TECNIACUSTICA VALLADOLID·2013

44º CONGRESO ESPAÑOL DE ACÚSTICA
ENCUENTRO IBÉRICO DE ACÚSTICA
EAA EUROPEAN SYMPOSIUM ON ENVIRONMENTAL ACOUSTICS AND NOISE MAPPING

ESTUDIO PARAMÉTRICO DE LA PROPAGACIÓN TRANSCRANEAL DE UN HAZ ULTRASÓNICO PARA LA APERTURA DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

PACS: 43.35.-c

P.C. Iglesias*, N. Jiménez, J. Redondo, F. Camarena

Instituto para la Gestión Integral de Zonas Costeras.-Universidad Politécnica de Valencia. Campus de Gandía. C. Paranimf, 1. Grao Gandía (Spain)

* pablotecnico@aol.es

ABSTRACT

Transcranial focused acoustic wave propagation has been modeled using computational methods in order to study the different parameters that affect the focus characteristics. Computed tomographies from a Macaca Mulatta specimen have been used to obtain the boundary conditions of the problem, and the simulation results have been compared with multilayer homogeneous propagation. The aim of the work is to evaluate the role played by: heterogeneities, refraction and diffraction, as well as to evaluate the relevance of the incident angle of the beam. We observe similar tendencies in the results of propagation in the skull (heterogeneous medium) with those seen in the multilayer films (homogeneous media), particularly in the case of the circular layer. These results may facilitate the clinical procedure in the blood-brain barrier opening experiments with animals.

RESUMEN

En el presente trabajo, se ha modelado la propagación transcraneal de ondas acústicas mediante métodos computacionales para estudiar los diferentes parámetros que pueden afectar a las características del punto focal. Las condiciones de contorno del problema han sido extraídas mediante tomografías axiales computarizadas del espécimen Macaca Mulatta, y los resultados de la simulación han sido comparados con los de propagaciones multicapa homogéneas. El objetivo del presente es evaluar el comportamiento de: heterogeneidades, refracción y difracción, así como la relevancia del ángulo de incidencia del haz. Observamos tendencias similares en los resultados de propagación a través de la estructura ósea (medio heterogéneo) con los vistos en las láminas multicapa (medio homogéneo), particularmente el caso de la lámina circular. Los resultados pueden facilitar el procedimiento médico en los experimentos para inducir la apertura de la barrera hematoencefálica en animales.

INTRODUCCIÓN

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 (*BHE*), 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, [1].

En los últimos años se viene desarrollando una prometedora técnica ultrasónica que consigue la disrupción de la *BHE* de forma localizada, transitoria, no invasiva y segura. Esta técnica combina el empleo de un haz de ultrasonidos focalizados con el uso de micro-burbujas para transferir los activos desde el torrente sanguíneo hasta el interior del *SNC*.

Sin embargo, la propagación de ondas acústicas a través de los tejidos óseos del cráneo presenta serios inconvenientes, como las desviaciones del foco acústico, que inciden negativamente en el control de la zona bajo terapia.

En el presente trabajo proponemos un modelo numérico en 2D que nos facilita la comprensión de los fenómenos acústicos que pueden acontecer en la propagación transcraneal, como difracción, refracción, reflexión, absorción, etc.

Con los resultados obtenidos se pretende obtener un mayor control de la localización del foco ultrasónico en el área bajo tratamiento, y facilitar el guiado de técnicas para la apertura de la *BHE* mediante el uso de transductores focalizados monoelelmento, así como la obtención de una guía para valorar los desplazamientos iniciales sin la necesidad de realizar tomografías en cada ensayo con animales.

MODELO FÍSICO

Teniendo en cuenta que para ángulos de incidencia fluido/sólido menores de 20º la energía del haz se transfiere a las componentes longitudinales del haz, la componente transversal puede ser despreciada, [1].

Así, considerando un medio lineal con una atenuación independiente de la frecuencia, podemos expresar las ecuaciones de momento y continuidad como,[2,3,4]:

$$\frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \Omega \vec{u} = -\frac{1}{\rho} \boldsymbol{\nabla} P \qquad (1)$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} + \Omega P = -\rho c^2 (\boldsymbol{\nabla} \vec{u}) \qquad (2)$$

Donde, $\vec{u}$ (vector velocidad), P (presión), ρ (densidad del medio) , c (velocidad del sonido), Ω (factor de atenuación)

MODELO NUMÉRICO

Para la resolución del modelo físico se empleará el método FDTD (Finite Differences in Time Domain) [5,6], por lo que se aproximarán las derivadas parciales de las ecuaciones constitutivas mediante diferencias finitas centradas.

