# Hologramas ultrasónicos para tratamientos neurológicos

**Diana Andrés, Sergio Jiménez-Gambín, Noé Jiménez, Francisco Camarena**

Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular (I3M)
Universitat Politènica de València - CSIC, España, diaanbau@upv.es

## Introducción

El tratamiento de las enfermedades neurológicas se ha convertido en un imperativo de nuestra sociedad. Hasta hace años la única forma de tratar cerebro era mediante cirugía, lo que implicaba un gran riesgo para el paciente. Posteriormente, el desarrollo de tratamientos con radioterapia ha permitido superar esta adversidad, aunque no sin efectos adversos. Además, la existencia de la barrera hematoencefálica (BBB) en los vasos sanguíneos del sistema nervioso central (CNS) impide la administración de fármacos. Como alternativa no invasiva y no ionizante se presentan los ultrasonidos, que permiten el tratamiento local del cerebro con fines ablativos a altas intensidades [1], y para neuromodulación [2] y apertura de la barrera hematoencefálica [3] a bajas intensidades.

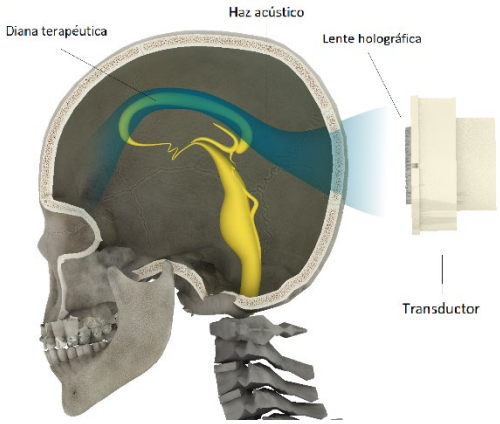
No obstante, para que se realice la acción terapéutica es necesario que los ultrasonidos se focalicen en las regiones deseadas. Para ello, se emplean transductores ultrasónicos focalizados monoelemento [4], unos dispositivos que permiten la aplicación de los ultrasonidos desde el exterior del cráneo en regiones concretas del cerebro. Sin embargo, el cráneo presenta una alta rigidez y compleja estructura que provoca la distorsión del campo acústico, impidiendo su precisa focalización en la región deseada o creando focos en zonas no deseadas [5]

Para evitar este problema, existen sistemas con transductores multielemento (phased-array) que permiten la focalización con precisión milimétrica [6]. No obstante, estos sistemas son muy complejos y de alto coste económico. Como alternativa, existen lentes impresas en 3D que, acopladas a un transductor de ultrasonidos, son capaces de corregir las aberraciones que introduce el cráneo y reconstruir el foco original [7]. De forma paralela se ha demostrado la creación de hologramas acústicos en agua y aire empleando lentes holográficas acopladas a transductores [8].

En este trabajo presentamos el desarrollo de lentes holográficas capaces de adaptar el foco acústico a estructuras complejas en el CNS y compensar las aberraciones que introduce el cráneo [9]. Las lentes holográficas nos permiten, además, poder focalizar en ambos hemisferios sobre una estructura cerebral que presenta simetría, como el hipocampo. Hemos realizado un estudio numérico mediante simulaciones del funcionamiento de los hologramas acústicos y, posteriormente, comprobado experimentalmente estos resultados con un cráneo ex-vivo.

## Materiales y métodos

Para poder generar los hologramas acústicos en el interior del cerebro, primero necesitamos la morfología y propiedades de éste y del cráneo. Mediante una imagen CT de la cabeza del paciente extraemos las propiedades del tejido duro y blando, y realizamos la conversión de Unidades Hounsfield (HU) a las propiedades acústicas que necesitamos (velocidad del sonido, densidad y atenuación) mediante las relaciones descritas en la Ref. [10]. Por otra parte, con una imagen de resonancia magnética del mismo paciente obtenemos la segmentación de la diana terapéutica en la que queremos focalizar los ultrasonidos.



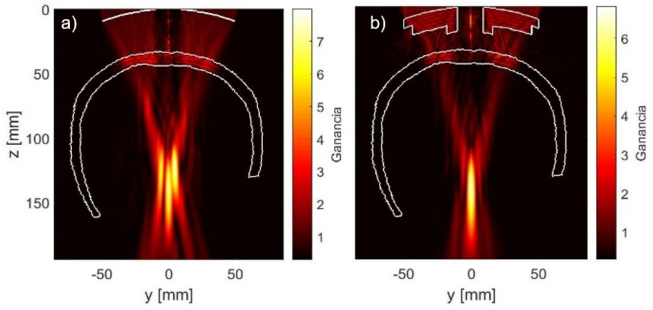

Para generar el holograma acústico empleamos un método basado en la simetría temporal de las ecuaciones que describen la propagación de las ondas acústicas. En primer lugar y de forma numérica, situamos fuentes acústicas virtuales en el interior del cerebro cubriendo la estructura a tratar. Cada una de éstas emite ultrasonidos, y el frente de ondas generado por la interferencia de las ondas provenientes de cada fuente virtual y con el medio es capturado en un plano paralelo a la superficie del transductor (superficie holográfica), fuera de la cabeza del paciente. El campo obtenido se invierte temporalmente (se complejo-conjuga en el dominio frecuencial) y se propaga desde el transductor hacia el interior del cerebro. Debido a las propiedades de simetría temporal, las ondas de ultrasonidos convergen en los puntos en los que se habían situado inicialmente las fuentes virtuales, generando una imagen acústica de difracción limitada, como se muestra esquemáticamente en la Fig. 1.

