

TECNIACÚSTICA 2017

48º CONGRESO ESPAÑOL DE ACÚSTICA
48º CONGRESSO ESPANHOL DE ACÚSTICA
48th SPANISH CONGRESS ON ACOUSTICS

ENCUENTRO IBÉRICO DE ACÚSTICA
ENCONTRO IBÉRICO DE ACÚSTICA
IBERIAN ENCOUNTER ON ACOUSTICS

4 - 6, octubre / Outubro / October, 2017

EUROPEAN SYMPOSIUM ON UNDERWATER ACOUSTICS APPLICATIONS

3, octubre / Outubro / October, 2017

EUROPEAN SYMPOSIUM ON SUSTAINABLE BUILDING ACOUSTICS

5, octubre / Outubro / October, 2017

Sede / Venue Congress and Symposium on Sustainable Building Acoustics
Escuela Universitaria de Arquitectura Técnica de A Coruña
Universidad de A Coruña
Campus da Zapateira s/n.
15071 A Coruña

Sede / Venue Symposium on Underwater Acoustics Applications
Centro Universitario de la Defensa. Escuela Naval Militar de Marín
Plaza de España, s/n,
36920 Marín, Pontevedra

Editores / Editors
Antonio Calvo-Manzano (SEA)
Antonio Pérez-López (SEA)

© Copyright: Sociedad Española de Acústica -SEA-

ISBN: 978-84-87985-29-4
ISSN: 2340-7441 (Versión Digital)

TECNIACUSTICA A CORUÑA · 2017

48º CONGRESO ESPAÑOL DE ACÚSTICA
ENCUENTRO IBÉRICO DE ACÚSTICA
EUROPEAN SYMPOSIUM ON UNDERWATER ACOUSTICS APPLICATIONS
EUROPEAN SYMPOSIUM ON SUSTAINABLE BUILDING ACOUSTICS

ESTUDIO NUMÉRICO DEL PROTOCOLO DE PROPAGACIÓN TRANSCRANEAL DE ULTRASONIDOS PARA LA APERTURA DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA EN EL HIPOCAMPO DE HUMANO

PACS: 43.80.Sh

Sergio Jiménez-Gambín [1], Noé Jiménez, [1] Miguel Company [1], Francisco Camarena [1]
[1] Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular (i3M), Universitat Politècnica de València, Camino de Vera, S/N, 46022, Valencia, España, serjigam@doctor.upv.es

Palabras Clave: ultrasonido focalizado, barrera hematoencefálica, hipocampo.

ABSTRACT

Focused ultrasound simultaneously applied with microbubbles is a non-ionizing technique for neurodegenerative diseases treatment allowing the opening of the blood-brain barrier locally, transiently, non-invasively and safely. In this paper, we numerically study the propagation of ultrasound beams across the human skull using a 500 kHz single-element focused transducer. Aberrations through different areas of the skull are assessed as a function of the distance and incidence angle between transducer-skull, the robustness of the system is evaluated and, finally, a protocol for Alzheimer's treatment is developed using a custom semi-adaptive algorithm, achieving a 73% of covering of the human brain hippocampus.

RESUMEN

El uso simultáneo de ultrasonidos focalizados y microburbujas permite la apertura de la barrera hematoencefálica para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas de forma no invasiva, segura, localizada, reversible y no ionizante. En este trabajo, se estudia numéricamente la propagación de ultrasonidos en cráneo de humano empleando un transductor focalizado mono-elemento a 500 kHz. Se analizan las aberraciones de cada zona craneal variando distancia y ángulo de incidencia entre transductor-cráneo, se comprueba la robustez del sistema y finalmente se elabora un protocolo de tratamiento del Alzheimer mediante un algoritmo semiadaptativo, logrando cubrir hasta un 73% del hipocampo en un cerebro humano.

