

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA  
ESCUELA POLITÉCNICA SUPERIOR DE GANDIA  
Máster en Ingeniería Acústica

---



UNIVERSIDAD  
POLITECNICA  
DE VALENCIA



ESCUELA POLITÉCNICA  
SUPERIOR DE GANDIA

# “Propagación transcraneal de ultrasonidos”

**TRABAJO FINAL DE MASTER**

Autor/a:

**Sergio Jiménez Gambín**

Tutor/a:

**D. Francisco Camarena Femenía**

Cotutor/a:

**D. Noé Jiménez González**

**GANDIA, 2016**

# Dedicatoria

## *A mi familia*

Este trabajo va dedicado principalmente y con mucho cariño a mi padre Ángel Jiménez Cano, a mi madre Carmen Gambín Moreno y a mi hermano Mario Jiménez Gambín. Gracias a los aportes económicos de mis padres he podido cursar el Máster en Ingeniería Acústica de la UPV en el campus de Gandía, pudiendo así ampliar mis conocimientos concretamente en un área que me apasiona, los ultrasonidos y la medicina.

## *A mis maestros*

Gracias a mi tutor Paco Camarena Femenía tanto por dirigir este enorme proyecto como por hacer posible uno de los pequeños sueños que tenía antes de cursar este Máster, investigar el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas con ultrasonidos.

Gracias a mi cotutor Noé Jiménez González por ayudarme en cada pequeño aspecto del proyecto, permitiéndome así ser más especialista que conocedor de la materia.

## *A mis compañeros de Máster*

Han sido las personas con las que he compartido la mayoría de momentos del curso y han influido positivamente en mi evolución académica.

# Agradecimientos

Expreso mi agradecimiento a mi tutor de proyecto, Paco Camarena Femenía, que me ha informado de cada aspecto relevante y ha dirigido y organizado cada paso necesario del proyecto para llevarlo a cabo adecuadamente, incluso estando él fuera de España.

Cómo no, a mi cotutor Noé Jiménez González, que ha sido la pieza clave para poder realizar el proyecto de forma excelente.

Agradecer también a los miembros del equipo de ultrasonidos Álvaro Sáenz de Inestrillas Jiménez y Luis Núñez Rodríguez, cuyas sugerencias referentes a sus proyectos o áreas de investigación me han ayudado muy específicamente a resolver problemas de mi proyecto.

Además, a la Universidad de Columbia, especialmente a la investigadora Shih-Ying Wu, por el aporte de las tomografías computarizadas tanto de ser humano como de primate, y por su gran ayuda en la definición de parámetros de simulación de la propagación transcraneal de ultrasonidos.

## *Motivación*

Este proyecto se lo dedico principalmente a un miembro de mi familia, mi abuelita, Antonia Moreno Ortuño, que falleció de Alzheimer, una enfermedad sin cura hasta el momento, pero ya existen algunas aplicaciones de ultrasonidos para su tratamiento de forma no invasiva y voy a investigar sobre ello.

## Resumen

Algunas enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o el Parkinson se podrían tratar combinando los ultrasonidos focalizados con la técnica de inyección de microburbujas, permitiendo así la apertura de la BHE (Barrera HEmatoencefálica) para tener acceso a zonas concretas del cerebro y el suministro efectivo de fármacos. En este estudio se lleva a cabo la focalización de ultrasonidos sobre cualquiera de las partes del cerebro humano, pero teniendo en cuenta especialmente que la incidencia del haz sobre el cráneo sea normal, a modo de realizar un análisis de las aberraciones (atenuación, FWHM y desviación del foco) generadas por el cráneo dependiendo del ángulo de incidencia y de la distancia de separación entre transductor y cráneo, empleando un transductor focalizado trabajando a 500 kHz. El estudio se basa en la simulación numérica en dominio temporal mediante el método *k*-space considerando las ondas longitudinales sobre un dominio 3D, donde el modelado del cráneo humano se realiza mediante tomografía computarizada. Las aberraciones del foco están muy ligadas a las irregularidades del cráneo, observando en algunos casos ciertas tendencias de evolución en las propiedades del foco, mientras que en otros el comportamiento es más complejo. La zona occipital es la que genera menos desviación y variación del FWHM en el foco.

Palabras clave: ultrasonido, cráneo, atenuación, desviación, FWHM, ángulo, distancia.

## Abstract

Some neurodegenerative diseases as Alzheimer's or Parkinson's are supposed to be treated by using focused ultrasound therapy and microbubble injection, aiming the BBB (Blood Brain Barrier) opening to have access to concrete zones of brain and then to effectively deliver therapeutic drugs. This study addresses the transcranial targeting of whatever part of human brain, but specially taking into account normal skull surface incidence, in order to analyze the aberrations (attenuation, FWHM and deviation of beam focus) generated by skull depending on angle of incidence and separation distance between transducer and skull, employing a focused transducer working at 500 kHz. This work is based on the numerical simulation in time domain using the *k*-space method considering the longitudinal wave son a 3D domain, where the modeling of the human skull is performed by CT scan. Focus aberrations are closely linked to the irregularities of the skull, in some cases observing certain trends of evolution in the properties of the focus, while in others the behavior is more complex. The occipital region generates less deviation and variation of the FWHM in focus.

Key words: ultrasound, skull, attenuation, deviation, FWHM, angle, distance.

# Índice

|   |    |
|---|----|
| 1. Introducción.....  | 7  |
| 2. Antecedentes .....   | 9  |
| 2.1. Ultrasonidos en medicina .....   | 9  |
| 2.2. Apertura de la barrera hematoencefálica (BBBO).....  | 9  |
| 2.3. Estudios y artículos previos de BBBO .....   | 10 |
| 2.4. Problemática actual.....   | 13 |
| 3. Metodología .....  | 14 |
| 3.1. Método k-space.....  | 14 |
| 3.2. Esquematización de la simulación.....  | 15 |
| 3.3. Tomografía computarizada de un cráneo humano .....   | 18 |
| 3.4. Transductor emisor .....   | 22 |
| 3.5. Algoritmo de rotación del cráneo para incidencia normal.....                                       | 25 |
| 3.6. Herramienta de rotación y traslación en 2D del cráneo .....  | 36 |
| 3.7. Algoritmo de interpolación del cráneo tras la rotación.....  | 37 |
| 3.8. Método para determinar las propiedades del foco resultante.....                                    | 38 |
| 3.9. Parámetros del estudio numérico .....  | 40 |
| 4. Resultados .....   | 43 |
| 4.1. Efecto de la resolución espacial .....   | 44 |
| 4.2. Relación entre el número de ciclos y el tiempo de propagación de la señal emitida .....            | 46 |
| 4.3. Empleo de un transductor curvado focalizado o uno plano con elementos retardados.....              | 49 |
| 4.4. Efecto del agujero central en el transductor.....  | 51 |
| 4.5. Propiedades del foco en presencia de cráneo .....  | 52 |
| 4.5.1. Dependiendo de la distancia de separación entre transductor y cráneo para la zona occipital..... | 52 |

|  |    |
|--|----|
| 4.5.2. Dependiendo del ángulo de incidencia para las zonas parietal,<br>occipital y temporal ..... | 54 |
| 5. Conclusiones.....   | 59 |
| 6. Bibliografía .....  | 61 |

# 1. Introducción

El presente documento es la memoria de Sergio Jiménez Gambín redactado como parte de su trabajo de fin de Máster o TFM, enfocado en el estudio de la propagación transcraneal de ultrasonidos a través de cráneo humano, con el objetivo de completar los créditos ECTS restantes para la obtención del título de Máster en Ingeniería Acústica por la Universidad Politécnica de Valencia.

La idea general se basa en el suministro de fármacos en zonas concretas del cerebro para tratamientos de enfermedades neurodegenerativas. Para tal fin, es necesario abrir la barrera hematoencefálica (BHE) que restringe la difusión de objetos microscópicos protegiendo el cerebro de infecciones y agentes externos, pero impidiendo a su vez el paso de fármacos. Esta barrera está presente en todos los capilares que cubren el cerebro, y está constituida principalmente por células endoteliales fuertemente unidas. La ruptura de estos enlaces se puede conseguir mediante una combinación de dos técnicas: inyección de microburbujas y haces de ultrasonidos focalizados. Esta combinación permite la apertura de la barrera hematoencefálica de forma no invasiva, localizada, delimitada temporalmente y segura, permitiendo así la administración de fármacos en un área específica del sistema nervioso central.

Este trabajo se desarrolla en el contexto de la técnica con ultrasonidos mediante simulación numérica, y se estudian las aberraciones en el haz de ultrasonidos provocadas por el cráneo humano en condiciones de incidencia normal y también con un determinado ángulo de incidencia. No hay necesidad, por tanto, de conocer la zona atacada del cerebro, ya que lo que se busca es conocer el comportamiento de diversas zonas del cráneo ante la propagación de un haz de ultrasonidos. El hecho de emplear incidencia normal es imprescindible para poder disponer el cráneo teniendo total control sobre las características de la incidencia sobre el mismo. Para ello, se establecen una serie de objetivos:

- Simulación numérica en dominio temporal mediante el método k-space en 3-D de la propagación de un haz de ultrasonidos a través de un cráneo humano empleando la herramienta de Matlab k-Wave.
- Programación de un algoritmo que englobe las diferentes operaciones de rotación y traslación del mallado del cráneo, obteniendo así incidencia normal del haz sobre un punto cualquiera que se desee.
- Análisis de las propiedades del foco, como atenuación, FWHM o ancho a la mitad de amplitud del máximo y desviación, cuando el haz ultrasónico se propaga a través del cráneo humano en dos situaciones: por una parte, con incidencia normal variando la distancia de separación entre transductor y cráneo a través de la zona occipital, y por otra parte, variando el ángulo de incidencia a través de las zonas parietal, occipital y temporal izquierda.

Para llevar a cabo los objetivos mencionados anteriormente, se derivan una serie de etapas para abordar el diseño de la simulación.

En la primera etapa, se busca bibliografía relacionada con el tema para adquirir conocimientos tanto básicos como específicos, para sí conocer de primera mano el problema estudiado.

En la segunda etapa, se aprende el uso de la herramienta de simulación k-Wave, programada en Matlab, para propagación de ultrasonidos en diferentes medios: definición de emisores, sensores, medio de propagación, señal de trabajo, etc.

En la tercera etapa, se obtienen los mallados de densidad y velocidad de propagación del sonido en un cráneo de ser humano, a partir de una tomografía computarizada proporcionada por la Universidad de Columbia.

En la cuarta etapa y una vez teniendo cierto dominio sobre k-Wave, se procede con la definición del transductor emisor basado en la bibliografía: forma esférica, apertura, distancia focal, etc.

En la quinta etapa, se lleva a cabo el diseño del algoritmo de rotación del cráneo para conseguir una incidencia normal del haz sobre el mismo.

En la sexta y última etapa, se definen todos los parámetros restantes de la simulación, además de introducir el cráneo en un medio acuoso a una cierta distancia del emisor.

Entre los problemas y limitaciones surgidos, el principal reside en encontrar un método para conseguir la rotación del cráneo en 3D, con el objetivo de que el haz emitido por el transductor incida de forma perpendicular sobre una zona que el usuario pueda elegir dentro de unos límites.

En el estudio se ha obtenido alguna tendencia en la progresión de las aberraciones del foco, pero las heterogeneidades locales del área a través de la que se propaga el haz de ultrasonidos afectan fuertemente en la calidad y posición del foco. Entre las tendencias destacadas, mencionar el aumento de atenuación tanto para mayor ángulo de incidencia como para menor distancia de separación entre transductor y cráneo.



## 2. Antecedentes.

### 2.1. Ultrasonidos en medicina.

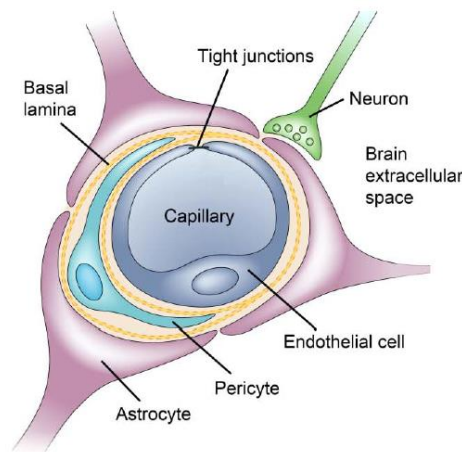
El ultrasonido es una onda mecánica cuya frecuencia se encuentra por encima del rango auditivo humano ( $f > 20$  kHz). Es utilizado en gran diversidad de aplicaciones industriales, médicas y acústicas, y una de sus ventajas más relevantes es que permite desarrollar técnicas no invasivas y no perjudiciales para la salud al no ser radiación de carácter ionizante. Se pueden distinguir dos categorías dentro de la medicina [1]:

- Ultrasonido de diagnóstico o ultrasonografía: obtención de imágenes en el interior del cuerpo. El rango de frecuencias es del orden de megahercios (MHz). Dentro de esta categoría se encuentran las aplicaciones anatómicas, consiguiendo imágenes de órganos u otras estructuras, como por ejemplo un feto, y las aplicaciones funcionales, que emplean el movimiento, la velocidad, la rigidez, etc. de los tejidos combinados con las imágenes anatómicas, permitiendo visualizar las variaciones en el funcionamiento de los órganos o estructuras internas.
- Ultrasonido terapéutico: interacción de la onda acústica con los tejidos biológicos para modificarlos o destruirlos. Entre los diferentes efectos buscados se encuentran, entre otros, el calentamiento del tejido y ablación térmica, disolución de coágulos, fragmentación de cálculos renales o administración de fármacos en zonas concretas del cuerpo [2].

Particularmente, dentro de las aplicaciones terapéuticas se encuentran las transcraneales, que consisten en emplear haces de ultrasonido focalizados en partes concretas del sistema nervioso central. Entre las aplicaciones de ultrasonidos transcraneales cabe destacar la cirugía por ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética (MRgFUS) [3], la mitigación de trastornos neurológicos [4] o la apertura de la barrera hematoencefálica que permite la administración de fármacos de forma no invasiva para tratar enfermedades neurodegenerativas [5, 6].

### 2.2. Apertura de la barrera hematoencefálica (BBBO).

La barrera hematoencefálica limita el paso de compuestos terapéuticos desde el flujo sanguíneo al interior del cerebro, solamente logran pasar alrededor del 5% de estas moléculas [7, 8], las menores de 400 Da. Esta barrera es una estructura compleja constituida por células endoteliales de la red capilar del sistema nervioso central (SNC) [9]. Estas células están íntima y fuertemente unidas por las llamadas “tight junctions” o uniones herméticas o estrechas (véase **Fig. 1**), lo cual hace muy impermeable a la BHE.



**Fig. 1. Corte lateral de un capilar cerebral para visualización de las uniones herméticas [13].**

Los ultrasonidos focalizados (FUS) junto con la inyección de microburbujas es una técnica muy prometedora, puesto que no es invasiva y permite la apertura de la BHE, en inglés BBBO (Blood Brain Barrier Opening), en zonas muy concretas del cerebro, logro muy importante ya que se consiguen suministrar fármacos de forma efectiva, segura y localizada para tratamientos de Alzheimer o Parkinson. Para ello, se emplea un haz de ultrasonidos de media intensidad focalizado sobre las áreas de la BEH en las que se desea actuar. El papel de las microburbujas consiste en introducirlas en el torrente sanguíneo, minimizando así la amplitud de la onda acústica necesaria para la apertura de la BEH evitando dañar el tejido cerebral. De esta forma, la apertura es transitoria debido a la interacción de las microburbujas oscilantes y las uniones herméticas de las células endoteliales [7].

No obstante, la técnica presenta diversas limitaciones [7]. Hay que procurar no dañar el tejido por lo que hay que tener un control de la amplitud de onda, evitando así el suministro de una temperatura demasiado elevada. El medio por el que se propaga la onda no es homogéneo, consta de los tejidos blandos que componen el sistema nervioso central, el cráneo y los tejidos externos. Debido a la alta porosidad y al fuerte contraste de impedancia acústica con el resto de tejidos adyacentes, el cráneo es el principal elemento que produce atenuación y aberración del haz focalizado, por lo que es necesaria una amplitud mínima para provocar cavitación no inercial en las microburbujas. También la forma e irregularidades del cráneo, específicas de cada paciente, generan aberraciones de fase en el frente de ondas [10], provocando alteraciones en el foco acústico que se manifiestan como defocalizaciones y desviaciones del haz de ultrasonidos.

### **2.3. Estudios y artículos previos.**

Antes de realizar el proyecto, conviene revisar estudios y artículos previos para tener una idea de los avances de la técnica hasta el momento, pudiendo así enfocar este estudio de forma innovadora y complementaria.

El UEIL (Ultrasound Elasticity Imaging Laboratory) perteneciente al departamento de Ingeniería Biomédica, Neurociencia y Radiología de la Universidad de Columbia (Nueva York), es la principal fuente de información referente a esta técnica, ya que han

realizado diversos estudios de propagación transcraneal de ultrasonidos a través de cráneo de roedor, primate y humano.

Uno de los estudios, dirigido por Thomas Deffieux y Elisa E. Konofagou, trata del estudio numérico de un sistema de ultrasonidos focalizados a través de cráneo de primate y humano aplicado a la BBBO [10], analizando las propiedades de focalización de transductores monoelemento en el rango de frecuencias 300-1000 kHz.

La frecuencia de 500 kHz ofrece el mejor compromiso entre aberraciones de fase y efectos de ondas estacionarias en el caso del humano, mientras que la de 800 kHz es la mejor para el primate. Entre las propiedades del foco investigadas, están el volumen sonificado, distorsión y atenuación del haz.

La simulación numérica se lleva a cabo mediante el equipo Precision WorkStation 690, Dell, Austin, TX, procesador de 2.3 GHz Xeon a 64-bit con 4-dual core y 32 Gb de RAM. Se emplea el software comercial Wave 3000 CyberLogic, basado en diferencias finitas en dominio de tiempo (FDTD) para propagación lineal de ondas en 3D. Éste resuelve la ecuación onda:

$$\rho \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial t^2} = \left[ \lambda + \varphi \frac{\partial}{\partial t} \right] \nabla (\nabla \cdot \mathbf{u}) \quad (1)$$

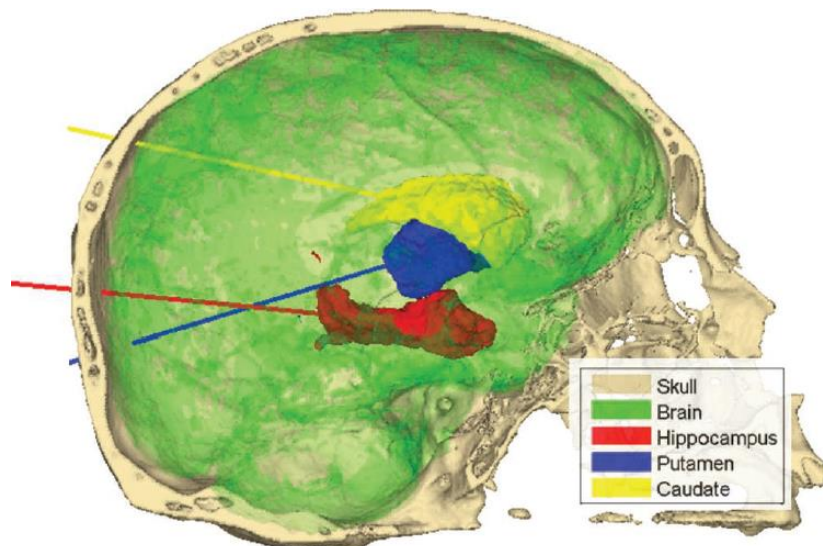
Donde  $\rho$  es la densidad del material [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ],  $\lambda$  es la primera constante de Lamé [ $\text{N}/\text{m}^2$ ],  $\varphi$  es la viscosidad volumétrica [ $\text{N} \cdot \text{s}/\text{m}^2$ ], y  $\mathbf{u}$  es el campo del vector 3D de desplazamiento [ $\text{m}/\text{s}$ ].

La contribución de no linealidades es baja en el umbral de presión para conseguir BBBO, de ahí que la simulación es lineal. Tampoco es importante el efecto de las ondas transversales para ángulos de incidencia menores de  $20^\circ$ , por lo que no se ha modelado la viscoelasticidad de los medios. El paso temporal se ajustó automáticamente para cumplir el criterio de estabilidad de Courant. Los valores de atenuación y velocidad máxima del cráneo se modificaron para ajustar la simulación a las medidas experimentales. Se asume que la velocidad del sonido no depende de la frecuencia, mientras que la atenuación presenta una relación lineal.

Para calibrar el algoritmo de simulación con las medidas experimentales, se compara la forma del foco al atravesar el cráneo y en ausencia del mismo. En las medidas *in vitro* en cráneo de humano se utiliza un transductor de las siguientes características: frecuencia central de 550 kHz, diámetro activo de 80 mm, diámetro del hueco interior de 24 mm, distancia focal de 90 mm, y ancho de banda a la mitad de potencia del 15%. La señal emitida consta de 4 periodos transitorios promediados 30 veces, primero captada en el medio acuoso sin la presencia del cráneo, y posteriormente en presencia de él. Al comparar simulación y experimento, se concluye que el modelo numérico es aceptable y con resultados similares a los experimentales.

Una vez ajustado el algoritmo al experimento, se simula emitiendo a una frecuencia de 500 kHz con una distancia focal de 140 mm y 100 mm de diámetro para ajustarse a la forma alargada de las estructuras atacadas. Las zonas del cerebro elegidas como objetivos de focalización son el hipocampo (predominante en la enfermedad del Alzheimer) y el putamen (predominante en el Parkinson). Ambas estructuras se identifican con unos atlas del cerebro en 3D (véase **Fig. 2**).

Para reducir los efectos de ondas estacionarias, se emplea otra señal, una chirp o barrido frecuencias desde 450 kHz hasta 550 kHz de 23  $\mu\text{s}$  de periodo.



**Fig. 2. Atlas de las diferentes partes atacadas del cerebro humano con las direcciones del haz más apropiadas en principio [10].**

Referente al hipocampo, los resultados trabajando a 500 kHz muestran una atenuación del cráneo humano en torno a 12 dB, un desplazamiento en el eje direccional del haz de unos 13 mm, y de 1.1 mm en el plano transversal. Sin embargo, el porcentaje de solape entre el volumen del haz y la zona atacada, ronda el 69%, valor insuficiente. No obstante, la solución propuesta es variar la posición del emisor para realizar sucesivas sonificaciones a lo largo de toda la estructura objetivo, cubriendo así la mayoría del volumen del mismo.

Referente al putamen, para 500 kHz la atenuación del cráneo humano es de unos 16 dB, un desplazamiento en el eje direccional del haz de unos 3.5 mm, y de 1.8 mm en el plano transversal. Sin embargo, el porcentaje de solape entre el volumen del foco y la zona atacada ronda el 28%, valor incluso más bajo que el caso del hipocampo. En conjunto, las aberraciones son más importantes y el resultado es peor que el del hipocampo.

Referente al núcleo caudado, también emitiendo a 500 kHz, los resultados son similares a los del putamen.

