Hologramas acústicos para la administración localizada de fármacos en el cerebro: validación ex-vivo en primates

Diana Andrés[1], Alicia Carrión[1], Nathalie Lamothe[1], José A. Pineda-Pardo[2], Noé Jiménez[1], Francisco Camarena[1]

Elche, 3 de Noviembre de 2022

[1]Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular, CSIC- Universitat Politècnica de València, 46022 València, Spain

[2]CINAC (Centro Integral de Neurociencias), Hospital HM Puerta del Sur, CEU-San Pablo, 28938 Móstoles, Madrid, Spain

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

i3M
Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular

Hologramas acústicos para la administración localizada de fármacos en el cerebro: validación ex-vivo en primates

1. Introducción
2. Metodología
3. Resultados
4. Conclusiones

Enfermedades Neurodegenerativas

En España, 800.000 Alzheimer, 150.000 Parkinson, 47.000 esclerosis múltiple y 3.700 ELA

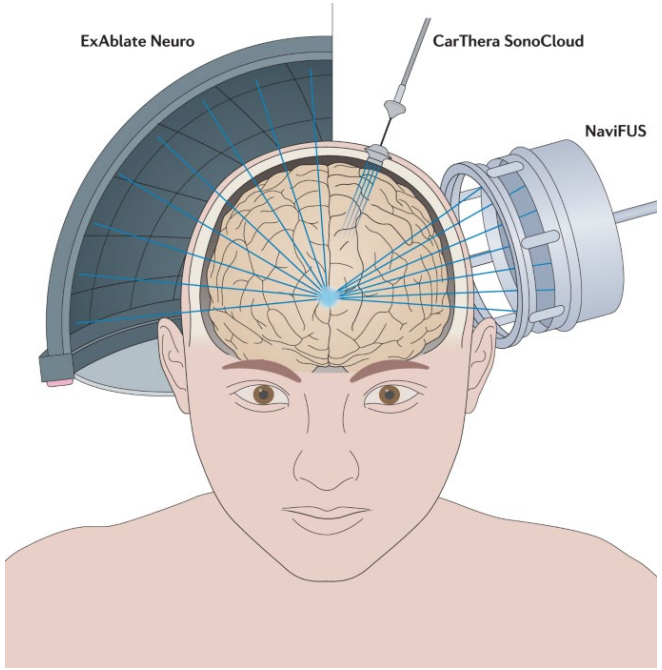
En el mundo, estas cuatro enfermedades afectan a más de 55.000.000 de personas

Actualmente se dispone de pocos tratamientos eficaces y ninguna cura

Problemática: Impermeabilidad de la barrera hematoencefálica

Técnicas actuales:

- Implantes ultrasónicos intracraneales
- MRIg-FUS
- Transductores focalizados monoelemento



Meng, Y, et al. Nat Rev Neurol 17, 7–22 (2021)

Técnicas actuales:

- Implantes ultrasónicos intracraneales
- MRIg-FUS
- Transductores focalizados monoelemento



Carthera Sonocloud Device

Ventajas

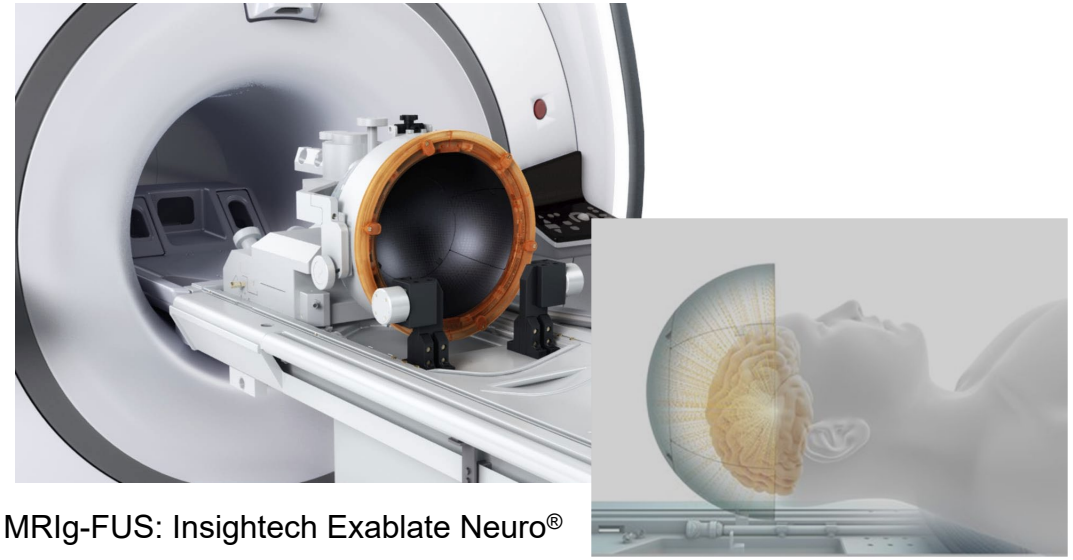
- Sistema económico y de baja complejidad
- El foco no sufre aberraciones

Inconvenientes

- Invasivo (tras biopsia diagnóstica o resección de tumor)
- Foco fijo

Técnicas actuales:

- Implantes ultrasónicos intracraneales
- MRIg-FUS
- Transductores focalizados monoelemento



MRIg-FUS: Insightech Exablate Neuro®

Lipsman, N., et al. *Nat. Comm.* 9.1 (2018): 1-8.

Ventajas

- No invasivo
- Control del foco – preciso y controlado

Inconvenientes

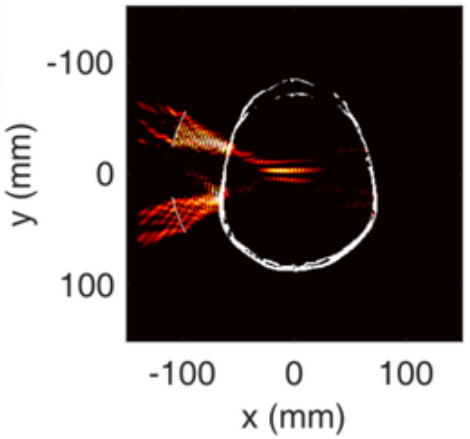
- Tecnología de gran coste y complejidad
- Imposibilidad de crear focos grandes o bilaterales. Elevado tiempo de tratamiento
- Requiere de MRI para monitorización

Técnicas actuales:

- Implantes ultrasónicos intracraneales
- MRIg-FUS
- Transductores focalizados monoelemento



Sonic Concepts
H-Transducer Series



Ventajas

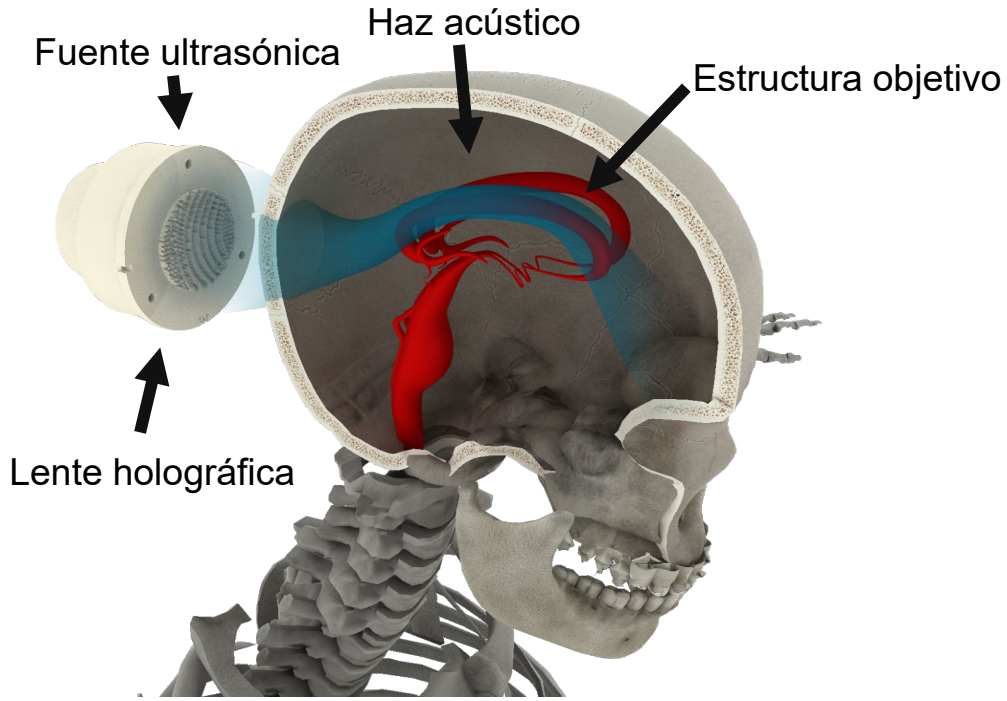
- No invasivo
- Sistema económico y de baja complejidad
- Posicionamiento con sistemas de neuronavegación

Inconvenientes

- No permite la correción de las aberraciones ni el control del foco

Pouliopoulos, A. N., et al. *Ultrasound Med Biol* 46.1 (2020): 73-89.

Solución: Lentes holográficas



Jiménez-Gambín, et al. *Phys Rev Appl* 12 014016 (2019)

Estructuras impresas en 3D que permiten codificar la fase del campo acústico

Beneficios

- Sistema no invasivo y de bajo coste
- Corrige las aberraciones del cráneo
- Generan campos acústicos arbitrarios
- Compatible MRI

Objetivos:

- Validar un sistema de transductor monoelemento + lente holográfica para la apertura de la barrera hematoencefálica en el putamen posterior izquierdo de un primate *Macaca Mulatta*.