Dado que el dominio simulado presenta longitudes finitas, hemos de acotar el espacio útil de trabajo de tal manera que los contornos no produzcan reflexiones en el interior de la región de interés. Para ello, se han implementado condiciones de contorno absorbentes (absorbing boundary condition, *ABC*) [5,6].

Para un sistema de coordenadas cartesianas en 2D, introduciendo el coeficiente de escalado en las *ABC,* [7], y resolviendo el sistema de ecuaciones para la velocidad de partícula en la componente x, obtenemos la siguiente ecuación de actualización,

$$u_x{}^{n+\frac{1}{2}} = u_x{}^{n-\frac{1}{2}} \cdot \left(\frac{1 - \frac{\Delta t \cdot \Omega_{ux}}{2 \cdot \alpha_{ux}}}{1 + \frac{\Delta t \cdot \Omega_{ux}}{2 \cdot \alpha_{ux}}} \right) - \left(P^{n+\frac{1}{2}} - P^{n-\frac{1}{2}} \right) \cdot \left(\frac{\frac{\Delta t}{\rho \cdot \alpha_{ux} \cdot \Delta x}}{1 + \frac{\Delta t \cdot \Omega_{ux}}{2 \cdot \alpha_{ux}}} \right) \quad (3)$$

Donde, u_x (velocidad de partícula), P (presión), Δt (incremento temporal) , Δx (incremento espacial), Ω_{ux} (factor de atenuación), α_{ux} (factor de escalado)

Del mismo modo se resuelven la otra componente de velocidad y el campo de presión.

ZONA BAJO TERAPIA

El objetivo se centra en aquellas zonas más implicadas en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, como son el Hipocampo, resaltado en rojo en la siguiente figura, el Putamen (azul) y el núcleo caudado (amarillo). Este último fue elegido por su papel en la vía de la dopamina, una vía gravemente alterada por la enfermedad de Parkinson, [1].

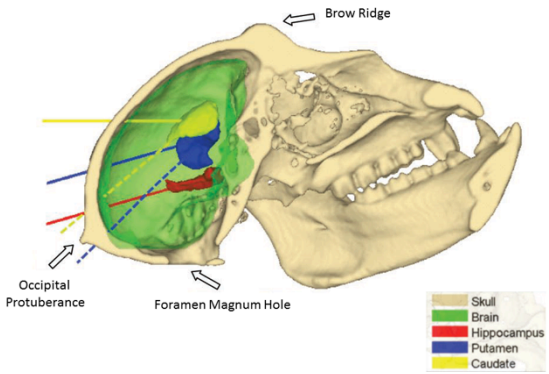


Figura 1) Descripción de las zonas de interés en el primate Macaca Mulata, [1]

A través de tomografías axiales computarizadas, realizadas con la máquina GE LightSpeed VCT 64 scanner (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) con una resolución nativa de 488µm y sección de 625µm, se deduce la densidad aparente de la estructura ósea del espécimen Macaca Mulatta, figura 2.

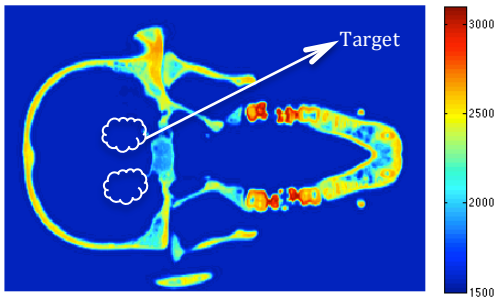


Figura 2) Condiciones de contorno extraídas por tomografía axial (velocidad, m/s)

VALIDACIÓN DEL MODELO NUMÉRICO

Determinar la convergencia del método nos permite evaluar la cantidad mínima de elementos por longitud de onda necesarios para obtener una simulación con un error aceptable, por lo que aceptaremos un error relativo entre la solución analítica y la numérica menor al 1%.