La señal chirp lineal consigue reducir el efecto de las ondas estacionarias un factor de cinco.

En base a esto, se distinguen diferentes mejoras del diseño:

- Orientaciones de haz diferentes y más convenientes, teniendo en cuenta la forma y orientaciones de las estructuras sonificadas.
- Ajuste de las dimensiones del foco para un solape mayor con la estructura atacada.
- Posibilidad del uso de dos o más sonificaciones sucesivas para cubrir mayor volumen de la estructura variando la posición del emisor.

Se concluye que el sistema de simulación numérico es válido para estudiar la propagación transcraneal de ultrasonidos a través de cráneos de primate y humano,

aunque hay que seguir avanzando y poner en marcha algunas mejoras para perfeccionar la técnica.

Otro estudio de la Universidad de Columbia trata de la BBBO y su monitorización, sin emplear resonancias magnéticas, en tiempo real para primates dirigido por Elisa E. Konofagou. El método empleado para dicha monitorización es el análisis espectral de la cavitación. El sistema es potencialmente seguro para la salud y podrá ser muy útil para su uso clínico por los neurocientíficos.

Se emplea una combinación de pulsos breves de ultrasonidos focalizados con la inyección de microburbujas. Se habla de las diversas complicaciones que ofrece el cráneo al paso de la onda, como diferencias de fase debidas a heterogeneidades en la velocidad del sonido y la densidad en el mismo, fuerte atenuación, etc. Las aberraciones de fase pueden ser reducidas disminuyendo la frecuencia de trabajo, pero esto supone un aumento del tamaño del foco y podría causar daños permanentes. De modo que como se ha demostrado en otros estudios, la frecuencia de 500 kHz es la más segura y permite una BBBO reversible. Ésta, ofrece el mejor compromiso entre precisión en el ataque a la zona en concreto y seguridad para la salud, sin necesidad de correcciones de fase.

La monitorización se lleva a cabo mediante un detector pasivo de cavitación (PCD) que capta las emisiones acústicas de las burbujas, pudiendo así caracterizar su interacción y posibles daños en el tejido. Existen dos requerimientos muy importantes: que los fármacos se suministren solamente en la región deseada, y que sea totalmente seguro para la salud. Los primates fueron sonificados durante dos minutos con presiones máximas entre 0.2 y 0.3 MPa. La atenuación del cráneo es de unos 5.7 dB a 500 kHz.

Se comprobó que no hubo daño del tejido cerebral mediante unas resonancias magnéticas adicionales. La BHE se volvió a cerrar aproximadamente dos días después de la sonificación. Las aberraciones que sufre el haz no son muy relevantes, por lo que la precisión al atacar la zona deseada es suficiente para cumplir el objetivo.

## **2.4. Problemática actual.**

La propagación transcraneal de ultrasonidos para tratamientos terapéuticos, como es el caso, presenta grandes retos a la hora de concentrar la energía en una zona concreta del cerebro, debido a las irregularidades del cráneo que generan desfases en la onda, y no sólo eso, sino que cada ser humano tiene un cráneo único. Además, la monitorización de la apertura de la BHE, el calentamiento del hueso craneal debido a la energía suministrada, el tipo de transductor utilizado, etc. juegan un papel muy importante y se debe conocer cada aspecto en su totalidad para que la técnica sea exitosa.

Otro de los intereses actuales más importantes es conseguir una predicción de la zona focal submilimétrica, es decir, que la predicción de posicionamiento del foco, realizada con una simulación, quede en un rango de error menor a un milímetro respecto a la posición del foco real medido con resonancia magnética.

### 3. Metodología.

Se explicarán todos los pasos necesarios para conseguir la simulación deseada diseñando la forma, propiedades y colocación del transductor emisor, del cráneo y del medio acuoso en el que están sumergidos ambos.

#### 3.1. Método *k*-space.

La propagación de ultrasonidos a través del cráneo humano se estudia mediante simulación numérica. Para ello, se emplea k-Wave, una herramienta de código abierto programada en Matlab (con una versión optimizada en C++) desarrollada por Bradley Treeby y Ben Cox (University College London, UK) y Jiri Jaros (Brno University of Technology, CZ) [14]. Este software está diseñado para simulaciones acústicas en dominio temporal, incluyendo los ultrasonidos, en medios complejos y de tejidos realistas en 1D, 2D y 3D. Las funciones de simulación están basadas en el método pseudoespectral de espacio-*k* y permiten trabajar con propagaciones de ondas lineales y no lineales, empleando una distribución arbitraria de parámetros de materiales heterogéneos, además de la ley de potencia de absorción acústica. Este modelo se basa en la solución de las tres ecuaciones parciales diferenciales de primer orden acopladas [15], que para el caso de ondas de pequeña amplitud se escriben como:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\frac{1}{\rho_0} \nabla p \quad (\text{conservación del momento}) \quad (2)$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\rho_0 \nabla \cdot u - u \cdot \nabla \cdot \rho_0 \quad (\text{conservación de la masa}) \quad (3)$$

$$p = c_0^2 (\rho + d \cdot \nabla \rho_0 - L\rho) \quad (\text{relación de estado}) \quad (4)$$

Donde  $u$  es la velocidad acústica de la partícula,  $p$  es la presión acústica,  $\rho$  es la densidad acústica,  $\rho_0$  es la densidad de ambiente (o equilibrio),  $c_0$  es la velocidad del sonido isentrópica,  $d$  es el desplazamiento acústico de la partícula,  $L$  es un operador de pérdidas general.

Las ecuaciones se resuelven empleando un método pseudoespectral de espacio-*k*, donde los gradientes espaciales se calculan en el espacio-*k* mediante simples transformadas de Fourier espaciales, y los gradientes temporales mediante diferencias finitas, aplicando un operador de espacio-*k* para limitar la dispersión numérica. En el caso de simulaciones de tejidos biológicos se modela la ley de potencia de absorción acústica:

$$\alpha = \alpha_0 \omega^y \quad (\text{ley de potencia de absorción}) \quad (6)$$

donde  $\alpha$  es el coeficiente de absorción [ $\text{Np} \cdot \text{m}^{-1}$ ],  $\alpha_0$  es el prefactor de la ley de potencia [ $\text{Np} \cdot \left(\frac{\text{rad}}{\text{s}}\right)^{-y} \cdot \text{m}^{-1}$ ],  $y$  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, más conocida y nombrada como “perfectly matched layer” (PML).

La principal ventaja que ofrece el modelo numérico de k-Wave respecto a modelos basados en diferencias finitas en dominio de tiempo (FDTD) es que se necesita un menor número de muestras espaciales (hasta un mínimo teórico de 2 puntos por longitud de onda), y por tanto menor número de muestras temporales, para obtener simulaciones igual de precisas. Así, el modelo presenta mayor rapidez de cómputo y requiere menos memoria.

A rasgos generales, la herramienta incluye:

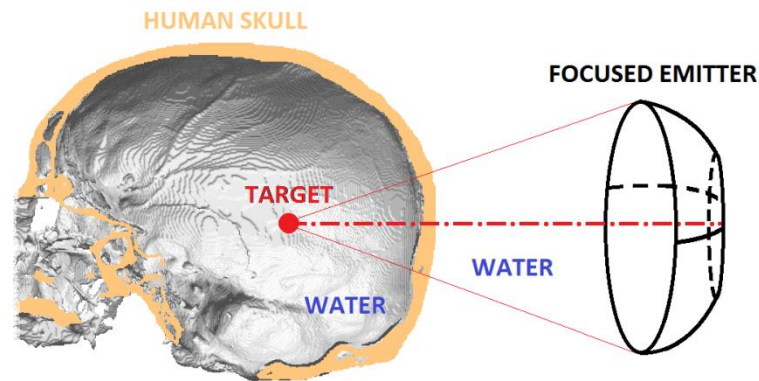
- Modelo avanzado en dominio temporal de propagación de ondas lineales y no lineales en medios heterogéneos y la ley de potencia de absorción en 1D, 2D y 3D.
- Modelado de fuentes de presión y velocidad, incluyendo fuentes fotoacústicas y transductores de ultrasonidos terapéuticos y para diagnóstico.
- Especificación de superficies de detección arbitrarias con elementos direccionales, pudiendo captar velocidad de partícula y presión e intensidad acústicas.
- Versión optimizada y paralelizada del código en C++ para maximizar el rendimiento en simulaciones de gran coste computacional.
- Algoritmo de reversibilidad del modelo temporal para obtener imágenes de reconstrucción en tomografías fotoacústicas a partir de una superficie de recepción aleatoria.
- Algoritmo particular de un solo paso, rápido, para reconstrucción fotoacústica de imágenes a partir de datos captados en superficies lineales (2D) o planos (3D).
- Parámetros de entrada opcionales para el ajuste de la visualización y el funcionamiento, incluyendo opciones de creación de vídeos o lanzamiento de las simulaciones en una GPU.
- Manual de usuario extenso y diversos tutoriales con ejemplos para ilustrar las capacidades de esta herramienta.

### 3.2. Esquematización de la simulación.

Por un lado, para entender de una forma fácil y visual la distribución de elementos en el medio simulado, dónde está situado el emisor, el medio acuoso y el cráneo, se muestra una ilustración en la **Fig. 3**.

A la derecha se puede ver el emisor con forma de sección esférica para así lograr focalizar en el punto objetivo o target, el cual presenta una pequeña abertura ya que el transductor se ha simulado imitando uno real disponible en los laboratorios de la

Universidad de Columbia, utilizado para este tipo de aplicaciones. La localización del target no es importante en este estudio, ya que no se pretende focalizar en un lugar concreto, sino estudiar las aberraciones del cráneo en diferentes condiciones. El haz emitido por el transductor atraviesa una capa homogénea de agua, luego la capa heterogénea del cráneo, y finalmente focaliza en una capa homogénea de agua. No se ha simulado un medio de tejido cerebral porque se han estudiado por separados las aberraciones provocadas solamente por el cráneo, siendo además éste el principal elemento que provoca grandes aberraciones del haz de ultrasonidos.



**Fig. 3. Esquema de distribución de elementos simulados.**

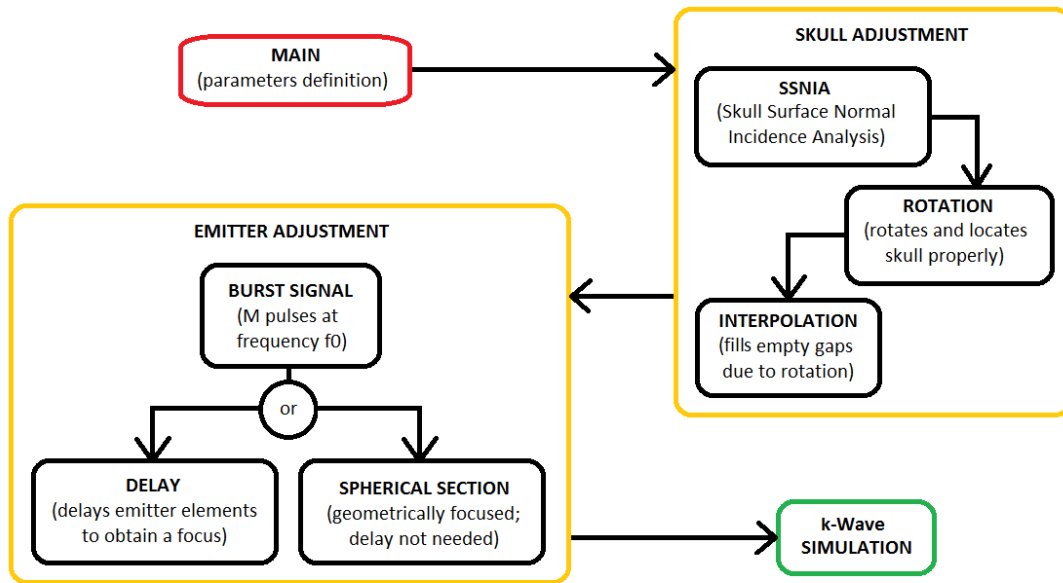
Por otro lado, el algoritmo de simulación general está estructurado en diversas partes bien diferenciadas (véase **Fig. 4**). Este diagrama consta de un código principal de definición de parámetros iniciales, un código de ajuste del cráneo para la rotación adecuada del mismo en función de los parámetros iniciales, luego se ajustan las características del emisor, y finalmente se lanza la simulación en k-Wave. Resumiendo cada una de estas partes del diagrama:

- **Main:** definición de parámetros iniciales como la zona y el punto de incidencia deseados por el usuario, las propiedades de los medios agua y cráneo. Con estos datos se comienza a ajustar el cráneo adecuadamente.
- **Ajuste del cráneo (skull adjustment):** una serie de funciones se encargan de disponer el cráneo correctamente para tener incidencia normal del haz sobre el mismo en el punto especificado por el usuario, añadiendo o no posteriormente un determinado ángulo de inclinación, si el usuario lo desea.
  - SSNIA: las siglas hacen referencia a Skull Surface Normal Incidence Analysis, o Análisis de Incidencia Normal en la Superficie del Cráneo. Esta función es la más importante de todas, porque es la que obtiene la superficie del cráneo sobre la que incide el haz inicialmente, luego calcula un plano de ajuste a esa superficie, y analizando las componentes del vector normal de ese plano, devuelve unos ángulos de rotación en los diferentes ejes del medio en 3D.
  - Rotación (rotation): para realizar una rotación en 3D, se puede fijar una de las tres dimensiones como eje de rotación, y así, rotando capas o cortes en 2D perpendiculares a ese eje de rotación, se consigue el propósito. Además, esta función realiza la operación de traslación, ya



que así el punto de incidencia del haz sobre el cráneo estará separado del emisor la distancia que el usuario decida.

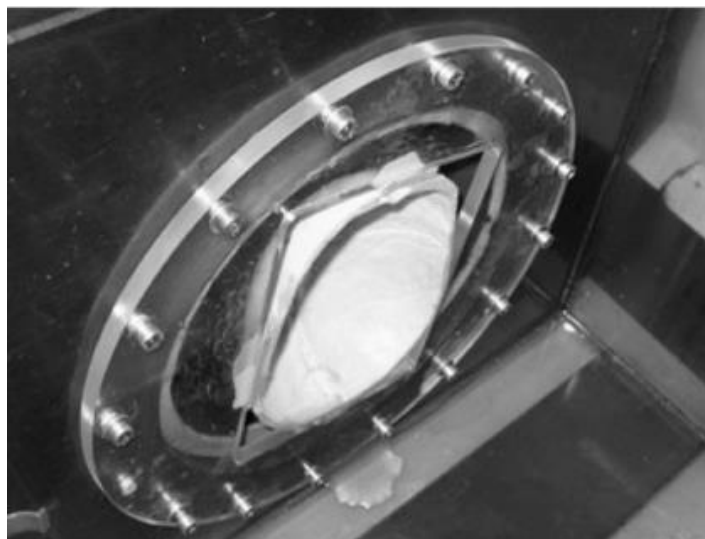
- Interpolación (interpolation): cuando se rota una imagen o capa en 2D aparecen píxeles o puntos de la capa como vacíos (ver **Apartado 3.6**). Por esta razón, es necesario interpolar para rellenar estos huecos del mallado rotado del cráneo.
- **Ajuste del transductor emisor (emitter adjustment):** se define la forma del mismo y sus características acústicas según las especificaciones de la bibliografía.
  - Señal de ráfaga (burst signal): la señal emitida por el transductor es de carácter sinusoidal formada por M pulsos a la frecuencia de 500 kHz (véase **Apartado 3.4**).
  - Emisor circular plano de elementos retardados temporalmente: se realizaron algunas pruebas de focalización en agua empleando un emisor plano, el cual está discretizado y cada elemento que lo constituye emite la señal burst. Entonces, para que éste focalice en un punto concreto, se define la distancia focal que tiene el transductor para aplicar retardos temporales a cada elemento y así obtener un foco.
  - Emisor con forma de sección esférica: diversas pruebas en agua y las simulaciones finales de propagación a través del cráneo se llevaron a cabo empleando este tipo de transductor emisor. Este diseño se corresponde con el transductor real disponible para este tipo de estudio. El foco se genera debido a la propia geometría.
- **Simulación:** se unen todas las etapas anteriores, se añade, o no, el cráneo ajustado al medio acuoso, dependiendo de si el usuario quiere simular en presencia o no del mismo, se definen el resto de propiedades de los medios como la absorción, y se crea la PML, para finalmente lanzar la simulación en k-Wave. Una vez se tienen los resultados en 3D de presión máxima al propagarse la onda por el medio, se guardan en un directorio para un post-procesado y análisis de las propiedades del foco en los diferentes casos.



**Fig. 4. Diagrama del algoritmo.**

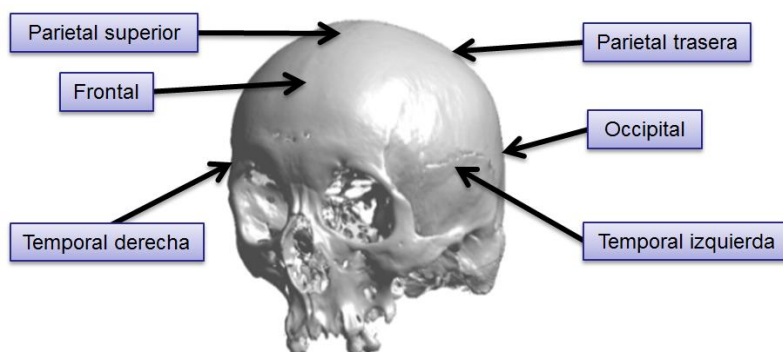
### 3.3. Tomografía computarizada de un cráneo humano.

La Universidad de Columbia nos ha proporcionado la tomografía computarizada (CT) utilizada [10]. El cráneo humano es de aproximadamente 195 mm de largo, 145 mm de alto y 148 mm de ancho, con un espesor promedio de  $5.75 \pm 0.72$  mm y un volumen cerebral de  $1500 \text{ cm}^3$ . El agujero oval tiene un diámetro de aproximadamente  $21 \pm 2.2$  mm. La CT completa en 3D de este cráneo se obtuvo con el escáner GE LightSpeed VCT 64 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) (véase **Fig. 5**) con una resolución de 1 mm en los ejes X, Y y Z. Una resolución mayor admitiría la representación de heterogeneidades e irregularidades más finas, pero este sistema no lo permitía, sin embargo, se interpoló esta tomografía al doble de resolución (0.5 mm) para cumplir con las condiciones de estabilidad y precisión del modelo numérico.



**Fig. 5. Mitad superior de un cráneo humano en la probeta terapéutica para la CT [16].**

Este estudio abarca la propagación de haces ultrasónicos a través de diferentes partes o zonas del cráneo como la parietal superior, occipital y temporal derecha:



**Fig. 6. Partes del cráneo humano.**

La herramienta k-Wave dispone de una función para convertir directamente los datos de densidad aparente obtenida de la tomografía en densidad [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ] y velocidad de propagación del sonido [ $\text{m}/\text{s}$ ] (ver **ec. 9** y **Tabla 1**). Para la velocidad del sonido en agua se ha empleado una temperatura de la misma de  $37^\circ\text{C}$ , que es la temperatura del cuerpo humano.

$$[\text{density}, \text{sound\_speed}] = \text{hounsfield2density}(\text{CT\_data}) \quad (9)$$

|        | Velocidad [ $\text{m}/\text{s}$ ] |       | Densidad [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ] |       |
|--------|-----------------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
|        | Máxima                            | Media | Máxima                              | Media |
| Cráneo | 3171                              | 2118  | 2482                                | 1061  |
| Agua   | -                                 | 1524  | -                                   | 1000  |

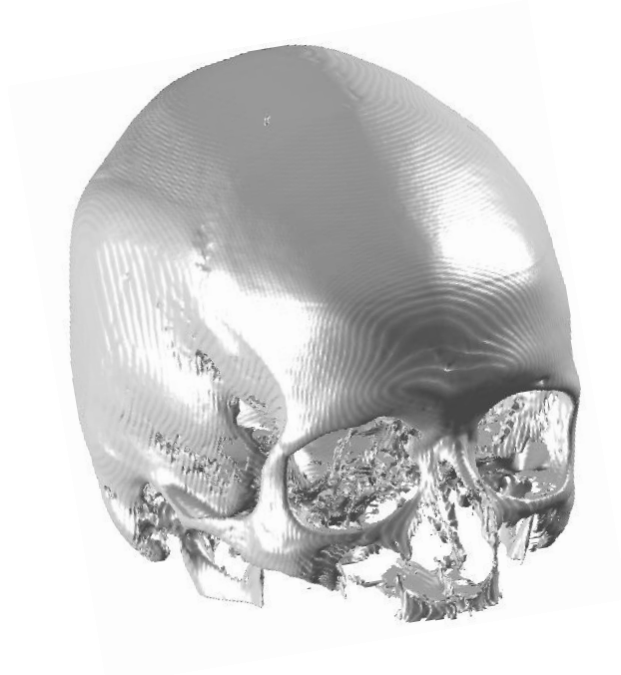
**Tabla 1. Velocidad del sonido y densidad de los medios simulados.**

La definición de la absorción del medio se basa en la ley de potencia (ver **Tabla 2**). Es importante destacar que el cráneo se ha asumido de carácter homogéneo para la absorción, simplificando así el modelo. Por tanto, para definir el mallado de absorción, se ha obtenido una máscara binaria a partir del mallado de densidad de la tomografía computarizada mediante umbralización (valores mayores de  $1000 \text{ kg}/\text{m}^3$  con 1, y menores o iguales con 0), indicando con 1 los puntos que pertenecen al cráneo, y con 0 los pertenecientes a agua.

