EFECTOS DEL MÉTODO DE OBTENCIÓN DE LAS PROPIEDADES ACÚSTICAS DE CRÁNEO HUMANO EN LA PROPAGACIÓN FOCALIZADA DE ULTRASONIDOS

PACS: 43.80.SH

Jiménez-Gambín, Sergio; Jiménez, Noé; Camarena, Francisco
Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular (i3M), Universitat Politècnica de València
Camino de Vera, S/N, 46022, Valencia, España, +34 628825202, serjigam@upv.es

Palabras Clave: ultrasonido focalizado, tomografía computarizada, desviación axial, desviación transversal, pérdidas

ABSTRACT

Combination of focused ultrasound and microbubbles is a non-ionizing technique for neurodegenerative diseases treatment allowing the blood-brain barrier opening locally, transiently, non-invasively and safely. In this paper, we numerically study the effect in the propagation of ultrasound beams through a human skull which acoustical properties are obtained from a CT-scan using heterogeneous and homogeneous methods. We use a single-element focused transducer working at 500 kHz. Aberrations through parietal bone are assessed, such us focus deviation and attenuation. The acoustic field distribution is also evaluated. Finally, the homogeneous model, which is the simplest one, generates higher focal attenuation, while the heterogeneous models offer a lower attenuation in the focal spot for the studied incidence skull area.

RESUMEN

La combinación de ultrasonidos focalizados y microburbujas es una técnica no ionizante para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas que permite la apertura de la barrera hematoencefálica de forma local, transitoria, no invasiva, y segura. En este trabajo, se estudia numéricamente el efecto en la propagación de ultrasonidos a través de un cráneo humano cuyas propiedades acústicas se han obtenido por CT-scan empleando métodos heterogéneos y homogéneos. Se emplea un transductor focalizado mono-elemento trabajando en 500 kHz. Se evalúan las aberraciones a través del hueso parietal. Finalmente, el método homogéneo, que es el más simple, genera mayor atenuación del foco, mientras que los modelos heterogéneos ofrecen una menor atenuación de la zona focal para la zona de incidencia del cráneo estudiada.

1. INTRODUCCIÓN

Los ultrasonidos focalizados en combinación con la inyección de microburbujas en el torrente sanguíneo son una técnica prometedora para la apertura de la barrera hematoencefálica (BBB) en animales pequeños y medianos [1]. Esta barrera está compuesta por células endoteliales fuertemente unidas que impiden el paso del 98% de los fármacos empleados para tratamientos de enfermedades neurodegenerativas en humanos [2]. Los animales por excelencia empleados en estudios de apertura de la BBB son los roedores [3] y los primates no humanos [4]. Sin embargo, no se ha investigado en profundidad en humano y más concretamente, no existen estudios que describan un protocolo de apertura de la BBB. La fisiología de la cabeza humana presenta grandes irregularidades y elevado espesor, por lo que el haz focalizado se ve notablemente afectado. La elevada absorción, las aberraciones de fase en el frente de ondas y la aparición de ondas estacionarias limitan la técnica, provocando alta dispersión y defocalización del haz. Estudios previos [5] muestran que la frecuencia de 500 kHz es la que ofrece el mejor compromiso entre pérdidas energéticas, tamaño del área focal y efecto de ondas estacionarias.

Se utilizan dos tipos de transductores en las aplicaciones de propagación transcraneal. Por una parte, se encuentran los sistemas multi-array constituidos por diferentes elementos emisores cuyos desfases pueden ser ajustados electrónicamente para compensar las aberraciones de fase generadas por el cráneo [6], permitiendo una cobertura muy precisa de la estructura cerebral de interés. Sin embargo, esta tecnología presenta un coste elevado, complejidad en la configuración de los desfases y, además, para las aplicaciones HIFU que están diseñados, el tamaño del área focal generada es pequeño comparado con el de las estructuras cerebrales implicadas en la apertura de la BBB. La alternativa es el transductor mono-elemento, con el que se obtienen zonas focales de mayor tamaño [5] y simplicidad en la configuración de señal emitida por ser un único elemento.

Estudios previos muestran el efecto de la homogeneización de los mapas 3D acústicos del cráneo humano en la propagación de haces focalizados a través de las zonas parietal, frontal y temporal, empleando la frecuencia máxima de aplicación para la apertura de la BBB de 1 MHz, evaluando las variaciones en el tiempo de vuelo y en las pérdidas por transmisión [7].