1. INTRODUCCIÓN

Los ultrasonidos focalizados en combinación con la inyección de microburbujas en el torrente sanguíneo son una técnica prometedora para la apertura de la barrera hematoencefálica (BBB) en animales pequeños y medianos [1]. Esta barrera está compuesta por células endoteliales fuertemente unidas que impiden el paso del 98% de los fármacos empleados para tratamientos de enfermedades neurodegenerativas en humanos [2]. Los animales por excelencia empleados

en estudios de apertura de la BBB son los roedores [3] y los primates no humanos [4]. Sin embargo, no se ha investigado en profundidad en humano y más concretamente, no existen estudios que describan un protocolo de apertura de la BBB. La fisiología de la cabeza humana presenta grandes irregularidades y elevado espesor, por lo que el haz focalizado se ve notablemente afectado. La elevada absorción, las aberraciones de fase en el frente de ondas y la aparición de ondas estacionarias limitan la técnica, provocando alta dispersión y defocalización del haz. Estudios previos [5] muestran que la frecuencia de 500 kHz es la que ofrece el mejor compromiso entre pérdidas energéticas, tamaño del área focal y efecto de ondas estacionarias.

Se utilizan dos tipos de transductores en las aplicaciones de propagación transcraneal. Por una parte se encuentran los sistemas multi-array constituidos por diferentes elementos emisores cuyos desfases pueden ser ajustados electrónicamente para compensar las aberraciones de fase generadas por el cráneo [6], permitiendo una cobertura muy precisa de la estructura cerebral de interés. Sin embargo, esta tecnología presenta un coste elevado, complejidad en la configuración de los desfases y además, para las aplicaciones HIFU que están diseñados, el tamaño del área focal generada es pequeño comparado con el de las estructuras cerebrales implicadas en la apertura de la BBB. La alternativa es el transductor mono-elemento, con el que se obtienen zonas focales de mayor tamaño [5] y simplicidad en la configuración de señal emitida por ser un único elemento.

En este trabajo se analizan las características de la propagación transcraneal a través de las diferentes zonas craneales de interés para alcanzar el hipocampo, se desarrolla un protocolo numérico semi-adaptativo para el tratamiento del Alzheimer [5] [7], optimizando la cobertura del hipocampo izquierdo (LH) en humano con un transductor mono-elemento, y se valida la robustez del sistema. El procedimiento consta de cinco fases: (1) adquisición del cráneo a partir de tomografía computarizada (CT-Scan) y del LH mediante resonancia magnética (MRI); (2) diseño del transductor focalizado; (3) posicionamiento del transductor; (4) desarrollo del algoritmo semi-adaptativo para la optimización del posicionamiento del transductor; (5) evaluación de la robustez del sistema.

Este protocolo permite una cobertura del 73% del LH empleando cinco sonificaciones desde diferentes posiciones estratégicas del transductor. El sistema es preciso a nivel submilimétrico si el error de posicionamiento cometido cumple dos condiciones: (1) que el error lineal sea submilimétrico y (2) que el error angular no sea mayor de 0.5º. El protocolo numérico desarrollado es viable para el tratamiento del Alzheimer y permitirá tanto cubrir una gran parte del LH, mejorando así el tratamiento, como acelerar el tiempo transcurrido en la fase pre-clínica.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Simulación Numérica.

Para realizar las diferentes simulaciones de la propagación de haces ultrasónicos se ha utilizado *k*-Wave [8], una herramienta de código abierto en Matlab basada en el método pseudoespectral de espacio-*k*. La principal ventaja que ofrece respecto a modelos basados en diferencias finitas en dominio de tiempo (FDTD) es que necesita un menor número de muestras espaciales y temporales para obtener resultados igual de precisos. El modelo se basa en la solución de las tres ecuaciones parciales diferenciales de primer orden acopladas [9], que para el caso de ondas en régimen lineal de pequeña amplitud se escriben como:

$$\frac{\partial \mathrm{u}}{\partial t} = -\frac{1}{\rho_0}\nabla p \qquad \text{(conservación de momento) (1)}$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\rho_0 \nabla \cdot \mathbf{u} - \mathbf{u} \cdot \nabla \cdot \rho_0 \qquad \text{(conservación de masa) (2)}$$

$$p = c_0^2(\rho + \mathbf{d} \cdot \nabla \rho_0 - \mathrm{L}\rho) \qquad \text{(relación de estado) (3)}$$

donde $\mathbf{u}$ es la velocidad acústica de la partícula, p es la presión acústica, ρ es la densidad acústica, ρ_0 es la densidad de ambiente (o equilibrio), c_0 es la velocidad del sonido isentrópica, $\mathbf{d}$ es el desplazamiento acústico de la partícula, L es un operador de pérdidas general.

