

CENEPSIA:

inhibición no invasiva de focos epilépticos

Lic. Neurofisiología Clínica **Natalia Garay Badenian**

XXXIII Seminario de Ingeniería Biomédica
12 junio 2024



AGENCIA NACIONAL
DE INVESTIGACIÓN
E INNOVACIÓN



Universidad de la República
Uruguay

nib

núcleo de ingeniería biomédica



Universidad de la República
Uruguay

nib

núcleo de ingeniería biomédica

CENEPSIA

Concentración de energía en Epilepsia



Proyecto de maestría en Ciencias Médicas en PROINBIO

Estudiante **Garay Badenian Natalia**

Tutor de Especialidad **Prinzo Humberto**

Co-tutores de Especialidad: **Benech Nicolás, Cortela Guillermo**

Director Académico: **Simini Franco**

Núcleo de Ingeniería Biomédica de las Facultades de Medicina e Ingeniería,
Universidad de la República

Laboratorio de Acústica Ultrasonora, Facultad de Ciencias, Universidad de la
República

Instituto de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de la República

EPILEPSIA

- Condición crónica
- 2 o + crisis epilépticas
- No es previsible
- Se debe tratar
- 1,3% de la población mundial

- 30.600 uruguayos (9,1 cada 1000) ¹
- 10% probabilidad de tener una crisis epiléptica
- 50% de las epilepsias son sin causa aparente

1- Instituto de Neurología Sección Neuroepidemiología, “Estudio piloto de la prevalencia de las principales enfermedades neurológicas en una población del Uruguay”, Rev. Médica Urug. , vol. 8, p. 191:205, Dic 1992.

Crisis epilépticas

- **Síntoma** de afección cerebral.
- **Hipersincronía neuronal.** Funcionamiento anormal transitorio de las neuronas.
- Distintos tipos de crisis según el área del cerebro que esté afectada
 - Crisis focales
 - Crisis generalizadas

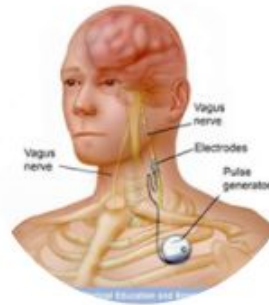
Tratamiento

- 70% responde bien a la medicación. 30% restante se considera:

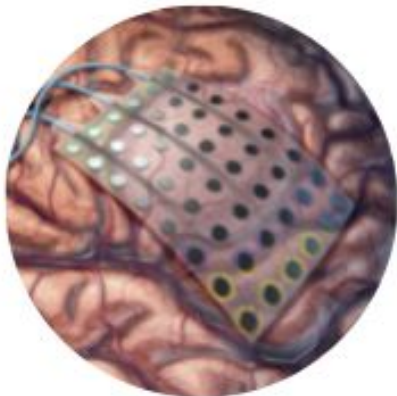
Neuromodulación

ECP

ENV

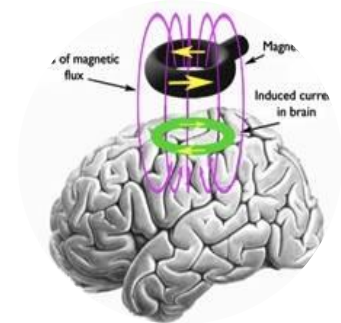


Cannabis CBD/THC



Cirugía ablativa

Dieta cetogénica

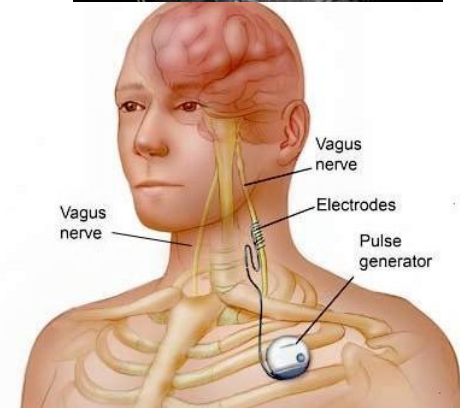
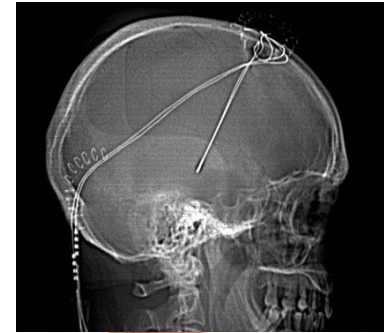


Estimulación magnética transcraneal

Neuromodulación

- Estimulación Cerebral Profunda efectiva en 70% de pacientes***
- Estimulación del Nervio Vago efectiva en 55% de los pacientes*
- Estimulación Magnética Transcraneal efectos terapéuticos en controversia y no focaliza*

La técnica más efectiva es también la de mayor riesgo y efectos adversos



*Publicado en Garay Badenian N, Simini F, Prinzo H. Refractory Epilepsy Treatment Devices: a Review. Rev Argent Bioingeniería. 2020 Jan;24(5):17–20.

Ablación vs neuromodulación

| Ablación | Neuromodulación |
|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Cirugía | Estimulación magnética transcraneal |
| Ultrasonido alta intensidad (ablativa) | Ultrasonido en baja intensidad |
| | Estimulación cerebral profunda |
| | Estimulación de nervio vago |

Ablación: lesión, destrucción, se elimina parte de tejido indeseada, muy invasivo.

Neuromodulación: alteración de la excitabilidad neuronal de una manera en que se modifique la actividad eléctrica neuronal sin necesidad de procedimientos invasivos.

Ultrasonido

- Muy estudiado para ecografías (**diagnóstico**)
- En investigación para **tratamiento**:

Posibilidad de modificar sus parámetros para el tratamiento del tejido vivo. No ionizante.

Nuestro objetivo es obtener parámetros ideales para lograr un tratamiento no invasivo de los focos epilépticos

Ultrasonido

Puede producir lesiones (ablación) por aumento de temperatura o modular la actividad neuronal (neuromodulación).

Ablación:

> 56 °C genera daño celular.

El volumen del tejido afectado depende de la potencia, duración, tipo de tejido.

Se requiere de 1 W.cm⁻² de potencia acústica

Neuromodulación

De baja intensidad.

Las ondas mecánicas producen despolarización de la membrana celular

- Existen estudios en tejidos vivos y fantomas

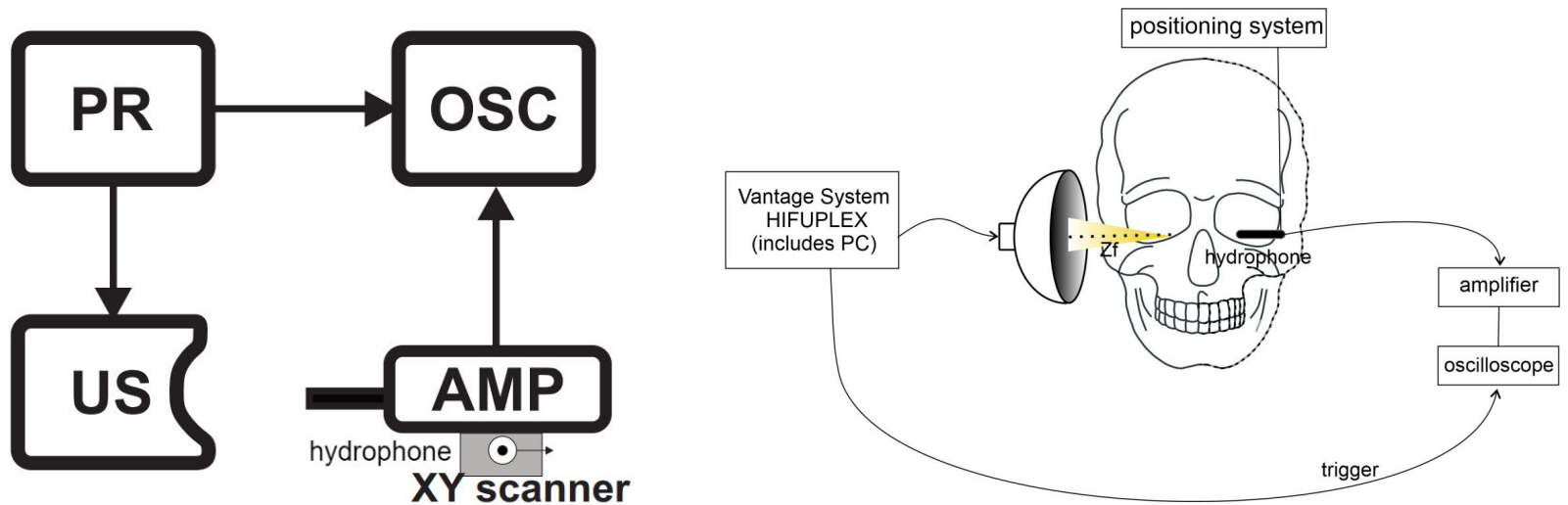
Propiedades acústicas

- **Velocidad de propagación:** velocidad con la que el haz ultrasonoro viaja por el medio
- **Atenuación:** pérdida de energía a lo largo de la propagación
- **Impedancia acústica:** resistencia que impone el medio
- **Capacidad calorífica:** energía necesaria para elevar temp 1º
- **Difusión térmica:** rapidez con la que el calor se propaga
- **Perfusión sanguínea:** vasos y capilares cercanos al punto a estimular

