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

Noé Jiménez, Bernardino Roig, Javier Redondo, Rubén Picó, Fabrice Marquet, Elisa E. Konofagou and Francisco Camarena

ÍNDICE

Introducción:
- Administración localizada de fármacos en el sistema nervioso central mediante ultrasonidos
- Objetivos

Materiales y métodos
- Modelo físico para acústica no lineal
- Método computacional

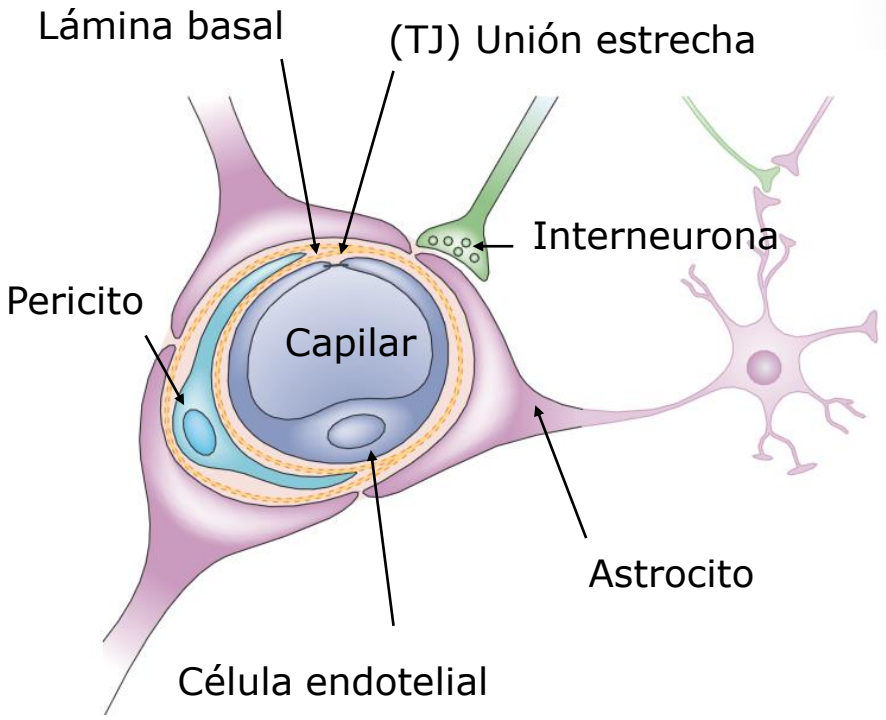
Resultados
- Comportamiento no lineal de la focal del transductor
- Cambios en la ganancia efectiva
- Ancho del haz en régimen no lineal

Conclusiones
Líneas de trabajo
Referencias

LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

- Permite el paso de oxígeno y nutrientes
- Filtra la mayoría de moléculas más masivas (>500 Da)

- Aislamiento:
  - Virus y bacterias
  - Hormonas, neurotransmisores
  - Fármacos (95%)

