

## EMPLEO DE LENTES HOLOGRÁFICAS ELABORADAS POR IMPRESIÓN 3D PARA LA CORRECCIÓN DE ABERRACIONES DE ULTRASONIDOS FOCALIZADOS CON APLICACIONES MÉDICAS

PACS: 43.35.Yd

Marcelino Ferri<sup>1,3</sup>; José M. Bravo<sup>1,2</sup>; Juan V. Sánchez-Pérez<sup>1,2</sup>; Javier Redondo<sup>1,3</sup>; María Pilar Peiró<sup>1,2</sup>; Sergio Castañeira<sup>1,2</sup>

(1) Departamento de Física Aplicada, Universidad Politécnica de Valencia, Av. de los Naranjos s/n, Valencia 46022, Spain

(2) Centro de Tecnologías Físicas: Acústica, Materiales y Astrofísica, Universidad Politécnica de Valencia, Av. de los Naranjos s/n, Valencia 46022, Spain

(3) Instituto de Investigación para la Gestión Integrada de zonas Costeras, Universidad Politécnica de Valencia, Paranimf 1, 46730 Grao de Gandia, Valencia, Spain

**Palabras clave:** Barrera hematoencefálica, focalización ultrasónica, lente holográfica

### ABSTRACT.

Ultrasound application in specific areas of the brain allows the transient opening of the blood-brain barrier, improving the localized administration of certain drugs for the treatment of neurodegenerative diseases. The focus of the ultrasonic beam in the target area is hampered by irregularities in the geometry of the skull of each patient, resulting in displacements and aberrations in this focus. The present manuscript shows how the correction of the approach is achieved by using holographic lenses customized for each patient and treatment, elaborated by 3D printing in PLA, polylactic acid.

### RESUMEN.

La aplicación de ultrasonidos en áreas concretas del cerebro permite la abertura transitoria de la barrera hematoencefálica, mejorando la administración localizada de ciertos fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. La focalización del haz ultrasónico en la zona objetivo se ve dificultada por las irregularidades en la geometría del cráneo de cada paciente, produciéndose desplazamientos y aberraciones en el foco. En el presente trabajo se muestra como la corrección del enfoque se logra empleando lentes holográficas personalizadas, para cada paciente y tratamiento, elaboradas mediante impresión 3D en ácido poliláctico PLA.

## INTRODUCCIÓN

El ultrasonido focalizado de alta potencia enfocado se ha convertido en una herramienta relevante en la medicina como coadyuvante en la curación de diferentes patologías. Esta tecnología ha tenido en los últimos años diferentes aplicaciones en ámbitos diferenciados como la fisioterapia, donde la señal ultrasónica es empleada normalmente por sus efectos térmicos de calentamiento en la zona donde es aplicada, para el tratamiento de litiasis para producir la desintegración de cálculos renales o biliares, en odontología para la eliminación de sarro, en cirugía estética relacionado con técnicas de lipoescultura o lipoaspiración, en oncología para la ablación tumoral o donde es más conocida la técnica, en obstetricia donde ha producido una revolución el campo de la imagen.

Dentro de todas las posibles aplicaciones nuestro proyecto se centra en el ámbito transcraneal. Si en cualquiera de las aplicaciones anteriores resulta importante el control sobre el posicionamiento y geometría del foco, cuando la aplicación es sobre el cerebro este control resulta fundamental. En ensayos clínicos recientes, se han demostrado las posibilidades del haz ultrasónico, normalmente guiado por Resonancia Magnética (RM) simultánea, como una herramienta de neurocirugía no ionizante y no invasiva. Las posibilidades de tratamiento de diferentes enfermedades han sido demostradas, como en el tratamiento del temblor esencial [1,2], trastorno obsesivo compulsivo [3], enfermedad de Parkinson [4] y tumores cerebrales [5]. Más recientemente se han descrito las posibles aplicaciones futuras de la ecografía transcraneal enfocada, para los tratamientos de la neuralgia del trigémino [6], la epilepsia [7], la tercera ventriculostomía [8] y la sonotrombolisis para el tratamiento del ictus [9].

En aplicaciones clínicas de ultrasonidos enfocados donde están involucradas elevaciones de temperatura significativas, el control completo de la deposición de calor en el cerebro es imprescindible para una terapia segura y efectiva. La estrecha proximidad de las estructuras nerviosas críticas y las áreas funcionales en el cerebro, hacen que este nivel de control sea algo tremendamente importante con el fin de evitar daños periféricos.