Set up

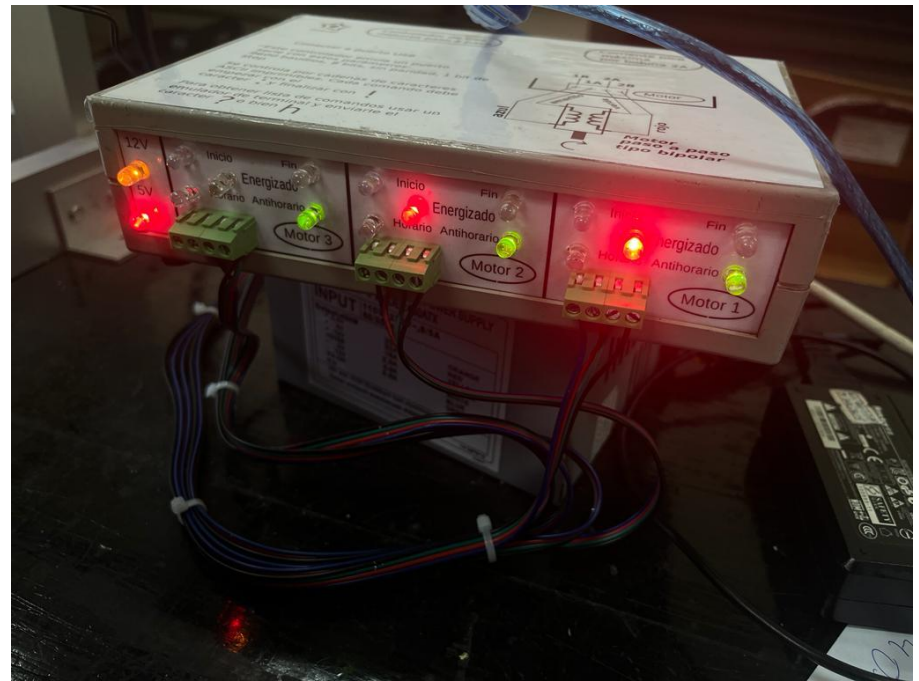
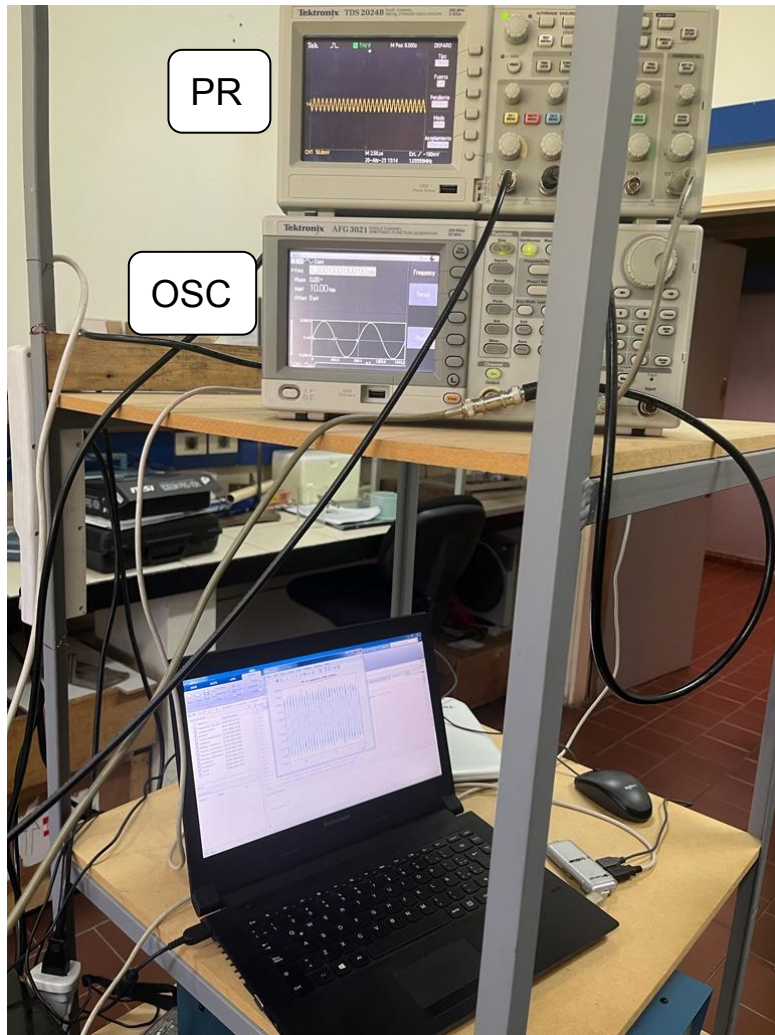
Primera etapa: determinar la distancia focal del ultrasonido.

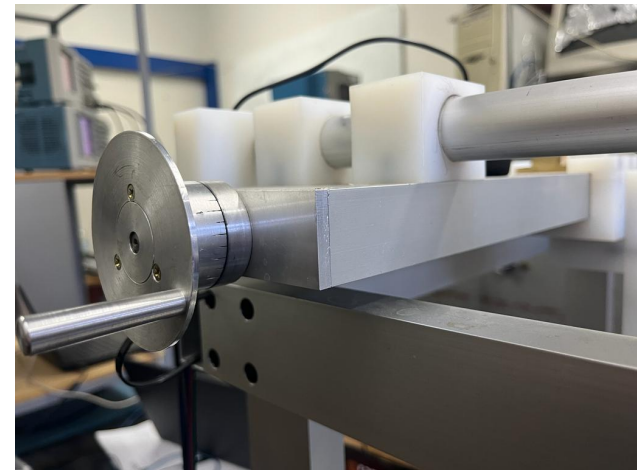
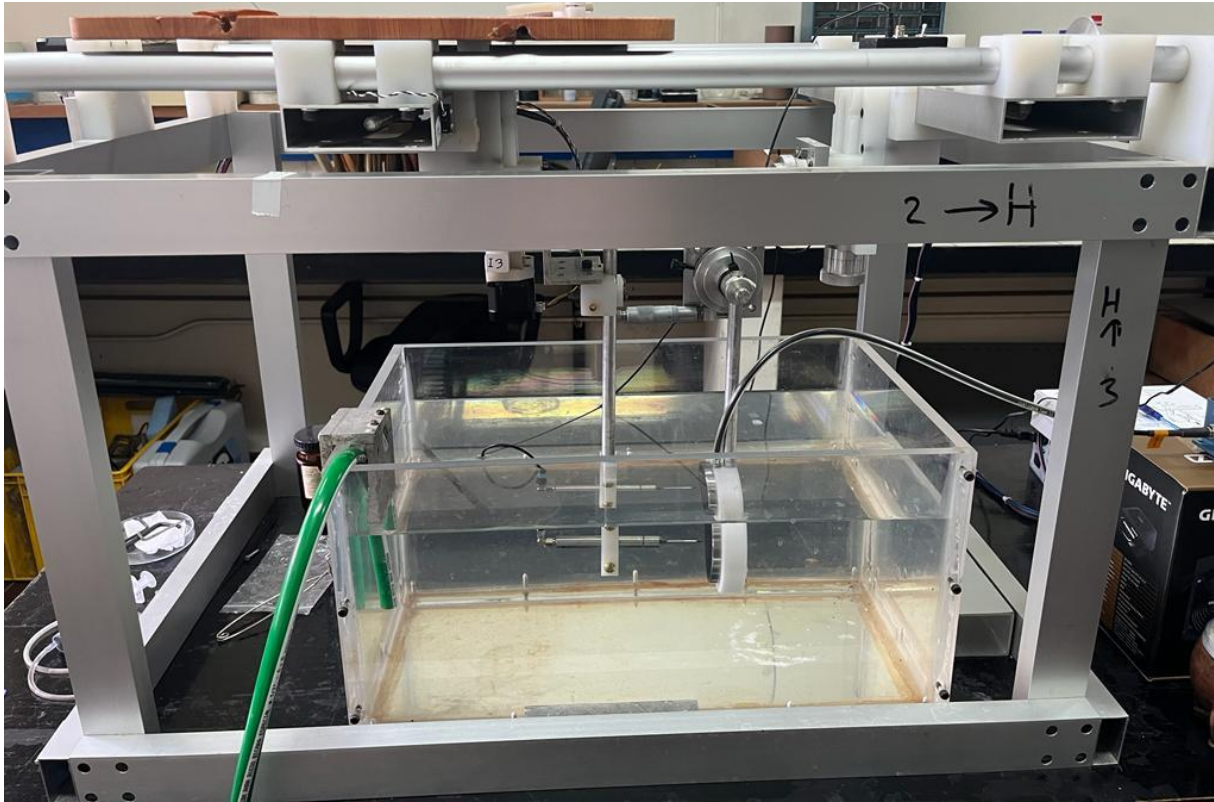
Emisor/receptor (**PR**) genera el pulso del transductor (**US**), y lo sincroniza con el osciloscopio (**OSC**). El hidrófono es el receptor del pulso.

