba Eroles-Simó[1], Diana Andrés[1], Alicia Carrión[1], Juan J. Rodríguez-García[1], José L. Alonso-Ramos[1], José A. Pineda-Pardo[2], Noé Jiménez[1], Francisco Camarena[1]

[1] Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular (i3M), Universitat Politècnica de València (UPV) – Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Camino de Vera S/N, 46022 València, Spain
[2] HM CINAC (Centro Integral de Neurociencias Abarca Campal), Hospital Universitario HM Puerta del Sur, HM Hospitales, Madrid, 28938, Spain
aerosim@i3m.upv.es

Resumen
Para minimizar el efecto de las aberraciones introducidas por el cráneo en aplicaciones de terapia ultrasónica transcraneal se propone la focalización a través de la ventana del hueso temporal, explotando su morfología plana y espesor reducido. En este trabajo se plantea un método de optimización para el posicionamiento del sistema transductor y lente holográfica a partir de la articulación temporomandibular. Para un transductor plano de 65 mm de apertura y 650 kHz de frecuencia central, se consideran dos posibles orientaciones, normal al cráneo y normal a la piel. En un estudio sobre 12 pacientes se observa un incremento de la presión acústica en el foco del 2.47% y una reducción de la presión remanente en el cráneo del 3.15% cuando se establece una incidencia normal a la piel respecto al cráneo. Este algoritmo de posicionamiento automático junto al adecuado sistema de acoplamiento mecánico representa una valiosa herramienta para el posicionamiento de transductores de ultrasonidos a través del cráneo.

Palabras clave: ultrasonidos terapéuticos, ultrasonidos transcraneales, neuromodulación, hologramas acústicos, ventana transtemporal.

Abstract
To minimise the effect of aberrations introduced by the skull in transcranial ultrasound therapy applications, targeting through the temporal bone window is proposed, exploiting its flat morphology and reduced thickness. In this work, an optimisation method for positioning the system transducer and holographic lens respect to the temporomandibular joint is proposed. For a flat transducer of 65 mm aperture and 650 kHz centre frequency, two possible orientations are considered, normal to the skull and normal to the skin. In a study on 12 patients, a 2.47% increase of the acoustic pressure at the focus and a 3.15% reduction of the remaining pressure in the skull is observed when defining a normal incidence to the skin with respect to the skull. This automatic positioning algorithm together with the appropriate mechanical coupling system represents a valuable tool for positioning ultrasound transducers through the skull.

Keywords: therapeutic ultrasound, transcranial ultrasound, neuromodulation, acoustic holograms, transtemporal window.

PACS nº: 43.60.Sx, 43.66.Qp, 43.80.Sh.

1 Introducción

La terapia por ultrasonidos es una modalidad emergente en el tratamiento de enfermedades que afectan al sistema nervioso central. Representa una técnica mínimamente invasiva, con una alta resolución espacial que permite focalizar incluso sobre las estructuras más internas del cerebro [1-4]. Los tratamientos térmicos pueden ser monitorizados en tiempo real con termometría mediante imágenes de resonancia magnética (MRI) [1,2]. Podemos clasificar las modalidades terapéuticas de ultrasonidos en dos tipos, por un lado, los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU), como los usados en ablación térmica, y, por otro lado, los ultrasonidos focalizados de baja intensidad (LIFU), como los usados en neuromodulación o en aplicaciones de administración localizada de fármacos mediante la apertura de la barrera hematoencefálica (BBB) [1-4]. Los efectos biológicos producidos dependen de los parámetros de sonificación elegidos: frecuencia central del transductor, frecuencia de repetición de los pulsos, ciclo de trabajo, tiempo de sonificación e intensidad [1-4].

La focalización de los ultrasonidos sobre las estructuras de interés situadas dentro del cerebro debe ser muy precisa. Sin embargo, el cráneo tiene una elevada impedancia acústica y un espesor heterogéneo, y comúnmente aparecen aberraciones y un alto grado de desfocalización en el haz debido a los fuertes efectos de dispersión, reflexión, refracción y atenuación [2-4]. La principal manera de corregir estos efectos es el uso de transductores multielemento (phased arrays) [5-7]. Estos sistemas compensan las aberraciones introducidas por el cráneo, variando electrónicamente la amplitud y la fase en cada uno de los elementos de forma individual, lo que también permite mover y ajustar el foco en tiempo real. Alternativamente, se ha propuesto el uso de lentes correctoras [8] y de hologramas acústicos [9,10]. Estos son elementos pasivos, comúnmente impresos en 3D, que se sitúan entre la superficie de transductores monoelemento y el cráneo y modulan localmente la fase del haz de ultrasonidos [9]. Son utilizados para corregir las aberraciones introducidas por el cráneo y conformar el haz para que focalice sobre las estructuras deseadas [10-13].

