TECNIACUSTICA Cáceres · 2011

42º CONGRESO NACIONAL DE ACÚSTICA

ESTUDIO DE LA PROPAGACIÓN NO LINEAL DE HACES DE ULTRASONIDOS FOCALIZADOS A TRAVÉS DEL CRÁNEO PARA LA APERTURA DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

PACS: 43.80.Sh, 43.35.Wa, 87.50.yt, 02.70.Bf

Noé Jiménez[1], Javier Redondo[1], Bernardino Roig[1], Rubén Picó[1], Víctor Sánchez-Morcillo[1], Elisa E. Konofagou[2, 3], Fabrice Marquet[2], Francisco Camarena[1]

[1] *Instituto para la Gestión Integrada de Zonas Costeras (IGIC), Universidad Politécnica de Valencia, Escuela Politécnica Superior de Gandía. C/Paraninf 1, 46730 Grao de Gandía, Valencia, Spain. Email: nojigon@upv.es*
[2] *Department of Biomedical Engineering, Columbia University, New York, NY, USA*
[3] *Department of Radiology, Columbia University, New York, NY, USA*

ABSTRACT

Focused ultrasound (FUS) techniques for Blood-Brain Barrier opening are emerging for localized and safe brain drug delivery. The aim of this work is to study how the nonlinear effects of the acoustic wave through the transcranial propagation affect to the focused beam properties. In order to do that, a nonlinear acoustics computational method based on FDTD (finite differences in time domain) has been developed in a cylindrical axisymmetric coordinate system. The boundary conditions are derived from a CT (X-ray computed tomography) mapping over a Rhesus monkey (*Macaca mulatta*). The results show that the nonlinear transcranial propagation induces amplitude dependent variations that can change the treatment area (focal position and beamwidth) and effective gain.

RESUMEN

El empleo de haces de ultrasonidos focalizados para provocar la apertura de la barrera hematoencefálica es una técnica emergente y prometedora para la dosificación localizada y segura de fármacos en el sistema nervioso central. El objetivo de este trabajo es cuantificar como afectan los efectos no lineales a las propiedades del haz ultrasónico durante la propagación transcraneal. Para ello se emplea un método computacional basado en diferencias finitas en dominio temporal (FDTD) desarrollado bajo un sistema de coordenadas cilíndrico axisimétrico. Las condiciones de contorno han sido derivadas de un mapeado 3D adquirido mediante tomografía axial computarizada sobre un cráneo de mono Rhesus *(Macaca mulatta)*. Los resultados muestran como la propagación no lineal a través del cráneo provoca variaciones en el área bajo tratamiento (posición de la focal y ancho de haz) así como en la ganancia efectiva en función de la presión de entrada.

1 INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 95% de las moléculas terapéuticas más comunes no pueden penetrar al interior del sistema nervioso central desde el torrente sanguíneo debido a la barrera hematoencefálica [1]. Esta barrera está compuesta por células endoteliales que forman una

estructura fuertemente unida, asegurando protección al sistema nervioso central contra sustancias perjudiciales. Las células del endotelio en los capilares del sistema nervioso central están fuertemente unidas y esas conexiones son denominadas uniones herméticas o *tight junctions* (TJs). Es por ello que dosificar un determinado fármaco terapéutico en una zona concreta del sistema nervioso central de manera no invasiva es extremadamente difícil. La permeabilización localizada de la barrera permite administrar fármacos sobre zonas concretas del sistema nervioso central, por lo que abre nuevas puertas en la investigación de tratamientos para enfermedades neurológicas como al Parkinson o el Alzheimer. En los últimos años se ha desarrollado una prometedora técnica basada en ultrasonidos focalizados de media potencia para permitir la apertura de la barrera hematoencefálica de manera transitoria, localizada, no invasiva y segura, y conseguir así la administración de fármacos [2,3]. Esta técnica emplea un haz de ultrasonidos de media intensidad focalizado sobre las áreas en las que la barrera ha de ser quebrantada. Sin embargo, para minimizar la amplitud de la onda acústica necesaria para la apertura de la barrera hematoencefálica sin dañar el tejido cerebral es necesario introducir en el torrente sanguíneo un agente de contraste formado por microburbujas [4]. Así, la apertura transitoria de la barrera está relacionada con el efecto mecánico debido a la interacción de las microburbujas oscilantes y las uniones herméticas de las células endoteliales.

