Acústica 2020
XI Congreso Ibérico de Acústica
51º Congreso Español de Acústica
TECNIACÚSTICA 2020

MULTIFOCAL ACOUSTIC HOLOGRAMS FOR ULTRAOSUND FOCUSING AT DEEP BRAIN STRUCTURES

Diana Andrés [1], Sergio Jiménez-Gambín [1], Noé Jiménez [1], Francisco Camarena [1]

[1] Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular (I3M), CSIC - Universitat Politècnica de València, Spain
e-mail: nojigon@upv.es

Resumen

Los ultrasonidos focalizados han mostrado una gran eficacia para el tratamiento de multitud de trastornos neurológicos. A través de la ablación térmica de zonas talámicas y subtalámicas se han desarrollado tratamientos para el temblor esencial, la enfermedad de Parkinson o dolor crónico, mientras que a moderada intensidad se emplean para neuroestimulación o apertura de la barrera hematoencefálica para dosificación de fármacos de manera segura y localizada. Sin embargo, la focalización de los ultrasonidos sobre las estructuras del sistema nervioso central ha estado limitada por dos grandes inconvenientes: los efectos de aberración y atenuación de los huesos del cráneo y la compleja y extensa distribución espacial de los núcleos y estructuras subcorticales. En este trabajo presentamos un método basado en hologramas acústicos impreso en 3D para, por un lado, corregir las aberraciones introducidas por el cráneo y, simultáneamente, generar un haz de ultrasonidos multifocal en distintos núcleos cerebrales de especial importancia como el putamen, el núcleo caudado o el hipocampo. Los resultados experimentales con un cráneo *ex vivo* y simulaciones demuestran que los hologramas acústicos son una solución apropiada para focalizar los ultrasonidos sobre dianas complejas en zonas profundas del cerebro.

Palabras clave: Ultrasonidos, ultrasonidos terapéuticos, neuromodulación, apertura de la barrera hematoencefálica, hologramas acústicos.

Abstract

Focused ultrasounds have shown great efficacy in the treatment of many neurological disorders. Through thermal ablation of thalamic and subthalamic areas, treatments have been developed for essential tremor, Parkinson's disease or chronic pain, while at moderate intensity they are used for neurostimulation or blood-brain barrier opening to deliver drugs in a safe and localized manner. However, focusing therapeutic ultrasound at deep-brain structures into the central nervous system has been limited by two major drawbacks: the aberrant and attenuating effects of the bones of the skull and the complex and extended spatial distribution of the nuclei and subcortical structures. In this work, we present a method based on 3D-printed acoustic holograms to, on the one hand, correct the aberrations introduced by the skull and, simultaneously, generate multifocal ultrasound beams over different cerebral nuclei of special importance such as the putamen, caudate nucleus or the hippocampus. Experimental results with an *ex vivo* skull and simulations show that acoustic holograms are an appropriate solution to focus ultrasounds on complex targets in the deep brain.

Keywords: Ultrasound, therapeutic ultrasound, neuromodulation, blood-brain barrier opening, acoustic holograms.

PACS nº. 43.35.c, 43.80.Sh, 43.60.Sx

1 Introducción

Los ultrasonidos focalizados se han convertido en una técnica emergente con un gran potencial para el tratamiento de enfermedades cerebrales de manera no invasiva y no ionizante. Se puede distinguir de manera más general entre los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU), empleados para ablación térmica, especialmente de áreas talámicas y subtalámicas [1], y los ultrasonidos focalizados de baja intensidad (LIFU), que permiten realizar apertura de la barrera hematoencefálica de una manera segura y reversible para la administración de fármacos [2], así como neuromodulación [3].

Ambas técnicas requieren de un control preciso del campo acústico de forma que se focalice en las zonas que se desean tratar. Esta focalización se puede lograr con diferentes técnicas, como sistemas multielemento (phased arrays) guiados con imagen MRI [4], implantes ultrasónicos [5] o transductores monoelemento[6]. No obstante, estos sistemas presentas ciertas desventajas, como el elevado coste del primero o el carácter invasivo del segundo, y mayormente no son capaces de compensar las aberraciones de fase en el frente de ondas introducidas por el cráneo. A esto hay que sumarle que el tamaño focal que se logra con estos sistemas es muy pequeño, necesitándose un gran tiempo de tratamiento y un direccionamiento del haz acústico si la región a tratar es de un elevado volumen.