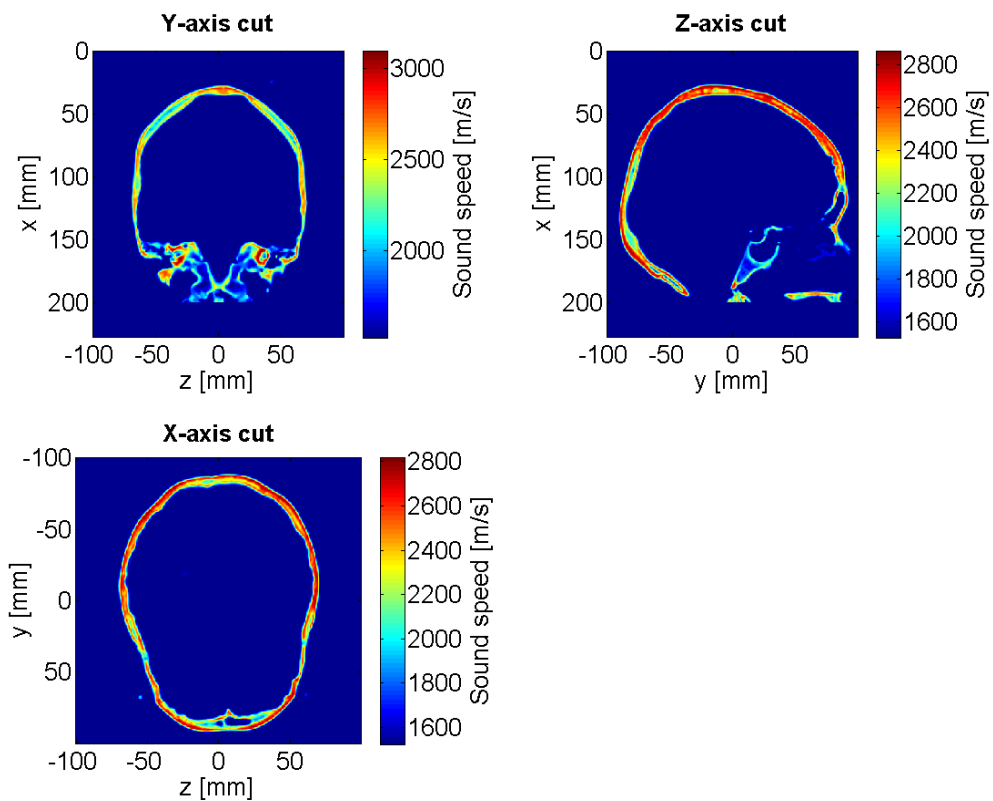
|        | Coefficiente $\alpha_0$ [ $\text{dB}/(\text{MHz}^y \cdot \text{cm})$ ] | Exponente y |
|--------|--|-------------|
| Cráneo | 20   | 1.1         |
| Agua   | $22 \cdot 10^{-4}$   | 2           |

**Tabla 2. Absorción de los medios simulados [17, 18].**

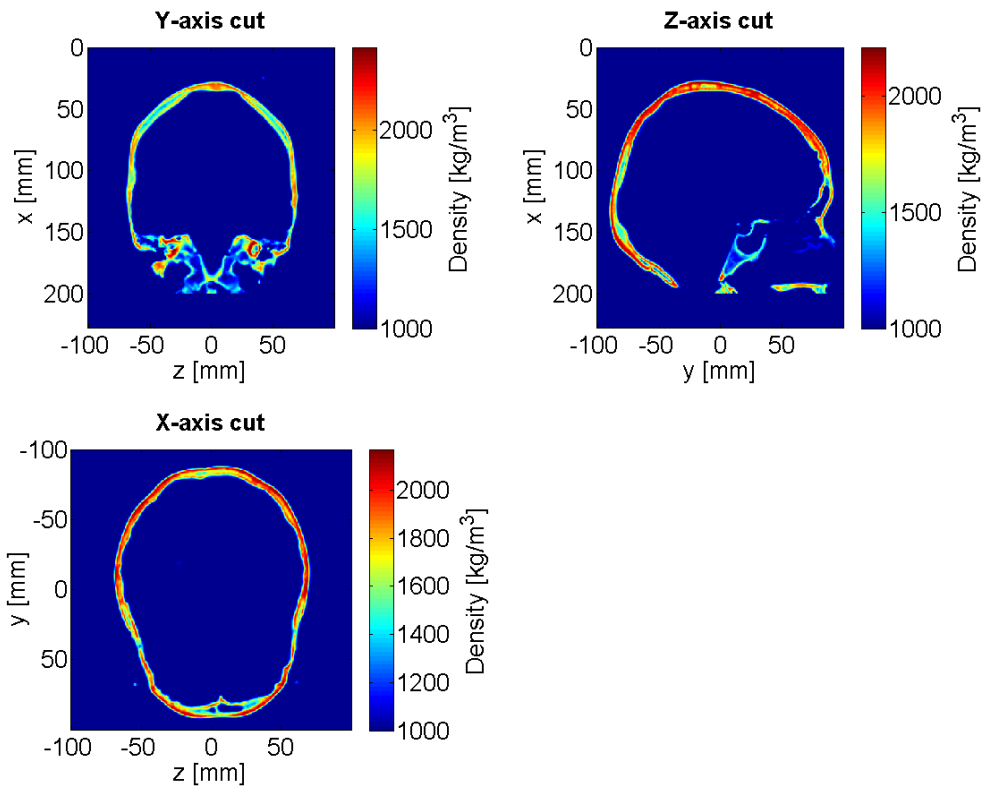
El resultado de la CT en 3D (ver Fig. 7), considerando la velocidad del sonido en todo el medio (ver Fig. 8), la densidad (ver Fig. 9) y la absorción del medio (ver Fig. 10), queda así:



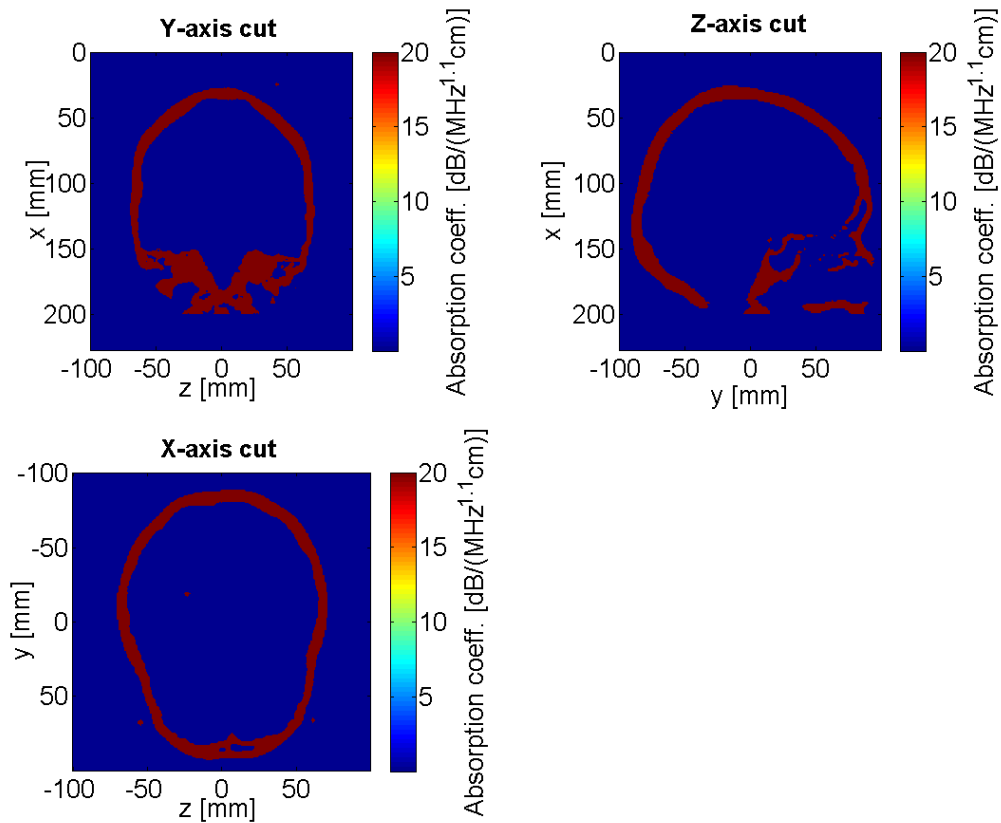
**Fig. 7. Cráneo en 3D obtenido en Matlab a partir de la CT.**



**Fig. 8. Cortes centrales en los ejes del mallado de la velocidad del sonido en el medio en 3D.**



**Fig. 9. Cortes centrales en los ejes del mallado de la densidad en el medio en 3D.**



**Fig. 10. Cortes centrales en los ejes del mallado del coeficiente de absorción en el medio en 3D.**

### 3.4. Transductor emisor.

El transductor empleado es una fuente de presión, focalizada y de forma circular, ya que lo que se busca es concentrar la energía en una zona del cerebro. Así, se consigue penetrar el cráneo con un bajo nivel de presión, y cuando la energía llega al punto de focalización, ahí sí que la presión está concentrada y es la necesaria para permitir la apertura de la BHE.

Las características del transductor son las siguientes:

|                      |      |
|----------------------|------|
| Apertura [mm]        | 90.5 |
| Distancia focal [mm] | 100  |

*Tabla 3. Propiedades físicas del transductor.*

Para definir este transductor se han empleado dos formas:

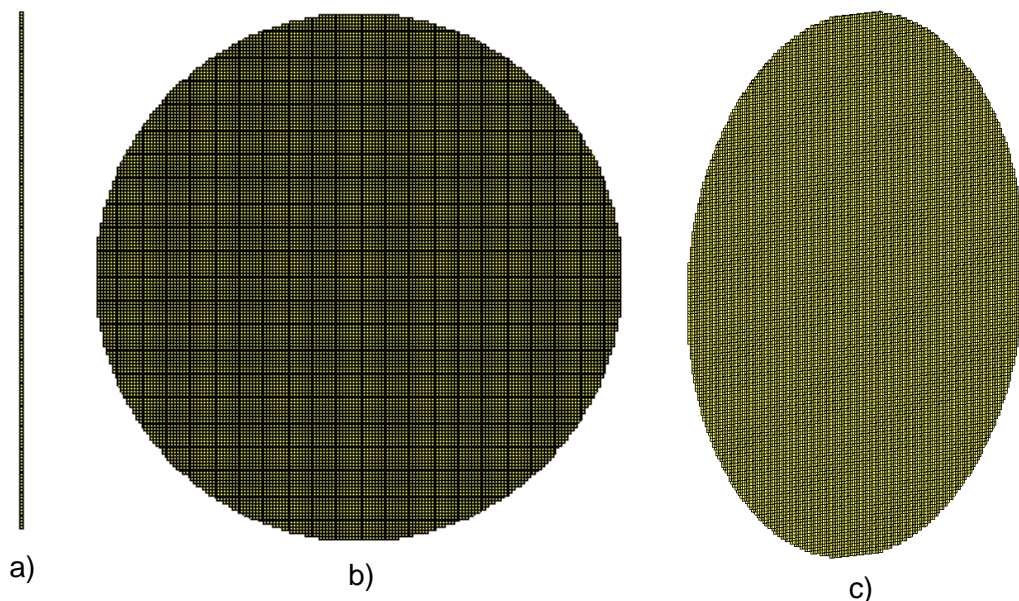
- Círculo plano con elementos retardados temporalmente.

Mediante la función *makeDisc* de k-Wave se define un círculo de diámetro igual a la apertura del transductor (ver **Fig. 11**):

$$\text{makeDisc}(N_y, N_z, y_c, z_c, r) \quad (10)$$

siendo:

- $N_y$  = tamaño del medio simulado en el eje Y [puntos de malla].
- $N_z$  = tamaño del medio simulado en el eje Z [puntos de malla].
- $y_c$  = coordenada del centro del círculo en el eje Y [puntos de malla].
- $z_c$  = coordenada del centro del círculo en el eje Z [puntos de malla].
- $r$  = radio del círculo [puntos de malla].



**Fig. 11. Vistas del diseño del transductor plano: a) vista lateral; b) vista frontal; c) vista en 3D.**

El radio del círculo es la mitad de la apertura del transductor, en este caso de 45.25 mm.

Para aplicar los retardos temporales a cada elemento del transductor se utiliza una función de k-Wave, de la siguiente manera:

$$\text{focus}(\text{kgrid}, \text{signal}, \text{source.p\_mask}, [\text{desv}_x, \text{desv}_y, \text{desv}_z], c_{\text{min}}) \quad (11)$$

siendo:

- $\text{kgrid}$  = estructura de k-Wave que contiene la información del mallado del medio que se va a simular (resolución, número de puntos en los tres ejes, etc.).
  - $\text{signal}$  = señal de presión que emitirá cada elemento del transductor [Pa].
  - $\text{source.p\_mask}$  = mallado tridimensional binario de dimensiones iguales a las del medio que se va a simular indicando dónde están los puntos pertenecientes al transductor.
  - $\text{desv}_x, \text{desv}_y, \text{desv}_z$  = desviación desde centro del mallado tridimensional (centro referenciado en [0, 0, 0]) en los tres ejes indicando dónde focalizará el haz [m].
  - $c_{\text{min}}$  = velocidad del sonido mínima en todo el medio [m/s].
- Sección esférica.

Previamente, en la Universidad de Columbia (UC) ya se había calibrado un transductor simulado con el real disponible en su laboratorio, ya que allí realizan simulaciones sobre todo con cráneos de primates.

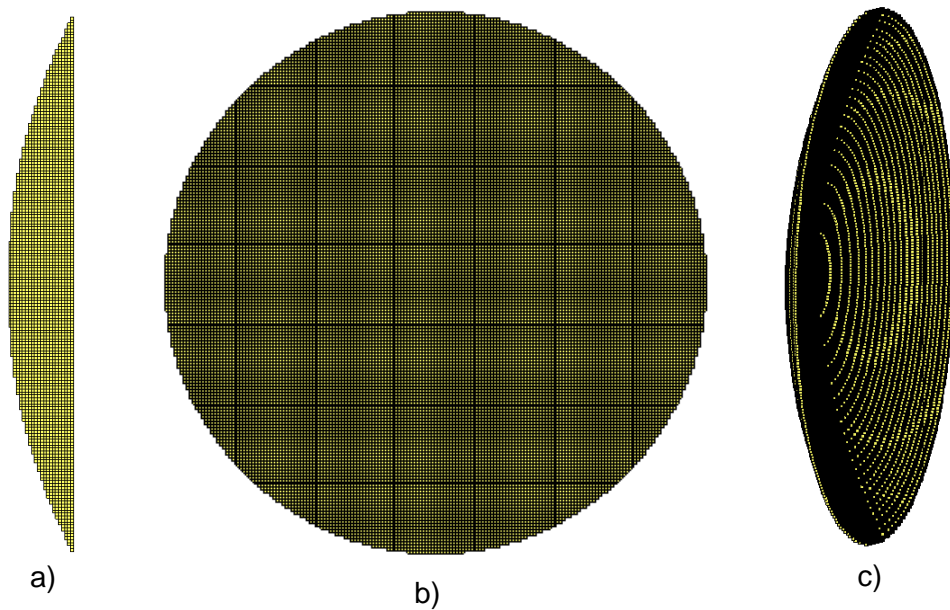
Los transductores esféricos simulados en este estudio son dos, uno utilizado en las primeras pruebas de propagación del haz en ausencia del cráneo, solamente propagando a través de agua (ver **Fig. 12**) que no es exactamente el mismo de la UC, y otro que sí es el mismo de la UC, ya que se tiene en cuenta un orificio o hueco que utilizan allí para aplicaciones de imagen ultrasónica (ver **Fig. 13**). Ambos diseños se llevan a cabo mediante la siguiente función:

$$\text{makeSphericalSection}(d_f, h, [], \text{false}) \quad (12)$$

siendo:

- $d_f$  = distancia focal o radio de curvatura [puntos de mallado].
- $h$  = altura del transductor [puntos de mallado] (ver **Fig. 7 a**).
- $\text{false}$  = los elementos del transductor serán indicados por unos y no por ceros en el mallado tridimensional binario.

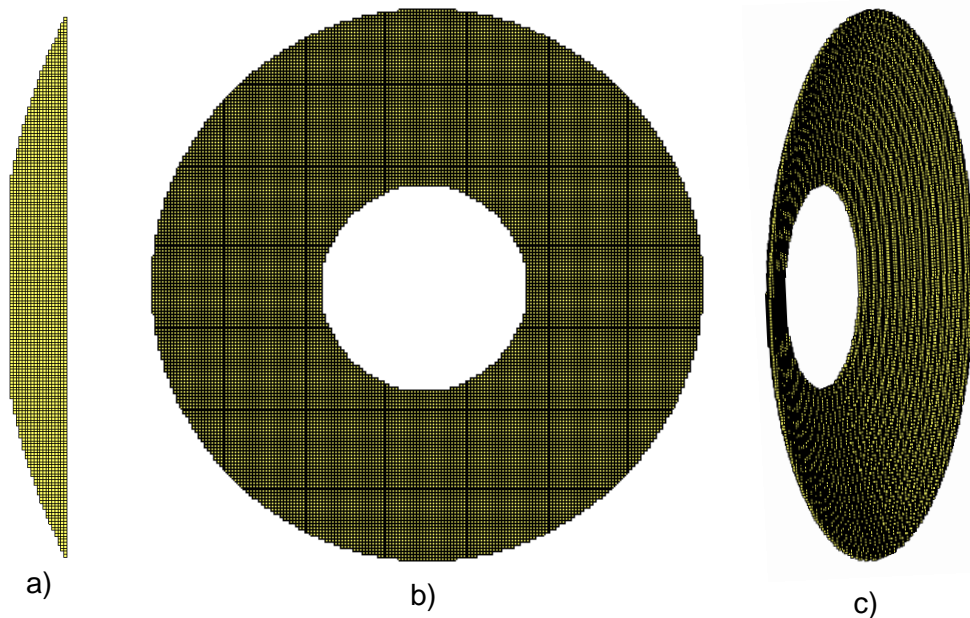




**Fig. 12. Vistas del diseño 1 del transductor esférico: a) vista lateral; b) vista frontal; c) vista en 3D.**

La distancia focal es de 100 mm y la altura de 11.19 mm.

El diseño con el orificio se ha realizado empleando el mismo mallado binario tridimensional anterior, pero eliminando los puntos centrales, colocando ceros adecuadamente en un radio determinado:



**Fig. 13. Vistas del diseño 2 del transductor esférico: a) vista lateral; b) vista frontal; c) vista en 3D.**

La distancia focal y la altura son las mismas que en el diseño sin hueco. El radio del orificio es de 17 mm.



Para evaluar cualitativamente la simulación de este transductor en sus diferentes definiciones, se emplea, por un lado, la expresión de O'Neil de radiadores focalizados [11] para obtener la amplitud de presión axial:

$$|p(\tilde{z})| = \left| p_0 \frac{2}{1-\tilde{z}} \sin\left(\frac{\pi N_F(1-\tilde{z})}{2\tilde{z}}\right) \right| \quad (13)$$

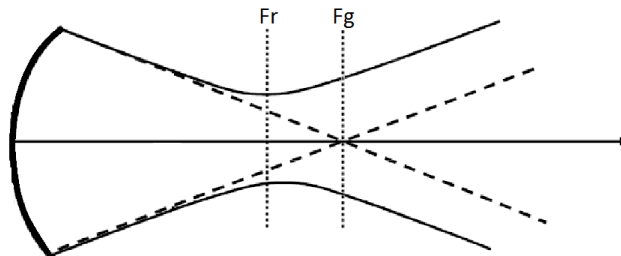
Donde  $p_0$  es la presión inicial,  $N_F$  el número de Fresnel y  $\tilde{z} = z/f_d$  es la distancia axial normalizada adimensional que sitúa el foco geométrico (la distancia focal  $f_d$ ) en  $\tilde{z} = 1$ .

Por otro lado, se emplea la definición analítica de la ganancia del transductor [12]:

$$G [\text{lineal}] = L_d/F$$

Donde  $L_d$  es la distancia de Rayleigh ( $ka^2/2$ ) siendo  $a$  la apertura del transductor, y  $F$  es la distancia focal.

No obstante, la región focal real (Fr) se encuentra más cercana al transductor que el foco geométrico (Fg) (ver **Fig. 14**), por lo que en general la ganancia real del transductor es mayor que el de esta expresión analítica.



**Fig. 14. Focos real y geométrico de un transductor focalizado [12].**

### 3.5. Algoritmo de rotación del cráneo para incidencia normal.

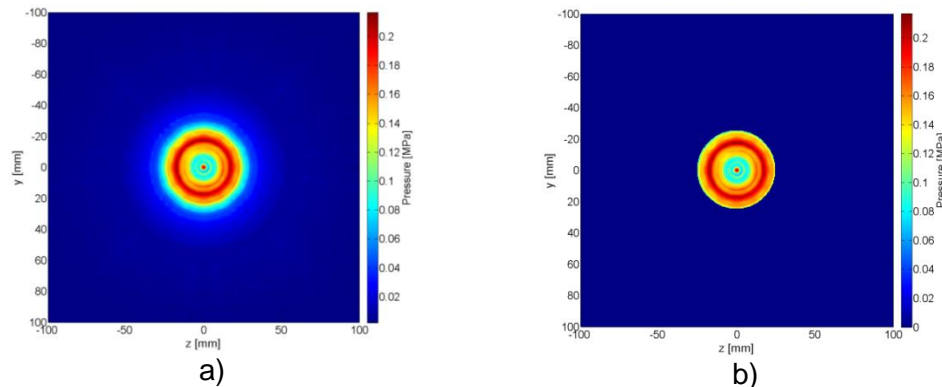
Para poder realizar simulaciones con la condición de incidencia normal del haz sobre el cráneo, es necesaria la operación de rotación tridimensional del cráneo. Para ello, se ha desarrollado un algoritmo en Matlab que permite lograrlo, englobando diversas operaciones en 2D y 3D.

El procedimiento para ajustar el cráneo y el transductor de modo que el haz incida de forma normal se detalla en diversos puntos:

1. Primero, aclarar que la idea general consiste en obtener el vector normal del emisor (conocido, ya que coincide con la dirección y sentido de propagación de haz) y el vector normal de la superficie del cráneo sobre la que se quiere incidir de forma normal, para, una vez conocidos ambos vectores, aplicar un algoritmo que haga coincidir la dirección y sentido de ambos, resultando una disposición del cráneo tal que el haz incidirá de forma normal.
2. Elección por parte del usuario del punto exacto de la superficie exterior del cráneo sobre el que se quiere incidir, es decir, se elige el punto deseado y el algoritmo se encarga de encontrar las coordenadas X, Y y Z del mallado en 3D.

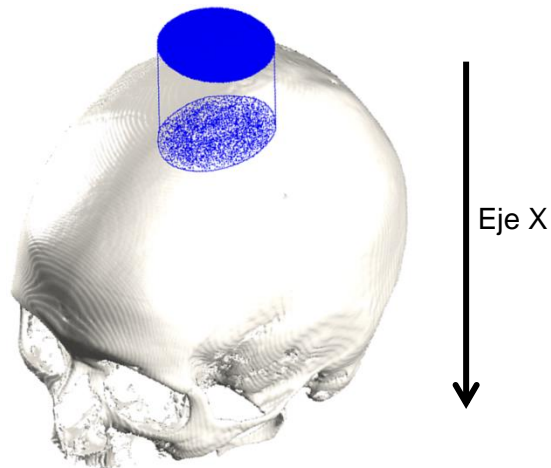
El usuario también selecciona la distancia de separación entre transductor y cráneo.

3. Conociendo dónde está el punto de incidencia y a qué distancia se quiere separar del cráneo, y también sabiendo que el transductor emite en una dirección y sentido determinados, entonces se obtiene la superficie a analizar para aplicar las debidas rotaciones conociendo el área del haz cuando éste se ha propagado una distancia igual a la elegida por el usuario. Es decir, si obtenemos un corte perpendicular en la dirección de propagación del haz en la simulación de la presión del transductor en agua solamente, en ausencia del cráneo, realizando dicho corte a la distancia de separación entre transductor y cráneo (ver **Fig. 15 a**), se obtendrá así una superficie circular de diámetro definido por la caída a -6dB del máximo en ese corte (ver **Fig. 15 b**) y esta superficie es la que cubriría el haz justo cuando éste comenzara a incidir normalmente sobre el cráneo.