Sin embargo existen muchas limitaciones de esta técnica. La amplitud de las ondas acústicas ha de ser suficientemente baja para asegurar que los efectos térmicos debidos a la absorción de energía en la propagación no dañan el tejido. Además, debido al agente de contraste dicha amplitud debe de estar por debajo del umbral de cavitación inercial de las microburbujas [5]. Por otro lado, la propagación transcraneal implica grandes pérdidas por absorción y por reflexión debido a la gran diferencia de impedancia acústica entre el medio externo, el cráneo y el cerebro [6, 7], por lo que la amplitud de la onda ha de ser lo suficientemente alta para poder contrarrestar estas efectos. Además, la forma del cráneo es un factor específico del paciente y produce aberraciones de fase en el frente de ondas, lo que se traduce en cambios imprevistos en las áreas focalizadas [6, 8]. Finalmente, la focal del dispositivo ultrasónico no coincide con la focal geométrica. Este desplazamiento del foco es un fenómeno lineal [9], pero puede variar debido a efectos no lineales en la propagación de las ondas acústicas a través de un medio no lineal como lo es el tejido cerebral [10].

Así, aunque la amplitud de la onda acústica para técnicas de apertura de la barrera hematoencefálica debe ser relativamente baja, los efectos no lineales en la propagación pueden afectar la posición del foco de presión del sistema focalizado. En este trabajo se ha diseñado una herramienta de simulación basada en FDTD con la que se cuantifican estos efectos no lineales y se comparan con la propagación transcraneal en régimen lineal.

2 MODELO FÍSICO Y MÉTODO NUMÉRICO

La propagación transcraneal de ultrasonidos implica que las ondas acústicas se propagarán, reflejarán y refractarán en el interior del cráneo en una gran variedad de direcciones. Debido a ello, para modelizar dicha propagación es necesario un modelo físico que incorpore condiciones de contorno e iniciales arbitrarias, que admita propagación en múltiples direcciones y además que no se apliquen aproximaciones de paraxialidad. Por otro lado, aunque la elasticidad transversal está presente en la propagación en huesos y tejidos blandos, cuando el ángulo de incidencia del haz es menor de 20º respecto de la normal de una interfase fluido/sólido, la conversión de modo de ondas longitudinales a transversales puede considerarse despreciable [7]. Por ello, para la descripción del problema propuesto se ha empleado un modelo de propagación de ondas acústicas considerando sólo la propagación de ondas longitudinales en régimen no lineal. Así, las ecuaciones que rigen la dinámica del problema se derivan de principios de conservación, que, despreciando los efectos de transferencia de calor y teniendo en cuenta los efectos de no linealidad cuadrática del fluido conduce a las siguientes expresiones [11]:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{v}) = 0 \tag{1}$$

$$\rho\left(\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + (\mathbf{v}\nabla)\mathbf{v}\right) + \nabla p - \eta \nabla^2 \mathbf{v} - \left(\zeta + \frac{1}{3}\eta\right)\nabla(\nabla \cdot \mathbf{v}) = 0 \tag{2}$$

$$p = c_0^2 \rho' + \frac{c_0^2}{\rho_0} \frac{B}{2A} \rho'^2 \quad (3)$$

Dónde ρ es la densidad total, ρ_0 es la densidad en reposo del fluido, ρ' son las variaciones de densidad (ρ- ρ_0), **v** es el vector velocidad de partícula, p es la presión, η y ζ son la viscosidad transversal y volumétrica, B/A es el parámetro no lineal, c_0 es la velocidad de propagación de pequeña señal.

Para resolver el problema no lineal se ha implementado un método numérico basado en diferencias finitas en dominio temporal (FDTD) [12]. Debido a que el modelo no lineal está basado en principios de conservación, para asegurar la consistencia del método numérico es precisa una discretización conservativa sobre todos los nodos discretos [13]. Esta discretización implica que las leyes de conservación enunciadas deben cumplirse para todos los nodos, y como consecuencia de ello, el algoritmo resultante es un sistema implícito. Para la resolución del sistema se ha empleado un algoritmo iterativo. El algoritmo iterativo converge muy rápidamente debido a que se introduce como valor inicial la solución del problema lineal que se calcula de manera explícita mediante el método FDTD convencional (por ejemplo, con sólo 2 iteraciones el error relativo es de -100dB respecto de la solución exacta). El método numérico presentado presenta una condición de estabilidad lineal similar a la del método FDTD estándar. Debido a que para las técnicas de apertura de la barrera hematoencefálica la amplitud de la onda está cerca del régimen lineal, se ha comprobado cómo con una malla de 35 elementos por longitud de onda, la viscosidad natural de tejido es condición suficiente para limitar los armónicos superiores que la malla no puede soportar asegurando así la estabilidad no lineal del algoritmo.