En el caso de simulaciones de tejidos biológicos se modela la ley de potencia de absorción acústica:

$$\alpha = \alpha_0 \omega^y \tag{4}$$

donde α es el coeficiente de absorción $[\mathrm{Np} \cdot \mathrm{m}^{-1}]$, α_0 es el prefactor de la ley de potencia $[\mathrm{Np} \cdot \left(\frac{\mathrm{rad}}{\mathrm{s}}\right)^{-\mathrm{y}} \cdot \mathrm{m}^{-1}]$, y es el exponente de la ley de potencia.

Para absorber las ondas que alcanzan los bordes del medio computacional se emplea una capa perfectamente adaptada (PML). Para simplificar el modelo numérico, se trabaja en régimen lineal, los medios simulados se consideran como fluidos y no se tiene en cuenta la viscoelasticidad [10]. Finalmente, las simulaciones se lanzan en cuatro equipos, siendo el más potente un Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2680 v2 @ 2.80 GHz, 64 bits, 256 GB de RAM.

2.2. Propiedades Del Cráneo Y Del Cerebro.

Para fijar las condiciones de contorno adecuadas al problema, se dispone de un CT-Scan 3D de cráneo de humano (Universidad de Columbia, EEUU) de dimensiones 183 mm de largo, 151 mm de alto y 141 mm de ancho, espesor medio de 6 mm, volumen cerebral de unos 1400 cm^3 y una resolución isotrópica de 0.5 mm. Las características del cerebro se obtiene a partir de una MRI (LONI Laboratory of Neuro Imaging). La plantilla ICBM proporciona una segmentación en escala de grises de las diferentes estructuras cerebrales en 3D y, mediante el software ITK-SNAP [11], se extrae el LH en una imagen médica. El cerebro adquirido no está correlado con el cráneo, puesto que no se dispone de la MRI asociada a la CT, por lo que se ajustan las dimensiones del cerebro a las de la CT. Para ello, se emplean herramientas computacionales de traslación, rotación y escalado tridimensional, quedando el cerebro adecuadamente ajustado al tamaño del cráneo.

Existen diferentes formas de modelar el cráneo para la obtención de las propiedades de impedancia acústica, desde simples modelos homogéneos [12] hasta mapas tridimensionales heterogéneos [13]. La herramienta *k*-Wave proporciona la función “hounsfield2density”, que convierte las unidades Hounsfield en unidades de impedancia acústica. Por una parte, el cráneo se modela como heterogéneo para la impedancia acústica y como homogéneo para la absorción, dado que la mayoría de modelados heterogéneos pueden presentar incertidumbres [14]. Por otro lado, la impedancia acústica y absorción del tejido cerebral tienen un modelado sencillo debido a su carácter homogéneo. La **Tabla I** muestra los valores de densidad, velocidad del sonido y parámetros de la ley de potencia para la absorción acústica.

Tabla I. Parámetros acústicos del estudio numérico

Medio	Densidad $(\mathrm{kg/m^3})$		Velocidad $(\mathrm{m/s})$		Ley de potencia	
	Máxima	Media	Máxima	Media	$\alpha_0\ (\mathrm{dB/cm/MHz^y})$	y
Agua (36º)	-	1000	-	1524 (1)	$34.84 \cdot 10^{-5}$ (1)	2
Cráneo	2482	1617	3171	2203	20 (2)	1.1 (3)
Cerebro	-	1000	-	1560	0.87 (3)	1.1 (3)

(1) Valores obtenidos de funciones de la herramienta *k*-Wave; (2) [4]; (3) [15].

