PARAMETRIC STUDY OF TRANSCRANIAL FOCUSED ULTRASOUND PROPAGATION FOR BLOOD–BRAIN BARRIER OPENING

Pablo C. Iglesias[1,*], Noé Jiménez[1], Javier Redondo[1], Francisco Camarena[1]

[1] *Instituto para la Gestión Integrada de Zonas Costeras (IGIC), Universidad Politécnica de Valencia, Escuela Politécnica Superior de Gandía. Grao de Gandía, Valencia, Spain*

*E-mail: pabcamig@epsg.upv.es

Abstract:

The principal impediment to drug delivery into the central nervous system (CNS) is that the endothelial tissues block the way to the molecules bigger than 500 Dalton, such as medicaments used in therapy research for Alzheimer or Parkinson diseases. In recent years, a promising ultrasound technique has been developed in order to perform the Blood-Brain Barrier (BBB) disruption in a localized, transient, noninvasive and safe way. This technique employs a focused ultrasound beam and micro-bubbles (ultrasound contrast agents) for disrupt the tight junctions of the endothelium tissue, achieving the therapeutic molecules pass to the capillary bloodstream to the CNS tissues. However, the propagation of acoustic waves through bone tissue exhibits serious drawbacks, generating focal aberrations in the focal area that adversely affect the control of the area under therapy. In the present work the acoustic propagation has been modeled by means of time-domain computational techniques, where tissue inhomogeneities have been extracted from a primate (Macaca mulatta) CT scans. Thus, here we present a parametric study of the focused ultrasound beam properties as a function of the beam incidence variables. This result provides better control and optimization of the targeting of the tissues treated by this technique.

Resumen:

El principal impedimento para lograr la administración de fármacos en el interior del sistema nervioso central (SNC) es lograr que las moléculas terapéuticas atraviesen el tejido endotelial debido a la barrera hematoencefálica, la cual rechaza moléculas con una masa superior a 500 Dalton, como pueden ser los medicamentos utilizados en las investigaciones de enfermedades como el Párkinson o el Alzhéimer. En los últimos años se viene desarrollando una prometedora técnica ultrasónica que consigue la disrupción de la barrera de forma localizada, transitoria, no invasiva y segura. Esta técnica combina el empleo de un haz de ultrasonidos focalizados con el uso de microburbujas para transferir los activos desde el torrente sanguíneo hasta el interior del sistema nervioso central. Sin embargo, la propagación de ondas acústicas

a través de los tejidos óseos del cráneo presenta serios inconvenientes, generando aberraciones del foco acústico que inciden negativamente en el control de la zona bajo terapia. En el presente trabajo, se ha modelado de la propagación de las ondas acústicas mediante métodos computacionales, dónde las características espaciales de los diferentes tejidos biológicos involucrados se han extraído a partir de imágenes por tomografía axial computarizada de primates (*Macaca mulatta*). De esta manera se estudian paramétricamente los cambios en las propiedades del campo acústico en función de la incidencia del haz ultrasónico, lo que permite un mayor control de la localización en el área bajo tratamiento sometida a la terapia ultrasónica.

References:

[1] Hill, C.R. – "Physical Principles of Medical Ultrasonics" (2nd ed. 2005)

[2] Heinrich Kuttruff - Ultrasonics. "Fundamentals and applications" (1991)

[3] Xiangtao Yin and Kullervo Hynynen – "A numerical study of transcranial focused ultrasound beam propagation at low frequency"

[4] Thomas Bohlen - "Parallel 3-D viscoelastic finite difference seismic modeling"

[5] F Marquet1, M Pernot1, J-F Aubry1, G Montaldo1, L Marsac2, M Tanter1 and M Fink1 – "Non-invasive transcranial ultrasound therapy based on a 3D CT scan: protocol validation and in vitro"

[6] Kullervo Hynynen, Nathan McDannold, Natalia Vykhodtseva, Ferenc A. Jolesz, - "Noninvasive MR Imaging–guided Focal Opening of the Blood-Brain Barrier in Rabbits1"

[7] Natalia Vykhodtseva, Nathan McDannold, Kullervo Hynynen - "Progress and problems in the application of focused ultrasound for blood–brain barrier disruption"

[8] Guillaume Bouchoux, Kenneth B Bader, Joseph J Korfhagen, Jason L Raymond, Ravishankar Shivashankar, Todd A Abruzzo, and Christy K Holland – "Experimental validation of a finite-difference model for the prediction of transcranial ultrasound fields based on CT images"

[9] Noé Jimenez González – "Propagación no lineal de haces de ultrasonidos focalizados a través del cráneo para la apertura de la barrera hematoencefálica"