EUPHEMIA

Teil I - Kurzbericht

Zuwendungsempfänger: Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT

Förderkennzeichen: 01GQ2102

Vorhabenbezeichnung: EUPHEMIA - Entwicklung von Ultraschallwandlern zur hochpräzisen Ultraschall-Neurostimulation mittels Cross-Beam-Technologie

---

Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2022 – 31.12.2024

---

1. Aufgabenstellung und Ziele

Ultraschall (US) bietet einen vielversprechenden Ansatz zur nichtinvasiven Neurostimulation. Bei derzeit klinisch etablierten Verfahren wie der Tiefen Hirn Stimulation (DBS – Deep Brain Stimulation), wird eine Elektrode ins Hirn implantiert, mit allen damit verbundenen Risiken eines operativen Eingriffs ins Gehirn, wie Infektionen oder Blutungen.
Die Genauigkeit der Ultraschall-Stimulation ergibt sich dabei aus den Fokussiereigenschaften des Ultraschallwandlers. Während in lateraler und elevationaler Richtung (orthogonal zur Schallausbreitung) einfach Foki im sub-Millimeter Bereich erzeugt werden können, sind axiale Foki (in Schallausbreitungsrichtung) meist signifikant größer, was je nach Ausdehnung der Zielregion eine relevante Einschränkung bedeuten kann.
Der Fokus des vorliegenden Projektes ist daher die Entwicklung und Validierung von Fokussiertechnologien, mit denen bei einfacher Wandlergeometrie sich trotzdem eine sehr hohe isotrope Fokussierung erreichen lässt, wie es beispielsweise zur Stimulation kleiner Strukturen wie dem paraventricular thalamic nucleus (PVT) erforderlich ist. Um dies zu erreichen, sollen vor allem Cross-Beam Ansätze untersucht werden, bei denen mehrere 2D-Arrays genutzt werden, um einen gemeinsamen Fokus auszubilden. Darüber hinaus soll die Geometrie der einzelnen 2D Arrays im Hinblick auf die Ausbildung homogener und kleiner Foki, bei möglichst geringer Komplexität und Elementanzahl des Arrays untersucht werden. Der Fokus des Teilvorhabens ist daher die Entwicklung, Implementierung und Validierung von neuartigen Matrix-Ultraschall-Arrays, die für den Einsatz in Cross-Beam-Szenarien optimiert sind, und daher eine bisher nie dagewesene Präzision der Stimulation tief im Hirn ermöglichen.
Das Teilprojekt des IBMT umfasst drei Bereiche:

1. Simulation und Auslegung von Sparse-Matrix Arrays für die Cross-Beam Fokussierung
2. Entwicklung und Aufbau entsprechender Arrays
3. Kalibrierung und Validierung des Cross-Beam Ansatzes im Experiment

2. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Die Arbeiten am Fraunhofer IBMT basieren auf früheren Entwicklungen zu Ultraschallwandlern für die Neurostimulation. In einem Vorprojekt wurde bereits ein erster Prototyp eines 256-elementigen Ultraschall-Matrixarrays entwickelt. Dieser Wandler kann aufgrund der hohen Elementzahl jedoch nur eingeschränkt für ein Cross-Beam Setup eingesetzt werden, da in der entsprechenden Elektronik auch nur 256 Kanäle zur Verfügung stehen. Das Ziel ist es daher den Wandler so weiterzuentwickeln, dass die 256 verfügbaren Kanäle optimal für eine Cross-Beam Anordnung genutzt werden können.
In EUPHEMIA soll insbesondere die vorhandene Elektronik genutzt werden sowie die Charakterisierungs-Infrastruktur des IBMT (insb. Schallfeldmessplätze). Im ersten Arbeitspaket soll darüber hinaus ein Wandler aufgebaut werden, dessen Design sehr nah an einem beim Projektpartner Stanford verfügbaren Wandler ist.
Weitere Arbeitspakete zielen dann auf die Neuentwicklung eines Sparse Wandlers ab.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens sowie wesentliche Ergebnisse

Wie im ersten Abschnitt beschrieben kann das Vorhaben in 3 Teile gegliedert werden. Der erste Teil ist theoretischer Natur. Hier wurden Schallfeldsimulationen für verschiedene Wandlergeometrien durchgeführt, um eine ideale Konfiguration für ein Cross-Beam Setup zu identifizieren. Ganz konkret sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie verändert sich das Cross Beam Schallfeld, wenn mit zwei separaten Matrixwandlern mit je 128 Elementen fokussiert wird in Abhängigkeit des Designs des einzelnen Wandlers?
- Wie sieht eine ideale Sparse-Konfiguration aus? D.h. welche 128 Elemente aus einer Matrix von 256 sollten „aktiv“ sein, damit das resultierende Schallfeld ideal im Sinne einer scharfen Fokussierung ist.

Der zweite Teil befasst sich mit dem tatsächlichen Aufbau der Ultraschallwandler und kann wieder in zwei Etappen gegliedert werden:

- Anfänglich wurde eine 256-elementige Matrix im bekannten Design (entsprechend des in Stanford verfügbaren Wandlers) aufgebaut, damit der Projektpartner erste Erfahrungen gewinnen kann
- Im zweiten Schritt wurden optimierte Wandler gemäß der Ergebnisse der numerischen Auslesungsphase aufgebaut. Dies umfasst neben der Entwicklung der Wandler auch die entsprechende Kontaktierung sowie von Halterungen für Wandler in einer Crossbeam Anordnung

Der dritte Teil befasst sich mit der Charakterisierung der Wandler in verschiedenen Setups:

- Untersuchung der Crossbeam Fokussiereigenschaften in einfachen Messungen im Wassertank.
- Untersuchung der Fokussiereigenschaften des Ultraschallwandlers bei Fokussierung durch eine ex-vivo Kalotte.
- Untersuchung der Crossbeam Fokussiereigenschaften bei Nutzung von neu entwickelten Sparse Wandlern und Beschallung durch eine ex-vivo Kalotte.

Die wesentlichen Ergebnisse des Fraunhofer IBMT in EUPHEMIA umfassen gemäß obiger Gliederung:

- Simulationsstudie zur Auslegung optimierter Sparse Wandler
- Entwicklung eines neuen 128elementigen Sparse Matrixwandlers bei 500 kHz
- Entwicklung von Verfahren zur Fokussierung durch eine Kalotte (PAC – Phase Aberration Correction)
- Experimentelle Validierung der Cross-Beam Fokussierung