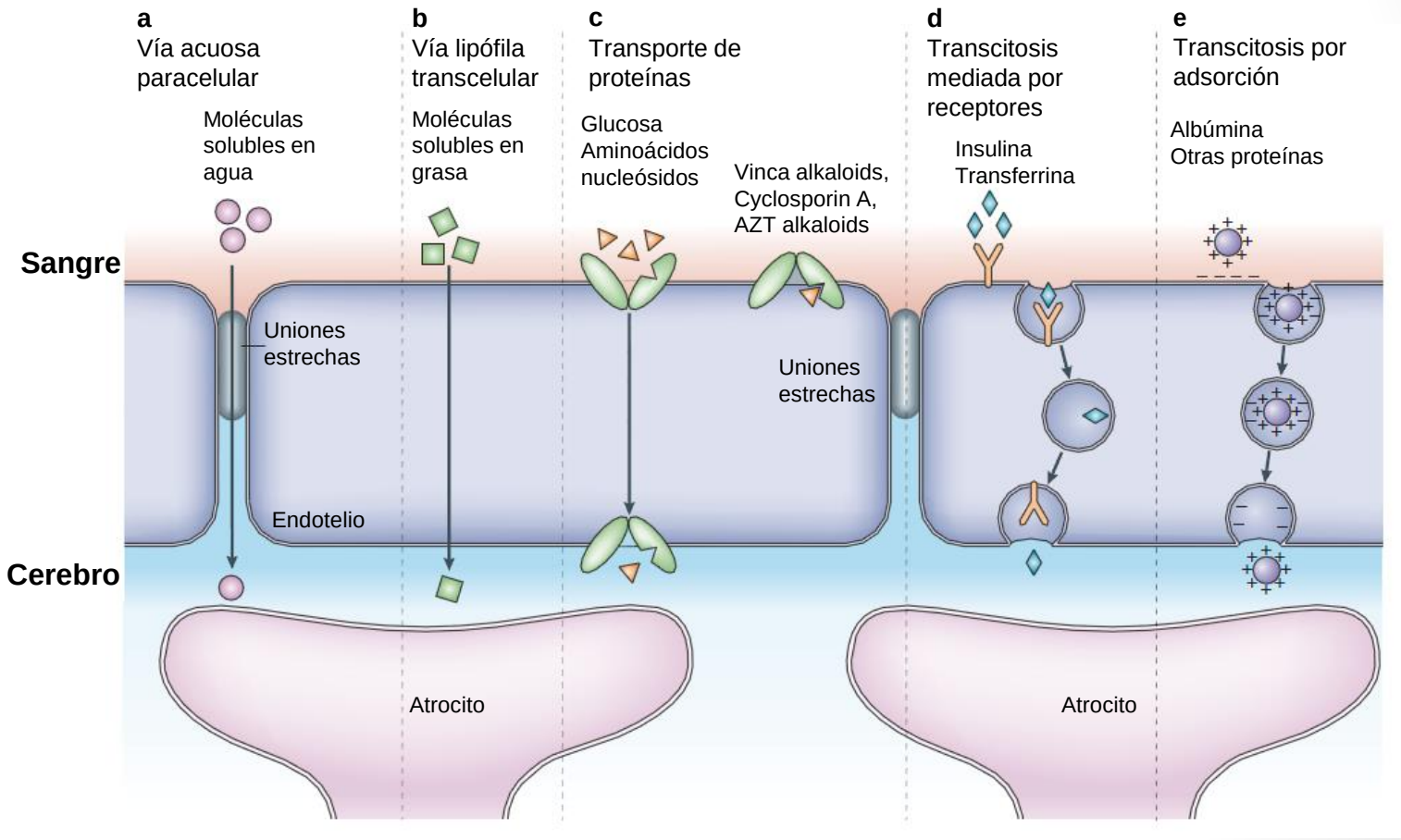


LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

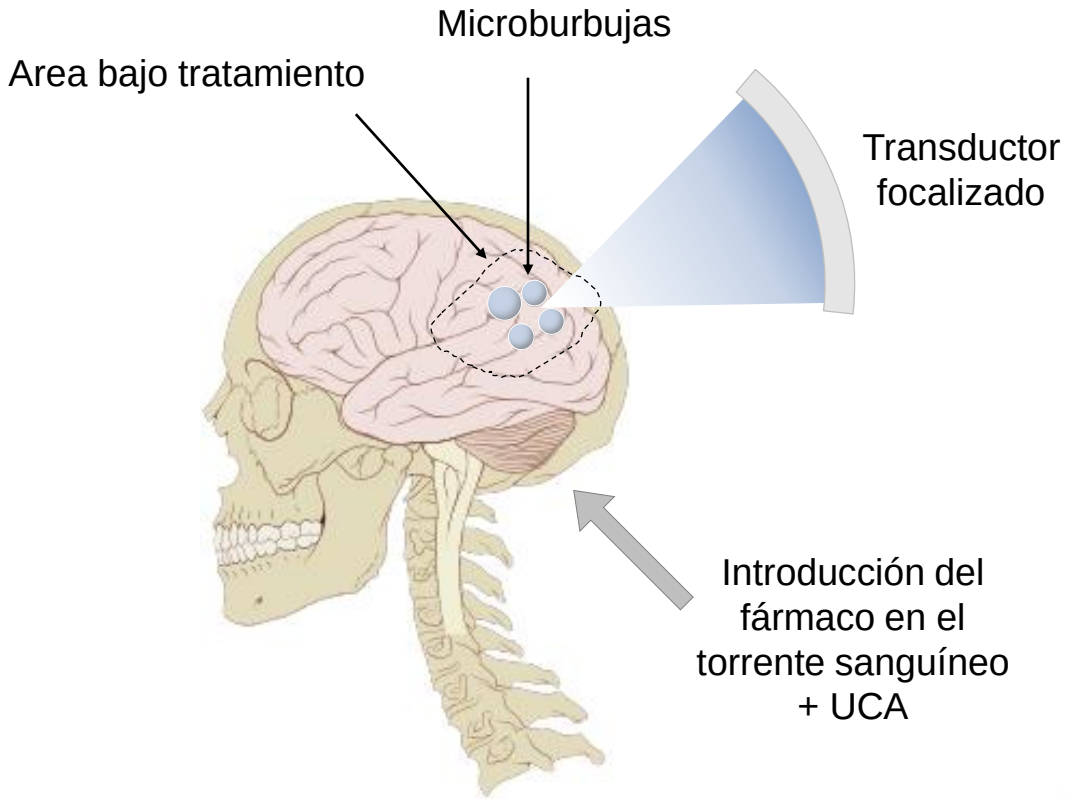
1 Introducción
2 Modelado
3 Método numérico
4 Condiciones contorno
5 Resultados
6 Conclusiones
7 Líneas de trabajo

- Mecanismos de transmisión



APERTURA DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA MEDIANTE ULTRASONIDOS