En la actualidad la técnica de ecografía transcraneal enfocada se aplica mediante una red de generadores de señal implementados en un casquete hemisférico que se implementa sobre el cráneo del paciente. Estos transductores son alimentados particularmente necesitándose un control de fase y amplitud de cada elemento para conseguir un enfoque axial, suponiendo un medio homogéneo [10], llegando a obtener un foco bien resuelto sin necesidad de una craneotomía [11,12] para corregir las aberraciones debidas al cráneo. Así, la implementación de controles de amplitud y fase en el array de emisión es una cuestión muy delicada. Cualquier desviación en la distribución de energía llevaría, necesariamente, a la aparición de focos secundarios lo que provocaría un incremento de la temperatura en algún punto del cráneo diferente al punto marcado como objetivo.

Recientes estudios demuestran la aparición de focos oblicuos al eje principal de la red de fase. Esta oblicuidad se intenta controlar con el fin de realinear el foco usando correctores activos de amplitud y fase, teniendo en cuenta la refracción debida al cráneo a lo largo de la trayectoria del rayo [13].

A medida que el ultrasonido transcraneano de alta potencia enfocado por RM se convierte en una herramienta de neurocirugía más relevante, resulta fundamental investigar diferentes técnicas para mejorar la capacidad de focalización en los tratamientos que garanticen la seguridad del paciente.

El trabajo aquí presentado es parte de un proyecto que pretende desarrollar una metodología completa que parte de la información de imágenes de un paciente, procedente de Tomografía Axial Computarizada (TAC) y RM en la que se dispone de información clara y completa sobre las características óseas craneales y las posibles singularidades en el interior

de éste (calcificaciones, coágulos, etc.), para diseñar una lente de características optimizadas que permita el perfecto control de fase y amplitud con un único transductor emisor de ultrasonidos que podría adaptarse a cualquier parte del cráneo, independientemente de su morfología. Tras ser diseñada la lente, y apoyándonos en la tecnología de impresoras 3D, se podrían desarrollar unas lentes prototipo con carácter comercializable en una segunda etapa.

## MATERIAL Y MÉTODO

Tal como se ilustra en la Figura 1, el proceso parte de la información de TACs 3D. En nuestro estudio partimos concretamente de la información relacionada con un cerebro humano y uno de chimpancé. Estas tomografías asocian un valor numérico H de 0 a 1000 (unidades Hounsfield) a cada elemento cartesiano de volumen (voxel) escaneado. La malla cartesiana es cúbica con una distancia de arista de 0'4883mm. Dicha tomografía tiene el formato de una matriz 3D de Matlab de 454 filas, 377 columnas y 328 capas, con un único valor de H(i,j,k) en cada elemento.

A partir del dato H único por voxel, se obtienen el valor de las variables dinámicas y elásticas empleadas en las simulaciones. La densidad  $\rho$ , y la velocidad de las ondas longitudinales,  $c_p$ , se obtienen para cada voxel, tanto para medio sólido como líquido, mediante interpolación lineal de las unidades Hounsfield:

$$\rho = \rho_{\min} + \frac{H}{1000}(\rho_{\max} - \rho_{\min}) \quad (1)$$

$$c_p = c_{\min} + \frac{H}{1000}(c_{\max} - c_{\min}) \quad (2)$$

donde  $\rho_{\min} = 10^3 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$ ,  $\rho_{\max} = 2482,2 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$ ,  $c_{\min} = 1,5239 \cdot 10^3 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ ,  $c_{\max} = 3,1705 \cdot 10^3 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$

Para el medio sólido, fijamos un coeficiente de Poisson constante  $\nu = 0,2$ , y se establece un término de absorción en las ecuaciones que da como resultado una absorción para el cráneo y el cerebro de valores respectivos  $\alpha_{\text{SOLID}} = 40 \text{ Np} \cdot \text{m}^{-1}$  y  $\alpha_{\text{LIQ}} = 2 \text{ Np} \cdot \text{m}^{-1}$ .

A partir de los valores de velocidad longitudinal, densidad y coeficiente de Poisson se obtienen los coeficientes de lamé M y G empleados en las ecuaciones dinámicas y constitutivas del modelo de simulación. Así, para sólido y fluido obtenemos

$$M = \rho \cdot c_p^2 \text{ en cualquier medio}$$

$$G = \frac{M(1-2\nu)}{2(1-\nu)} \text{ en sólidos, } G = 0 \text{ en fluidos}$$

Las ecuaciones del modelo 2D son, para los esfuerzos axiales se describen como

$$\frac{\partial \tau_{xx}}{\partial t} = M \left( \frac{\partial u_x}{\partial x} \right) + (M - 2G) \left( \frac{\partial u_y}{\partial y} \right) \quad (3)$$

$$\frac{\partial \tau_{yy}}{\partial t} = M \left( \frac{\partial u_y}{\partial y} \right) + (M - 2G) \left( \frac{\partial u_x}{\partial x} \right) \quad (4)$$