**Fig. 15. Cortes en presión para la obtención de la superficie del haz incidiendo sobre el cráneo: a) corte a una determinada distancia del transductor definida por el usuario; b) mismo corte pero con la zona circular efectiva del haz sobre el cráneo.**

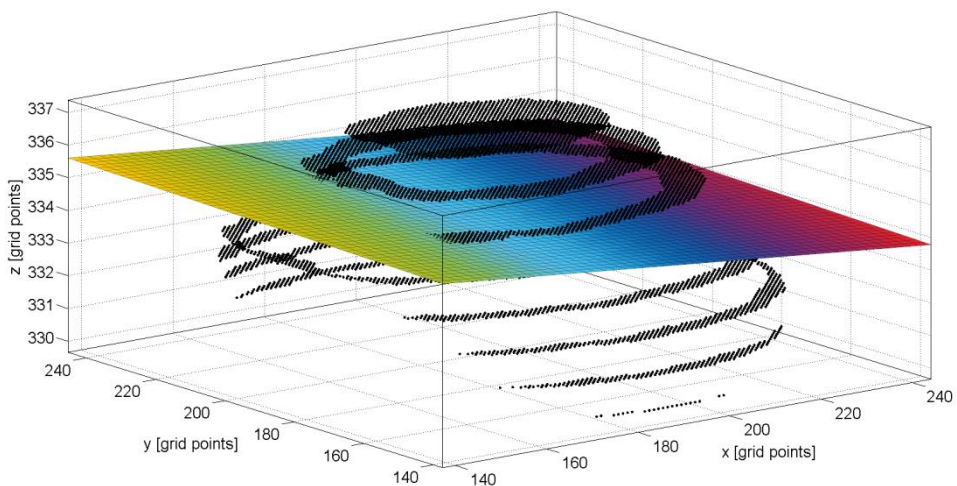
4. Una vez se conoce el área del haz que alcanza el cráneo, se obtiene la superficie real del cráneo a analizar (teniendo en cuenta sus irregularidades) proyectando la superficie de la **Fig. 15 b** de forma centrada y en la dirección del eje X (dirección de propagación del haz) sobre el punto de incidencia seleccionado en el paso 2. Así (ver **Fig. 16**), se obtiene la superficie externa del cráneo sobre la que se puede empezar a analizar. Aclarar que la superficie que se proyecta no es la del transductor, sino la del haz cuando comienza a incidir sobre el cráneo.



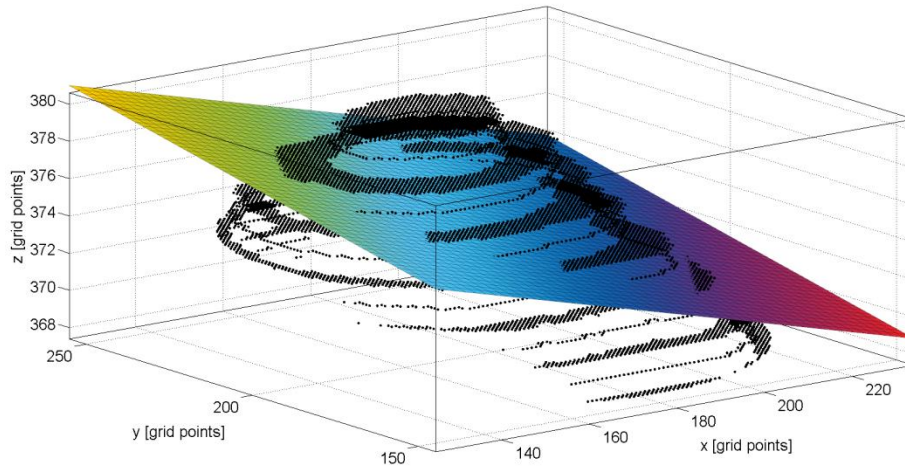
**Fig. 16. Obtención de la superficie de cráneo que se analizará mediante la proyección del haz cuando éste llega al cráneo.**

5. Conociendo la superficie real del cráneo sobre la que incidirá el haz, ahora se lleva a cabo un ajuste polinómico de la superficie (ver **Fig. 17-19**), es decir, se obtiene el plano de ajuste (con la función *fit* de Matlab) a la superficie del cráneo resultante del paso 4, de este plano se conoce su ecuación o polinomio del plano, y de este polinomio se obtiene el vector normal del cráneo.

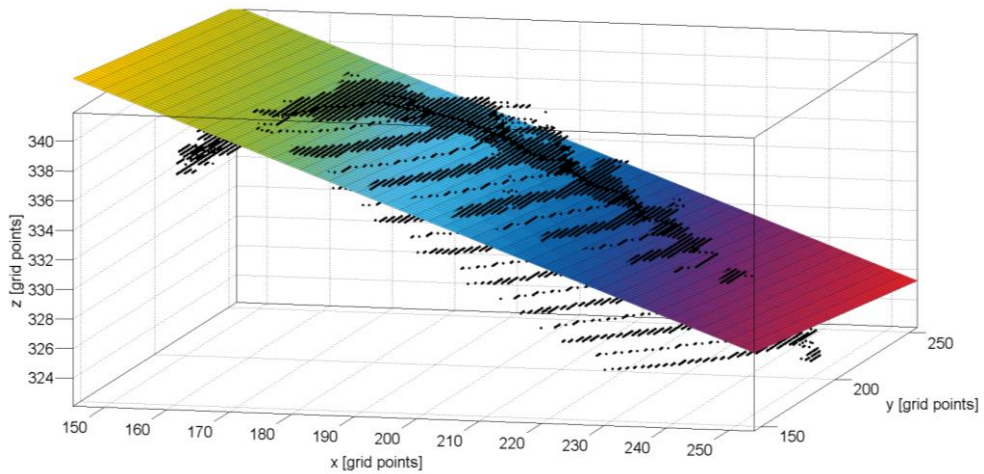
En cada una de las siguientes figuras, la superficie del cráneo cubierta por el haz se representa con puntos negros, mientras que el plano ajustado a esa superficie se representa en colores.



**Fig. 17. Ajuste a un plano de la superficie de cráneo cubierta por el haz; ejemplo en zona parietal superior.**



**Fig. 18. Ajuste a un plano de la superficie de cráneo cubierta por el haz; ejemplo en zona occipital central.**



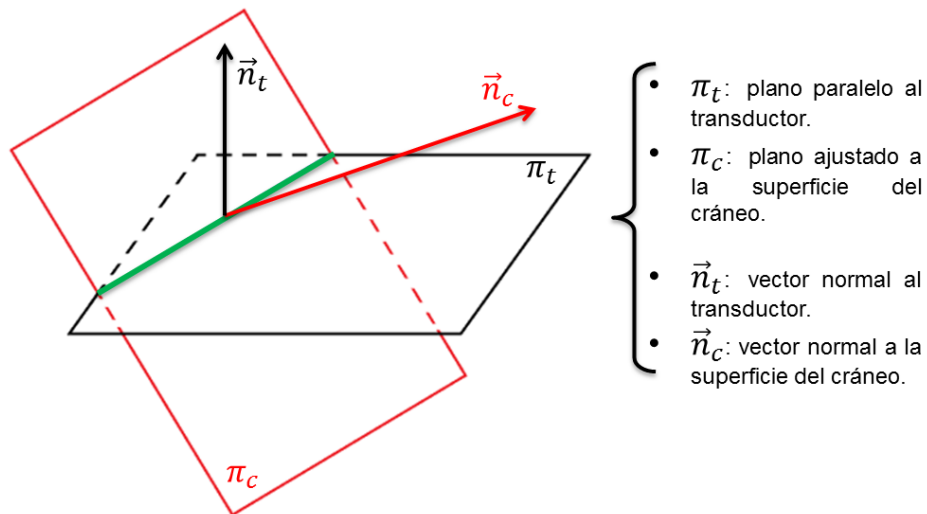
**Fig. 19. Ajuste a un plano de la superficie de cráneo cubierta por el haz; ejemplo en zona temporal derecha.**

La función de Matlab *fit* empleada se detalla a continuación:

- $P = \text{fit}([x,y],z, 'poly11')$  {
- $x, y, z$ : coordenadas de los puntos de la superficie del cráneo.
  - **poly11**: ajuste de la superficie a un polinomio de grado 1 en ambos ejes, es decir, un plano.
  - **P**: contiene los coeficientes  $c_1, c_2$  y  $c_3$  del polinomio ajustado  $\rightarrow$ 
    - Polinomio ajustado:*  $z(x,y) = c_1 + c_2x + c_3y \rightarrow$
    - Ecuación del plano:*  $Ax + By + Cz + D = 0 \rightarrow$
    - Vector normal:*  $\vec{n}_{skull} = (A, B, C) = (c_2, c_3, -1)$

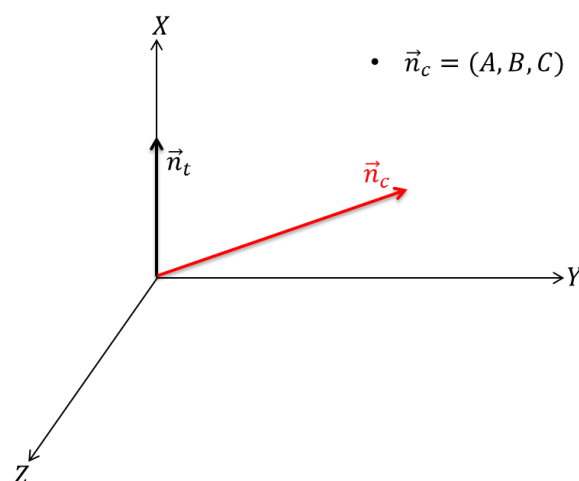
6. Finalmente, comparando los vectores normales de transductor y superficie de cráneo, se obtienen determinados ángulos de rotación en diferentes ejes, ajustando la dirección y sentido de ambos, para finalizar el ajuste de incidencia normal. El procedimiento es el siguiente:

6.1. Ya se dispone de la información de los vectores normales del transductor y de la superficie del cráneo. En la siguiente figura se observa la representación espacial de vectores normales a sus superficies:



**Fig. 20. Representación espacial de la disposición inicial de los vectores normales y superficies paralelas al transductor y al cráneo.**

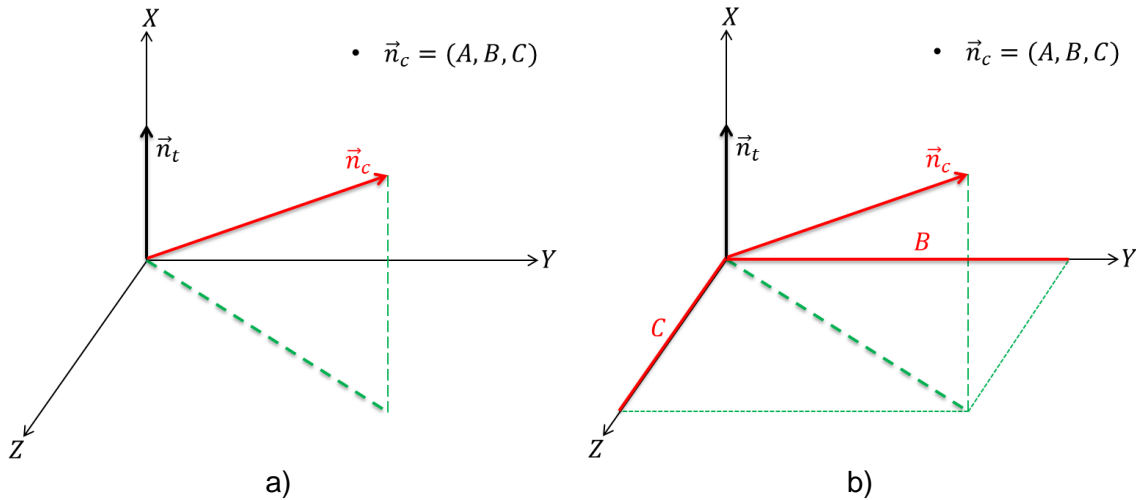
6.2. Quitando las superficies, dejando solamente los vectores normales y llevándolos a un sistema de coordenadas cartesianas, queda:



**Fig. 21. Método de ajuste del vector normal del cráneo; paso 0: estado inicial del vector normal al cráneo.**

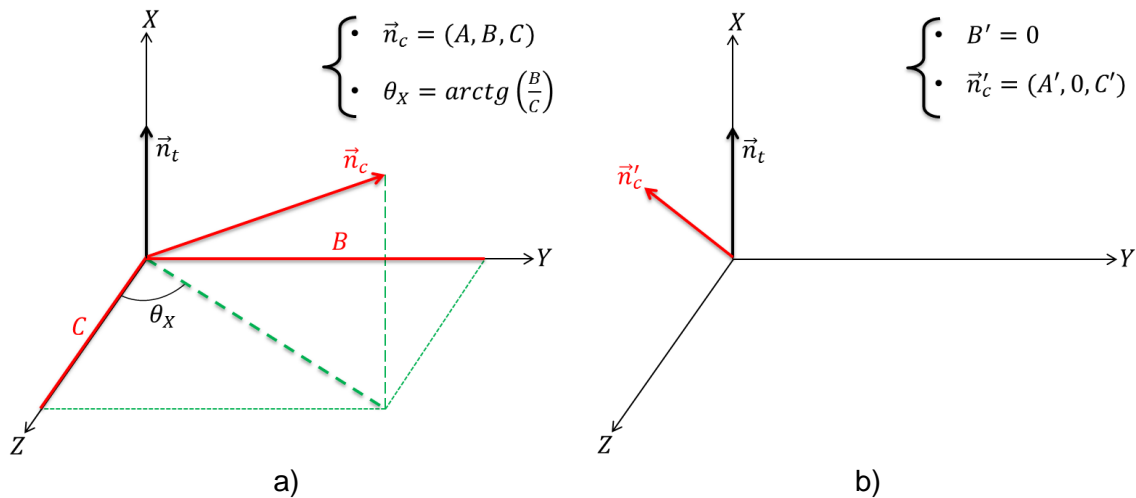
Dónde  $A$ ,  $B$  y  $C$  son las componentes del vector  $\vec{n}_c$ .

- 6.3. En primer lugar, lo que se pretende es rotar el vector  $\vec{n}_c$ , tomando como referencia el punto desde el que parten ambos vectores, para colocarlo sobre el plano XZ. Entonces, se proyecta el vector  $\vec{n}_c$  sobre el plano YZ (ver **Fig. 22 a**) y se obtienen las componentes de dicha proyección sobre los ejes Y y Z (ver **Fig. 22 b**):



**Fig. 22. Método de ajuste del vector normal del cráneo; paso 1: proyección en plano YZ (a) y obtención de componentes en ejes Y y Z (b).**

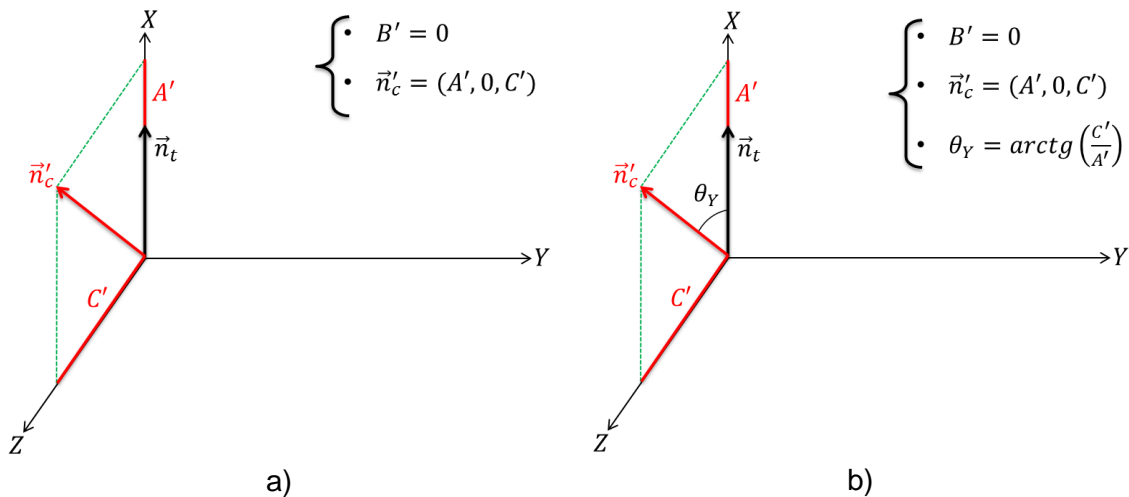
Después, se obtiene el ángulo de rotación sobre el plano YZ ( $\theta_x$ ) mediante la relación entre las componentes B y C (ver **Fig. 23 a**) y se aplica dicho ángulo, quedando el vector  $\vec{n}_c$  contenido en el plano XZ (ver **Fig. 23 b**). Este nuevo vector se renombra como  $\vec{n}'_c$ .



**Fig. 23. Método de ajuste del vector normal del cráneo; paso 2: obtención del ángulo de rotación sobre el eje X (a) y aplicación de dicho ángulo (b).**

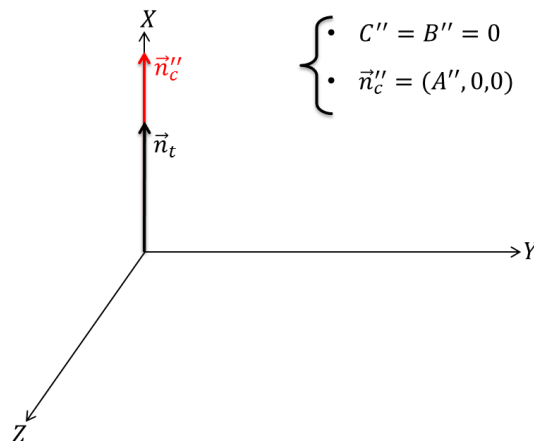
Como se observa en la **Fig. 23 b**), tras la rotación queda anulada la componente en el eje Y del vector normal a la superficie del cráneo.

- 6.4. En segundo lugar, se aplica el mismo procedimiento, pero esta vez anulando la componente en el eje Z. Ahora no hace falta proyectar sobre el plano XZ puesto que el vector  $\vec{n}'_c$  ya está contenido en dicho plano. Entonces, se obtienen las componentes del vector sobre los ejes X y Z (ver **Fig. 24 a**) y se obtiene el ángulo de rotación sobre el plano XZ ( $\theta_Y$ ) mediante la relación entre las componentes  $A'$  y  $C'$  (ver **Fig. 24 b**).



**Fig. 24. Método de ajuste del vector normal del cráneo; paso 3: obtención de componentes en ejes X y Z (a) y obtención del ángulo de rotación sobre el eje Y (b).**

Finalmente, se aplica el ángulo  $\theta_Y$ , colocando así el vector normal del cráneo en la misma dirección y sentido que el vector normal del transductor, y, por tanto, en condiciones de incidencia normal.

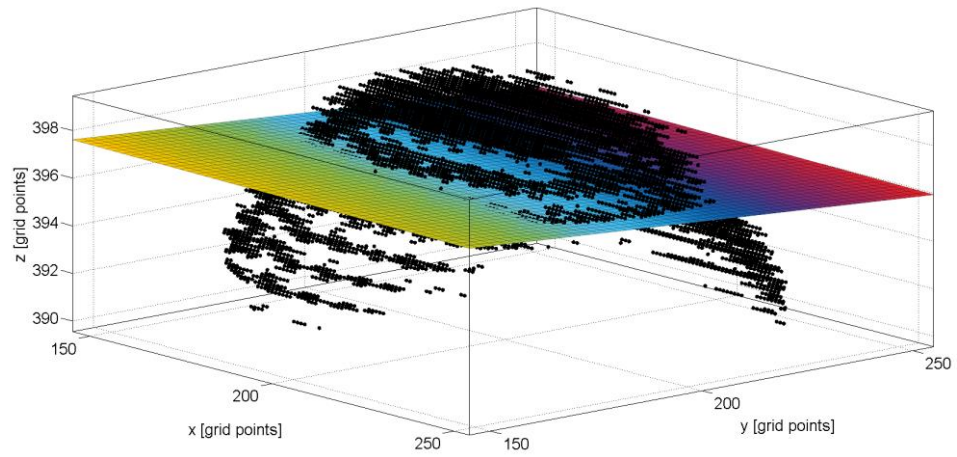


**Fig. 25. Método de ajuste del vector normal del cráneo; paso 4: estado final del vector normal al cráneo tras la rotación sobre el eje Y.**

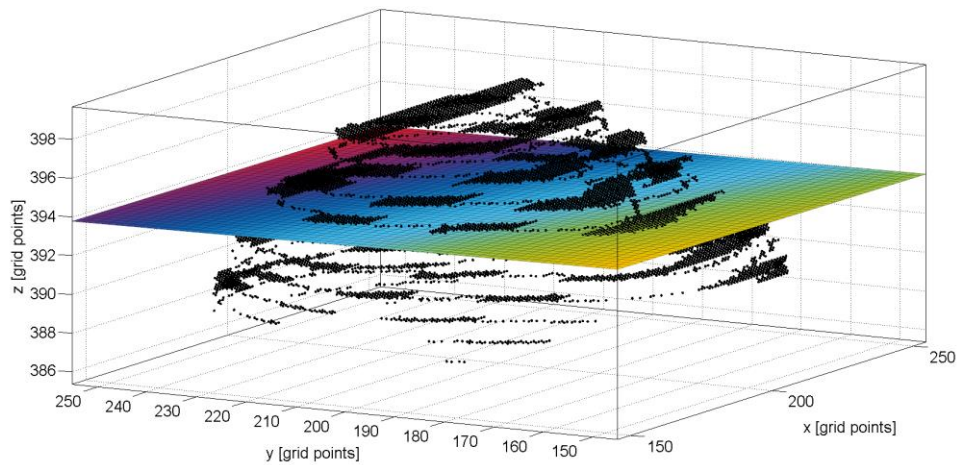
Después del ajuste para incidencia normal, el plano ajustado a la superficie del cráneo por la que incide el haz queda perpendicular al eje Z (ver **Fig. 26-28**). Los pares de figuras **Fig. 17 y 26**, **Fig. 18 y 27**, y **Fig. 19 y 28** representan el mismo punto de incidencia del haz a través de las zonas parietal superior, occipital central y temporal derecha, respectivamente. En las figuras **Fig. 17-19**



el cráneo estaba sin rotar, y por tanto el plano que lo contenía no era perpendicular al eje de propagación del haz.