Debido a que un sistema de coordenadas cartesiano 3D incrementaría el coste computacional de una manera innecesaria, en este trabajo se emplea un sistema de coordenadas cilíndrico axisimétrico. Así, las condiciones de contorno del primate son aproximadas mediante un cuerpo de revolución del cráneo del primate, pero sin embargo esta aproximación es suficiente para determinar la magnitud de los efectos no lineales en la propagación transcraneal.

3 CONDICIONES DE CONTORNO

El dispositivo ultrasónico es un transductor focalizado de radio de curvatura 90mm, 80mm de apertura y frecuencia central de trabajo de 500kHz. El transductor se sitúa focalizando a 30mm de profundidad hacia el interior del cráneo con un ángulo de incidencia normal para maximizar la transmisión y minimizar así la conversión de ondas longitudinales a transversales. Las condiciones de contorno del cráneo se han deducido a partir de imágenes de densidad aparente obtenidas mediante tomografía axial computarizada CT (*GE LigthSpeed VCT 64 scanner, GE Medical Systems*, *Milwaukee, WI*) con una resolución nativa de 488-µm y sección de 625 µm. El escaneado se realizó sobre un cráneo de primate *Rhesus* (*Macaca mulatta*). Posteriormente y a partir de la densidad aparente se obtuvieron los mapeados de velocidad de sonido y densidad real como [6]: y los valores medios y los demás parámetros de simulación se muestran en la tabla 1.

$$\rho_0(r,z) = \rho_{water} + (\rho_{\max} - \rho_{water})\rho_{CT}(r,z) \quad (4)$$

$$c_0(r,z) = c_{water} + (c_{\max} - c_{water})\rho_{CT}(r,z) \quad (5)$$

$$\alpha(r,z) = \alpha_{skull} \quad (6)$$

Tabla 1. Parámetros de la simulación

Parámetros cráneo		**Valor**	**Parámetros agua**		**Valor**
Densidad (kg / m^3)	ρ_{max}	2190	Densidad (kg / m^3)	ρ_{water}	1000
Velocidad del sonido (m / s)	c_{max}	3100	Velocidad del sonido (m / s)	c_{water}	1540
Atenuación (Np / m)	α	50	Viscosidad transversal (Pa·s)	η	$0.894 \cdot 10^{-3}$
			Viscosidad volumétrica (Pa·s)	ζ	$2.43 \cdot 10^{-3}$
			Parámetro no lineal	B/A	4.96

Debido a la simetría del sistema de coordenadas solo es necesario un corte o sección de las imágenes CT. La figura 1.a muestra la reconstrucción 3D del cráneo a partir de los escaneados así como la localización del eje del transductor y su focal. La figura 1.b muestra el corte seleccionado para la velocidad de sonido. Las simulaciones fueron llevadas a cabo sobre una estación de trabajo Intel Xeon CPU X5680 que consta de 24 núcleos @ 3.33GHz, con 48 GB de memoria RAM