En este trabajo se analizan las propiedades de la propagación transcraneal como desviación y atenuación del foco a través de la zona parietal del cráneo humano empleando la frecuencia de 0.5 MHz mediante tres modelos diferentes [8, 9]. Por un lado, dos modelos heterogéneos como el de densidad aparente [5] y el basado en los datos experimentales de Schneider [10] junto con la relación empírica de Mast [11]. Por otro lado, el método homogéneo a partir de los datos del estudio de Deffieux [5]. Las propiedades acústicas evaluadas son desviación axial, desviación transversal y atenuación del foco con respecto al caso sin cráneo.

Los dos modelos heterogéneos estudiados se comportan de manera idéntica, mientras que el modelo homogéneo, a pesar de preservar las mismas desviaciones transversales, presenta mayores pérdidas y una desviación axial de foco mayor.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Simulación Numérica.

Para realizar las diferentes simulaciones de la propagación de haces ultrasónicos se ha utilizado el programa de simulación *k*-Wave [12], una herramienta de código abierto en Matlab basada en el método pseudoespectral de espacio-*k*. La principal ventaja que ofrece respecto a modelos basados en diferencias finitas en dominio de tiempo (FDTD) es que necesita un menor número de muestras espaciales y temporales para obtener resultados igual de precisos. El modelo se basa en la solución de las tres ecuaciones parciales diferenciales de primer orden acopladas [13], que para el caso de ondas en régimen lineal de pequeña amplitud se escriben como:

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = -\frac{1}{\rho_0}\nabla p \qquad \text{(conservación de momento) (1)}$$

$$\frac{\partial p}{\partial t} = -\rho_0 \nabla \cdot \mathbf{u} - \mathbf{u} \cdot \nabla \cdot \rho_0 \qquad \text{(conservación de masa) (2)}$$

$$p = c_0^{\,2}(\rho + \mathbf{d} \cdot \nabla \rho_0 - L\rho) \qquad \text{(relación de estado) (3)}$$

Donde $\mathbf{u}$ es la velocidad acústica de la partícula, p es la presión acústica, ρ es la densidad acústica, ρ_0 es la densidad de ambiente (o equilibrio), c_0 es la velocidad del sonido isentrópica, $\mathbf{d}$ es el desplazamiento acústico de la partícula, L es un operador de pérdidas general.

En el caso de simulaciones de tejidos biológicos se modela la ley de potencia de absorción acústica:

$$\alpha = \alpha_0 \omega^y \qquad (4)$$

donde α es el coeficiente de absorción [Np/m], α_0 es el prefactor de la ley de potencia [Np·(rad/s)$^{-y}$·m^{-1}], y es el exponente de la ley de potencia.

Para absorber las ondas que alcanzan los bordes del medio computacional se emplea una capa perfectamente adaptada (PML). Para simplificar el modelo numérico, se trabaja en régimen lineal, los medios simulados se consideran como fluidos y no se tiene en cuenta la viscoelasticidad [14]. Finalmente, las simulaciones se lanzan en cuatro equipos, siendo el más potente un Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2680 v2 @ 2.80 GHz, 64 bits, 256 GB de RAM.

2.2. Modelado Acústico Del Cráneo.

Para fijar las condiciones de contorno, se dispone de un CT-Scan 3D de cráneo de humano (Universidad de Columbia, EEUU) de dimensiones 183 mm de largo, 151 mm de alto y 141 mm de ancho, espesor medio de 6 mm, volumen cerebral de unos 1400 cm^3 y una resolución isotrópica de 0.5 mm (ver **Fig. 1**).

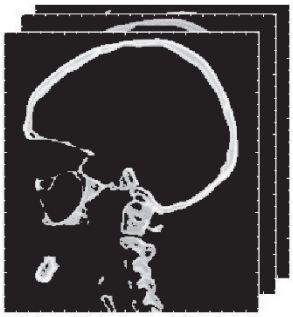


***Fig. 1**. CT-scan de un cráneo de mujer adulta.*

Existen diferentes formas de modelar el cráneo para la obtención de las propiedades de impedancia acústica, desde simples modelos homogéneos hasta mapas tridimensionales heterogéneos. La absorción se ha asumido homogénea en todos los casos para simplificar el modelo [15, 16, 17].