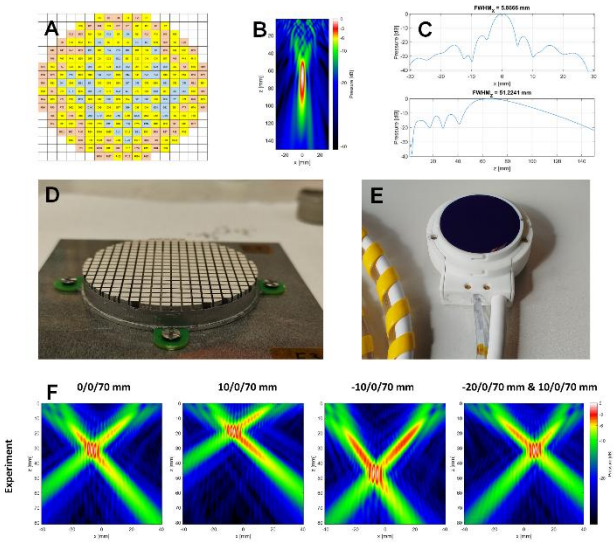


Abbildung 1: EUPHEMIA Projektergebnisse (A) Definition eines Sparse Musters. (B-C) Simuliertes Schallfeld eines definierten Sparse Musters. (D-E) Aufbau des entsprechenden Sparse Wandlers (F) gemesseses Cross-Beam Schallfeld mit dem neuartigen Sparse Wandler

4. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

In EUPHEMIA wurde primär mit dem Projektpartner Stanford University zusammengearbeitet. Die Kooperation bezog sich dabei auf:

- Gemeinsame Auslegung der neuen Generation an Matrixwandlern
- Gemeinsame Messungen in Stanford

Darüber hinaus wurde mit Prof. Bücker (Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes) im Kontext der Aufnahme von 3D CT Datensätzen zur Validierung der PAC-Verfahren an ex-vivo Kalotten zusammengearbeitet

EUPHEMIA

Teil II - Schlussbericht

1. Verwendung der Zuwendung und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele

Die Arbeitsinhalte im Projekt EUPHEMIA waren in 3 Arbeitspakete gegliedert, wovon das ersten Arbeitspaket jedoch ausschließlich von dem Projektpartner Stanford University bearbeitet wurde. Die Ergebnisse der beiden anderen APs werden im Folgenden vorgestellt.

1.1. AP1: Evaluate Crossbeam in Computational Models and Biological Tissue

Gemäß des gemeinsamen Vollantrags sowie der TVB des IBMT wurde dieses AP ausschließlich von dem Projektpartner Stanford University beschrieben und wird demnach im Folgenden nicht weiter betrachtet.

1.2. AP 2: Cross Beam Technologie

1.2.1. AP 2.1: Aufbau eines Matrix-Array-Wandlers für Cross-Beam-Versuche

Der erste Unterpunkt des zweiten Arbeitspakets befasst sich mit dem Aufbau eines Matrix Array Ultraschall Wandlers gemäß eines vorhandenen Designs. In einem Vorprojekt wurde am Fraunhofer IBMTT ein Ultraschall-Neurostimulationssystem mit 256 elektrischen Kanälen entwickelt und aufgebaut. Dieses System wurde im Rahmen einer Kooperation an die Stanford Universität geliefert, wo es für erste Versuche im Kontext der Ultraschall Neurostimulation eingesetzt und validiert wurde. Dieses System ist mit einem Matrix Array Wandler der ersten Generation, dessen aktive Apertur in 2 getrennten Unteraperturen mit je 128 Elementen aufgeteilt ist, ausgestattet. Mit dem System kann jede der beiden Subaperturen getrennt angesteuert werden, so dass prinzipiell mit 2 solchen Wandlern in einem Crossbeam Modus gearbeitet werden kann. Die Wandler sind mit 2 Kabeln kontaktiert, wobei jedes Kabel mit 128 Elementen entweder aus einem Mittelkreis in der Apertur oder aus einem äußeren Ring um diesen Mittelkreis verbunden ist. Da die Stanford University zu Projektbeginn nur einen solchen Wandler hatte und damit keine Cossbeam Messung durchführen konnte, war das Ziel des ersten Arbeitspakets einen zweiten Wandler entsprechend des vorgestellten Designs aufzubauen.

Der Aufbau eines zu dem bereits vorhandenen Wandler kompatiblen Ultraschallwandlers wurde in verschiedenen Schritten am Fraunhofer IBMT durchgeführt. Die Schritte werden im Folgenden kurz beschrieben:

- *Beschaffung der Komponenten:* Der 256-elementige Therapiewandler besteht aus einer Vielzahl von unterschiedlichen Komponenten, welche entweder am IBMT gefertigt wurden oder bspw. im Fall von PCBs bei Zulieferern gemäß Spezifikation bestellt wurden. Eine Liste aller benötigten Zukaufkomponenten wurde erstellt und entsprechend abgearbeitet.
- *Aufbau des akustischen Blocks:* Der Aufbau beginnt mit der Herstellung eines durchkontaktierten Backings. Hierfür muss ein am IBMT hergestelltes Backingmaterial mit 256 Pins zur Kontaktierung der Einzelelemente der Matrix durchkontaktiert werden. Zur Herstellung der benötigten Oberflächengüte wird das Backing plangeschliffen. Im nächsten Schritt wird die Keramik appliziert. Das akustische Sandwich aus Backing und Keramik wird auf einem Kontaktierungs-PCB aufgebracht, welche mit multi-pol Steckern zur Verbindung mit einem Kabelassembly bestückt ist.
- *Herstellung des Arrays:* Aus der Vollkeramik wird das 2D Matrix-Array in einem Sägeprozess hergestellt. Über eine Kupferfolie wird eine gemeinsame Frontelektrode aufgebracht.

- *Herstellung des Gehäuses:* Das Gehäuse sowie die Kühlkanäle, welche notwendig sind, um den Wandler auch bei hohem Duty Cycle (DC) zu betreiben, werden in einem 3D Druckprozess am IBMT hergestellt. Nach der Aufbereitung der Komponenten sind diese bereit für die Integration des akustischen Blocks in ein Wandlergehäuse.
- *Integration:* Der akustische Block wird in das Gehäuse eingeklebt. Ein Frontverguss wird realisiert und die elektrische Kontaktierung zu einem Kabelassembly wird hergestellt. Nach erster Qualitätskontrolle wird der Wandler versiegelt.
- *Charakterisierung:* Der US-Wandler wird hinsichtlich der akustischen Performance charakterisiert. Dies umfasst vor allem die Homogenität der Einzelelementantwort (Standardabweichung des Outputs von 25%), sowie deren spektrale Charakteristik.