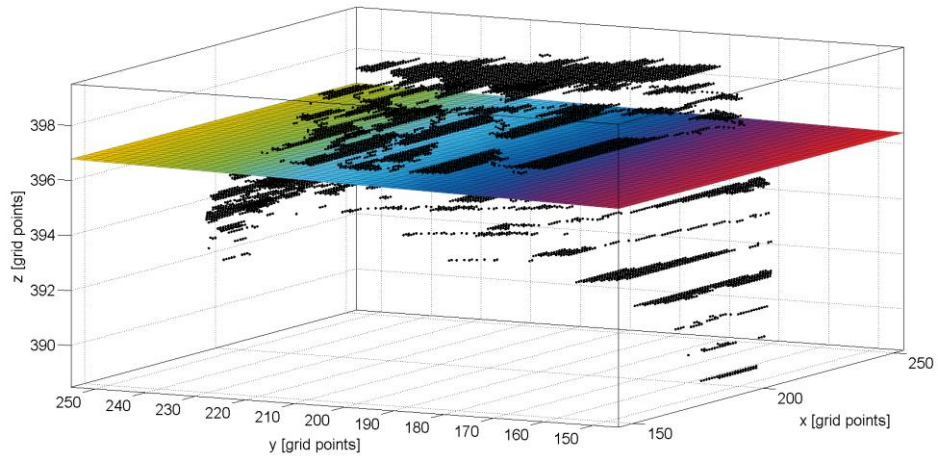


**Fig. 26. Ajuste a un plano de la superficie de cráneo cubierta por el haz; ejemplo en zona parietal superior ajustada para incidencia normal.**



**Fig. 27. Ajuste a un plano de la superficie de cráneo cubierta por el haz; ejemplo en zona occipital central ajustada para incidencia normal.**

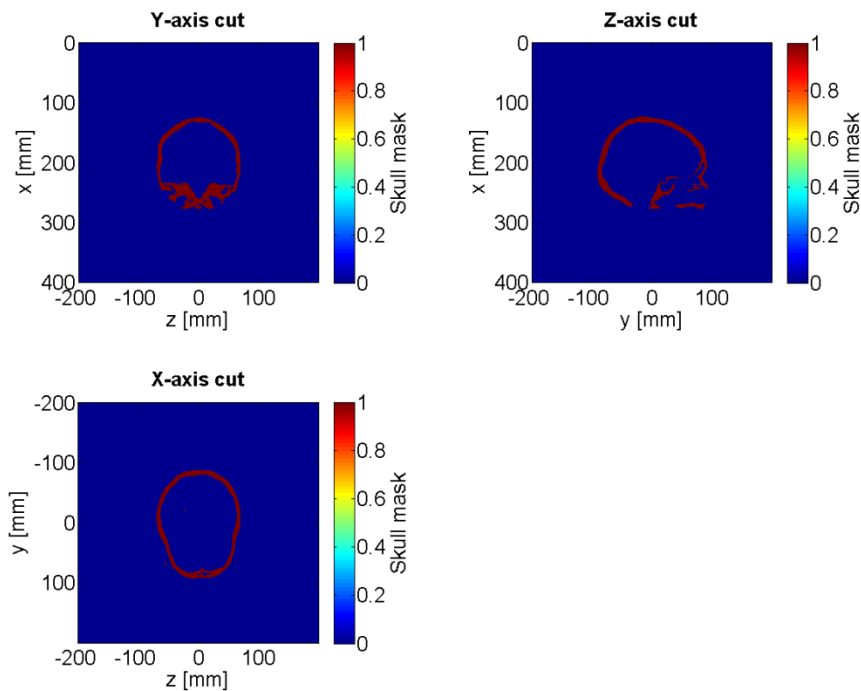




**Fig. 28. Ajuste a un plano de la superficie de cráneo cubierta por el haz; ejemplo en zona temporal derecha ajustada para incidencia normal.**

Para acabar de ilustrar este método de rotación, se mostrará a continuación una serie de figuras en Matlab en las que se aprecian los ángulos de rotación mediante las vistas del cráneo. Estas vistas se obtienen cortando el mallado del cráneo por el centro de los tres ejes del medio en 3D y este mallado no es el de la simulación, sino un mallado auxiliar donde se realiza la rotación del cráneo. Es importante destacar, para evitar confusiones, que los ejes X, Y y Z empleados en la función *fit* no se corresponden exactamente con los ejes de la simulación, están intercambiados, pero el procedimiento de obtención del ángulo es similar.

Inicialmente, el cráneo está colocado como muestra la siguiente figura:



**Fig. x29. Ejemplo en simulación del método de rotación; estado inicial del cráneo.**

El transductor estaría colocado en la parte superior y centrado en la posición:

$$(x, y, z) = (0, 0, 0) \text{ [mm]}$$

Las componentes del vector normal al transductor son siempre las mismas, para todos los casos que se deseen estudiar, ya que el cráneo es el que rota, mientras que el transductor se mantiene fijo en la misma posición dentro del medio simulado. Dicho vector es el siguiente:

$$\vec{n}_t = (C_1, C_2, C_3) = (0, 0, -1)$$

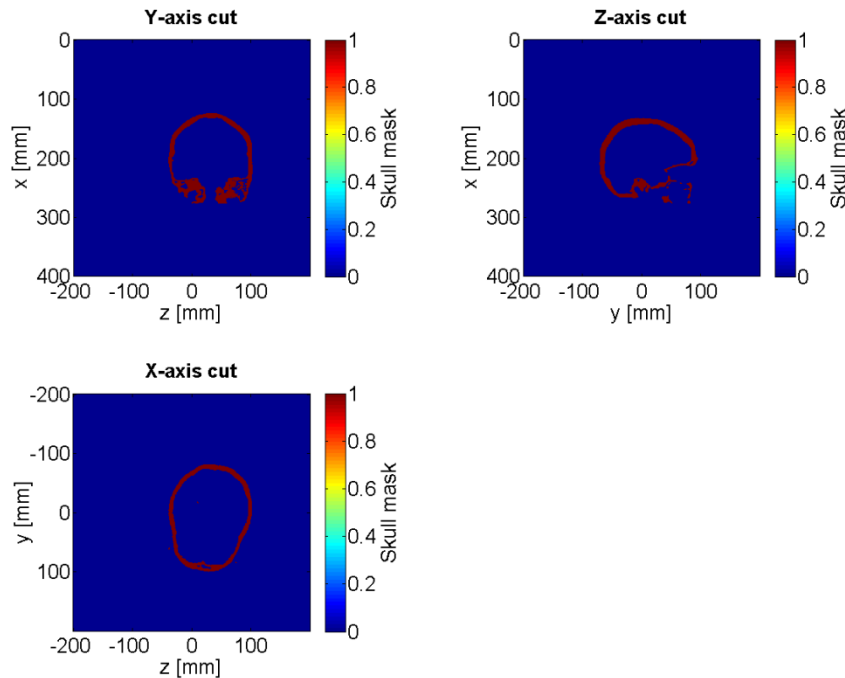
En el ejemplo de la *Fig. x29*, la zona por la que incide el haz es la parietal superior derecha, y las componentes del vector normal a esta superficie del cráneo son:

$$\vec{n}_c = (c_1, c_2, c_3) = (-0.1143, 0.5319, -1)$$

El primer ángulo de rotación obtenido a partir de las componentes de  $\vec{n}_c$  es:

$$\theta_1 = -\arctan\left(\frac{c_1}{c_2}\right) = -\arctan\left(\frac{-0.1143}{0.5319}\right) = 12.13^\circ$$

Este ángulo (además de una traslación para colocar el cráneo en el centro del mallado, que se explicará más adelante) se aplica en el corte del eje X, tal como se muestra en la siguiente figura:



**Fig. x30. Ejemplo en simulación del método de rotación; primera rotación aplicada en el corte del eje X.**

Tras esta primera rotación, las componentes del vector normal a la superficie del cráneo quedan así:

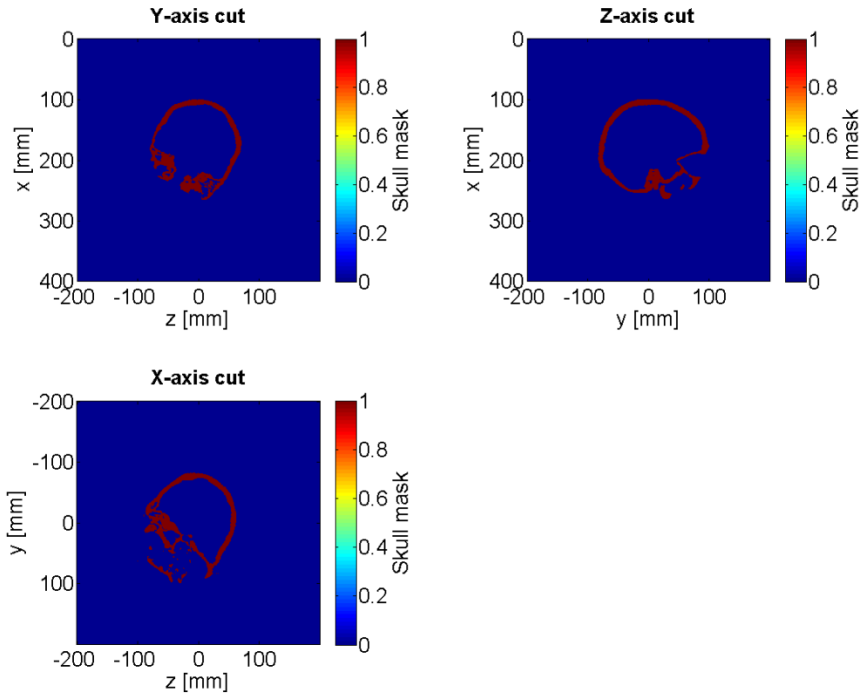
$$\vec{n}'_c = (c'_1, c'_2, c'_3) = (-3 \cdot 10^{-5}, 0.5442, -1) \approx (0, 0.5442, -1)$$

Una de las componentes se ha anulado, en este caso la componente del eje X (ver la correspondencia de ejes en la **Fig. 17**).

El segundo ángulo de rotación, obtenido a partir de la componente Y de  $\vec{n}'_c$  y la componente Z de  $\vec{n}'_t$  es:

$$\theta_2 = -\arctan\left(\frac{c'_2}{c'_3}\right) = -\arctan\left(\frac{0.5442}{-1}\right) = 28.56^\circ$$

Este ángulo (además de una traslación para colocar el cráneo en el centro del mallado, que se explicará más adelante) se aplica en el corte del eje Y, tal como se muestra en la siguiente figura:



**Fig. x31. Ejemplo en simulación del método de rotación; segunda rotación aplicada en el corte del eje Y.**

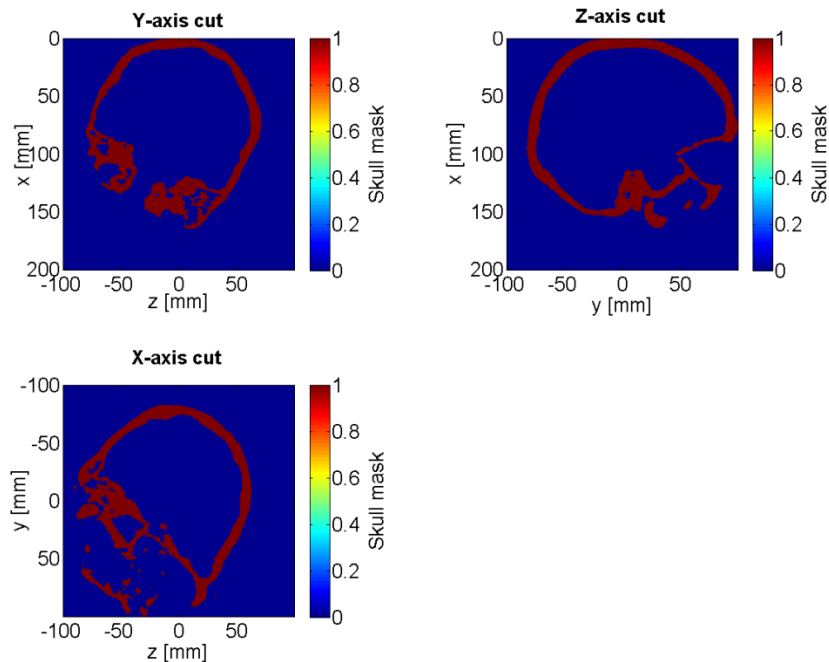
Tras la segunda rotación, las componentes del vector normal a la superficie del cráneo quedan así:

$$\vec{n}''_c = (c''_1, c''_2, c''_3) = (-0.0021, -0.013, -1) \approx (0, 0, -1)$$

Otra de las componentes se ha anulado, en este caso la componente del eje Y (ver la correspondencia de ejes en la **Fig. 17**). Se asume que las componentes X e Y son nulas ya que el mallado es discretizado, claramente, es imposible simular una situación real y continua, por eso no llegan a ser completamente cero.

Una vez el cráneo está colocado adecuadamente, se eliminan los volúmenes laterales donde no hay cráneo (en el eje X de 0 a 100 mm y de 300 a 400 mm, en los ejes Y y Z de -200 a -100 mm y de 100 a 200 mm), reduciendo así el tamaño del medio a simular (ver **Fig. x32**). Como se observa en esta figura, el punto de incidencia sobre el cráneo queda completamente ajustado en  $x = 0$  mm,  $y = 0$  mm y  $z = 0$  mm, ya que posteriormente en la simulación con el

transductor centrado en los ejes Y y Z, se le añadirá al cráneo una distancia de agua equivalente a la indicada por el usuario en el eje X. Inicialmente se empleó un tamaño del medio mayor para que al realizar la transformación no se perdiera información del cráneo.



**Fig. x32. Ejemplo en simulación del método de rotación; recorte del volumen útil.**

Finalmente, el cráneo ya está correctamente colocado para que el haz incida de forma normal sobre el punto deseado, a falta de añadir el transductor separado la distancia elegida.

### 3.6. Herramienta de rotación y traslación en 2D del cráneo.

En el apartado anterior se habla de rotaciones y traslaciones aplicadas en determinados cortes en los ejes, llamemos a estas operaciones transformación. Pues el planteamiento es realizar la transformación en el medio en 3D, pero haciéndola en capas de 2D, es decir, el medio tridimensional está compuesto de capas o matrices 2D, pues aplicando la transformación a cada una de estas capas por separado, se consigue transformar todo el medio en 3D. No obstante, este método presenta una limitación, ya que supondría realizar la transformación fijando sólo uno de los ejes del mallado, por lo que hay que aplicar dos veces el procedimiento para poder transformar el medio tanto en azimuth como en colatitud.

Para la transformación se emplea la técnica de productos matriciales mediante dos tipos de matrices: traslación y rotación.

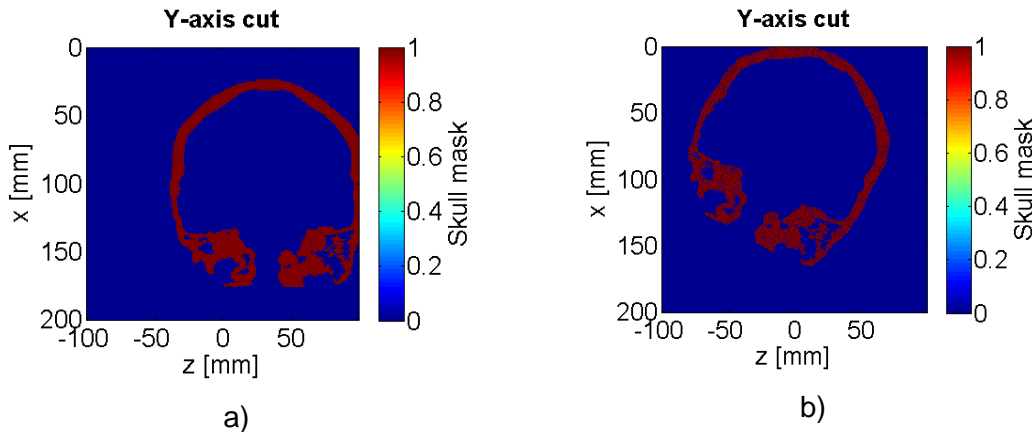
- Matriz de traslación, necesaria tanto para la operación de rotación como para colocar el punto de incidencia deseado en el eje central del transductor.

$$T = \begin{bmatrix} 1 & 0 & t_x \\ 0 & 1 & t_y \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

- Matriz de rotación, necesaria para aplicar los ángulos en dos de los ejes para colocar el cráneo de forma que el haz incida de forma normal.

$$R = \begin{bmatrix} \cos\theta & \sin\theta & 0 \\ -\sin\theta & \cos\theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Ahora se muestra un ejemplo de transformación de una de las capas en 2D. Se observa que el corte del cráneo de la **Fig. x33 b)** está rotado para que la incidencia sea normal sobre el punto deseado, y trasladado para que quede en el eje del transductor (centrado en los ejes Y y Z, y en  $x = 0$  mm).



**Fig. x33. Ejemplo de rotación y traslación de una capa en 2D: sin aplicar transformación (a) y aplicando transformación (b).**

También cabe destacar que el corte del cráneo de la **Fig. x33 b)** presenta unos huecos o puntos del mallado dónde debería haber cráneo y no hay, y esto es debido al método de rotación matricial, por lo que es necesaria una interpolación para rellenar esos huecos. En el siguiente apartado se habla detalladamente de esta interpolación.

### 3.7. Algoritmo de interpolación del cráneo tras la rotación.

Cuando se rota una capa en 2D, aparecen huecos vacíos en el espesor del cráneo, por lo que hay que realizar una interpolación de valores de velocidad del sonido y densidad. En el contexto de las imágenes (2D) es más fácil de comprender. Bien, la rotación consiste en ir cogiendo píxeles y llevarlos a otras posiciones, así la imagen se visualizará rotada. Por tanto, y siendo la imagen un medio discretizado, que no es continuo, hay píxeles que al moverlos de un sitio a otro no caen sobre posiciones discretizadas, por tanto quedan vacías.

El método de interpolación en 2D se basa en un análisis matricial elemento a elemento de cada punto del mallado en cada capa bidimensional rotada. En este caso se emplea un mallado binario, donde el 1 indica que el punto pertenece al cráneo y el 0 indica que no hay cráneo. El procedimiento es el siguiente:

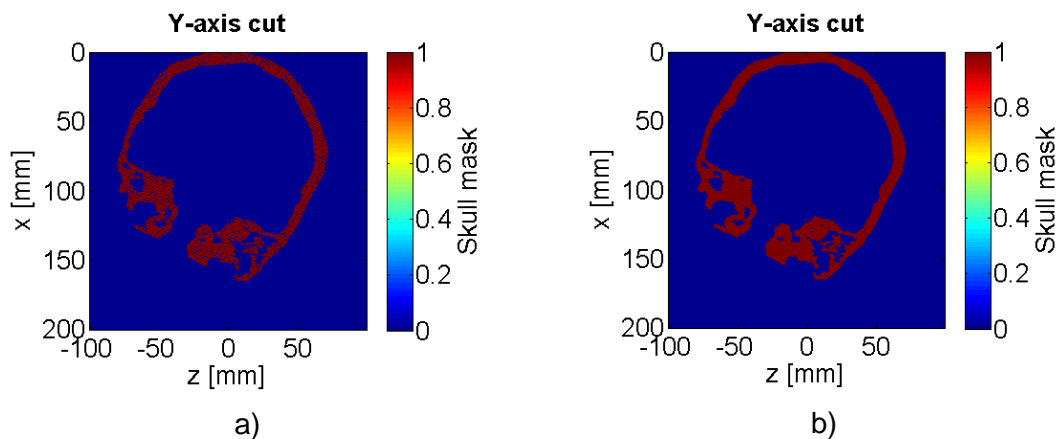
1. Se recorre cada elemento de la capa, y cuando el elemento binario es 0 (o bien no pertenece al cráneo, o bien es uno de los huecos en el cráneo debidos a la rotación) se emplea la siguiente matriz 3x3 para comenzar el análisis:

$$M = \begin{bmatrix} a & a & a \\ a & b & a \\ a & a & a \end{bmatrix}$$

Donde  $b$  indica el elemento binario 0 que puede pertenecer o no al cráneo, y  $a$  el 1 indicando los elementos adyacentes.

2. Para cada uno de los elementos adyacentes, se comprueba si en el mallado binario original son (1) o no (0) cráneo, se contabilizan los que no pertenezcan al cráneo y se denominan huecos. Entonces se establece un umbral, y si el número de huecos es menor o igual que 2:
  - 2.1. El elemento vacío sí pertenece al cráneo y se intercambia su valor binario por 1.
  - 2.2. Se calcula la media de los valores adyacentes (indicados por  $a$  en la matriz  $M$ ) tanto para la velocidad del sonido como para la densidad, y estos valores medios se asignan al elemento central  $b$  para los mallados de velocidad y densidad, respectivamente.

Así, se consigue la interpolación, y se ilustra aquí un ejemplo:



**Fig. x34. Ejemplo de interpolación de huecos en una capa en 2D: sin interpolación (a) y con interpolación (b).**

### 3.8. Método para determinar las propiedades del foco resultante.

Las propiedades del foco analizadas son ganancia del transductor en agua (ausencia de cráneo), atenuación en presencia del cráneo, y desviaciones y anchos (Full Width at Half Maximum o FWHM) axiales y laterales. Para ello, el resultado de la simulación

devuelve la presión máxima en un mallado 3D. Cada una de estas propiedades se obtiene de la siguiente manera:

- Ganancia del transductor en agua:

$$G \text{ [dB]} = 20 \log_{10} \frac{P_{max}}{P_0} \quad (14)$$

Donde  $P_{max}$  es la presión máxima en el medio acuoso y  $P_0$  es la presión inicial emitida por cada elemento del transductor.

- Atenuación en presencia del cráneo:

Cuando se obtiene el resultado al simular con cráneo, hay que obtener el punto de presión máxima del nuevo foco, pero hay que considerar que la presión máxima quizá esté dentro del hueso craneal, ya que en algunos casos se acumula mucha energía en él, por lo que hay que ignorar el cúmulo energético en el espesor del cráneo. Para ignorar la energía depositada en el cráneo, se recorta del medio un volumen en el que está contenido el foco, con un margen de error muy elevado para asegurar que el foco esté dentro, excluyendo la zona del cráneo por donde incide el haz. El usuario puede escoger este volumen dependiendo de las condiciones de contorno de cada simulación. Una vez encontrado el nuevo foco, se conoce la presión máxima y se emplea la siguiente expresión para el cálculo de la atenuación:

$$A \text{ [dB]} = 20 \log_{10} \frac{P_{max (agua)}}{P_{max (cráneo)}} \quad (15)$$

Donde  $P_{max (agua)}$  es la presión máxima en ausencia de cráneo y  $P_{max (cráneo)}$  es la presión máxima en presencia de cráneo.