Para validar el método numérico expuesto anteriormente, simulamos la propagación en un recinto cerrado en el que el medio es agua. De esta manera, y comparándolo con la ecuación que rige el comportamiento axial de transductores focalizados, expresión de O' Neil [8], nos aseguraremos la convergencia del modelo de propagación.

Se observa que las soluciones convergen a la solución, en el foco, de la ecuación propuesta por O' Neil, [8], para 20 puntos por longitud de onda. Fuera de la zona focal las soluciones son diferentes debido a que el modelo se ha implementado para 2D mientras que la solución analítica es en 3D.

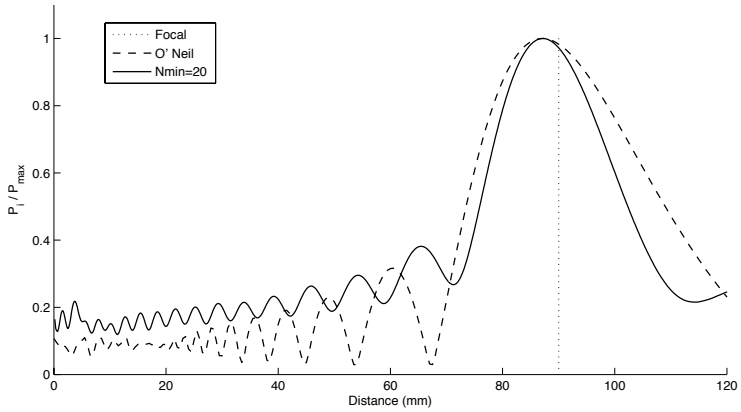


Figura 3) Convergencia del método numérico para 20 elementos por longitud de onda
Desviación inferior a 0.2 mm

Con ello podemos validar la convergencia del método numérico, así como que los transductores focalizados pueden ser modelados bajo un sistema de coordenadas 2D. Sin embargo, no podemos afirmar que el efecto de las heterogeneidades (cráneo) también se parezcan entre 2D y 3D.

RESULTADOS

Los desplazamientos observados se han caracterizado respecto de la focal geométrica, que viene dada por el radio de curvatura del transductor. A su vez, un efecto característico de los transductores de focalización media es que tiendan a retrasar el punto de focal en torno a 2mm respecto de la focal geométrica debido a la difracción,[9], distancia no contemplada en los resultados. En la figura 4 se muestra un esquema de situación de los desplazamientos.

Para facilitar la comprensión de los fenómenos acústicos que se pueden producir en la propagación transcraneal se ha decidido estudiar casos sencillos de láminas homogéneas planas y circulares debido a que la geometría de la estructura ósea del primate presenta zonas similares.

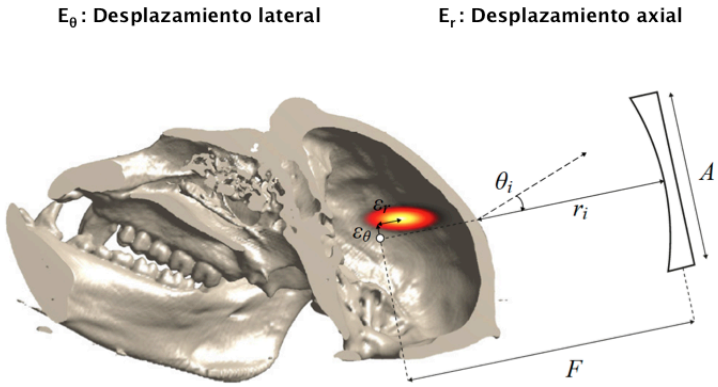


Figura 4) Esquema de caracterización de los desplazamientos

Puesto que la velocidad de partícula asociada a la carcasa del transductor es nula, debemos tener en cuenta la reflexión que se pueda generar en el transductor puede afectar a la zona bajo tratamiento. Valoramos este efecto con diferentes simulaciones con diferentes tiempos de propagación los cuales tienen en cuenta el campo directo y la suma directo + reflejado.

Las siguientes figuras muestran los efectos más importantes vistos en la propagación en las láminas homogéneas, en las que podemos ver un efecto de distribución lateral del campo de presión producido por la reflexión en la carcasa en el caso de la lámina plana (figura 5), y un doble foco en el caso de la lámina circular (figura 6).

