

UNIVERSIDAD POLITECNICA DE VALENCIA

ESCUELA POLITECNICA SUPERIOR DE GANDIA

Master en Ingeniería Acústica



UNIVERSIDAD
POLITECNICA
DE VALENCIA



ESCUELA POLITECNICA
SUPERIOR DE GANDIA

***Estudio paramétrico de la
propagación transcraneal de un haz
ultrasónico para la apertura de la
barrera hematoencefálica***

TESIS DE MASTER

Autor:

Pablo C. Iglesias

Directores:

D. Francisco Camarena Femenia

D Noé Jiménez González

GANDIA, 2013

Estudio paramétrico de la propagación transcraneal de un haz ultrasónico para la apertura de la barrera hematoencefálica

Autor: **Pablo C. Iglesias***

Directores: Francisco Camarena Femenía

Noé Jiménez González

*E-mail: pablotecnico@aol.es

Palabras clave: BBB opening, FUS, focal aberration, FDTD simulations

Resumen:

El principal impedimento para lograr la administración de fármacos en el interior del sistema nervioso central (SNC) es lograr que las moléculas terapéuticas atraviesen el tejido endotelial debido a la barrera hematoencefálica, la cual rechaza moléculas con una masa superior a 500 Dalton, como pueden ser los medicamentos utilizados en las investigaciones de enfermedades como el Párkinson o el Alzheimer. En los últimos años se viene desarrollando una prometedora técnica ultrasónica que consigue la disrupción de la barrera de forma localizada, transitoria, no invasiva y segura. Esta técnica combina el empleo de un haz de ultrasonidos focalizados con el uso de microburbujas para transferir los activos desde el torrente sanguíneo hasta el interior del sistema nervioso central. Sin embargo, la propagación de ondas acústicas a través de los tejidos óseos del cráneo presenta serios inconvenientes que inciden negativamente en el control de la zona bajo terapia, como la generación de aberraciones del foco acústico. En el presente trabajo, se ha modelado la propagación de las ondas acústicas mediante métodos computacionales, donde las características espaciales de los diferentes tejidos biológicos involucrados se han extraído a partir de imágenes por tomografía axial computarizada de primates (*Macaca Mulatta*). De esta manera se estudian paramétricamente los cambios en las propiedades del campo acústico en función de la incidencia del haz ultrasónico, lo que permite un mayor control de la localización en el área bajo tratamiento sometida a la terapia ultrasónica.

Abstract:

The principal impediment to drug delivery into the central nervous system (CNS) is that the endothelial tissues block the way to the molecules bigger than 500 Dalton, such as medicaments used in therapy research for Alzheimer or Parkinson diseases. In recent years, a promising ultrasound technique has been developed in order to perform the Blood-Brain Barrier (BBB) disruption in a localized, transient, noninvasive and safe way. This technique employs a focused ultrasound beam and micro-bubbles (ultrasound contrast agents) for disrupt the tight junctions of the endothelium tissue, achieving the therapeutic molecules pass to the capillary bloodstream to the CNS tissues. However, the propagation of acoustic waves through bone tissue exhibits serious drawbacks, generating focal aberrations in the focal area that adversely affect the control of the area under therapy. In the present work the acoustic propagation has been modeled by means of time-domain computational techniques, where tissue inhomogeneities have been extracted from a primate (*Macaca mulatta*) CT scans. Thus, here we present a parametric study of the focused ultrasound beam properties as a function of the beam incidence variables. This result provides better control and optimization of the targeting of the tissues treated by this technique.

I Tabla de contenido

II	INTRODUCCIÓN	4
II.I	PRÓLOGO	4
II.II	OBJETIVOS DEL PROYECTO	4
III	INTRODUCCIÓN TEÓRICA	5
III.I	LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA (BHE)	5
III.II	LOCALIZACIÓN DE LA ZONA	8
III.III	TECNOLOGÍA EMPLEADA EN EL TRATAMIENTO	9
IV	ANÁLISIS Y DESARROLLO	11
IV.I	MODELO ANALÍTICO DEL PROBLEMA FÍSICO	11
IV.i.I	<i>Modelo lineal para fluidos</i>	11
IV.II	MODELO NUMÉRICO	12
IV.ii.I	<i>Aproximación a la derivada por diferencias finitas</i>	13
IV.ii.II	<i>Condición de estabilidad</i>	14
IV.ii.III	<i>Perfectly Match Layer (PML)</i>	16
IV.ii.IV	<i>Ecuaciones de actualización</i>	16
IV.ii.V	<i>Coefficiente de atenuación del hueso</i>	18
IV.ii.VI	<i>Dispersión y atenuación del método</i>	19
IV.III	ADQUISICIÓN DE LAS TOMOGRAFÍAS AXIALES	21
IV.IV	VALIDACIÓN DEL MÉTODO NUMÉRICO	23
IV.iv.I	<i>Convergencia del método</i>	23
IV.V	OPTIMIZACIÓN DE LOS MALLADOS	24
V	RESULTADOS	27
V.I	PROPAGACIÓN EN LÁMINAS HOMOGÉNEAS	27
V.i.I	<i>Lámina plana</i>	28
V.i.II	<i>Lámina circular</i>	33
V.II	PROPAGACIÓN TRANSCRANEAL	38
VI	CONCLUSIONES	46
VII	AGRADECIMIENTOS	46
VIII	LÍNEAS FUTURAS	46
IX	PUBLICACIONES DEL TRABAJO	47
X	BIBLIOGRAFÍA	47

II INTRODUCCIÓN

II.i Prólogo

El principal impedimento para lograr la administración de fármacos en el interior del sistema nervioso central (*SNC*) es lograr que las moléculas terapéuticas atraviesen el tejido endotelial debido a la barrera hematoencefálica (*BHE*), la cual rechaza moléculas con una masa superior a 500 Dalton, como pueden ser los medicamentos utilizados en las investigaciones de enfermedades como el Párkinson o el Alzhéimer.

En los últimos años se viene desarrollando una prometedora técnica ultrasónica que consigue la disrupción de la *BHE* de forma localizada, transitoria, no invasiva y segura. Esta técnica combina el empleo de un haz de ultrasonidos focalizados con el uso de micro-burbujas para transferir los activos desde el torrente sanguíneo hasta el interior del *SNC*.

Sin embargo, la propagación de ondas acústicas a través de los tejidos óseos del cráneo presenta serios inconvenientes, lo que genera aberraciones del foco acústico, que inciden negativamente en el control de la zona bajo terapia.

En el presente trabajo se modela la propagación de las ondas acústicas mediante métodos computacionales en los que las características espaciales de los diferentes tejidos biológicos involucrados se han extraído a partir de imágenes por tomografía axial computarizada del espécimen *Macaca Mulatta*. De esta manera, se estudian paramétricamente los cambios en las propiedades del campo acústico en función de la incidencia del haz ultrasónico y de las características de la estructura ósea del primate.

Con los resultados obtenidos se pretende obtener un mayor control de la localización del foco ultrasónico en el área bajo tratamiento, y facilitar el guiado de técnicas para la apertura de la *BHE* mediante el uso de transductores focalizados monoelmento.

Este trabajo se realiza en colaboración con la Universidad de Columbia, donde tienen lugar los experimentos.

II.ii Objetivos del proyecto

Mediante el uso de simulaciones en 2D con el método de diferencias finitas en el dominio del tiempo (*FDTD*), se procederá a caracterizar la dependencia que existe entre el ángulo de incidencia de un haz de ultrasonidos respecto de las transformaciones que haya podido sufrir la onda al propagarse a través de las interfases agua-hueso-agua. A su vez, se pretende contar con una herramienta que permita hacer predicciones aproximadas de comportamientos detectados en el laboratorio, así como evaluar la relevancia de los diferentes fenómenos que tienen lugar durante la propagación: difracción, refracción, reflexiones internas, heterogeneidades.

III INTRODUCCIÓN TEÓRICA

En este apartado se verá en profundidad la zona bajo la cual se emplearán las técnicas ultrasónicas. Con el estudio de la zona podremos hacer una primera valoración de los problemas que puedan acontecer a la propagación de ondas a través de los diferentes medios.

Como se ha comentado en la introducción, el objeto del estudio es poder conocer con exactitud y precisión la posición focal del haz de ultrasonidos para proceder a la apertura de la barrera hematoencefálica (*BHE*) para facilitar las investigaciones contra el Parkinson o el Alzheimer. Los estudios acerca de estas enfermedades degenerativas del cerebro están avanzando a gran escala desde la última década. Un medicamento desarrollado por científicos del Instituto Salk para Estudios Biológicos en California (*EEUU*), conocido como J147 (año 2013), invierte los déficits de memoria y ralentiza la enfermedad de Alzheimer en ratones de edad avanzada después de un tratamiento a corto plazo. Por otro lado, en Columbia (*EEUU*), se investiga la manera de desquebrajar la *BHE* de manera localizada mediante técnicas no invasivas y con el uso de micro burbujas (año 2012).

Todos los estudios tienen en común que la *BHE* impide el paso a los agentes (benignos/malignos) que intentan penetrar en el cerebro.

III.i La barrera hematoencefálica (BHE)

La *BHE* es una estructura compleja constituida por células endoteliales de la red capilar del Sistema Nervioso Central (*SNC*). El endotelio de los capilares cerebrales se caracteriza porque cada borde celular está íntimamente unido a la célula adyacente que hace impermeable a la pared interna del capilar. Las funciones implícitas en la *BHE* son la de proteger al cerebro y el transporte selectivo de la red capilar al parénquima (tejido funcional) cerebral.

Aunque la *BHE* parece implicar total impermeabilidad, en realidad posee características de permeabilidad selectiva, constituye en sí un tipo de filtro activo que regula el flujo por medio de sus elementos estructurales y metabólicos. El endotelio capilar es la estructura que restringe el paso de las moléculas hidrofílicas al tejido nervioso. Los componentes que regulan el intercambio son los transportadores y enzimas que dejan cruzar elementos esenciales, como aminoácidos, glucosa, transferrina y sustancias neuroactivas como neuromoduladores y sus análogos, sustancias liposolubles como alcohol y esteroides [4,5,6].

En 1967, se logró ver la *BHE* a través de un microscopio electrónico, gracias a Thomas Reese y Morris Karnovsky, de la Universidad Harvard. Pudieron, además, comprobar hasta qué punto las células endoteliales se hallaban unidas entre sí. Así se pudo ver que los capilares sanguíneos llegan hasta estas células, que forman una capa firme en esta zona, mientras que en el resto del cuerpo forman una barrera más flexible.

Autorradiograma del cuerpo de un ratón a los 30 min después de la administración intravenosa de histamina marcada. El estudio muestra que esta pequeña molécula penetra fácilmente en todos los órganos del cuerpo, excepto para el cerebro o la médula espinal.



Interface between internal medicine and the brain. *Ann. Intern. Med.* 105:82–95 (1986).

Figura III.1 1 Autorradiograma del cuerpo de un ratón

Más tarde, en 2002, el alemán Rolf Dermietzel demostró que la barrera hematoencefálica tiene otros componentes, además de las células endoteliales: los pericitos y los astrocitos.

Los astrocitos están directamente asociados tanto a las neuronas como al resto del organismo, y forman la frontera entre el organismo y el *SNC*, junto con su lámina basal asociada.

Debido a que el principal constituyente de las membranas de las células son grasas, las moléculas liposolubles pueden atravesar la barrera vía transcelular. Sin embargo, existen otras vías de entrada que permiten el paso a iones y pequeñas moléculas, así como otro tipo de sustancias [7].

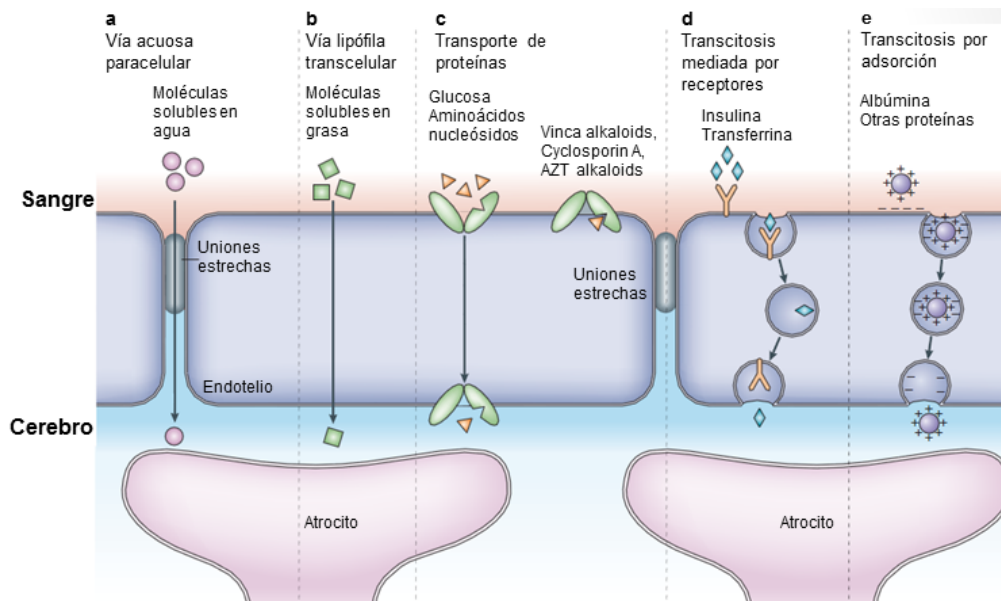


Figura III.2 Vías de entrada transcelular, [23]

Lo últimos avances en biomedicina giran en torno a la inyección de células madre para usos regenerativos del sistema neurológico [8]. Las células madre son aquellas que están especializadas en generar otras células. Por sucesivas divisiones, van dando lugar a células y más células que iniciarán el camino de la diferenciación. Casi por definición, las células madre son células indiferenciadas (aquellas que no están especializadas en llevar a cabo una determinada función), aunque están altamente especializadas en realizar su función, generar células. La desventaja de esta técnica es que resulta invasiva en el paciente.

Sin embargo, la técnica para la apertura de la *BHE* mediante haces de ultrasonido, resulta ser no invasiva, segura, y reversible [16], Figura III.3, es decir, después del tratamiento y pasado un tiempo la *BHE* vuelve a su estado natural, [11].

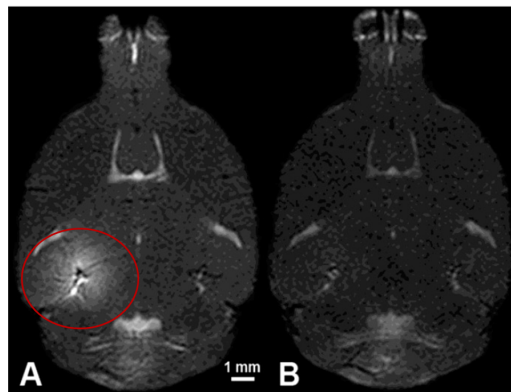


Figura III.3 Estado de la apertura de la barrera tras el tratamiento ultrasónico, [16]

A: Tras 1 hora. B: Tras 24 h.

Se puede ver cómo tras 24 h, la barrera está cerrada por completo.

Los fármacos utilizados en las investigaciones contra el Alzheimer o Parkinson, y microburbujas como agentes de contraste (UCA's), son inyectados a través del torrente sanguíneo dónde se mezclan con éste.

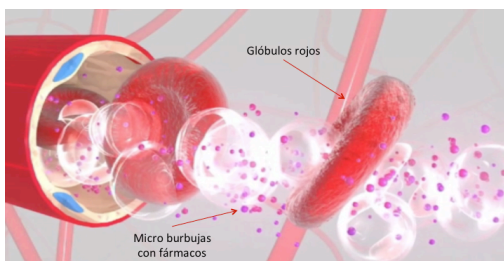


Figura III.4 Fusión de la medicina en el torrente sanguíneo

Fte: Columbia University

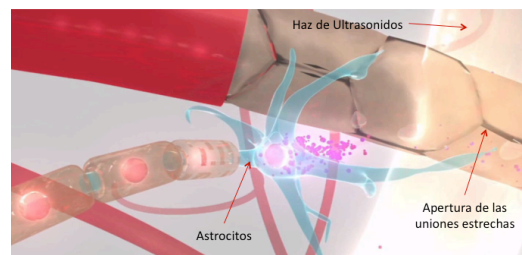


Figura III.5 Esquema de la reacción de la cavitación en la *BHE*

Fte: Columbia University

Gracias al fenómeno de la cavitación no inercial en el que las burbujas se comprimen y rarefractan sin llegar al colapso, da como resultado que las burbujas consigan imprimir una fuerza con la que se consigue abrir momentáneamente la *BHE* al desquebrajar las uniones estrechas que la forman, de esta manera se es capaz de administrar a la zona deseada la medicina necesaria.

Por otro lado, el colapso de las micro-burbujas al cambiar de estado súbitamente da como resultado una señal de banda ancha, [10, 11], a lo largo del tiempo tal y como se puede ver en la siguiente figura.

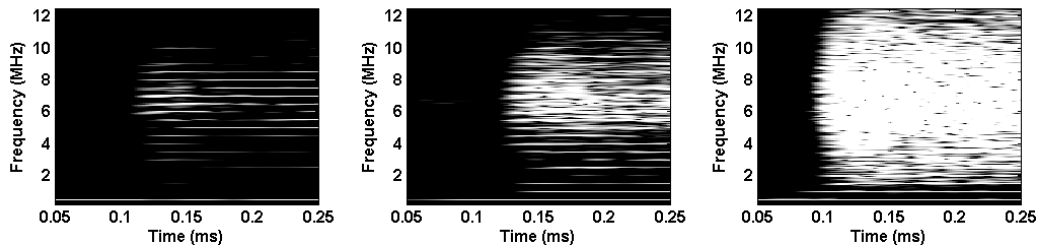


Figura III.6 Análisis tiempo-frecuencia de la actividad inercial de la cavitación, [11]

Izq: Estado inactivo. Centro: Estado activo. Drcha: Estado caótico

III.ii Localización de la zona

El objetivo se centra en aquellas zonas más implicadas en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, como son el Hipocampo, resaltado en rojo en la siguiente figura, el Putamen (azul) y el núcleo caudado (amarillo). Este último fue elegido por su papel en la vía de la dopamina, una vía gravemente alterada por la enfermedad de Parkinson, [9].