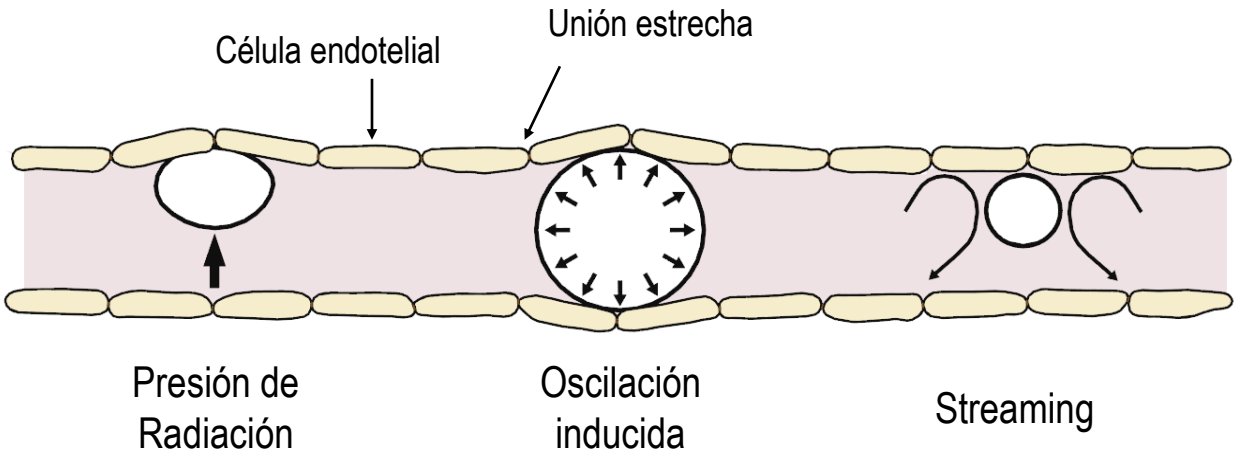
- Administración de fármacos en el SNC
- Apertura de la barrera hematoencefálica de manera transitoria, localizada, no invasiva y segura



APERTURA DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA MEDIANTE ULTRASONIDOS

1 Introducción
2 Modelado
3 Método numérico
4 Condiciones contorno
5 Resultados
6 Conclusiones
7 Líneas de trabajo

- Iteración microburbujas (UCA) - tejido endotelial



APERTURA DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA MEDIANTE ULTRASONIDOS

Limitaciones

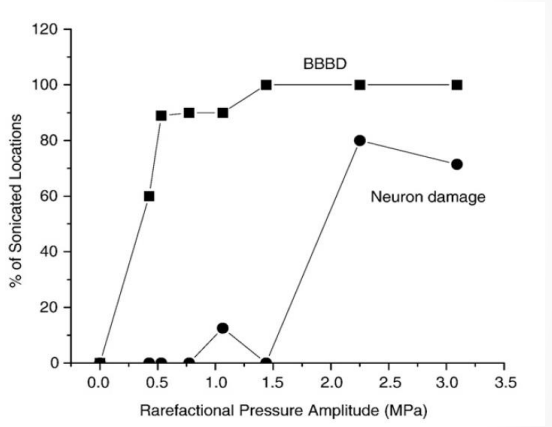
- **Amplitud del haz de ultrasonidos**
  - Inferior: >0,2 MPa

  Para conseguir la apertura BBB

  - Superior: <1 MPa

  Para evitar daños en tejido

    - *Absorción por efectos térmicos*
    - *Umbral de cavitación inercial UCA*



- **Frecuencia**
  - Inferior : >200kHz

  Control del ancho de haz, área focal y resonancias internas

  - Superior : <1MHz

  Atenuación y precisión del foco (aberraciones de fase)

OBJETIVOS

1 Introducción
2 Modelado
3 Método numérico
4 Condiciones contorno
5 Resultados
6 Conclusiones
7 Líneas de trabajo

Pueden los efectos no lineales en la propagación alterar el área bajo tratamiento?

Son importantes en técnicas de apertura de BBB?

Objetivos del trabajo:

1. **Cuantificar los efectos de la propagación no lineal para técnicas de apertura BBB**

2. **Desarrollar un método computacional para predecir campos acústicos en régimen no lineal**

MODELO FÍSICO PARA ACÚSTICA NO LINEAL

Principios conservativos para dinámica de fluidos

- Conservación de masa (ecuación de continuidad):

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

- Conservación de momento (ecuación de movimiento):

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

- Ecuación de estado para fluidos (aprox. 2º orden):

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

MÉTODO COMPUTACIONAL

- Basado en diferencias finitas en dominio temporal (FDTD)

- *Características*
  - Régimen no lineal para fluidos (Full wave)
  - Medios no homogéneos

  - Sin aproximaciones paraxiales
  - Incorpora backscattering
  - Condiciones de contorno e iniciales arbitrarias
  - 2.5D (extensible a 3D)

  - Validación: convergencia a soluciones analíticas y resultados experimentales

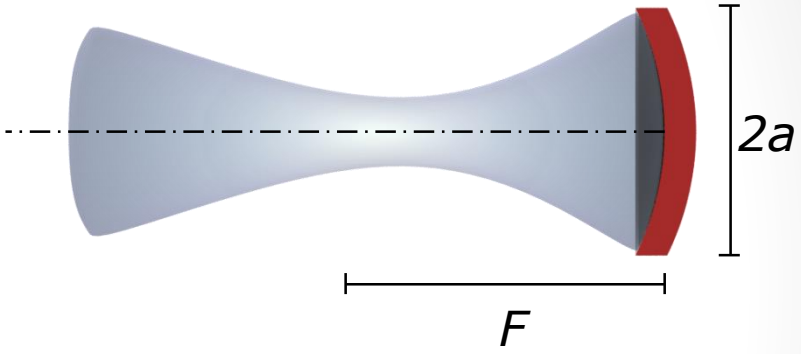
CONDICIONES DE CONTORNO

Diseño del transductor:

- f_0 = 500kHz
- Focal (F) = 90 mm
- Apertura ($2a$)= 80 mm

Ganancia = 18,1

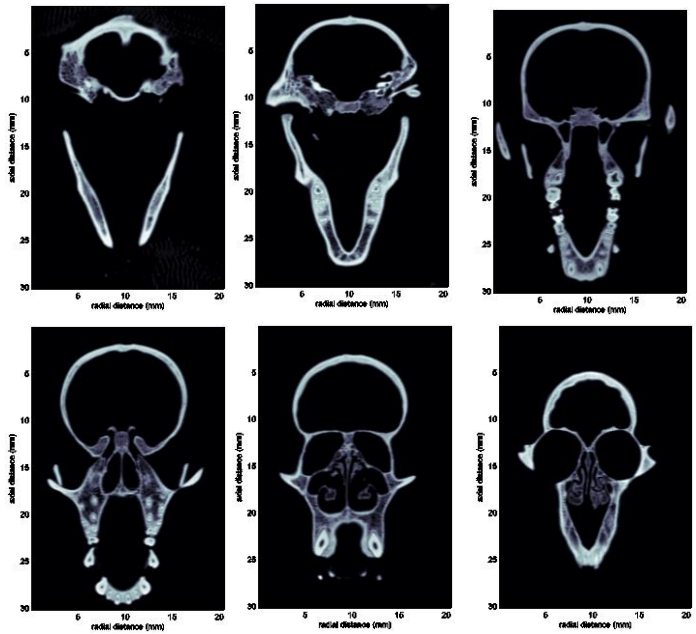
f_{number} = 1,125

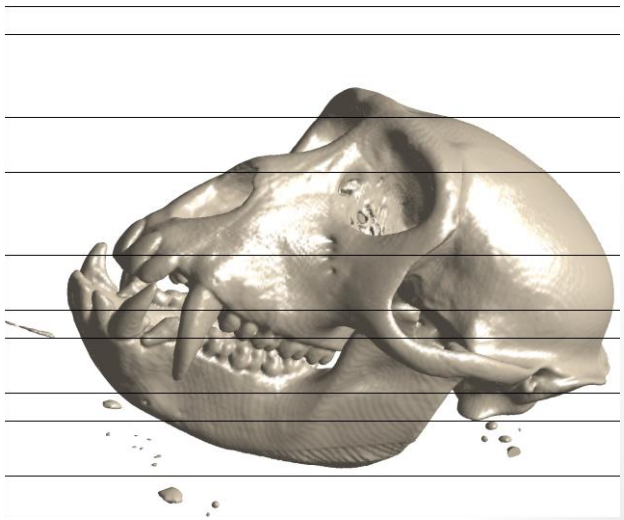


Transductor en el límite para aproximaciones paraxiales

CONDICIONES DE CONTORNO

- **Medio no homogéneo**: cráneo de un primate Rhesus (*Macaca mulatta*)
- Imágenes tomografía axial computarizada (*Densidad aparente)*





resolution : 488-µm, slice 625 µm.

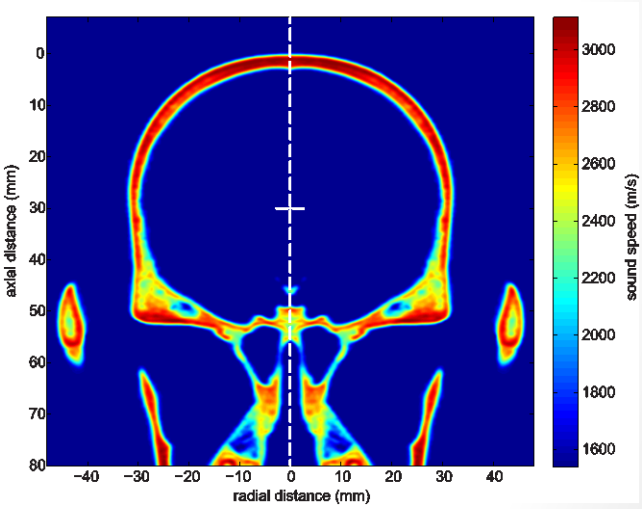
CONDICIONES DE CONTORNO

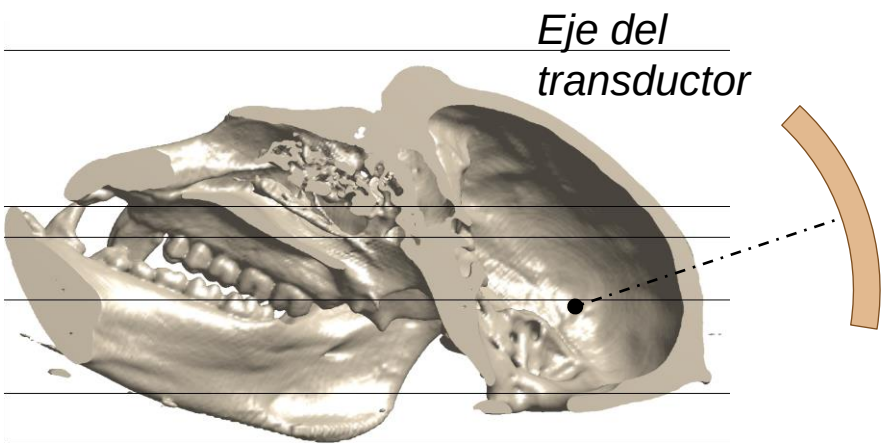
Mapeados de velocidad de sonido, densidad y absorción