Objetivos:

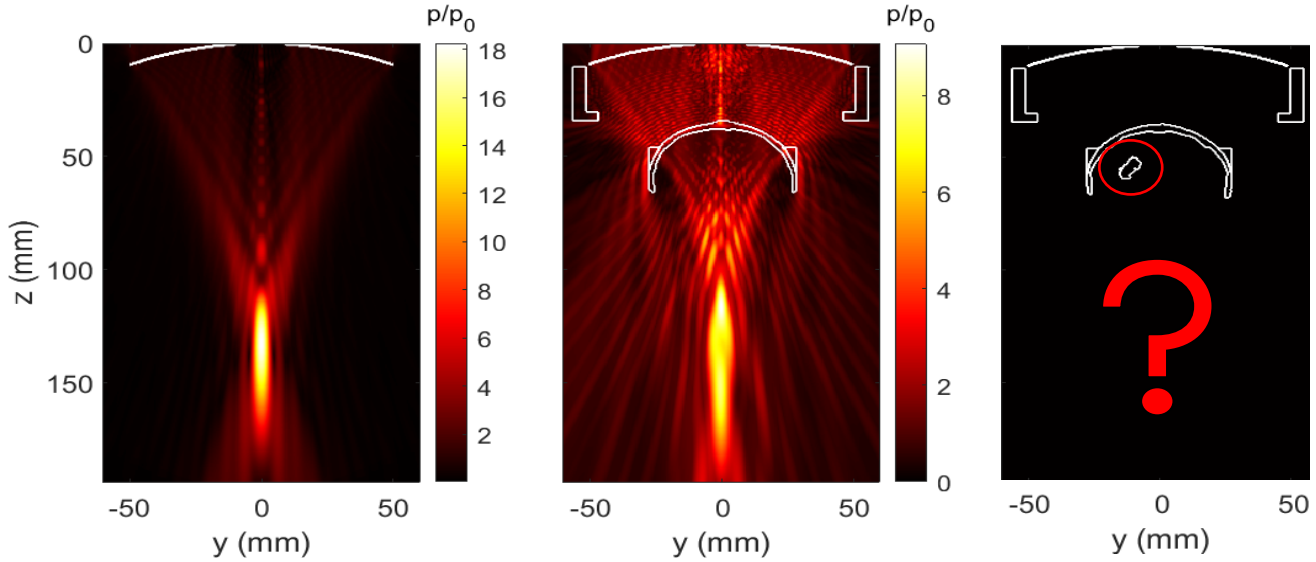
- Validar un sistema de transductor monoelemento + lente holográfica para la apertura de la barrera hematoencefálica en el putamen posterior izquierdo de un primate *Macaca Mulatta*.

  - Emplear un transductor focalizado de gran diámetro versátil para el uso en humanos.
    - Diámetro: OD = 100 mm, apertura interior: ID = 20 mm
    - Radio de curvatura: R = 140 mm
    - Frecuencia central: f = 500 kHz

Objetivos:

- Validar un sistema de transductor monoelemento + lente holográfica para la apertura de la barrera hematoencefálica en el putamen posterior izquierdo de un primate *Macaca Mulatta*.

  - Emplear un transductor focalizado de gran diámetro adaptado para su uso en humanos.
    - Diámetro: OD = 100 mm, apertura interior: ID = 20 mm
    - Radio de curvatura: R = 140 mm
    - Frecuencia central: f = 500 kHz



A. Caracterización del sistema

B. Simulación de la propagación acústica

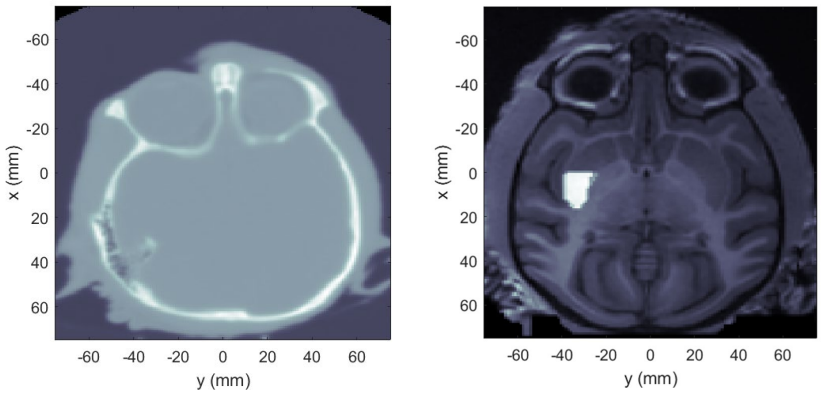
C. Modelado y fabricación de la lente holográfica

D. Evaluación del sistema transductor+lente holográfica

A. Caracterización del sistema

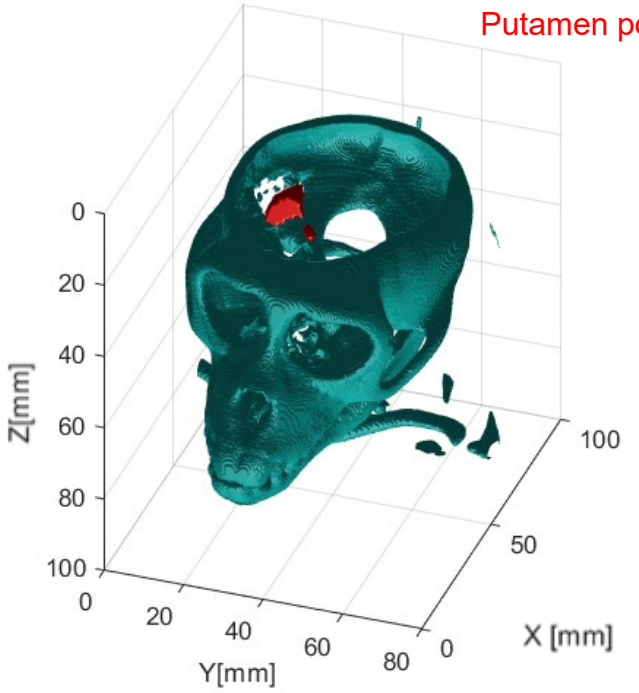
Es necesaria la **reproducción fidedigna** del sistema: morfología y propiedades acústicas del hueso.

- Imágenes de Tomografía Computarizada (CT)
- Imágenes de Resonancia Magnética (MRI)



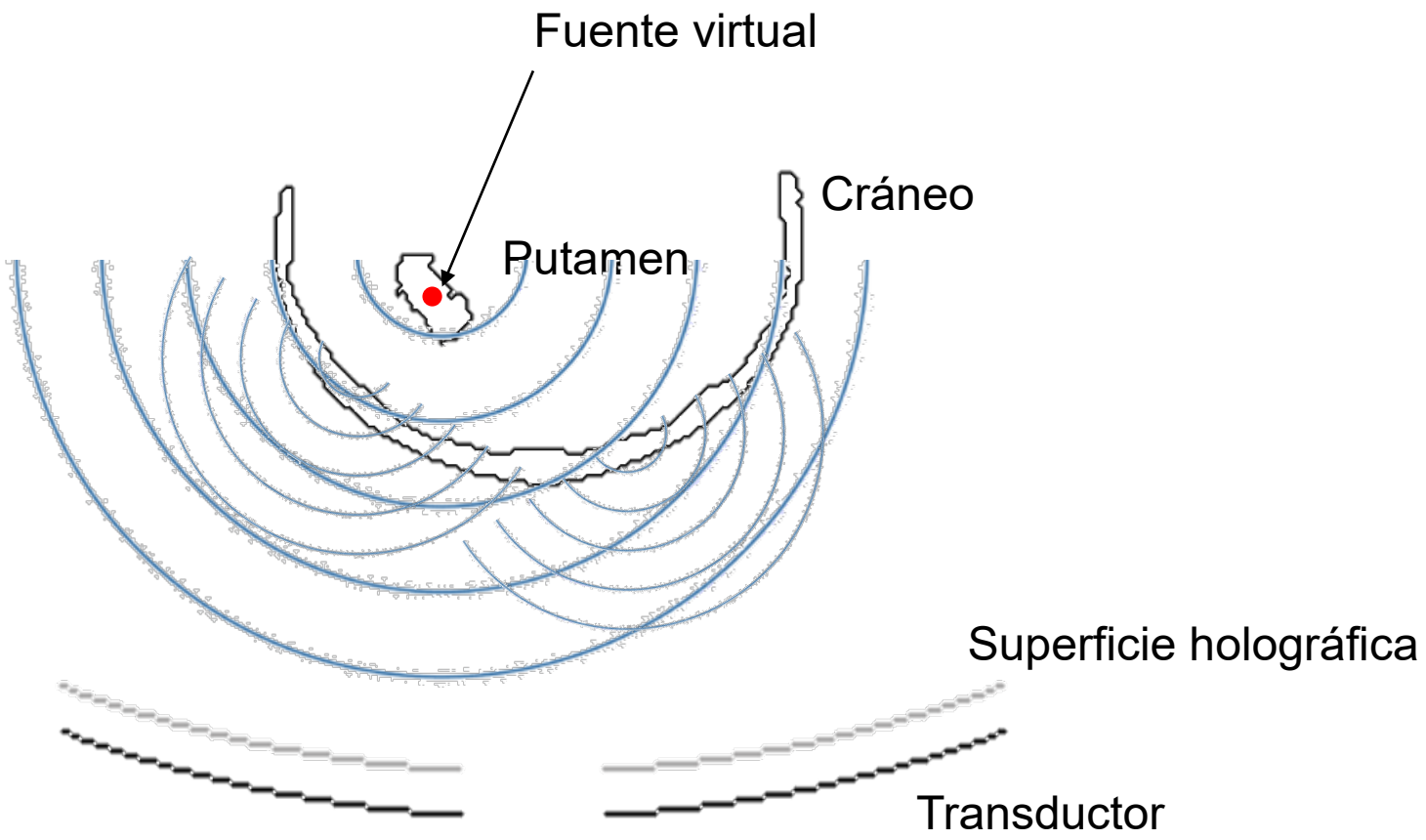
CENTRO INTEGRAL DE NEUROCIENCIAS
hm CINAC