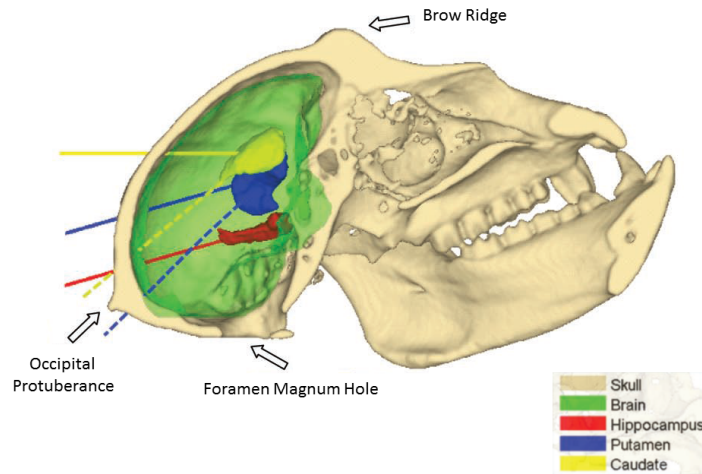


Figura III.7 Descripción de las zonas de interés en primates, [9]

	Left hippocampus	Left putamen	Left caudate
Length (mm)	18	17.5	19
Diameter (mm)	3.5	6	5.5
Depth (mm)	40	50	55

Tabla III.1 Dimensiones de las áreas objetivo en el primate Macaca Mulatta, [9]

Las longitudes de la tabla anterior determinan, en cierta manera, la posición del transductor. Por ejemplo, atacar al hipocampo supone que tengamos un haz estrecho pero largo. Para conseguir que un haz de ultrasonidos incida sobre la mayor parte del Hipocampo se ha de colocar sobre la parte anterior del cráneo del primate, el hueso Occipital.

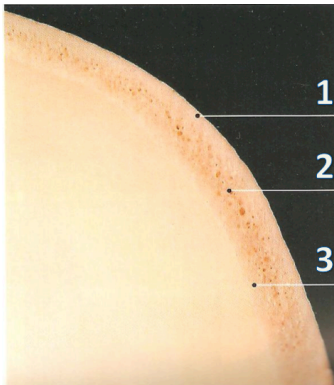


Figura III.8 Capas del hueso, [4]

- (1) Lámina externa
- (2) Lámina esponjosa
- (3) Lámina interna

La estructura ósea contiene diferentes tejidos, que pueden ser duros o blandos, [4,5]. Los huesos del cráneo son también denominados huesos planos y son aquellos en los que existen dos láminas que predominan sobre una tercera. En este caso, las láminas predominantes están cubiertas por una sustancia cortical que forma la capa más externa de los huesos y que es más densa en los bordes. Éstas están separadas por una sustancia esponjosa que se encuentra en el interior. En la figura de la izquierda se puede observar este laminado.

Por otro lado, la sustancia esponjosa se caracteriza por un tipo de tejido formado por trabéculas que contiene espacios llenos de médula, y su arquitectura y organización se corresponde con las líneas de fuerza, estudiadas por J. Wolf en 1982, [4]. En cuanto a la porosidad, el hueso cortical está en torno al 30%, mientras que la sustancia esponjosa puede llegar a un 90%.

Como se puede observar, la evaluación microscópica del hueso tiene gran diversidad de parámetros que pueden alterar la propagación de las ondas.

III.iii Tecnología empleada en el tratamiento

El dispositivo que se emplea en esta línea de investigación es un transductor monoelemento focalizado (*FUS*), que cuenta con un radio de curvatura de 90mm y una apertura de 80mm.

El Número de Fresnel del transductor se obtiene como, [1,2,3],

$$nF = \frac{a^2}{\lambda z} \tag{1}$$

Dónde a es la apertura, λ la longitud de onda y z el radio de curvatura.

Si consideramos que las frecuencias de trabajo que giran en torno a los 500 kHz,[9], propagando en agua tenemos que $nF \approx 6$.

A partir de la ecuación de O'neil, [21], podremos determinar la ganancia del transductor en el eje axial, dónde \tilde{z} son las distancias normalizadas respecto de la focal geométrica.

$$|p(\tilde{z})| = 2P_0 \left| \frac{1}{1 - \tilde{z}} \sin \left(\frac{\pi N_F}{2} \frac{1 - \tilde{z}}{\tilde{z}} \right) \right| \tag{2}$$

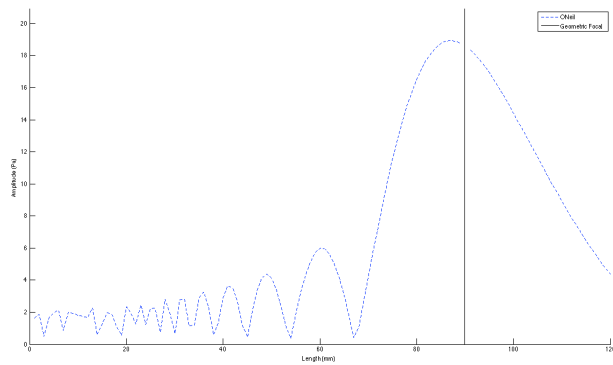


Figura III.2 Campo de presión axial teórico diferentes amplitudes en conejos,[24].

La amplitud máxima es de 18.9 Pa, cuando $P_0 = 1$; por tanto, la ganancia del transductor empleado gira en torno a 30 dB.

Para proceder a la apertura de la BHE con este tipo de transductores hemos de determinar la amplitud máxima a la que se somete la zona. La Figura III.3 muestra los resultados de aplicar la técnica a

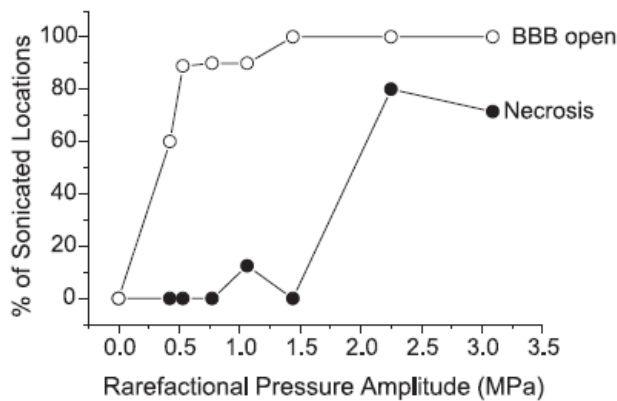


Figura III.3 Amplitudes usadas para la apertura de la BHE, [24]

Se puede observar que a partir de una amplitud de 2 MPa, el foco de ultrasonidos provoca necrosis (muerte celular) en la zona tratada. Por tanto, el rango de amplitudes óptimos para la técnica está acotado entre 0.5 y 1.5 MPa.

Post mortem, se realizaron autopsias a los conejos para determinar el estado del daño cerebral. Se analizó lo siguiente:

- A) Grado 0: no existen daños.
- B) Grado 1: Se pueden observar ciertos daños en la zona focalizada.
- C) Grado 2: zonas microscópicas con extravasación (salidas de líquido intravenoso) asociadas al daño del cerebro.
- D) Grado 3: extravasación severa, hemorragias internas, infarto.

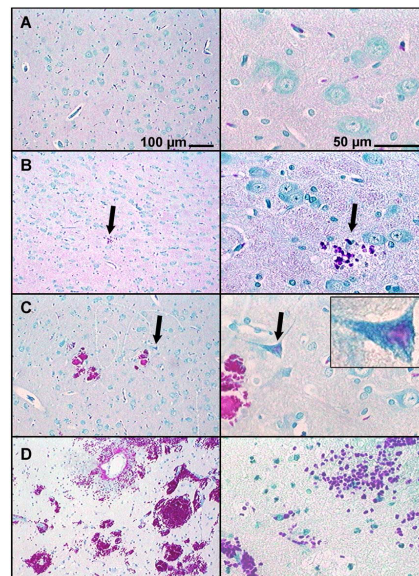


Figura III.4 Histología del cerebro de los conejos tras el tratamiento ultrasónico, [24]

IV ANÁLISIS Y DESARROLLO

IV.i Modelo analítico del problema físico

Como hemos podido ver en los apartados anteriores, la complejidad de la estructura ósea dificulta la tarea de hacer una evaluación microscópica del problema de propagación en huesos. Debido a ello, se pueden realizar ciertas aproximaciones del comportamiento mecánico del sistema óseo pasando a un sistema macroscópico del que se puede modelar la propagación a través de estos complejos medios heterogéneos mediante la homogeneización local del tejido. De esta manera, en este trabajo se modela la microestructura ósea como variaciones locales macroscópicas de velocidad de propagación, densidad y coeficiente de absorción.

La propagación en sólidos da como resultado, fundamentalmente, a 2 tipos de ondas posibles, longitudinales y transversales. Dependiendo de las condiciones de contorno del problema, podremos tener otro tipo de ondas, como ondas superficiales de Rayleigh.

Dado que en el presente trabajo el interés se centra en estudiar la propagación de las ondas longitudinales (acústicas) en el interior del cráneo, las ondas transversales se despreciarán. Ello está justificado puesto que la conversión de modo puede ser despreciable para ángulos de incidencia fluido/sólido menores de 20° es muy baja,[9], es decir toda la energía de las ondas ultrasónicas transmitidas desde el transductor hasta la superficie del cráneo se transfiere a las componentes longitudinales.

IV.i.I Modelo lineal para fluidos

A partir de la 2ª Ley de Newton, la fuerza (F) por unidad de volumen (V) debe ser igual a la velocidad de variación de la cantidad de movimiento (\vec{u}) por unidad de volumen, lo que se conoce como la ley de conservación del momento, [1,2,3] :

$$\frac{F}{V} = -\nabla P = \frac{M}{V} \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} \quad (3)$$

Donde P, es la presión.

$$\frac{M}{V} = \rho \rightarrow -\nabla P = \rho \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} \quad (4)$$

Entonces,

$$\frac{\partial \vec{u}}{\partial t} = -\frac{1}{\rho} \nabla P \quad (5)$$

Por otro lado, tenemos la conservación de masa, lo cual significa que la cantidad de movimiento total de todo sistema cerrado no puede ser cambiada y permanece constante en el tiempo [1,2,3].

$$\frac{\partial P}{\partial t} = -\rho c^2 (\vec{\nabla} \vec{u}) \quad (6)$$

En definitiva, podemos definir las ecuaciones constitutivas para un modelo de fluidos sin pérdidas como (5) y (6).

Así, considerando un medio lineal con una atenuación independiente de la frecuencia, podemos expresar las expresiones de movimiento (5) y continuidad (6) como:

$$\frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \Omega \vec{u} = -\frac{1}{\rho} \nabla P \quad (7)$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} + \Omega P = -\rho c^2 (\vec{\nabla} \vec{u}) \quad (8)$$

Donde omega es el coeficiente de atenuación.

IV.ii Modelo numérico

En este apartado se verá el método numérico numéricos empleado para la resolución de las ecuaciones constitutivas del modelo de propagación lineal con pérdidas. Para la resolución del modelo físico se empleará el método FDTD (finite Differences in Time Domain) [13,14], por lo que se aproximarán las derivadas parciales de las ecuaciones constitutivas mediante diferencias finitas centradas. Es importante señalar que la discretización de los campos de presión y velocidad se realiza al tresbolillo en espacio y tiempo, siguiente figura.

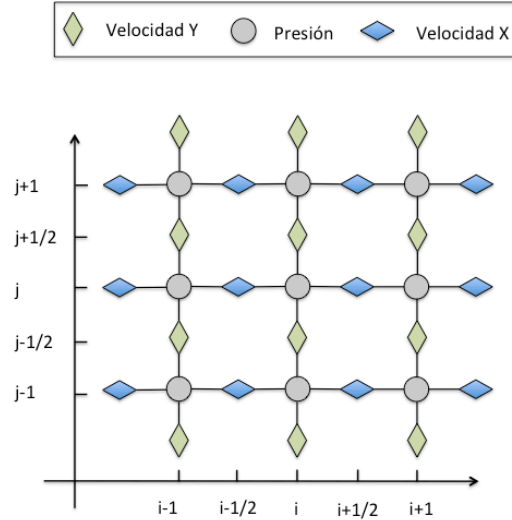


Figura IV.1 Encaje al tresbolillo de las mallas de presión y velocidad para el algoritmo iterativo

IV.ii.I Aproximación a la derivada por diferencias finitas

Considerando la expansión en serie de Taylor de una función $f(x)$ en un punto x_i hasta un punto $x_i+\Delta x$ para un mismo tiempo t_n , tenemos que, [13,14,15]:

$$f(x_i + \Delta x)|_{t_n} = f(x_i)|_{t_n} + \Delta x \cdot \frac{\partial f(x_i)}{\partial x}|_{t_n} + \frac{\Delta x^2}{2} \cdot \frac{\partial^2 f(x_i)}{\partial x^2}|_{x_i \cdot t_n} + \frac{\Delta x^3}{6} \cdot \frac{\partial^3 f(x_i)}{\partial x^3}|_{x_i \cdot t_n} \quad (9)$$

Si el sentido del desplazamiento es el contrario, $x_i-\Delta x$,

$$f(x_i - \Delta x)|_{t_n} = f(x_i)|_{t_n} - \Delta x \cdot \frac{\partial f(x_i)}{\partial x}|_{t_n} + \frac{\Delta x^2}{2} \cdot \frac{\partial^2 f(x_i)}{\partial x^2}|_{x_i \cdot t_n} - \frac{\Delta x^3}{6} \cdot \frac{\partial^3 f(x_i)}{\partial x^3}|_{x_i \cdot t_n} \quad (10)$$

Restando ambas ecuaciones,

$$f(x_i + \Delta x)|_{t_n} - f(x_i - \Delta x)|_{t_n} = 2\Delta x \cdot \frac{\partial f(x_i)}{\partial x}|_{t_n} + \frac{\Delta x^3}{3} \cdot \frac{\partial^3 f(x_i)}{\partial x^3}|_{t_n} \quad (11)$$

Dividiendo por $2\Delta x$,

$$\frac{f(x_i + \Delta x)|_{t_n} - f(x_i - \Delta x)|_{t_n}}{2\Delta x} = \frac{\partial f(x_i)}{\partial x}|_{t_n} + \frac{\Delta x^2}{2 \cdot 3} \cdot \frac{\partial^3 f(x_i)}{\partial x^3}|_{t_n} \quad (12)$$

Como se puede observar, a medida que disminuye Δx , la tercera derivada de la función se reduce por el cuadrado de la distancia, por lo que se podría desprestigiar el término [13,14,15]. El error cometido será del orden de Δx^2 , por lo que el método implementado es de orden 2.

Si tenemos en cuenta que $\Delta x = \frac{\beta}{2}$, obtendremos una aproximación a la derivada por diferencias centradas,

$$\frac{\partial f(x_i)}{\partial x} \Big|_{t_n} \approx \frac{f\left(x_i + \frac{\beta}{2}\right) \Big|_{t_n} - f\left(x_i - \frac{\beta}{2}\right) \Big|_{t_n}}{\beta} \quad (13)$$

IV.ii.II Condición de estabilidad

Para que el algoritmo iterativo implementado sea estable, se ha de cumplir la condición de Courant. Para el caso unidimensional ello implica que el número de Courant cumpla: [13,14],

$$S = \frac{c \cdot \Delta t}{\Delta h} \leq 1 \quad (14)$$

Donde Δh es el paso espacial. Esta condición es también llamada condición CFL (Courant-Friedrich-Levy), de la que se define el “magic step”, [13,14], como:

$$\Delta h = c \cdot \Delta t \quad (15)$$

El “magic step” asegura que, en cada incremento temporal, la información haya podido propagarse una celda. Es por ello que debemos definir previamente los mínimos puntos discretos por longitud de onda (*PPLO*) para asegurar que la onda se propague.

Dado un incremento espacial Δh , y una longitud de onda λ_0 , tendremos un mínimo de puntos,

$$N_{min} = \frac{\lambda_0}{\Delta h} \quad (16)$$

Directamente se puede ver la relación entre el número de puntos y el incremento espacial. A mayor número de puntos, menor incremento, lo que se traduce en un mallado superior y que equivale a tiempos de cómputo mayores.

Por otro lado, al variar el incremento espacial variamos también el incremento temporal dado que para $S=1$,

$$N_{min} = \frac{\lambda_0}{\Delta h} = \frac{\lambda_0}{c \cdot \Delta t} = \frac{1}{f \cdot \Delta t} \quad (17)$$

Con ello, podemos observar la dependencia de ambos incrementos con la frecuencia.

Como hemos comentado, tendremos diferentes velocidades de propagación en nuestro modelo numérico. Entonces, la mínima longitud de onda que es capaz de discernir el método, se corresponderá con el cociente entre la mínima velocidad de propagación existente, la máxima frecuencia de excitación y el mallado espacial caracterizado por N_{min} ,

$$N_{min} = \frac{C_{min}}{f_{max} \cdot \Delta x} = \frac{\lambda_{min}}{\Delta x} \rightarrow \lambda_{min} = \frac{C_{min}}{f_{max} \cdot N_{min}} \quad (18)$$

De este modo, dado un número de Courant máximo S hemos de calcular los incrementos temporal y espacial necesarios para garantizar:

- Estabilidad en el sistema
- Asegurar N puntos *PPLO*

Dado que nuestro problema es en 2D, la condición CLF se expresa como:

$$\Delta t < \frac{S}{c} \frac{1}{\sqrt{\left(\frac{1}{\Delta x}\right)^2 + \left(\frac{1}{\Delta y}\right)^2}} \quad (19)$$

Cuando las dimensiones de los pasos espaciales Δx y Δy coinciden, la ecuación anterior se simplifica a,

$$\Delta t < \frac{S \Delta x}{c \sqrt{2}} \quad (20)$$

Teniendo en cuenta que la resolución del problema implica diferentes medios, la onda podrá tener diferentes velocidades al atravesar distintas capas. Considerando un medio no homogéneo, las condiciones para definir los mallados son:

$$\Delta x = \frac{\lambda_{min}}{N_{min}} \quad (21)$$

$$\Delta t < \frac{S \cdot \Delta x}{C_{max} \cdot \sqrt{2}} \quad (22)$$

IV.ii.III Perfectly Match Layer (PML)

Dado que el dominio simulado presenta longitudes finitas, hemos de acotar el espacio útil de trabajo de tal manera que los contornos no produzcan reflexiones en el interior de la región de interés. Para ello, se han implementado condiciones de contorno absorbentes (absorbing boundary condition, *ABC*) [13, 14].