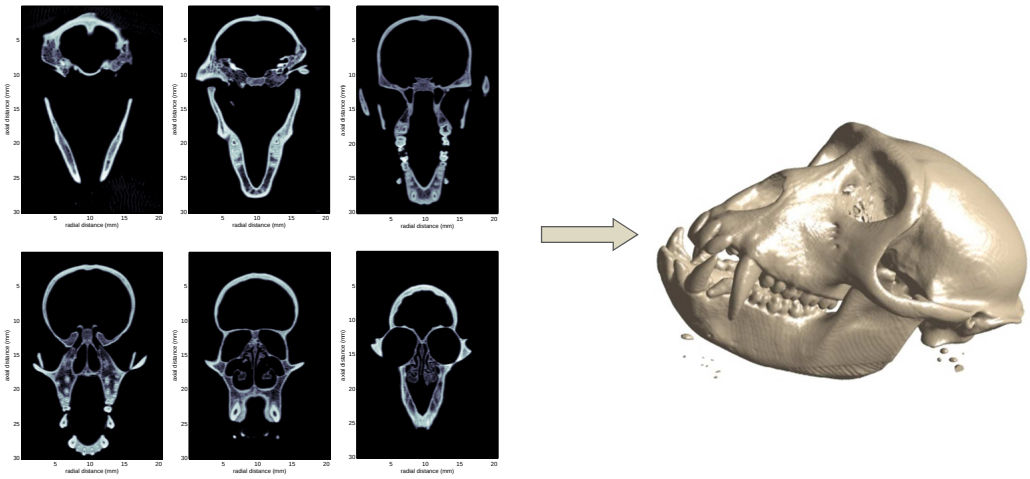


Fig. 1. Imágenes CT de las secciones de densidad aparente y reconstrucción 3D del cráneo del mono Rhesus a partir de las imágenes de tomografía axial computarizada (isosuperficie para la densidad del hueso 1238 kg/m^3)

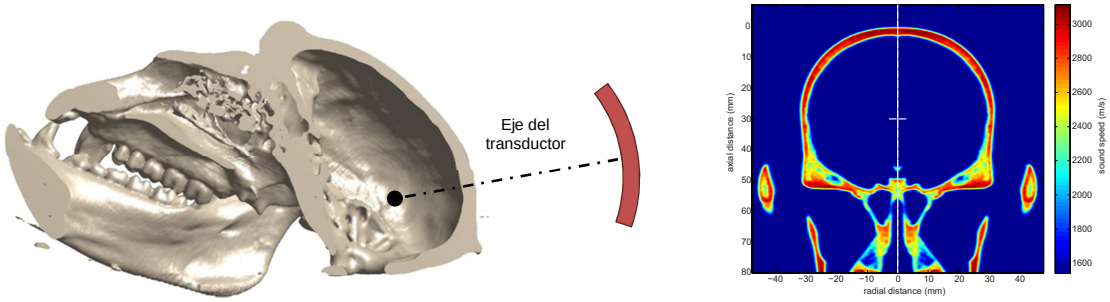


Fig. 2. ***a)*** Reconstrucción 3D del escaneado CT: isosuperficie del escaneado CT para una densidad de 1238 kg/m^3 (densidad del hueso). ***Fig. 2. b)*** sección transversal seleccionada para el mapeado de la velocidad del sonido.

4 RESULTADOS

4.1 Efectos lineales de la propagación transcraneal

Una simulación a muy baja amplitud de la onda (0.1 Pa) fue realizada para cuantificar los efectos de la propagación transcraneal en régimen lineal. Paralelamente otra simulación se realizó con idénticos parámetros en la ausencia del cráneo, es decir, propagando las ondas ultrasónicas en agua. Los resultados de las propiedades macroscópicas del campo acústico resultante se muestran en la tabla 2:

Tabla 2. Propiedades del haz para las simulaciones en agua con y sin cráneo

Medio	**Focal** (mm)	**Cambio en la Focal shift** (mm)	**Ancho del haz axial** (mm)	**Ancho del haz radial** (mm)	**Ganancia Efectiva** (P_0 / P_{focal})
Agua	87.4	-2.6	34.7	4.8	18.34
Agua y cráneo	84.9	-5.1	32.8	4.8	1.67

La figura 3 muestra el campo resultante de la propagación lineal en la que se pueden apreciar los cambios en la focal de manera gráfica para las simulaciones transcraneales y en la ausencia de cráneo:

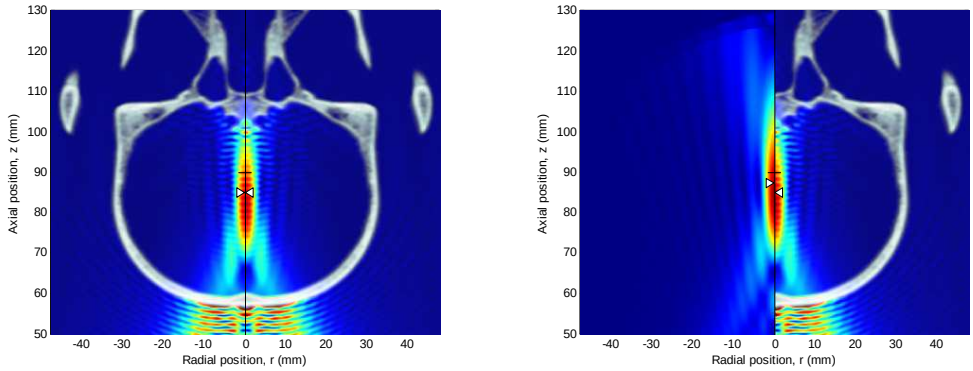


Fig. 3. Envolvente de presión para la propagación transcraneal en régimen lineal. Los triángulos indican la posición del máximo de presión y la línea transversal negra el foco geométrico. ***Fig. 3. b)*** Mitad izquierda: envolvente de presión para la propagación en agua en régimen lineal. ***Fig. 3. b)*** Mitad derecha: Envolvente de presión para la propagación transcraneal en régimen lineal.

4.2 Efectos no lineales de la propagación transcraneal

Para cuantificar los efectos de la no linealidad en la propagación transcraneal se procedió a realizar dos series de simulaciones a distintas amplitudes de presión en la superficie del transductor, la primera serie con el cráneo como condición de contorno y la segunda en la ausencia de él. En la figura 4 se muestra como a distintas potencias el perfil de las ondas acústicas se distorsiona de manera asimétrica por la aparición de armónicos superiores a la frecuencia de trabajo. Es importante señalar que para las aplicaciones de apertura de la barrera hematoencefálica los efectos no lineales van a ser relativamente leves (sólo las primeras tres curvas de la figura 4)

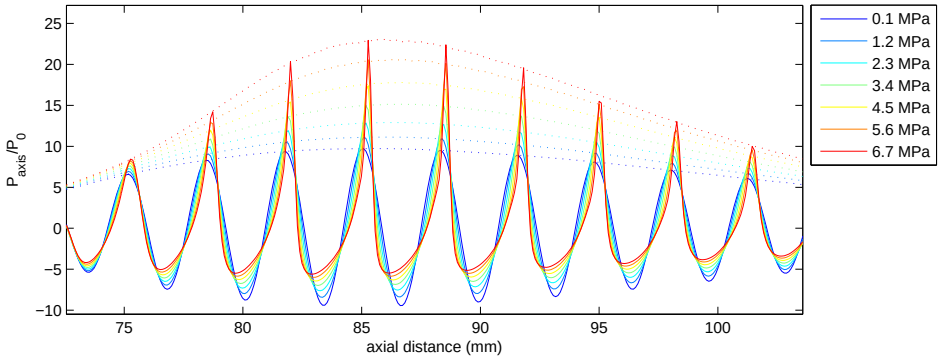


Fig. 4. Perfil de la onda en régimen estacionario para distintas amplitudes de presión en la superficie del transductor focalizado. Para las aplicaciones de apertura de la barrera hematoencefálica la amplitud es la correspondiente a las primeras tres curvas.

En las figuras 5.a y 5.b se muestran los campos acústicos resultantes (normalizados) para la propagación no lineal comparados con los obtenidos para la propagación lineal, observándose que al aumentar la amplitud de entrada se producen cambios en la posición del máximo y en el ancho del haz.