La información del complejo conjugado de la fase del frente de ondas capturado en la superficie holográfica es la que empleamos para diseñar la lente impresa en 3D. Esta superficie se divide en píxeles de iguales dimensiones de base y una altura que dependerá de la fase y de las propiedades acústicas del material de impresión, suponiendo que cada píxel vibra como un resonador Fabry-Pérot elástico, según se describe en la Ref. [9]. Las lentes se imprimen en una impresora por estereolitografía 3D con polímeros fotosensibles.

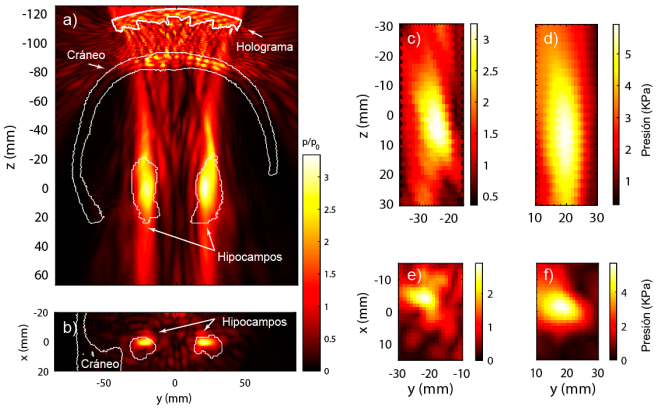
En este trabajo hemos empleado un transductor focalizado a 500 kHz, con apertura 2a = 100 mm y radio de curvatura F = 140 mm. Las medidas experimentales se han realizado con un cráneo ex-vivo sumergido en un tanque con agua degasificada, empleando un hidrófono de aguja y un sistema de ejes 3D con precisión milimétrica.

## Resultados

En primer lugar, mostramos el campo acústico que se obtiene en el interior del cerebro cuando se emplea solo el transductor focalizado de ultrasonidos. En la Fig. 1a) se observa el campo de ultrasonidos cuando se focaliza con el transductor de ultrasonidos, mientras que en la Fig. 1b) demostramos cómo una lente holográfica es capaz de compensar las aberraciones introducidas por el cráneo y controlar la región focal.




En segundo lugar, hemos desarrollado y validado hologramas acústicos que se adaptan a la forma de estructuras cerebrales simétricas, concretamente a la forma del hipocampo. Para esta estructura, el volumen cubierto en una sonificación fue de 4.8 $cm^3$, lo que representa un 21% del total del volumen objetivo (el volumen cubierto se define como el tejido sonificado con una intensidad superior a la mitad de la intensidad máxima), con una ganancia de $3.3\ p_{max}/p_0$, donde $p_0$ es la presión en la superficie del transductor y $p_{max}$ la presión máxima en la zona focal.




En las Figs. 2a) y 2b) se muestran los resultados de la simulación empleando el holograma acústico para focalizar en el hipocampo. En las Figs. 2c-f) 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, demostrando que existe un buen acuerdo entre los resultados numéricos y experimentales.

## Conclusiones

El uso de hologramas ultrasónicos acoplados a transductores permite corregir las aberraciones introducidas por el cráneo, adaptar la forma del campo acústico a dianas terapéuticas con formas complejas en el interior del cerebro, y focalizar simultáneamente en ellas, de una manera sencilla, robusta y de bajo coste. Esta tecnología puede aplicarse para la apertura de la barrera hematoencefálica o neuromodulación.

## 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), FPU19/00601 y PID2019-111436RBC22, por la Agencia Valenciana de la Innovació a través de la subvencion INNCON/2021/8. 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) y (IDIFEDER/2021/004).

## Referencias

[1] Franzini, Andrea, et al. International Journal of Hyperthermia 36.2 (2019): 64-80.
[2] Blackmore, Joseph, et at. Ultrasound in medicine & biology 45.7 (2019): 1509-1536.
[3] McDannold, Nathan, et al. Cancer research 72.14 (2012): 3652-3663.
[4] Pouliopoulos, Antonios N., et al. Ultrasound in medicine & biology 46.1 (2020): 73-89.
[5] Gimeno, Lucia Albelda, et al. 2019 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS). IEEE, 2019.
[6] Abrahao, Agessandro, et al. Nature communications 10.1 (2019): 1-9.
[7] Maimbourg, Guillaume, et al. Physics in Medicine & Biology 63.2 (2018): 025026.
[8] Melde, Kai, et al. Nature 537.7621 (2016): 518-522.
[9] Jiménez-Gambín, Sergio, et al. Physical Review Applied 12.1 (2019): 014016.
[10] Mast, T. Douglas. Acoustics Research Letters Online 1.2 (2000): 37-42.