Como aspecto complementario, que ayude a aumentar la focalización y reducir las aberraciones, se busca optimizar el posicionamiento del transductor con respecto al cráneo del paciente. En los últimos años, se han desarrollado diferentes líneas de investigación que aprovechan las características anatómicas y morfológicas del cráneo. Algunos estudios han evaluado como la heterogeneidad del cráneo modifica la propagación de los ultrasonidos [14]. Otros proponen la modelización del cráneo teniendo en cuenta tanto la forma, como las propiedades acústicas de las posibles zonas sobre las que realizar el tratamiento, ya que, la porosidad de los huesos afecta a la transmisión de los ultrasonidos [15]. También se han estudiado los resultados obtenidos en la focalización del haz tras la maximización del coeficiente de transmisión [16], o en la situación de incidencia normal del haz sobre el cráneo y sobre la diana terapéutica [12,17], así como la minimización del coeficiente de reflexión [18] o la maximización de la relación entre la fase relativa de la onda y su transmisibilidad [19].
Siguiendo con esta línea de trabajo, al localizar el transductor sobre las zonas de mínimo espesor del cráneo se reduce la energía acústica absorbida. De acuerdo con otros trabajos previos [12], se establece la ventana del hueso temporal como una buena superficie sobre la que transmitir la onda acústica. Además, su morfología plana permite situar el transductor de manera que su orientación sea normal respecto de la superficie de incidencia. Se ha demostrado que al favorecer la alineación entre el transductor y la diana terapéutica [12], y definir la orientación del transductor normal a la superficie del cráneo [17], la atenuación se minimiza, consiguiendo una mayor presión sobre el punto de focalización.

En este trabajo se propone un algoritmo iterativo que automatiza el posicionamiento del transductor sobre la ventana del hueso temporal, optimizando su localización y orientación, tomando como punto de referencia anatómico la articulación temporomandibular (ATM). Este emplazamiento automático no

solo contribuye a la óptima sonificación de la estructura cerebral correspondiente, sino que además permite la generalización y reproducibilidad del procedimiento para cualquier paciente.

2 Materiales y métodos

En este trabajo se ha colaborado con el hospital HM Centro Integral de Neurociencias Abarca Campal de Madrid (HM CINAC), quienes han facilitado las imágenes de tomografía computarizada (CT) y de resonancia magnética (MRI) de 12 pacientes anonimizados. La estructura neurológica objetivo es el putamen posterior, segmentada para uno de los pacientes. El corregistro de las imágenes y la segmentación para el resto de los pacientes se ha realizado empleando el software 3DSlicer [20]. A partir de las imágenes CT y la relación lineal entre los valores de atenuación de los rayos X se ha obtenido la velocidad del sonido y densidad de los tejidos duros y blandos [21,22] para todos los pacientes analizados. Los valores medios obtenidos se muestran en la Tabla 1.

Para la aplicación de la terapia ultrasónica se ha empleado un transductor circular plano, con un diámetro de 65 mm, excitado a una frecuencia central de 650 kHz. Se considera que el cráneo, los tejidos blandos y el transductor están sumergidos en agua a una temperatura de 37 ºC, cuyas propiedades acústicas se caracterizan en la Tabla 1 [23,24]. En las secciones 2.1 y 2.2 se describen los procesos de posicionamiento y orientación, respectivamente. En la sección 2.3 se describe el procedimiento y las simulaciones numéricas realizadas para el diseño y evaluación de las lentes holográficas analizadas.

Tabla 1. Valores medios de la velocidad del sonido, la densidad y el coeficiente de atenuación para los 12 pacientes analizados. Los coeficientes de atenuación empleados han sido obtenidos de la literatura, considerando el exponente y = 1.3 [23-25].

	Velocidad del sonido (m/s)	Densidad (kg/m^3)	Coeficiente de atenuación ($dB/(cm \cdot MHz^y)$)
Hueso	2227.80	1640.27	9.12
Tejido Blando	1556.35	1040.79	0.76
Agua	1523.93	993.33	$1.03 \cdot 10^{-3}$

2.1 Optimización del posicionamiento

En el estudio del posicionamiento del transductor sobre la ventana del hueso temporal se explota su morfología plana y su reducido espesor. Ambas características la convierten en una zona adecuada para la incidencia de los ultrasonidos.

El empleo de valores umbral es habitual sobre las imágenes CT, permite generar máscaras binarias que identifican, por un lado, el cráneo y, por otro lado, los tejidos blandos de la cabeza como la piel y el cerebro. Al analizar la máscara del cráneo desde la vista sagital, se observa una zona de mínimo espesor correspondiente a la ventana del hueso temporal. Igualmente, se ha identificado un máximo local de espesor que corresponde a la unión entre la mandíbula y la parte lateral de la cabeza, concretamente la parte inferior del hueso temporal, definido como la articulación temporomandibular (ATM). El método de optimización propuesto para la localización del transductor toma como punto de referencia la ATM. En una primera aproximación a la posición óptima del transductor se coloca su centro 32.5 mm, radio del transductor, por encima de la ATM, véase la Fig. 1 (b).

A continuación, mediante un proceso iterativo se busca minimizar el espesor del cráneo visto por la superficie del transductor. Partiendo de la localización del transductor definida respecto la ATM, se obtienen las coordenadas del punto de máximo espesor del cráneo en la vista del transductor. Según su ubicación en los cuadrantes, véase Fig. 2 (b), se realiza la correspondiente translación. Mientras haya una reducción en el máximo de espesor se continúa con el movimiento de translación. Se establece como criterio de parada el hecho de encontrar un incremento en el espesor. En ese caso, se evalúa el cuadrante del nuevo espesor en la vista del transductor. Si está en el mismo cuadrante se sigue aplicando la translación, sin embargo, si el nuevo máximo está en un cuadrante diferente, se habrá conseguido que el transductor se encuentre en la posición óptima de mínimo espesor. El diagrama de flujo de este algoritmo aparece descrito en la Fig. 2 (a). Así mismo, la dirección de las translaciones en función del cuadrante donde se encuentre el punto de máximo espesor está descrita en la Fig. 2 (b).