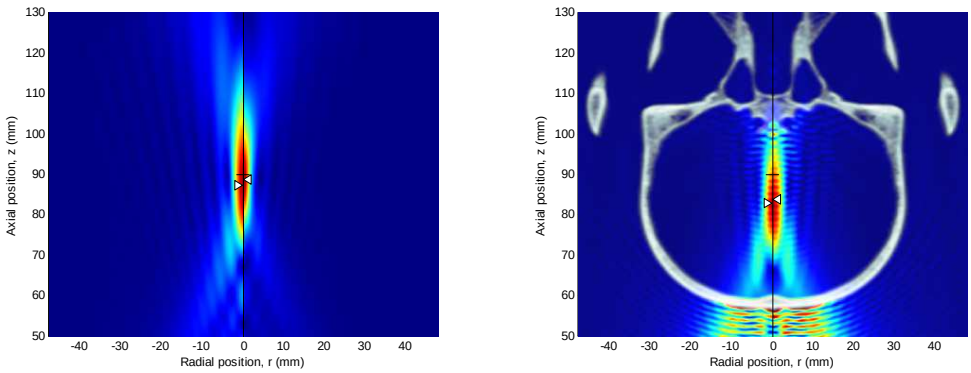


Fig. 5. a) Mitad izquierda: Envolvente de presión para la propagación en agua en régimen lineal. Mitad derecha: Envolvente de presión para la propagación en agua en régimen no lineal. Los triángulos indican la posición del máximo de presión y la línea transversal negra el foco geométrico. ***Fig. 5. b)*** Mitad izquierda: Envolvente de presión para la propagación transcraneal en régimen lineal. Mitad derecha: Envolvente de presión para la propagación transcraneal en régimen no lineal.

Más en profundidad, la figura 6.a muestra la localización del máximo de presión (compresión) y la localización para el mínimo de presión (rarefacción), mostrando como el comportamiento no lineal de la onda puede influir en la posición de los picos de presión. Este efecto es llamado *nonlinear shift* y en este experimento puede desplazar la focal efectiva de compresión +1.35 mm alejándola del transductor y por el contrario acercar a éste la focal para rarefacción hasta -3.37 mm desde el foco. Puede observarse también como a muy baja potencia la posición del foco coincide con el foco predicho analíticamente por la solución analítica lineal con una diferencia de 0.0050 mm.

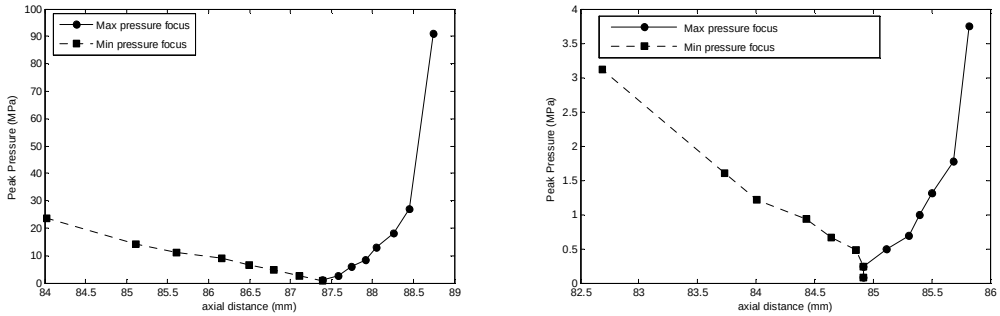


Fig. 6. a) Propagación en agua: Localización de los máximos de presión para compresión (círculos) y para rarefacción (cuadrados). ***Fig. 6. b)*** Propagación transcraneal: Localización de los máximos de presión para compresión (círculos) y para rarefacción (cuadrados). El foco geométrico es de 90 mm.

La figura 6.b muestra la propagación transcraneal para las mismas amplitudes de presión. Debido a las pérdidas del cráneo, la amplitud de la onda en el interior es mucho más baja y por lo tanto los efectos no lineales son mucho más leves. En concreto, la propagación no lineal desplaza el máximo de compresión 0.90mm respecto de la focal y -2.24 mm para los mínimos de rarefacción.

Por otro lado, debido a la asimetría en el perfil de onda, la ganancia efectiva del transductor (definida como la presión en el foco dividido entre la presión en la superficie del elemento activo) también muestra un comportamiento no lineal. Así, la ganancia se muestra en la figura 7.a para las simulaciones en agua y en la figura 7.b para la propagación transcranial. Debido a las pérdidas por inserción, la ganancia es mucho menor en el interior del cráneo que en propagación libre, pero el comportamiento mostrado es similar en ambos casos: para agua, la ganancia se incrementa para los máximos de presión desde 1.02 hasta 2.48 veces la ganancia en régimen linear y desde 0.99 hasta 0.65 veces la ganancia en régimen linear para los mínimos de rarefacción. Para la propagación transcraneal la ganancia se incrementa para los máximos de presión desde 1.01 hasta 1.24 y desde 1.00 hasta 0.93 veces la ganancia en régimen linear para los mínimos de rarefacción.