Comenzando por el modelo heterogéneo de densidad aparente, se emplea la información obtenida a partir del CT-scan y se aplica la siguiente interpolación para obtener los mapas de velocidad de propagación, densidad y absorción:

$$\begin{aligned} c(x,y,z) &= c_0 + (c_{\max} - c_0)\cdot\rho_{CT}(x,y,z) \\ \rho(x,y,z) &= \rho_0 + (\rho_{\max} - \rho_0)\cdot\rho_{CT}(x,y,z) \end{aligned} \tag{4}$$

donde ρ_{CT} es la densidad aparente obtenida a partir del CT-scan normalizada, ρ_0 es la densidad del agua, $\rho_{\max}$ es la densidad máxima en el cráneo, c_0 es la velocidad de propagación en agua, y $c_{\max}$ es la velocidad de propagación máxima en el cráneo.

Otro modelo heterogéneo es el proporcionado por el toolbox *k*-Wave de Matlab, basado en los datos experimentales de Schneider junto con la relación empírica de Mast [10, 11]. Esta herramienta proporciona la función "hounsfield2density", que convierte las unidades Hounsfield del CT-scan en unidades de impedancia acústica.

Por último, el modelo homogéneo se ha definido de manera muy simple, ya que en lugar de asignar valores a cada elemento del CT-scan, se ha asignado el mismo valor de velocidad de propagación o densidad a todos los elementos del mapa craneal. Estos valores asignados son los valores medios (ver **Tabla I**).

La **Tabla I** muestra los valores de densidad y velocidad del sonido utilizados en el modelo heterogéneo de densidad aparente y en el modelo homogéneo, además de los parámetros de la ley de potencia para la absorción acústica.

Tabla I. *Parámetros acústicos del estudio numérico*

Medio	**Densidad (kg/m³)**		**Velocidad (m/s)**		**Ley de potencia**	
	Máxima	Media	Máxima	Media	α_0 (dB/cm/MHz^y)	y
Agua (37º)	-	1000	-	1524 (1)	$139.36\cdot10^{-5}$ (1)	2
Cráneo	2190	1895	3100	2690	11.17 (2)	1.1 (2)

(1) Valores obtenidos de funciones de la herramienta *k*-Wave; (2) [18].

3. RESULTADOS

Los tres métodos estudiados se han comparado mediante la distribucíon del campo acústico obteniendo diversos cortes en plano axial y transversal de la presión máxima simulada numéricamente. Los dos métodos heterogéneos son idénticos (**Fig. 2 a,b,d,e,g,h,i**); los mapas del campo acústico en 2D (**Fig. 2 a,b,d,e**) son muy similares, observando también y con más detalle el mismo resultado en las curvas 1D (**Fig. 2 g,h,i**). El método que difiere de los demás es el homogéneo, presentando menor energía en la zona focal, aunque sí que preserva la forma del campo acústico, apreciándose tanto en las distribuciones 2D del campo (**Fig. 2 c,f**), donde el foco no llega a las tonalidades rojizas correspondientes a los 0.5 MPa (que es el umbral de apertira de la barrera hematoencefálica) alcanzando en torno a los 0.32 MPa de presión máxima focal, como es observable también en las curvas que cortan cada eje individualmente (**Fig. 2 g,h,i**).