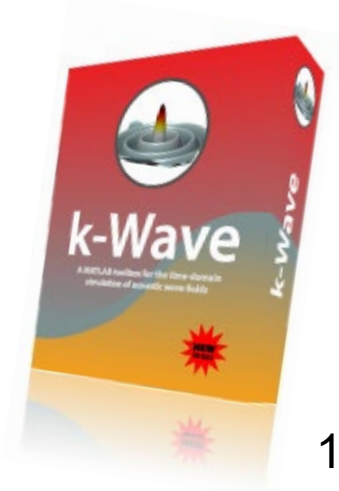
Putamen post-comisural
340 mm^3



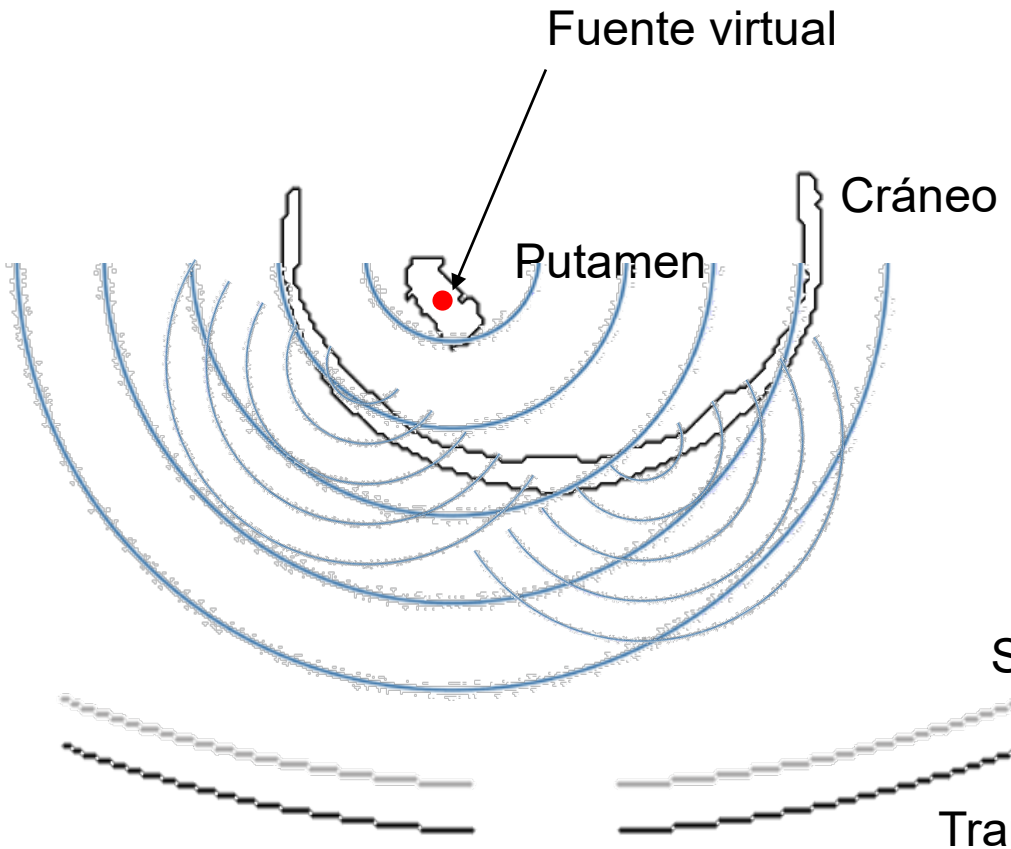
B. Simulación de la propagación acústica

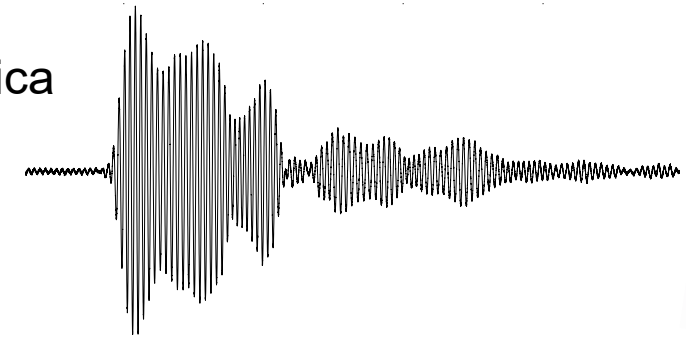
B. Simulación de la propagación acústica





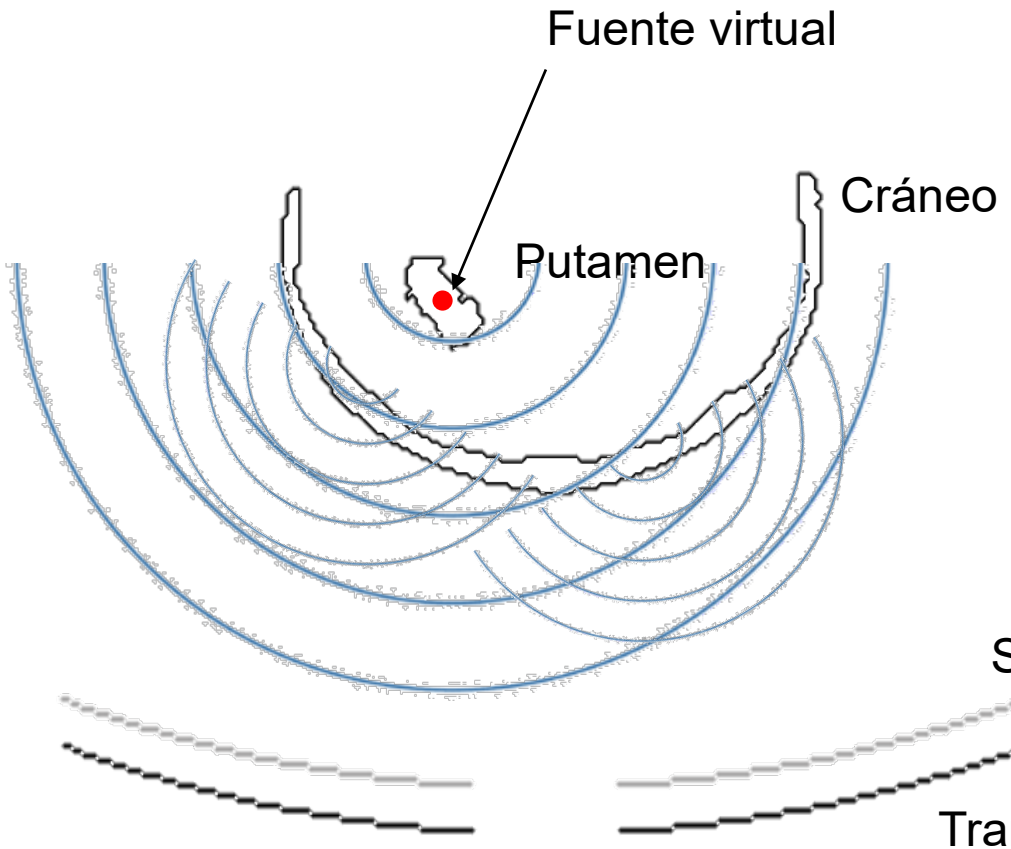
B. Simulación de la propagación acústica



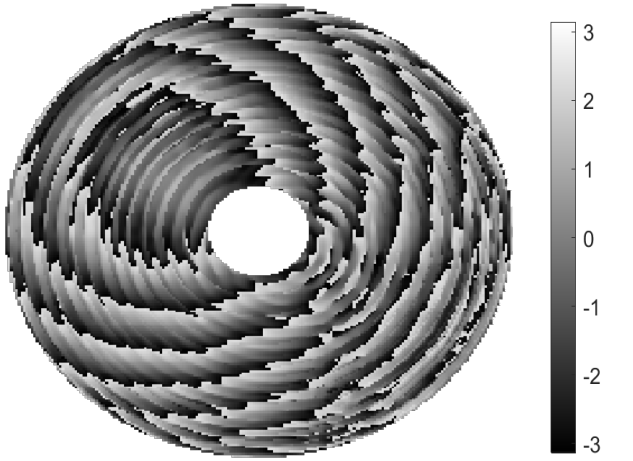




B. Simulación de la propagación acústica

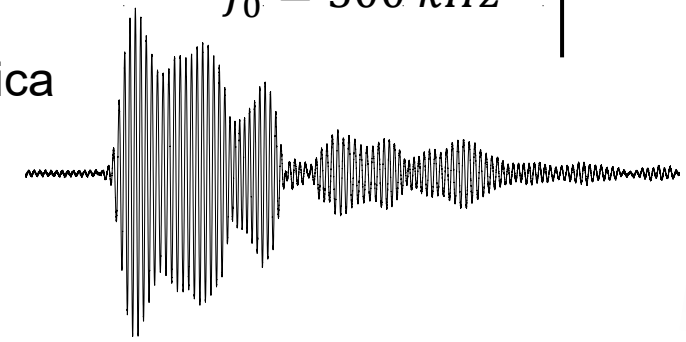


$\arg[P_H]$



$$X(f) = FFT[x(t)]$$

$$f_0 = 500\ kHz$$





C. Diseño y fabricación de la lente holográfica

C. Diseño y fabricación de la lente holográfica

- Se calcula el complejo-conjugado del campo acústico para cumplir la propiedad **de inversión temporal**:

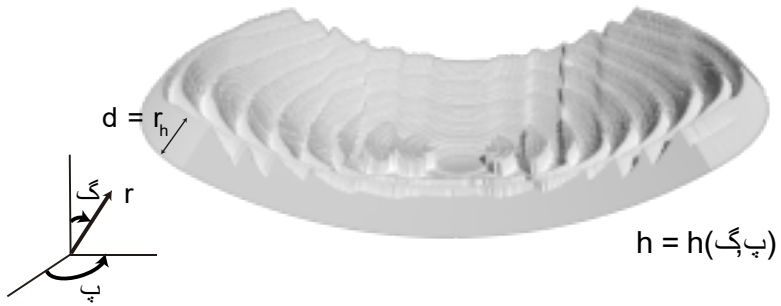
$$P_H \rightarrow P_H^*$$

- Se consideramos que cada píxel vibra longitudinalmente siendo su coeficiente de transmisión:

$$T = \frac{2Z_n e^{-ik_0(d-h)}}{2Z_n \cos(k_L h) + i(Z_n^2 + 1)\sin(k_L h)}$$

- Se busca la función de altura de la lente (h) tal que cumple que:

$$\arg[T] = \arg[P_H^*]$$



D Andrés, et al. *APL*, 120 (8), pp. 084102, (2022)

C. Diseño y fabricación de la lente holográfica

- Se calcula el complejo-conjugado del campo acústico para cumplir la propiedad **de inversión temporal**:

$$P_H \rightarrow P_H^*$$

- Se consideramos que cada píxel vibra longitudinalmente siendo su coeficiente de transmisión:

$$T = \frac{2Z_n e^{-ik_0(d-h)}}{2Z_n \cos(k_L h) + i(Z_n^2 + 1)\sin(k_L h)}$$

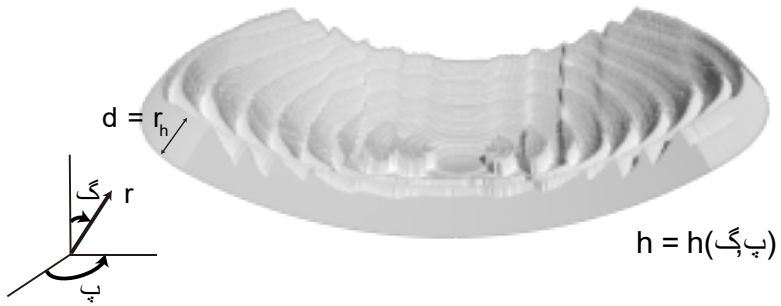
- Se busca la función de altura de la lente (h) tal que cumple que:

$$\arg[T] = \arg[P_H^*]$$

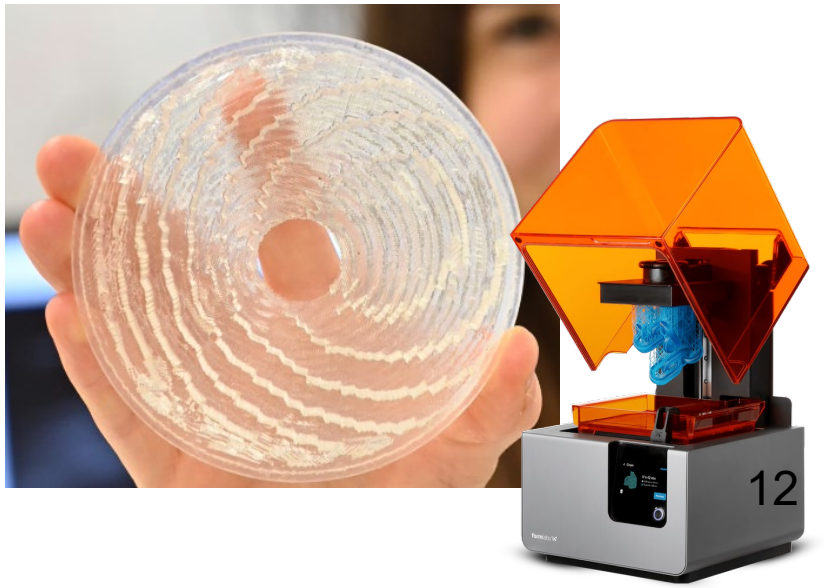
- Se imprime la lente en 3D empleando un fotopolímero sensible a los UV (Clear, FormLabs)

$$\rho = 1.186\ g/cm^3$$
$$c = 2617\ m/s$$
$$\alpha = 3.4\ dB/(cm \cdot MHz^y)$$

J Rodriguez, et al., Procedings *IEEE-IUS*, (2022)



