

NEUROMODULACIÓN TRANSCRANEAL POR ULTRASONIDO PULSADO: NUEVO ENFOQUE PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Fabián Acquaticci^{1,2}, Sergio N. Gwirc¹, Sergio E. Lew²

¹INTI Electrónica e Informática. Lab. de Transductores Piezoeléctricos, ²IIBM-UBA. Lab. de Neuroingeniería
facqua@inti.gov.ar

Introducción

Las técnicas actuales de estimulación cerebral han demostrado ser muy eficaces para el tratamiento de ciertos trastornos neurológicos pero tienen fuertes limitaciones (Ressler y Mayberg, 2007). Los métodos farmacológicos carecen de especificidad y no son eficaces para tratar pacientes refractarios. La estimulación eléctrica cerebral profunda (DBS) permite alcanzar una alta especificidad, pero requieren de la implantación de electrodos. Los métodos no invasivos, como la estimulación transcraneal magnética (TMS) y por corriente continua (TDCS) se caracterizan por producir campos eléctricos que abarcan distintos circuitos del cerebro humano. La optogenética promete una resolución sin precedentes, pero requiere la manipulación genética de los canales iónicos voltaje-dependientes (Szobota 2007). Teniendo en cuenta estas limitaciones, resulta de interés desarrollar mejores métodos de estimulación cerebral con posibilidades clínicas.

Objetivo

Con la finalidad de impulsar el desarrollo de tecnologías para neuroestimulación no invasiva usando el ultrasonido como modulador de la actividad neuronal, se investigó la influencia del ultrasonido pulsado de baja intensidad sobre la activación de circuitos cerebrales. Se efectuaron diversos experimentos biofísicos, con énfasis en el desarrollo de nuevas técnicas de focalización del haz ultrasónico buscando mejorar el control sobre la profundidad y el tamaño del foco de la estimulación a través del cráneo, incluso en áreas profundas del cerebro. De este modo el INTI junto al Instituto de Ingeniería Biomédica (IIBM) de la Universidad de Buenos Aires, se posicionan como referentes a nivel Nacional en el desarrollo de dispositivos y estrategias no invasivas para el tratamiento de trastornos neurológicos y otras aplicaciones relacionadas con la ingeniería de nuevas interfaces cerebro-máquina con base en la tecnología de ultrasonido.

Descripción

Modelo Neuromecánico

Con el fin de proporcionar una visión global de los posibles mecanismos subyacentes de la acción del ultrasonido en la despolarización neuronal, se ha propuesto la hipótesis de que el ultrasonido produce alteraciones sobre la visco-elasticidad de la bicapa lipídica y en el fluido extracelular que incrementa la conductividad iónica y la excitabilidad neuronal, como se muestra en la Figura 1. Si bien se necesitan más estudios para probar esta hipótesis, los datos experimentales indican que el ultrasonido representa una tecnología prometedora para el desarrollo de enfoques terapéuticos en neuromodulación (Tyler 2010). Además, se encontró que el ultrasonido pulsado de baja frecuencia y baja intensidad puede estimular la actividad neuronal sin efectos térmicos, siendo el aumento de temperatura en el cerebro inferior a 0,01°C. El ultrasonido no ha causado daños al tejido cerebral en investigaciones previas, siendo siempre las intensidades acústicas requeridas para producir respuestas evocadas, inferiores a las recomendadas para el uso seguro en el diagnóstico médico por imágenes (Tufail 2010).

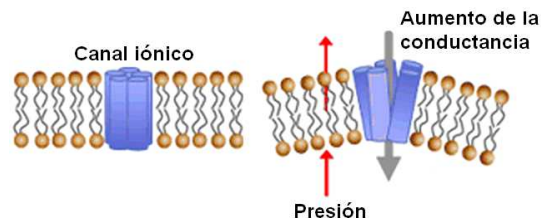


Figura 1: El ultrasonido induce vibraciones microscópicas en la membrana neuronal lo que modifica la conductancia de los canales iónicos.

Materiales y Métodos

En la generación del ultrasonido se emplearon transductores piezoeléctricos de cerámica PZT-4 (Steminc SMMSG28F1000, SMD20T3R111) con frecuencias de trabajo entre 0,3 y 0,5 MHz. El estímulo resulta de modular el pulso de ultrasonido como un tren de ondas sinusoidales mediante un generador de onda arbitraria (Siglent SDG1005) y un amplificador lineal de RF de potencia (RFSource PM62FDC). En la