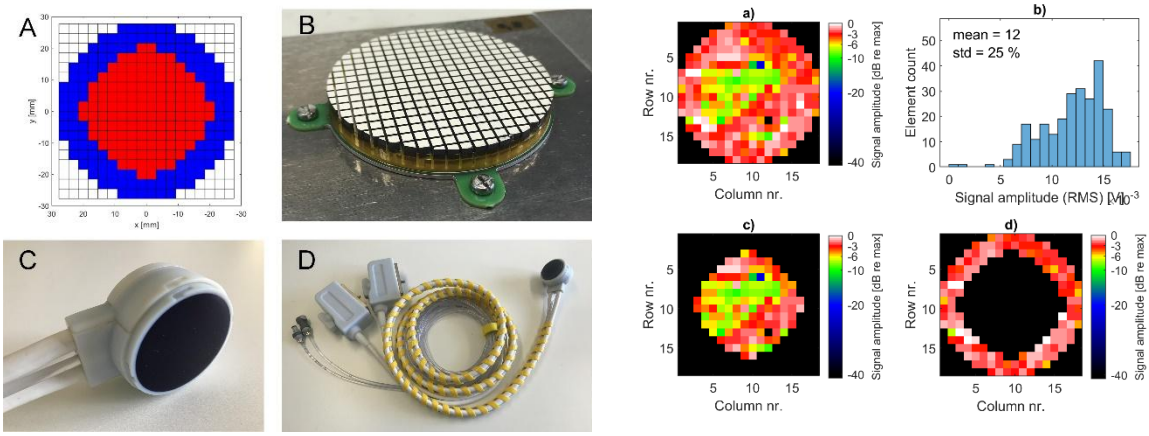


Abbildung 2: (links) Aufbau des 2D Matrix-Arrays. Aufteilung der Apertur in 2 Gruppen à 128 Elemente. Herstellung der Matrixstruktur durch Sägeprozess (B). Front des Wandlers nach Verguss (C). Gesamtansicht des Wandlers inkl. Kabelassembly (D). (rechts): Charakterisierung der Einzelelemente mit farblicher Darstellung der Einzelelementperformance sowie statistischer Auswertung als Histogramm.

1.2.2. AP 2.2 Flexibles Positioniersystem für die experimentelle Validierung

Für die Durchführung für erste Cross-Beam-Experimente wurde eine Halterung in CAD konstruiert und anschließen im hauseigenen 3D-Drucker gefertigt. Die Halterung ist auf die Aufnahme des in AP 2.1 aufgebauten Ultraschallwandlers optimiert. Sie erlaubt (bisher) nur einen Freiheitsgrad hinsichtlich der Positionierung der Ultraschallwandler, so dass lediglich der Winkel zwischen beiden Wandlern adaptiert werden kann. Die Halterung ist mit einem Adapter versehen, so dass sie an einem vorhandenen Schallfeldmessplatz angebracht werden kann. In dem Messaufbau ist die Halterung mit den beiden Ultraschallwandlern an ortsfester Position angebracht. Ein Hydrophon ist an einem mechanischen Scan-Arm angebracht, welcher in 3 Dimensionen verfahren werden kann, um die erzeugte Schalldruckverteilung zu messen. Erste Experimente hinsichtlich der Schallfeldverteilung bei Cross-Beam-Anregung wurden mit dem beschriebenen Setup durchgeführt, wie in Abb. 2 B ersichtlich. Das korrespondierende Schallfeld zu dem Aufbau wurde zwecks Vergleichs simuliert (C). Eine zweite Iteration des Positioniersystems ist derzeit in Planung. Dabei sollen mehr Freiheitsgrade ermöglicht werden, so dass die Position der Ultraschallwandler entlang der beiden Schenkel der Halterung eingestellt werden kann. Mit der ersten Iteration können aber weitere experimentelle Untersuchungen zur Fokusausbildung in Abhängigkeit des Winkels zwischen den beiden Wandlern und der Fokusposition des Einzelwandlers durchgeführt werden.

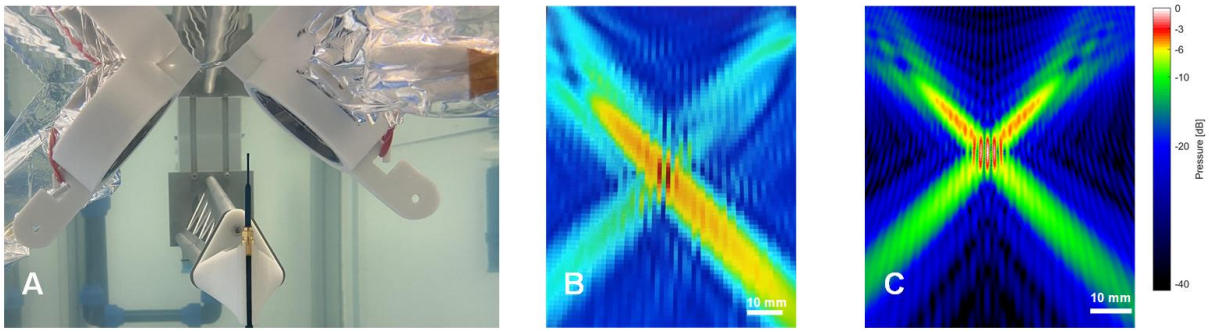


Abbildung 3: (A) Zwei Ultraschallwandler des Typs, welcher in AP 2.1 aufgebaut wurde in dem Positioniersystem befestigt. Zwischen beiden Wandlern befindet sich ein Hydrophon zur Vermessung der räumlichen Druckverteilung. (B) gemessene 2D Druckverteilung bei Cross-Beam-Fokussierung mit beiden Wandlern. (C) korrespondierendes simuliertes Schallfeld.

1.2.3. AP 2.3 Wandleroptimierung

Ziel von AP 2.3 ist die Untersuchung unterschiedlicher Ultraschallwandlergeometrien im Hinblick auf die in Cross-Beam-Anordnungen erzielbare Fokusgröße. Das Arbeitspaket stellt die Grundlage für den nachgelagerten Aufbau eines entsprechenden Wandlers dar.

Methode: Mit der Punkt-Quellen-Synthese mithilfe der Software SCALP (Sound-field CAlculation Program, Fraunhofer IBMT) wurden die Schalldruckverteilungen in Ebenen vor den “cross-beamed Arrays” (gelb) berechnet. Dabei wurden die folgenden Ebenen berücksichtigt (blau).

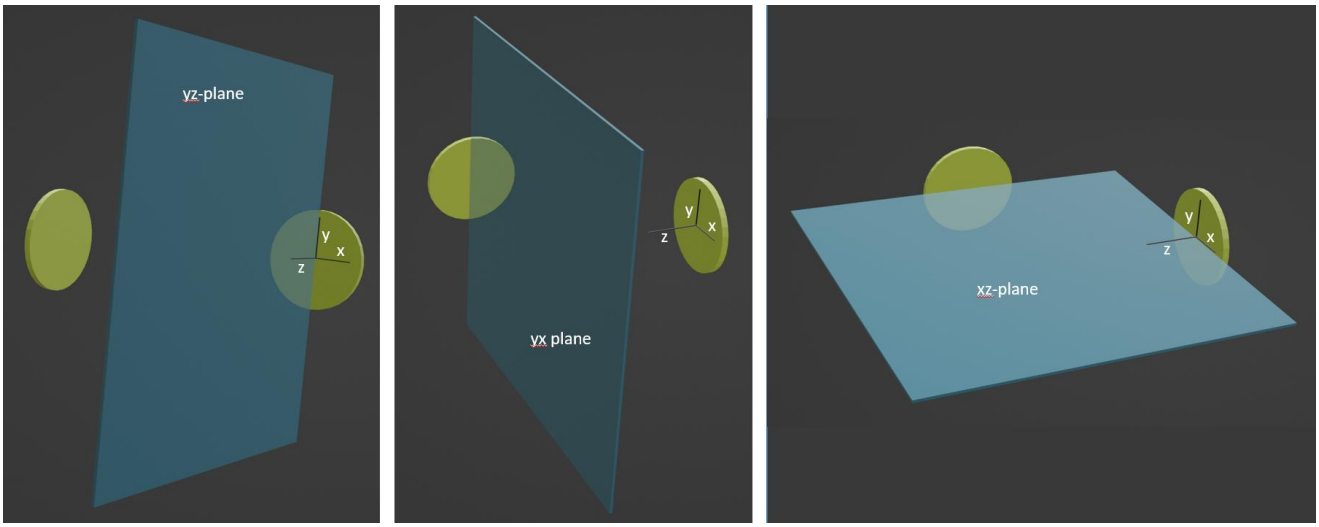


Abbildung 4: Anordnung der “cross beamed Arrays” (gelb) und der jeweiligen Berechnungsebene (blau).