Para el longitudinal

$$\frac{\partial \tau_{xy}}{\partial t} = G \left( \frac{\partial u_x}{\partial y} + \frac{\partial u_y}{\partial x} \right) \quad (5)$$

Así, la ecuación dinámica se escribe

$$\rho \frac{\partial u_x}{\partial t} + \sigma u_x = \frac{\partial \tau_{xx}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{xy}}{\partial y} \quad (6)$$

$$\rho \frac{\partial u_y}{\partial t} + \sigma u_y = \frac{\partial \tau_{xy}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{yy}}{\partial y} \quad (7)$$

Siendo  $u_x, u_y$  las componentes de la velocidad  $\tau_{xx}, \tau_{yy}$  los esfuerzos axiales  $\tau_{xy}$  el esfuerzo cortante, y  $\sigma$  un término disipativo coincidente dimensionalmente con la resistividad al flujo. Dicho término disipativo puede obtenerse trivialmente a partir de la absorción y la frecuencia como

$$\sigma = \rho \sqrt{\left( \omega + \frac{2M\alpha^2}{\rho\omega} \right)^2 - \omega^2} \quad (8)$$

Las ecuaciones así descritas permiten modelar tanto el comportamiento en sólidos como en líquidos. Para el líquido basta con introducir un valor  $G=0$ , de modo que los esfuerzos cortantes resultarán nulos y los esfuerzos axiales resultarán coincidentes  $\tau_{xx} = \tau_{yy}$  e iguales a la presión del fluido cambiada de signo.

Por sencillez se han escrito las ecuaciones para el modelo 2D, pero son extrapolables al modelo 3D. En el presente artículo dicho conjunto de ecuaciones se implementa en un modelo centrado mediante el método de las diferencias finitas (FDTD-Finite Difference Time Domain). Las simulaciones se efectúan para una frecuencia de 375kHz, muy similar a la empleada en aplicaciones médicas y que garantiza la estabilidad espacial del sistema en todos los nodos de cálculo con un factor  $\lambda_{\min} / \Delta h \approx 8.3$ .

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado se contemplarán de forma diferenciada los resultados obtenidos en las simulaciones en los casos bi y tridimensional.

### Experimento numérico 2D

En una primera simulación patrón se estudia la emisión desde un transductor focalizado en un medio que simula un corte 2D de cerebro de chimpancé, a partir del TAC 3D. El transductor se aplica adherido a una zona del cráneo de escasa curvatura, generándose una señal poco focalizada (Figura 2a).

A continuación se simula una segunda emisión con el transductor ubicado en la misma posición que en la simulación patrón, pero se aplica a cada pixel del transductor simulado la

corrección de fase necesaria para optimizar el enfoque en un determinado punto objetivo ligeramente excéntrico, tanto en términos de posición como eliminación de aberraciones (Figura 2b)

Una vez se comprobó la capacidad del método de corrección de la fase para corregir las aberraciones y la posición del foco, se realizaron una serie de experimentos conducentes a simular las condiciones reales de aplicación. Concretamente se realizó un tercer experimento de “imprecisión angular” y un cuarto de “diezmado de precisión”.

El experimento de imprecisión angular consiste en desplazar paulatinamente la función de corrección de la fase. Entendiendo que la función de corrección de la fase es la representación numérica del efecto de la lente, desplazar la función de corrección equivaldría a desplazar la lente. El número de píxeles desplazados se relaciona casi linealmente, para ángulos pequeños, con el error angular de aplicación de la lente.

En las Figuras 2c-d-e puede verse como la posición del foco va alejándose del punto objetivo y las aberraciones aumentan según se incrementa el error angular, como era de esperar. A nivel más cuantitativo, la Figura 2c representa un error angular de  $2^\circ$ , la Figura 2d de  $8^\circ$ , y la Figura 2e de  $14^\circ$ . Puede verse que la Figura 2b es prácticamente idéntica a la Figura 2c que representa el enfoque con “lente” sin error angular, mientras que la Figura 2e comienza a parecerse a la Figura 2a, concluyendo que si la aplicación de la lente se realiza muy desplazada su efecto es inapreciable.