2.3. Diseño Y Posicionamiento Del Transductor.

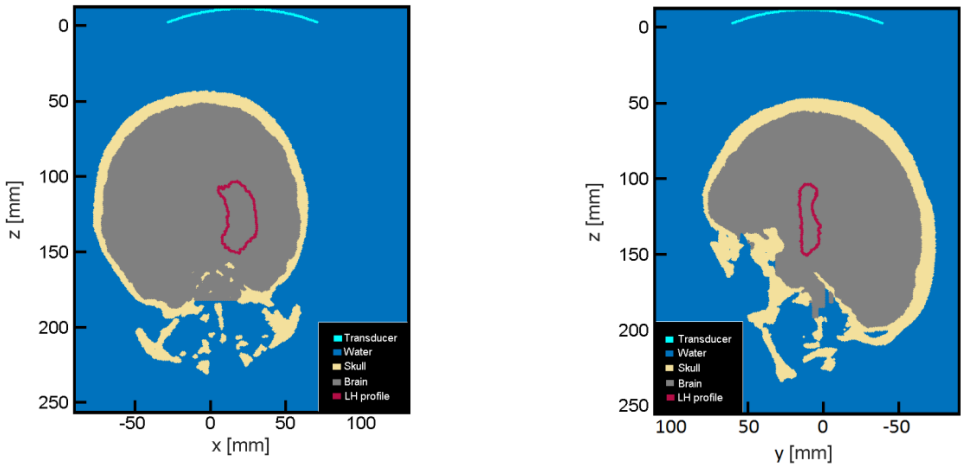
Para lograr la focalización de los ultrasonidos mediante un transductor mono-elemento es necesaria una superficie curvada, y la zona focal generada por éste se caracteriza por una geometría elipsoidal, presentando una mayor longitud en la dirección de propagación o longitud de profundidad. La idea es ajustar esta longitud de profundidad con la máxima elongación del

LH, para así conseguir una cobertura máxima del mismo. La ecuación de diseño es la siguiente [16]:

$$L_T = 7.1\lambda\left(\frac{F}{D}\right)^2 \tag{5}$$

donde L_T es la longitud de profundidad del foco definido a la caída de -6 dB respecto al máximo en presión $[\mathrm{m}]$, λ es la longitud de onda en el medio de propagación $[\mathrm{m}]$, F es la distancia focal o radio de curvatura del transductor $[\mathrm{m}]$, D es el diámetro de apertura del transductor $[\mathrm{m}]$.

Un transductor de 100 mm de diámetro de apertura es viable para estudios en cráneo de humano y la frecuencia intermedia de 500 kHz es la que ofrece el mejor compromiso entre pérdidas, aberraciones de fase y efectos de ondas estacionarias [5], así, el diseño del transductor se reduce a su distancia focal. Como la máxima elongación del LH es de 43 mm, la longitud de profundidad del foco quedará ajustada empleando una distancia focal de 140 mm. La superficie curva del transductor diseñado y alineado con el LH se muestra en la **Fig. 1**.



a) b)

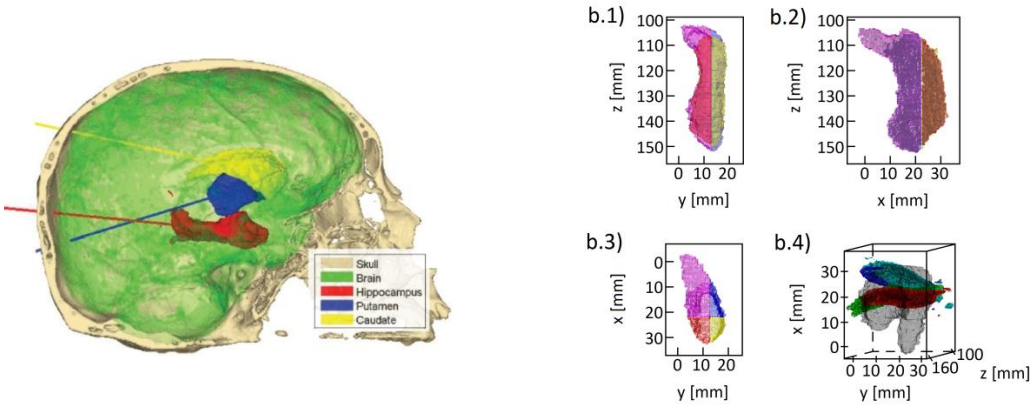
Fig. 1. Disposición de los diferentes elementos simulados: a) plano transversal; b) plano sagital.

2.4. Distribución Del Campo Acústico.

El análisis del campo acústico resultante permitirá obtener el volumen de la zona focal solapado con el LH. Para ello, se registra la presión acústica mínima, siendo rigurosos, independientemente de trabajar en régimen lineal [17]. Es importante conocer las pérdidas que sufre la onda al propagarse a través de los diferentes medios desde el transductor hasta la estructura cerebral, siendo el cráneo el principal elemento absorbente y reflectante. Estas pérdidas se cuantifican mediante el Loss Factor. Además, para cuantificar la apertura de la BBB [4] se obtiene el volumen de estructura cerebral solapado por el foco definido a la caída de 6 dB. Otros parámetros estudiados son la desviación espacial del foco, la distancia transductor-cráneo, el ángulo de incidencia y el espesor de la pared craneal.