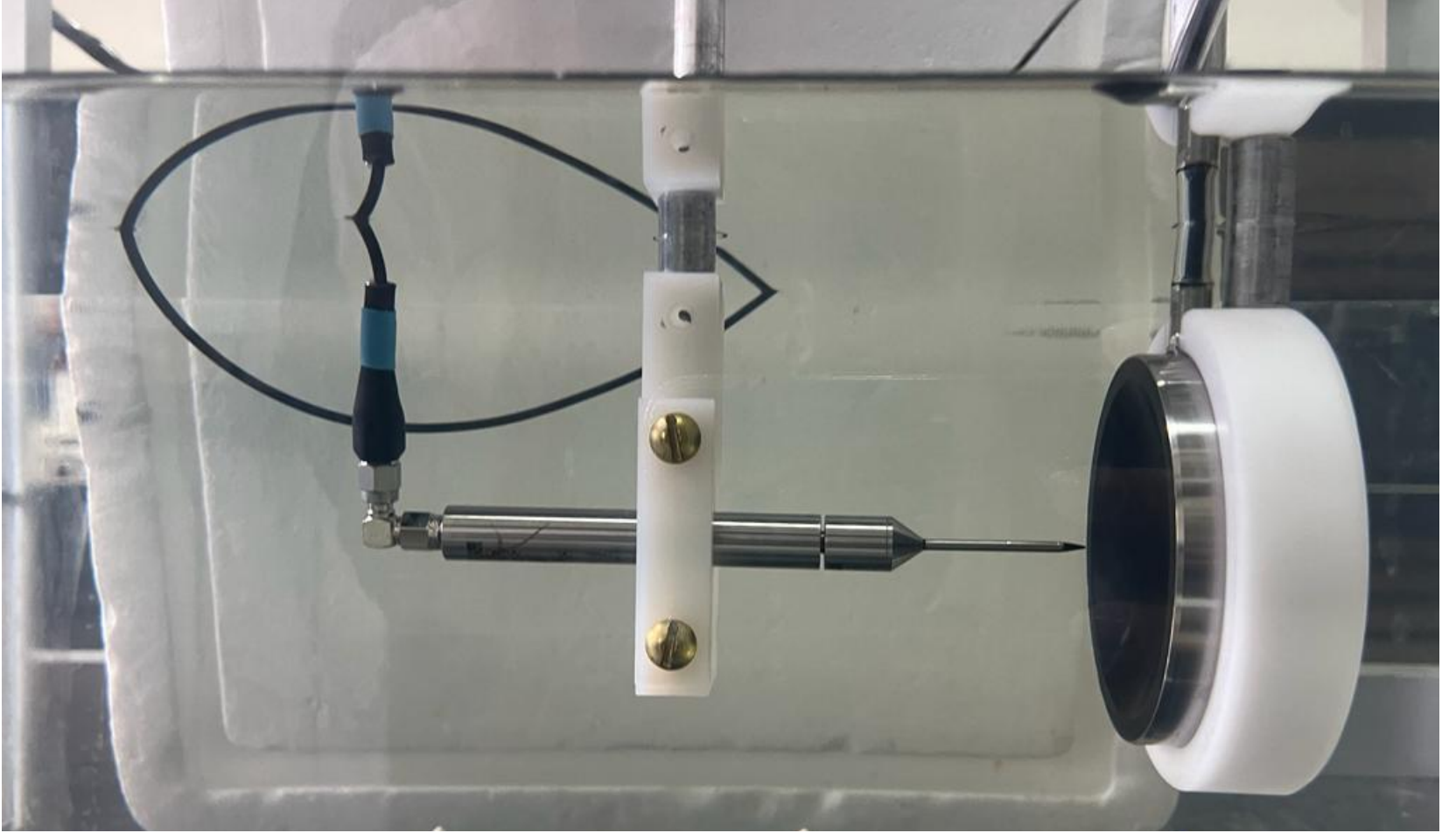


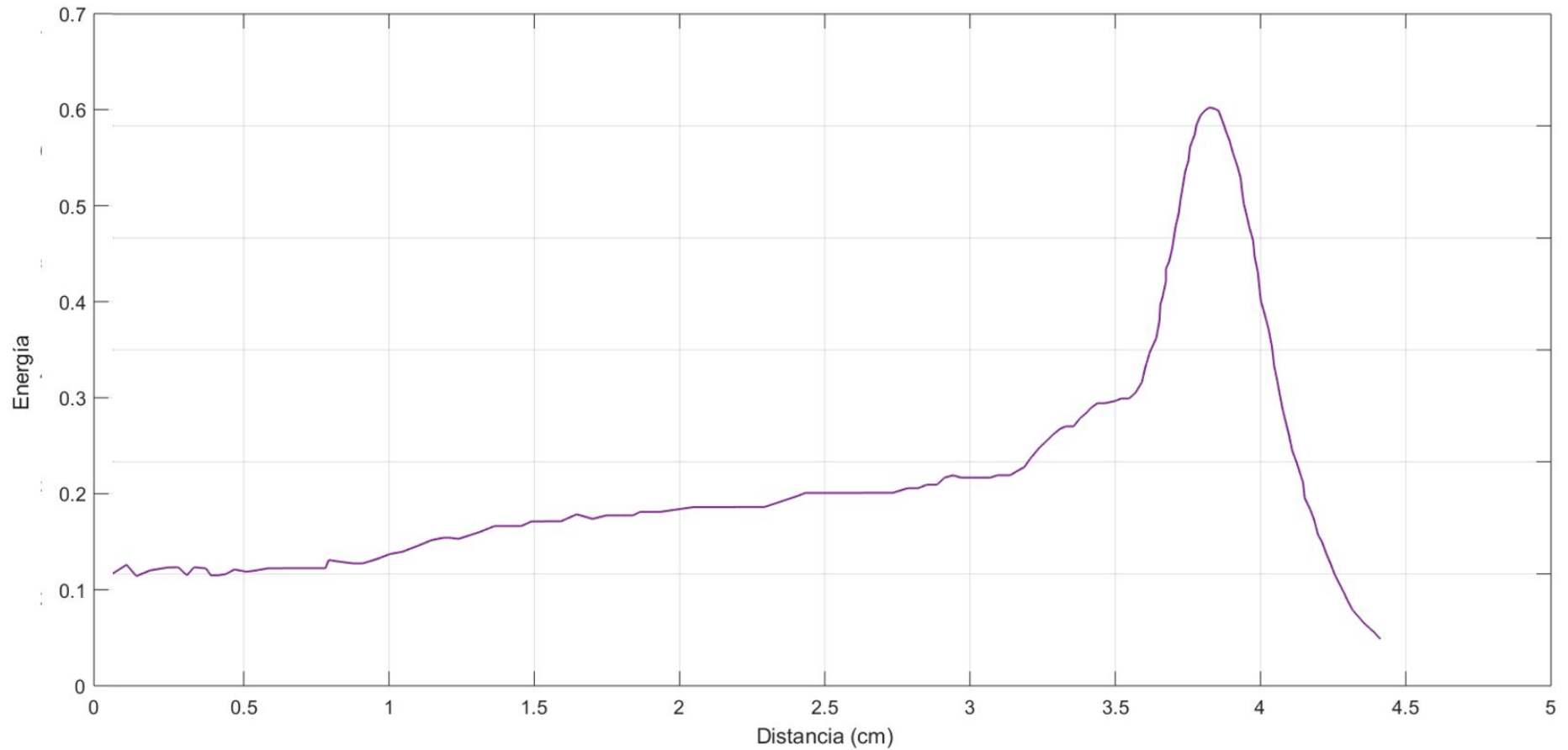
Set up



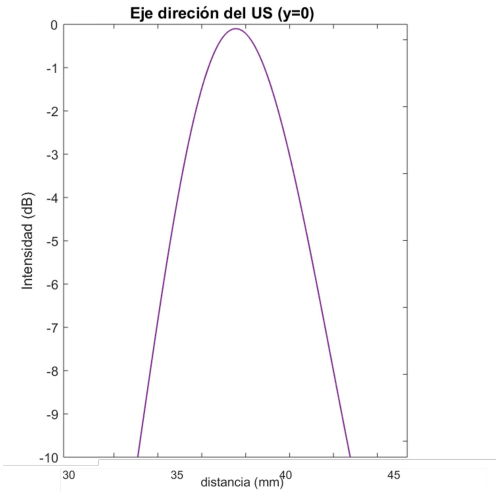
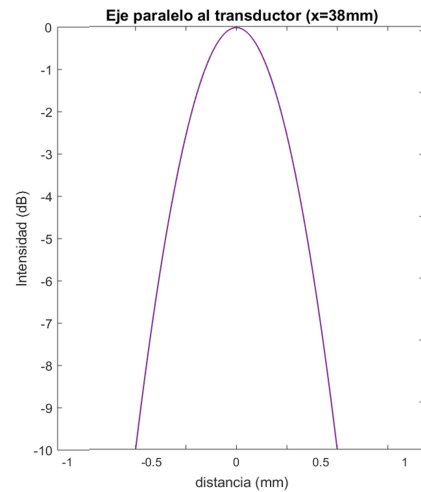
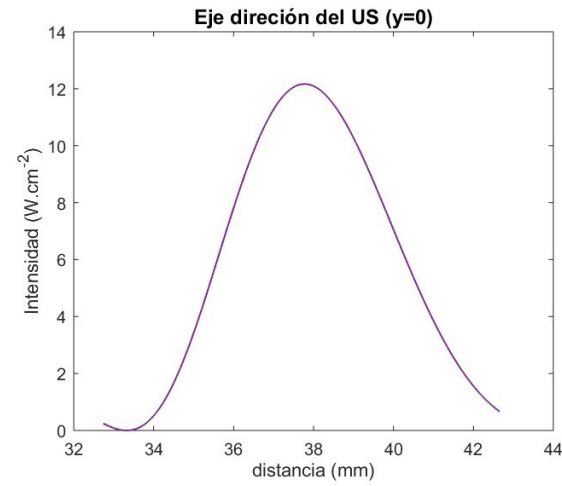
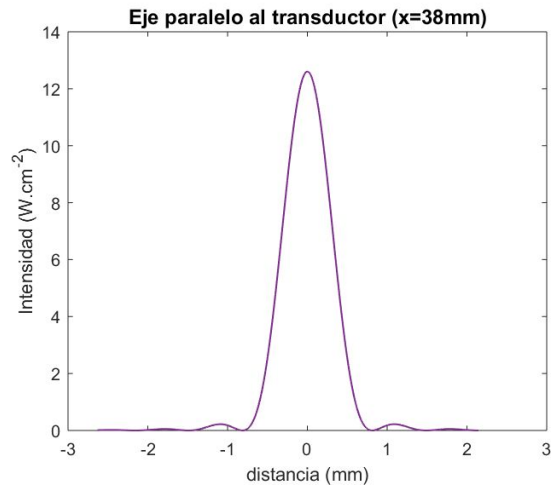








Potencia (W) en función de distancia (cm). En el foco se disipan 0.6 W de potencia, con una entrega de 10 mV.



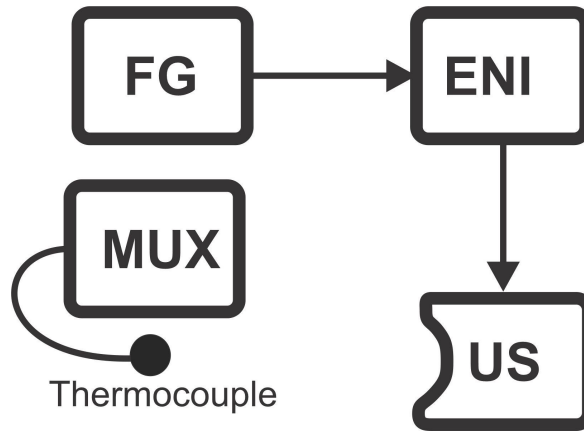
Mapeo de campo para determinar el volumen focal del transductor. Se asume la simetría del emisor $x=z$, por lo tanto solo se analizan los ejes x e y (eje paralelo y eje perpendicular al emisor). La intensidad se expresa en dB (gráficas inferiores) y $W.cm^{-2}$ (gráficas superiores).

Distancia de foco de ultrasonido: 3,8 cm

Volumen de focalización de ultrasonido: 0.025cm³

Determinar el aumento de temperatura en un fantoma.

Generador de funciones (**FG**) es amplificado por un amplificador de funciones (**ENI**), y envía la orden de pulso al transductor (**US**)
La termocupla registra el aumento de temperatura.



Pruebas en fantomas

- Material que reproduce las propiedades acústicas del tejido vivo
- Estandarizar fantomas **reproducibles**
- Modelos animales es costoso y difícil de probar en diferentes protocolos.
- **Fantomas estandarizados** permiten una investigación **precisa** y posible.
- Para que sean válidos, deben **simular** las propiedades acústicas del tejido (cerebral).

Fantomas existentes

| Author | Material | Simulated tissue |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Thomson et al [1] | Chicken liver/gizzard | Brain and brain tumor |