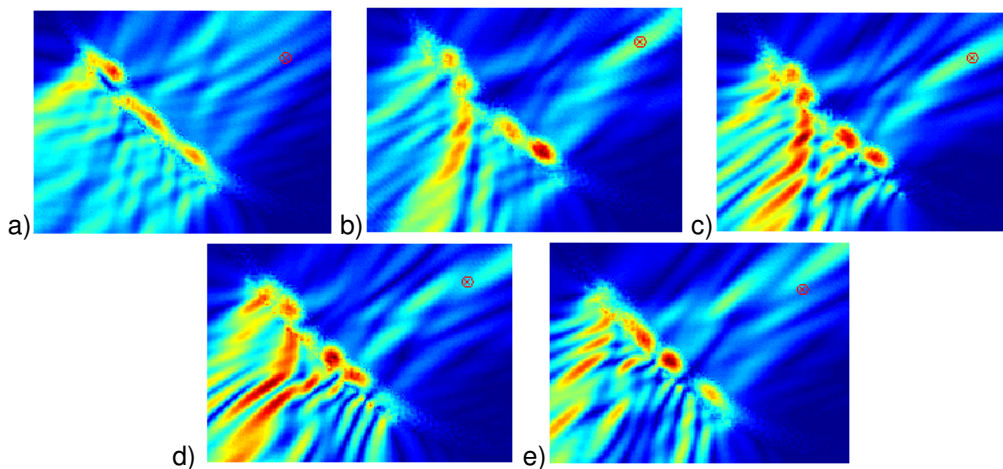


Figura 2: Experimento de imprecisión angular, equivalente al estudio de tolerancia en la colocación de lente sobre el paciente. El aspa rodeada con un círculo representa el punto objetivo en todas las figuras

Por otro lado se realizó un experimento de diezmado de precisión consistente en aumentar el tamaño del pixel de transductor simulado, o lo que es lo mismo, reducir la precisión de la corrección de fase del transductor. Así, partiendo de la representación numérica de la lente simulada que consiste en un vector de fases, se van obteniendo nuevos vectores del siguiente modo: el primero agrupa los valores por pares y asigna a ambas posiciones del par la fase promedia entre ellas dos y del mismo modo se van tomando los valores en grupos de 3, 4, 5 etc. Se parte pues de una función continua y se va aproximando a funciones escalonadas, cada una con un creciente tamaño del escalón.

Lo que se observa en este caso es que, al ir aumentando el tamaño de “escalón” aumenta la aberración y el foco se desplaza en dirección axial (y no angular como en el experimento previo). Pero de nuevo, si el tamaño de “escalón” es pequeño, la modificación de los resultados es casi imperceptible con respecto a la solución óptima. La Figura 3 muestra el enfoque cuando se ha diezmado la información a 1/3 del valor inicial, de modo que se ha promediado cada 3 píxeles, que representan aproximadamente 1,5mm.

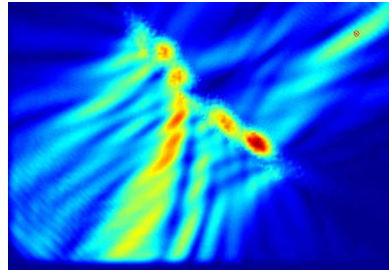


Figura 3: Experimento de diezmado. Se aumenta el tamaño del pixel, reduciendo la precisión de fase del transductor. En la imagen el enfoque cuando se ha diezmado la información a 1/3 del valor inicial. El aspa rodeada con un círculo representa el punto objetivo

Como se aprecia en la Figura 3 y comparando los resultados con los que se muestran en la Figura 2b, se puede apreciar que este error no afecta de forma muy sensible a la simulación.

### Experimento numérico 3D

En este caso se estudia la emisión desde un transductor focalizado en un medio que simula un cerebro completo humano a partir del TAC 3D. En este caso se simulan transductores focalizados con superficie esférica, con radio y abertura convencionales en aplicaciones médicas ( $r=140\text{mm}$   $a=100\text{mm}$ ), y se aplican en la posición y orientación tales que se hace coincidir el punto objetivo con el centro geométrico del transductor. Como consecuencia de este requisito, el transductor se aplica separado del cráneo dejando espacio para la interposición de una lente.

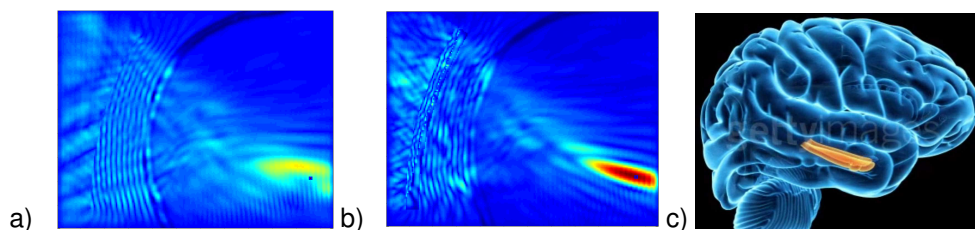


Figura 4: Enfoque sobre el hipocampo en a) situación sin lente, en b) situación con lente holográfica.