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

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

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





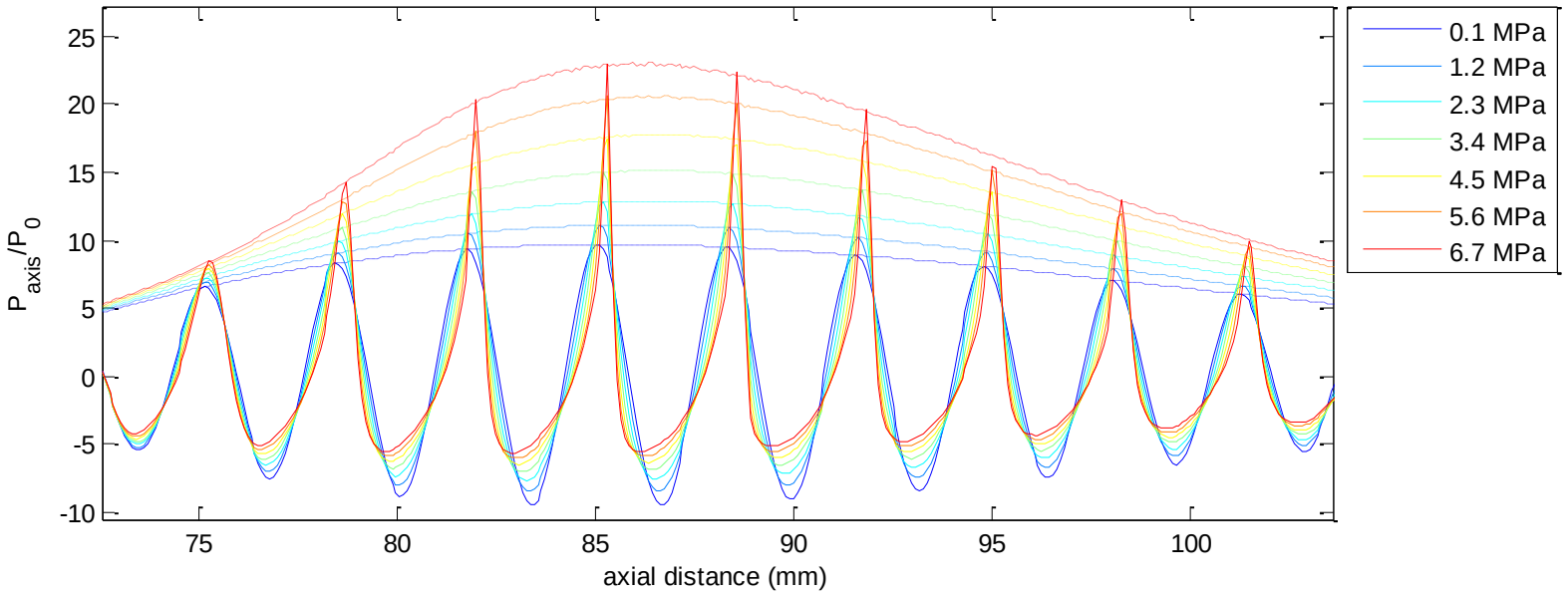
RESULTADOS

1 Introducción
2 Modelado
3 Método numérico
4 Condiciones contorno
5 Resultados
6 Conclusiones
7 Líneas de trabajo

Perfiles de onda axiales:

- Existe una asimetría debido a la propagación no lineal de la onda

Presión axial normalizada para diferentes amplitudes de entrada



RESULTADOS

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

1 Introducción

2 Modelado

3 Método numérico

4 Condiciones contorno

5 Resultados

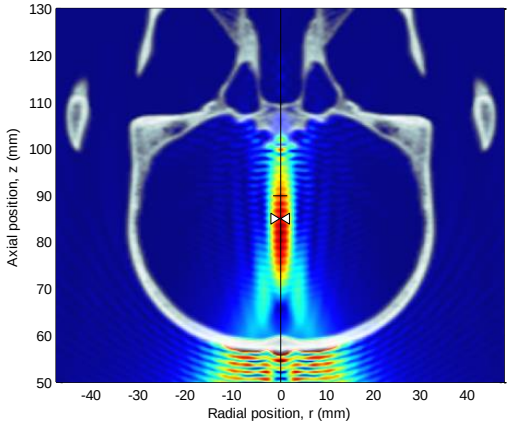
6 Conclusiones

7 Líneas de trabajo

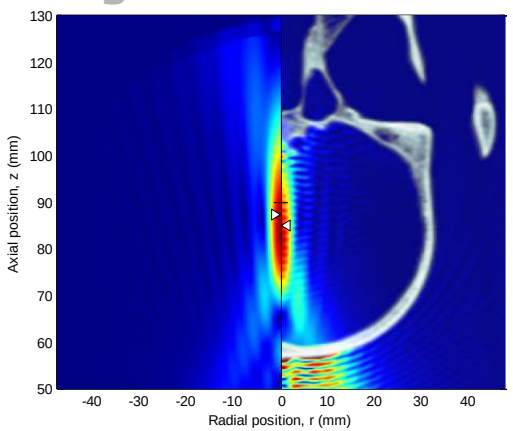
Campos de presión (envolvente)