| Surry et al [2] | Polyvinyl alcohol cryogel | Brain and breast |
| Martínez & Jarosz[3] | Bovine gelatin and ethylene glycol | Brain |
| Menikou & Damianou [4] | Agar, silica dioxide, evaporated milk, bovine serum albumin | Brain |
| Takegami et al [5] | Polyacrylamide and egg whites | Soft tissue |
| Divkovic et al [6] | Polyacrylamide and egg whites | Soft tissue |
| Cannon et al [7] | Olive oil, glycerol surfactant, silicon carbide, aluminum oxide | Breast tissue |
| Choi et al [8] | Bovine serum albumin, polyacrylamide, glass beads | Liver |
| Lafon et al [9] | Bovine serum albumin, polyacrylamide | Soft tissue |
| Cortela et al [10] | Gellan gum, glass spheres | Soft tissue |

Similar características acústicas de tejidos biológicos.

Analizado con:
Mediciones de temperatura
Ojo (fantoma visual)
Técnicas de imagen

Algunos materiales están obsoletos:
poliacrilamidas,
neurotóxicos y cancerígeno.

Para la realización de un **fantoma** en laboratorio consideramos los trabajos que investigan en la simulación de **tejido cerebral** en tres grandes grupos de materiales:

- tejido ex vivo de pollo
- químicos (criogel de alcohol polivinílico o poliacrilamidas)
- proteínas (albúmina) con espesantes

Nuestro fantoma

Claros de huevo cambian su color desde los 70°C

Agar

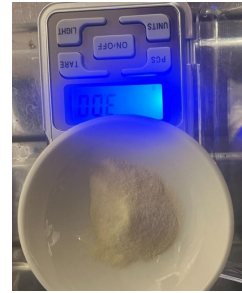
Alta temperatura de fusión (85°C)

- Seguro
- Sólido y estable

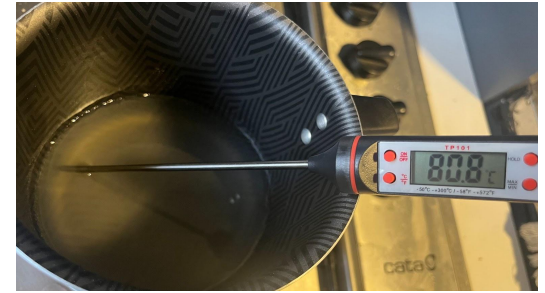
Nuestra receta

- Agar 3g
- Agua 100 ml
- Claras de huevo 30 g

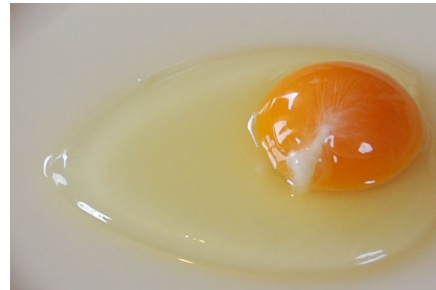
Mezclado a 55 °C, evitando burbujas y asegurando homogeneidad.