D Andrés, et al. *APL*, 120 (8), pp. 084102, (2022)



D. Evaluación del sistema transductor+lente holográfica

a. **Simulaciones acústicas (k-Wave)**

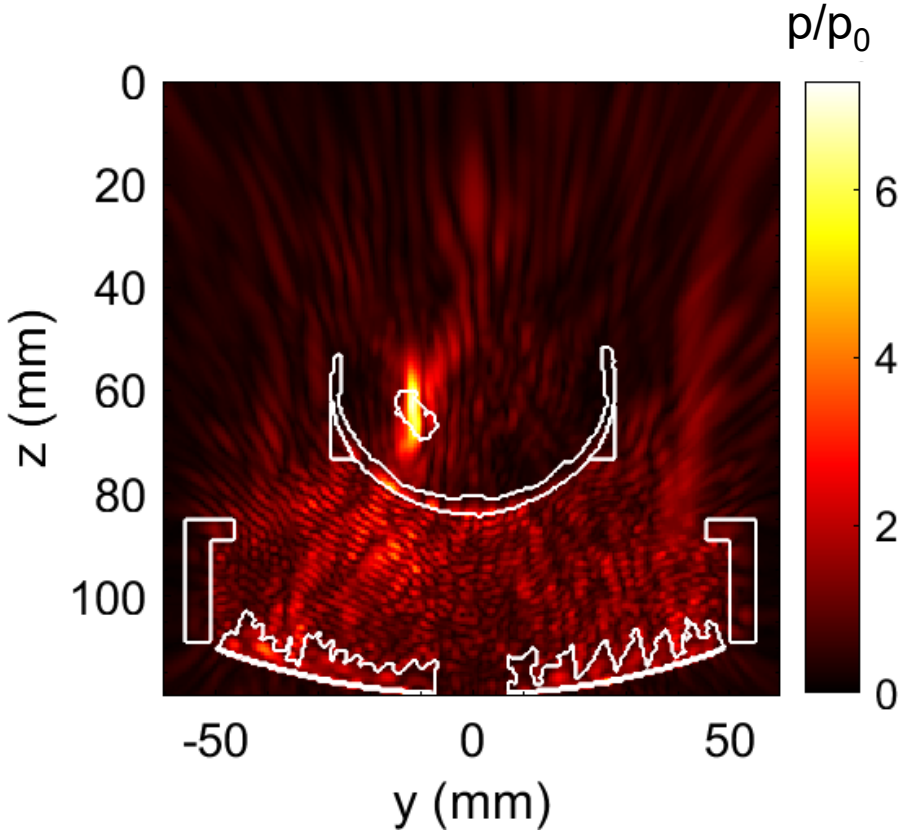
b. **Medidas experimentales**

D. Evaluación del sistema transductor+lente holográfica

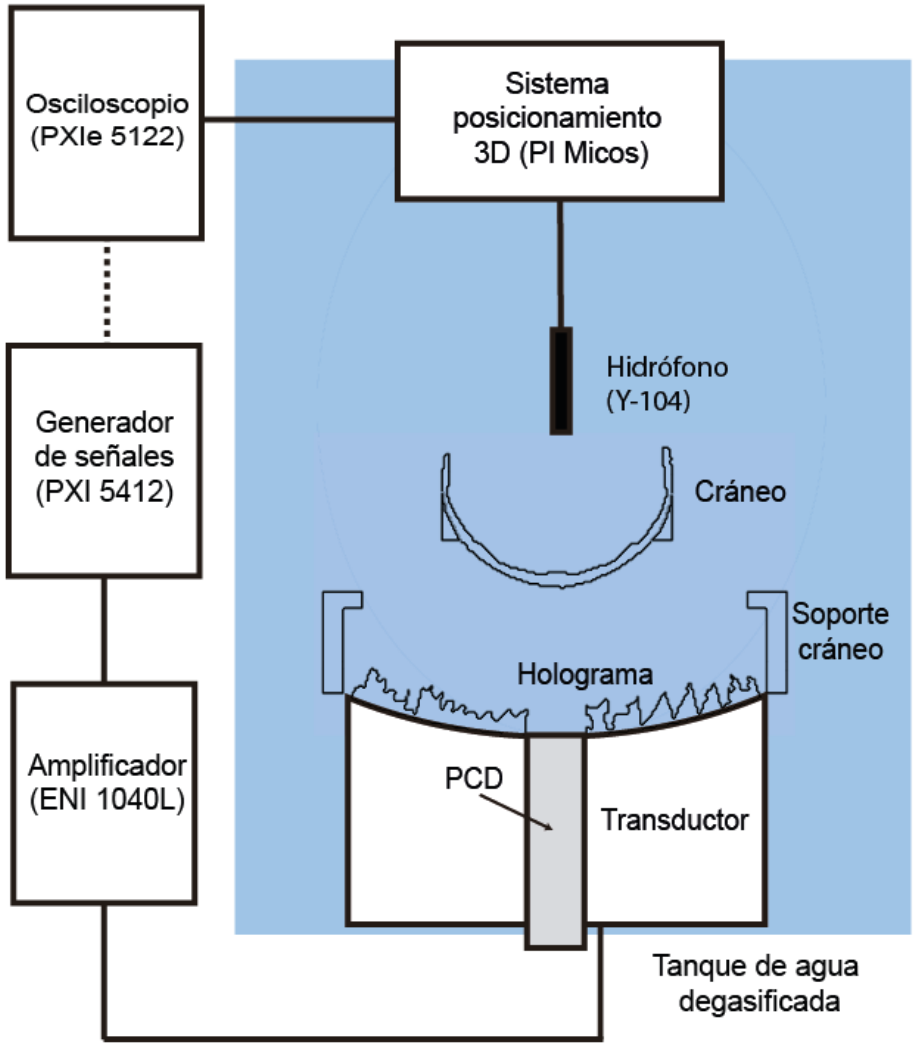
a. Simulaciones acústicas (k-Wave)

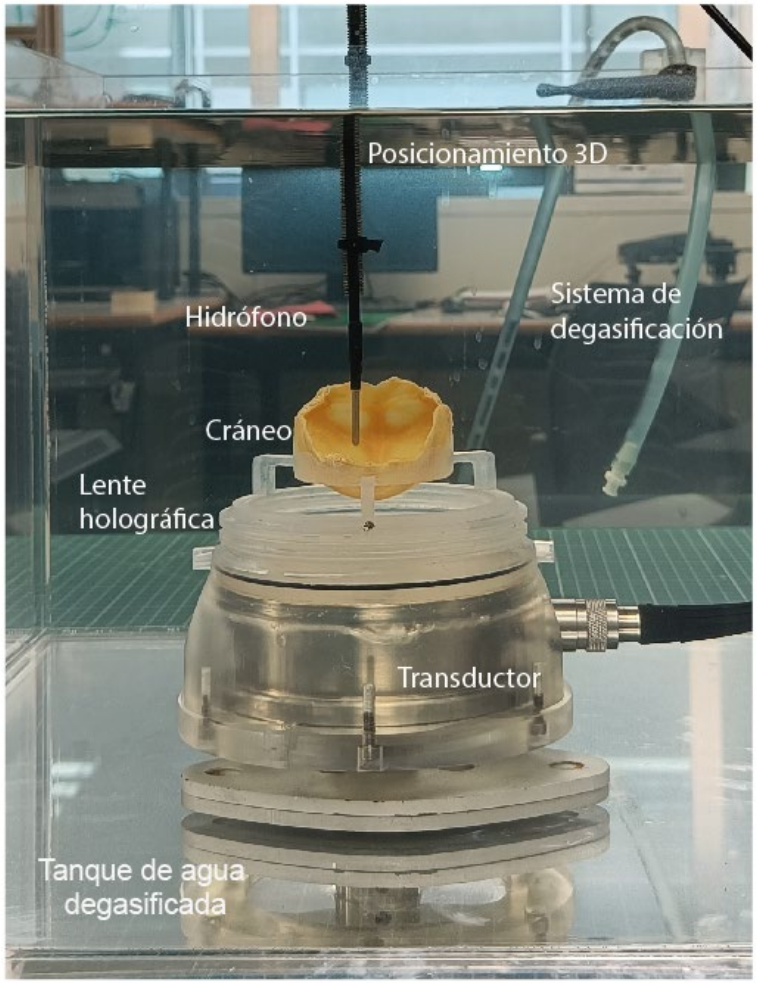
- Transductor cuasi-rígido y reflexiones con el medio
- Vibración REAL del transductor

b. Medidas experimentales



Montaje experimental





D. Evaluación del sistema transductor+lente holográfica

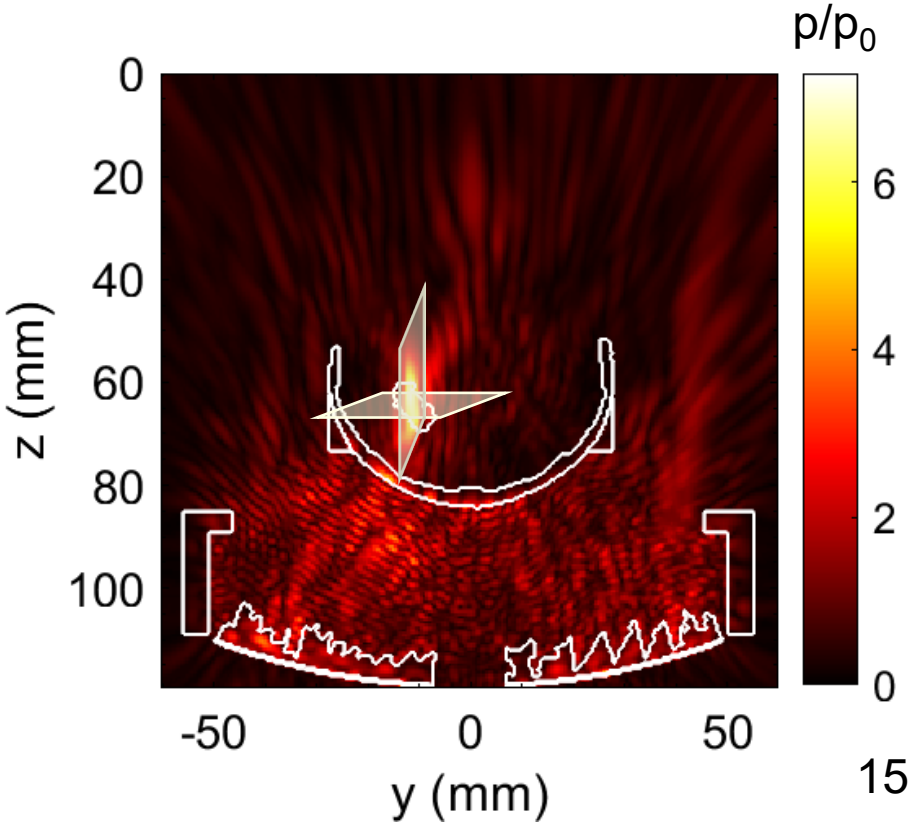
a. Simulaciones acústicas (k-Wave)