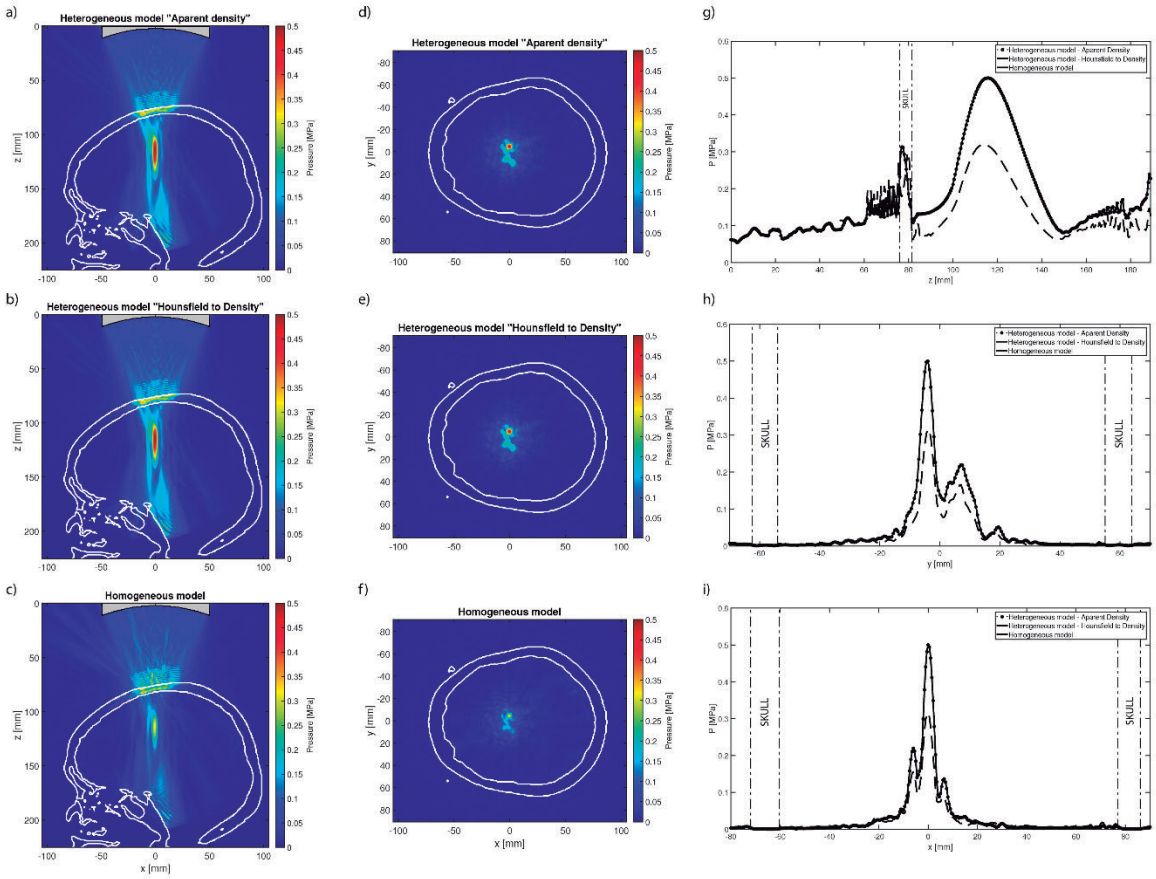


***Fig. 2**. Comparación de la distribución del campo acústico utilizando tres métodos de definición de las propiedades acústicas del cráneo: a,d) distribución axial y transversal, respectivamente, empleando el modelo de densidad aparente; b,e) distribución axial y transversal, respectivamente, empleando el modelo basado en los datos experimentales de Schneider junto con la relación empírica de Mast; c,f) distribución axial y transversal, respectivamente, empleando el modelo homogéneo; g) curvas de presión en el eje axial de los tres modelos; h) curvas de presión en el eje transversal Y de los tres modelos; i) curvas de presión en el eje transversal X de los tres modelos.*

También se han estudiado las características del foco acústico generado en el interior de la cavidad craneal: atenuación del máximo del foco, desviación axial y desviaciones transversales. Si aplicamos un requisito fundamental en este tipo de estudios de propagación transcraneal que asegura una localización precisa del foco, es decir, permitiéndonos cometer un error de como máximo un milímetro en la colocación del foco, el método se considera preciso y factible. Por tanto, se establece este criterio, y tal y como se observa en la **Tabla II**, los modelos heterogéneos ofrecen un foco de calidad acústica muy similar, mientras que el modelo homogéneo, y muy importante para la zona del cráneo de incidencia del haz elegida, ofrece una mayor pérdida energética y el foco presenta una mayor atenuación (en torno a 4 dB mayor), la desviación axial es muy notable (el foco se acerca al transductor unos 4 mm), mientras que la desviación transversal entra dentro del umbral de error por debajo del milímetro, por lo que se considera similar a los casos heterogéneos.

Tabla II. *Calidad del foco acústico obtenida con los diferentes métodos de definición de las propiedades acústicas del cráneo.*

	Apparent Density model	Schneider and Mast model	Homogeneous model
Attenuation [dB]	6,7	6,7	10,5
Axial deviation [mm]	-19,5	-20,0	-24,0
Y-axis deviation [mm]	-4,5	-4,5	-5,0
X-axis deviation [mm]	-0,5	-0,5	-0,5

4. DISCUSIÓN

Los dos modelos heterogéneos se comportan de la misma manera, ofreciendo resultados prácticamente idénticos, mientras que el modelo homogéneo presenta mayores pérdidas y una desviación axial muy notable. Esto ocurre concretamente para la zona de incidencia sobre el cráneo estudiada (zona parietal superior), puesto que en el caso heterogéneo la densidad media de esa zona es menor y por tanto ofrece menores pérdidas en la propagación. Este resultado de mayor atenuación en el caso homogéneo coincide con el estudio previo en la zona parietal del trabajo de James Robertson [7]. La gran desviación axial, acercando el foco unos 4 mm hacia el transductor se debe a que la curvatura craneal en el caso homogéneo, al presentar una impedancia acústica mayor, concentra el haz en una posión del espacio más cercana a dicha curvatura, el efecto convergente de esa pared craneal aumenta cuanto mayor sea su impedancia acústica, cuanto más duro sea ese material.