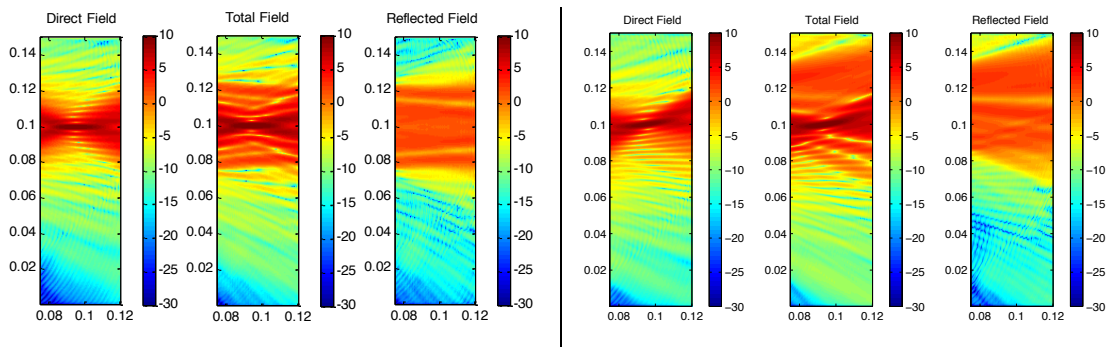


Figura 5) Campos de presión (dB) para la propagación en lámina plana (espesor de lámina de 2.6 mm)
Izquierda: Incidencia a 0 grados
Derecha: Incidencia a 10 grados

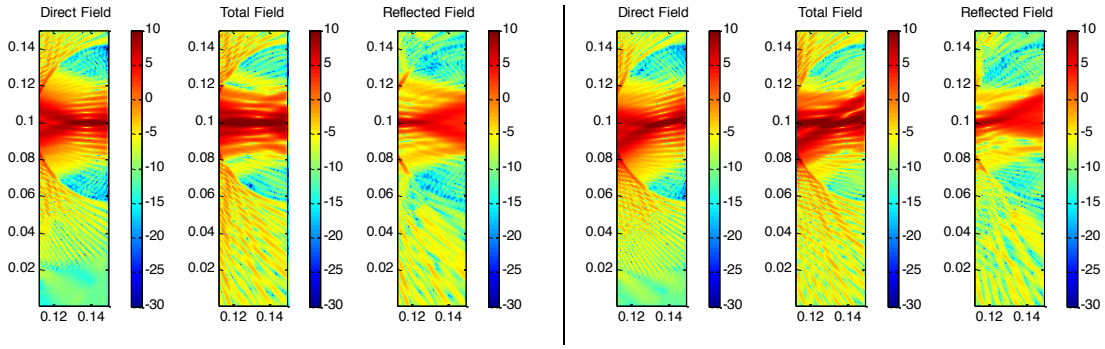


Figura 6) Campos de presión (dB) para la propagación en lámina circular (espesor de lámina de 2.6 mm)
Izquierda: Incidencia a 0 grados
Derecha: Incidencia a 10 grados

Teniendo en cuenta las leyes de Snell, podemos predecir la reflexión y refracción de una onda que se propague en estas interfases. Para visualizar este efecto con el transductor focalizado que se emplea en las simulaciones, se ha desarrollado un código que modela el trazado de rayos a través de dichas interfases con lo que podemos afirmar que el efecto de mayor importancia en la propagación transcraneal es debido a la refracción.

Finalmente, mostramos los resultados obtenidos para la propagación transcraneal en la zona de interés médico. Como la zona bajo tratamiento se encuentra desplazada del centro del cráneo hemos de tener en cuenta que la incidencia normal a la superficie del cráneo no estará en 0º. Observando los desplazamientos laterales podemos obtener el ángulo que se corresponde con una incidencia normal a la superficie.