- Transductor cuasi-rígido y reflexiones con el medio
- Vibración REAL del transductor

b. Medida experimentales

i. Medidas directas

- Plano XY (14x14 mm^2), XZ, YZ (14x27 mm^2)



D. Evaluación del sistema transductor+lente holográfica

a. Simulaciones acústicas (k-Wave)

- Transductor cuasi-rígido y reflexiones con el medio
- Vibración REAL del transductor

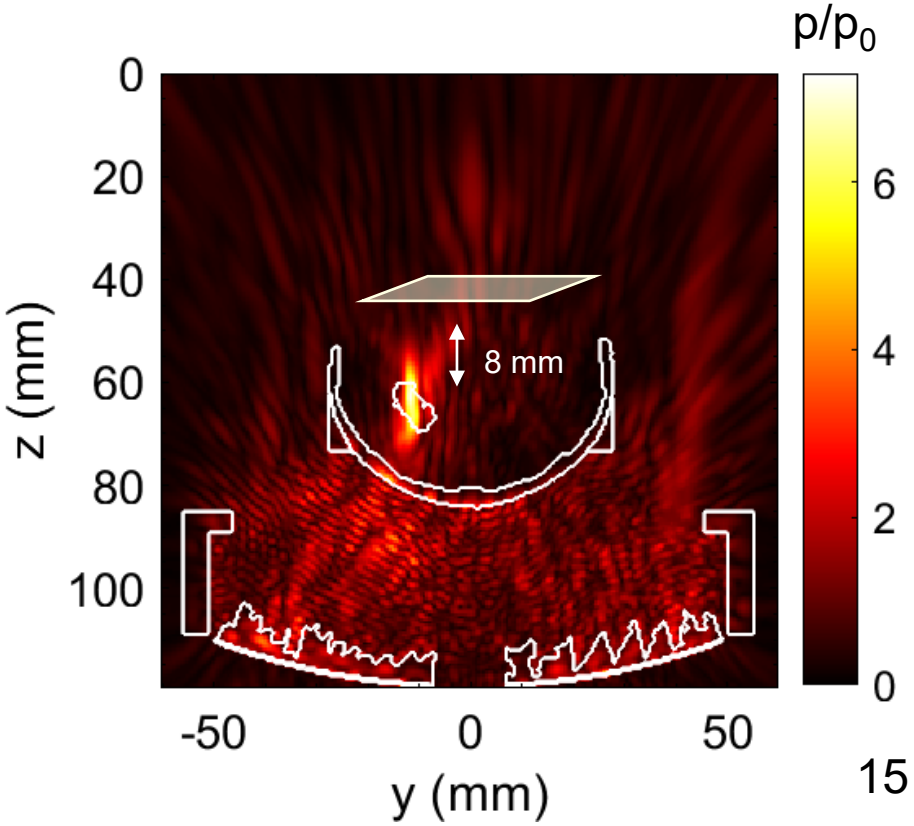
b. Medida experimentales

i. Medidas directas

- Plano XY (14x14 mm^2), XZ, YZ (14x27 mm^2)

ii. Medida de un plano XY 8 mm encima del foco

- Proyección holográfica para reconstruir el foco acústico 3D
- Plano XY (37x32 mm^2)



D. Evaluación del sistema transductor+lente holográfica

a. Simulaciones acústicas (k-Wave)

- Transductor cuasi-rígido y reflexiones con el medio
- Vibración REAL del transductor

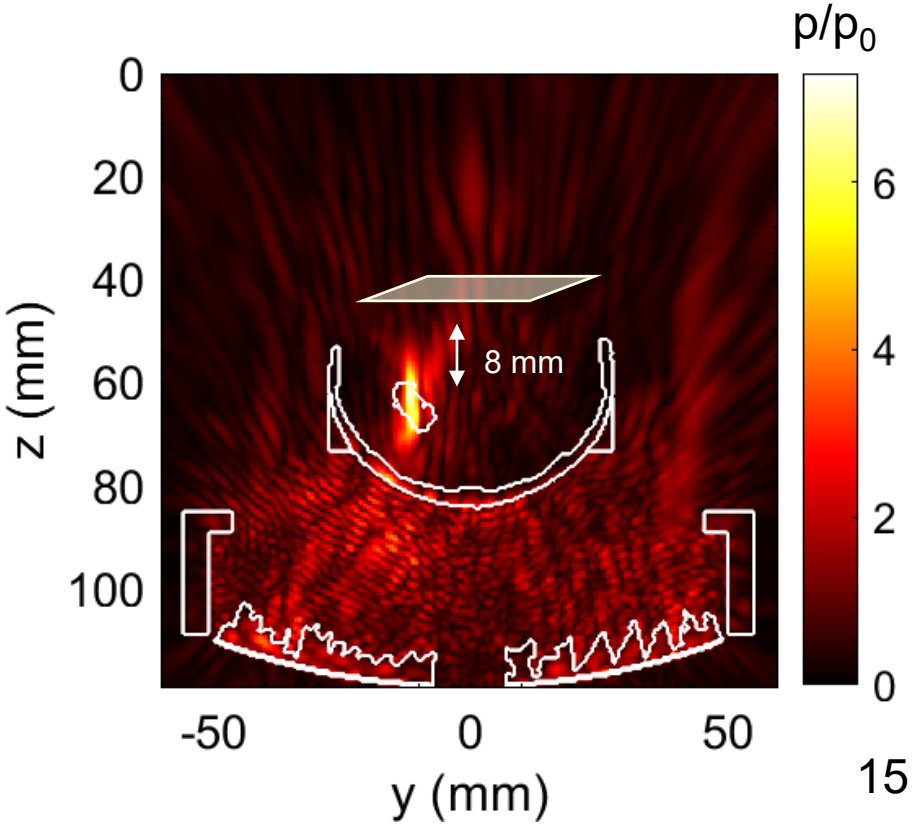
b. Medida experimentales

i. Medidas directas

- Plano XY (14x14 mm^2), XZ, YZ (14x27 mm^2)

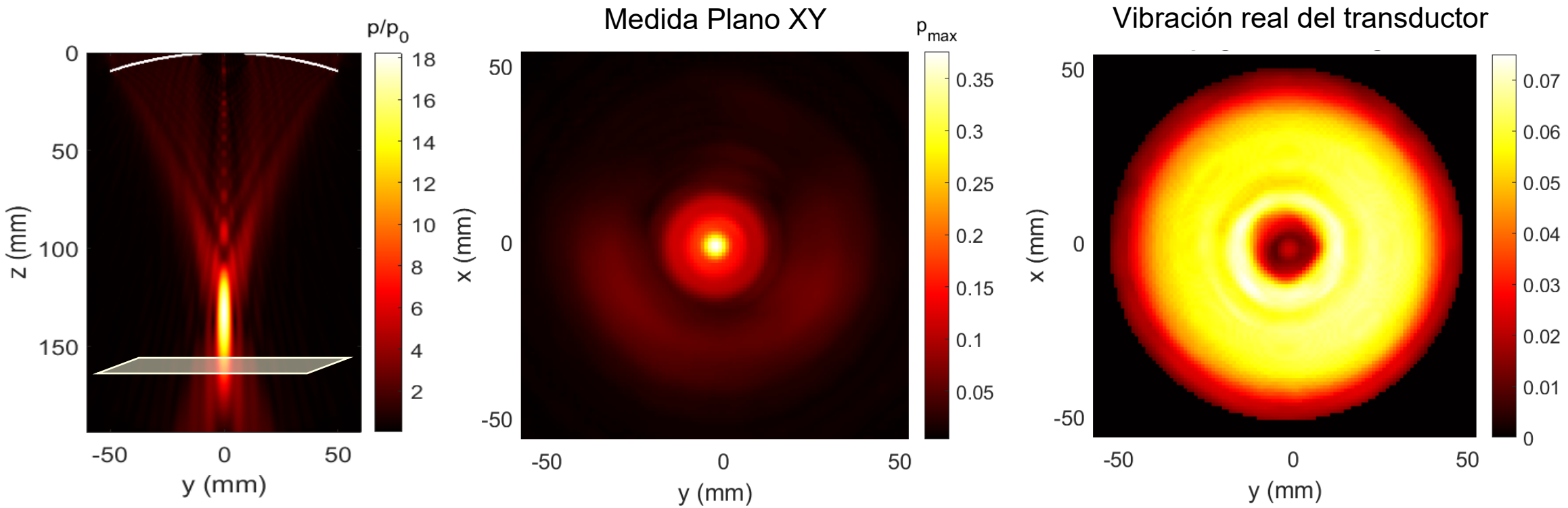
ii. Medida de un plano XY 8 mm encima del foco

- Proyección holográfica para reconstruir el foco acústico 3D
- Plano XY (37x32 mm^2)