Para el paciente #2, el proceso de colocación del transductor con respecto la ATM, está descrito en la Fig. 1. En la posición inicial (círculo rojo en Fig. 1 (a) y Fig. 1 (b)), el punto de máximo espesor es de 53.78 mm, con un espesor medio de (5.7 ± 6.3) mm. Tras la optimización (círculo verde en Fig. 1 (a) y Fig. 1 (c)), el espesor medio es de (4.2 ± 3.1) mm. La minimización del espesor en la vista del transductor tras aplicación del algoritmo indica que la posición del transductor sobre la ventana del hueso temporal ha sido optimizada.

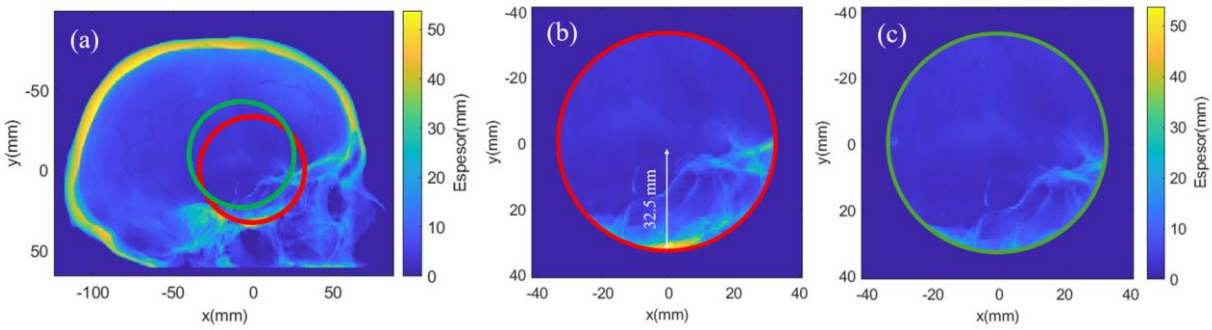


Figura 1. (a) Vista sagital del espesor del cráneo, el círculo rojo indica la posición inicial del transductor y el verde la posición final tras el proceso de optimización para el paciente #2. (b) Espesor del cráneo visto por el transductor en la posición inicial colocado respecto la ATM. (c) Espesor de cráneo visto por el transductor tras la optimización del posicionamiento.

2.2 Optimización de la orientación

A continuación, se ha optimizado la orientación del transductor con respecto la superficie de análisis, considerándose dos situaciones posibles, incidencia normal al cráneo y normal a la piel. En primer lugar, se han obtenido las coordenadas de los puntos que definen la superficie de interés, piel o hueso, vistas desde el transductor. Sin embargo, para el análisis de la orientación y con el fin de evitar distancias atípicas, se han filtrado aquellos píxeles cuya frecuencia de aparición es inferior a un 1/6 de la distancia más común. Sobre estos datos, se han obtenido las coordenadas de los puntos a mayor y menor distancia medidos desde el plano del transductor. A continuación, se ha realizado un ajuste de la orientación en dos pasos, en la vista axial y coronal. Partiendo de la parametrización mediante una recta en cada una de las vistas, véase las Fig. 3 (a) y Fig. 3 (b), se ha calculado la diferencia angular respecto al transductor, cuyo vector normal está definido en el eje z. De esta manera, se han obtenido los ángulos de rotación necesarios para modificar la orientación relativa entre ambas estructuras, la superficie analizada y el transductor. Una vez optimizada la orientación, se ha acercado la cabeza del paciente respecto al transductor para facilitar la transmisión de la señal de ultrasonidos entre los diferentes medios.

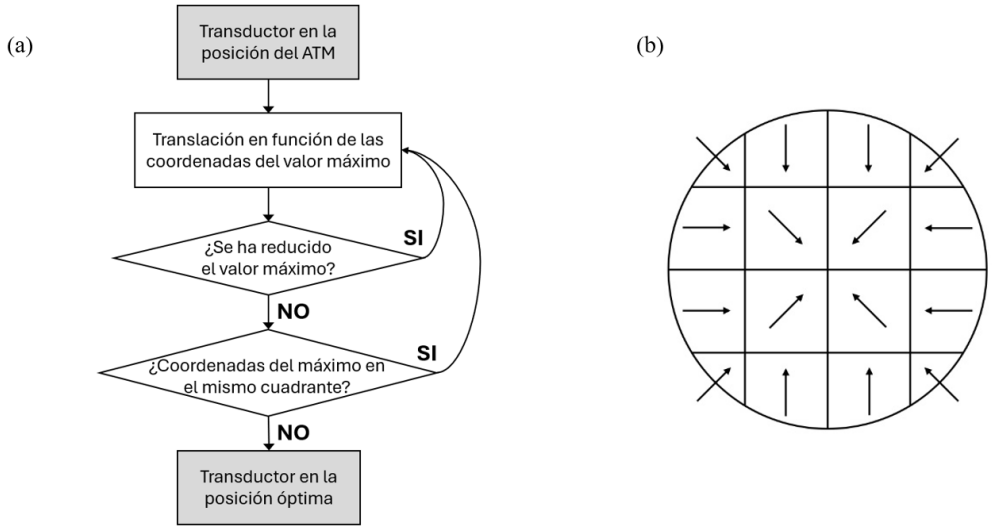


Figura 2. (a) Diagrama de flujo del algoritmo iterativo para la optimización del espesor del cráneo visto por el transductor. (b) Representación de las translaciones en función de las coordenadas del punto de máximo espesor del cráneo en cada iteración.