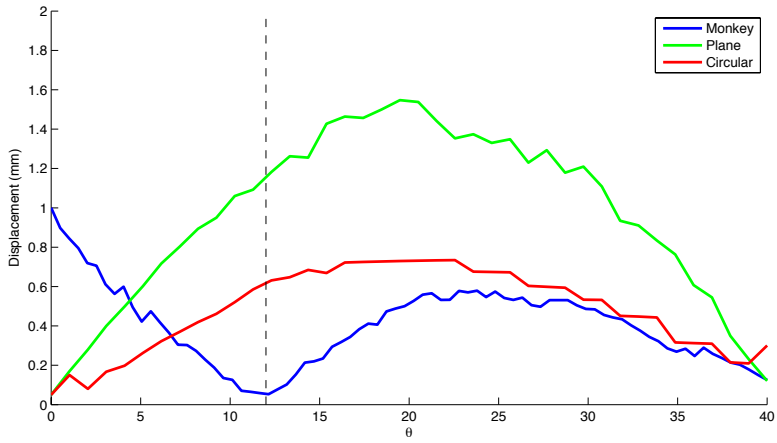


Figura 7) Comparación de los resultados obtenidos en las simulaciones (desplazamiento lateral)

En la figura anterior se observan dos claras similitudes entre los resultados de la propagación transcraneal y los de la lámina plana y circular. Hemos observado que de 0º a 12º la tendencia descrita por los resultados de los desplazamientos se puede asemejar a una combinación a los de la lámina plana. A partir de 12º, los resultados se pueden asimilar a los mostrados para la lámina circular de espesor 2.6mm, media de espesor del hueso del cráneo.

Desplazando los resultados obtenidos en la propagación transcraneal a su ángulo de incidencia normal (12º), podremos compararlos con los casos de láminas homogéneas.

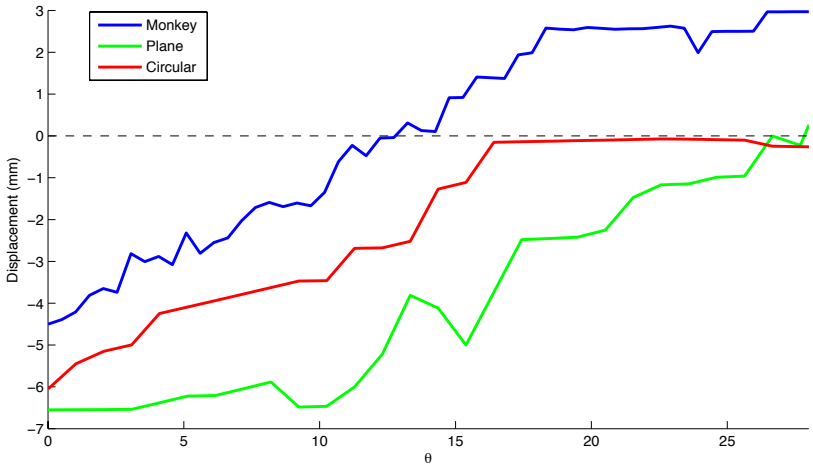


Figura 8) Comparación de los resultados desplazados con los de la lámina circular y plana (desplazamiento axial)

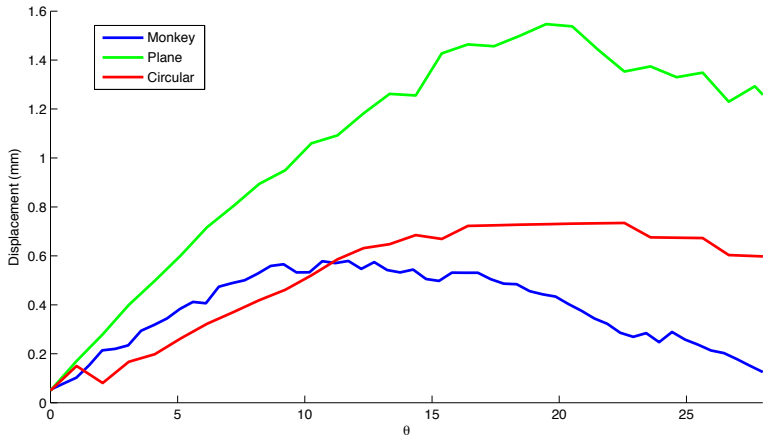


Figura 9) Comparación de los resultados desplazados con los de la lámina circular y plana (desplazamiento lateral)

En las figuras hemos observado que la lámina circular se asemeja más a los datos obtenidos en la propagación transcraneal La diferencia de los desplazamientos es de entorno a 1.5mm en axial y de 0.2mm en lateral. La tendencia es creciente en ambos casos de 0º a 15º (aprox.) y después permanece constante con el ángulo.