Estudios anteriores emplean una sola sonificación (ver **Fig. 2.a**) del hipocampo [2] [5], por lo que la BBB solamente se abrirá en esa zona sonificada y el fármaco no actuará en la totalidad de la estructura cerebral tratada [1]. Nuestro laboratorio propone la idea de definir un protocolo de apertura de la BBB en el LH empleando varias sonificaciones para así conseguir mayor cobertura, aumentando considerablemente la efectividad de la técnica. En la **Fig. 2.a** se observa la dirección de alineamiento del transductor para aplicar una simple sonificación sobre el hipocampo (en color rojo). Sin embargo, el método desarrollado consiste en dividir el LH en hasta cinco zonas y sonificar cada una por separado (ver ejemplo de división en cuatro zonas en **Fig. 2.b**). En esta

figura no se muestra la quinta zona sombreada, pero se corresponde con la protuberancia no solapada que se observa en la **Fig. 2.b.4)** entre los valores de 0 mm y 10 mm en el eje X.



a) b)

Fig. 2. Atlas del LH de humano: a) cabeza humana con las direcciones de la máxima elongación de algunas estructuras implicadas en la aparición de enfermedades neurodegenerativas [5]; b) LH dividido en cuatro partes para la sonificación independiente de cada una: b.1) b.2) b.3) representan alzado, planta y perfil del LH mostrando la parte 1 (rosa), parte 2 (azul), parte 3 (rojo) y parte 4 (amarillo); d) vista 3D de los cuatro focos definidos a -3dB solapando el LH cubriendo cada una de las cuatro partes.

El procedimiento consiste en obtener la orientación de la máxima elongación de cada zona a sonificar, posicionando el transductor apuntando en esa dirección y finalmente un algoritmo semi-adaptativo optimizará el posicionamiento del transductor maximizando el volumen de cobertura. Este solapamiento máximo se encuentra cuando el transductor se sitúa en un punto bien definido, por lo que el algoritmo aplica variaciones lineales en los tres ejes en espacio de coordenadas cartesianas. El algoritmo consta de dos etapas. Etapa 1: optimización del posicionamiento axial: el acercamiento o alejamiento del transductor al cráneo es lo que más influye en el posicionamiento del foco [1], por lo que la optimización comienza en el eje axial. Se parte de una posición de referencia en la que el LH queda óptimamente cubierto por el foco propagando sólo en agua. Conociendo el desplazamiento axial del foco que genera la curvatura de un cráneo humano [5], la desviación axial se inicializa a 7 mm de acercamiento de transductor para ahorrar tiempo de cálculo. Después, el algoritmo irá moviendo el transductor en intervalos de ±2 y ±1 mm axialmente en función del aumento o disminución del volumen solapado; Etapa 2: optimización del posicionamiento transversal: una vez optimizada la posición en axial, se optimizan los dos ejes restantes. En este caso, el algoritmo aplica movimientos del transductor en intervalos de ±1 mm, se encarga de buscar el eje más influyente en el aumento del volumen solapado, y tras optimizarlo, ajusta el eje restante y devuelve la evolución de los parámetros de optimización.

En algunas sonificaciones y antes de la optimización de posicionamiento, la curvatura de incidencia en el cráneo es muy pronunciada y es corregida 10º (fijando el centro de rotación en el centro de masas del LH). En caso contrario, el foco sufre un desparramamiento trágico cubriendo demasiado volumen de tejido cerebral no perteneciente a la estructura de interés.

Existe una posibilidad de error de posicionamiento en todo tratamiento y ésta debe ser estimada para conocer su repercusión en la eficiencia del mismo, por lo que es necesario cuantificar la robustez del sistema mediante el rango de error de posicionamiento permitido que asegure un desvío máximo por debajo del milímetro (submilimétrico) en la localización del máximo del foco. Para ello, se utiliza el posicionamiento de referencia de la sonificación de todo el LH con una sola posición de transductor, y se aplican desviaciones de posicionamiento lineales entre -3 y 3 mm en los tres ejes de coordenadas cartesianas, y desviaciones angulares entre -3º y 3º en la incidencia sobre el cráneo.