Recientemente, se han propuesto alternativas como lentes monofocales impresas en 3D [7] y hologramas acústicos [8], que se acoplan a un transductor de ultrasonidos y compensan las aberraciones producidas por el cráneo. Estos elementos contienen la información de fase necesaria para generar un campo acústico a la salida del transductor tal que se focalice en la zona a tratar en el interior del cerebro, sin la distorsión y defocalización del haz que producen los huesos del cráneo. Ya se ha demostrado la habilidad de estas lentes para crear focos en una parte del cerebro [9]. Sin embargo, muchas estructuras en el cerebro profundo son bilaterales, es decir, son simétricos y tienen una de sus partes en cada hemisferio. Se encuentra la necesidad de generar hologramas acústicos capaces de focalizar en ambas partes de estas estructuras al mismo tiempo si se desea generar, por ejemplo, apertura de la barrera hematoencefálica para la administración local de fármacos o neuromodulación.

En el presente trabajo se realiza un estudio de la efectividad de los hologramas acústicos para generar focalización en estructuras simétricas en el interior del sistema nervioso central, concretamente en el hipocampo, relacionado con la enfermedad de Alzheimer, y en el núcleo estriado, formado por el núcleo caudado y el putamen, relacionados con la enfermedad de Parkinson. Se lleva a cabo un estudio inicial de la efectividad de estos hologramas acústicos con simulaciones numéricas y, posteriormente, se comprueban estos resultados con medidas experimentales.

2 Materiales y métodos

Para generar hologramas dentro del cráneo, primero usamos imágenes CT para extraer la forma y las propiedades del tejido duro, y en segundo lugar, se emplean imágenes de resonancia magnética para identificar la geometría y la ubicación de las dianas terapéuticas dentro del cerebro como, por ejemplo, el núcleo caudado o el hipocampo. La información de fase y amplitud del frente de onda proveniente del objetivo es necesaria para generar la lente física, por lo que se sitúan fuentes virtuales siguiendo la localización y forma de la estructura a tratar, y se utiliza un método de retro propagación numérico. La lente se diseña utilizando esta información de forma que se adapte a la curvatura de un transductor focalizado, y se imprime mediante estereolitografía 3D. Finalmente se realizan medidas experimentales con un hidrófono en un cráneo *ex vivo* sumergido completamente en agua.

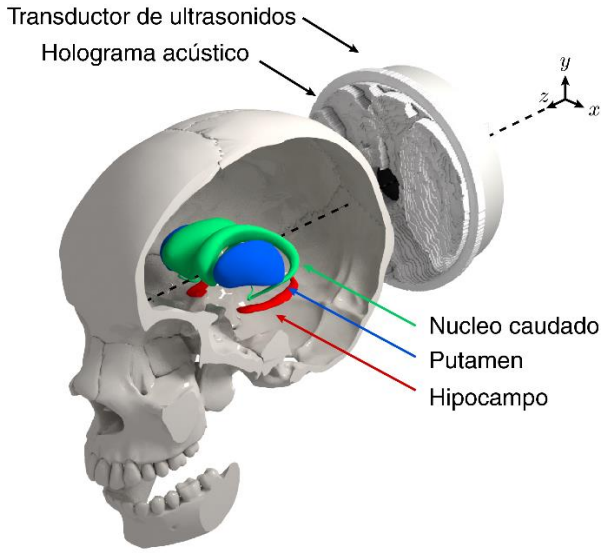


Fig. 1. Esquema de la localización de las dianas terapéuticas en el interior del cráneo humano y su posición relativa respecto del sistema transductor-lente holográfica.

2.1 Propiedades del cráneo

Las simulaciones numéricas se realizan considerando las propiedades del cráneo *ex vivo* cortado y vaciado con el que se llevará a cabo posteriormente la comprobación experimental. Estas se han obtenido a partir de una imagen TAC (Philips Brilliance CT 64 en el hospital Quirón Salud en Valencia), con una resolución de 0.33 x 0.33 x 1.25 mm^3. La conversión de Unidades Hounsfield (HU) a impedancia acústica se ha realizado mediante unos ajustes lineales para tejido duro y blando [10] que ajustan los datos experimentales de Schneider [11]. El valor de la atenuación se ha obtenido de la literatura [12] para 500 kHz y se ha considerado constante para todo el cráneo, con un valor de 5.08 dB/(cm·MHz ^{y}), siendo el exponente y = 1.1. Los valores medios de densidad y velocidad del sonido en el tejido craneal son de 1466 kg/m^3 y 2114 m/s, respectivamente, mientras que los valores máximos son de 2072 kg/m^3 y 2939 m/s.