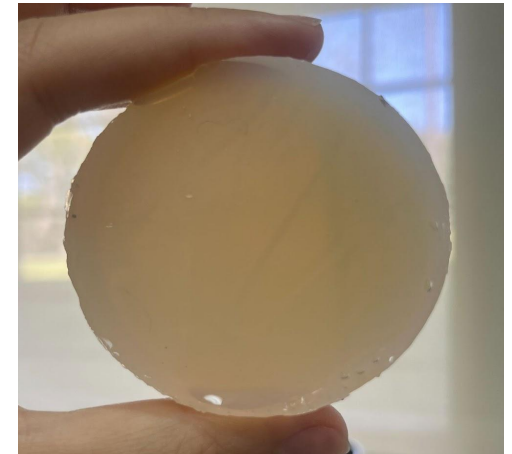
Agar



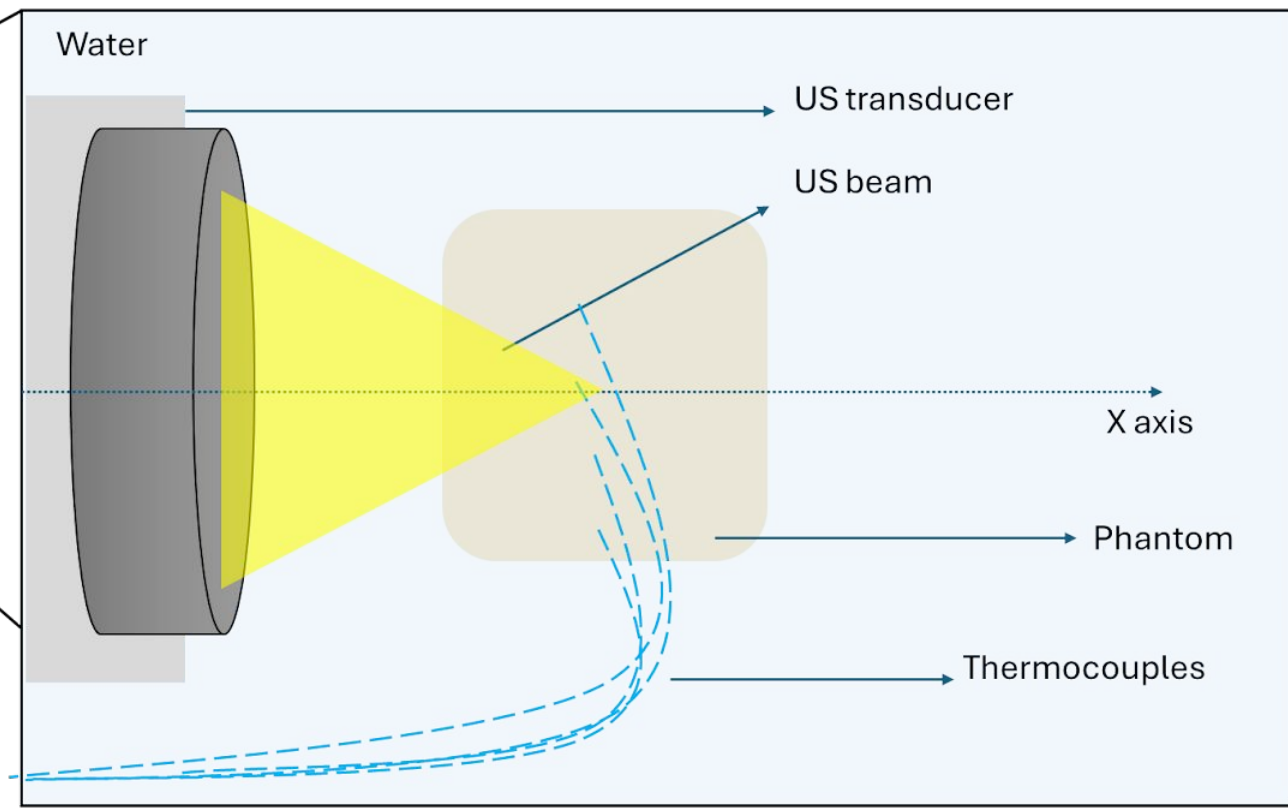
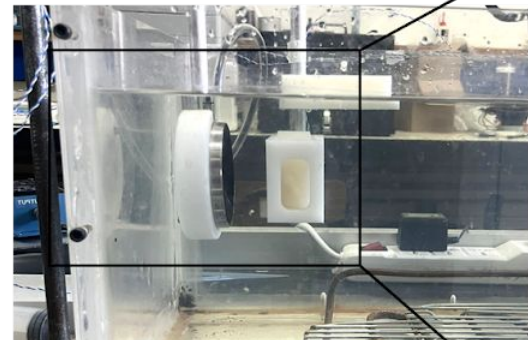
Agua



Clara de huevo



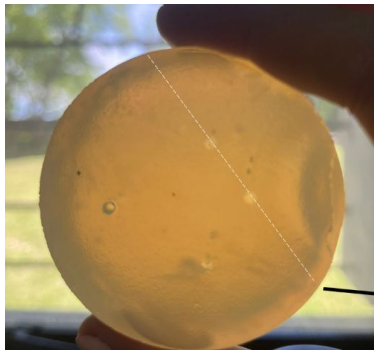
Fantoma



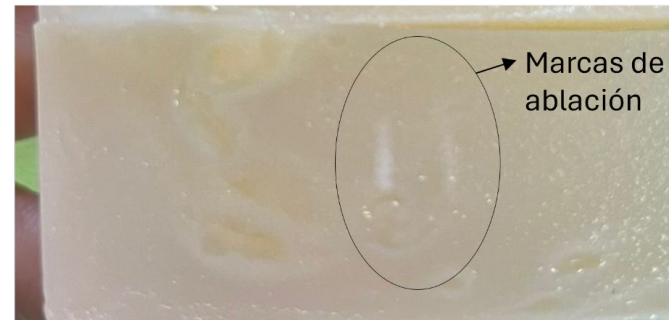
Resultados en el fantoma

275 mV de intensidad US durante 30 segundos (23 W) dan como resultado una marca blanca de albúmina coagulada en el fantoma.

1 termopar en el volumen focal alcanza 74 °C después de 25 segundos de irradiación.