3. RESULTADOS

3.1. Robustez Del Sistema.

El sistema es submilimétricamente robusto si los errores de posicionamiento lineal también son submilimétricos (ver **Fig. 3.a** y **Fig. 3.b**), mientras que los errores angulares deben ser como máximo de ±0.5º (ver **Fig. 3.c**). Por tanto, el ángulo de incidencia es el factor más limitante en la robustez del sistema (ver **Fig. 3.c**).

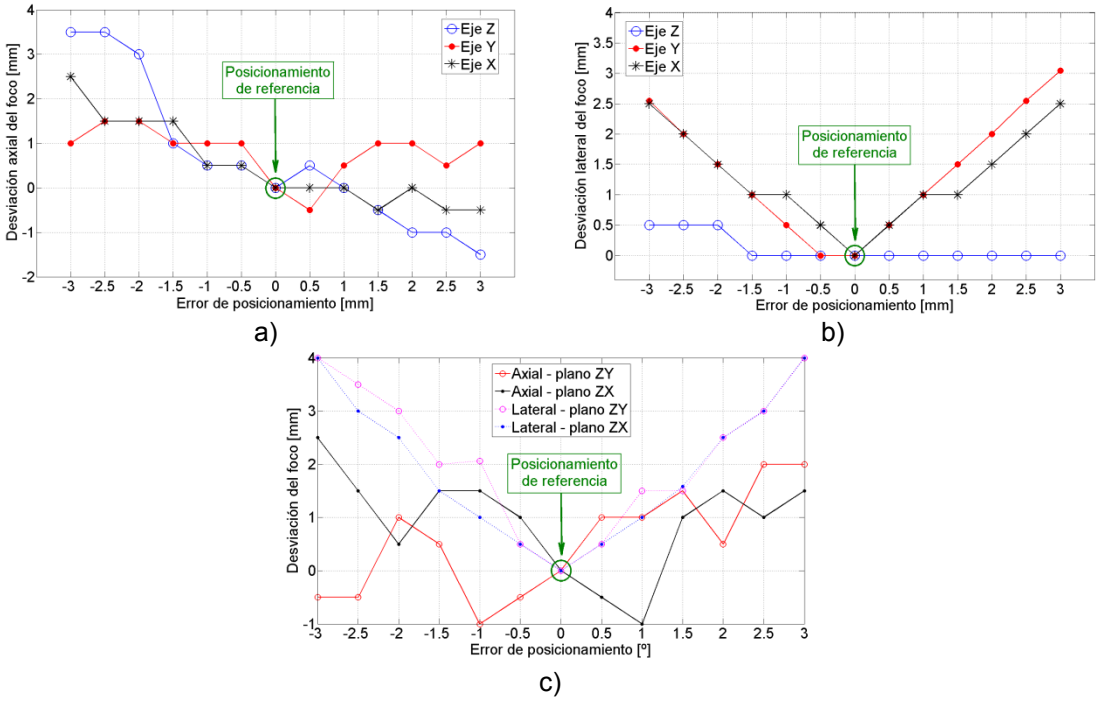


Fig. 3. Desviación del foco frente a error cometido del posicionamiento del transductor respecto al cráneo: a) y b), desviación axial y lateral, respectivamente, al cometer un error lineal entre -3 mm y 3 mm; c) desviación axial y lateral al cometer un error angular entre -3º y 3º.

3.2. Protocolo.

El protocolo basado en el algoritmo semi-adaptativo logra una cobertura del 73% del LH empleando 5 sonificaciones (ver **Fig. 4**). Estos volúmenes se han calculado con la definición de caída a 6 dB del máximo del foco para dos casos: (1) el experimental en el laboratorio simulando el cerebro como agua a temperatura corporal y (2) el más realista teniendo en cuenta el cerebro. Empleando un mayor número de sonificaciones se consigue mayor solapamiento, pero doblar el número de sonificaciones no supone doblar la cobertura, puesto que las divisiones del hipocampo son cada vez más pequeñas y la sonificación tiene que ser más localizada; la colocación del foco se ve más afectada por las aberraciones del cráneo.