Introduciendo el modelo de *ABC's* propuesto por J. P. Berenger, el dominio quedaría como en la siguiente figura.

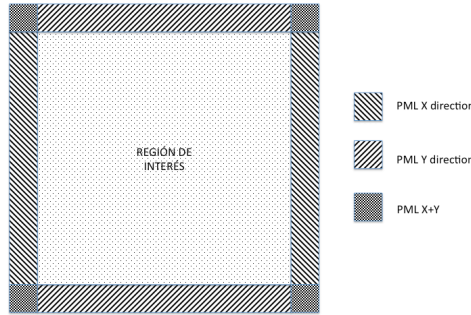


Figura IV.2 Esquema del dominio a simular. Región de interés y *PML*

Tal y como se explica en [13, 14], se implementa un coeficiente de escalado espacial (α) en las condiciones de contorno. Cuando $\alpha=1$, la onda que se propague por este medio no sufrirá ningún cambio. Sin embargo, cuando $\alpha>1$, la onda sufre una compresión espacial, [22], o lo que es lo mismo, disminuye su velocidad de propagación en la *PML*. Este coeficiente es de valor unidad en la región de interés y asciende hasta un factor 3 en la región de las *PML*. Por otro lado, el coeficiente de atenuación en las *PML* se implementa desde 0 a $2\pi f_{max}$. Ambos factores se implementan como una función continua cuadrática.

IV.ii.IV Ecuaciones de actualización

Para un sistema de coordenadas cartesianas en 2D, introduciendo el coeficiente de escalado en las *PML*, las ecuaciones constitutivas para el modelo de fluidos con pérdidas se pueden reescribir como,

$$\alpha_{ux} \frac{\partial u_x}{\partial t} + \Omega_{ux} \cdot u_x = \frac{-1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} \quad (23)$$

$$\alpha_{uy} \frac{\partial u_y}{\partial t} + \Omega_{uy} \cdot u_y = \frac{-1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial y} \quad (24)$$

$$\alpha_{px} \frac{\partial P_x}{\partial t} + \Omega_{Px} \cdot P_x = -\rho c^2 \frac{\partial u_x}{\partial x} \quad (25)$$

$$\alpha_{py} \frac{\partial P_y}{\partial t} + \Omega_{Py} \cdot P_y = -\rho c^2 \frac{\partial u_y}{\partial y} \quad (26)$$

Debido a que el algoritmo de Kane Yee (1966), en el cual se basan los modelos de FDTD, toma como valores a calcular el campo electromagnético y eléctrico, los cuales son campos vectoriales, implicaría que en acústica y debido a que el campo de presión es un escalar, la técnica FDTD no pudiera ser aplicada. Sin embargo caracterizar a la presión como un vector, a pesar de no tener sentido físico, numéricamente la suma $P_x + P_y$ coincide con la solución del campo de presión escalar, [20].

Aproximando la ecuación (23) por el método de diferencias finitas tenemos que,

$$\alpha_{ux} \left(\frac{u_x^{n+\frac{1}{2}} - u_x^{n-\frac{1}{2}}}{\Delta t} \right) + \Omega_{ux} \cdot u_x = \frac{1}{-\rho} \frac{P^{n+\frac{1}{2}} - P^{n-\frac{1}{2}}}{\Delta x} \quad (27)$$

El término, U_x , perteneciente a la posición actual, resulta de valor desconocido. Como procedemos a la actualización de la posición $n+1/2$, se puede aproximar U_x a la media aritmética entre las posiciones futura y pasada,

$$U_x \approx \frac{u_x^{n+\frac{1}{2}} + u_x^{n-\frac{1}{2}}}{2} \quad (28)$$

Entonces,

$$\alpha_{ux} \left(\frac{u_x^{n+\frac{1}{2}} - u_x^{n-\frac{1}{2}}}{\Delta t} \right) + \Omega_{ux} \cdot \left(\frac{u_x^{n+\frac{1}{2}} + u_x^{n-\frac{1}{2}}}{2} \right) = \frac{1}{-\rho} \frac{P^{n+\frac{1}{2}} - P^{n-\frac{1}{2}}}{\Delta x} \quad (29)$$

Buscando el valor de la velocidad de partícula para el instante futuro $n+1/2$,

$$\frac{u_x^{n+\frac{1}{2}} - u_x^{n-\frac{1}{2}}}{\Delta t} = \frac{-\Omega_{ux}}{\alpha_{ux}} \cdot \frac{u_x^{n+\frac{1}{2}} + u_x^{n-\frac{1}{2}}}{2} - \frac{P^{n+\frac{1}{2}} - P^{n-\frac{1}{2}}}{\rho \cdot \alpha_{ux} \cdot \Delta x}$$

$$u_x^{n+\frac{1}{2}} - u_x^{n-\frac{1}{2}} = \frac{-\Delta t \cdot \Omega_{ux}}{2 \cdot \alpha_{ux}} \cdot \left(u_x^{n+\frac{1}{2}} + u_x^{n-\frac{1}{2}} \right) - \frac{\Delta t}{\rho \cdot \alpha_{ux} \cdot \Delta x} \cdot P^{n+\frac{1}{2}} - P^{n-\frac{1}{2}}$$

$$u_x^{n+\frac{1}{2}} \cdot \left(1 + \frac{\Delta t \cdot \Omega_{ux}}{2 \cdot \alpha_{ux}}\right) = u_x^{n-\frac{1}{2}} \cdot \left(1 - \frac{\Delta t \cdot \Omega_{ux}}{2 \cdot \alpha_{ux}}\right) - \frac{\Delta t}{\rho \cdot \alpha_{ux} \cdot \Delta x} \cdot P^{n+\frac{1}{2}} - P^{n-\frac{1}{2}}$$

$$u_x^{n+\frac{1}{2}} = u_x^{n-\frac{1}{2}} \cdot \left(\frac{1 - \frac{\Delta t \cdot \Omega_{ux}}{2 \cdot \alpha_{ux}}}{1 + \frac{\Delta t \cdot \Omega_{ux}}{2 \cdot \alpha_{ux}}}\right) - \left(P^{n+\frac{1}{2}} - P^{n-\frac{1}{2}}\right) \cdot \left(\frac{\frac{\Delta t}{\rho \cdot \alpha_{ux} \cdot \Delta x}}{1 + \frac{\Delta t \cdot \Omega_{ux}}{2 \cdot \alpha_{ux}}}\right) \quad (30)$$

De esta manera determinamos los coeficientes c1, y c2 de las ecuaciones de actualización de la velocidad en el eje x,

$$c1_{Ux} = \left(\frac{1 - \frac{\Delta t \cdot \Omega_{ux}}{2 \cdot \alpha_{ux}}}{1 + \frac{\Delta t \cdot \Omega_{ux}}{2 \cdot \alpha_{ux}}}\right) \quad c2_{Ux} = \left(\frac{\frac{\Delta t}{\rho \cdot \alpha_{ux} \cdot \Delta x}}{1 + \frac{\Delta t \cdot \Omega_{ux}}{2 \cdot \alpha_{ux}}}\right)$$

(31) (32)

Del mismo modo haríamos para la otra componente de velocidad, (24).

En el caso de la ecuación de actualización de la presión (25) (26) tendríamos,

$$c1_{Px} = \left(\frac{1 - \frac{\Delta t \cdot \Omega_{ux}}{2 \cdot \alpha_{ux}}}{1 + \frac{\Delta t \cdot \Omega_{ux}}{2 \cdot \alpha_{ux}}}\right) \quad c2_{Px} = \left(\frac{\frac{\rho c^2 \Delta t}{\alpha_{ux} \cdot \Delta x}}{1 + \frac{\Delta t \cdot \Omega_{ux}}{2 \cdot \alpha_{ux}}}\right)$$

(33) (34)

IV.ii.V Coeficiente de atenuación del hueso

Teniendo en cuenta las ecuaciones (31-34), hemos de ajustar el valor de atenuación a nuestro coeficiente Ω .

Ya que se desconoce el valor de omega que provoca una atenuación de 50Np/m, se ha implementado un algoritmo de optimización. De esta manera, este algoritmo se emplea para encontrar el valor de omega que provoca una atenuación de 50Np/m a las ondas acústicas. Para ello se han programado una rutina que simula una onda plana, y que para una determinado valor de omega evalúa cual es la atenuación observada. Así, se trata de optimizar el coeficiente omega que minimiza el error entre la atenuación teórica (50Np/m) y la observada numéricamente.

El algoritmo iterativo recibe como valor de entrada el coeficiente a buscar. El modelo, resulta sencillo de explicar, supongamos que disponemos de una caja negra en la que tenemos una entrada y recibimos una salida. En la función a optimizar se simula la propagación de una onda plana a través de un recinto cerrado, similar al concepto del tubo de impedancia o tubo de

Kundt. Las características del medio donde se propaga la onda (ρ , c) se corresponden con los máximos valores de densidad y velocidad obtenidos para el primate *Macaca Mulatta*, [9]. Esta función resuelve las ecuaciones constitutivas que resumen el modelo de propagación.

Realizando un ajuste lineal de primer orden, obtenemos la pendiente de la recta que se corresponde con el valor de atenuación asociado al cráneo del primate. El resultado obtenido tras la regresión se compara con el valor teórico de atenuación, así obtendremos el error cometido en el ajuste. El algoritmo repite la secuencia hasta que el error se reduzca a un factor 10^{-12} .

Por otra parte, cabe destacar que la optimización del parámetro está intrínsecamente ligada al número mínimo de puntos *PPLO* (N_{min}). Así, para diferentes N_{min} tendremos diferentes valores de Ω , como se puede apreciar en la siguiente figura.

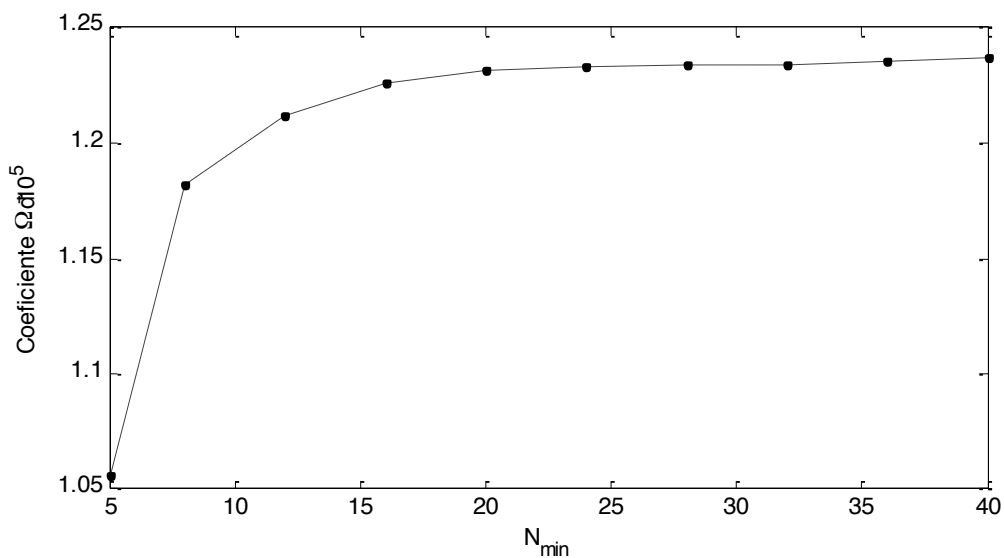


Figura IV.3 Resultados del coeficiente Ω en función de los *PPLO*

Se puede observar que, el algoritmo converge a una solución estable para el coeficiente Ω aproximadamente a partir de 20 *PPLO*.

IV.ii.VI Dispersión y atenuación del método

Dado que el modelo numérico desarrollado presenta atenuación, hemos de tener en cuenta que la onda que sufre una atenuación a menudo sufre también una dispersión, [25].

Esta relación entre dispersión y atenuación es llamada como la relación de Kramers-Kronig, a través de la cual conociendo la variación de la velocidad de propagación de un medio en función de la frecuencia podemos obtener la atenuación y viceversa, conociendo la atenuación podemos obtener la variación de la velocidad de propagación, [27].

Para comprobar la existencia de la dispersión, se ha simulado la propagación de una señal de banda ancha (Ricker) sobre un medio dispersivo como es el hueso. Recogiendo el valor de

presión obtenido tras la propagación del pulso acústico en dos puntos diferentes r_1 y r_2 separados una distancia d , obtendremos el valor de atenuación del medio como:

$$\alpha(f) = \frac{\log(|TF\{P_{r_2}\}/TF\{P_{r_1}\}|)}{d} \quad (35)$$

Así mismo, la velocidad la velocidad de fase se obtiene como:

$$c_{fase}(f) = \frac{2\pi f d}{ARG(TF\{P_{r_2}\}/TF\{P_{r_1}\})} \quad (36)$$

Dónde ARG es la fase de la transformada de Fourier de las señales.

Podemos conocer también la velocidad del paquete como:

$$c_{grupo}(f) = \frac{\partial \omega}{\partial k} \quad (37)$$

En la siguiente figura se puede ver una captura del método empleado para determinar la dispersión.

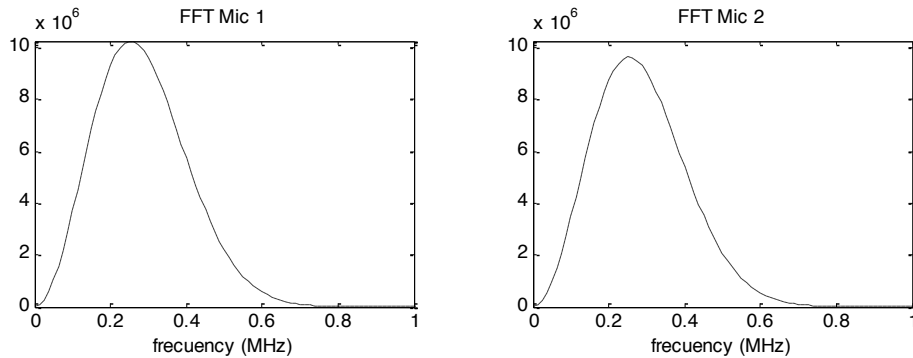


Figura IV.4 Capturas de la propagación del pulso acústico para determinar la dispersión

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente figura, en la cual se puede observar como la velocidad de fase, de grupo y el valor de atenuación son relativamente constantes a las frecuencias de trabajo (aprox=0.5 MHz).

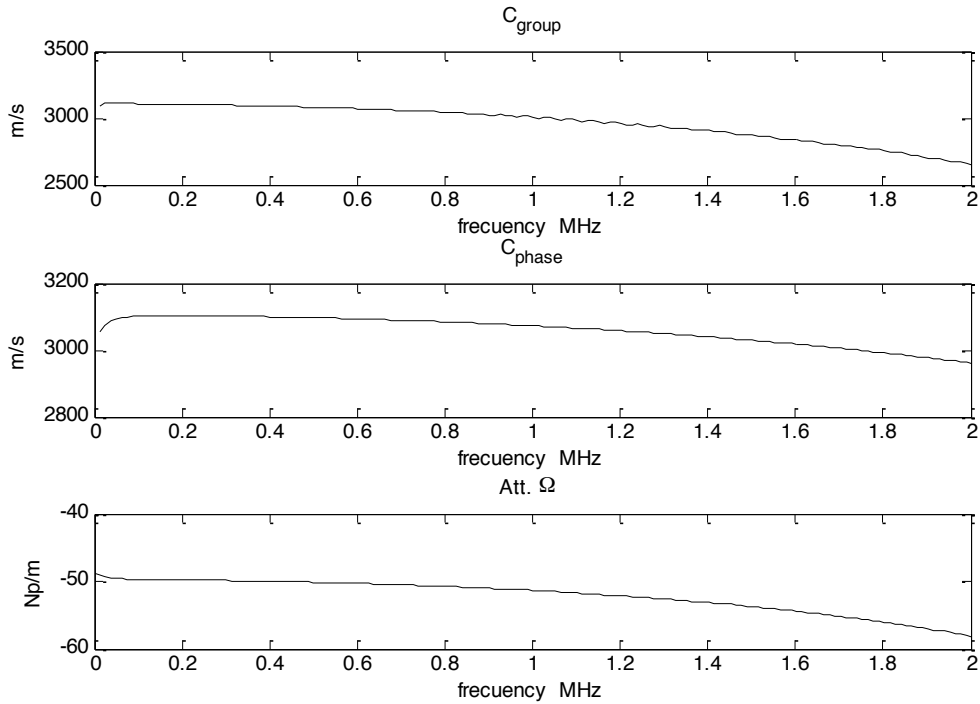


Figura IV.5 Resultados obtenidos para la dispersión y atenuación del método en función de la frecuencia

Por otro lado, de la figura anterior también podemos observar la dispersión del método numérico, la cual afecta a las componentes de velocidad y al factor de absorción. El método FDTD es un método altamente dispersivo si los puntos por longitud de onda no son suficientes. Como podemos observar, por encima de los 10 *PPLO*, es decir a la frecuencia de [1.6 MHz] la velocidad de propagación cae aproximadamente 500 m/s.

IV.iii Adquisición de las tomografías axiales

Las tomografías axiales computarizadas (*CT*) han sido realizadas con la máquina GE LightSpeed VCT 64 scanner (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) con una resolución nativa de 488 μm y sección de 625 μm .

A partir de las *CT* se deduce la densidad aparente de la estructura ósea del espécimen Macaca Mulatta.



Figura IV.6 Ejemplos de diferentes tomografías axiales computarizadas

Las características del cráneo se presentan a continuación, [9]:

	mm
Largo	145
Ancho	85
Alto	69
Espesor	2.6 ± 0.2

Tabla IV.1 Dimensiones del cráneo

Teniendo en cuenta las regiones de interés médico vistas en el apartado, hemos de seleccionar un corte horizontal representativo. La siguiente figura muestra la sección elegida para la simulación transcraneal, que se encuentra sobre la zona del hipocampo.