- Desviaciones axiales y laterales:

Una vez se conoce la presión máxima en el medio acuoso en ausencia del cráneo, se conocen las coordenadas X, Y y Z de ese punto. También se conocen las coordenadas del máximo de presión del foco cuando hay cráneo. Entonces, se tiene lo siguiente:

$$\begin{array}{l} \text{Coordenadas máximo en agua} \longrightarrow (x_0, y_0, z_0) \text{ [mm]} \\ \text{Coordenadas máximo con cráneo} \longrightarrow (x_1, y_1, z_1) \text{ [mm]} \end{array}$$

$$\text{Desviación axial} \longrightarrow \delta_{axial} \text{ [mm]} = x_1 - x_0$$

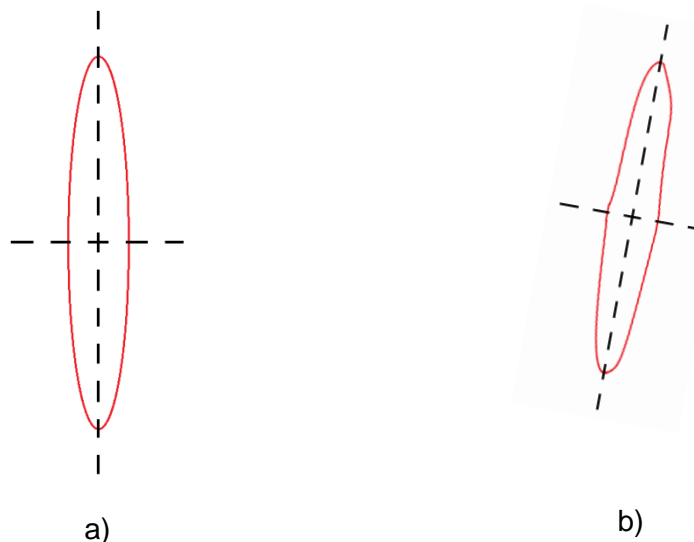
Es importante destacar que el cráneo, una vez está colocado adecuadamente para la incidencia normal, si se rotara fijando el punto de incidencia y el eje axial del transductor (eje X en la simulación) la incidencia seguiría siendo normal. Esto supone un inconveniente a la hora de analizar la desviación lateral, debido a la dependencia entre la posición final del cráneo (lo rotado que esté respecto al eje X) y las desviaciones laterales en los ejes Y y Z. Por tanto, para evitarlo, se ha optado por calcular el módulo resultante de las componentes Y y Z, pudiendo realizar así el análisis de esta propiedad del foco comparando simulaciones en diferentes zonas independientemente de la posición final del cráneo:

$$\text{Desviación lateral} \longrightarrow \delta_{lateral} \text{ [mm]} = \sqrt{(y_1 - y_0)^2 + (z_1 - z_0)^2}$$

- FWHM axial y lateral:

El foco se deforma cuando la propagación del haz es a través del cráneo debido a sus irregularidades, entonces ya no es simétrico como en el caso de propagación en sólo agua. Por ello, la obtención del FWHM axial y lateral se lleva a cabo mediante la medida directa en los mapas de presión, no se ha desarrollado ningún algoritmo para tal fin.

La idea es obtener un corte de presión bidimensional, pero pasando por el máximo del foco, luego buscar punto a punto mediante los "Datatip" en las figuras de Matlab, las caídas a -6 dB en axial y en lateral, y de ahí, obtener las distancias que ocupan los dos anchos. En agua es muy sencillo, ya que el foco es simétrico, pero en presencia de cráneo el foco se desproporciona, ya no es un elipsoide perfecto, entonces los anchos ya no se pueden obtener de forma paralela a los ejes (ver **Fig. x35**). Además, estos anchos dependerán de si el corte es en el eje Y o el eje Z debido a la desproporción del foco, por lo que el resultado válido (tanto axial como lateral) se supondrá el máximo de entre los dos cortes.



**Fig. x35. Obtención del FWHM en agua (a) y en presencia de cráneo (b).**

### 3.9. Parámetros del estudio numérico.

En este punto están definidos todos los mallados del medio tridimensional (velocidad del sonido, densidad, absorción) teniendo en cuenta la colocación del cráneo para incidencia normal, además del mallado del transductor dependiendo de las diferentes pruebas que se realizarán (circular plano con retardos temporales o curvado con o sin hueco).

Se procede finalmente con los aspectos menores pero también relevantes para poder lanzar la simulación:

- *Aumento de resolución del mallado.* Para que los resultados sean correctos y la simulación estable para la frecuencia de trabajo, es necesario trabajar con una resolución espacial mayor. En este caso, se dobla, ya que la resolución de la



tomografía computarizada original es de 1 mm, y en este estudio se trabaja a 0.5 mm. Para realizar la interpolación en 3D de los mallados, se emplea en Matlab la función **interp3** de la siguiente manera:

$$[interp\_data] = interp3(CT_{data}, 1) \quad (16)$$

Donde  $CT_{data}$  es el mallado de la velocidad del sonido o la densidad obtenidas de la CT, y el mallado al doble de resolución es  $interp\_data$ .

Así, se consigue simular con 6 elementos por longitud de onda menor en todo el medio.

- **Señal emitida.** Para analizar el efecto de cada una de las propiedades de la señal (número de ciclos, amplitud inicial...) se variaron algunas de dichas características en las pruebas iniciales en agua. Sin embargo, en las simulaciones con cráneo la señal se caracteriza por los siguientes parámetros:

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| Frecuencia (kHz)                  | 500         |
| Número de ciclos                  | 10          |
| Envolvente                        | Rectangular |
| $\Delta t$ (ns)                   | 31.6        |
| Amplitud inicial (MPa)            | 0.1         |
| Tiempo de propagación ( $\mu s$ ) | 135         |

**Tabla 4. Características de la señal emitida.**

Para obtener el tiempo de muestreo de la señal o espaciado temporal que se muestra en la **Tabla 4**, se cumple con la condición de estabilidad de Courant-Friedrichs-Lewy, definida como el cociente entre la distancia recorrida por la onda en un paso temporal y la distancia de un paso espacial (resolución espacial), fijando el valor  $CFL$  a 0.2:

$$CFL = \frac{c_0 \Delta t}{\Delta x} \quad (17)$$

Donde  $c_0$  es la velocidad del sonido mayor en el medio,  $\Delta t$  el espaciado temporal de la señal emitida y  $\Delta x$  la resolución del mallado.

- **Información obtenida de la simulación.** Para poder analizar los resultados finales, al lanzar la simulación se puede indicar que el resultado devuelto sea presión, intensidad o velocidad, y además el valor máximo, mínimo, RMS, etc. En este estudio se analiza la presión máxima, asociada a la compresión de la onda.
- **Tiempo de cómputo de la simulación.** En lugar de simular con las funciones propias de Matlab, se empleó la versión de funciones optimizadas en C++, ejecutables también desde Matlab. El tiempo que tarda en realizarse la simulación depende de varios factores:
  - Tiempo de propagación simulado. Si la onda se tiene que propagar durante más tiempo, tiene que recorrer más distancia, y por tanto, el tiempo para simular esta propagación es mayor.

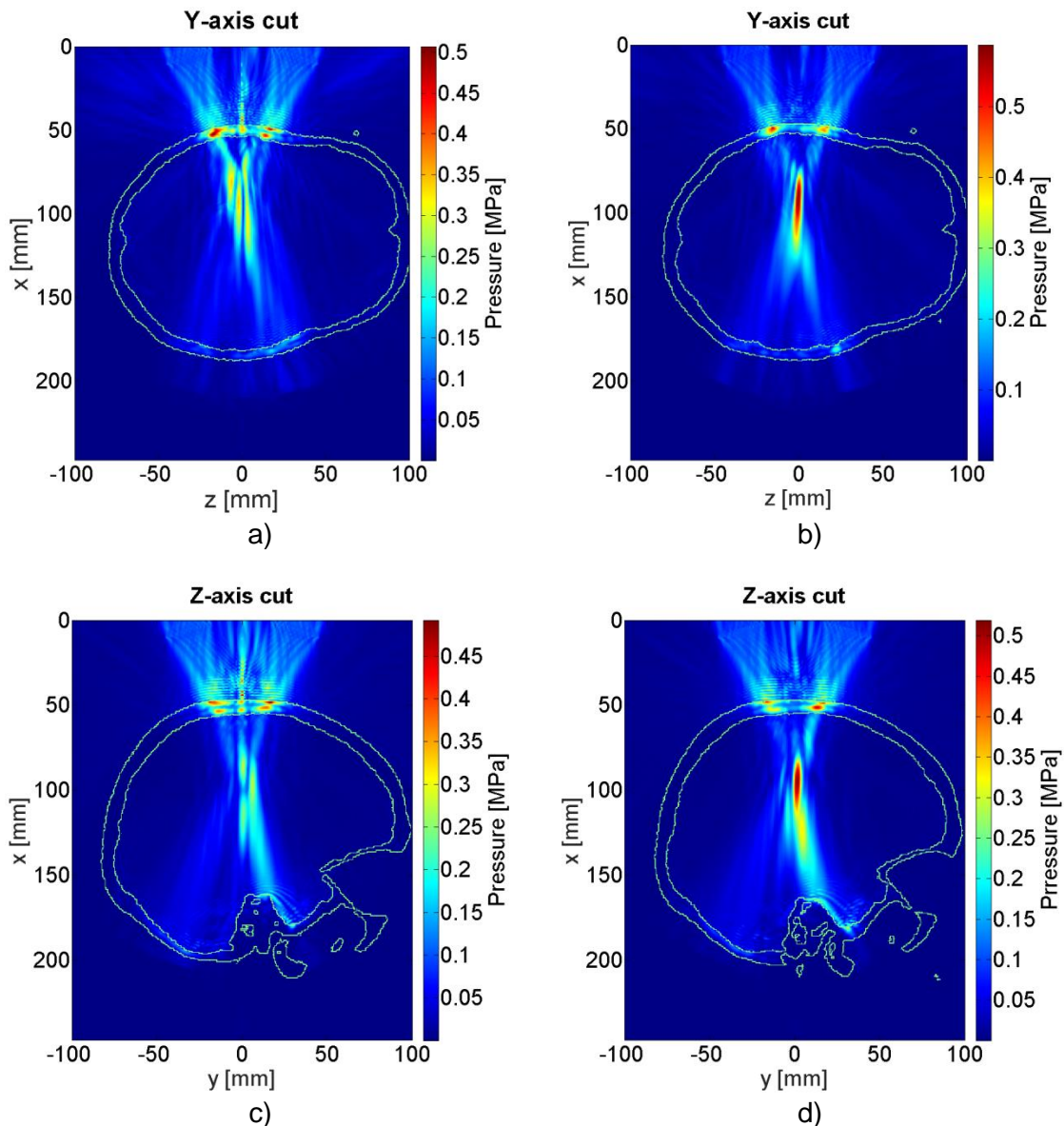
- Heterogeneidad del medio. Cuanto más heterogéneo sea el medio, más tarda la simulación en obtener los resultados. Las simulaciones con cráneo tardan más que las de agua solamente.
- Volumen del medio. A mayor volumen, mayor tiempo de simulación.
- Paso temporal de la señal emitida. Dentro de las condiciones de estabilidad, a menor paso temporal, mayor tiempo de simulación.
- Resolución del mallado. A mayor resolución, mayor tiempo de cómputo.

En promedio, el tiempo de simulación para los casos de propagación solamente en agua es de 3 horas, mientras que para los casos con cráneo es de 6 horas. Los equipos utilizados para lanzar todas las simulaciones son cuatro (tres de ellos servidores de la UPV):

- Igc-Comsol: Intel(R) Xeon(R) CPU X5680 @ 3.33GHz, sistema operativo de 64 bits, 48 GB de RAM.
- lumpa-1: Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2680 v2 @2.80GHz, sistema operativo de 64 bits, 256 GB de RAM.
- lumpa-2: Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2680 v2 @2.80GHz, sistema operativo de 64 bits, 256 GB de RAM.
- PC propio: Acer Aspire V17 Nitro VN7-791G-79JA, Inter Core i7-4720HQ 2.6GHz con Turbo Boost hasta 3.6GHz, sistema operativo de 64 bits, gráfica NVIDIA GeForce 840M, 16 GB de RAM.

## 4. Resultados.

Para obtener los resultados, y conociendo que el eje X es el de propagación del haz, se realizan cortes en los ejes Y y Z para visualizar el foco. En los casos de simulación en agua es válido cortar por el centro de estos ejes (cortar por el centro del transductor), ya que el medio es axisimétrico. Sin embargo, cuando se simula con cráneo, dado que éste desvía la posición del máximo de presión del foco respecto del eje X (el centro del transductor), se deben representar los cortes en los ejes Y y Z pero pasando por la nueva posición del máximo del campo acústico en el volumen del foco, pues de este modo se tiene una representación más fidedigna de la distribución del campo en el área focal real. A continuación se muestra la comparación:



**Fig. x36. Comparación entre cortar por el centro del transductor (a, c) y cortar por el máximo del foco (b, d); corte Y en zona temporal derecha (a, b), corte Z en zona parietal superior derecha (c, d).**

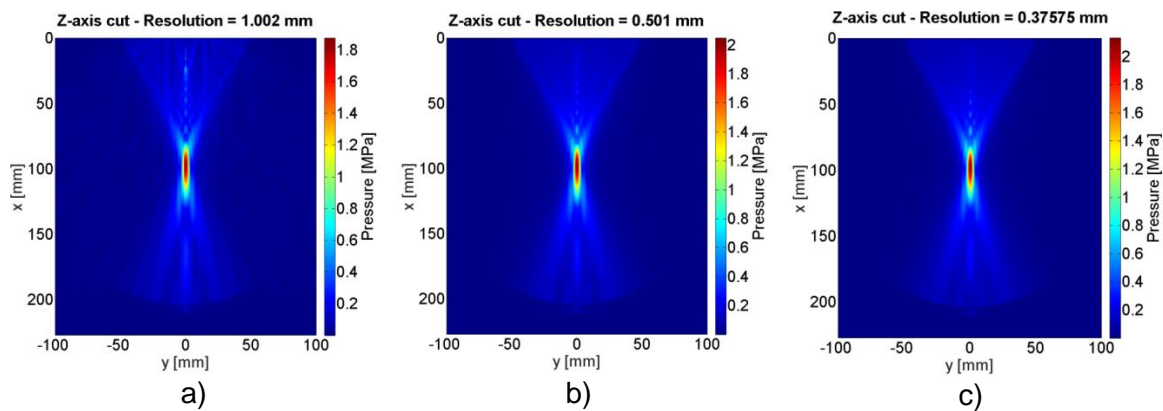
El foco se observa claramente cuando se corta por el máximo del campo acústico que lo contiene.

Todos los resultados se mostrarán cortando por el máximo del campo acústico que contiene el foco.

Los resultados de cortar por el eje Y, además de otros mapas de presión auxiliares cortando por el eje Z, se muestran en el documento Anexos.

#### 4.1. Efecto de la resolución espacial.

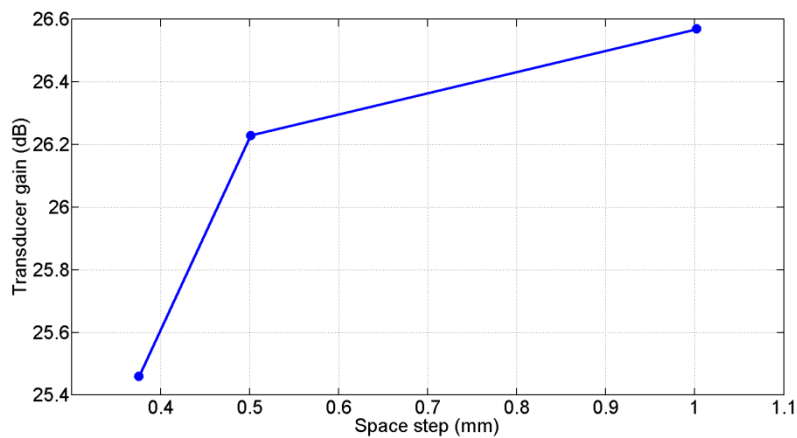
Se ha variado la resolución espacial del mallado numérico,  $\Delta x$ , para observar su influencia en la solución numérica, mostrando los casos  $\Delta x = (1.00, 0.50, 0.37)$ mm, correspondientes a 3, 6 y 8 puntos por longitud de onda. El transductor empleado es el de la **Fig. 12**.



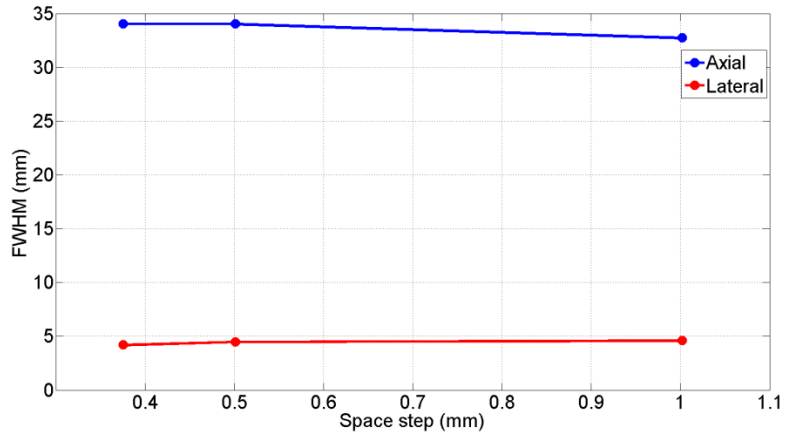
**Fig. x37. Simulación en agua; efecto de la resolución espacial.**

A simple vista, en la **Fig. x37** se observa una disminución de las ramificaciones fuera del volumen de trabajo del transductor al disminuir el paso espacial. Los lóbulos en campo cercano de la presión en el eje central del transductor también parecen variar con la resolución.

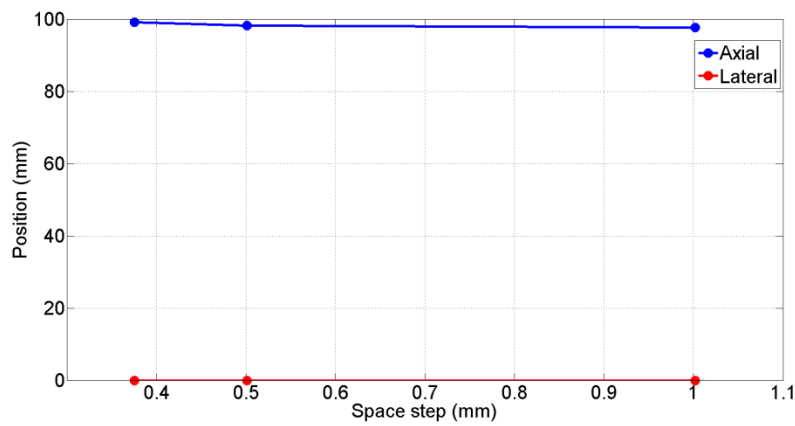
Propiedades del transductor y del foco:



a)



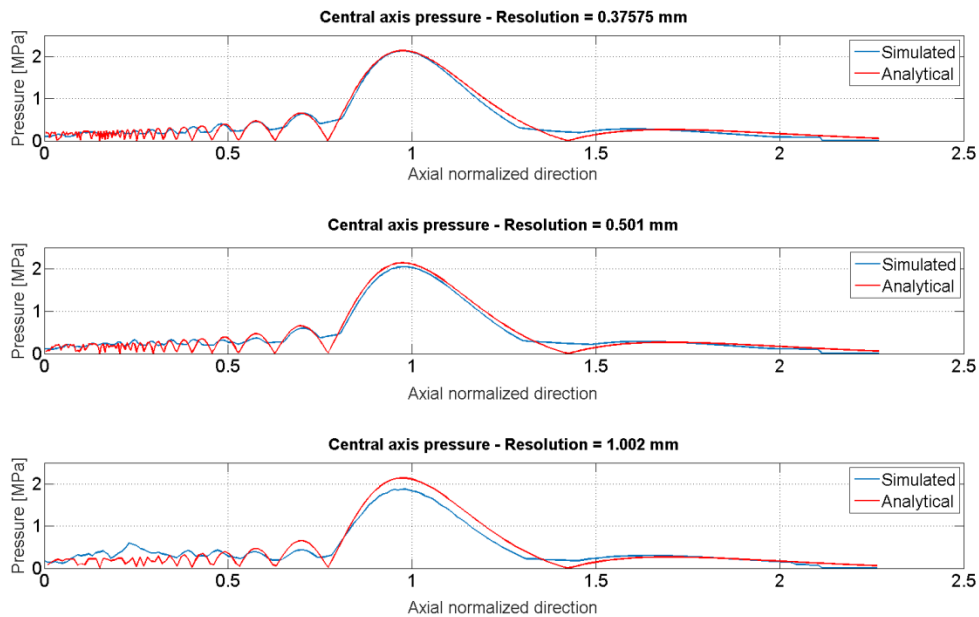
b)



c)

**Fig. x38. Propiedades del foco dependiendo de la resolución espacial; ganancia del transductor (a), FWHM o ancho del foco (b), desviación del foco (c).**

En la **Fig. x38** se puede apreciar que apenas hay variación de las propiedades del foco, observando una mayor, aunque muy pequeña variación en las propiedades axiales. Sí se observan variaciones de ganancia de en torno al 4% en función del grosor de la malla numérica.



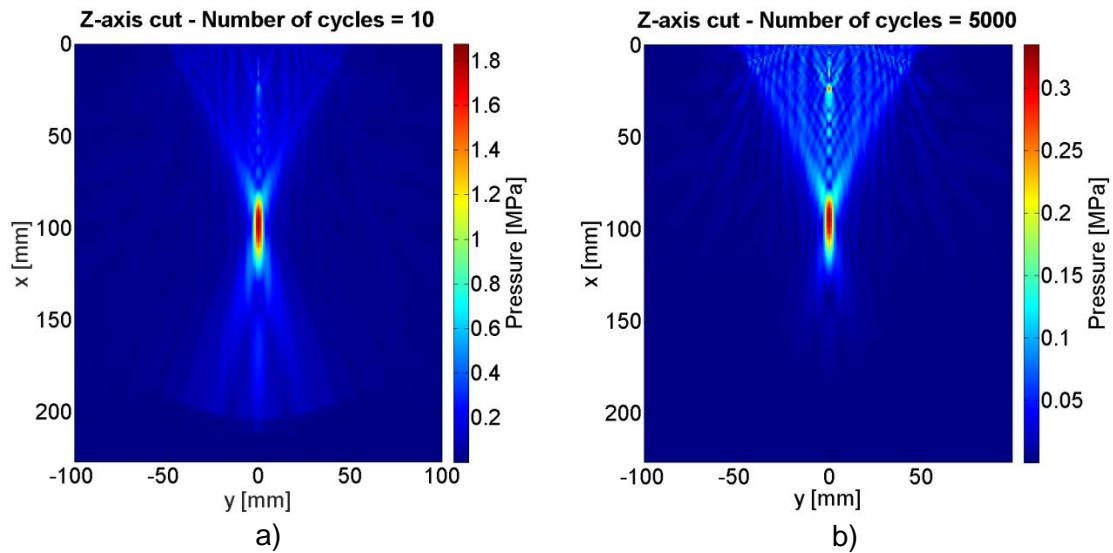
**Fig. x39. Comparación de la presión en el eje central del transductor con la expresión analítica de O'Neil en función de la resolución del mallado.**

De la **Fig. x39** se deduce que al emplear un paso espacial menor (mayor resolución del mallado) la presión en el eje central se ajusta mejor a la analítica. Por tanto, aunque el límite teórico del método *k-space* es 2 puntos por longitud de onda, emplearemos mallados de 6 puntos por longitud de onda para aumentar la precisión de la solución numérica.

## 4.2. Relación entre el número de ciclos y el tiempo de propagación de la señal emitida.

Se varía el número de ciclos de la señal emitida y se analizan las propiedades del foco, pero como se verá, hay una relación entre este número de ciclos y el tiempo de propagación de la onda. Para que el transductor simulado mantenga las propiedades del foco, si se modifica el número de ciclos de la señal habrá que modificar el tiempo de propagación, ya que el estado estacionario en el foco depende de estos dos parámetros. En este caso, se emplea una resolución de 1 mm. El transductor empleado es el de la **Fig. 12**.