Die akustischen Achsen der Arrays schneiden sich in dem eingestellten Fokuspunkt, der bei der jeweiligen Simulation festgelegt wird. Für die Simulation und Auswertung wurde die Ausdehnung des Fokus in drei charakteristischen Ebenen benutzt (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**, **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**, **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

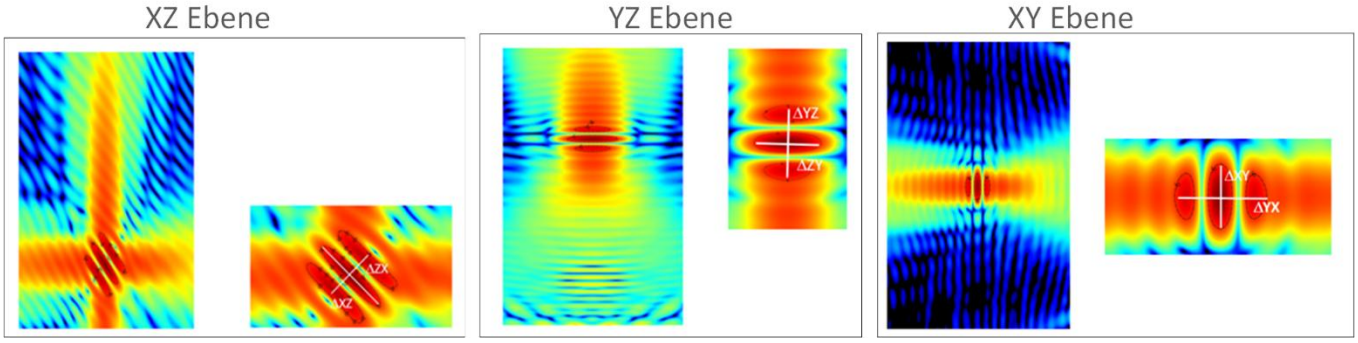


Abbildung 5: Darstellung der Fokusgrößenauswertung in den verschiedenen Schnittebenen.

Die drei Abbildungen zeigen an einem exemplarischen Schallfeld die -6 dB Grenzen und die für die Bewertung benutzten -6 dB Breiten.

Konfigurationen:

Es wurden drei verschiedenen Konfigurationen an Elementverteilungen mit jeweils unterschiedlichen Durchmessern simuliert:

1. Voll-besetztes Array (Full 44 und 60) mit 2 x 128 Einzelelementen und Durchmessern von 44 und 60 mm.
2. Fibonacci-Spiral-Array (Spiral 44 und 60) mit 2 x 128 Elementen und Durchmessern von 44 und 60 mm.
3. Sparse-Array (Sparse 44 und 60) mit 2 x 128 Elementen und Durchmessern von 44 und 60 mm.

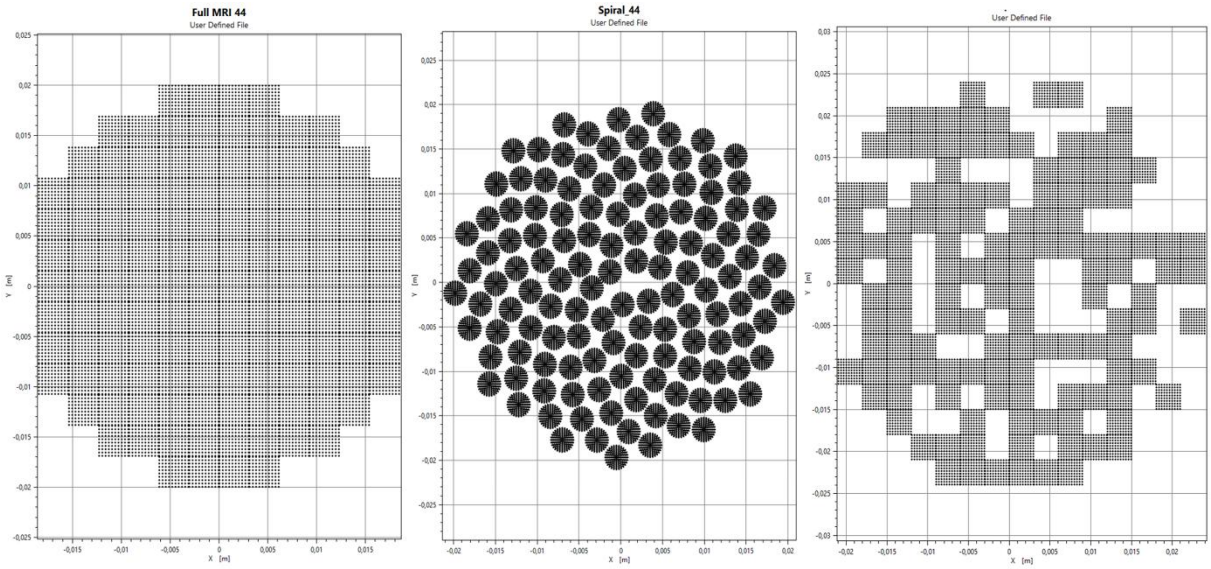


Abbildung 6: Beispiele für voll besetzte Matrizen (links), Fibonacci-Spiral-Array (Mitte) und Random-Sparse Anordnung (rechts).

Für die Bestimmung der resultierenden Fokusgrößen sind (cross-beamed) Arrays dabei so angeordnet, wie sie in Abb. 3 dargestellt sind, d.h. mit einem Winkel von 90 Grad mit dem Schnittpunkt der akustischen Achsen im eingestellten Fokuspunkt. Alle Arrays werden bei einer Frequenz von 500 kHz in CW betrieben, was dem späteren Anwendungsfall der Neuromodulation, wo typischerweise Burst von mehreren hundert Mikrosekunden eingesetzt werden, sehr nahekommt. Das Ausbreitungsmedium bei der Simulation ist Wasser mit einer Schallgeschwindigkeit von 1540 m/s.

Die Anordnungen wurden jeweils auf 0.07 m und 0.1 m auf der akustischen Achse fokussiert. Das voll-besetzte Array wurde zusätzlich auf 0.065 m fokussiert. Diese Fokussierungen entsprechen den späteren Zielregionstiefen im Gehirn.