Para el paciente #2, en la Fig. 3 (a) se determina un ángulo de rotación en el plano XZ de -9.68º (recta roja) y de -12.68º (recta verde) con respecto al plano definido por el transductor (recta blanca discontinua) para la incidencia normal al cráneo y a la piel, respectivamente. De igual manera, en la Fig. 3 (b), el ángulo de rotación en el plano YZ es de -2.60º (recta roja) y -11.21º (recta verde), para cada incidencia, respectivamente. En las Fig. 3 (c) y Fig. 3 (d) se observa el posicionamiento optimizado sobre la ventana temporal con incidencia normal al cráneo para el plano axial y coronal, respectivamente, tras las correspondientes rotaciones. Análogamente, se muestran los resultados obtenidos con incidencia normal a la piel en las Fig. 3 (e) y Fig. 3 (f).

2.3 Simulaciones acústicas en el dominio temporal y fabricación de la lente holográfica

Para el estudio del campo acústico se han realizado una serie de simulaciones acústicas en el dominio temporal empleando el paquete k-Wave de MATLAB [23,24], el cual implementa un método pseudoespectral en el espacio *k* que permite modelar la propagación de ultrasonidos en medios heterogéneos teniendo en cuenta la atenuación de los tejidos biológicos. El espacio de trabajo definido corresponde a un medio homogéneo, el agua, empleando una malla cúbica uniforme con una resolución de $\lambda/6$, siendo λ = 2.3 mm la longitud de onda a la frecuencia de trabajo, 650 kHz, en el agua. En este medio se posiciona la cabeza definida de acuerdo con sus propiedades acústicas (velocidad, densidad y atenuación) descritas en la Tabla 1, y de acuerdo con la orientación bajo estudio.

La lente holográfica se diseña mediante una primera simulación con el tiempo invertido o *backward*. Se define una fuente virtual situada en el centro de masas de la estructura terapéutica segmentada, el putamen posterior derecho. La fuente virtual emite un tren de pulsos sinusoidales de 100 ciclos a la frecuencia de trabajo del transductor, en este caso, 650 kHz. El campo acústico se mide en un tiempo de simulación correspondiente al tiempo necesario para que la onda recorra el doble del tamaño del mallado en la dirección de emisión del transductor en agua. De esta manera, se trabaja en una situación régimen estacionario. El frente de ondas producido sufre una distorsión al pasar a través del medio definido por el cráneo debido a las diferencias entre los valores de velocidad del sonido y densidad, así como del coeficiente de atenuación. La información correspondiente a la fase del frente de ondas es extraída a

partir de la Transformada de Fourier a la frecuencia de trabajo. Se registra en un plano de las mismas dimensiones que el transductor, 65 mm de diámetro, situado a una distancia *d* y paralelo a este, el plano holográfico. Esta es la información que se codifica a través de la lente holográfica mediante el coeficiente de transmisión de cada uno de sus píxeles.