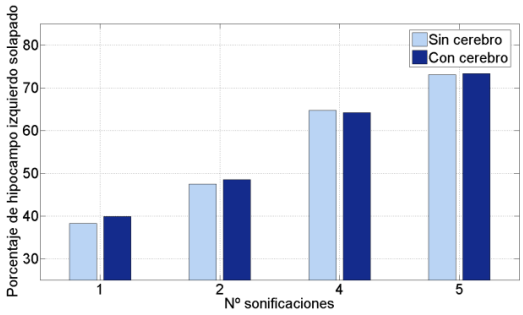


Fig. 4. Porcentaje de volumen solapado del LH en función del número de sonificaciones.

La elevada curvatura craneal (cuando el transductor se mueve hacia la parte positiva en el eje X en **Fig. 1.a**) al tratar de sonificar algunas partes (división en color rosa en **Fig 5.c,** divisiones roja y amarilla en **Fig. 2.b**) presenta la mayor limitación para la técnica, y a pesar de haber aplicado una corrección de 10º en esas sonificaciones, la dispersión del foco sigue apareciendo (foco de color verde en **Fig. 5.b**). El transductor alineado con todo el LH empleando una sola sonificación genera un foco correctamente solapado, pero si la curvatura de incidencia aumenta (generalmente en posiciones del transductor hacia la parte positiva del eje X en **Fig. 5.a** y **Fig. 1.a**), la dispersión es inevitable. Sin embargo, para la sonificación de la quinta parte (cuya orientación se observa en una línea discontinua blanca en **Fig. 5.a**) la zona de incidencia se aleja de la occipital (flecha roja en **Fig. 5.a**) y se incide en la transición entre la zona temporal derecha y la occipital.

Las correcciones que se deben aplicar para el posicionamiento óptimo del transductor siguiendo el protocolo de mayor cobertura del LH, el de cinco sonificaciones, son, respectivamente en axial y transversal: [14, 5.1] mm para la división 1, [9, 4.1] mm para la división 2, [5, 2.2] mm para la división 3, [1, 0] mm para la división 4 y [-12, 1] mm para la división 5. El tiempo medio necesario para llevar a cabo este protocolo que formaría parte de la fase pre-clínica es de 4 días.

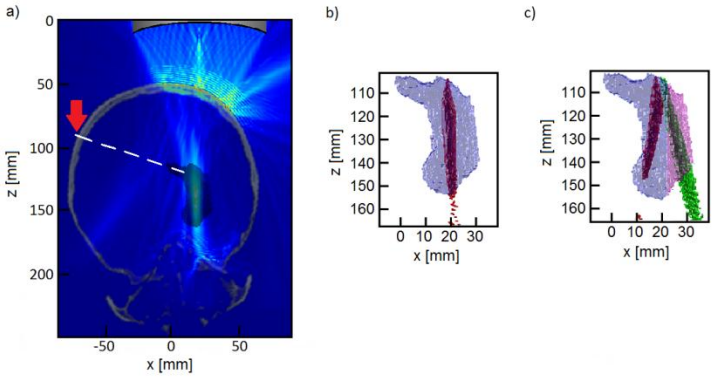


Fig. 5. Cobertura del LH empleando una y dos sonificaciones en simulación sin cerebro: a) transductor alineado para protocolo de una sonificación, mostrando el cráneo seccionado en densidad, el LH sombreado y la dirección de sonificación de la protuberancia de orientación diferente; b) protocolo de una sonificación mostrando el foco a -3 dB superpuesto a todo el LH; c) protocolo de dos sonificaciones mostrando los focos a -3 dB superpuestos a las dos divisiones del LH.

4. DISCUSIÓN

Este estudio muestra que emplear un transductor focalizado mono-elemento a 500 kHz es viable para la apertura de la BBB en el LH en humanos. El algoritmo semi-adaptativo desarrollado y el protocolo definido para cinco sonificaciones permiten la cobertura del 73% del LH; las

aberraciones del cráneo se han compensado aplicando las siguientes correcciones: ajuste de la desviación axial acercando el transductor al cráneo como máximo 14 mm; la desviación transversal se ha corregido como máximo 5 mm; las pérdidas se compensan aplicando una ganancia al transductor de como máximo de 23 dB. No obstante, la sonificación de la quinta parte se caracteriza por presentar una orientación diferente, resultando la zona de incidencia del haz en un área intermedia entre la zona temporal derecha y la occipital, y la desviación en axial del transductor que se debe aplicar en este caso no es un acercamiento al cráneo, sino un alejamiento de 12 mm.