2.2 Segmentación de las dianas terapéuticas

Además de las propiedades del cráneo, es importante la correcta localización y segmentación de las estructuras que se desean tratar en el interior del cerebro para focalizar los ultrasonidos únicamente en estas. En el presente estudio se han considerado como dianas terapéuticas tres estructuras del sistema nervioso central: putamen, núcleo caudado e hipocampo. Para obtener su forma, volumen y localización se han considerado los datos del atlas abierto del *International Consortium for Brain Mapping* (ICBM) del *Laboratory of Neuro Imaging*. Este atlas consiste en una imagen MRI donde los diferentes núcleos cerebrales están diferenciados por código de colores. Para hacer la segmentación volumétrica de las tres estructuras de interés se ha empleado el software ITK-Snap [13].

2.3 Fuentes virtuales y conjugación de fase

La creación de los hologramas acústicos se fundamenta en la simetría temporal de las ecuaciones que describen la propagación de las ondas de sonido en medios materiales. Haciendo uso de esta propiedad, la amplitud y fase del campo acústico generado en un punto en el interior del cerebro puede ser capturado en una superficie fuera de este. Con la información del campo acústico complejo-conjugado se pueden focalizar las ondas acústicas emitidas en el exterior en este punto inicial. No obstante, es directo pensar que para emplear este método sería necesario insertar fuentes acústicas en el interior del cerebro, siendo

sumamente invasivo. Como solución, se pueden suponer fuentes virtuales de ultrasonidos en cualquier parte del cerebro, incluso siguiendo la forma de determinadas estructuras. En este trabajo, las fuentes virtuales se localizarán en un plano paralelo a la dirección de propagación de los ultrasonidos, siguiendo la forma y tamaño del putamen, núcleo caudado e hipocampo, cuya localización se presenta de forma esquemática en la figura 1. Para la realización de las simulaciones numéricas se emplea el paquete k-Wave de MATLAB, el cual implementa un método pseudoespectral en el espacio k para modelar la propagación de ultrasonidos en medios heterogéneos.

2.4 Diseño de las lentes e impresión 3D

Se necesita crear un dispositivo físico que pueda dirigir el haz acústico generado por un transductor de ultrasonidos hasta la diana terapéutica. Para diseñarlo, es necesario el campo de presiones complejo-conjugado en el plano holográfico a la frecuencia de trabajo del transductor. La superficie holográfica se adaptará a la forma y curvatura del transductor focalizado. La misma se dividirá en píxeles en coordenadas esféricas de anchura uniforme Δr, y cada uno de estos tendrá una altura diferente $r(\theta, \phi)$ dependiendo del perfil de fase capturado en la superficie holográfica. Cada píxel de la lente resultante se diseña de forma que sea perpendicular a la curvatura del transductor en cada punto, como se puede ver en la figura 2. Asumimos que estos píxeles con forma de pirámide truncada vibran longitudinalmente como un resonador Fabry-Perot elástico, por lo que el campo en el plano holográfico localizado en $\overrightarrow{r_0} = (\phi, \theta, d)$ viene dado por el coeficiente de transmisión complejo:

$$T(\overrightarrow{r_0}) = \frac{2Ze^{-ik_0[d-h(\overrightarrow{r_0})]}}{2Z\cos[k_L h(\overrightarrow{r_0})] + i(Z^2+1)\sin[k_L h(\overrightarrow{r_0})]} \qquad (1)$$

siendo d la distancia desde el inicio de la lente ($r = r_0$) hasta la superficie holográfica, $Z_0 = \rho_0 c_0$ y $Z_L = \rho_L c_L$ las impedancias del agua y del material de la lente, respectivamente, $Z = Z_L/Z_0$ la impedancia normalizada y $k_L = \omega/c_L$, ρ_L y c_L el número de onda, densidad y velocidad del sonido del material de la lente, respectivamente.