Corte de fantoma

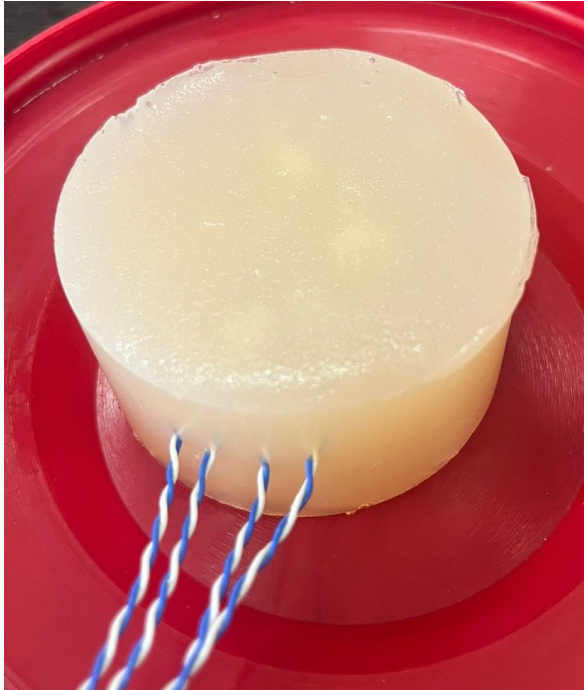


Marcas de ablación

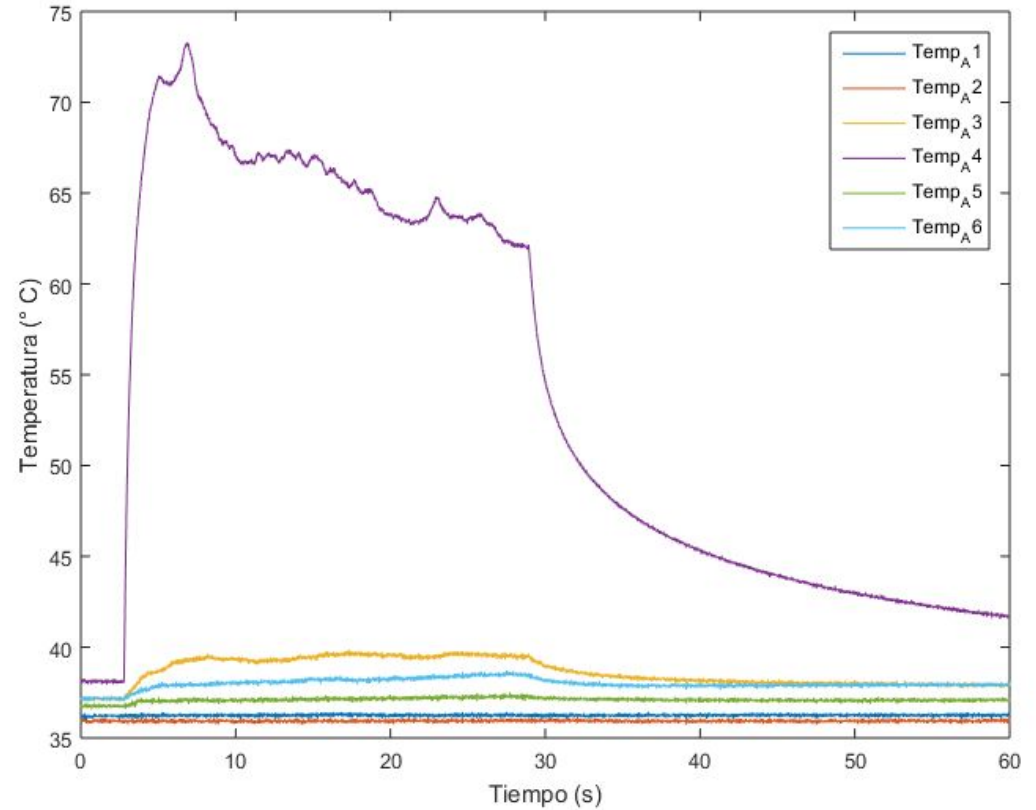


Marcas de ablación

El aumento de temperatura se limita a un volumen de 5 x 1 x 1 mm.



Fantoma con 4 termopares

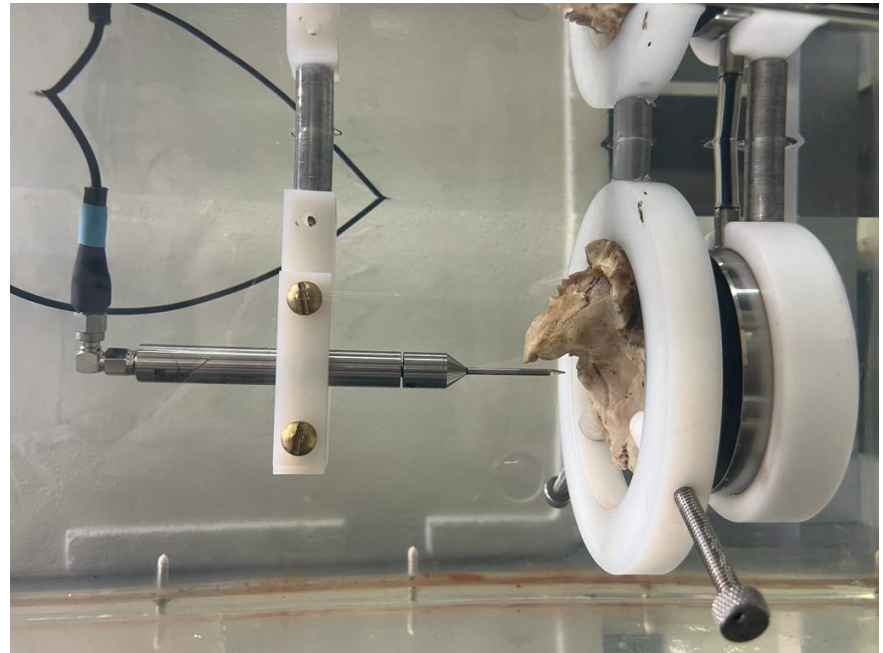


Temperatura durante 25 seg 275 mV (23 W)
irradiación de US

La temperatura del foco alcanza los 74 °C mientras que los termopares restantes permanecen por debajo de los 40 °C.

Pruebas con huesos

Se coloca el hueso entre el transductor y el ultrasonido.
Utilizamos hueso craneal fino (pediatrico) y grueso (adulto).





Pieza 1. Hemicráneo adulto. 19 x 15 cm.



Pieza 2. Cráneo pediátrico. 11 x 9 cm.



Pieza 3. Cráneo pediátrico. 9 x 7 cm.



Pieza 4. Hueso temporal adulto. 9 x 6 cm



Pieza 5. Hueso temporal adulto. 8 x 6 cm.



Pieza 6. Maxilar superior adulto (unguis). 5 x 4 cm



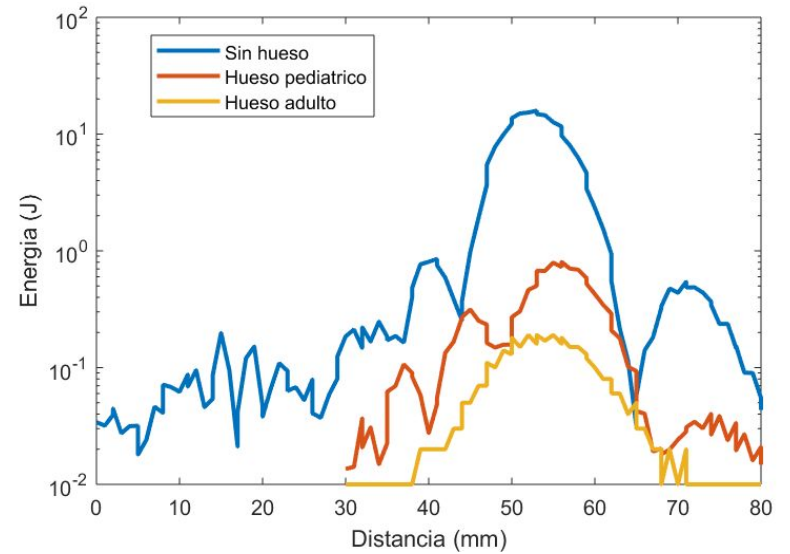
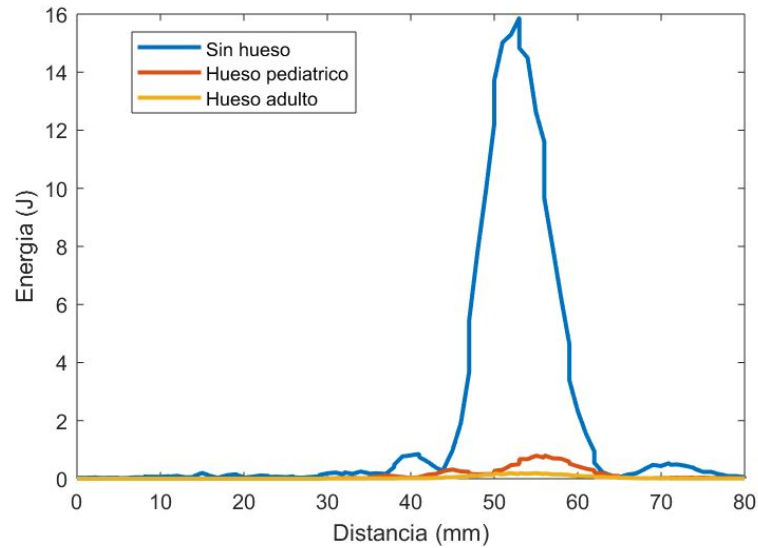
Pieza 7. Hueso temporal pediátrico. 5 x 4 cm



Pieza 8. Hueso temporal pediátrico. 4 x 3 cm

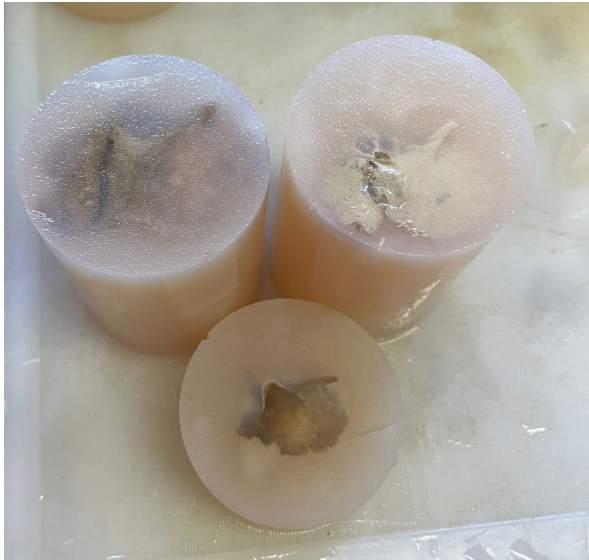


Pieza 9. Hueso temporal pediátrico. 3 x 3 cm.