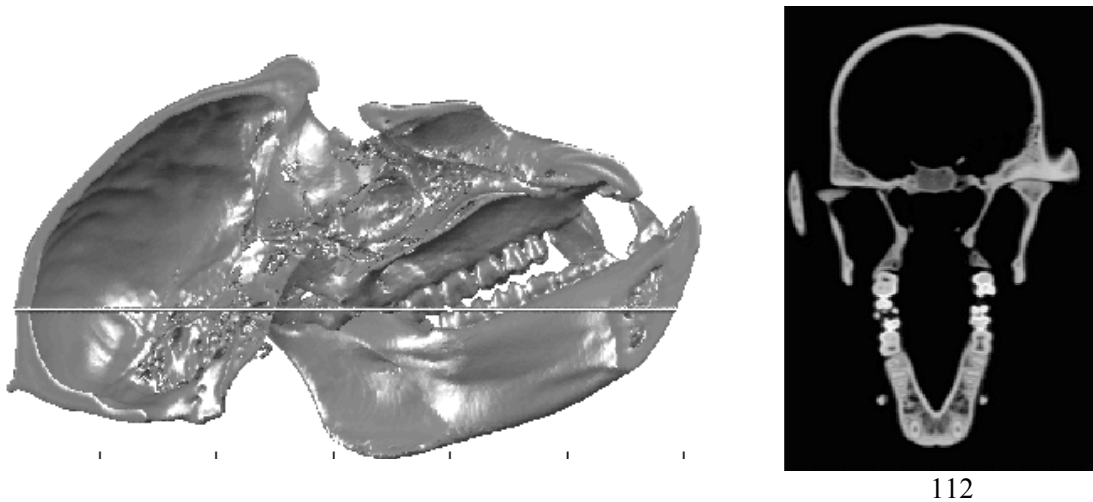


Figura IV.7 Corte elegido para la simulación transcraneal
Isosuperficie de densidad a 1200 kg/m^3

Si ρ_{CT} es la densidad aparente normalizada de las tomografías (CT), donde $0 \leq \rho_{CT} \leq 1$, entonces, dentro del cráneo tenemos que, [9],

$$\rho(x, y, z) = \rho_0 + (\rho_{max} - \rho_0) \cdot \rho_{CT}(x, y, z) \quad (38)$$

$$c(x, y, z) = c_0 + (c_{max} - c_0) \cdot \rho_{CT}(x, y, z)$$

$$\alpha(x, y, z) = \alpha_{skull}$$

Donde ρ_0 y c_0 son la densidad y velocidad del agua, ρ_{max} y c_{max} son los máximos valores de densidad y velocidad del cráneo, [9].

IV.iv Validación del método numérico

IV.iv.I Convergencia del método

Determinar la convergencia del método, nos permite evaluar la cantidad mínima de elementos *PPLO* necesarios para obtener una simulación con un error aceptable. Como ya se ha dicho, la determinación de los *PPLO*, afecta directamente al tiempo de cálculo empleado en cada simulación, por lo que aceptaremos un error relativo entre la solución analítica y la numérica menor al 1%.

Para validar el método numérico expuesto anteriormente, simulamos la propagación en un recinto cerrado en el que el medio es agua. De esta manera, y comparándolo con la ecuación que rige el comportamiento axial de transductores focalizados, expresión de O'Neil, [21], nos aseguraremos la convergencia del modelo de propagación.

Para ello, las diferentes simulaciones han sido realizadas con diferentes *PPLO*. Mostramos a continuación los *PPLO* definido en el modelo desarrollado.

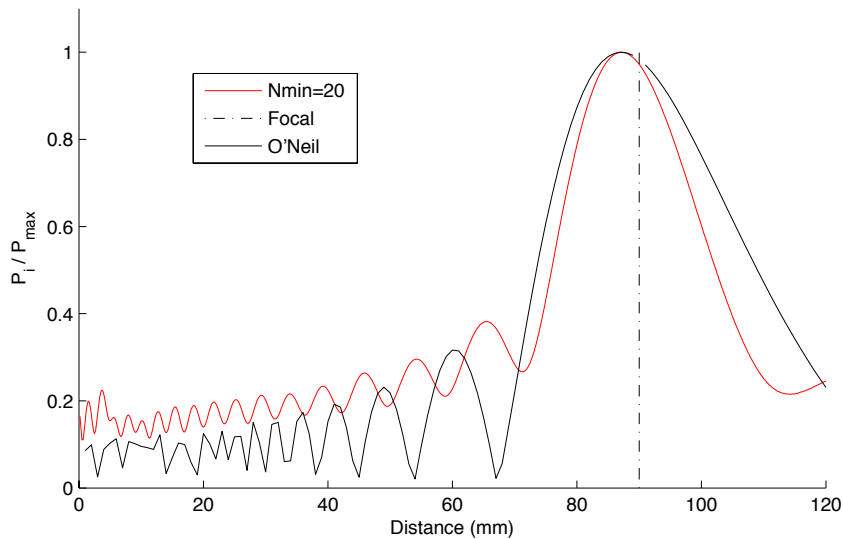


Figura IV.8 Convergencia del método numérico

Se observa que las soluciones convergen a la solución, en el foco, de la ecuación propuesta por O' Neil para 20 *PPLO*. Fuera de la zona focal las soluciones son diferentes debido a que el modelo se ha implementado para 2D mientras que la solución analítica es en 3D.

Con ello podemos validar la convergencia del método numérico, así como que los transductores focalizados pueden ser modelados bajo un sistema de coordenadas 2D. Sin embargo, no podemos afirmar que el efecto de las heterogeneidades (cráneo) también se parezcan entre 2D y 3D.

Por otro lado, también podemos contemplar en la siguiente figura los desplazamientos axiales que se producen respecto de la focal geométrica para diferentes *PPLO*.

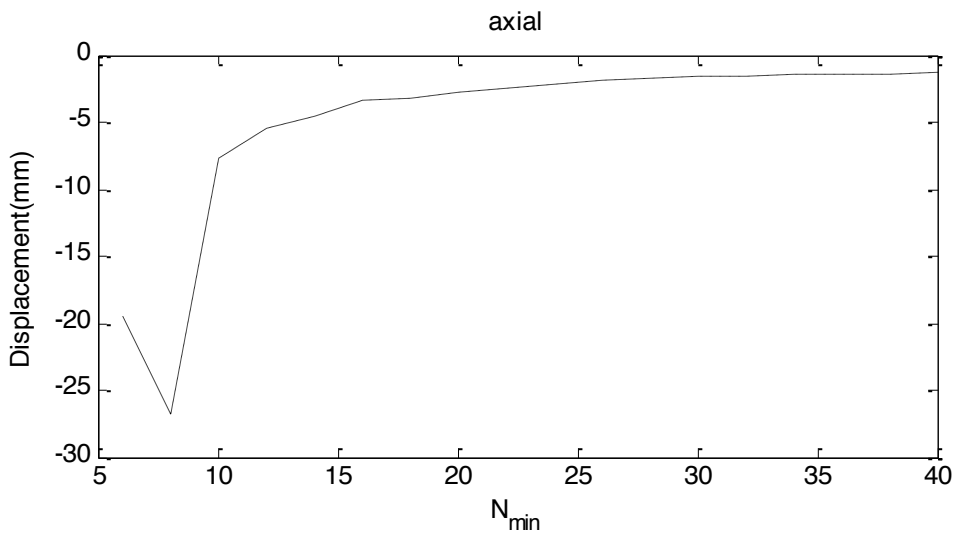


Figura IV.9 Desplazamientos axiales respecto de la focal geométrica en función de los *PPLO*

IV.v Optimización de los mallados

Como se ha ido comprobando en este documento, el tiempo de cómputo es el parámetro a optimizar por excelencia. Debido a que el problema físico que se estudia cuenta con multitud de variables, además de los parámetros de estabilidad numérica que se han expuesto anteriormente, la tarea de reducir los tiempos de cálculo se centra en la manera de computar los cálculos.

El modelo numérico desarrollado emplea las siguientes mallas:

	Descripción	n° de mallas
Presión	P_x, P_y, P	6
Velocidad de partícula	U_x, U_y	2
Características del medio	ρ, k	2
Coef. Ω	$\Omega P_x, \Omega U_x$ $\Omega P_y, \Omega U_y$	4
Coef. α	$\alpha P_x, \alpha U_x$ $\alpha P_y, \alpha U_y$	4
Máscaras del transductor	trU_x, trU_y	2
	TOTAL	20

Para un problema en 2D, en el que las longitudes del dominio son x y y , el incremento espacial es dh , las dimensiones que ha de tener cada malla son,

$$n_x = \frac{x}{dh} ; n_y = \frac{y}{dh}$$

Teniendo en que el número de *PPLO* afecta directamente a los valores de malla, tenemos que, para 28 elementos *PPLO* a 500kHz, propagando en agua ($c = 1500 \frac{m}{s}$), tenemos que, para un dominio cuadrado de 20x20 cm,

$$dh = \frac{c}{f \cdot N_{min}} \approx 0.1 \text{ mm}$$

$$n_x = n_y = \frac{x}{dh} \approx 1866$$

Por tanto, tendríamos 20 mallas con unas dimensiones de 1866x1866, cada una, haciendo cálculos iterativos.

Observando los parámetros que tiene cada matriz, vemos que algunas de ellas no tienen una dependencia temporal, por lo que se pueden excluir del algoritmo iterativo de cálculo, reduciendo así el número de operaciones notablemente. Las matrices intemporales son:

- Características del medio
- Coef. Ω
- Coef. α
- Máscaras del transductor

Es decir, 12 matrices no dependen del tiempo. De ellas, unas dependen de la región de interés y otras no, como son los Coeficientes y las PML; combinando ambas tenemos únicamente las matrices de los coeficientes. Además, en los coeficientes Ω y α , se incluye la densidad y la compresibilidad del medio ($k = \rho c^2$).

Por otro lado, la máscara del transductor hace referencia a la velocidad de partícula detrás de la carcasa del transductor ($u=0$), y es de valor unidad en el resto del dominio, por lo que estas mallas también se pueden combinar.

En resumen, las mallas que el algoritmo tendrá que calcular iterativamente son las mallas de presión y velocidad. En la siguiente captura se muestran los tiempos de simulación empleados para distintos *PPLO*. Las características del medio simulado son iguales para cada caso.

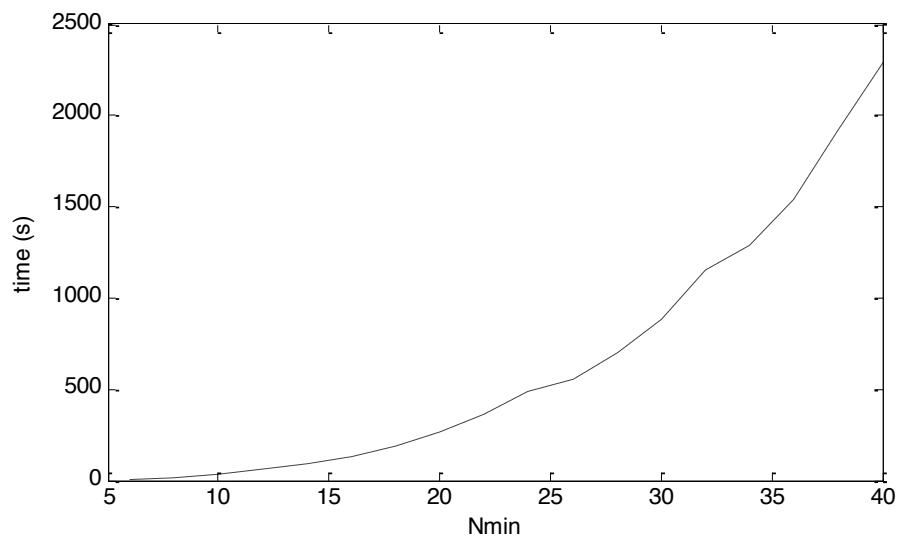


Figura IV.10 Tiempos de cálculo de las simulaciones FDTD con diferentes *PPLO* propagando en agua

V RESULTADOS

Los desplazamientos observados, se han caracterizado respecto de la focal geométrica que viene dada por el radio de curvatura del transductor. Los resultados mostrados a continuación tendrán la desviación extra de la distancia separadora del máximo de presión axial respecto de la focal geométrica. Este efecto es algo característico de transductores de focalización media. La siguiente figura se muestra un esquema de situación de los desplazamientos.

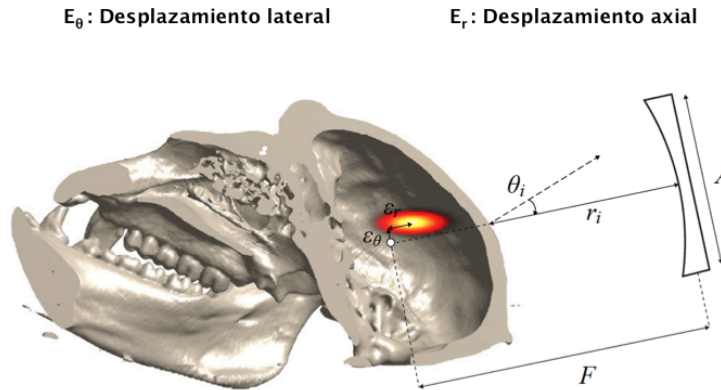


Figura V.1 Esquema de caracterización de los desplazamientos

V.i Propagación en láminas homogéneas

En los modelos expuestos a continuación se han tratado de simplificar las variables que pueden generar aberraciones en el foco. Con ello se pretende comprender la contribución de cada variable por separado al desplazamiento de la zona focalizada con haces ultrasónicos.

La siguiente tabla muestra los parámetros más relevantes del modelo numérico empleado en la simulación.

Nmin	20
Número de Courant máximo	0.9
dh(μm)	150
dt (μs)	~0.04
Ángulos de incidencia (°)	[0 – 40]

Tabla V.1 Datos de la simulación de propagación multicapa

Los valores de densidad (ρ_h) y velocidad de propagación (c_h) se han extraído de las zonas de mayor interés del cráneo del primate. Sus valores se muestran en la siguiente tabla.

ρ_h (kg/m ³)	1821
c_h (m/s)	~2600
Atenuación (10 ⁵)	~1.24 ≡ 50 Np/m , [9]

Tabla V.2 Datos de la lámina simulada

A continuación se muestra un esquema de situación del dominio.

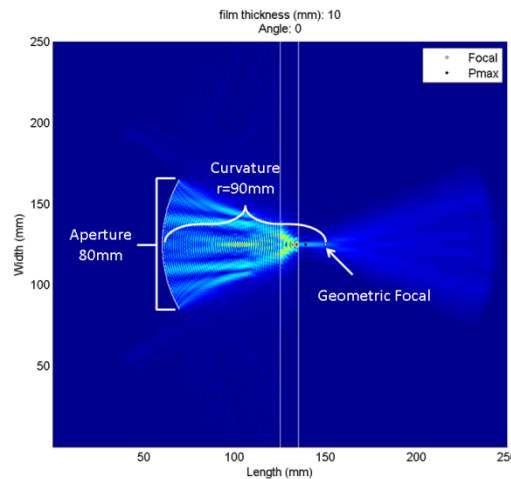


Figura V.2 Esquema de situación del dominio simulado. Transductor incidiendo a 0^0

Datos del Transductor	
radio curvatura (mm)	90
apertura (mm)	80
Posición Focal	x(mm): 150 y(mm): 125

V.i.I Lámina plana

Empezamos por el modelo más sencillo de propagación, en el que consideramos láminas planas, en las que los espesores tienen una relación con la longitud de onda λ_l , tal y como se recoge en la siguiente tabla.

ϵ (mm)	Relación	ϵ (mm)	Relación	ϵ (mm)	Relación	ϵ (mm)	Relación
1.3	$\frac{1}{4}\lambda_l$	2.6	$\frac{1}{2}\lambda_l$	3.9	$\frac{3}{4}\lambda_l$	5.2	λ_l
6.5	$\frac{5}{4}\lambda_l$	7.8	$\frac{3}{2}\lambda_l$	9.1	$\frac{7}{4}\lambda_l$	10.4	$2\lambda_l$

Tabla V.3 Relaciones de los espesores con λ . 8 medidas

Como la velocidad de partícula asociada a la carcasa del transductor es nula, debemos de tener en cuenta que la onda, tras reflejarse en la lámina, vuelve a producir un nuevo frente de onda que se sumará al que ya había. Debido a ello, también se ha decidido estudiar la contribución del campo reflejado sobre la zona de interés. Por lo que se realizaron dos simulaciones del mismo caso, pero con diferentes tiempos de propagación.

Para el primer caso, tenemos una focalización en la zona de interés, pero sólo con la contribución del primer frente de onda. El tiempo de propagación es de $100\mu s$. Se muestran los resultados a continuación.

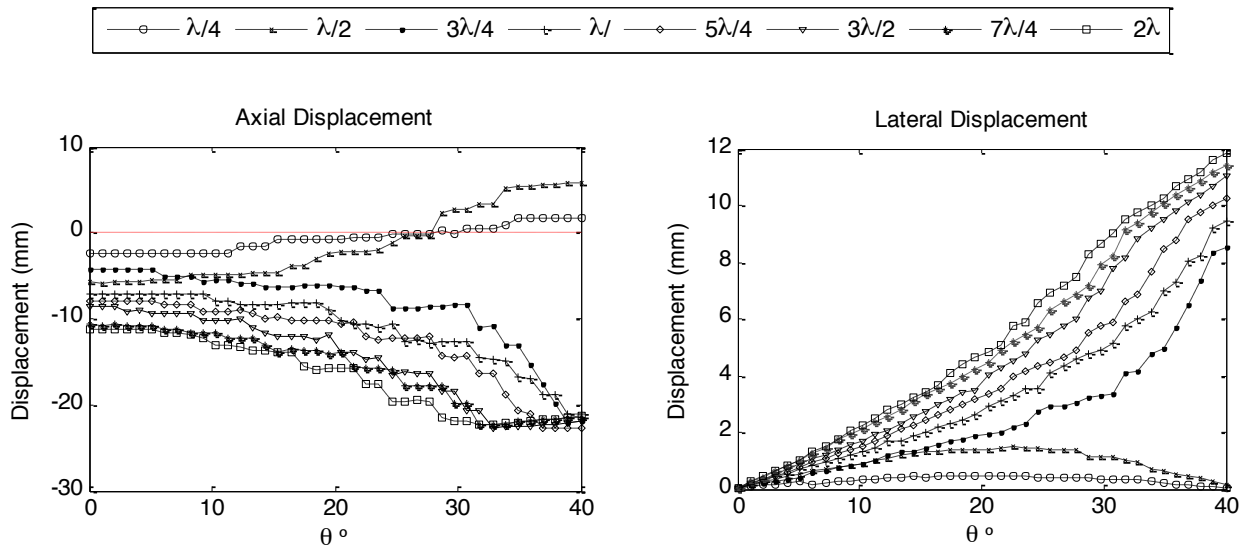


Figura V.3 Desplazamiento de la focal para una lámina plana con un tiempo de propagación de 100µs (axial y lateral)

De las figuras anteriores se puede observar que, el espesor asociado a $\lambda/4$ es el que presenta menores desplazamientos, tanto axiales, como laterales.