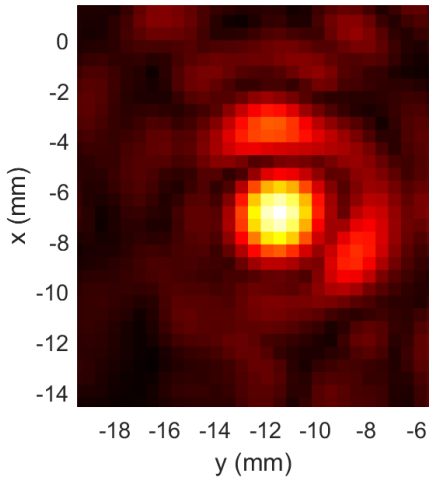


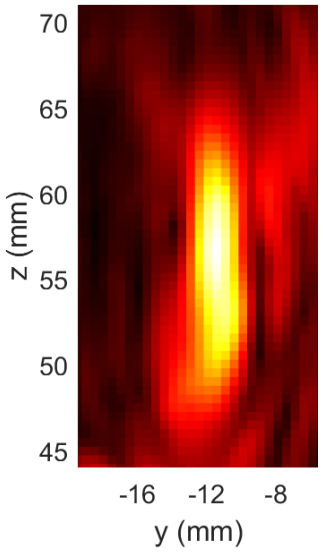
Vibración real del transductor

- Medida holográfica: plano 2D transversal a 157 mm de la superficie del transductor (sin lente)

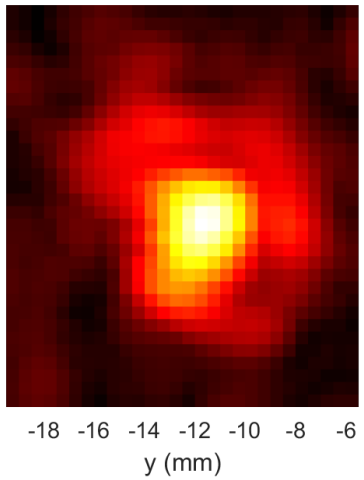


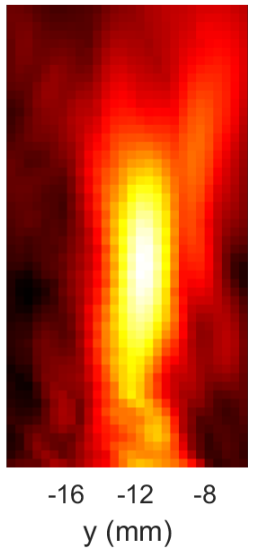
Simulación



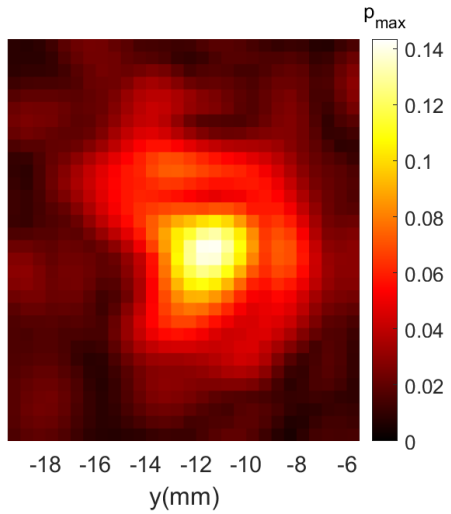


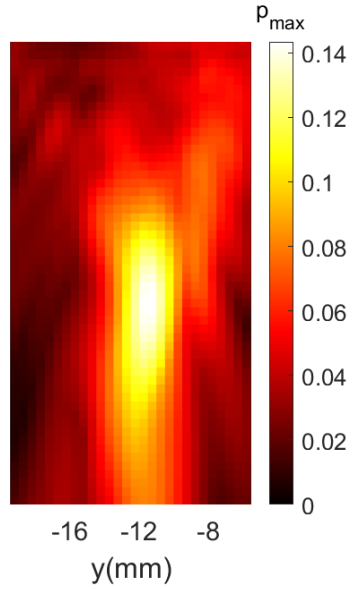
Experimento

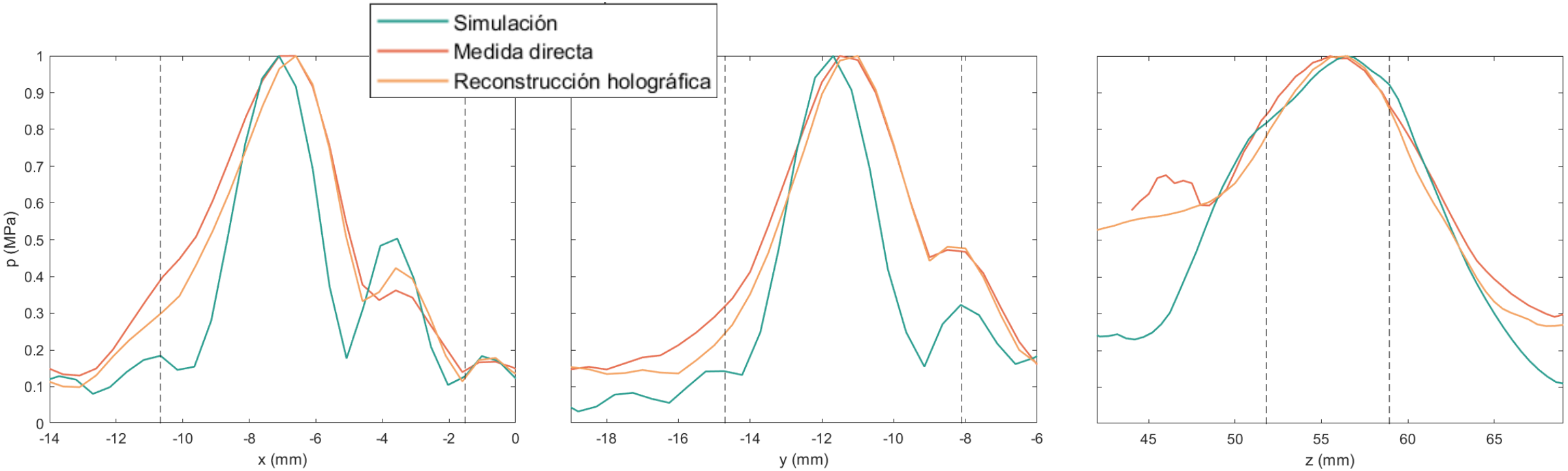




Proyección holográfica



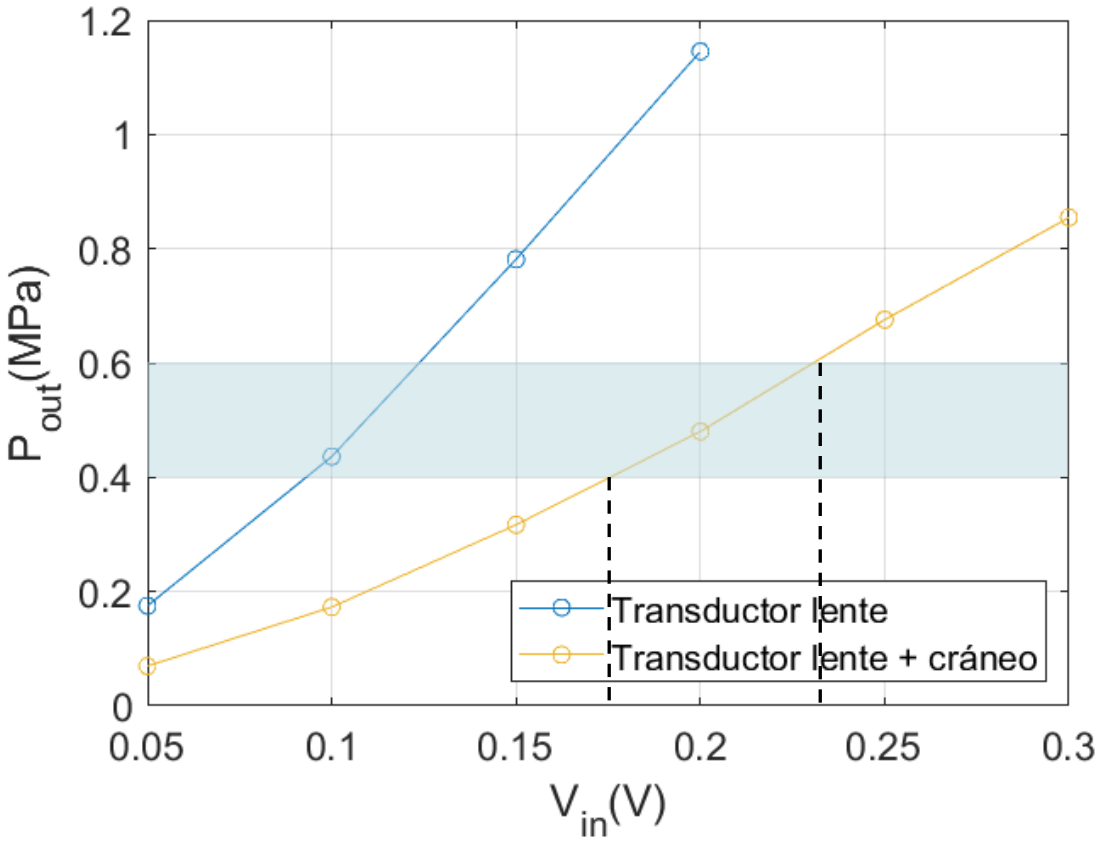




	Simulación	Medida directa	Reconstrucción holográfica
Tamaño del foco (-3 dB)	3 x 3 x 14 mm^3	4.5 x 4.5 x 15.5 mm^3	4 x 4 x 14 mm^3
Foco en el putamen	55 %	-	40 %
% putamen sonificado	14 %	-	38 %

Curvas de calibración

Curvas de calibración



- V_{in} es el voltaje de entrada al amplificador (Ganancia amplificador G = 55 dB)
- Se necesitan 0.4 – 0.6 MPa para abrir la barrera → 175 – 230 mV.