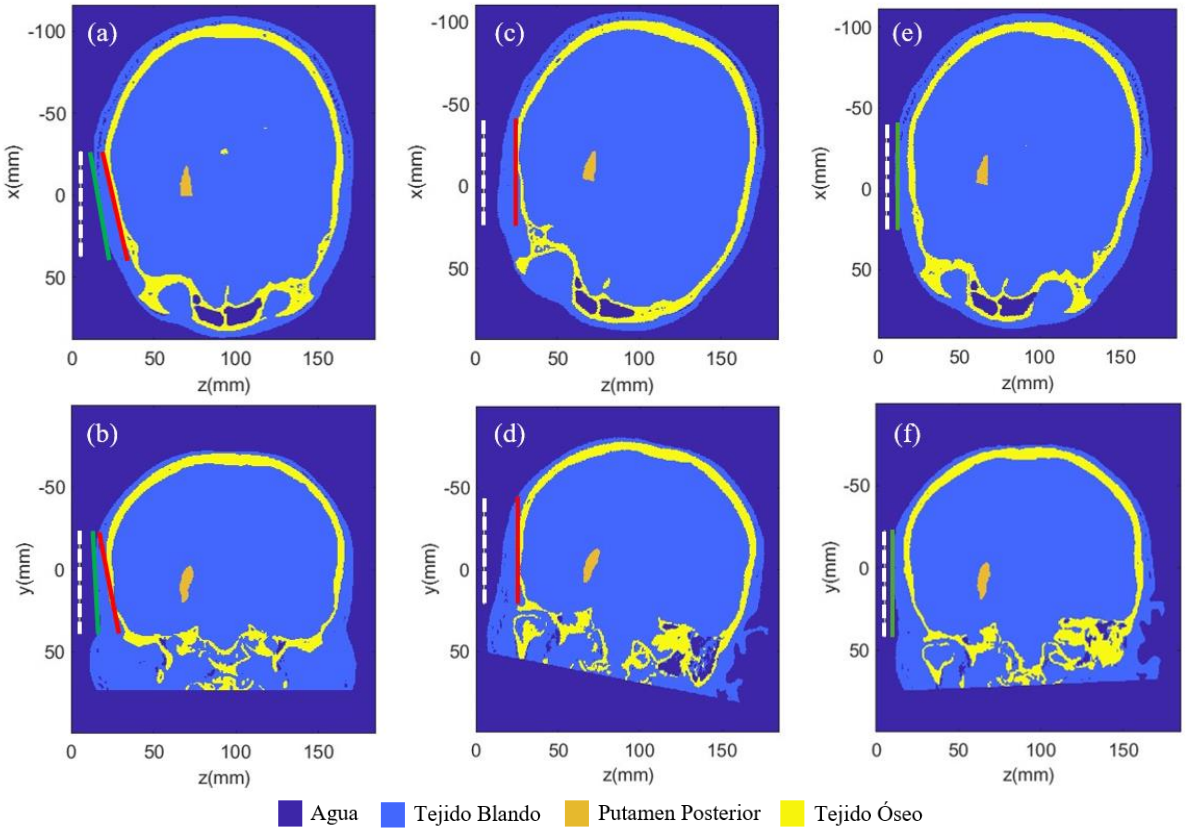


Figura 3. Definición de las máscaras binarias del tejido óseo (amarillo), el tejido blando (azul claro) y la diana terapéutica, putamen posterior (naranja), sumergidas en agua (azul oscuro) para el paciente #2. (a) y (b) Posicionamiento inicial, la recta blanca discontinua indica la orientación del transductor. Las rectas rojas indican el ajuste realizado en cada vista para la incidencia normal al cráneo. Las rectas verdes indican el correspondiente ajuste para la incidencia normal a la piel. (c) y (d) Orientación final para la incidencia normal al cráneo en el plano XZ y YZ, respectivamente. (e) y (f) Orientación final respecto a la piel en el plano XZ y YZ, respectivamente.

La superficie del plano holográfico se divide en píxeles, cada uno de los cuales tiene una altura asociada que depende del perfil de fase que haya registrado. Asumimos que los píxeles vibran longitudinalmente en la aproximación de lente fina, por lo que su coeficiente de transmisión viene dado por [11-13]:

$$T(x,y)=\frac{2Z_n e^{-ik_0(d-h)}}{2Z_n\cos(k_L h)+i\left(Z_n^2+1\right)\sin(k_L h)}, \tag{1}$$

siendo $Z_n = Z_0/Z_L$ la impedancia normalizada, $Z_0 = \rho_0 c_0$ y $Z_L = \rho_L c_L$, las impedancias del agua y del material con el que se fabrica la lente, respectivamente, y, $k_0 = \omega/c_0$ y $k_L = \omega/c_L$ los números de onda del agua y la lente.

Mediante la evaluación numérica de la Ec. (1) se obtienen los coeficientes de transmisión asociados para cada píxel de altura *h*. Por interpolación entre el complejo conjugado de la fase del frente de ondas registrada en el plano holográfico, que tiene en cuenta la inversión temporal de la onda en el dominio frecuencial, y la fase obtenida teóricamente, se determina la altura del píxel $h(x, y)$. De esta manera, se obtiene la distribución de alturas de la lente holográfica que permite la corrección de las aberraciones introducidas por el cráneo y la focalización del haz sobre el putamen posterior. En la Fig. 4 (a) y Fig. 4 (d) se muestran las distribuciones de fases registradas en el plano holográfico para la incidencia normal al cráneo y a la piel, respectivamente.

En el modelo numérico se han considerado las propiedades acústicas del material con el que se fabrica la lente, una resina fotoreactiva Clear (Formlabs, USA): velocidad del sonido, c_L = 2599.31 m/s y densidad ρ_L = 1185.78 kg/m^3. El valor de la absorción se ha fijado en α = 3.13 dB/(cm·MHz^y) a 650 kHz, siendo y = 1.3, de acuerdo con los valores reportados para fotopolímeros de similares características [9].

A continuación, se realiza una segunda simulación acústica hacia adelante o *forward*, en la que la misma onda es emitida desde el transductor definido anteriormente. La onda pasa a través de la lente holográfica que la modula en fase. Se registran los datos del campo acústico de presión máxima en el tamaño completo del mallado definido.

3 Resultados

Tras la modelización del haz mediante el uso de lentes holográficas, se analiza la focalización del campo acústico resultante. Para el conjunto de los 12 pacientes, la presión máxima medida en el foco es de (5.66 ± 0.70) p/p$_0$ y (5.80 ± 0.61) p/p$_0$, con incidencia normal al cráneo y a la piel, respectivamente, siendo p la presión medida y p$_0$ la presión en la superficie del transductor. El caso concreto del paciente #11 se muestra en las Fig. 4 (b) y Fig. 4 (c) el campo medido al considerar la incidencia normal sobre el cráneo, y en las Fig. 4 (e) y Fig. 4 (f), la focalización resultante en incidencia normal a la piel. La presión máxima medida en el foco es de 6.55 p/p$_0$ y de 6.79 p/p$_0$, respectivamente.