Una posible fuente de error es no haber resuelto el método numérico de propagación en medios sólidos, puesto que para elevados ángulos de incidencia (superiores a 20º) la aparición de ondas transversales podría ser notable, aunque en este estudio el ángulo de incidencia es de unos 13º.

Entre los aspectos a mejorar, se debería realizar este mismo estudio en diferentes zonas del cráneo (como temporal derecha, temporal izquierda, occipital y frontal) para ver el efecto en cada zona particular, y además emplear varios cráneos más para probar la repetibilidad o no al cambiar de un individuo a otro, obteniendo así resultados estadísticos. Por último, en unos meses se procederá con la validación experimental *in vitro* de un caso de propagación transcraneal, corroborando si el caso heterogéneo es el más parecido a la realidad.

5. CONCLUSIONES

Mediante simulación numérica con el método pseudoespectral *k*-space se ha estudiado el efecto de los modelos heterogéneo con método de densidad aparente, heterogéneo con método de Schneider y Mast y homogéneo para obtener las propiedades acústicas del cráneo humano evaluando la calidad del foco acúsico generado, empleando un transductor focalizado mono-elemento a 500 kHz. Los dos modelos heterogéneos estudiados porporcionan resultados idénticos. El modelo homogéneo presenta las mismas desviaciones transversales, sin embargo ofrece mayores pérdidas y mayor desviación axial del foco. Se recomienda emplear cuaquiera de los dos modelos heterogéneos, más cercanos a la realidad y muy similares en calidad acústica del foco resultante.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por la Generalitat Valenciana a través del contrato predoctoral ACIF/2017/045, a través del contrato APOSTD/2017/042 y las subvenciones para la realización de proyectos de I+D+i desarrollados por grupos de investigación emergentes GV/2018/011.

REFERENCIAS

[1] Fabrice Marquet and Tobias Teichert, PLoS ONE 9(2) e84310 (2014).
[2] Fabrice Marquet, Nano Life 1(3n04) 309 (2010).
[3] James J. Choi, Ultrasonic Imaging 30(3) 189-200 (2008).
[4] Maria Eleni (Marilena) Karakatsani, IEEE T Ultrason. Ferr. 64(5) 798-810 (2017).
[5] Thomas Deffieux and Elisa E. Konofagou, IEEE T Ultrason. Ferr. 57(12) 2637-2653 (2010).
[6] Mingzhu Lu, Ultrasonics 44(1) 325–330 (2006).
[7] James Robertson, Phys. Med. Biol. 63 145014 (2018).
[8] K. Hynynen and J. Sun, IEEE T Ultrason. Ferr. 46(3) 752–755 (1999).
[9] Fabrice Marquet, Phys. Med. Biol. 54(9) 2597–2613 (2009).
[10] Schneider, U., Pedroni, E., and Lomax A., Phys. Med. Biol. 41 111-124 (1996).
[11] Mast, T. D., Acoust. Res. Lett. Online 1(2) 37-42 (2000).
[12] Bradley E. Treeby and Benjamin T. Cox, *J. Biomed. Opt.* 15(2) 021314 (2010).
[13] Bradley E. Treeby, Jiri Jaros and Benjamin T. Cox, *J. Acoust. Soc. Am.* 131(6) 4324-4336 (2012).
[14] P. J. White, Ultrasound Med. Biol. 32(7) 1085–1096 (2006).
[15] J. F. Aubry, M. Tanter, M. Pernot, J. L. Thomas, and M. Fink, *J. Acoust. Soc. Am.* 113(1) 84–93 (2003).
[16] C. W. Connor, Ph.D. thesis, Harvard University-MIT Division of Health Sciences and Technology (2005).
[17] C. W. Connor, G. T. Clement, and K. Hynynen, *Phys. Med. Biol.* 47(22) 3925–3944 (2002).
[18] R. S. C. Cobbold, Foundations of Biomedical Ultrasound. London, U.K.: Oxford Univ. Press (2007).