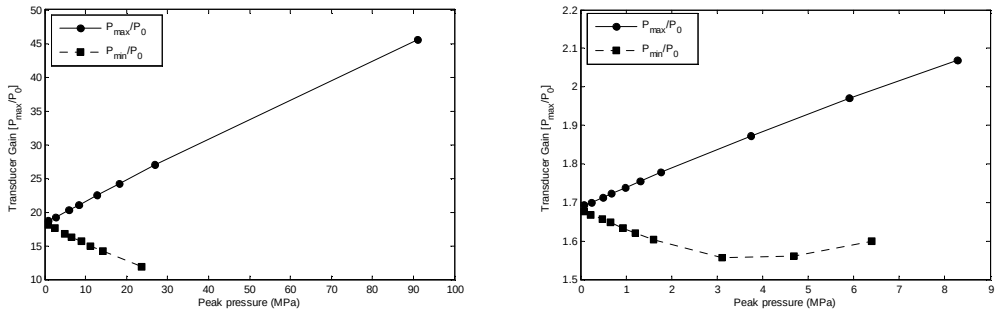


Fig. 7. ***a)*** Simulación en agua: Comportamiento no lineal de la ganancia efectiva del haz para compresión (círculos) y para rarefacción (cuadrados). La ganancia lineal es 18.34. ***Fig. 7. b)*** Propagación transcraneal: comportamiento no lineal de la ganancia efectiva del haz para la simulación en cráneo del primate. Para compresión (círculos) y para rarefacción (cuadrados). La ganancia lineal es 1.67.

Finalmente, el ancho del haz (definido a la mitad de la potencia del foco) es analizado para las diferentes simulaciones observándose (Figuras 8.a y 8.b) un comportamiento dependiente de la amplitud de entrada de la onda acústica. La figura 8 muestra este comportamiento no lineal para la simulación en agua y en transcraneal, mostrando como el haz para los ciclos de compresión se hace más estrecho para amplitudes altas y sin embargo para los ciclos de rarefacción el haz se hace más ancho. En agua, la resolución lateral del haz varía desde 4.4 hasta 2.8 mm (-37.5% de variación) y para la resolución axial desde 28.9 hasta 34.4 mm (-31.3% de variación). En contraste, el área focalizada para los mínimos de rarefacción se incrementa desde 34.8 a 40.8 mm (+17.1%) para la resolución axial y desde 4.8 hasta 6.0 mm (+24%) para la lateral. Este mismo comportamiento ha sido observado en las simulaciones incorporando el cráneo del primate, los valores para los picos de compresión varían desde 4.8 hasta 4.2 mm (-12.0%) para la resolución lateral y desde 32.4 hasta 29.0 mm (-11.0%) para la resolución axial. Para la rarefacción el ancho del haz varía de 4.8 a 5 (+4.0%) mm para la resolución lateral y de 30.1 a 32.2 (+10.8%) mm para la resolución axial.

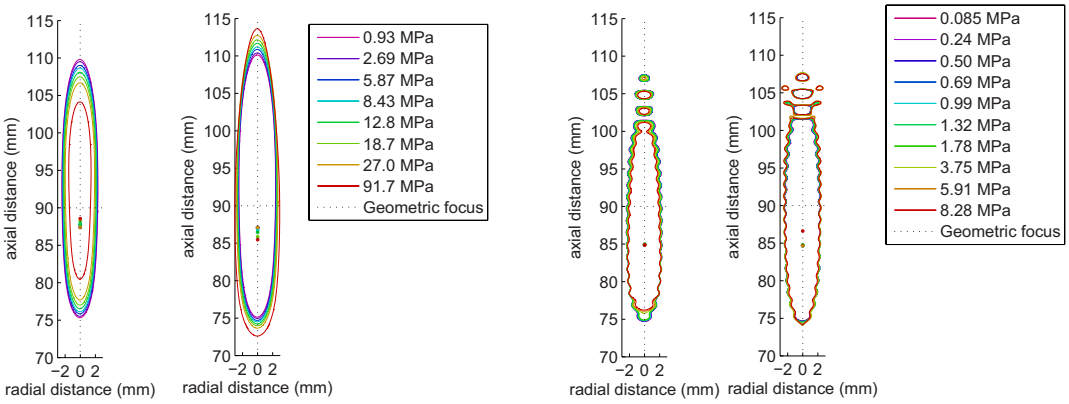


Fig. 8. ***a)*** Simulación en agua: ancho del haz para las a distintas amplitudes de presión, izquierda: compresión, derecha: rarefacción. ***Fig. 8. b)*** Propagación transcraneal: Ancho del haz a distintas amplitudes de presión, izquierda: compresión, derecha: rarefacción.