Haz de ultrasonido analizado sin hueso y atravesando hueso pediátrico y adulto. Mismos datos presentados en escala logarítmica a la derecha.

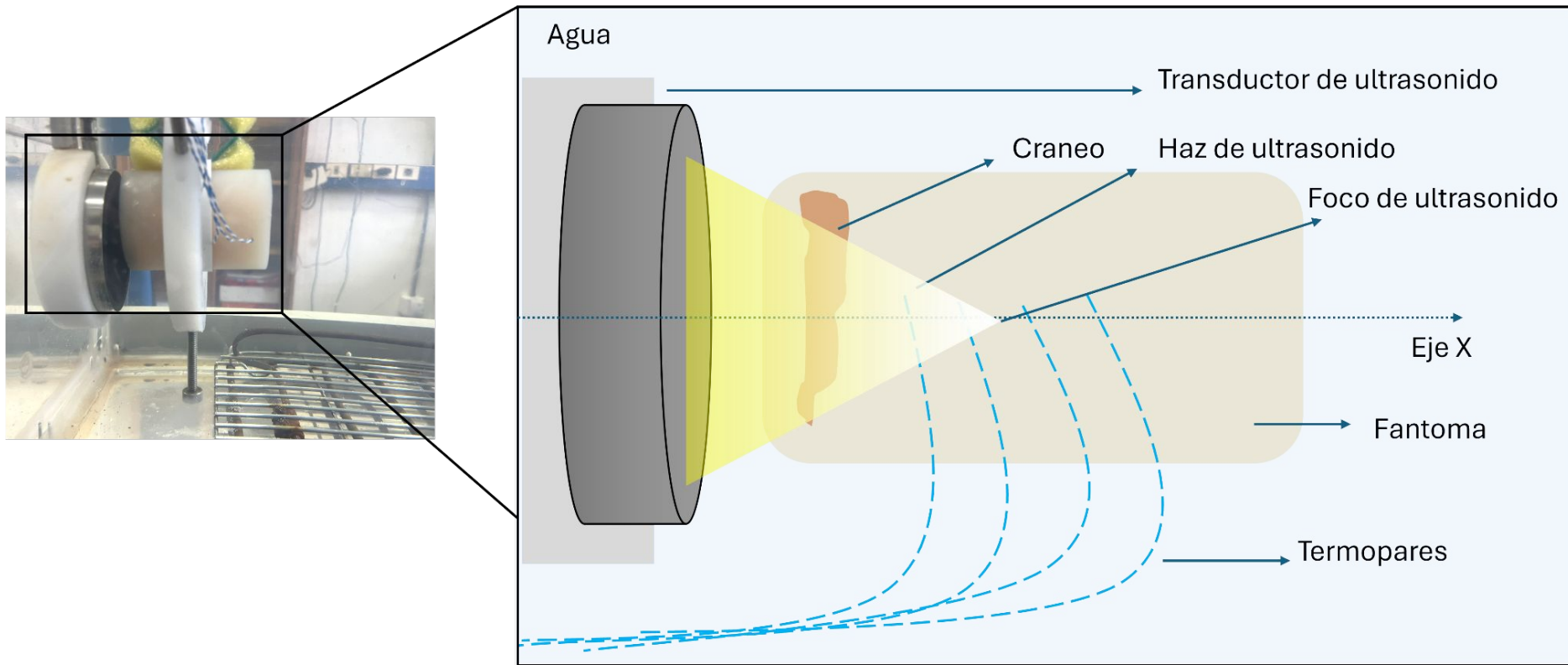
Huesos en fantomas



Huesos temporales (dos de adulto, el de abajo pediátrico) embebidos en fantomas de tejido cerebral.

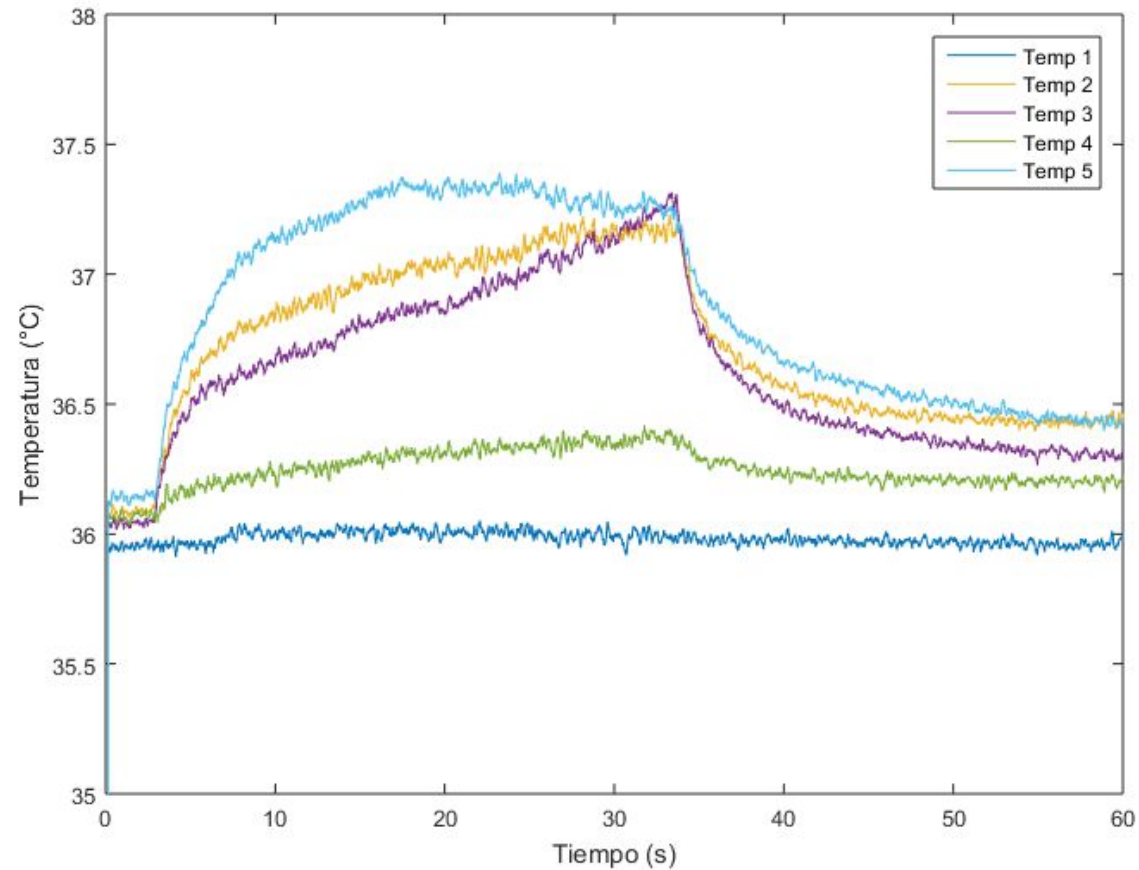
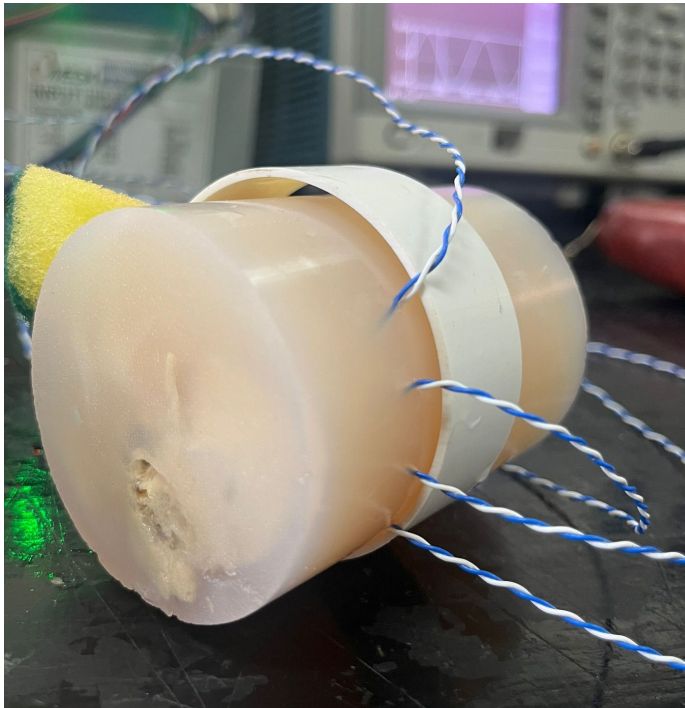