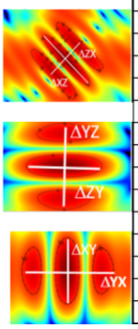
Arrayparameter: Für die verschiedenen Arrays wurden die folgenden Parameter verwendet.

	Full 44	Full 60	Spiral 44	Spiral 60	Sparse 44	Sparse 60
Parameter						
Anzahl an Einzelelementen in einem Array	128	128	128	128	128	128
Durchmesser der Arrays in mm	44	60	44	60	44	60
Elementabstand (pitch) in mm	3,08	5,00	2,70	4,10	2,40	3,40
Sägespalt (Kerf) in µm	100	100	100	100	100	100
Einzelelementgröße in mm	2,98	4,9	2,6	4	2,3	3,3
Frequenz in kHz	500	500	500	500	500	500

Tabelle 1: Parameter der Arrays als Input für die Simulation.

Ergebnisse:

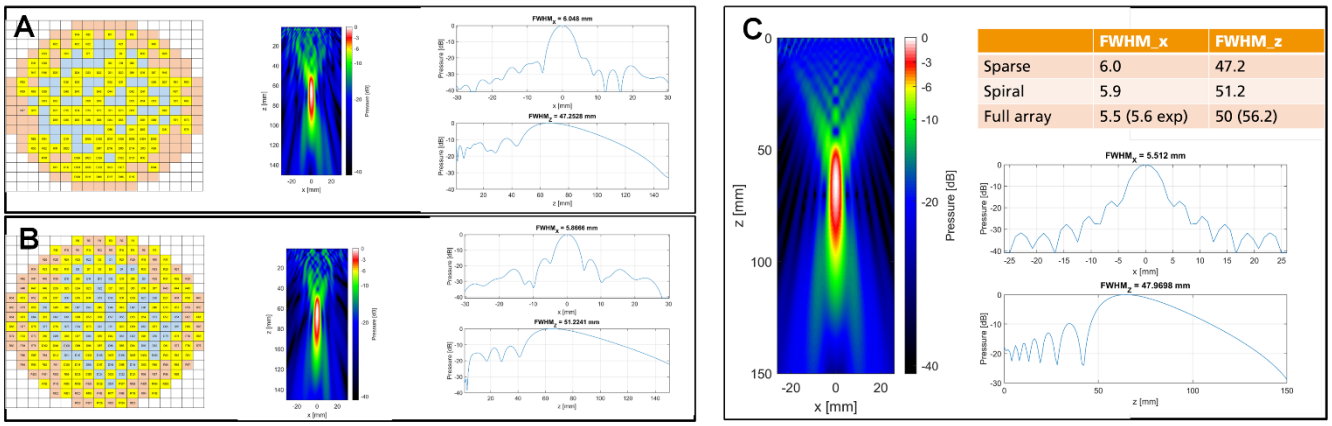
Die aus den Schallfeldsimulationen hervorgehenden Fokusbreiten wurden für alle Array-Varianten in den verschiedenen Ebenen berechnet und ausgewertet. Um den Mehrwert der Cross-Beam-Anordnung richtig einschätzen zu können, müssen die Fokusgrößen mit denen des 256-elementigen Arrays aus AP2.1 verglichen werden. Letzteres bietet je nach Fokustiefe einen lateralen Fokus zwischen 5 und 10 mm und einen axialen zwischen 20 und 100 mm. Wie in Tabelle 2 und 3 ersichtlich, bietet die Cross-Beam Anordnung den Vorteil einer gleichmäßigen Fokusgröße in beiden Dimensionen. Für alle Konfigurationen sind die Foki in beiden Dimensionen in der Größenordnung von 5 bis 10 mm, was der lateralen Fokusausdehnung des Arrays aus AP 2.1 entspricht. Durch die Cross-Beam-Anordnung kann die Fokusausdehnung in der zweiten Dimension um fast eine Größenordnung reduziert werden. Die tatsächliche Wahl der Einzelarraygeometrie spielt scheinbar eine untergeordnete Rolle, was aus dem Vergleich der Fokusgrößen für die Konfigurationen „Full“, „Spiral“ und „Sparse“ hervorgeht. Hingegen zeigt sich, das eine Reduzierung der Apertur von 60 mm auf 44 mm eine Verschlechterung der Auflösung erwarten lässt.



	Diameter in m	0.060											
	Focus in m	0.1					Focus in m	0.07			Focus in m	0.065	
		Configuration	Full	Spiral	Sparse		Full	Spiral	Sparse		Full	Spiral	Sparse
ΔXZ in m			0,0057	0,0560	0,0057		0,0057	0,0057	0,0059		0,0146		
ΔZX in m			0,0105	0,0107	0,0124		0,0080	0,0071	0,0124		0,0956		
ΔZYin m			0,0074	0,0076	0,0078		0,0056	0,0056	0,0580		0,0054		
ΔYZ in m			0,0082	0,0083	0,0082		0,0081	0,0079	0,0080		0,0080		
ΔYX in m			0,0070	0,0082	0,0082		0,0078	0,0082	0,0082		0,0078		
ΔXY in m			0,0060	0,0076	0,0080		0,0056	0,0076	0,0058		0,0054		

Tabelle 2: 6 dB-Breiten für die Konfiguration mit einem Arraydurchmesser von 60 mm.

Aufgrund der Ergebnisse dieser ersten Simulationsphase wurde definiert, dass der Wandler mit einer Random Sparse Geometrie (angenähert an das kartesische Raster) aufgebaut werden soll. Da es jedoch keine „ideale“ Sparsegeometrie gibt, wurden verschiedene Muster untersucht und auch experimentell realisiert. Abb. 6 zeigt in A und B zwei mögliche Sparse Konfigurationen und dazu in (C) einen Vergleich mit der vollbesetzten Matrix und einem Spiralmuster.



	FWHM_x	FWHM_z
Sparse	6.0	47.2
Spiral	5.9	51.2
Full array	5.5 (5.6 exp)	50 (56.2)

Abbildung 7: (A-B) Simulation der Schallfelder für Sparse Konfiguration A und B. (C) Vergleich relevanter Schallfeldmetriken für eine Sparse Konfiguration, ein Spiralarray und das vollbesetzte Array.

Wie in Abbildung 3 ersichtlich, sind die beiden Sparse Konfigurationen im Hinblick auf den wesentlichen Parameter der lateralen Auflösung (FWHM) nur geringfügig schlechter als die vollbesetzte Matrix 5,9 bzw. 6 mm im Vergleich zu 5,5 mm). Da die beiden Konfigurationen sich primär in Bezug auf die axiale Auflösung unterscheiden, wurde die Sparse Variante als diejenige definiert, die auch tatsächlich in AP2.4 aufgebaut werden sollte.

1.2.4. AP 2.4 – Transducer Setup

Für den Aufbau der beiden Sparse-Wandler wurde eine Herangehensweise gewählt, welche im Wesentlichen auf den etablierten Prozessschritten aus AP 2.1 basiert.