Lineal

Cráneo

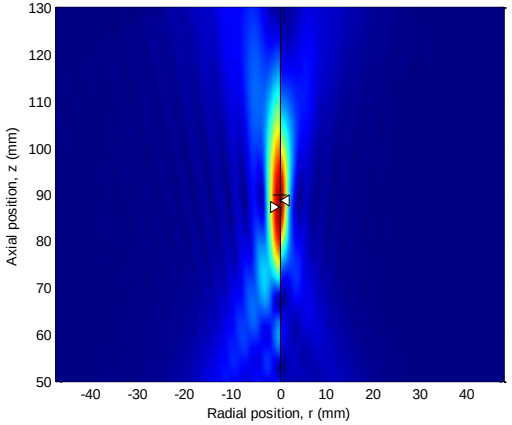


Agua **Cráneo**

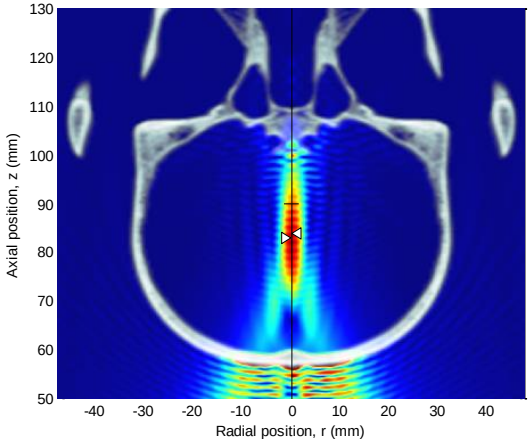


No lineal

Lineal Agua **No lineal**



Lineal Cráneo **No lineal**



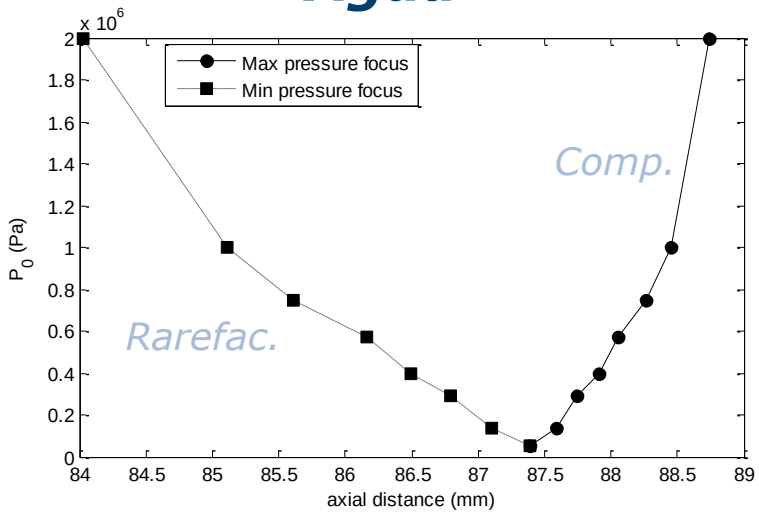
Numerical Study of Nonlinear, Transcranial Focused Ultrasound Wave Propagation for Blood-Brain Barrier (BBB) Opening

RESULTADOS

Cambios en la focal

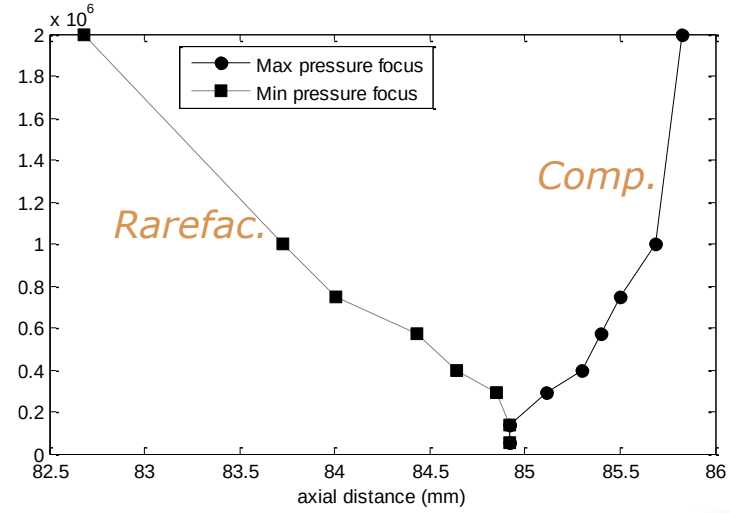
- Al incrementar la amplitud de entrada la focal efectiva se desplaza:

Agua



Posición de la focal vs. presión entrada

Cráneo



Posición de la focal vs. presión entrada

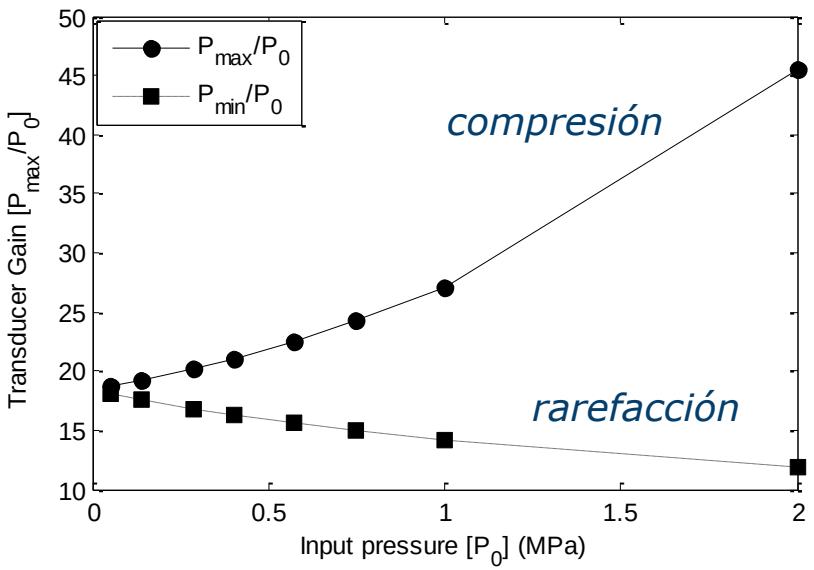
	Agua	Cráneo
Linear	**- 2.6 mm shift**	**- 5.1 mm focal change**
Comp.	**+ 1.35 mm nonlinear shift**	**+ 0.90 mm nonlinear shift**
Rarefac.	**- 3.37 mm nonlinear shift**	**- 2.24 mm nonlinear shift**