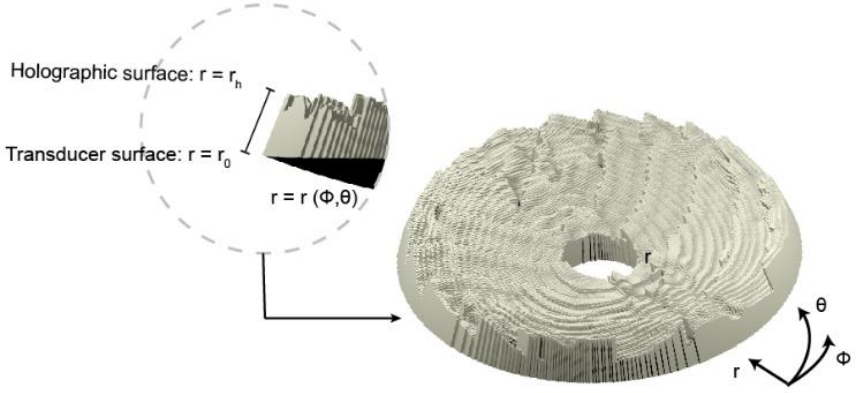


Fig. 2. Geometría de la lente holográfica curvada. La lente está dividida en columnas de altura $r(\theta, \phi)$. El transductor se localiza en $r = r_0$ y la superficie holográfica en $r = r_h$.

Para obtener la altura de cada píxel de la lente no se puede realizar una inversión analítica de la ecuación (1) debido a los términos trigonométricos, por lo que se debe realizar una evaluación numérica de la expresión para un gran rango de alturas de los píxeles desde el inicio de la lente hasta una determinada altura que nos dé un valor de la fase del coeficiente de transmisión 2π mayor que para la altura mínima de la lente y usando pasos de 1 μm. Después se realiza interpolación para obtener la altura del píxel que más se aproxime al valor de la transmisión real. De esta manera, manipulando la altura de cada resonador

de Fabry-Perot (píxel de la lente), la fase a la salida será la adecuada para generar el holograma acústico determinado por las fuentes virtuales consideradas.

Una vez la lente holográfica está diseñada, se imprime empleando técnicas de estereolitografía 3D con la impresora Form 2 (Formlabs, USA), con una resolución de 50 µm y empleando la resina fotoreactiva Clear (Formlabs, USA). Las propiedades acústicas de este material se han obtenido experimentalmente, resultando en valores de c_L = 2580 m/s para la velocidad del sonido y ρ_L = 1171 kg/m^3 para la densidad. El valor de la absorción de ha fijado a α=1.38 dB/cm a 500 kHz, de acuerdo con los valores reportados para polímeros de similares características [8].

2.5 Montaje experimental

Los experimentos se han realizado en un tanque de agua de dimensiones 80 x 43 x 63 cm^3 a 24ºC. El transductor ultrasónico se compone de una cerámica piezoeléctrica curvada con apertura 2a = 100 mm y de radio r = 140 mm. La cerámica se ha instalado en el interior de una carcasa personalizada de acero inoxidable. Para posicionar la lente holográfica respecto del cráneo de forma que la localización coincida con la de las simulaciones y además asegurar que la posición del cráneo permanezca constante a lo largo de las medidas, se ha diseñado e impreso un soporte con columnas que coinciden con la superficie del cráneo. El esquema experimental se presenta en la figura 3. El transductor se excita con un tren de pulsos sinusoidales de 20 ciclos a una frecuencia de f=500 kHz con un generador de señales (14 bits, 100 MS/s, modelo PXI5412, National Instruments) y amplificado con un amplificador lineal RF (ENI 1040L, 400 W, 55 dB, ENI, Rochester, NY). El campo de presiones se mide con un hidrófono de aguja (-228 dB ref. 1V/µPa a 500kHz, modelo TC4038, Teledyne RESON) calibrado desde 10 kHz a 800 kHz.

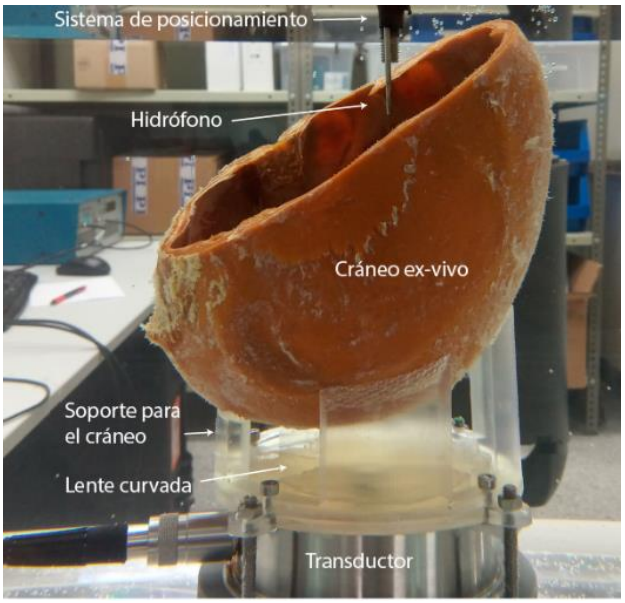


Fig. 3. Montaje experimental para la medida del campo acústico.