En la segunda ocasión, tenemos la contribución del campo directo + reflejado, el tiempo de propagación es de 200µs. Mostramos los resultados en las siguientes figuras.

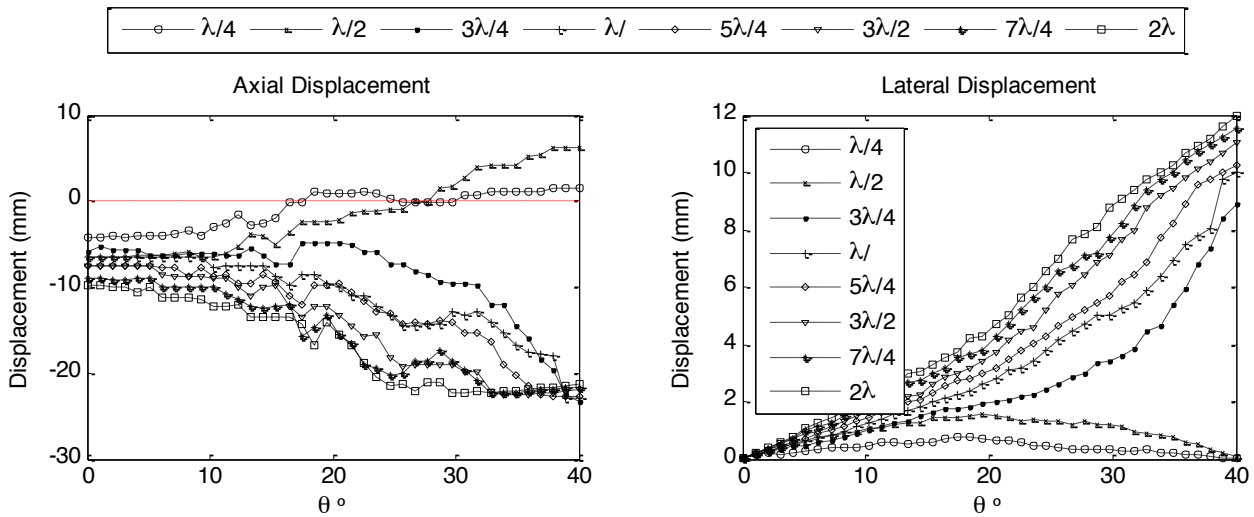


Figura V.4 Resultados lámina plana para 200µs de propagación (axial y lateral)

Como era lógico pensar, las tendencias en los resultados son las mismas. Gracias a las leyes de Snell, podemos predecir la reflexión y refracción de una onda que se propague en estas interfases. Para visualizar este efecto con el transductor focalizado que se emplea en las simulaciones, hemos desarrollado un código que modela el trazado de rayos a través de dicha interfase.

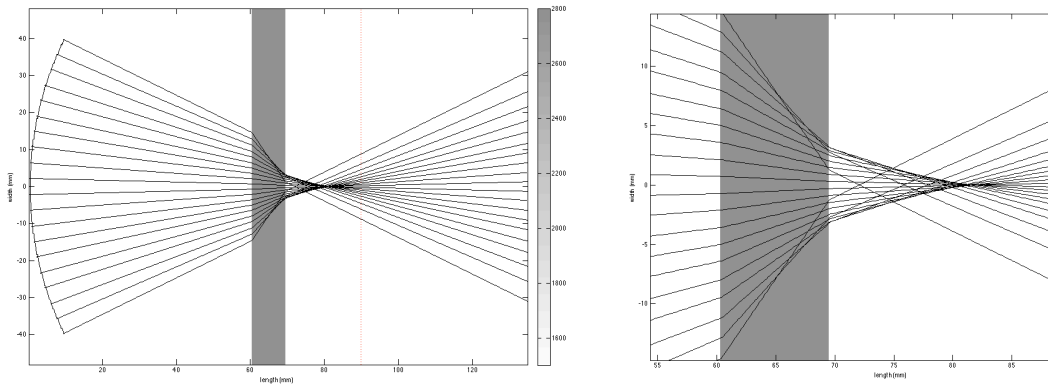


Figura V.5 Trazado de rayos lámina plana 9.1 mm de espesor
Izq. : Todo el dominio Drcha. : Zoom en la focal

Se puede ver como al atravesar el medio la onda se refracta, respecto de la normal, con un ángulo mayor al de incidencia dado que la velocidad es mayor en la lámina. Observando la zona focal, también se ve cómo tenemos diferentes puntos a lo largo del eje axial dónde convergen los rayos, análogo al efecto óptico del astigmatismo.

Haciendo un análisis del trazado de rayos podremos obtener la imagen del transductor asociada a la reflexión producida por la carcasa del mismo. En la siguiente figura se muestra el trazado realizado en AutoCad Student®.

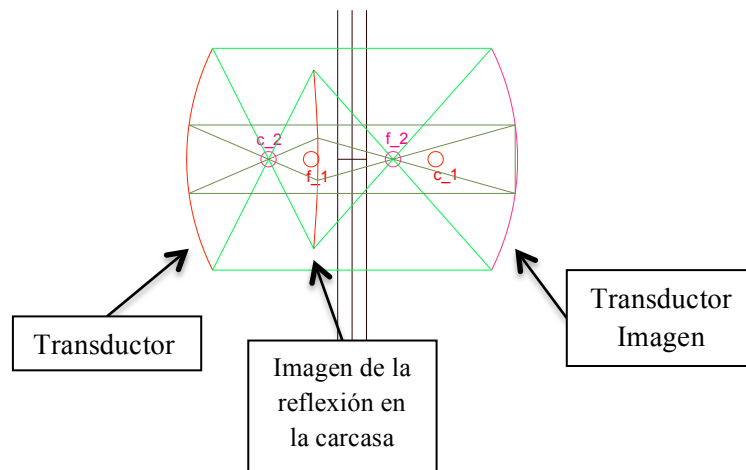


Figura V.6 Trazado de rayos para obtener la fuente imagen del transductor reflejado en la lámina plana

El trazado de rayos nos indica la transformación que ha sufrido el transductor imagen tras su reflexión en la carcasa, y éste ha perdido su curvatura de manera que los rayos procedentes de esta reflexión saldrán, prácticamente, paralelos a la normal de la lámina, por lo que podemos decir que el campo reflejado en el caso de láminas planas no afecta en mucha medida a la aberración de la zona focal. Para evaluar este comportamiento a partir de los resultados de presión simulados se ha obtenido el campo reflejado restando en fase el campo total menos el campo sin reflexión.

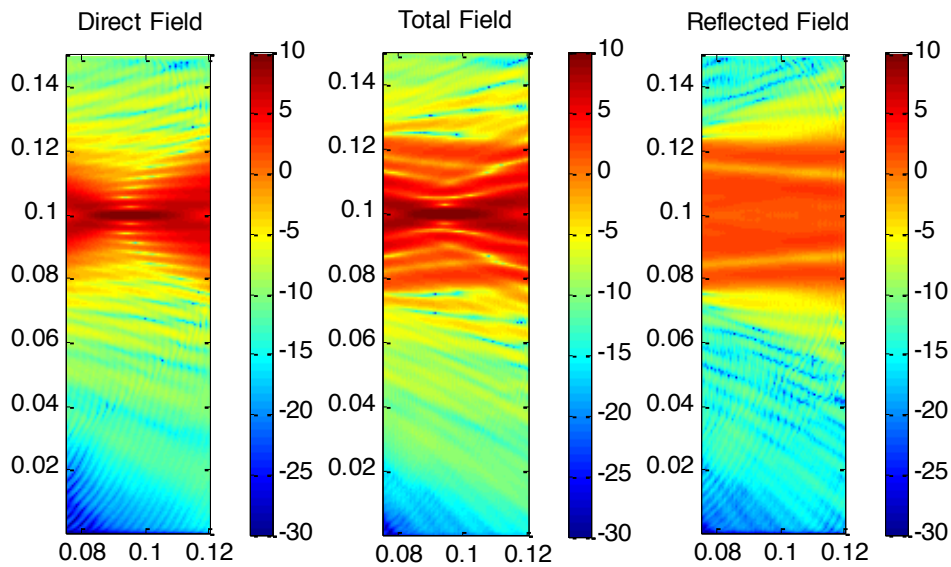


Figura V.7 Campos de presión para la propagación en lámina plana del campo directo, reflejado y ambos Gráficas para 0 grados y espesor de lámina de 2.6 mm

Se puede observar en la figura anterior que, el campo reflejado no afecta en mucha medida a las características espaciales de la zona focal, sino que se distribuye en los alrededores de ésta, aumentando la amplitud de los lóbulos laterales.

Por otro lado, en la Figura V.3 y Figura V.4, podemos ver cómo existen dos espesores que provocan diferentes tendencias en los resultados, que son los asociados a $\lambda/4$ y $\lambda/2$. De nuevo, con la teoría de rayos (Ley de Snell) podemos obtener la densidad de rayos en un punto al atravesar una lámina plana. De esta manera, si los resultados muestran tendencias similares podemos confirmar que el efecto que se produce en esos espesores es debido a la refracción de la lámina, y en caso contrario podría deberse a resonancias internas en la propia lámina. Factor a tener en cuenta es la curvatura del transductor, el cual provoca que los rayos recorran diferentes distancias hasta su intersección con otros rayos. Entonces, en la suma de la densidad de rayos se ha tenido en cuenta la fase con la que llegan éstos al punto de intersección. En la siguiente figura, podemos observar los resultados de la comparación hasta 20° .

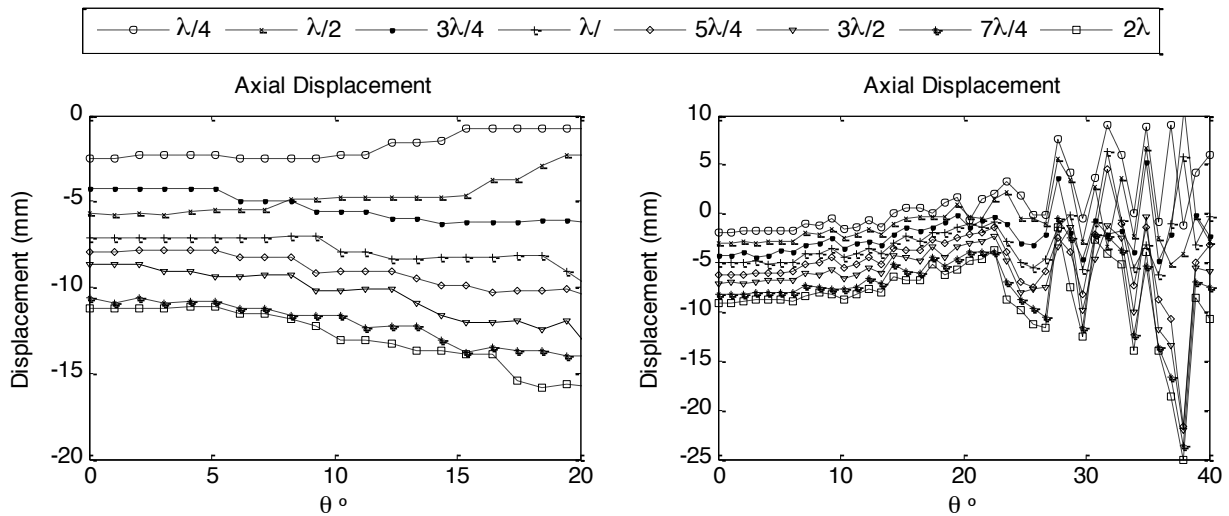


Figura V.8 Comparación de los resultados de desplazamiento axial simulados con la teoría de rayos
Izquierda: simulado a $100\mu s$, Derecha: obtenido con rayos

Teniendo en cuenta que, con la teoría de rayos sólo conocemos la máxima densidad de rayos en un punto; podemos decir que ambas gráficas no presentan resultados similares. Por otro lado, se observa que los desplazamientos en las láminas simuladas son mayores que los ofrecidos por el análisis de rayos. Eso se debe a que en la teoría geométrica sólo contempla la refracción mientras que el modelo numérico, además de refracción tenemos otros efectos como difracción, reflexión y absorción., por lo que estas mínimas variaciones entre uno y otro se deben a estos efectos.

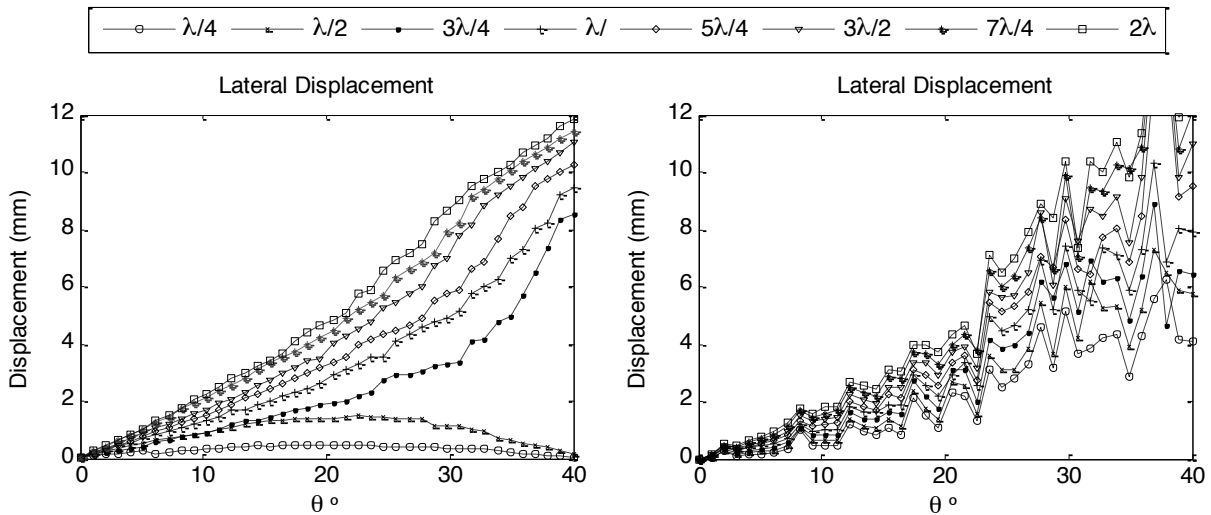


Figura V.9 Comparación de los resultados de desplazamiento lateral simulados con la teoría de rayos
Izquierda: simulado a $100\mu s$, Derecha: obtenido con rayos

En cuanto a los desplazamientos laterales podemos decir que las tendencias son similares, exceptuando los espesores asociados a $\lambda/4$ y $\lambda/2$.

Por otro lado, dado que el espesor asociado a las lámina de $\lambda/2$ es inferior a lo establecido como media del grosor del cráneo del espécimen bajo ensayo, se ha decidido realizar una simulación con un espesor de lámina de 4mm, variando la frecuencia de trabajo para que coincida con un múltiplo de $\lambda/2$. Comprobamos así que las tendencias en los desplazamientos sean las mismas independientemente del espesor.

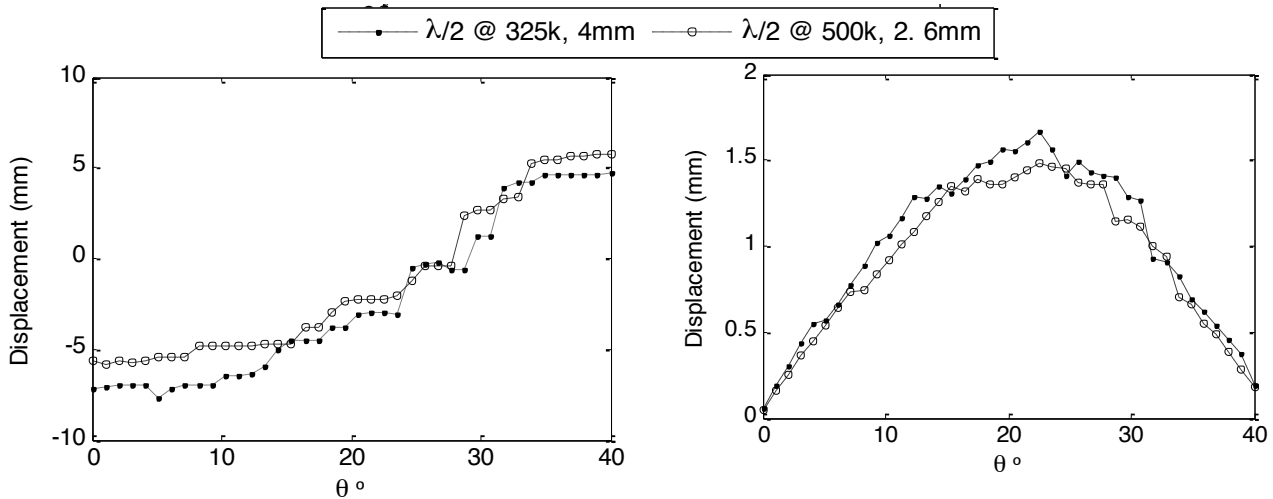


Figura V.10 Comparación de los resultados en lámina plana de $\lambda/4$ y $\lambda/2$ vs lámina de 4mm

Como se puede observar, las tendencias son las mismas, por lo que podemos confirmar que las frecuencias asociadas a $\lambda/4$ y $\lambda/2$ son las que a priori presentarán menores desplazamientos, tanto axiales como laterales en una lámina plana.

V.i.II Lámina circular

Dado que en el caso de la lámina plana hemos podido comprobar la dependencia existente entre los desplazamientos y la longitud de onda asociada a la lámina, para este modelo se ha decidido simular espesores que coincidan con múltiplos de la longitud de onda hasta el primer ciclo. El radio del círculo se ha decidido a partir de la comparación del mismo con la sección del cráneo del primate elegida para la simulación transcraneal. Obtenemos como resultado un radio de 40mm.

ϵ (mm)	Relación	ϵ (mm)	Relación	ϵ (mm)	Relación	ϵ (mm)	Relación
1.3	$\frac{1}{4}\lambda_l$	2.6	$\frac{1}{2}\lambda_l$	3.9	$\frac{3}{4}\lambda_l$	5.2	λ_l

Tabla V.4 Relaciones de los espesores con λ . 4 medidas

Para la evaluación de los desplazamientos se ha tenido en cuenta el campo directo y el campo reflejado para poder valorar el efecto producido por la carcasa del transductor. En la siguiente figura se muestra la contribución del campo directo el cual se ha simulado durante 90 μ s.