RESULTADOS

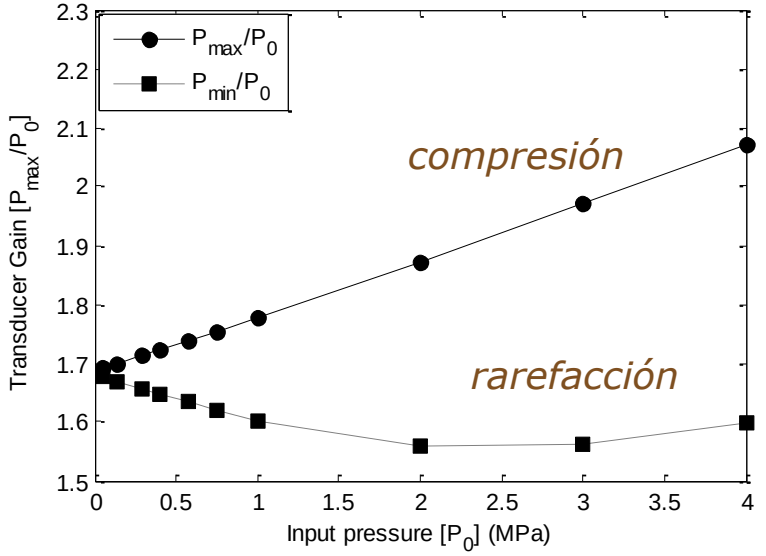
Comportamiento de la ganancia efectiva

- Al incrementar la amplitud de entrada la ganancia varía

Agua



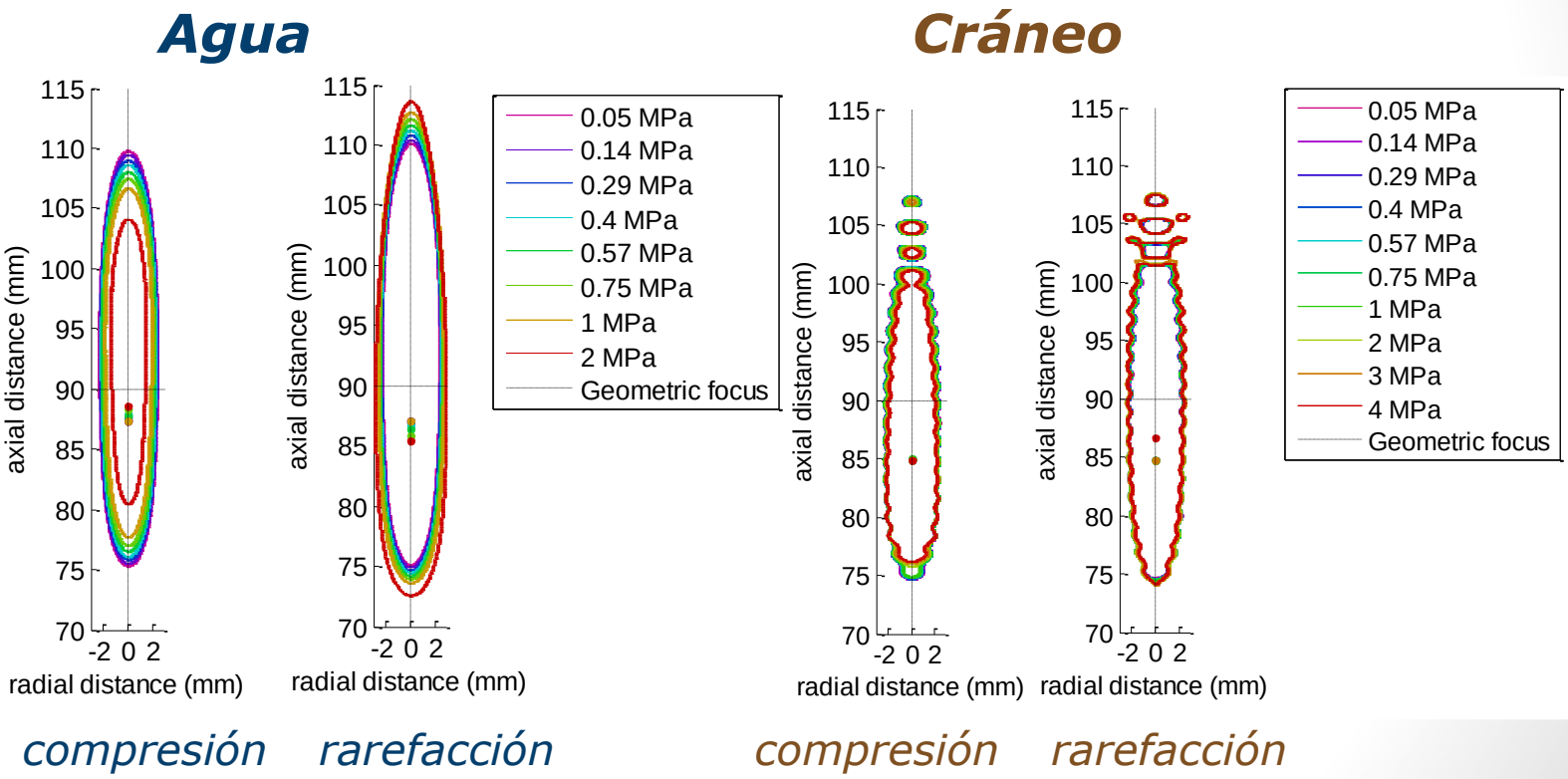
Cráneo



RESULTADOS

Cambios en el ancho del haz

- El área focal varía al aumentar la presión de entrada



CONCLUSIONES

1 Introducción

2 Modelado

3 Método numérico

4 Condiciones contorno

5 Resultados

6 Conclusiones

7 Líneas de trabajo

Simulación de la propagación no lineal de ultrasonidos focalizados a través del cráneo de un primate Rhesus.

Para una configuración típica de apertura de la barrera hematoencefálica se ha demostrado que **las propiedades del haz de ultrasonidos pueden ser afectadas por los efectos no lineales en la propagación.**

- El area bajo tratamiento (la **posición de la focal** y el **ancho de haz**) así como la **ganancia** real varían en función de la amplitud inicial de la onda.

- El comportamiento es diferente para los picos de compresión y para los mínimos de rarefacción

LÍNEAS DE TRABAJO

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

1 Introducción
2 Modelado
3 Método numérico
4 Condiciones contorno
5 Resultados
6 Conclusiones
7 Líneas de trabajo

Experimental:

- Desarrollar medidas para contrastar las predicciones numéricas

Modelado:

- Incorporar la conducción térmica para predecir el aumento de temperatura en el tejido cerebral
- Incorporar modelo de absorción de tejidos blandos
- Incorporar efectos UCA (dispersión/emisión/cavitación)

Computacional:

- Extender a 3D cartesianas
- Paralelizar FDTD

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. F. Marquet, M. Pernot, J. F. Aubry, G. Montaldo, L. Marsac, M. Tanter, and M. Fink, *Phys. Med. Biol.*, **54**(9) 2597-2613 (2009)
12. J. J. Kaufman, G. Luo, and R. S. Siffert. *IEEE T Ultrason. Ferr.* **55**(6) 1205 (2008)
13. E. Bossy, M. Talmant, and P. Laugier, *J. Acoust. Soc. Am*. **115**(5) (2004)
14. P. J. White, G. T. Clement, and K. Hynynen, *Ultrasound Med. Biol.* **32**(7) 1085-1096 (2006)
15. K. A. Naugolnykh and L. A. Ostrovskii. *Nonlinear Wave Processes in Acoustics*. Cambridge University Press, New York, NY. (1998)
16. C. Zwikker and C.W. Kosten, *Sound absorbing materials*, Elsevier, New York (1949)
17. A. Hosokawa. *IEEE T Ultrason. Ferr.* **55**(6), 1219 (2008)
18. A. Taflove and S. Hagness. *Computational Electrodynamics. The Finite Difference Time Domain method,* 3ª ed. North Artech House Inc. (2005)
19. R. J. LeVeque, *Numerical Methods for Conservation Laws*, Birkhauser-Verlag, Basel, Lectures in Mathematics, ETH-Zurich, 1990
20. P. D. Lax, R. D. Richtmyer. *Comm. Pure Appl. Math.* **9**, 267-293 (1956)
21. D. Botteldooren, *J. Acoust. Soc. Am*. **100**(3) (1996)
22. S. Ginter *et al*. *J. Acoust. Soc. Am.* **111**(5) 2049-2059 (2002)
23. Q. H. Liu. *J. Acoust. Soc. Am.* **105**(4) (1999)
24. M. F. Hamilton, D. T. Blackstock. *Nonlinear Acoustics: Theory and Applications*. Academic Press. 1st edition (1997)

IGIC
Institut d'investigació per a la gestió integrada de zones costaneres

TECNIACUSTICA Cáceres · 2011

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Gracias por su atención

Noé Jiménez