Existe una desviación entre el punto de máxima presión y el punto de definición de la fuente virtual en el eje de propagación de los ultrasonidos, debida a la aproximación de lente fina asumida para la generación de la lente holográfica. Ésta hace que la focalización del haz tenga lugar más cerca del transductor, a una distancia respecto a la definición de la fuente virtual de (3.6 ± 1.7) mm y (3.9 ± 1.2) mm, en incidencia normal al cráneo y a la piel, respectivamente. Para las coordenadas en los ejes ortogonales la desviación es mucho menor, (0.03 ± 0.20) mm y (0.10 ± 0.18) mm, en incidencia normal al cráneo, y de (0.10 ± 0.18) mm y (0.13 ± 0.19) mm en incidencia normal a la piel, respectivamente. El foco, definido a -6dB de la presión máxima, presenta valores de FWHM (Full With at Half Maximum) para los cortes axial y laterales de (29.3 ± 4.4) mm, (3.67 ± 0.35) mm y (3.74 ± 0.51) mm en incidencia normal al cráneo, y (26.5 ± 3.8) mm, (3.48 ± 0.31) mm y (3.54 ± 0.39) mm en incidencia normal a la piel, respectivamente. En cuanto a la presión media medida en el foco para cada orientación es de (3.69 ± 0.47) p/p$_0$ y (3.78 ± 0.42) p/p$_0$, respectivamente. La presión media depositada sobre el resto del tejido blando que conforma la cabeza, fuera del foco, es de (0.320 ± 0.014) p/p$_0$ y (0.317 ± 0.019) p/p$_0$, respectivamente.

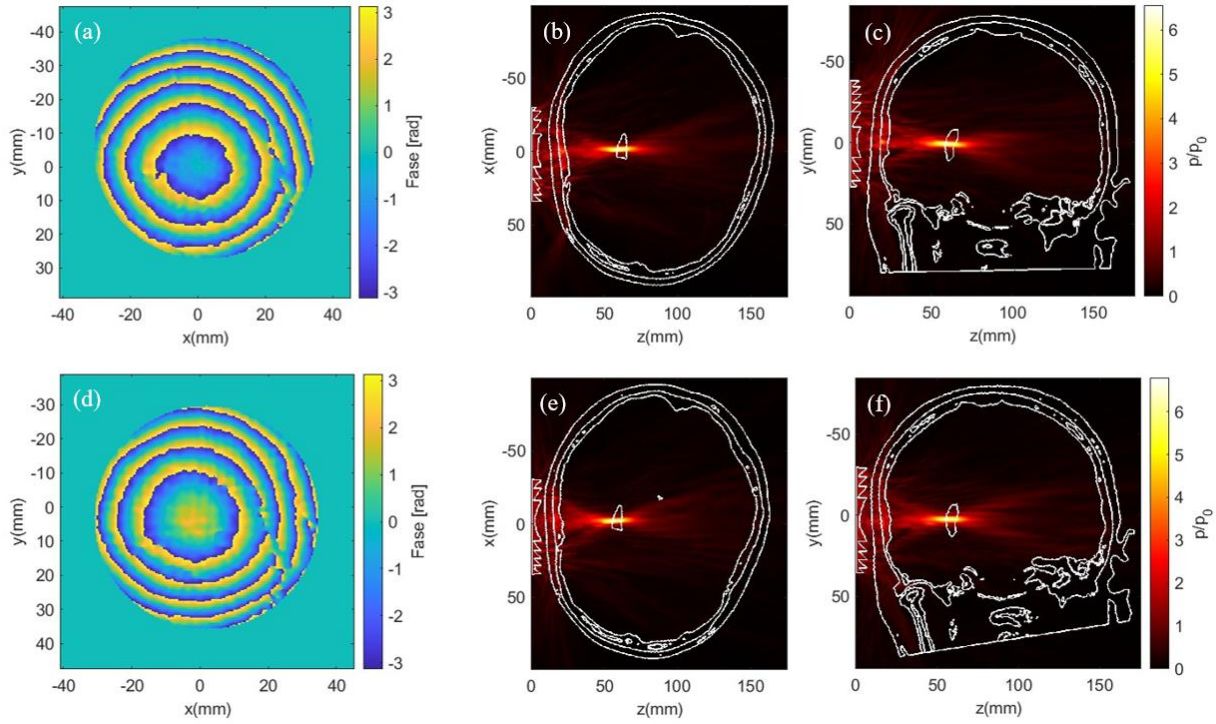


Figura 4. (a) y (d) Representación de la distribución de fase del frente de ondas procedente de la fuente virtual registrado en el plano holográfico para la incidencia normal al cráneo y a la piel, respectivamente, para el paciente #11. Distribución de la amplitud del campo acústico de presión para la incidencia normal al cráneo en (b) el plano XZ y (c) el plano YZ. Para la incidencia normal a la piel en (e) el plano XZ y (f) el plano YZ.

La búsqueda exhaustiva de la óptima posición del transductor respecto la ventana del hueso temporal pretende reducir al máximo el espesor de tejido óseo que puede absorber presión acústica, y, por tanto, aumentar su temperatura. El valor máximo de presión registrada sobre el cráneo es de (4.45 ± 0.60) p/p_0 y (4.31 ± 0.48) p/p_0, con incidencia normal al cráneo y a la piel, respectivamente. En el área vista por el transductor, la presión media depositada sobre el cráneo es de (0.821 ± 0.092) p/p_0 con incidencia normal al cráneo, y de (0.804 ± 0.089) p/p_0 con incidencia normal a la piel.

En este estudio, trabajando a una frecuencia central en el transductor de 650 kHz, las lentes holográficas se han utilizado para focalizar sobre el putamen posterior derecho. Esta estructura cerebral tiene un volumen medio de (1280 ± 200) mm^3. En media se ha sonificado un (7.5 ± 2.2) % y un (6.2 ± 1.0) % del volumen total de la diana terapéutica al emplear una incidencia normal al cráneo y a la piel, respectivamente. El volumen del foco restante, que es depositado en el tejido blando fuera de la diana terapéutica es del (72.5 ± 3.0) % y (71.4 ± 3.1) %, respectivamente.