1) *Aufbau des akustischen Blocks:* Der Aufbau beginnt mit der Herstellung eines durchkontaktierten Backings. Hierfür muss ein am IBMT hergestelltes Backingmaterial mit 256 Pins zur Kontaktierung der Einzelelemente der Matrix durchkontaktiert werden. Zur Herstellung der benötigten Oberflächengüte wird das Backing plangeschliffen. Im nächsten Schritt wird die Keramik appliziert. Das akustische Sandwich aus Backing und Keramik wird auf einer Kontaktierungs-PCB aufgebracht, welche mit Multi-Pol-Steckern zur Verbindung mit einem Kabelassembly bestückt ist.
2) *Herstellung des Arrays:* Aus der Vollkeramik wird das 2D Matrix-Array in einem Sägeprozess hergestellt.
3) *Herstellung des Gehäuses:* Das Gehäuse sowie die Kühlkanäle, welche notwendig sind, um den Wandler auch bei hohem Duty Cycle (DC) zu betreiben, werden in einem 3D-Druckprozess am IBMT hergestellt. Nach der Aufbereitung der Komponenten sind diese bereit für die Integration des akustischen Blocks in ein Wandlergehäuse.
4) *Integration:* Der akustische Block wird in das Gehäuse eingeklebt. Ein Frontverguss wird realisiert und die elektrische Kontaktierung zu einem Kabelassembly hergestellt. Nach erster Qualitätskontrolle wird der Wandler versiegelt.

Die Prozessschritte sind dabei auf eine vollbesetzte Matrix ausgerichtet. Die Ultraschallwandler werden erst durch die Integration zu Sparse Wandlern indem nur die in der Simulation ausgewählten Elementen kontaktiert werden.

Insgesamt wurden 4 Sparse Wandler aufgebaut, wobei es sich um ein Paar mit der Elementkonfiguration aus Abb. 6A handelt und ein Paar mit der Konfiguration gemäß Abb. 6B.

1.2.5. AP 2.5 Regulatorische Aspekte und Sicherheit

Nach erfolgreichem Aufbau der beiden Sparse-Wandler, wurden diese in Schallfeldmessungen charakterisiert. Hierzu wurden sowohl Einzelelementmessungen durchgeführt, anhand derer die Funktionalität aller 128 Elemente geprüft wurde, als auch fokussierte Messungen (Fokusposition 0/0/70mm), um die experimentellen Ergebnisse mit der Simulation vergleichen zu können. Die Messungen wurden am Charakterisierungsmessplatz des IBMT untersucht, wo Messungen analog zu den Vorgaben von IEC 60601-2-37 durchgeführt werden können. Der Messplatz ist zwar nicht für normenkonforme Messungen zertifiziert, rein technisch können aber durch die Nutzung

von kalibrierten Hydrophonen und der Möglichkeit der Erfassung von XY, XZ und YZ Ebenen vergleichbare Schallfeldmetriken erfasst werden.

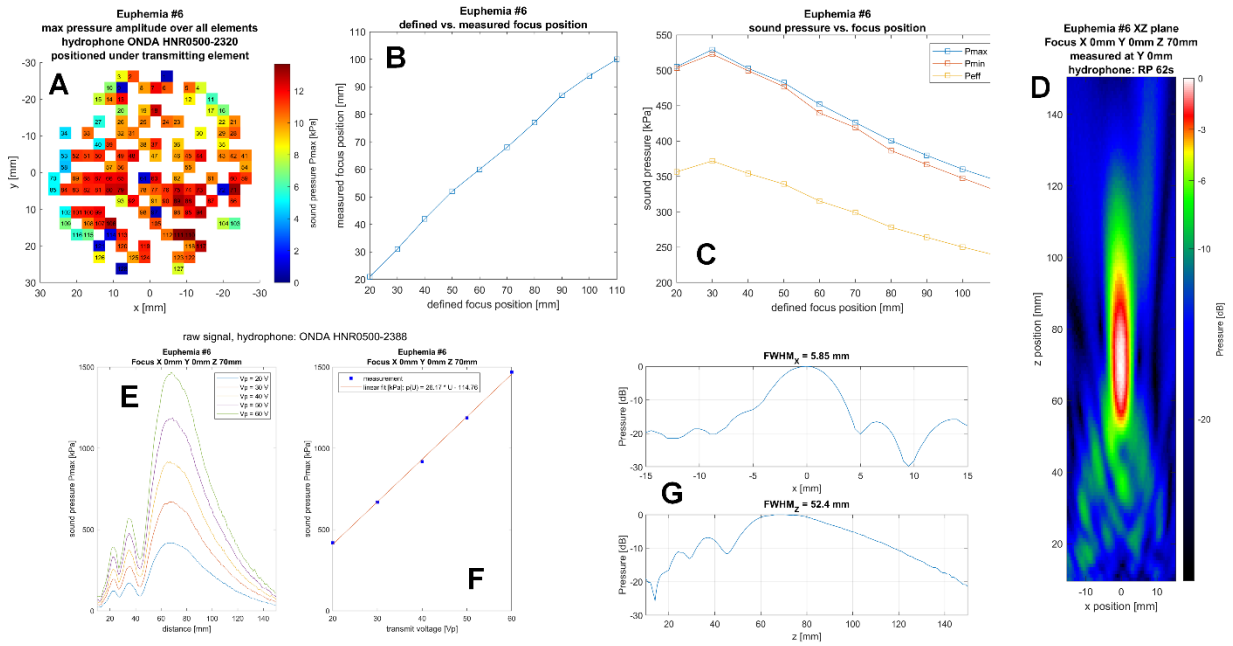


Abbildung 8: Einzelelementcharakterisierung und XZ Schallfeldscan zur Erfassung verschiedener Fokussierungseigenschaften (FWHM in x und z).

Die Charakterisierung wird exemplarisch an dem Wandler EUPHEMIA#6 aufgezeigt. Zuerst wurde eine Einzelelementmessung durchgeführt (Abb. 7A), bei der das Hydrophon an eine Position senkrecht unterhalb eines jeden Elements gefahren wurde und dann nur dieses einzelne Element aktiviert wurde. Dadurch können Empfindlichkeitsvariationen von Element zu Element verglichen sowie defekte Elemente identifiziert werden. Anschließend wurde die experimentell bestimmte Position des Schallmaximums mit dem rechnerischen Fokuspunkt verglichen (B). Hierbei zeigt sich, dass der tatsächliche Fokus immer etwas näher an dem Wandler liegt als der rechnerische, wobei es sich jedoch nicht um einen Fehler sondern eine zu erwartende physikalische Fokussiereigenschaft des Arrays handelt, die so auch in Simulationen beobachtet wird. Desweiteren wurde der Druck als Funktion der Fokustiefe sowie der Anregungspannung bestimmt und ein XZ Scan zur Bestimmung der Fokusbreiten in X und Z durchgeführt. Mit 5.8 mm in lateraler Richtung und 52 mm in axialer Richtung liegt die Fokusgröße sehr nah an den theoretischen Werten aus der Simulationsstudie (Abb. 6B).