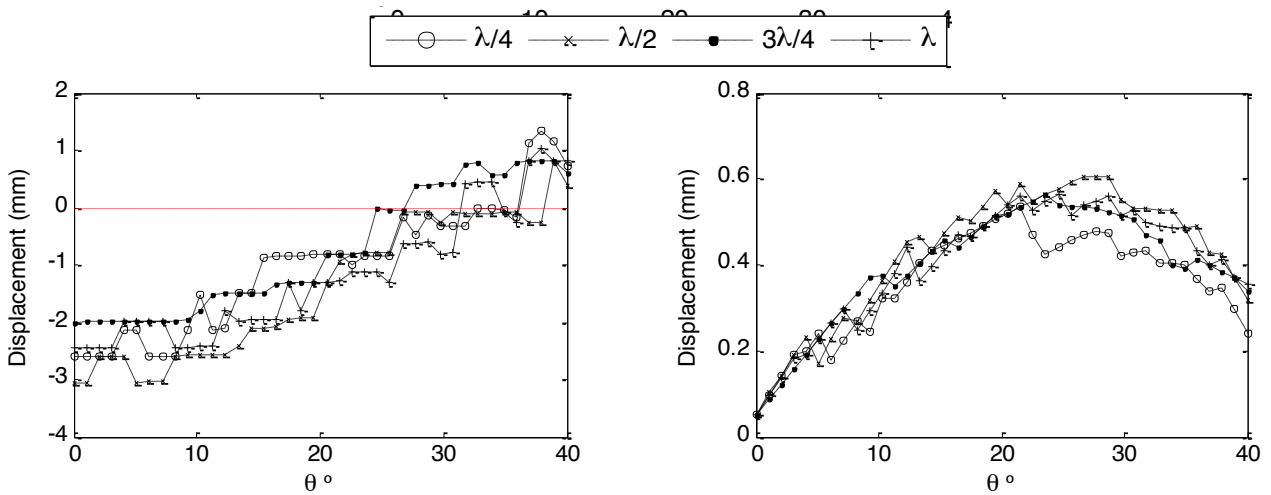


Figura V.11 Resultados lámina circular para 90µs de propagación (axial y lateral)

Directamente se puede observar que las tendencias son las mismas para los 4 casos simulados en diferencia a lo que ocurría en la lámina plana. Cabe mencionar que, el radio de la esfera es muy similar al radio de curvatura del transductor, por lo que la diferencia de caminos para todos los rayos, independientemente del espesor, será la misma sea cual sea el ángulo de incidencia del transductor.

Las siguientes figuras muestran los desplazamientos obtenidos cuando el tiempo de simulación es de 180µs.

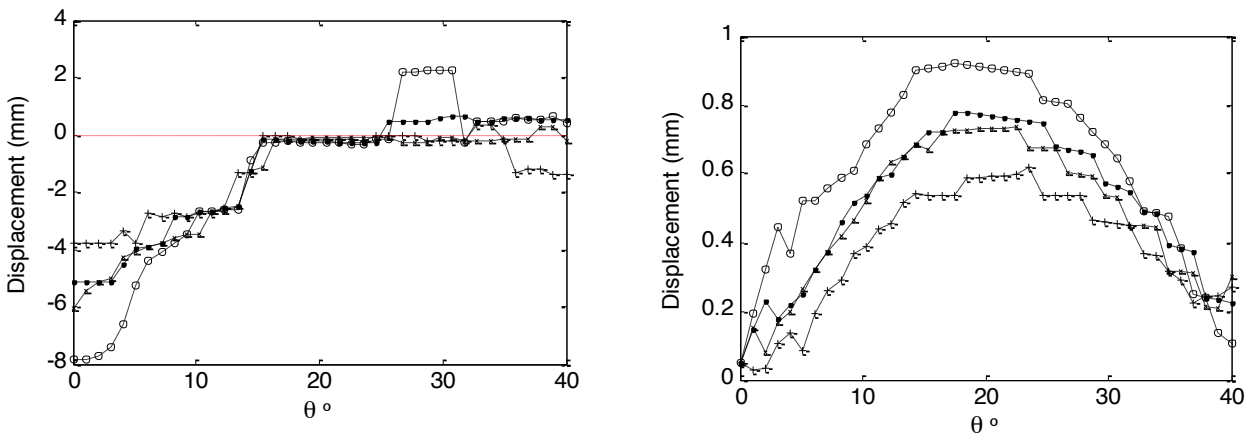


Figura V.12 Resultados lámina circular para 180µs de propagación (axial y lateral)

Se ven claramente las tendencias vistas en las figuras obtenidas para una simulación de 90µs.

Al igual que para la lámina plana, presentamos en la siguiente figura el trazado de rayos del problema para valorar el efecto de difracción causado al atravesar una lámina circular.

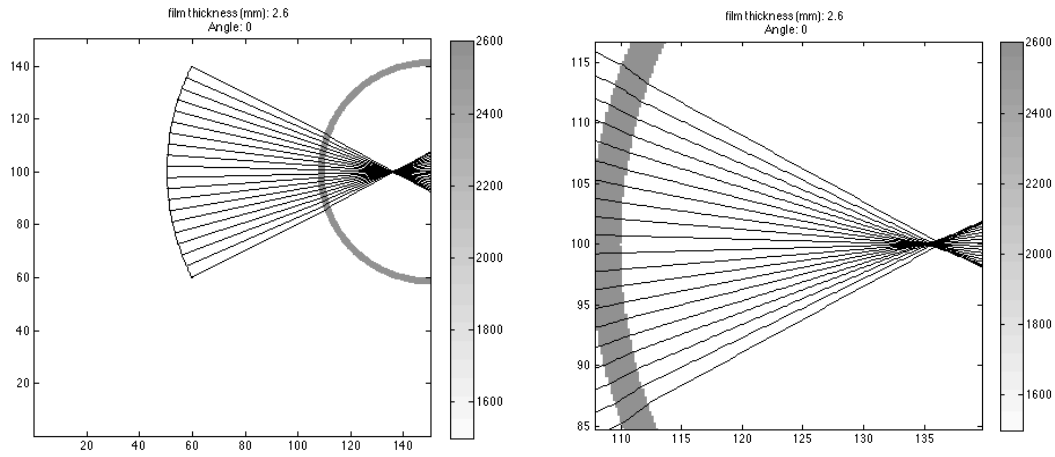


Figura V.13 Trazado de rayos lámina plana
2.6 mm de espesor

Como se puede observar, vemos en la zona focal los mismos efectos que para la lámina plana, convergencia de rayos a lo largo del eje axial. Teniendo en cuenta que la curvatura de la lámina es de un radio semejante al radio de curvatura del transductor, los rayos que provienen del transductor tendrán una incidencia normal con la lámina, por lo que apenas sufren modificación por refracción independientemente del ángulo de incidencia.

Sin embargo, cabe destacar que, al contrario de lo que ocurría con la lámina plana en la que los espesores asociados a $\lambda/4$ y $\lambda/2$ eran los que presentaban menores desplazamientos; en esta ocasión son los que presentan mayores desplazamientos. Analizando este comportamiento, podemos ver en la siguiente figura cómo el campo reflejado por la carcasa genera un segundo foco más retrasado que el creado por el campo directo. En las láminas más estrechas, $\lambda/4$ y $\lambda/2$, ocurre que la energía aportada por el campo reflejado es mayor, por lo que el máximo de presión se desplaza hacia el transductor.

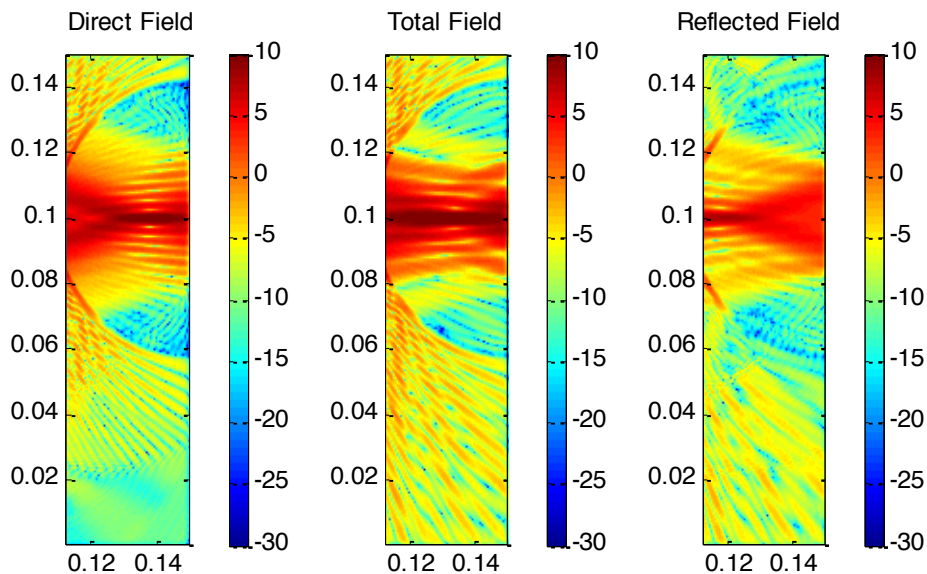


Figura V.14 Campos de presión para la propagación en lámina circular del campo directo, reflejado y ambos
Gráficas para 0 grados y espesor de lámina de 2.6 mm

Como hemos visto, el campo reflejado genera un segundo foco que se suma al primero generando un foco de más longitud y amplitud. Este hecho implica que cuando el transductor incide angularmente, la reflexión en la lámina produce que no toda la energía se dirija hacia el transductor. De esta manera, la nueva reflexión en la carcasa no es simétrica, produciendo así que el foco generado por esta segunda reflexión se vea ligeramente desplazado, con lo que se forman 2 focos en la zona de interés, tal y como se puede observar en la siguiente figura.

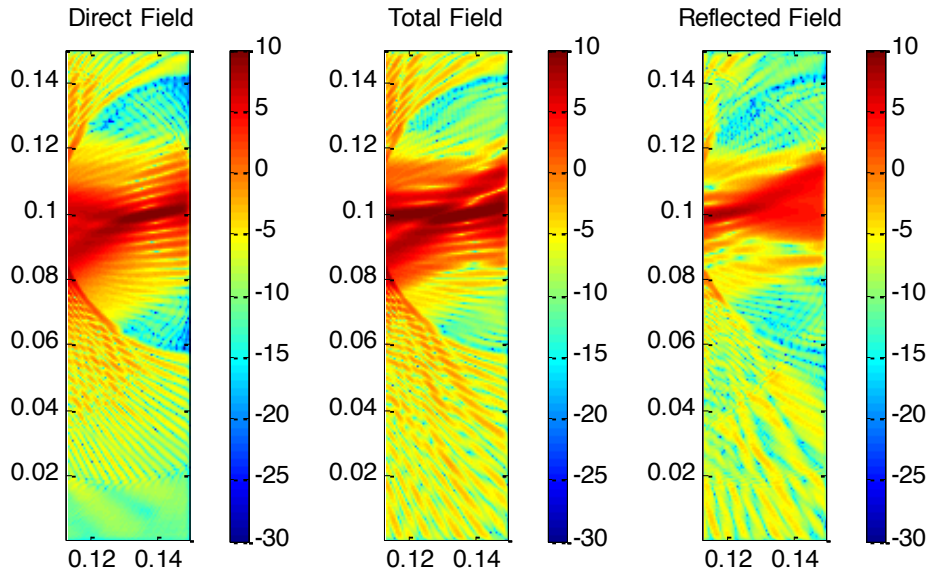


Figura V.15 Campos de presión para la propagación en lámina circular del campo directo, reflejado y ambos Gráficas para 10 grados y espesor de lámina de 2.6 mm

Realizando un análisis del trazado de rayos para obtener la imagen del transductor asociada a la reflexión de la carcasa obtenemos la siguiente figura. Para simplificar el problema de refracción se ha tomado una lámina sin espesor.

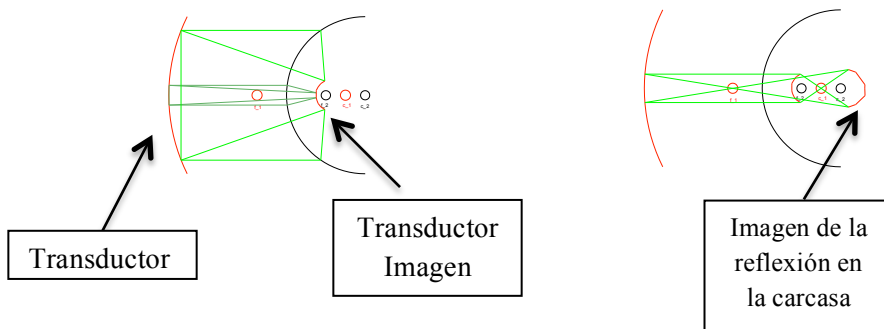


Figura V.16 Fuente imagen del transductor sobre la lámina circular

En la figura observamos la fuente imagen asociada a la reflexión producida por la lámina. Se puede ver como se trata de una imagen real y reducida. La fuente imagen que produce la carcasa del transductor es virtual e invertida. Debido a que la formación de la imagen es virtual, los

rayos “proviene del infinito” y atraviesan la lámina difractándose de nuevo, con lo que se genera el segundo foco que se ha visto en las figuras anteriores.

También se puede intuir que los rayos que provengan de la reflexión en la lámina serán divergentes hacia el transductor. Para demostrar este comportamiento, se ha simulado la propagación de un pulso acústico que incida sobre esta superficie circular, recordando que el pulso acústico es una señal de banda ancha. Se muestran los resultados en las siguientes figuras.

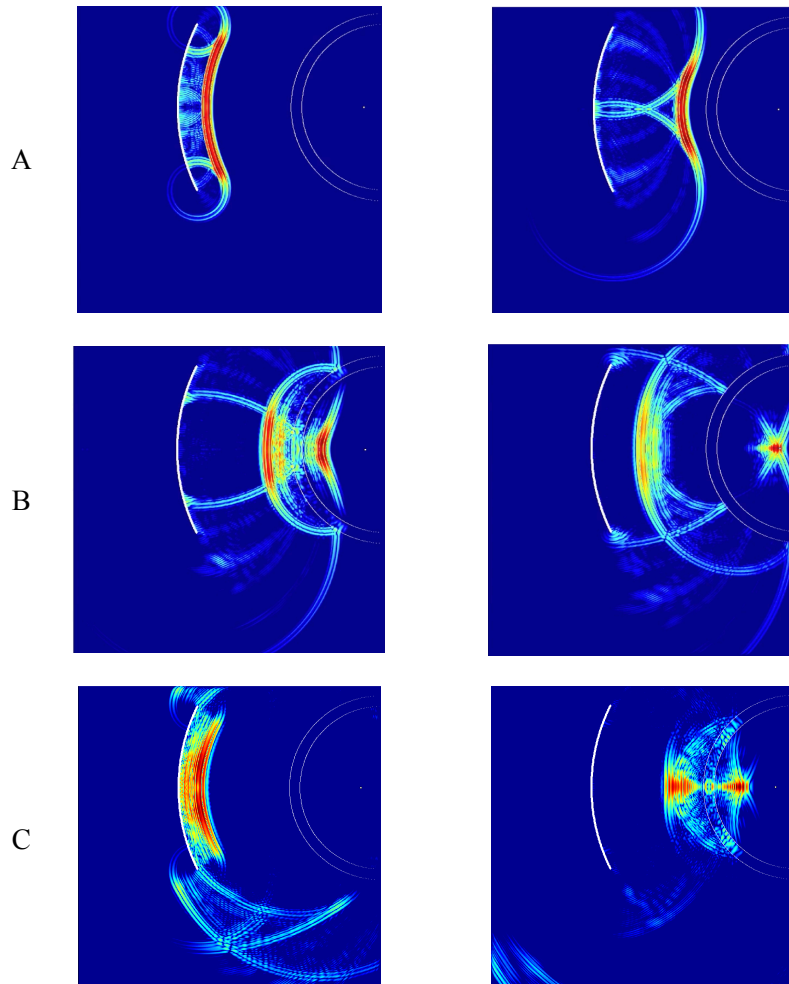


Figura V.17 Capturas de la propagación del pulso acústico incidiendo a 0° sobre la lámina circular

- A) el pulso se propaga desde el transductor
- B) Se produce la primera reflexión, las ondas refractadas generan un foco. La reflexión viaja hacia el transductor.
- C) Se produce una nueva reflexión en el transductor. Este nuevo frente genera el segundo foco.

V.ii Propagación transcraneal

Trasladando el problema de propagación al cráneo del espécimen, se intenta cuantificar la semejanza de los resultados obtenidos en las láminas homogéneas con los obtenidos en la propagación transcraneal.

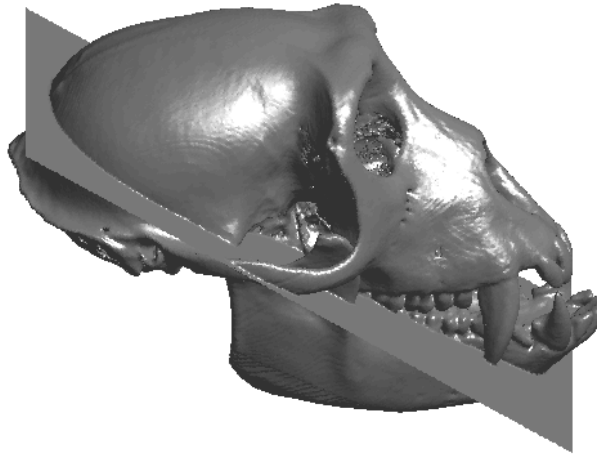


Figura V.18 Sección del cráneo elegido para la propagación transcraneal

Finalmente mostramos los resultados obtenidos para la propagación transcraneal en la zona de interés médico. Hemos de tener en cuenta que en esta zona la estructura ósea presenta, tanto geometría plana como circular. Por lo que, como se ha visto en los casos para lámina plana y circular, podemos tener los efectos de una distribución lateral del campo reflejado por la carcasa del transductor, en el caso plano, y un segundo foco en el caso circular, así como una mezcla de ambos efectos. Como la zona de interés médico se encuentra desplazada del centro del cráneo, se ha realizado una simulación que muestre el caso real de atacar en esa parte del cráneo. En la siguiente figura se muestra un esquema de situación.