Al comparar los resultados obtenidos en cada una de las incidencias, se observa un incremento en la presión máxima en el foco del 2.47% en el caso de la incidencia normal a la piel con respecto a la normal al cráneo. Igualmente, se produce un aumento en la presión media en el foco del 2.71%. En cuanto a la presión depositada en el cráneo se observa que la optimización con respecto a la piel consigue una reducción de la presión máxima del 3.15% con respecto a la incidencia normal respecto al cráneo y una reducción de la presión media en la vista del transductor del 2.07%. Análogamente, la reducción de la presión media depositada sobre el tejido blando es del 0.94% en favor de la incidencia normal a la piel. Sin embargo, una vez optimizada la posición del transductor sobre la ventana del hueso temporal, la diferencia entre los resultados obtenidos para cada una de las orientaciones no resulta significativa.

4 Conclusiones

En este trabajo se ha desarrollado un método de optimización para el posicionamiento de los transductores de ultrasonidos sobre la ventana del hueso temporal. Aprovechando las características morfológicas y anatómicas, se ha buscado localizar el transductor sobre la zona de mínimo espesor mediante un código iterativo, el cual toma como punto de referencia la articulación temporomandibular. En cuanto a la orientación, se ha considerado la incidencia de los ultrasonidos de forma normal al cráneo y a la piel, modificando la orientación del transductor de forma automática. De esta manera, se ha conseguido generalizar el procedimiento para que pueda ser aplicado sobre un conjunto de 12 pacientes anonimizados.

Se han realizado las simulaciones correspondientes a la focalización del haz de ultrasonidos sobre el putamen posterior como diana terapéutica. Al analizar los resultados obtenidos según la orientación del transductor, se ha observado una mayor presión acústica en el foco con respecto a la depositada sobre el cráneo. La ratio de presión máxima entre el cráneo y el foco es de (0.81 ± 0.22) y (0.75 ± 0.11) en la incidencia normal al cráneo y a la piel, respectivamente. Aunque las diferencias entre ambas incidencias no sean estadísticamente significativas, se observa cómo al minimizar la absorción en el cráneo, se aumenta la presión sobre el foco. Ante esta situación, se esperaría evitar un posible aumento de la temperatura que afecte al resto de los tejidos biológicos.

Al trabajar en la configuración normal a la piel, se favorece el acople mecánico del transductor respecto a la anatomía de la cabeza, manteniendo unos valores de presión equivalentes a la configuración que incide normal al cráneo. Se genera, de esta manera, una situación más favorable de cara a la construcción de un futuro dispositivo para el tratamiento de enfermedades neurológicas. Este podría incluso implementarse de manera robotizada, lo cual permitiría reducir los errores en el posicionamiento.

Se propone continuar con la optimización del posicionamiento teniendo en cuenta la anatomía de la oreja, ya que puede estar presente en la zona de incidencia considerada. De igual manera, se plantea la continuación de este estudio incorporando el análisis térmico. Para ello, se planifica la realización de una serie de simulaciones térmicas donde se fije un protocolo de sonificación que permita la neuromodulación, y el cual incorpore la perfusión de la sangre en los medios caracterizados para obtener los resultados más realistas posibles. En la misma línea, buscando reducir la presión depositada fuera de la diana terapéutica y aumentando el tamaño del foco obtenido para cubrir un volumen mayor de la diana terapéutica, se plantea la posibilidad de utilizar dos transductores, de las mismas características, situados en la ventana del hueso temporal a ambos lados de la cabeza. Finalmente, como futura línea de investigación, se propone la realización de un experimento *ex-vivo* donde además de verificar los resultados de las simulaciones a nivel de presión sobre el foco y el cráneo, se midan los resultados térmicos y se pueda evaluar la funcionalidad del acople del prototipo desarrollado, así como su viabilidad para uso clínico.

Agradecimientos

Esta investigación ha sido apoyada por la Generalitat Valenciana a través de las subvenciones “Programa Investigo, Mecanismo de Recuperación y Resiliencia” con referencia INVEST/2022/171, y las subvenciones EDGJID/2021/189, INNEST/2022/345 y CIAICO/2023/052. Esta investigación ha sido financiada por el Minsterio Español de Ciencia e Innovación y el Ministerio de Universidades con las ayudas RYC2021-034920-I, FPU19/00601 por la Agencia Estatal de Investigación PID2022-142719OB-C21 y CNS2023-145707 financiadas por MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y por el FSE+.

Referencias

[1] Kubanek, J. (2018). Neuromodulation with transcranial focused ultrasound. *Neurosurgical Focus*. Vol. 44 (2).

[2] Fomenko, A. & Lozano, A.M. (2019). Neuromodulation and ablation with focused ultrasound – toward the future of noninvasive brain therapy. *Neural Regeneration Research*, Vol. 14 (9), pp. 1509-1510.

[3] Arulpragasam, R., Wout-Frank, M., Barredo, J., Faucher, C., Greenerg, B. & Philip, N. (2022). Low Intensity Focused Ultrasound for Non-invasive and Reversible Deep Brain in Neuromodulation – A Paradigm Shift in Psychiatric Research. *Frontiers in Psychiatry*, Vol. 13.