En primer lugar, se fija el tiempo de propagación a 135  $\mu$ s, obteniendo:



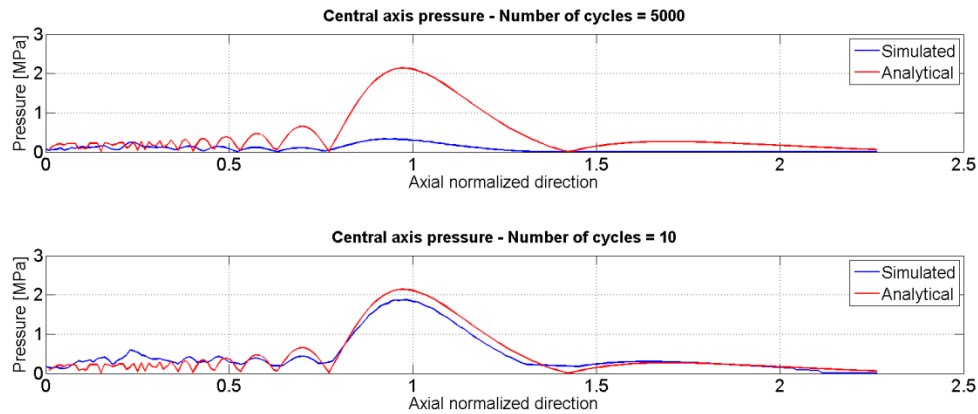
**Fig. x40.** Simulación en agua fijando el tiempo de propagación de la onda a 135  $\mu$ s y variando el número de ciclos.

En la **Fig. x40** se aprecia principalmente un decremento de amplitud máxima y mayor interferencia de señal entre el foco y el transductor al emplear 5000 ciclos. La elección de estos 5000 ciclos es una forma de asegurarse que la señal no deje de emitirse durante los 135  $\mu$ s.

Propiedades del transductor y del foco:

|   | 5000 ciclos | 10 ciclos |
|---|-------------|-----------|
| <b>Ganancia del transductor (dB)</b>  | 10.51       | 25.46     |
| <b>FWHM axial (mm)</b>  | 30.54       | 34.03     |
| <b>FWHM lateral (mm)</b>  | 5.0         | 4.2       |
| <b>Desviación axial desde el centro del transductor (mm)</b>                | 96.19       | 99.20     |
| <b>Módulo de la desviación lateral desde el centro del transductor (mm)</b> | 0           | 0         |

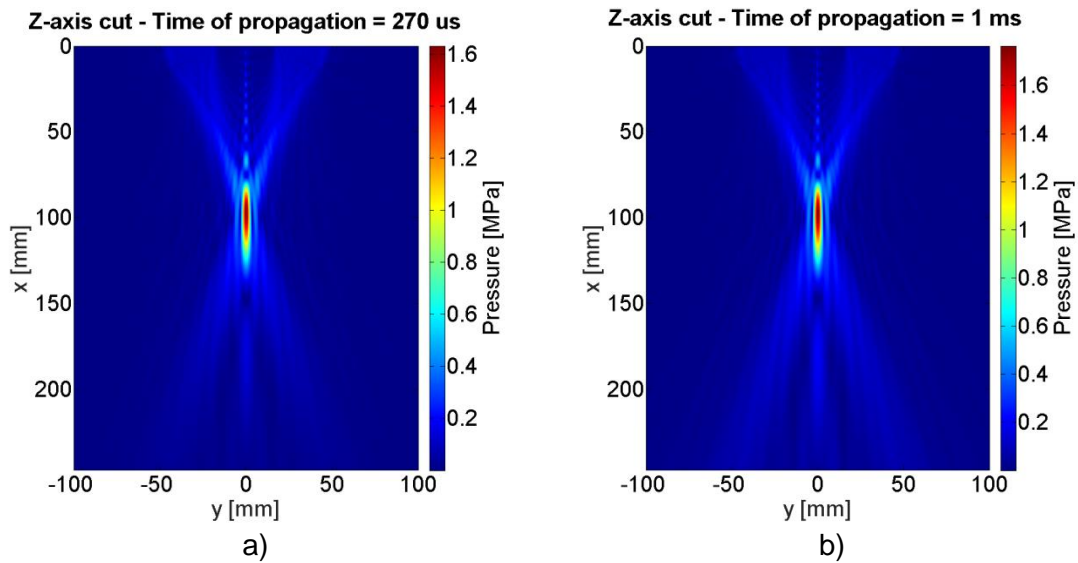
**Tabla 5.** Características del foco en función del número de ciclos de la señal emitida.



**Fig. x41. Comparación de la presión en el eje central del transductor con la expresión analítica de O'Neil en función del número de ciclos de la señal emitida.**

La presión en el eje central se ajusta mejor empleando 10 ciclos (ver **Fig. x41**).

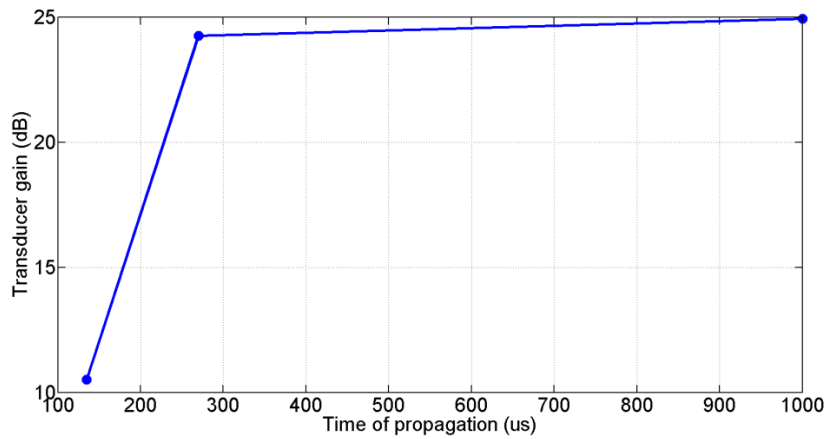
Se observa claramente una caída de la ganancia en el caso de 5000 ciclos, por lo que a continuación se fija este número de ciclos, pero variando el tiempo de propagación (aunque se emplea el transductor de la **Fig. 13**, lo cual es irrelevante en este apartado):



**Fig. x42. Simulación en agua fijando el número de ciclos a 5000 y variando el tiempo de propagación.**

Observando los resultados de la **Fig. x42**, se parecen bastante más al caso de 10 ciclos.



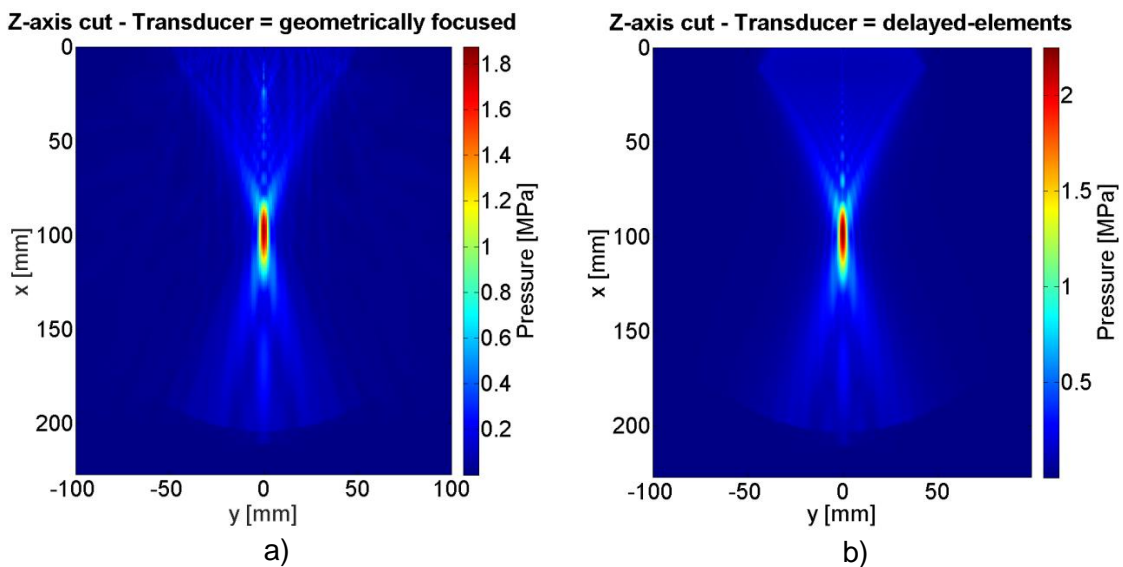


**Fig. x43. Ganancia del transductor en función del tiempo de propagación de la onda.**

En este apartado de resultados, lo que se busca es ajustar adecuadamente la ganancia simulada a la real, y para ello, se puede emplear 10 ciclos de señal emitida durante 135  $\mu$ s, o bien 5000 ciclos durante 270  $\mu$ s (la opción de 10 ciclos es la recomendada, ya que se obtienen resultados en menos tiempo) (ver **Fig. x43**).

### 4.3. Empleo de un transductor curvado focalizado o uno plano con elementos retardados.

Debido a la inicial complejidad en la definición de la sección esférica para el diseño simulado del transductor real, se valorará la posibilidad de diseño del mismo de una forma más sencilla, mediante un círculo plano focalizado empleando retardos temporales. En este caso, se emplea una resolución de 0.5 mm.



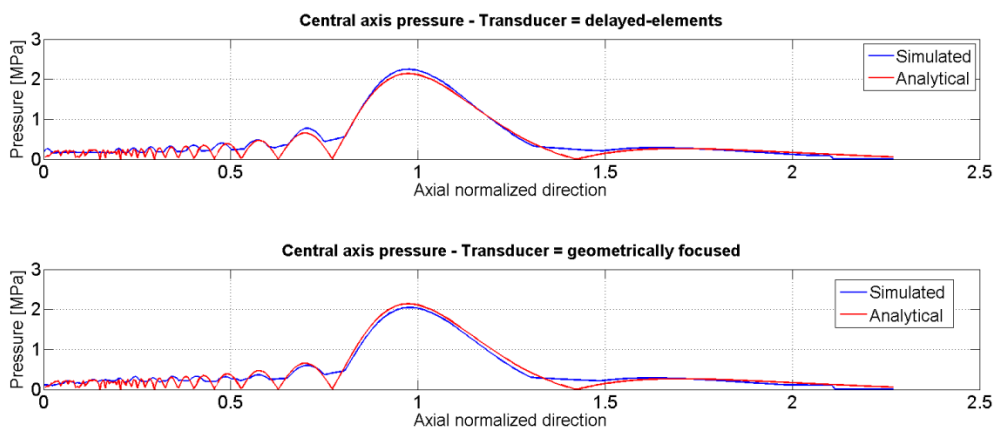
**Fig. x44. Simulación en agua con transductor focalizado geoméricamente o de forma natural (a) o con transductor plano con elementos retardados temporalmente (b).**

Se observan diferencias en la amplitud máxima y en los lóbulos de campo cercano en la presión central del transductor (ver **Fig. x44**).

|   | Transductor con elementos retardados | Transductor focalizado geoméricamente |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Ganancia del transductor (dB)</b>  | 27.04                                | 26.23                                 |
| <b>FWHM axial (mm)</b>  | 34.03                                | 34.03                                 |
| <b>FWHM lateral (mm)</b>  | 4.5                                  | 4.5                                   |
| <b>Desviación axial desde el centro del transductor (mm)</b>                | 98.20                                | 98.20                                 |
| <b>Módulo de la desviación lateral desde el centro del transductor (mm)</b> | 0                                    | 0                                     |

**Tabla 6. Características del foco en función del modo de focalización del transductor.**

La única diferencia que se aprecia en la **Tabla 6** es la diferencia (despreciable en decibelios) en la ganancia del transductor. El resto de parámetros son exactamente iguales.

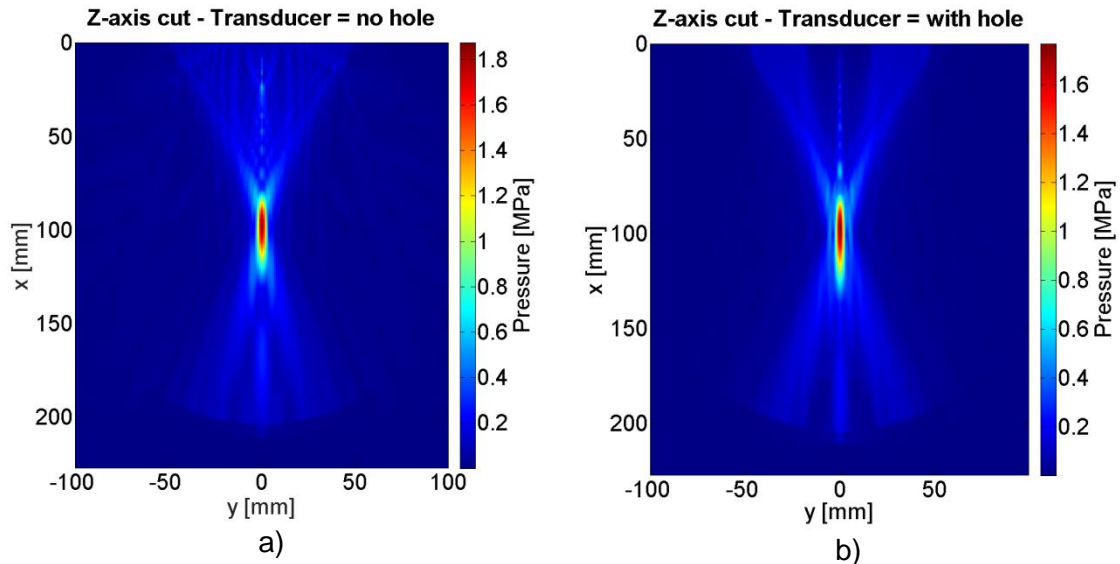


**Fig. 45. Comparación de la presión en el eje central del transductor con la expresión analítica de O'Neil en función del modo de focalización del transductor.**

Ambos transductores ofrecen casi totalmente el mismo resultado en la presión central (ver **Fig. 45**) (el transductor plano un poco por encima de la amplitud analítica; el esférico un poco por debajo).

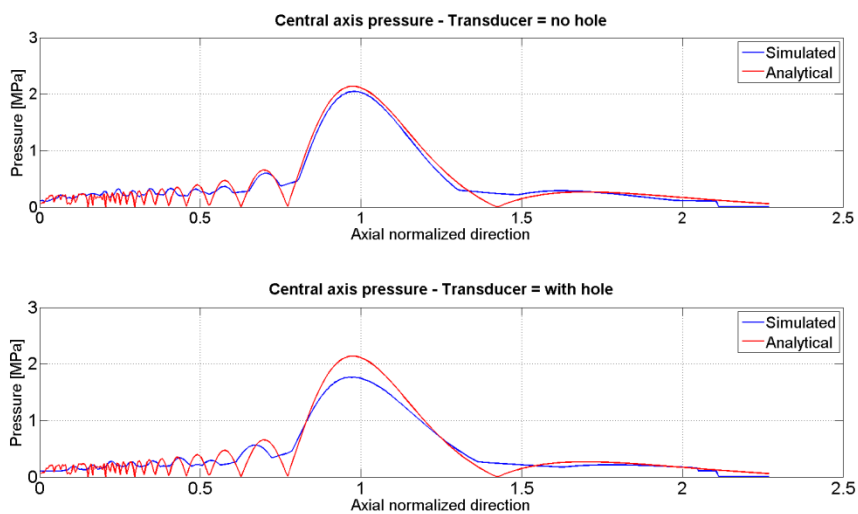
#### 4.4. Efecto del agujero central en el transductor.

El transductor real usado en estudios anteriores por la Universidad de Columbia tiene un hueco central, ya que se empleó en algún experimento de imagen y también en BBBO para registrar la cavitación, colocando un sensor en él. En este caso no se necesita recibir información, pero el hueco sigue ahí, por lo que se analizará el efecto que genera en las propiedades del foco. En este caso, se emplea una resolución de 0.5 mm.



**Fig. 46. Simulación en agua con transductor focalizado geoméricamente sin hueco (a) o con hueco (b).**

A simple vista, la ganancia es diferente, el FWHM axial es mayor con el agujero, los lóbulos en campo cercano de la presión central son más visibles sin agujero, y las ramificaciones fuera del volumen de trabajo del transductor con agujero también están más presentes (ver **Fig. 46**).



**Fig. 47. Comparación de la presión en el eje central del transductor con la expresión analítica de O'Neil en función de la presencia o ausencia del hueco.**

En la **Fig. 47**, la presión central del transductor sin agujero se ajusta mejor a la analítica.

|   | Transductor sin hueco | Transductor con hueco |
|---|-----------------------|-----------------------|
| <b>Ganancia del transductor (dB)</b>  | 26.23                 | 24.95                 |
| <b>FWHM axial (mm)</b>  | 34.03                 | 38.54                 |
| <b>FWHM lateral (mm)</b>  | 4.5                   | 4.4                   |
| <b>Desviación axial desde el centro del transductor (mm)</b>                | 98.20                 | 97.19                 |
| <b>Módulo de la desviación lateral desde el centro del transductor (mm)</b> | 0                     | 0                     |

*Tabla 7. Características del foco en función si el transductor presenta hueco o no.*

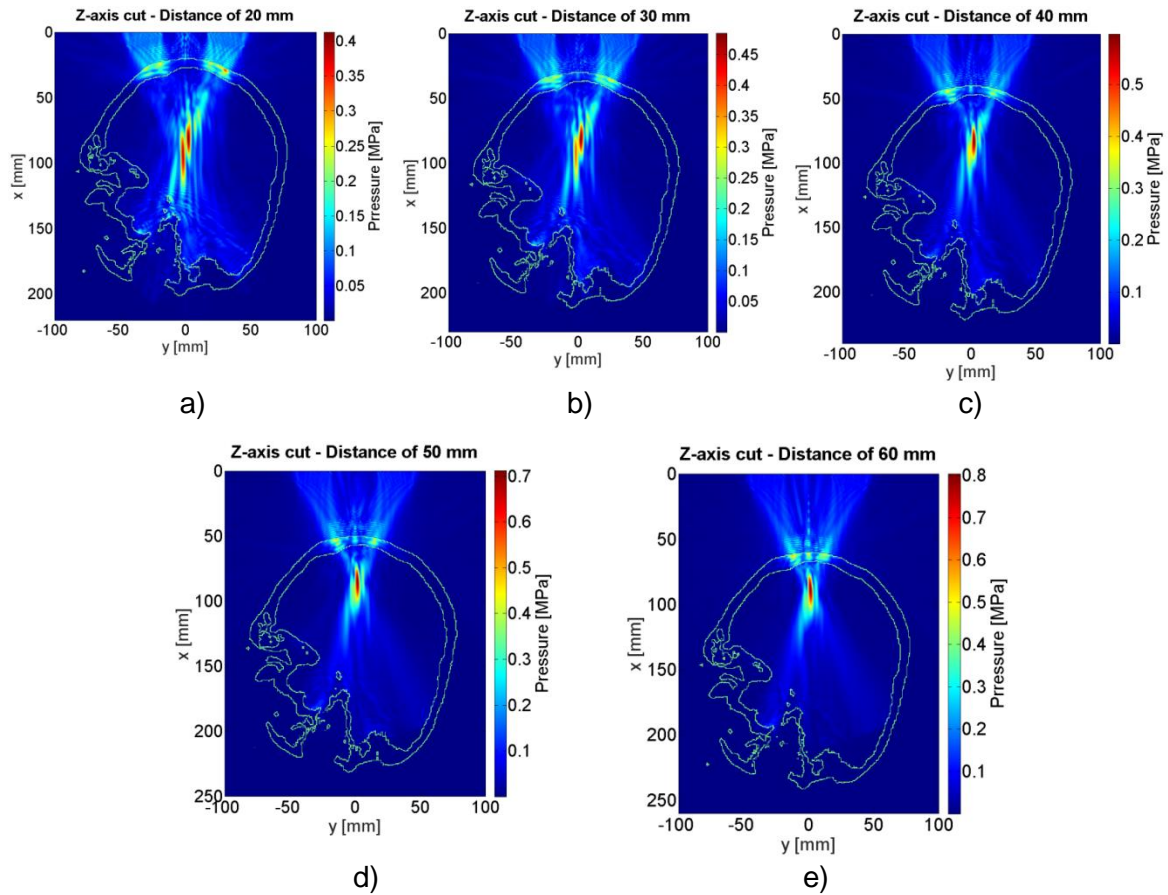
En la **Tabla 7**, al simular sin el hueco, destaca el mejor ajuste de la ganancia del transductor a la analítica ( $G = 26.49$  dB). El FWHM axial es unos 4.5 mm mayor con el transductor con la apertura central.

## 4.5. Propiedades del foco en presencia de cráneo

El transductor empleado en estas simulaciones es el de la **Fig. 13**. Debido a un compromiso entre elementos por longitud de onda y tiempo en el cómputo de los resultados, la resolución empleada es de 0.5 mm.

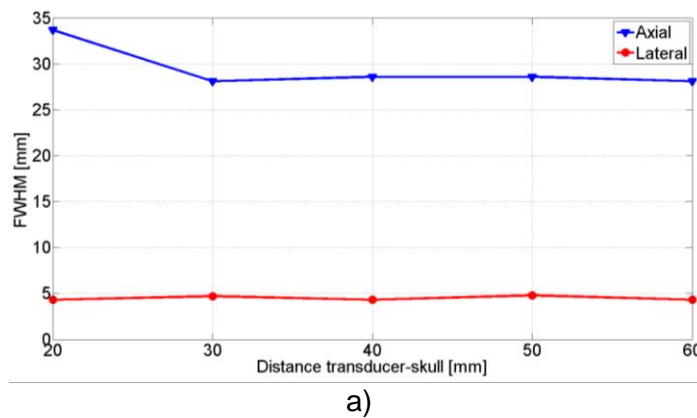
### 4.5.1. Dependiendo de la distancia de separación entre transductor y cráneo para la zona occipital.

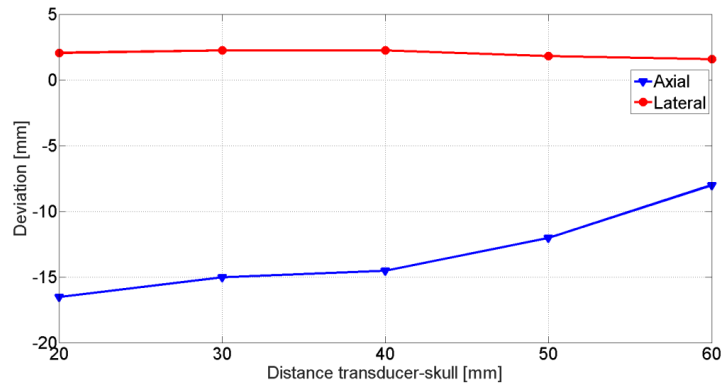
El cráneo se ha ajustado para incidencia normal en un punto de la zona central occipital, y la distancia de separación entre transductor y cráneo se ha fijado a 47 mm porque es la que ofrece el mejor compromiso entre atenuación y aberraciones del foco. Después, se ha variado esta distancia de separación a 20, 30, 40, 50 y 60 mm, moviendo el cráneo (sin rotarlo) en la dirección axial del transductor. El transductor empleado es el de la **Fig. 13**.