CONCLUSIONES

En este trabajo se ha desarrollado un modelo numérico 2D basado en el método de diferencias finitas en dominio temporal (FDTD) que simula la propagación de ondas longitudinales en medios heterogéneos. Así mismo se ha validado la convergencia del método a la solución analítica para el campo acústico axial de transductores focalizados, a pesar de que la solución a la función sea para un caso 3D. Se ha visto como en la zona focal ambas soluciones, 2D y 3D, convergen, por lo que se podrían modelar comportamientos en la zona focal con modelos 2D, lo que disminuiría el tiempo de cálculo de las simulaciones.

A su vez, se ha analizado por teoría geométrica la propagación de rayos a través de tejidos óseos, ayudando a comprender la fenomenología de la aberración focal. Destacamos la contribución de la carcasa del transductor a los desplazamientos, dado que como se ha visto, dependiendo del tipo de superficie que nos encontremos podremos tener un doble foco o un

ensanchamiento uniforme del haz perpendicularmente a su eje axial. Por otro lado, cabe destacar las simetrías del cráneo en las zonas bajo tratamiento con figuras geométricas.

Los resultados obtenidos permiten valorar la importancia del efecto de la refracción producida por el cráneo en comparación con otros efectos, como la propia heterogeneidad del hueso, las irregularidades en el grosor o el efecto de las reflexiones internas en la lámina. Se ha demostrado que el efecto de refracción es el más importante y que es posible realizar estimaciones efectivas mediante la comparación con láminas planas y circulares. Se ha determinado, así mismo, la relevancia de las reflexiones con el propio transductor, siendo considerables para determinar su efecto sobre la zona focal.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Programa de Apoyo a la Investigación y Desarrollo de la Universidad Politécnica de Valencia PAID-05-12 Ref: SP20120696, Spain.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Thomas Deffieux and Elisa E. Konofagou, *Numerical Study of a Simple Transcranial Focused Ultrasound System Applied to Blood-Brain Barrier Opening*, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, vol. 57, no. 12, December 2010

[2] Leo L. Beranek, *Acústica*, McGraw-Hill, 1954

[3] KINSLER, L.; FREY, A. Funndamentos de Acústica. *Editorial Limusa*, 1988.

[4] Heinrich Kuttruff, Ultrasonics. Fundamentals and applications, *Elsevier Applied Science cop. 1991*

[5] Allen Taflove, Susan C. Hagness, Computational Electrodynamics: The finite-Difference Time-Domain Method, *artec house, second edition, 2000*

[6] SCHNEIDER, John B. Understanding the finite-difference time-domain method. *Scholl of electrical engineering and computer science Washington State University.– URL: http://www. eecs. wsu. edu/~ schneidj/ufdtd/(request data: 29.11. 2012)*, 2010.

[7] Q. H. Liu, Perfectly matched layers for elastic waves in cylindrical and spherical coordinates, *Acoustical Society of America, 105 (4), April 1999*

[8] H. T. O'Neil, Theory of focusing radiators. *Hte jpurnal of the acoustical society of america, volumen 21, number 5 , september 1949*

[9] Yu. N. Makov, V.J. Sánchez-Morcillo, F. Camarena, V. Espinosa; Nonlinear change of on-axis pressure and intensity maxima positions and its relation with the linear focal shift effect. *Ultrasonics 48 (2008)*.

[10] TER HAAR, Gail; BAKALYAR, Donovan M. *Physical principles of medical ultrasonics. Chichester, UK:: John Wiley & Sons, 2004.*

[11] TUNG, Yao-Sheng, et al. Feasibility of noninvasive cavitation-guided blood-brain barrier opening using focused ultrasound and microbubbles in nonhuman primates. *Applied physics letters*, 2011, vol. 98, no 16, p. 163704-163704-3.

[12] HYNYNEN, Kullervo, et al. Local and reversible blood–brain barrier disruption by noninvasive focused ultrasound at frequencies suitable for trans-skull sonications. *Neuroimage*, 2005, vol. 24, no 1, p. 12-20.

[13] O'DONNELL, M.; JAYNES, E. T.; MILLER, J. G. Kramers–Kronig relationship between ultrasonic attenuation and phase velocity. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 1981, vol. 69, p. 696.