- Un transductor monoelemento+lente holográfica conforman un sistema de bajo coste y muy selectivo espacialmente para aplicaciones de apertura de la barrera hematoencefálica

- Método robusto para adaptar el campo de tranductores focalizados de gran apertura a pequeñas dianas terapéuticas

- La proyección holográfica coincide con el campo medido directamente
  - Volumen acústico 3D con una sola medida→ Mucho menos tiempo experimental, sin artefactos

Jueves 3/11 – 11.10h
Sala 1 PSA-0
Noe Jiménez

Pasos futuros

- Monitorización de la evolución del tratamiento mediante un detector pasivo de cavitación
- Experimentos in-vivo de apertura de la barrera hematoencefálica

Jueves 3/11 – 9.50h
Sala 2 ULT-0
Nathalie Lamothe

Agradecimientos

Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular

- Diana Andrés (Estudiante PhD CSIC)
- Alicia Carrión (PostDoc CSIC)
- Nathalie Lamothe (Estudiante PhD UPV)
- Noé Jiménez (PostDoc UPV)
- Francisco Camarena (Prof. Titular UPV)

HM - CINAC

- José Pineda (PostDoc)

Financiación:

- Juan de la Cierva – Incorporación, IJC2018-037897-I, Juan de la Cierva – Formación, FJC2019-040453-I, FPU19/00601, Plan Nacional Retos: PID2019-111436RB-C22.
- Generalitat Valenciana: ACIF/2017/045, FDEGENT/2019/004, Emergentes CIGE2021.
- European Union: IDIFEDER/2018/022



Hologramas acústicos para la administración localizada de fármacos en el cerebro: validación ex-vivo en primates

Diana Andrés[1], Alicia Carrión[1], Nathalie Lamothe[1], José A. Pineda-Pardo[2], Noé Jiménez[1], Francisco Camarena[1]

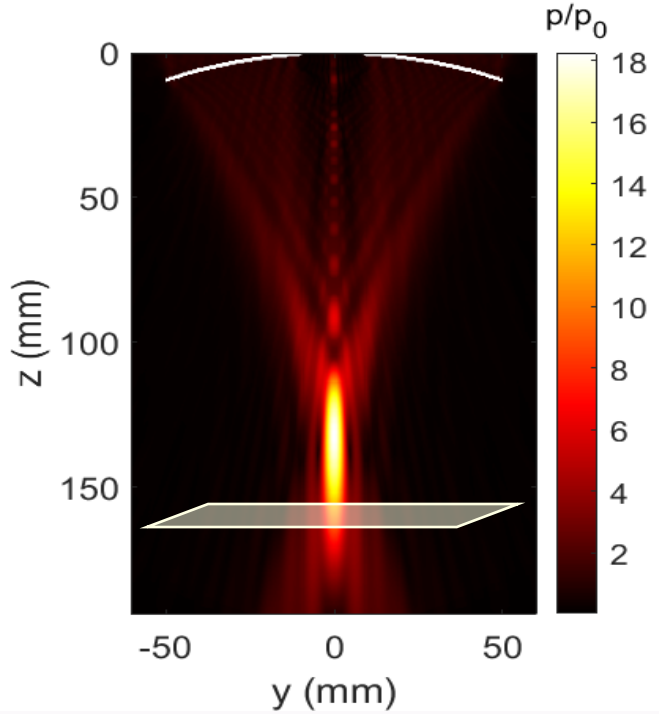
Elche, 3 de Noviembre de 2022

[1]Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular, CSIC- Universitat Politècnica de València, 46022 València, Spain

[2]CINAC (Centro Integral de Neurociencias), Hospital HM Puerta del Sur, CEU-San Pablo, 28938 Móstoles, Madrid, Spain

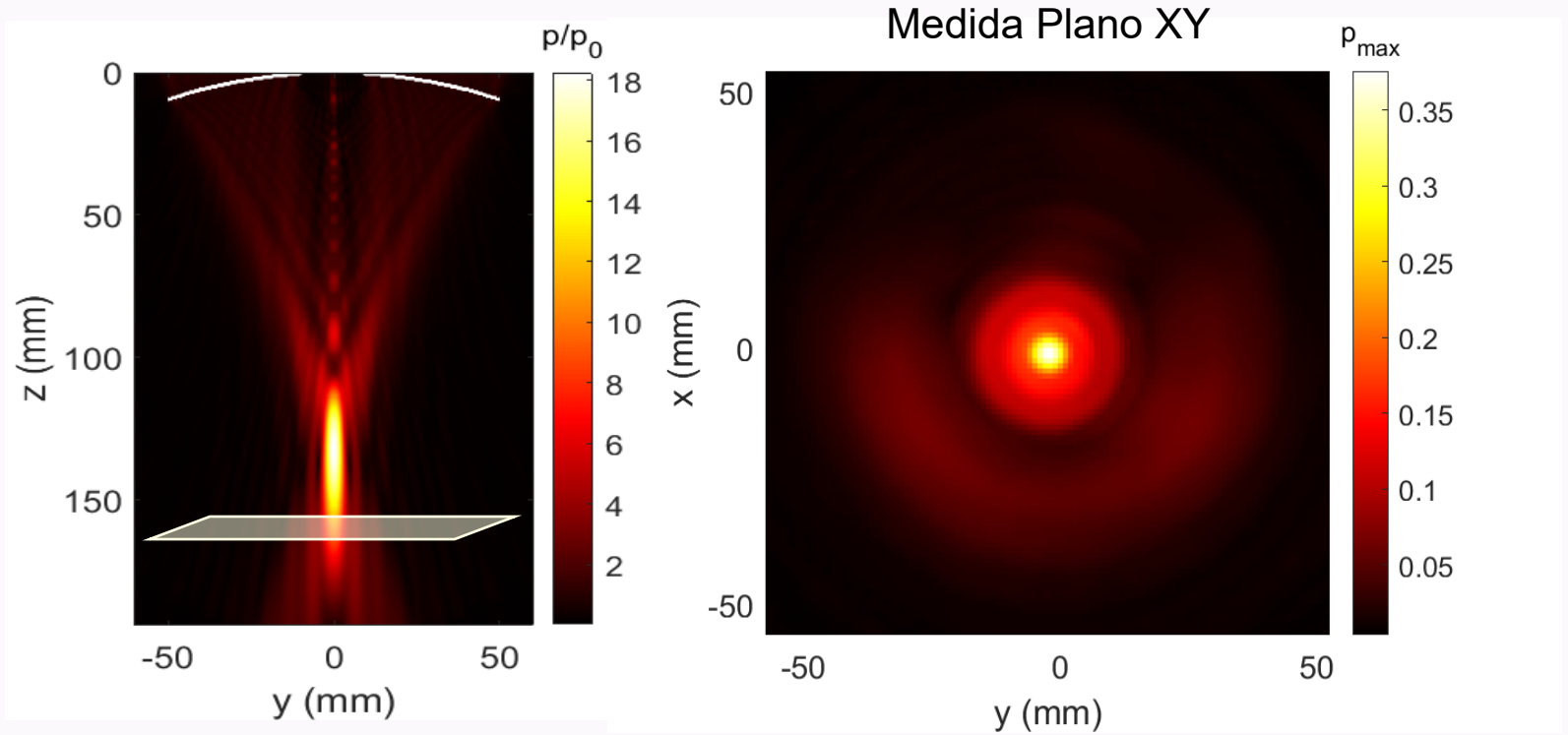
Vibración real del transductor

- Medida holográfica: plano 2D transversal a 157 mm de la superficie del transductor (sin lente)

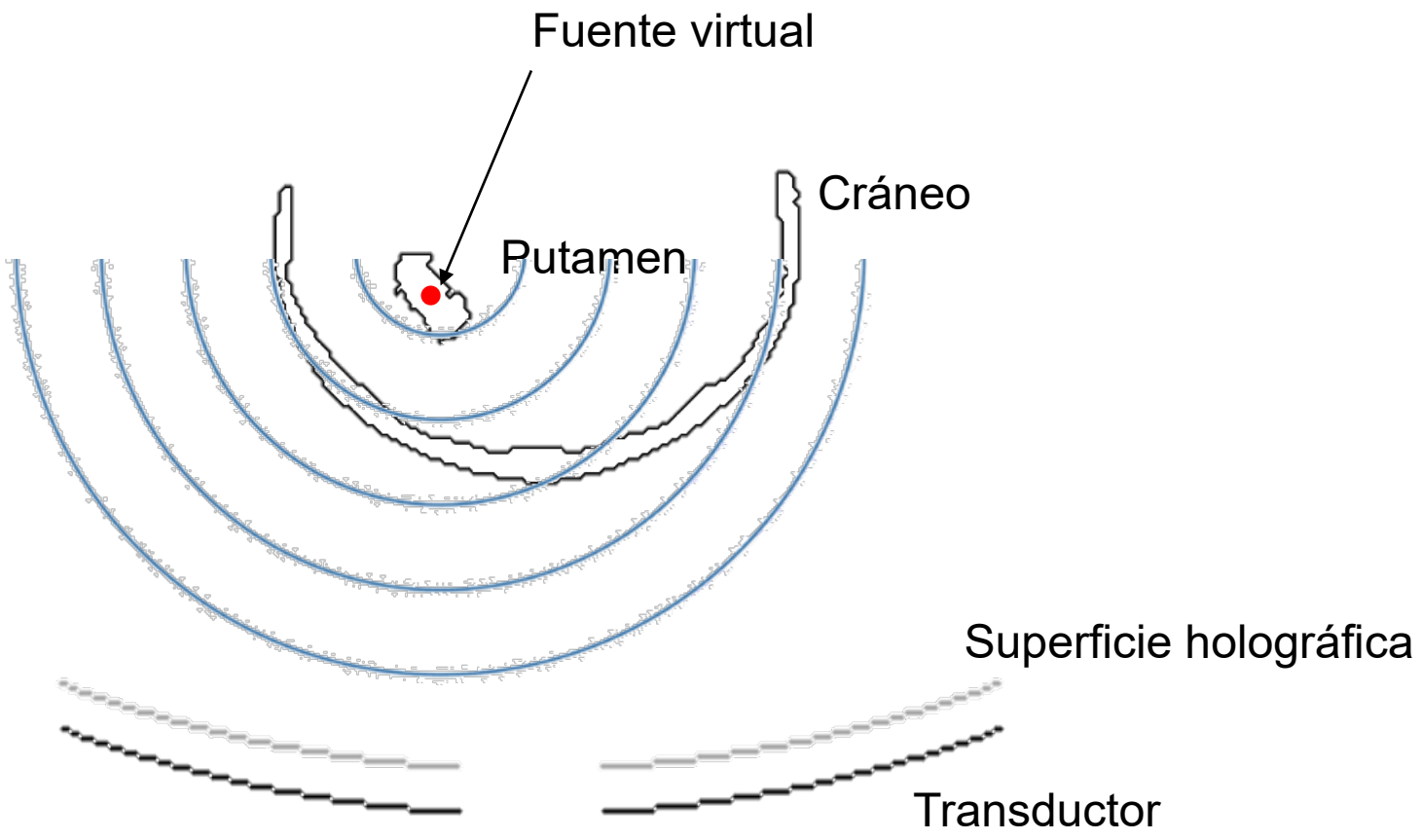


Vibración real del transductor

- Medida holográfica: plano 2D transversal a 157 mm de la superficie del transductor (sin lente)