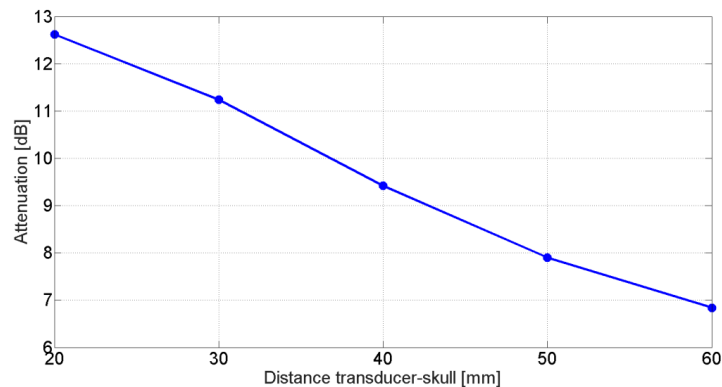
**Fig. 48. Simulación propagando a través de la zona occipital central variando la distancia de separación transductor-cráneo.**

A simple vista en la **Fig. 48**, cuando la distancia de separación es menor de 40 mm, aparecen lóbulos o focos secundarios.





b)



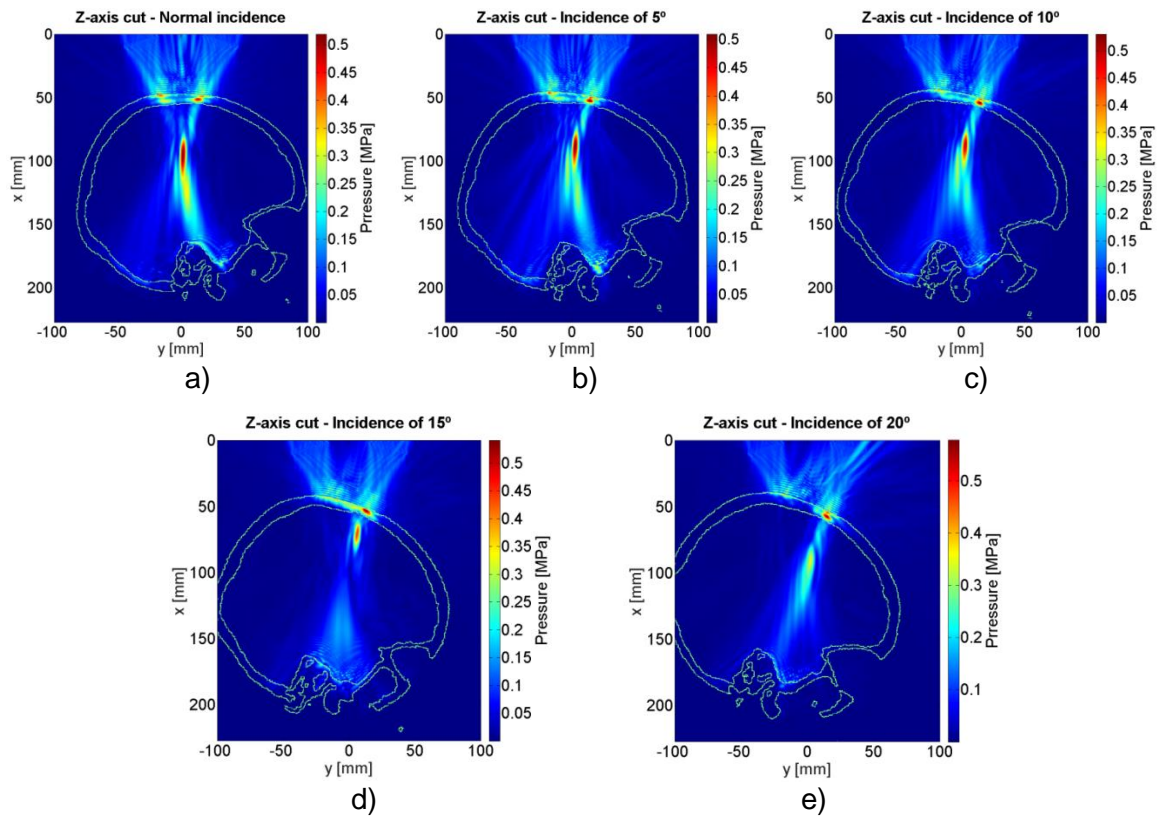
c)

**Fig. 49. Propiedades del foco dependiendo de la distancia de separación transductor-cráneo; FWHM (a), desviación del foco (b), atenuación del foco (c).**

Observando la **Fig. 49**, la principal tendencia es el decrecimiento de la atenuación del foco con la distancia de separación entre transductor y cráneo, posiblemente debido al aumento de la superficie de interacción del haz con el cráneo cuando la distancia de separación es pequeña.

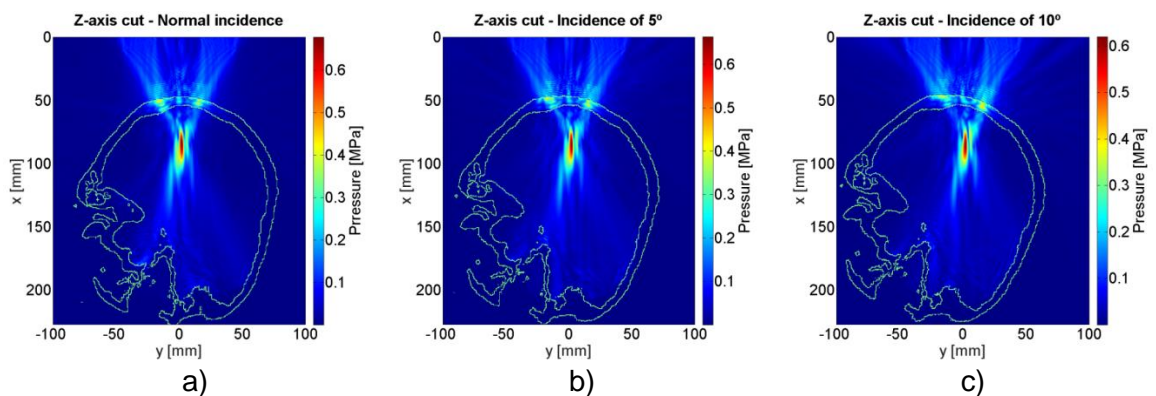
#### **4.5.2. Dependiendo del ángulo de incidencia para las zonas parietal, occipital y temporal.**

Las zonas a estudiar se han elegido sabiendo que son las más propicias para focalizar en el hipocampo, es decir, son zonas que se necesita caracterizar ya que son las empleadas en los experimentos cuando se focaliza directamente sobre el hipocampo. Sin embargo, en este apartado no se pretende focalizar el él, sino caracterizar esa superficie del cráneo dependiendo del ángulo de incidencia. Las tres zonas estudiadas son: parietal superior derecha, occipital central y temporal derecha. La distancia de separación transductor-cráneo se ha fijado a 47 mm. Después, se ha simulado para incidencia normal y ángulos de 5°, 10°, 15° y 20°. Para estas rotaciones específicas, se ha empleado como referencia el cráneo estando éste colocado para incidencia normal, y posteriormente se le ha aplicado la rotación de 5°, 10°, 15° o 20° sobre el eje Z y fijando el mismo punto de incidencia del haz sobre el cráneo, manteniendo así siempre la misma distancia de separación entre el transductor y el punto de incidencia. El transductor empleado es el de la **Fig. 13**.

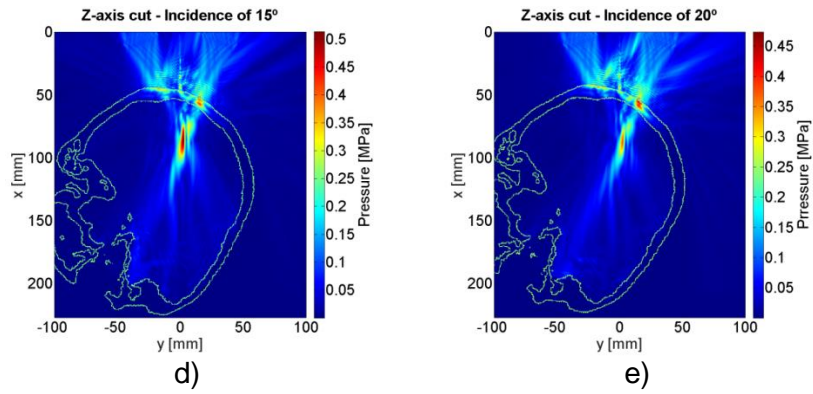


**Fig. 50. Simulación propagando a través de la zona parietal superior derecha variando el ángulo de incidencia.**

En la **Fig. 50**, cuando el ángulo de incidencia aumenta hasta 15°, se observa cómo el foco va acercándose al cráneo, alejándose en diagonal respecto al origen en el eje Y. Para un ángulo mayor de 15°, el foco desaparece de la zona cercana al cráneo, deja de seguir la tendencia en diagonal desde 0° hasta 15° y la energía aparece concentrada en otra zona más alejada del cráneo, y esta energía podría ser la de un foco secundario, ya que el principal no se ha podido formar debido a la colocación del cráneo.

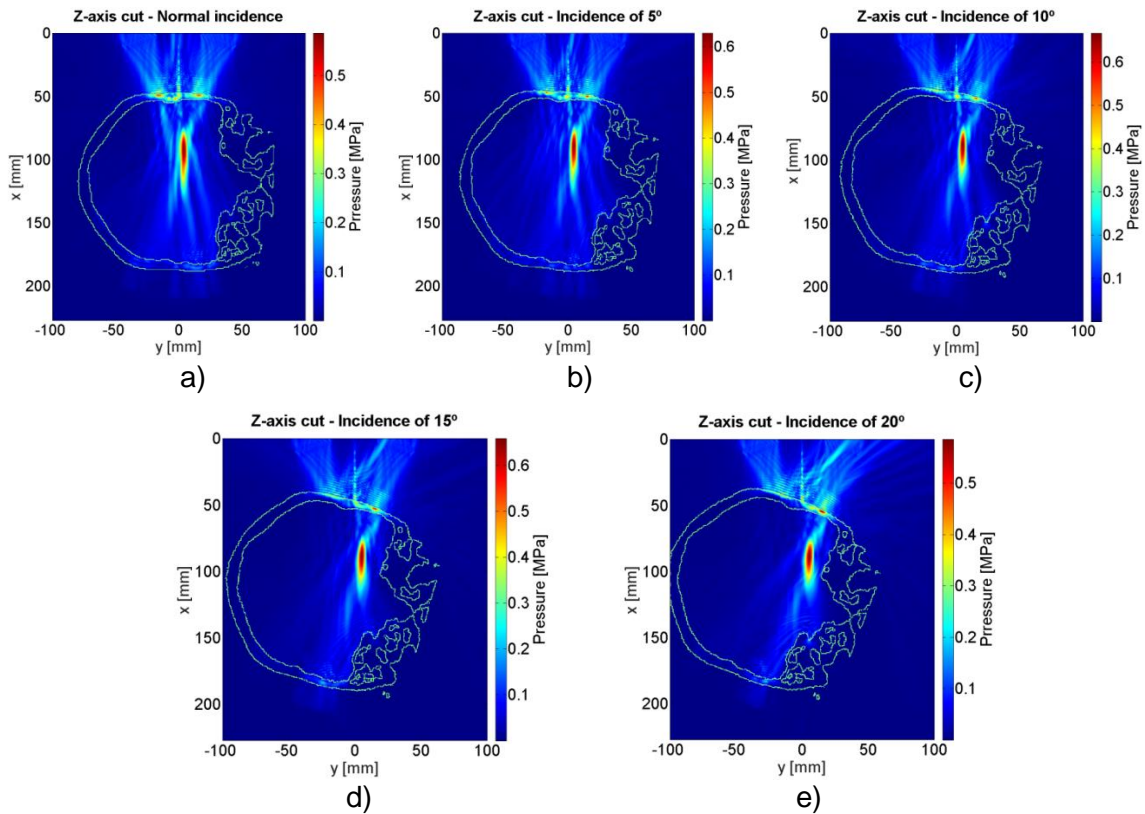






**Fig. 51. Simulación propagando a través de la zona occipital central variando el ángulo de incidencia.**

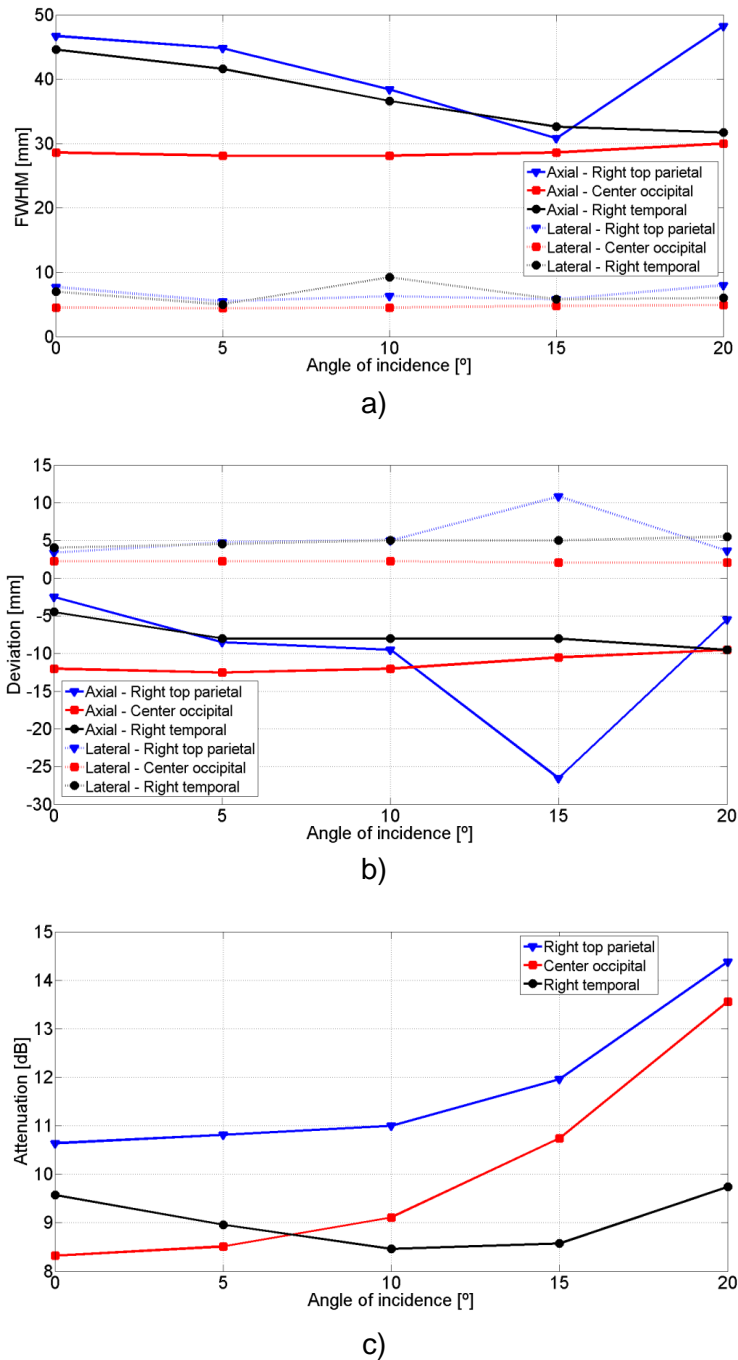
En la **Fig. 51**, no se observa ningún comportamiento destacable del foco, excepto que la amplitud máxima va decreciendo conforme aumenta el ángulo de incidencia.



**Fig. 52. Simulación propagando a través de la zona temporal derecha variando el ángulo de incidencia.**

En la **Fig. 52**, se aprecia que la amplitud máxima del foco no se obtiene para el caso de incidencia normal, seguramente debido a la geometría e irregularidades en la capa interna del cráneo. Además, conforme aumenta el ángulo de incidencia, el foco se va desplazando en la dirección positiva del eje Y.





**Fig. 53. Propiedades del foco dependiendo de la zona y del ángulo de incidencia; FWHM (a), desviación del foco (b), atenuación del foco (c).**

Como se observa en la **Fig. 53**, destaca que a mayor ángulo de incidencia mayor atenuación del foco, excepto para la zona temporal derecha debido a que su espesor es mayor en la mitad izquierda del corte. Además de ser más gruesa la zona, presenta una pequeña elevación hacia el interior del cráneo. Debido a la estabilidad de la desviación y el FWHM del foco en función del ángulo de incidencia, la incidencia a través del punto seleccionado en la zona occipital central es la que proporciona menores aberraciones en el haz. Por tanto, esta zona se presenta como la alternativa más robusta para la

focalización de haces a través del cráneo humano usando el presente dispositivo mono-elemento.

## 5. Conclusiones.

Simulaciones en ausencia del cráneo:

- Al simular con un espaciado menor entre los elementos del mallado, es decir, una mayor resolución espacial, la solución numérica para un transductor focalizado se ajusta mejor, es decir, converge, a su expresión analítica a la expresión analítica. La desviación y el FWHM del foco en la dirección axial sufren una variación máxima de unos 2 mm y la ganancia una variación del 4% en función del número de elementos de la malla por longitud de onda. Sin embargo, cuantitativamente no se observan variaciones relevantes en las propiedades laterales del foco. Por ello, aun cuando el límite teórico del método es 2 elementos por longitud de onda, es recomendable realizar la simulación del presente problema con un número no inferior a 6 elementos por longitud de onda para obtener una solución numérica precisa.
- Para simular un transductor cuya ganancia sea similar a la analítica, el número de ciclos de la señal emitida depende del tiempo de emisión o propagación de la misma. Para la frecuencia de 500 kHz, se puede configurar la señal emitida con 10 ciclos y un tiempo de emisión de 135  $\mu$ s, o bien 5000 ciclos y 270  $\mu$ s. Con la opción de 10 ciclos se obtienen resultados en menos tiempo de cómputo.
- No se observan diferencias significativas entre usar un transductor circular plano con elementos retardados temporalmente o un transductor esférico. Sólo cabe destacar, que con el primero la ganancia es 0.8 dB mayor, mientras que el resto de propiedades del foco son similares.
- Cuando el transductor es simulado teniendo en cuenta el hueco central, las propiedades laterales del foco apenas varían, mientras que las axiales lo hacen entre 1 mm (desviación) y 4.5 mm (FWHM), y la ganancia cae en 1.3 dB.

Simulaciones con presencia del cráneo:

- La refracción de las ondas de ultrasonidos propagándose a través del cráneo afectan considerablemente en la desviación axial del foco, entre -3 y 17 mm dependiendo de la zona y ángulo de incidencia y de la distancia de separación entre transductor y cráneo. Sin embargo, para ángulos de incidencia menores que  $10^\circ$  la variación es menor. A su vez, la zona de incidencia (parietal, occipital o temporal) puede variar particularmente dicha desviación del foco. Además, el desplazamiento axial aumenta cuando el transductor está más cerca del cráneo, debido a que el haz cubre un mayor volumen de interacción con el cráneo y los efectos de refracción del haz son más notables debido a la curvatura del cráneo.
- La desviación lateral del foco aporta información sobre lo axisimétrico que es el cráneo. Estos valores varían entre 2 y 5 mm y se mantienen bastante estables con el ángulo de incidencia y la distancia transductor-cráneo.
- El ancho del haz o FWHM del foco muestra una fuerte dependencia con la zona de incidencia. La occipital genera el menor FWHM axial, de 29 mm, 10

mm menor que en la propagación en agua. Esto es debido a que la refracción producida por la curvatura del cráneo focaliza fuertemente el haz.

- El FWHM lateral permanece estable entre los 5 y 9 mm, mayor que en agua unos 5.6 mm como máximo.
- Como era de esperar, la atenuación del foco aumenta con el ángulo de incidencia, debido en primer lugar a que el trayecto en el interior del cráneo es mayor y por tanto la atenuación, y en segundo lugar a que el coeficiente de transmisión muestra una dependencia inversa con el ángulo de incidencia. Además, la atenuación del foco también aumenta cuando la distancia transductor-cráneo es baja, puesto que el haz atraviesa un mayor volumen de cráneo y las aberraciones de fase en el frente de ondas son mayores.
- Aunque se aprecian diversas tendencias, las heterogeneidades e irregularidades locales del cráneo en la zona de incidencia del haz influyen fuertemente en la posición y calidad del foco. Para validar la mayoría de estas conclusiones, se realizará un mayor número de simulaciones para cada zona del cráneo, además de realizar un análisis estadístico empleando diferentes CTs de diferentes individuos.
- En futuros estudios se incorporará el análisis de otros parámetros y fenómenos, como el número de focos secundarios generados, la energía contenida en un volumen definido o la energía depositada en el cráneo al incidir el haz.

## 6. Bibliografía.

- [1] National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering.
- [2] Jorge E. Martín Cordero, Agentes Físicos Terapéuticos.
- [3] Ghanouni, P., Pauly, K. B., Elias, W. J., Henderson, J., Sheehan, J., Monteith, S., & Wintermark, M. (2015). Transcranial MR-guided focused ultrasound: a review of the technology and neuro applications. *AJR. American journal of roentgenology*, 205(1), 150.
- [4] Elias, W. J., Huss, D., Voss, T., Loomba, J., Khaled, M., Zadicario, E., ... & Druzgal, J. (2013). A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *New England Journal of Medicine*, 369(7), 640-648.
- [5] J.T. Patrick, M.N. Nolting, S.A. Goss, K.A. Dines, J.L. Clendenon, M.A. Rea, R.F. Heimburger Ultrasound and the blood-brain barrier *Adv. Exp. Med. Biol.*, 267 (1990), pp. 369-381
- [6] K. Hynynen, N. McDannold, N. Vykhodtseva, F.A. Jolesz Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits *Radiology*, 220 (2001), pp. 640-646
- [7] Noé Jiménez, *SEA Rev. Vol. 43 N° 1-2* (2011).
- [8] Hynynen, K. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 60 1209-1217 (2008).
- [9] *Rev Mex Neuroci*; 9(5) 395-405 (2008).
- [10] E. E. Konofagou and T. Deffieux, *IEEE T Ultrason. Ferr.* 57(12) 2637 - 2653 (2010).
- [11] Nuria González, *Análisis Numérico de Parámetros de Calidad en Haces Focalizados* (2010).
- [12] Silvia Adrián, *Caracterización del Campo Acústico Generado por Transductores Focalizados* (2009).
- [13] James J. Choi, Noninvasive, localized and transient brain drug delivery using focused ultrasound and microbubbles (2010).
- [14] [www.k-wave.org](http://www.k-wave.org)
- [15] B. E. Treeby, J. Jaros, A. P. Rendell, and B. T. Cox, *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 131, no. 6, pp. 4324-4336 (2012).
- [16] F. Marquet, *Physics in Medicine and Biology*, Volume 54, Number 9 (2009).
- [17] Duck FA. *Physical properties of tissue: a comprehensive reference book*. Academic Press (1990).
- [18] Cobbold RSC. *Foundations of biomedical ultrasound*. Oxford University Press (2007).