1.3. AP 3 Integration und Validierung

Für eine erste Validierung wurden Freifeld-Crossbeammessungen (d.h. im Wassertank) durchgeführt, bei denen zwei Wandler in der beschriebenen Halterung eingebracht wurden. Anschließend wurden die Wandler so angesteuert, dass sich ein gemeinsamer Fokus an einer definierten Position ausbildet. Durch Variation der Delays konnte der Fokus in drei Dimensionen verschoben werden, wobei die -6 dB und 3dB Fokusgrößen signifikant kleiner waren als bei einer Messung mit nur einem (vollbestückten) Array.
Wie in Abb. 8 ersichtlich, konnte der gemeinsame Fokus verschoben werden und es bildete sich ein gemeinsamer Fokusbereich mit besonders hohen Druckamplituden aus. Auf der dem Wandler zugeneigten Seite verbleibt ein „Fokusschweif“, bei dem es sich jedoch nicht um ein Messartefakt handelt, da er wie in Abb. 8 ersichtlich auch in den Simulationen vorhanden ist. Prinzipiell wurde die Möglichkeit der Crossbeam-Fokussierung mit zwei Sparse-Matrixwandlern gezeigt, wobei für den Einsatz in einem klinischen Setting weitere Randbedingungen gegeben sind, die im nächsten Abschnitt betrachtet werden.

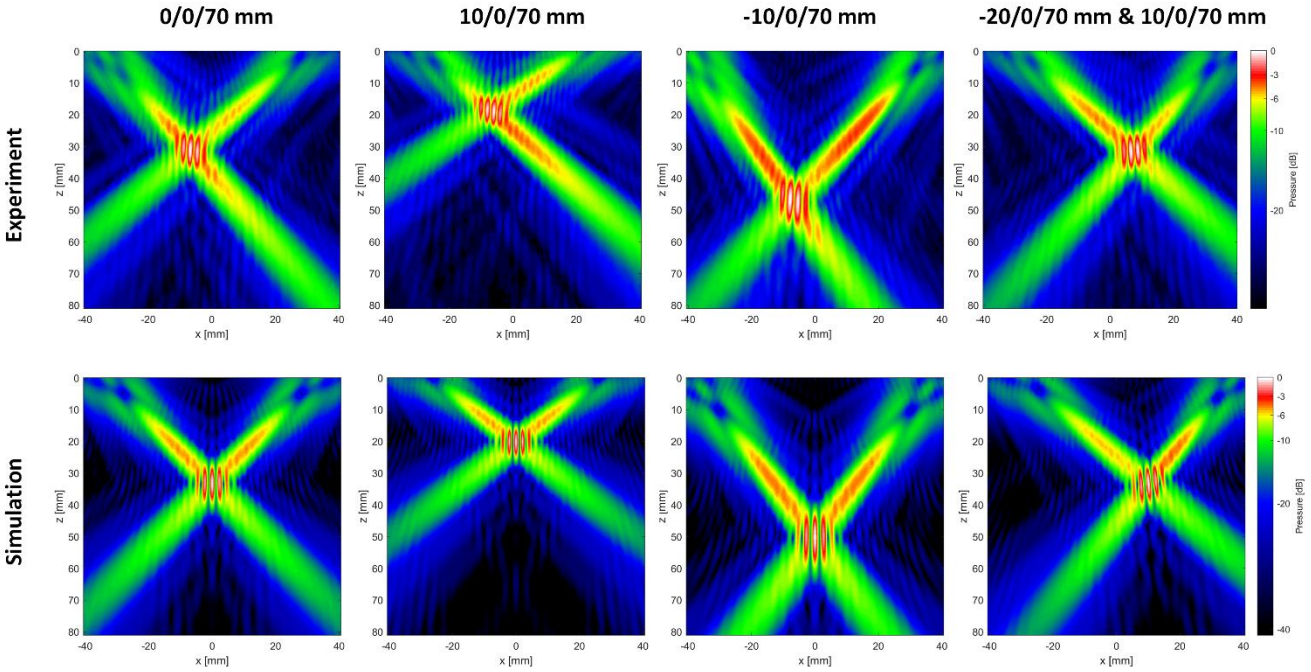


Abbildung 9: erste Crossbeam Messung mit zwei optimierten Sparse Wandlern sowie Vergleich mit der Simulation.

1.3.1. AP 3.1 Kalibrierung

Unter Kalibrierung werden die vorbereitenden Schritte zusammengefasst, die notwendig sind um eine Crossbeam Messung in einem realistischen (dem klinischen Einsatz) ähnlichen Setting durchzuführen. Ein Beispiel für eine solche Messung ist ein Crossbeam-Experiment mit einer humanen ex-vivo Kalotte. Um den Nachweis der für die Neurostimulation notwendigen Fokussierung durch eine Kalotte in einem Crossbeam Setting zu erbringen, sind die folgenden Schritte notwendig:

- Konstruktion einer Halterung, in der eine Kalotte sowie zwei Ultraschallwandler aufgenommen werden können.
- Aufnahme eines CT- oder MR- Datensatzes der Halterung inkl. Kalotte und Wandler.
- Implementierung eines Segmentierungsalgorithmus, mit dem verschiedene Informationen aus dem CT/MR Datensatz extrahiert werden können:
    - Positionen aller Elementmittelpunkte von Wandler #1
    - Positionen alles Elementmittelpunkte von Wandler #2
    - Positionen der Ober- und Unterseite der Kalotte.
    - Alle Punktkoordinaten müssen in einem gemeinsamen Koordinatensystem vorliegen.
    - Implementierung eines PAC-Algorithmus, mit dem die Laufzeiten des Schalls von allen Wandlerkoordinaten durch die Kalotte hin zu einem gemeinsamen Fokuspunkt berechnet werden können. Die Laufzeiten dienen als Grundlage zur Definition der Delays bei einer Anregung zur Kalottenkompensation.

Die verschiedenen Schritte sind exemplarisch an einem ex-vivo Setup wie in Abb. 9 dargelegt. Als Ergebnis dieser Vorgehensweise liegt für jedes Wandlerelement ein Delay vor, welches in entsprechender Form als Eingabe für das Mehrkanalsystem dient.
Da die eigentliche Validierung des Crossbeam-Ansatzes an humanen Kalotten ein Arbeitspunkt des Projektpartners Stanford University war, wird hier nur die Methode vorgestellt, welche eingesetzt werden kann für die experimentelle Umsetzung.