Figura 2 se indican los parámetros involucrados en la conformación del estímulo: La frecuencia acústica (Af: 0.25 a 0.5 MHz), el número de ciclos por pulso (CpP: 50 a 490), la frecuencia de repetición de pulso (PRF: 1 a 3 kHz), el número de pulsos por estímulo (NP: 250 a 1000) y la intensidad acústica (ISPTA: 0.075 mW/cm² a 600 mW/cm²). Se construyeron y caracterizaron dispositivos no focalizados, colimados y focalizados a través de lentes acústicas axicónicas de aceite/epoxy y PDMS/epoxy diseñadas en base al modelo de Murphy para aceite-PMMA. (Murphy 1980). Para optimizar la focalización de la lente axicónica se realizaron simulaciones numéricas del campo acústico usando un método pseudoespectral mediante la herramienta de código abierto k-Wave para Matlab® (Fig.3). En la caracterización de la intensidad acústica de las ondas de ultrasonido conducidas a través del cráneo y del cerebro se utilizó una balanza de presión (Ohmic Instruments UPM-DT-1AV). A fin de validar los diferentes dispositivos y estrategias de neuroestimulación por ultrasonido, se montó un banco experimental (Fig. 4) en el Laboratorio de neurofisiología del Instituto de Investigaciones médicas Alfredo Lanari, el cual permite la realización de diferentes experimentos in-vivo siguiendo los protocolos aprobados por el CICUAL. Los modelos experimentales utilizados son ratones cepa CF-1 (n=4) anestesiados con Ketamina (80 mg/kg i.p.)/Xilacina (10 mg/kg i.p.). El transductor es posicionado sobre la cabeza utilizando coordenadas estereotáxicas estándar y acoplado a la piel a través de una columna de agua desgasificada y de gel para ultrasonido. La actividad cerebral se registra por medio de la inserción de electrodos, mientras que los patrones de actividad motora se registran con un electromiografo.

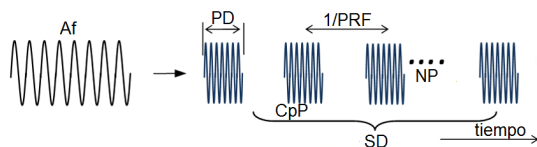


Figura 2: Forma de onda del estímulo.

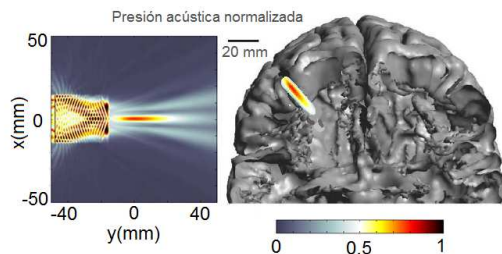


Figura 3: Simulación del haz ultrasónico focalizado sobre la corteza somatosensorial del cerebro humano.

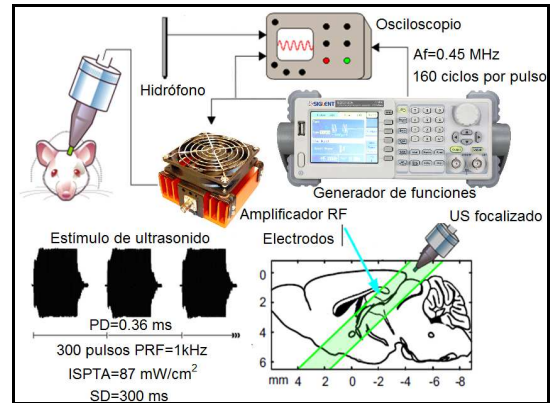


Figura 4: Banco experimental.

Resultados

La modulación por ultrasonido de alta intensidad (600 mW/cm²) de la conectividad córtico-talámica disociada por la Ketamina redujo aproximadamente a la mitad el tiempo de recuperación de la conciencia. También fue posible activar con baja intensidad (87 mW/cm²) áreas funcionales discretas de la corteza motora evocándose respuestas motoras aisladas de diferentes grupos musculares. El volumen cortical activado fue de 3 mm³. La sonicación durante 5 segundos con onda continua indujo actividad epileptiforme.

Conclusiones

La resolución que es posible lograr con el ultrasonido transcraneal representa una mejora entre 5 y 10 veces respecto de los principales métodos no invasivos. En términos prácticos esto significa que es posible utilizar el ultrasonido para tratamientos clínicos. La DBS del tálamo ha resultado prometedora para tratar alteraciones de la conciencia (Schiff 2007), por lo que el ultrasonido puede proporcionar una oportunidad para estudiar y tratar de forma no invasiva trastornos crónicos de la conciencia.

Referencias

- Ressler, K.J., and Mayberg, H.S. 2007. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat. Neurosci.* 10, 1116–1124.
- Szobota, S., et al. 2007. Remote control of neuronal activity with a light-gated glutamate receptor. *Neuron* 54, 535–545.
- W.J. Tyler, 2010. Ultrasound for Neuromodulation? A continuum Mechanics Hypotesis. *The Neuroscientist*, Advanced Online Publication.
- Y.Tufail, et al., 2010. Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits. *Neuron* 66(5), 681-694.
- R.V. Murphy. 1980. Focused Ultrasonic Probes for Contact Inspection. *Materials Evaluation* 38, 53-58.
- Schiff ND, et al., 2007. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature*. 448:600–603.