5 CONCLUSIONES

Se ha desarrollado un método numérico para la simulación de ondas acústicas en régimen no lineal. Para ello se ha implementado un algoritmo iterativo, desarrollado las necesarias condiciones de estabilidad lineal y no lineal, y se han diseñado adecuadas condiciones de contorno absorbentes (NL2L-PML). El método ha sido empleado para estudiar los efectos no lineales en el campo acústico producidos por un transductor focalizado para una aplicación de apertura de la barrera hematoencefálica asistida por ultrasonidos, estudiando tanto la propagación en agua, como la propagación transcraneal sobre un cráneo de un espécimen de primate Macaca Mulatta.

Los resultados muestran como a la frecuencia de trabajo (500kHz) y a las presiones de interés (desde 0.1MPa hasta 1 MPa) las propiedades del haz de ultrasonidos pueden ser alteradas por los efectos no lineales en la propagación acústica. Así, se ha observado como el área focal (tanto la posición del foco como el ancho del haz) y la ganancia efectiva del transductor varían en función de la presión de entrada del transductor. Además, debido a la asimetría resultante en el perfil de la onda, este comportamiento es diferente para los picos de compresión que para los mínimos de rarefacción de la onda.

Estos efectos para aplicaciones de apertura de la barrera hematoencefálica han de ser tenidos en cuenta debido a la precisión necesaria de esta técnica. Es más, en situaciones pueden ser críticos, como a la hora de predecir si la amplitud del haz y su localización en el interior del cráneo superarán el umbral de cavitación inercial de las microburbujas del agente de contraste, ya que este umbral está determinado por el mínimo de presión (pico de rarefacción). De esta manera el método es capaz de predecir con exactitud el área sonificada por el transductor focalizado para tratamientos de apertura de la barrera hematoencefálica, pudiendo determinar con precisión las áreas sobre las que se dosificará el fármaco deseado de manera controlada, localizada y no invasiva.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido desarrollado gracias al proyecto FIS2008-06024-C03-03 del Ministerio de Educación y Ciencia y al Programa de Apoyo a la Investigación y Desarrollo de la Universidad Politécnica de Valencia PAID-06-10-002-295, Spain.

REFERENCIAS

1) Hynynen, K. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **60** 1209-1217 (2008).
2) L. Bakay, T.F. Hueter, H.T. Ballantine and D. Sosa, *Arch. Neurol*. **76**, 457-467. (1956)
3) G. Mychaskiw, A.E. Badr, R. Tibbs, B.R. Clower and J.H. Zhang.*Anesth. Analg.* **91**,798-803 (2000)
4) N. McDannold, N. Vykhodtseva, F.A. Jolesz and K. Hynynen, *Magn Reson.Med.***51**,913-923 (2004)
5) N. McDannold, N. Vykhodtseva, and K. Hynynen, *Phys. Med. Biol.,* **51**-4, 793-807 (2006)
6) E. E. Konofagou and T. Deffieux, *IEEE T Ultrason. Ferr.* **57**(12) 2637 - 2653 (2010)
7) F.J. Fry and J. E. Barger*, J. Acoust. Soc. Am.* **63**(5), 1576-1590 (1978)
8) J. F. Aubry, M. Tanter, M. Pernot, J. L. Thomas, and M. Fink, *J.Acoust.Soc.Am.***113**(1),84-93 (2003)
9) H. T. O'Neil. Theory of Focusing Radiators. *J. Acoust. Soc. Am.* **21**(5), 516 (1949)
10) Y. N. Makov, V. Espinosa, V. J. Sánchez-Morcillo, J. Ramis, J. Cruañes, and F. Camarena. *J. Acoust. Soc. Am.* **119**(6), 3618-3624 (2006)
11) K. A. Naugolnykh and L. A. Ostrovskii. *Nonlinear Wave Processes in Acoustics*. Cambridge University Press, New York, NY. (1998)
12) A. Taflove and S. Hagness. *Computational Electrodynamics. The Finite Difference Time Domain method,* 3ª ed. North Artech House Inc. (2005)
13) R. J. LeVeque, *Numerical Methods for Conservation Laws*, Birkhauser-Verlag, Basel, Lectures in Mathematics, ETH-Zurich, 1990