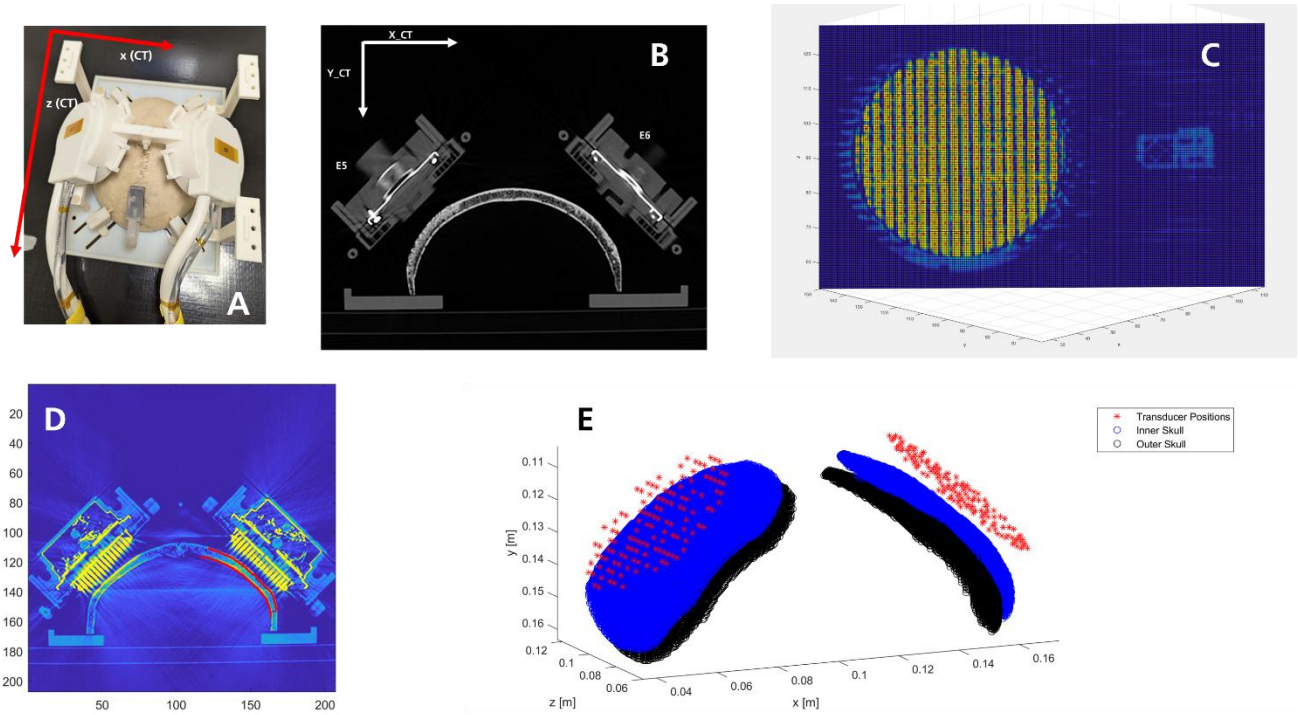


Abbildung 10: Notwendige Schritte für die Validierung des Crossbeam-Ansatzes in einem transkraniellen ex-vivo Setup. (A) Aufbau eines Phantoms mit ex-vivo Kalotte und 2 Wandlern. (B) Aufnahme eines 3D CT Datensatzes (C) Bestimmung der Koordinaten von allen Wandlerelementen im CT Koordinatensystem. (D) Bestimmung der Kalottenober- und Unterseite im CT Koordinatensystem. (E) Berechnung der Laufzeiten von allen Wandlerelementen zu einem gemeinsamen Fokuspunkt mit Schall-Laufweg durch die Kalotte.

2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Das bewilligte Gesamtbudget des IBMT EUPHEMIA-Teilprojekts in Höhe von 309.099 € unterteilt sich in die folgenden Positionen:

- 251.099 € Personalkosten
- 40.000 € sonstige Sachkosten (bspw. Materialkosten)
- 18 k€ Reisekosten

3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Aus technischer Perspektive wurden alle Ziele erreicht. Es wurde ein neuer Sparse-Ultraschallwandler für die Neurostimulation in zwei Iterationsstufen entwickelt. Insgesamt wurden 5 Wandler aufgebaut:

- Ein vollbestückter Wandler für erste Crossbeam-Versuche in Stanford.
- 2 Sparse Wandler der ersten Generation (ebenfalls ausgeliefert nach Stanford).
- 2 Sparse Wandler der zweiten Generation (für Messungen am IBMT).

Um diese Wandler entwickeln zu können, wurde eine Simulationsstudie durchgeführt und hierfür ein vorhandenes Simulationstool (SCALP, Eigenentwicklung IBMT) erweitert. Des Weiteren wurde ein Toolset für die Crossbeam-Neurostimulation in einem klinischen Setting entwickelt. Dieses beinhaltet die Segmentierung der Kalotte sowie die Bestimmung von Delays durch PAC-Verfahren in einer Crossbeam-Geometrie. Letztendlich wurden Halterungen für die Durchführung von Crossbeam-Messungen im Freifeld (d.h. Wasserbad, ohne Kalotte) sowie in einem realistischen Setup (mit ex-vivo Kalotte) designt, gefertigt und eingesetzt. Die Wandler wurden vor der Auslieferung am Messplatz des IBMT analog zur Vorgehensweise der Norm IEC 60601-2-37 charakterisiert.

4. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Die Ergebnisse wurden bereits auf Fachkonferenzen vorgestellt und ein peer-reviewed Paper wurde eingereicht (jedoch nicht mit ausschließlichem Fokus Crossbeam, siehe Kapitel 6). Die gewonnenen Erfahrungen hinsichtlich der Ultraschall-Neurostimulation sowie die entwickelten Toolsets wurden bereits in Nachfolgeprojekten eingesetzt (bspw. EIC Pathfinder Projekt AEGEUS).

5. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Es gibt keine Arbeiten anderer Gruppen, die einen wesentlichen Einfluss auf das Vorhaben hatten. Es gab zwar in der Zwischenzeit eine Vielzahl von Arbeiten auf dem sehr aktiven Feld der Ultraschallneurostimulation, jedoch nur eine die sich sehr explizit mit dem Feld der „Crossbeam“ Neurostimulation mit Array-Wandlern auseinandersetzt:

- S. J. Ilham, M. Kiani, Towards High resolution ultrasound neurostimulation with crossed-beam phased arrays, IEEE Trans Biomed. Circuits and systems, 17(3), 2023.

Darüber hinaus gab es eine Publikation des Projektpartners Stanford University im gleichen Themenkomplex, bei der es aber um die physikalischen Effekte in Crossbeam-Schallfeldern (mit Einzelelementwandlern) ging:

- K. Naftchi-Ardebili, M. D. Menz, H. Salahshoor, G. R. Popelka, S. A. Baccus and K. Butts Pauly, "Focal Volume, Acoustic Radiation Force, and Strain in Two-Transducer Regimes," in *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 71, no. 10, pp. 1199-1216, Oct. 2024.

6. Erfolgte und geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses

Bisher wurde ein Manuskript verfasst, in das auch Ergebnisse aus dem vorliegenden Projekt eingeflossen sind:

- Tretbar, Fournelle et al: A new versatile system for 3D steered LIFU based on 2D matrix arrays, Brain Connectivity, Submitted 01/2025, Revision 05/2025.

Darüber gab es Konferenzbeiträge, die sich explizit mit den Ergebnissen des Projektes befassen:

- BMT 2024 Stuttgart: Vortrag zum Thema „Cross beam focusing using matrix array transducers for improved neurostimulation”.
- FUN 2023, Stanford: Poster zum Thema “Cross-beam focusing using matrix array transducers”.

Ein Manuskript, welches explizit auf die Ergebnisse des Projektes EUPHEMIA abzielt, ist in Arbeit, wurde aber zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch nicht finalisiert.