B. Simulación de la propagación acústica





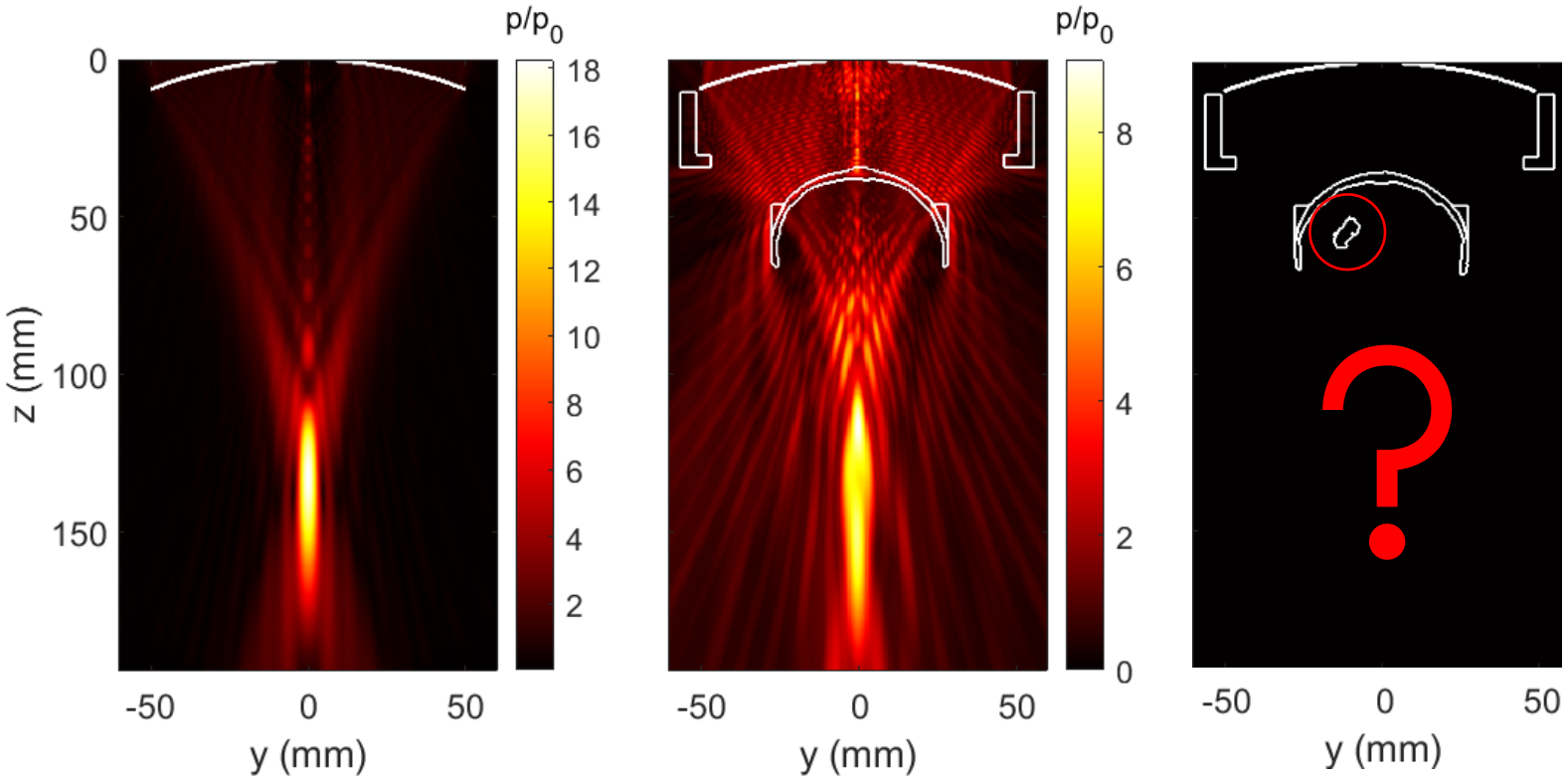
Objetivo:

- Emplear un transductor focalizado de gran diámetro (adaptado para su uso en humanos) para la apertura de la barrera hematoencefálica en primates
  - Diámetro: OD = 100 mm, apertura interior: ID = 20 mm
  - Radio de curvatura: R = 140 mm
  - Frecuencia central: f = 500 kHz

- Necesitamos adaptar el foco del transductor a la estructura objetivo (putamen post-comisural izquierdo)

↓

Lentes holográficas



	Densidad (kg/m3)		Velocidad del sonido (m/s)		Atenuación (dB/cm) (1MHz, y=1.3)	Atenuación (dB/cm) (500kHz, y=1.3)
	Máximo	Medio	Máximo	Medio		
Cráneo	3085.5	1553.4	3846.0	1746.0	16.5*	3.9*
Cerebro	1210.2	1070.7	1746.0	1546.7	0.9*	0.45*
Agua	-	993.3	-	1523.9	0.0014	0.0008

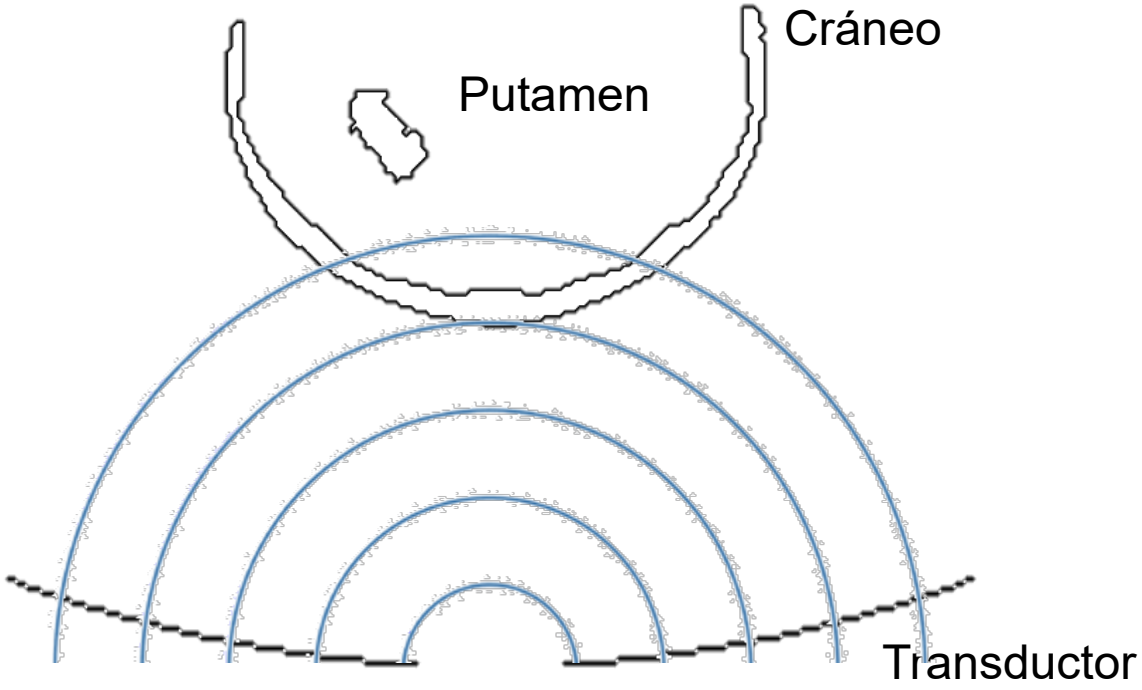
* Datos obtenidos de Deffieux, T., & Konofagou, E. E. (2010). *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, *57*(12), 2637–2653.

Especie de primate: *Macaca mulatta (Macaco Rhesus)*



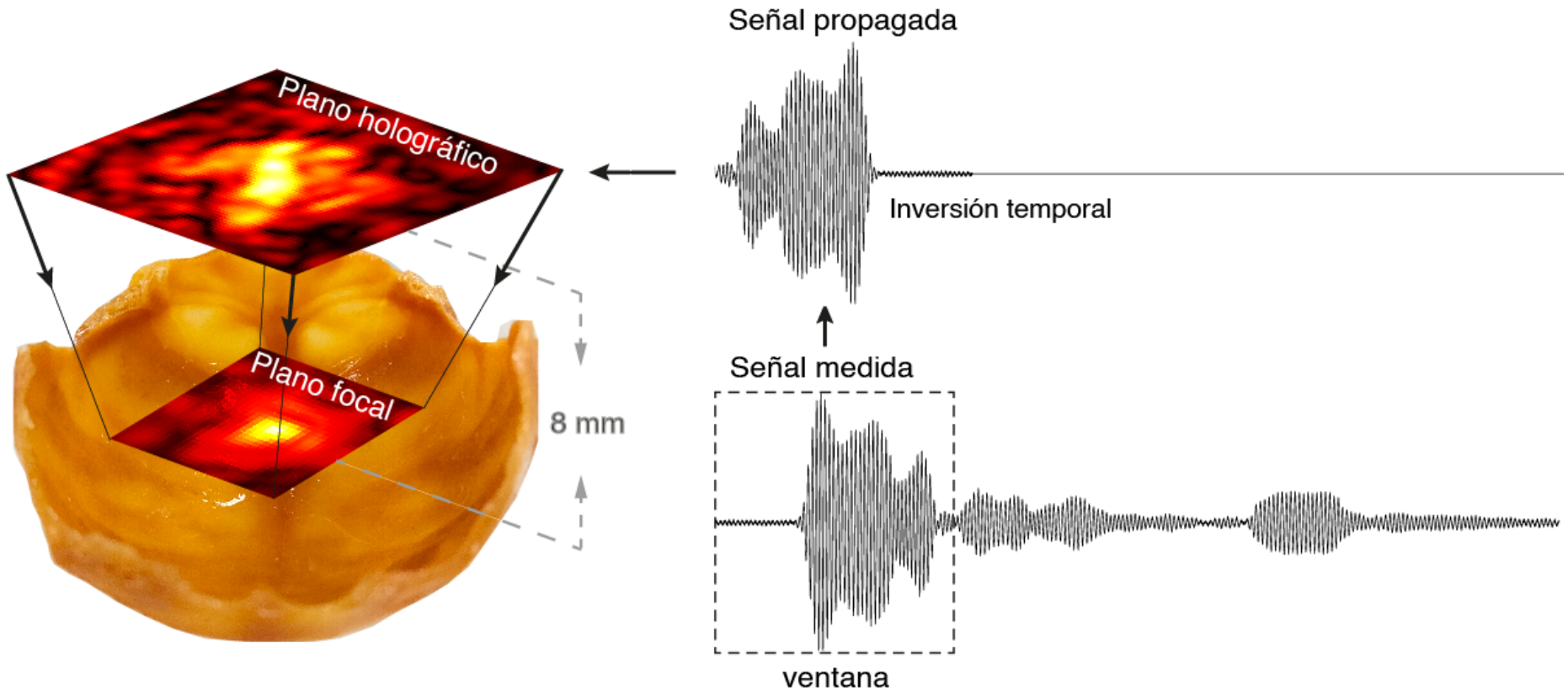

Abu os desea
¡Feliz
Halloween!

B. Simulación de la propagación acústica





Proyección holográfica



B. Simulación de la propagación acústica



Fuente acústica en el target objetivo, grabacion del campo acustico, inversion temporal y Generacion de la lente holográfica

Fuente virtual en la diana terapéutica + métodos de inversión temporal