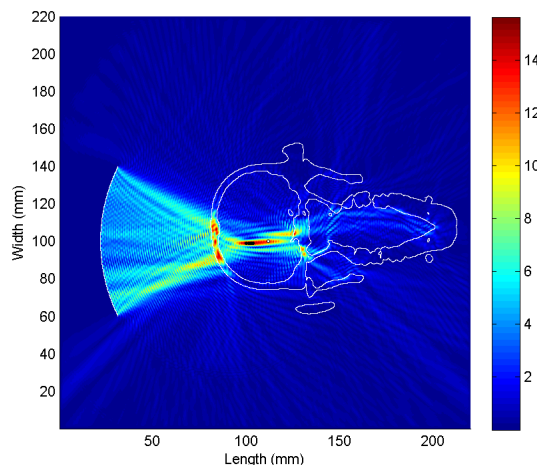


Figura V.19 Esquema de situación del dominio simulado.
Transductor incidiendo a 0^0

Datos del Transductor	
radio curvatura (mm)	90
apertura (mm)	80
Posición Focal	x(mm): 112 y(mm): 100

Las siguientes figuras muestran los resultados obtenidos para los desplazamientos de la focal.

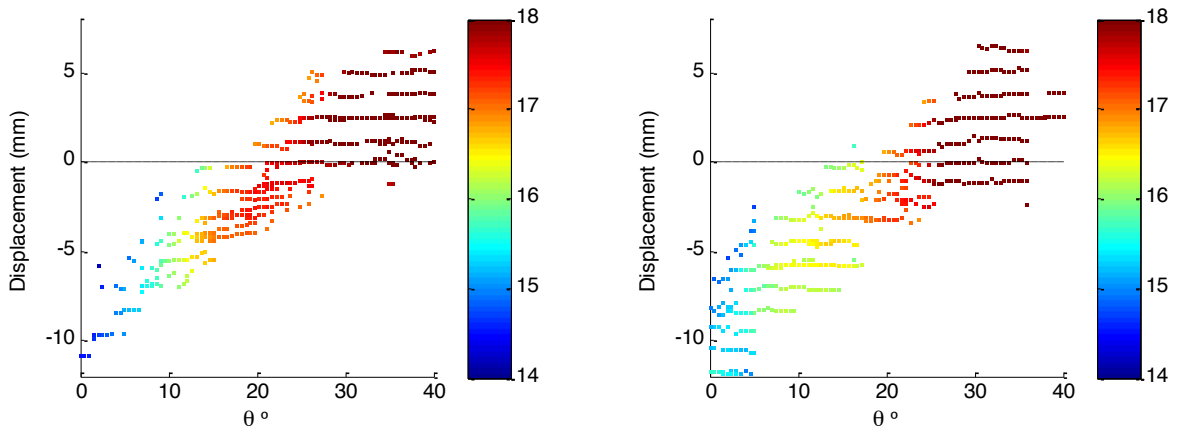


Figura V.20 Desplazamientos axiales en el cráneo. Máximos locales (P/P_0).
Izq.: propagación de $100\mu s$; Dcha.: propagación de $200\mu s$

Se puede observar, como los desplazamientos entre los máximos locales se corresponde a media longitud de onda. Por lo que evaluar en cualquiera de ellos supondrá prever un desplazamiento diferente. En la siguiente figura se puede observar el patrón del lóbulo principal en el interior del cráneo.

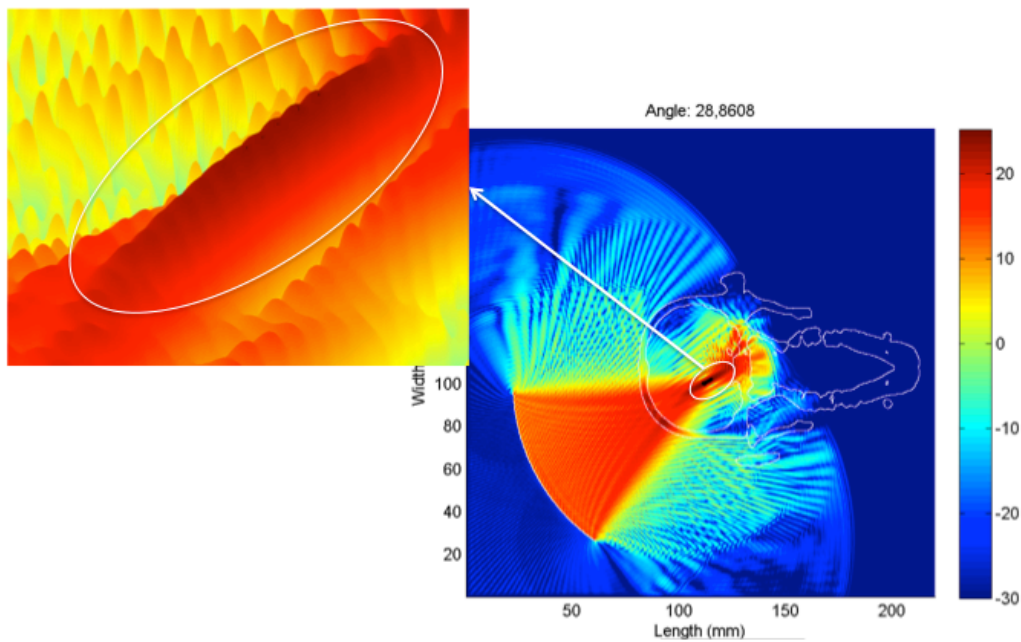


Figura V.21 Rizado en el lóbulo principal de radiación, sin reflexión en la carcasa

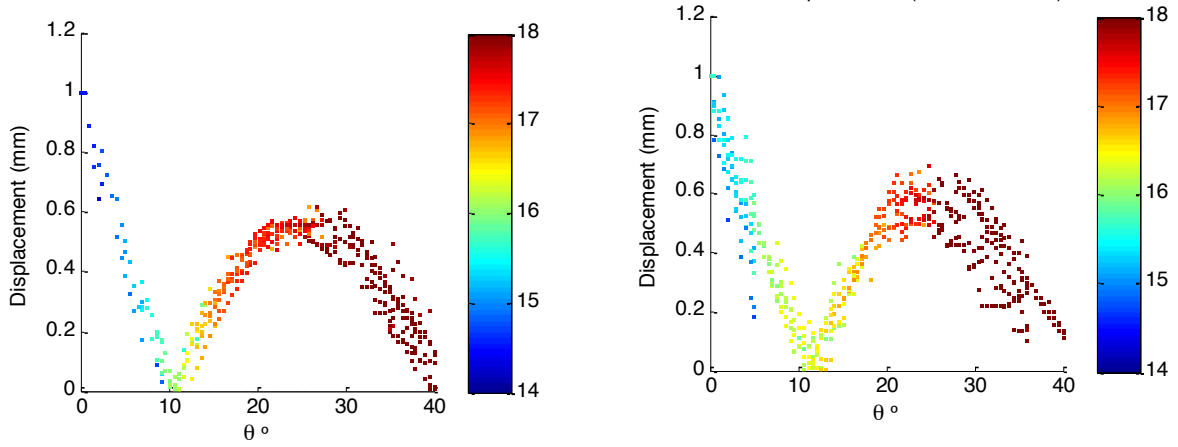


Figura V.22 Desplazamientos laterales en el cráneo. Máximos locales (P/P_0).
Izq.: propagación de $100\mu s$; Izq.: propagación de $200\mu s$

Teniendo en cuenta la dispersión vista en las figuras anteriores mostramos a continuación los gráficos de los desplazamientos para la propagación en $200\mu s$, tomando como valores la media de las desviaciones y su desviación típica.

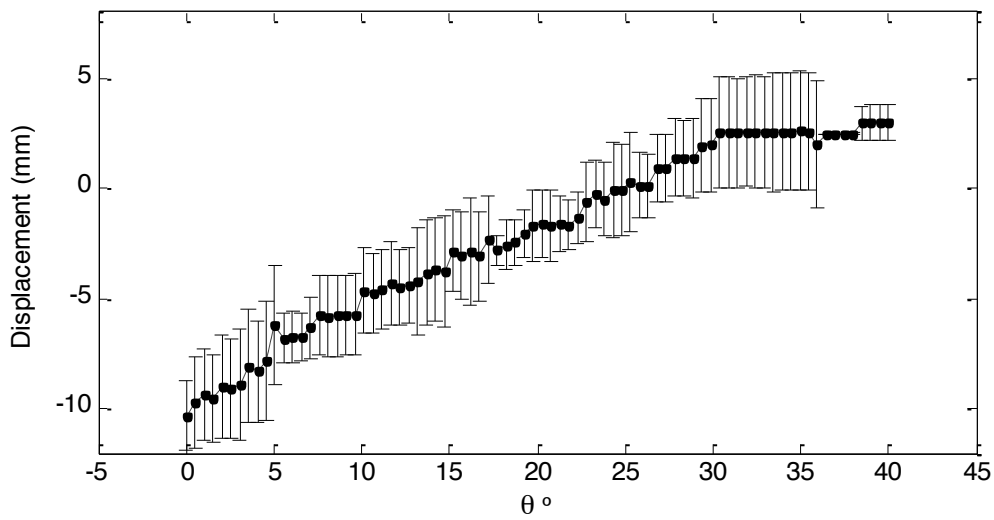


Figura V.23 Desplazamientos Axiales respecto de la media observados en el cráneo

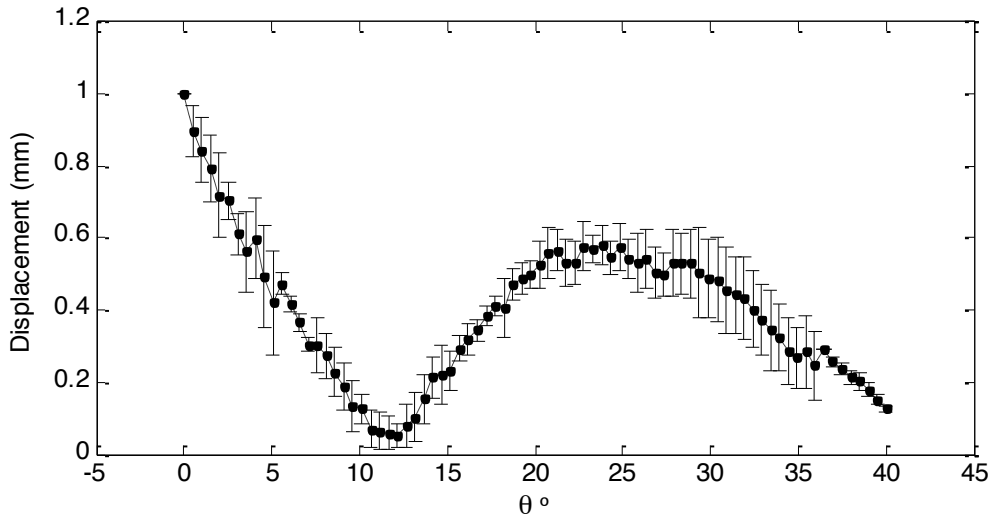


Figura V.24 Desplazamientos Laterales respecto de la media observados en el cráneo

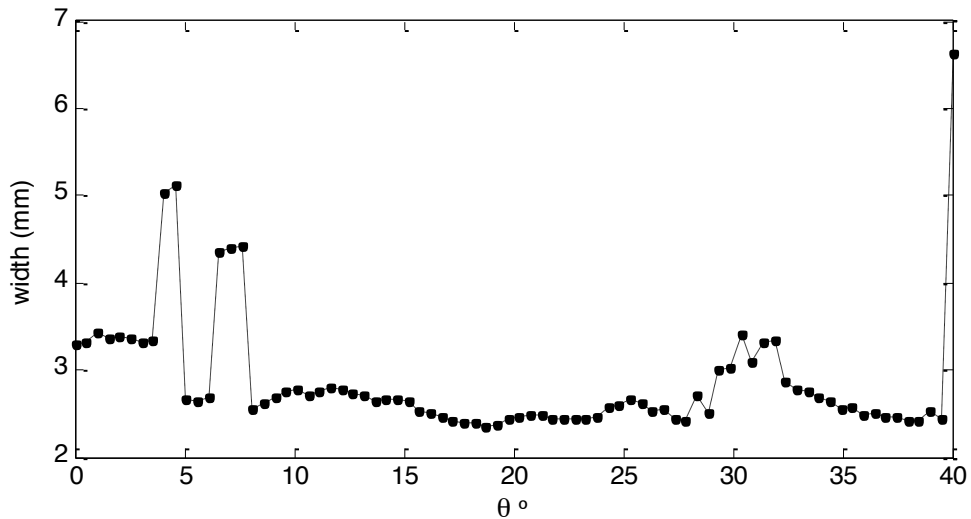


Figura V.25 Resultados de ancho de haz a -3dB para el cráneo

En cuanto al ancho de haz vemos como existen algunas variaciones de 2 mm, que pueden ser debidas a datos espúreos que contaminan el algoritmo de búsqueda del ancho de haz.

Realizando un tratamiento estadístico de los datos, obtenemos una media del ancho de haz de $2.8\text{mm} \pm 0.6\text{mm}$.

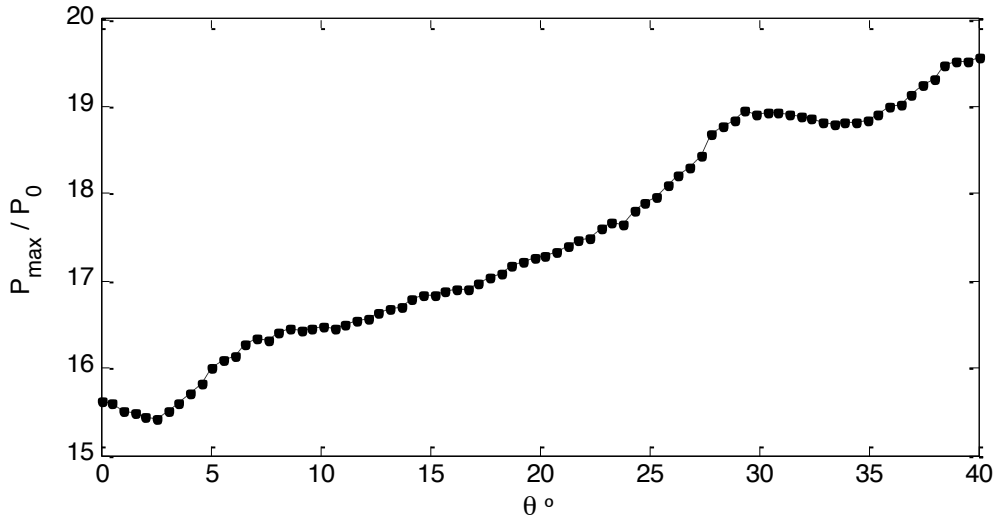


Figura V.26 Resultados de presión máxima para el cráneo

Los resultados obtenidos se representan en las siguientes imágenes. Se ha tomado como tiempo de propagación 200µs. A su vez, y dado que el hueso es heterogéneo, evaluamos la simetría de la zona de incidencia del haz de ultrasonido. Para ello, se ha implementado un código que valore la densidad aparente en cada zona del cráneo bajo tratamiento, contemplando una gran simetría en la zona de 15° a 35°.

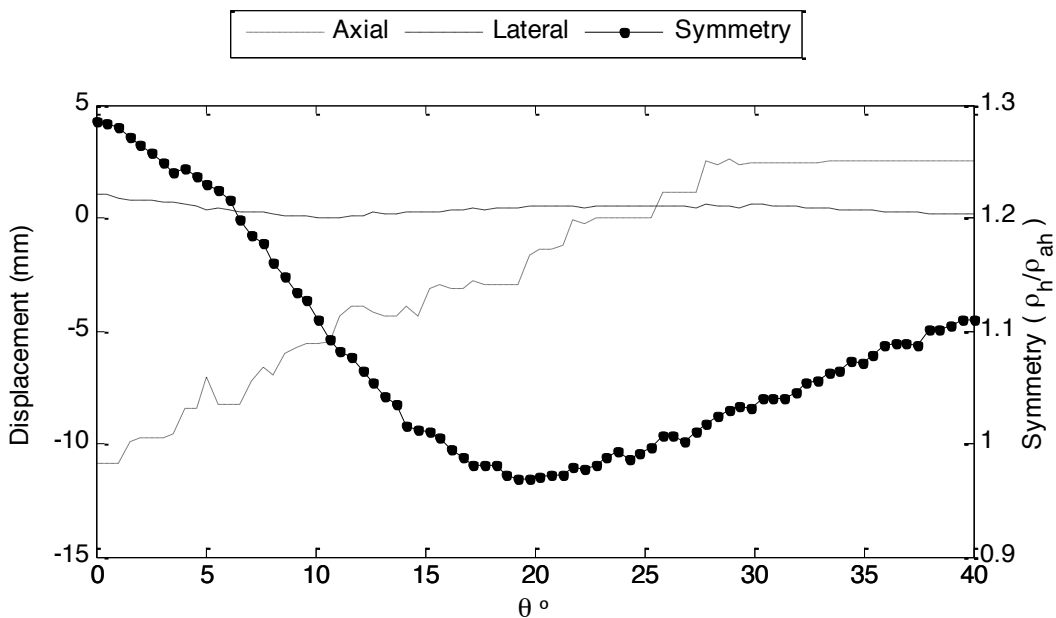


Figura V.27 Desplazamientos simulados en el cráneo para 200 us

Se puede observar que, cuando la zona bajo incidencia del haz no es simétrica se producen los mayores desplazamientos axiales. Este hecho radica en la estructura del hueso. Debido al corte

elegido del cráneo, tenemos en la zona central del hueso occipital una pertuberancia. Este saliente del hueso provoca que, para algunos ángulos de incidencia del transductor en torno a 0° , el haz sufra una desviación tal y como se en la siguiente imagen.