[4] Lee, K., Park, T.Y., Lee, W. & Kim, H. (2024). A review of functional neuromodulation in humans using low-intensity transcranial focused ultrasound. *Biomedical Engineering Letters*, Vol. 14, pp.407-438.

[5] Clement, G.T. & Hynynen, K. (2002). A non-invasive method for focusing ultrasound through the human skull. *Physics in Medicine & Biology*. Vol. 47 (8), pp. 1219-1236.

[6] Hertzberg, Y. & Navon, G. (2011). Bypassing absorbing objects in focused ultrasound using computer generated holographic technique. *Medical Physics*. Vol. 38 (12), pp. 6407-15.

[7] Elias, J., Huss, D., Voss, T., Loomba, J., Khaled, M. Zadicaro, E., Frysinger, R.C., Sperling, S.A., Wylie, S., Monteith, S.J., Druzgal, J., Shah, B.B., Harrison, M. & Wintermark, M. (2013). A pilot Study of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 369 (7), pp. 640-8.

[8] Maimbourg, G., Houdouin, A., Deffieux, T., Tanter M. & Aubry, J.F. (2018) 3D-printed adaptative lens as a disruptive technology for transcranial ultrasound therapy using single-element transducers. *Physics in Medicine & Biology*. Vol. 63 (2).

[9] Melde, K., Mark, A.G., Qiu, T., & Fischer P. (2016). Holograms for acoustics. *Nature*. Vol. 537, pp: 518-522.

[10] Hu, Z., Yang, Y., Xu L., Hao Y. & Chen H. (2022). Binary acoustic metasurfaces for dynamic focusing of transcranial ultrasound. *Frontiers in Neurosience*. Vol. 16.

[11] Jiménez-Gambín, S., Jiménez, N., Benlloch, J.M., & Camarena, F. (2019). Holograms to Focus Arbitrary Ultrasonic Fields through the Skull. *Physical Review Applied*. Vol. 12 (1).

[12] Andrés, D., Jiménez, N., Benlloch, J.M., & Camarena, F. (2022). Numerical Study of Acoustic Holograms for Deep-Brain Targeting through the Temporal Bone Window. *Ultrasound in Medicine & Biology*. Vol. 48 (5), pp. 872-886.

[13] Andrés D., Carrión, A., Camarena, F. & Jiménez, N. (2023). Methods to design and evaluate transcranial ultrasonic lens using acoustic holography. *Physical Review Applied*. Vol. 20 (4).

[14] Jiang, C., Li, D., Xu, F., Li, Y., Liu, C. & Ta. D. (2020). Numerical Evaluation of the Influence of Skull Heterogeneity on Transcranial Ultrasonic Focusing. *Frontiers in Neurosience*, Vol. 14.

[15] Angla, C., Larrat, B., Gennisson, J. & Chatillon, S. (2022). Transcranial ultrasound simulations: A review. *Medical Physics.* Vol. 50, pp. 1051-1072.

[16] Attali, D., Tiennot, T., Shafer, M., Frouragnan, E., Sallet, J., Caskey, C., Chen, R., Darmani, G., Bubrick, E., Butler, C., Stagg, C., Klein-Flügge, M., Verhagen, L., Yoo, S., Pauly, K & Aubry, J. (2022). Three-layer model with absorption for conservative estimation of the maximum acoustic transmission

coefficient through the human skull for transcranial ultrasound stimulation. *Brian Stimulation*, Vol. 16, pp. 48-55.

[17] Singh, A., Jiménez-Gambín, S. & Konofagou, E. (2024). An all-ultrasound cranial imaging method to establish the relationship between cranial FUS incidence angle and transcranial attenuation in non-human primates in 3D. *Scientific Reports*. Vol. 14.

[18] Park, T.Y., Pahk, K.J. & Kim, H. (2019). Method to optimize the placement of a single-element transducer for transcranial focused ultrasound. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. Vol. 179.

[19] Park, T.Y., Kim, H., Park, S.H., Chang, W.S., Kim, H. & Yoon, Y. (2022). Differential evolution method to find optimal location of a single element transducer for transcranial focused ultrasound therapy. *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* Vol. 219.

[20] Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J., Finet J., Fillion-Robin J-C., Pujol S., Bauer C., Jennings D., Fennessy F., Sonka M., Buatti J., Aylward S.R., Miller J.V., Pieper S. & Kikinis R. (2012). 3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network, *Magnetic Resonance Imaging.* Vol. 30 (9), pp. 1323-1341.

[21] Schneider, U., Pedroni, E. & Lomax, A. (1996). The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Physics in Medicine & Biology*. Vol. 41 (1), p.111.

[22] Mast, T.D. (2000). Empirical relationships between acoustic parameters in human soft tissues. *Acoustics Research Letters Online*. Vol. 1 (2), pp. 37–42.

[23] Treeby, B. E. & Cox, B. T. (2010). k-Wave: MATLAB toolbox for the simulation and reconstruction of photoacoustic wave-fields. *Journal of Biomedical Optics.* Vol. 15 (2).

[24] Treeby, B. E., Jaros, J., Rendell, A. P. & Cox, B. T. (2012). 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.* Vol. 131 (6), pp. 4324-4336.

[25] Cobbold, R. S. C. (2007). *Foundations of Biomedical Ultrasound*, Oxford University Press, Oxford.