3 Resultados

En primer lugar, se ha simulado el campo acústico para las tres estructuras bilaterales en el interior del cerebro. Para el núcleo caudado, el volumen cubierto en una sonificación fue de 3.9 mm^3, lo que representa un 24% del total del volumen objetivo (el volumen objetivo se define como el tejido

sonificado con una intensidad superior a la mitad de la intensidad máxima). Valores similares se han obtenido para el putamen, donde el 25% de su volumen fue cubierto, y el hipocampo, con un 22%. La ganancia fue de 3.7 p/p_0, 3.5 p/p_0 y 3.3 p/p_0, para el núcleo caudado, el putamen y el hipocampo, respectivamente, donde p_0 es la presión en la superficie del transductor.

En las figuras 4a y 4b se muestran los resultados de la simulación empleando el holograma acústico para focalizar en el hipocampo. En las figuras 4c, 4d, 4e y 4f se muestra el campo acústico medido experimentalmente. La lente impresa en 3D genera un par de puntos focales de difracción limitada que coinciden con la localización y forma de las fuentes virtuales. La figura 4g compara los resultados numéricos y experimentales, demostrando un buen acuerdo entre ambos. Se demuestra que la energía acústica se localiza principalmente en las regiones objetivo, permitiendo el direccionamiento del haz y la focalización bilateral.

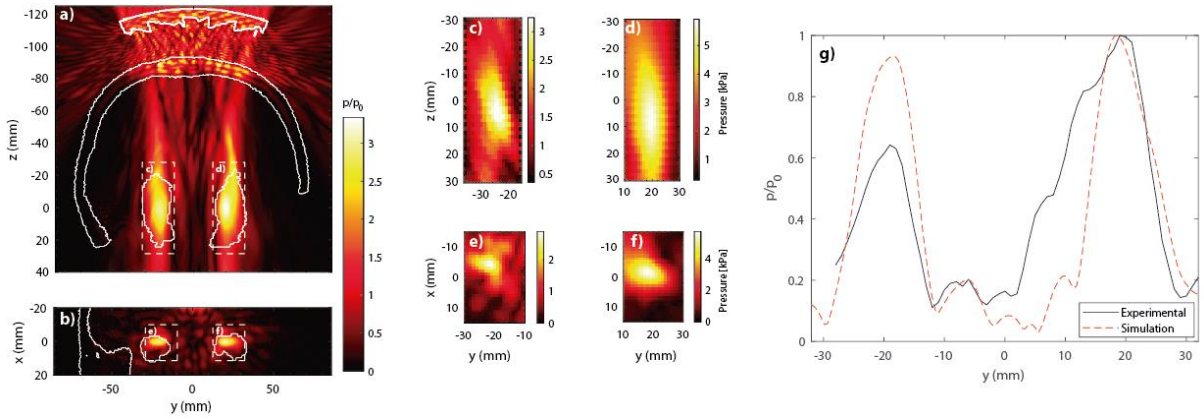


Fig. 4. Campo acústico para sonificar ambos hipocampos. Resultados de la simulación numérica para a) un corte axial y b) un corte coronal centrado en ambas estructuras. En ambas imágenes se ha dibujado el contorno de la lente acoplada al transdcutor curvado, el cráneo exvivo y las fuentes virtuales siguiendo la forma de los hipocampos. Las zonas delimitadas con una línea discontinua muestra las regiones donde se realizaron las medidas. Resultados experimentales para c) un corte axial en el plano z = 0 siguiendo la forma del hipocampo izquierdo y d) el hipocampo derecho, e) corte coronal en x = 0 siguiendo la forma del hipocampo izquierdo y f) el hipocampo derecho. g) Comparación de la presión normalizada para la simulación y las medidas experimentales en un corte a z = 0 y x = -4 mm.