Para el experimento se eligió la posición del hipocampo como punto objetivo. Como el hipocampo tiene una forma alargada, como se muestra en la Figura 4c, se decidió alinear el eje del transductor con el hipocampo para conseguir un mayor solape del foco con la zona objetivo. Este solape del foco y el hipocampo es difícil de obtener en casos prácticos debido a que



implica ubicar el transductor cerca de la protuberancia occipital del cráneo que genera grandes aberraciones.

De esta manera se estudia en primer lugar el enfoque con aplicación directa del ultrasonido sin lente interpuesta, obteniéndose las aberraciones y deslocalizaciones de foco mostradas en la figura 4b.

## CONCLUSIONES

En esta comunicación se presenta de forma muy breve y esquemática las ecuaciones empleadas para la simulación relacionada con la propagación de una onda ultrasónica en entorno transcraneal. Se presentan resultados en un estudio 2D y 3D, estudiando la robustez de la simulación en base a modificar el ángulo de incidencia en relación a la posición de la lente sobre el cráneo y el diezmo de información por promediado sucesivo de píxeles.

Los resultados obtenidos mediante simulación numérica basada en FDTD nos llevan a un horizonte esperanzador. Las lentes diseñadas para corrección de fase suponen una simplificación muy relevante frente al sistema que actualmente se emplea para el control de amplitud y fase (redes de generadores de señal).

En sucesivas comunicaciones se expondrán los resultados experimentales de verificación ya adaptados a lentes reales.

## REFERENCIAS

- [1] Elias W J *et al.* A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor *New England J. Med.* 369 (2013) 640–648
- [2] Lipsman N, Schwartz M L, Huang Y, Lee L, Sankar T, Chapman M, Hynynen K and Lozano A M. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof of concept study *Lancet Neurol.* 12 (2013) 462–468
- [3] Jung H H, Chang W S, Rachmilevitch I, Tlusty T, Zadicario E and Chang J W. Different magnetic resonance imaging patterns after transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound of the ventral intermediate nucleus of the thalamus and anterior limb of the internal capsule in patients with essential tremor or obsessive-comp *J. Neurosurg.* 122 (2015) 162–168
- [4] Magara A, Bühler R, Moser D, Kowalski M, Pourtehrani P and Jeanmonod D. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease *J. Ther. Ultrasound* 2 (2014) nº1, p.11
- [5] McDannold N, Clement G T, Black P, Jolesz F and Hynynen K. Transcranial magnetic resonance imaging- guided focused ultrasound surgery of brain tumors: initial findings in 3 patients *Neurosurgery* 66 (2010) 323–332
- [6] Monteith S J, Medel R, Kassell N F, Wintermark M, Eames M, Snell J, Zadicario E, Grinfeld J, Sheehan J P and Elias W J. Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for trigeminal neuralgia: a cadaveric and laboratory feasibility study *J. Neurosurg.* 118 (2013) 319–328
- [7] Legon W, Sato T F, Opitz A, Mueller J, Barbour A, Williams A and Tyler W J. Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans *Nat. Neurosci.* 17 (2014) 322–329
- [8] Alkins R, Huang Y, Pajek D and Hynynen K. Cavitation-based third ventriculostomy using MRI guided focused ultrasound *J. Neurosurg.* 119 (2013) 1520–1529

- [9] Burgess A, Huang Y, Waspe A C, Ganguly M, Goertz D E and Hynynen K. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for dissolution of clots in a rabbit model of embolic stroke *PloS One* (2012) 7 e42311
- [10] Clement G T and Hynynen K. A non-invasive method for focusing ultrasound through the human skull *Phys. Med. Biol.* 47 (2002) 1219–36
- [11] Thomas J L and Fink M. Ultrasonic beam focusing through tissue inhomogeneities with a time reversal mirror: application to transskull therapy *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* 43 (1996) 1122–1129
- [12] Hynynen K and Jolesz F. Demonstration of potential noninvasive ultrasound brain therapy through an intact skull *Ultrasound Med. Biol.* 24 (1998) 275–83
- [13] Hughes A., Huang Y., Pulkkinen A., Schwartz M. L., Lozano A.L. and Hynynen K. A numerical study on the oblique focus in MR-guided transcranial focused ultrasound. *Phys. Med. Biol.* 61 (2016) 8025–804