El algoritmo desarrollado se basa en maximizar el solapamiento del LH con la zona focal definida a la caída de 3 dB, a pesar de que el volumen solapado útil será el obtenido a -6 dB. Así, se asegura que el máximo de presión esté situado dentro de la estructura cerebral y que la dispersión del foco sea mínima.

Existen posibles fuentes de error, como el ajuste del cerebro (obtenido por MRI) en el volumen intracraneal de la CT, ya que se podría haber optimizado con algún algoritmo, pero se llevó a cabo mediante el estudio previo de la morfología craneal y cerebral, aplicando traslación, rotación y escalado hasta encajar el cerebro de manera aproximada. Otra posible fuente de error es no haber resuelto el método numérico de propagación en medios sólidos, puesto que para elevados ángulos de incidencia la aparición de ondas transversales podría ser notable.

Entre los aspectos a mejorar, el algoritmo podría tener en cuenta la dispersión del foco y así se evitaría cubrir demasiado tejido cerebral fuera del LH, aunque esto suponga una cobertura óptima y no máxima del LH. Sería ideal disponer de la MRI asociada a la CT, así el error sería mínimo en la colocación del cerebro dentro del volumen intracraneal. Además, se deberían utilizar varios cráneos más para probar la validez y consistencia del protocolo al cambiar de un individuo a otro, obteniendo así resultados estadísticos. Por último, en un futuro se procederá con la validación experimental *in vitro* del protocolo numérico definido en este estudio.

5. CONCLUSIONES

Mediante simulación numérica se ha propuesto un protocolo de apertura de la barrera hematoencefálica en el hipocampo izquierdo de un humano para el tratamiento del Alzheimer. Empleando un transductor mono-elemento a 500 kHz y cinco sonificaciones desde diferentes orientaciones se consigue una cobertura del 73% del hipocampo izquierdo. La robustez submilimétrica exigida requerirá el uso de tecnologías de posicionamiento automatizado del transductor con precisiones de una décima de milímetro. En comparación a la tecnología multi-array, el sistema desarrollado presenta un coste reducido con gran eficiencia de cobertura de la estructura cerebral tratada. En conclusión, el protocolo numérico desarrollado en este estudio abrirá las puertas al tratamiento tanto de enfermedades neurodegenerativas como otras relacionadas con el sistema nervioso central, de forma simple, eficiente y económica.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto del Plan Nacional TEC2016-80976-R y el proyecto GVA AICO2016-108.

REFERENCIAS

[1] Fabrice Marquet and Tobias Teichert, PLoS ONE 9(2) e84310 (2014).
[2] Fabrice Marquet, Nano Life 1(3n04) 309 (2010).
[3] James J. Choi, Ultrasonic Imaging 30(3) 189-200 (2008).
[4] Maria Eleni (Marilena) Karakatsani, IEEE T Ultrason. Ferr. 64(5) 798-810 (2017).
[5] Thomas Deffieux and Elisa E. Konofagou, IEEE T Ultrason. Ferr. 57(12) 2637-2653 (2010).

[6] Mingzhu Lu, Ultrasonics 44(1) 325–330 (2006).
[7] E. Giacobini, Adv. Exp. Med. Biol. 429 235-245 (1997).
[8] Bradley E. Treeby and Benjamin T. Cox, J. Biomed. Opt. 15(2) 021314 (2010).
[9] Bradley E. Treeby, Jiri Jaros and Benjamin T. Cox, J. Acoust. Soc. Am. 131(6) 4324-4336 (2012).
[10] P. J. White, Ultrasound Med. Biol. 32(7) 1085–1096 (2006).
[11] Yushkevich PA, Neuroimage 31(3) 1116-28 (2006).
[12] K. Hynynen and J. Sun, IEEE T Ultrason. Ferr. 46(3) 752–755 (1999).
[13] Fabrice Marquet, Phys. Med. Biol. 54(9) 2597–2613 (2009).
[14] C. W. Connor, Ph.D. thesis, Harvard University-MIT Division of Health Sciences and Tech. (2005).
[15] R. S. C. Cobbold, Foundations of Biomedical Ultrasound. London, U.K.: Oxford Univ. Press (2007).
[16] Kino Gordon, Acoustic Waves Devices Imaging. New Jersey, U.S.A.: Prentice-Hall (2000).
[17] James J. Choi, Ph.D. thesis, Columbia University (2010).