4 Conclusiones

El uso de hologramas acústicos acoplados a transductores ultrasónicos permite adaptar la forma del campo acústico a dianas terapéuticas con formas complejas en el interior del cerebro de una manera sencilla y robusta. Los hologramas acústicos compensan las aberraciones introducidas por el cráneo en el frente de ondas a la vez que permiten sonificaciones bilaterales al direccionar el haz de forma que este se adapte a estructuras en el cerebro profundo como el hipocampo, el putamen o el núcleo caudado. Los resultados numéricos y experimentales expuestos en el presente trabajo muestran que más del 20% del volumen de las dianas terapéuticas bilaterales en el cerebro puede ser cubierto con una sola configuración. Además, se han demostrado las capacidades de direccionamiento del haz de los hologramas acústicos al focalizar en tres núcleos bilaterales del sistema nervioso central con un mismo posicionamiento lente-cráneo. En este aspecto, los hologramas acústicos pueden ser empleados para diseñar sistemas robustos y de bajo coste para focalizar en dianas complejas para aplicaciones de neuromodulación y apertura de la barrera hematoencefálica

Agradecimientos

Esta investigación ha sido apoyada por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades a través de las subvenciones "Juan de la Cierva - Incorporación" (IJC2018-037897-I) y PID2019-111436RBC22, por la Agencia Valenciana de la Innovació a través de las subvenciones INNVAL10/19/016 e INNCON/2020/009. Acción cofinanciada por la Unión Europea a través del Programa Operativo del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) de la Comunitat Valenciana 2014-2020 (IDIFEDER/2018/022).

Referencias

[1] A. Franzini *et al.*, "Ablative brain surgery: an overview," *International Journal of Hyperthermia*. 2019, doi: 10.1080/02656736.2019.1616833.

[2] N. McDannold, C. D. Arvanitis, N. Vykhodtseva, and M. S. Livingstone, "Temporary disruption of the blood-brain barrier by use of ultrasound and microbubbles: Safety and efficacy evaluation in rhesus macaques," *Cancer Research*, 2012, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0128.

[3] J. Blackmore, S. Shrivastava, J. Sallet, C. R. Butler, and R. O. Cleveland, "Ultrasound Neuromodulation: A Review of Results, Mechanisms and Safety," *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2019, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.12.015.

[4] A. Abrahao *et al.*, "First-in-human trial of blood–brain barrier opening in amyotrophic lateral sclerosis using MR-guided focused ultrasound," *Nature Communications*, 2019, doi: 10.1038/s41467-019-12426-9.

[5] C. Horodyckid *et al.*, "Safe long-term repeated disruption of the blood-brain barrier using an implantable ultrasound device: A multiparametric study in a primate model," *Journal of Neurosurgery*, 2017, doi: 10.3171/2016.3.JNS151635.

[6] A. N. Pouliopoulos, S. Y. Wu, M. T. Burgess, M. E. Karakatsani, H. A. S. Kamimura, and E. E. Konofagou, "A Clinical System for Non-invasive Blood–Brain Barrier Opening Using a Neuronavigation-Guided Single-Element Focused Ultrasound Transducer," *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2020, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.09.010.

[7] G. Maimbourg, A. Houdouin, T. Deffieux, M. Tanter, and J. F. Aubry, "3D-printed adaptive acoustic lens as a disruptive technology for transcranial ultrasound therapy using single-element transducers," *Physics in Medicine and Biology*, 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aaa037.

[8] K. Melde, A. G. Mark, T. Qiu, and P. Fischer, "Holograms for acoustics," *Nature*, 2016, doi: 10.1038/nature19755.

[9] S. Jiménez-Gambín, N. Jiménez, J. M. Benlloch, and F. Camarena, "Holograms to Focus Arbitrary Ultrasonic Fields through the Skull," *Physical Review Applied*, vol. 12, no. 1, 2019, doi: 10.1103/PhysRevApplied.12.014016.

[10] T. D. Mast, "Empirical relationships between acoustic parameters in human soft tissues," *Acoustic Research Letters Online*, 2000, doi: 10.1121/1.1336896.

[11] U. Schneider, E. Pedroni, and A. Lomax, "The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning," *Physics in Medicine and Biology*, 1996, doi: 10.1088/0031-9155/41/1/009.

[12] R. S. C. Cobbold, "Foundations of Biomedical Ultrasound," *Oxford University Press*, 2007.

[13] P. A. Yushkevich *et al.*, "User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability," *NeuroImage*, 2006, doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.015.