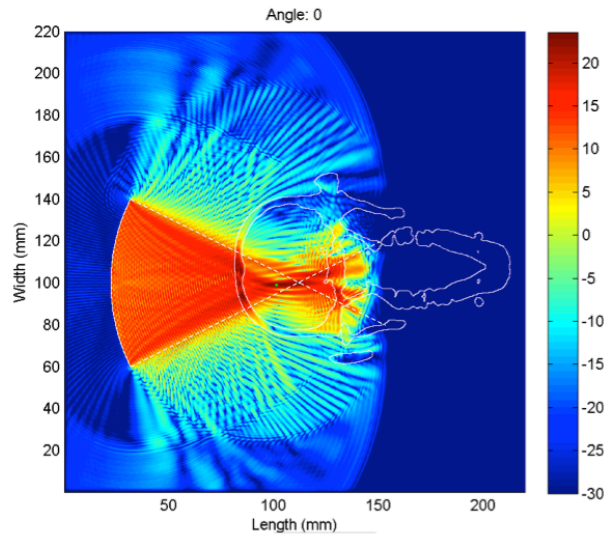


Figura V.28 Desviación del haz a 0° , propagación transcraneal

En torno a unos 15° se estabilizan los desplazamientos en un intervalo de 3mm. Observando la zona, podemos ver como la simetría en la densidad aparente es 1. También, en su geometría se observa una fuerte simetría con una zona circular.

Por otro lado, al estar desplazado el punto focal del centro de la cabeza también estaremos variando el ángulo que se toma como referencia, dado que la normal a la superficie se encuentra desplazada.

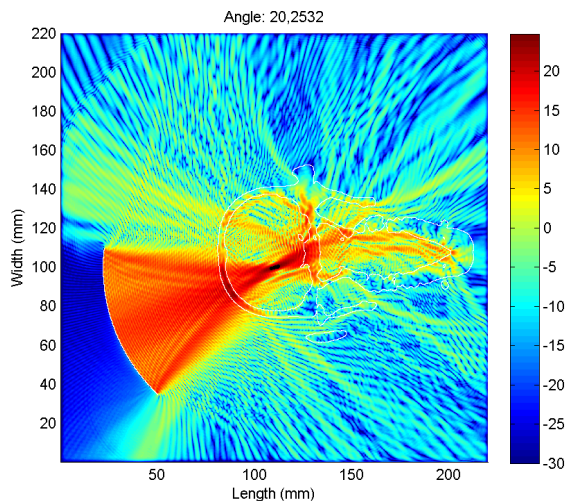


Figura V.29 Desplazamiento de la zona de 0° debido a la posición del punto focal

Recordando las figuras de los desplazamientos laterales que se producían en las láminas homogéneas, podemos determinar que la incidencia normal a la superficie produce un desplazamiento lateral nulo, o muy cercano al cero.

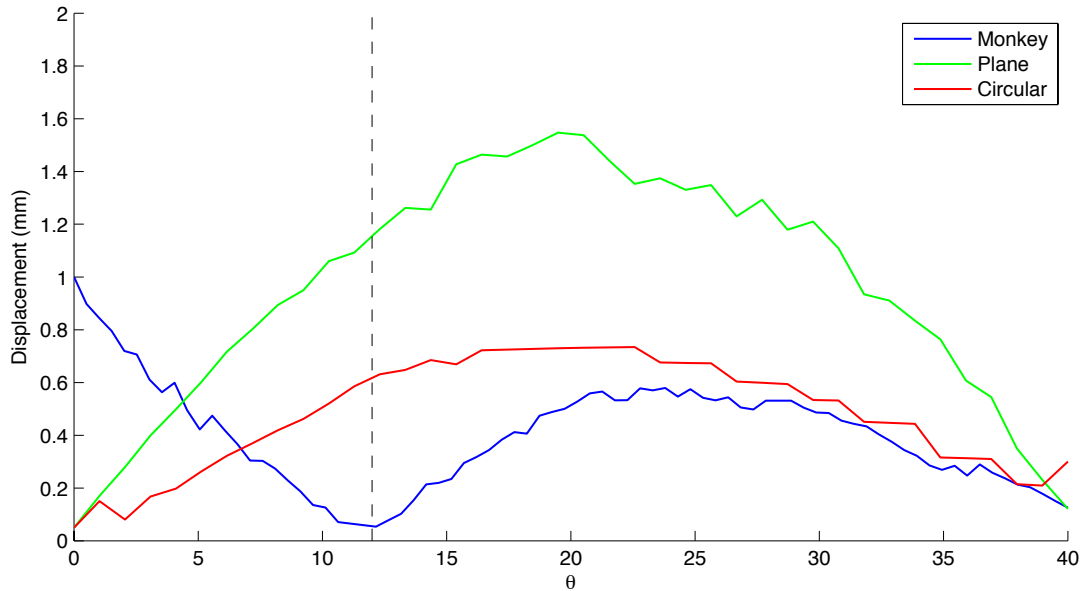


Figura V.30 Comparación de los resultados con los de la lámina circular

De la figura anterior podemos ver dos claras similitudes entre los resultados de la propagación transcraneal y los de la lámina plana y circular. Hemos observado que de 0° a 12° la tendencia descrita por los resultados de los desplazamientos se puede asemejar a una combinación a los de la lámina plana. A partir de 12° , los resultados se pueden asimilar a los mostrados para la lámina circular de espesor 2.6mm, media de espesor del hueso del cráneo.

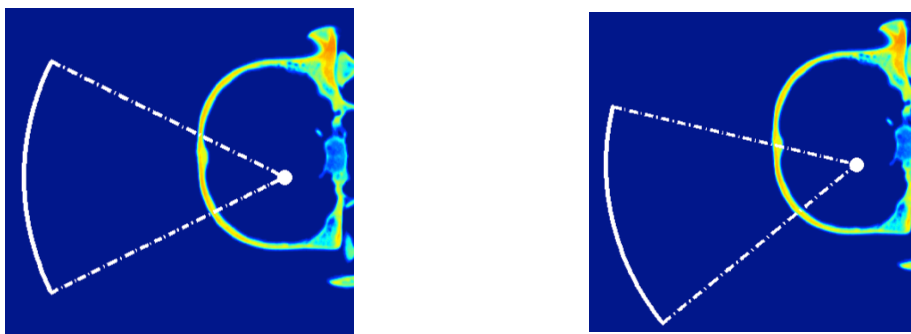


Figura V.31 Área del cráneo sobre la que incide el haz de ultrasonidos.

Izquierda a 0° Derecha a 12° .

Desplazando los resultados obtenidos en la propagación transcraneal a su ángulo de incidencia normal (12°), podremos compararlos con los casos de láminas homogéneas.

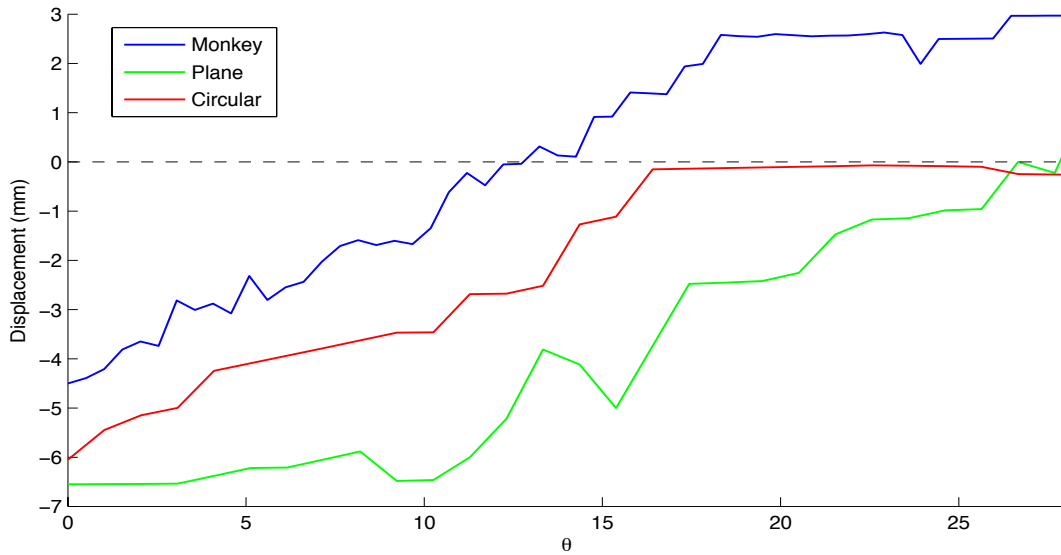


Figura V.32 Comparación de los resultados desplazados con los de la lámina circular y plana (axial)

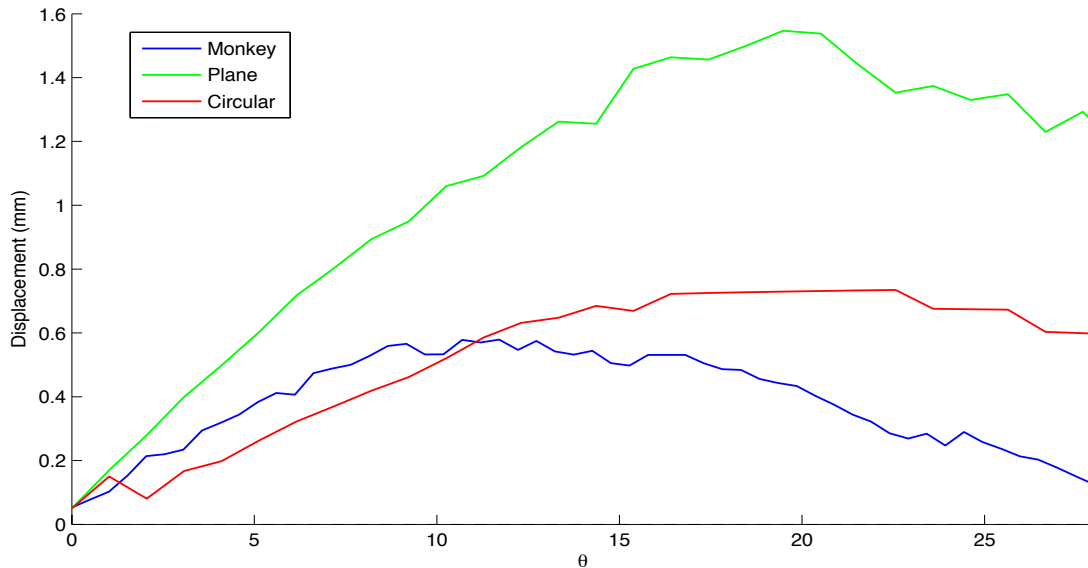


Figura V.33 Comparación de los resultados desplazados con los de la lámina circular y plana (lateral)

En las figuras hemos observado que la lámina circular se asemeja más a los datos obtenidos en la propagación transcraneal. La diferencia de los desplazamientos es de entorno a 1.5mm en axial y de 0.2 en lateral. La tendencia es creciente en ambos casos de 0° a 15° (aprox.) y después permanece constante con el ángulo.

VI CONCLUSIONES

En este trabajo se ha desarrollado un modelo numérico 2D basado en el método de diferencias finitas en dominio temporal (FDTD) que simula la propagación de ondas longitudinales en medios heterogéneos. Así mismo se ha validado la convergencia del método a la solución analítica para el campo acústico axial de transductores focalizados, a pesar de que la solución a la función sea para un caso 3D. Se ha visto como en la zona focal ambas soluciones, 2D y 3D, convergen, por lo que se podrían modelar comportamientos en la zona focal con modelos 2D, lo que disminuiría el tiempo de cálculo de las simulaciones.

A su vez, se ha analizado por teoría geométrica la propagación de rayos a través de tejidos óseos, ayudando a comprender la fenomenología de la aberración focal. Destacamos la contribución de la carcasa del transductor a los desplazamientos, dado que como se ha visto, dependiendo del tipo de superficie que nos encontremos podremos tener un doble foco o un ensanchamiento uniforme del haz perpendicularmente a su eje axial. Por otro lado, cabe destacar las simetrías del cráneo en las zonas bajo tratamiento con figuras geométricas.

Resumiendo, los resultados obtenidos permiten valorar la importancia del efecto de la refracción producida por el cráneo en comparación con otros efectos, como la propia heterogeneidad del hueso, las irregularidades en el grosor o el efecto de las reflexiones internas en la lámina. Se ha demostrado que el efecto de refracción es el más importante y que es posible realizar estimaciones efectivas mediante la comparación con láminas planas y circulares. Se ha determinado, así mismo, la relevancia de las reflexiones con el propio transductor, siendo considerables para determinar su efecto sobre la zona focal.

VII AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido desarrollado gracias al Programa de Apoyo a la Investigación y Desarrollo de la Universidad Politécnica de Valencia PAID-05-12 Ref: SP20120696., Spain.

VIII LÍNEAS FUTURAS

Siguiendo en la misma línea de investigación en el desarrollo de un modelo numérico capaz de prever los desplazamientos de propagación transcraneal, se pretende, diseñar e implementar un modelo de propagación en 3D. A su vez, se harán medidas experimentales para validar los modelos en 2D y 3D. Una vez validados ambos modelos se pretenden realizar simulaciones de cráneos humanos con lo que tener una herramienta verificada para su uso clínico.

IX PUBLICACIONES DEL TRABAJO

El presente trabajo fue presentado en:

- 5th European Symposium on Ultrasonic Characterization of Bone (ESUCB 2013), Granada, Spain,
- XXXIV Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Física, simposio de física médica, Valencia, Spain, 2013
- 44º Congreso Español de Acústica –Tecniacústica, Valladolid, Spain 2013

Así mismo, se pretende realizar una publicación en una revista científica en la que se recojan los resultados obtenidos.

X BIBLIOGRAFÍA

- [1] Leo L. Beranek, Acústica, McGraw-Hill, 1954
- [2] Austin R Frey; Lawrence E Kinsler; Alan B Coppens; James V Sanders New York : John Wiley & Sons cop. 1982 3rd ed.
- [3] Heinrich Kuttruff, Ultrasonics. Fundamentals and applications, Elsevier Applied Science cop. 1991
- [4] Manuel Llusá Pérez À Merí; D Ruano Buenos Aires et al. : Manual y atlas fotográfico de anatomía del aparato locomotor Médica Panamericana 2013 1ª ed., 4ª imp.
- [5] Jens Waschke; Friedrich Paulsen; Johannes Sobotta Barcelona, Sobotta, atlas de anatomía humana. Tomo 3, Cabeza, cuello y neuroanatomía Elsevier España cop. 2012
- [6] Hill, C.R., J. C. Bamber G.R. ter Haar - Physical Principles of Medical Ultrasonics (2nd ed. 2005)
- [7] Abbott, N. J., Rönnbäck, L., & Hansson, E. (2006). Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), 41-53.
- [8] Bissonnette, C. J., Lyass, L., Bhattacharyya, B. J., Belmadani, A., Miller, R. J. and Kessler, J. A. (2011), The Controlled Generation of Functional Basal Forebrain Cholinergic Neurons from Human Embryonic Stem Cells. *STEM CELLS*, 29: 802ñ811. doi: 10.1002/stem.626
- [9] Thomas Deffieux and Elisa E. Konofagou, Numerical Study of a Simple Transcranial Focused Ultrasound System Applied to Blood-Brain Barrier Opening, *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 57, no. 12, December 2010
- [10] J. David N. Cheeke, Fundamentals and Applications of Ultrasonic Waves, CRC Press LLC, 2002
- [11] Yao-Sheng Tung (童耀生), Fabrice Marquet, Tobias Teichert, Vincent Ferrera, and Elisa E. Konofagou, Feasibility of noninvasive cavitation-guided blood-brain barrier opening using focused ultrasound and microbubbles in nonhuman primates Received 31 January 2011; accepted 29 March 2011; published online 20 April 2011
- [12] Kullervo Hynynen, Nathan McDannold, Nickolai A. Sheikov, Ferenc A. Jolesz, and Natalia Vykhodtseva, Local and reversible blood–brain barrier disruption by noninvasive focused ultrasound at frequencies suitable for trans-skull sonications, Department of Radiology, Brigham and Women’s Hospital, and Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA, June 2004
- [13] Allen Taflove, Susan C. Hagness, Computational Electrodynamics: The finite-Difference Time-Domain Method, artec house, second edition, 2000
- [14] John B. Schneider, Understanding the Finite-Difference Time-Domain Method, September 4, 2012

- [15] Miguel Alamar Penadés Anna Vidal Meló; Bernardino Roig Sala, Fundamentos matemáticos de la ingeniería II, Valencia : Editorial UPV D.L. 2006
- [16] Konofagou, Elisa E. Optimization of the Ultrasound-Induced Blood-Brain Barrier Opening. *Theranostics*, 2012, vol. 2, no 12, p. 1223.
- [17] A. Hosokawa, Ultrasonic pulse waves in cancellous bone analyzed by finite-difference time-domain methods. Department of Electrical and Computer Engineering, Akashi National College of Technology, 679-3 Nishioka, Uozumi, Akashi, 674-8501 Hyogo, Japan
- [18] Guy V. Norton, Jorge C. Novarini, Including dispersion and attenuation directly in the time domain for wave propagation in isotropic media, *Acoustical Society of America*, 2003
- [19] Qing-Huo Liu and Jianping Tao, The perfectly matched layer for acoustic waves in absorptive media, *Acoustical Society of America*, 1997
- [20] Xiaojuen Yuan, Student Member, IEEE, David Borup, James W. Wiskin, Member, IEEE, Michael Berggren, Member, IEEE, Rick Eidens, and Steven A. Johnson, Formulation and Validation of Berenger's PML Absorbing Boundary for the FDTD Simulation of Acoustic Scattering, *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, vol. 44, no. 4, july 1997
- [21] H. T. O'Neil, Theory of focusing radiators. *Journal of the acoustical society of america*, volumen 21, number 5 , september 1949
- [22] Q. H. Liu, Perfectly matched layers for elastic waves in cylindrical and spherical coordinates, *Acoustical Society of America*, 105 (4), April 1999
- [23] Jimenez Gonzalez, N. (2010). Simulación de tejidos vegetales mediante diferencias finitas.
- [24] Kullervo Hynynen,* Nathan McDannold, Nickolai A. Sheikov, Ferenc A. Jolesz, and Natalia Vykhodtseva, Local and reversible blood-brain barrier disruption by noninvasive focused ultrasound at frequencies suitable for trans-skull sonications, Elsevier Inc., 2004
- [25] M. O'Donnell, E. T. Jaynes, and J. G. Miller, General relationships between ultrasonic attenuation and dispersion, *Acoustical Society of America*, 63(6), June 1978
- [26] M. O'Donnell, E. T. Jaynes, and J. G. Miller, Kramers-Kronig relationship between ultrasonic attenuation and phase velocity, *Acoustical Society of America*, 69(3), March 1981