Fantoma de tejido cerebral que incluye un hueso temporal adulto ubicado en el soporte que lo fijará a la cubeta de agua. Atrás otros dos fantomas de tejido cerebral sin el soporte.



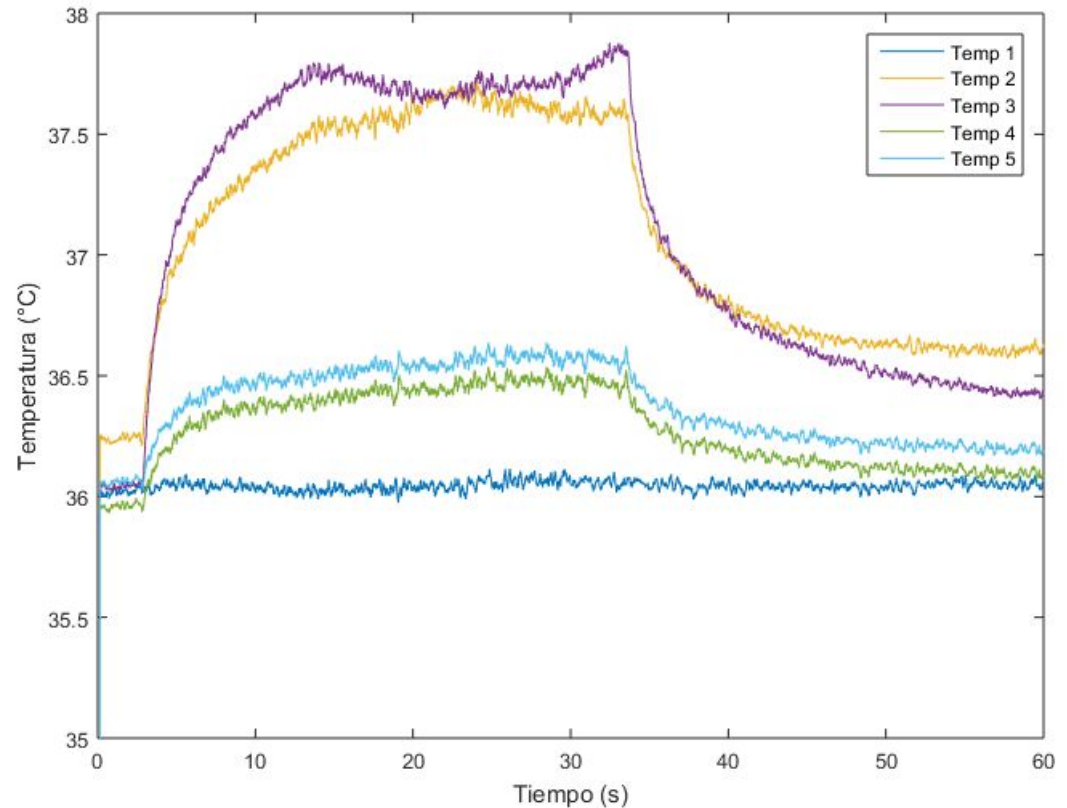
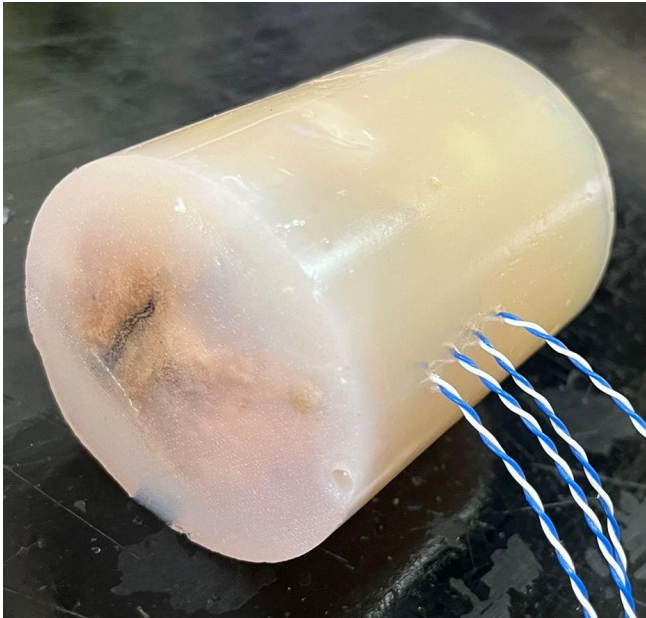
Fantoma con hueso, en un soporte, enfrentado al transductor de ultrasonido, en una cubeta de agua.

Hueso temporal adulto



Fantoma con hueso temporal adulto y cuatro termopares separados entre sí 1 cm y a 2 cm del borde. A la derecha temperatura tras 30 segundos de 550 mV de intensidad (78 W de potencia entregada), con un aumento de 1.2 °C. El termopar 5 se encuentra en la cubeta de agua, fuera del fantoma.

Hueso temporal pediátrico



Fantoma con hueso temporal pediátrico y termopares para medición de temperatura. Entre cada termopar hay 1 cm de distancia. A la derecha gráfica de aumento de temperatura tras 30 segundos de 550 mV de intensidad (78 W de potencia entregada), con un aumento de 1.8 °C. El termopar 5 se encuentra en la cubeta de agua, fuera del fantoma.

Resultados

Energía depositada sin hueso después de 320 segundos fue de hasta 60.8 W.s.

Volumen donde se concentra la energía: 0.025 cm³

Ablación visible en fantoma sin hueso, energía de 23 y 25 W en 25 y 30 segundos de sonificación a 300 mV.

TEMPERATURA

Temperatura en un fantoma visible aumentó 37.8 °C en 25 segundos.

Temperatura en un fantoma con cráneo pediátrico aumentó 1.8°C en 30 segundos de sonificación.

Temperatura en un fantoma con cráneo adulto aumentó 1.2°C en 30 segundos de sonificación.

Conclusiones

Los fantomas son confiables para evaluar efectos del ultrasonido, es posible concentrar la energía en un volumen muy pequeño controlando la potencia, intensidad, frecuencia, tiempo.

La evidencia publicada por varios autores sugiere que **enfocar el ultrasonido en los focos epilépticos puede tener algún efecto sobre ellos**, ya sea por neuromodulación o por ablación

En caso de que se conozca la ubicación anatómica exacta de los focos epilépticos, nuestros resultados preliminares sugieren **administrar una energía exacta ajustada a las necesidades del caso** (neuromodulación o neuroablación).

El sistema de hueso craneal impacta el ultrasonido por lo que se deben **usar más de un transductor** con fuentes de alta energía para tener un efecto significativo.

Las pruebas realizadas junto con la bibliografía consultada demuestran **ventajas del ultrasonido** como uso **terapéutico**.

Los **parámetros** de la irradiación son **variables**, lo que permite ajustar el tratamiento en función de la respuesta del paciente

Ha demostrado ser **preciso y eficiente** en el aumento de **temperatura en zonas controladas**.

Es una técnica que aún requiere de **investigación**.

Aplicaciones futura

Proporciona una base para experimentos de ablación térmica o neuromodulación en tejidos ex vivo o modelos animales.

Asegura una entrega de energía controlada, específica y previamente determinada.

¡Gracias!