

Modelo esféricamente simétrico de la señal fotoacústica en el dominio temporal producida por objetos micrométricos: el caso de células de melanoma *in vitro*

Pérez Solano R., Gutiérrez Juárez G.*

División de Ciencias e Ingenierías, Campus León, Universidad de Guanajuato
Loma del Bosque 103, Col. Lomas del Campestre, C. P. 37150, León, Gto.

Polo-Parada L.

University of Missouri. Columbia
MO 65211

(Recibido: 3 de septiembre de 2011; Aceptado: 25 de abril de 2012)

Una solución analítica de la presión fotoacústica generada por objetos esféricamente simétricos fue obtenida suponiendo que la densidad de energía por unidad de tiempo absorbida decaía de acuerdo a la Ley de Lambert-Beer. La solución se expresó en términos de la fórmula de Kirchhoff. Suponiendo que el mecanismo dominante en tejidos biológicos es el de expansión termoelástica y, que las células de melanoma poseen una simetría esférica, se utilizó la expresión analítica encontrada para estudiar el comportamiento de la presión fotoacústica generada por células de melanoma *in vitro* en el régimen diluido. La señal fotoacústica de una, dos y una monocapa de células fueron estudiados. Finalmente se compararon los resultados analíticos con resultados experimentales previamente obtenidos [1, 2], encontrando que existe una buena concordancia cualitativa entre teoría y experimento.

Palabras clave: Fotoacústica, Células cancerosas, Identificación, Solución numérica, Una célula, monocapa.

An analytical solution for the photoacoustic pressure generated by spherically symmetric objects was obtained by considering decay in the absorbed energy density by unit of time in accordance with Lambert – Beer law. Then the solution was expressed in terms of the Kirchhoff equation. Using the resulting equation, and considering that in biological tissues the dominant mechanism is the thermo elastic expansion, we analyze the expected behavior of the photoacoustic pressure generated by melanoma cell *in vitro*. We compare the photoacoustic signal generated by one, two and a cell monolayer. Finally, we evaluated our analytical results with the experimental obtained previously [1, 2], showing a good qualitative concordance between theory and experiment.

Keywords: photoacoustic, cancer cells, identification, numerical solution, single cell, monolayer.

1. Introducción

La técnica fotoacústica (PA) tiene como fundamento físico al efecto PA. Éste se refiere a la generación de una onda acústica debido a la absorción de fotones. La generación de una señal PA es el resultado de los efectos causados por el incremento de temperatura, que se siguen después de iluminar un objeto. En el dominio temporal se han reportado al menos seis mecanismos de generación del efecto PA, [3]. Dependiendo de las características de absorción óptica de las muestras y de la potencia del láser, la onda PA es generada por medio de uno, o una combinación de estos mecanismos.

Cuando un haz de luz pulsado, irradia un medio absorbente, se produce un aumento de temperatura en la región iluminada, el cual es generado por decaimientos no radiativos. Este incremento de temperatura se relaja, desde la zona iluminada hacia los alrededores, ya sea por medio de una expansión termoelástica o por difusión de temperatura. La expansión termoelástica en la zona iluminada origina una presión que se propagara desde ésta zona a través del medio, [3]. Para que el mecanismo de expansión termoelástica sea el dominante respecto a la

difusión de temperatura, se deben cumplir dos requerimientos, a saber:

Que la duración del pulso láser sea menor al tiempo de difusión térmica. Al cumplirse este requerimiento, la temperatura viajará una distancia menor a la distancia característica de difusión, asegurando que la onda acústica generada proviene de la región irradiada. Suponiendo un objeto ópticamente absorbente de tamaño característico a , el tiempo de difusión térmica estará dado por $t_{th} = a^2 / 4D$, donde D es la difusividad térmica (para el agua $D = 1.44 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$). Como la escala de los objetos que se desean detectar son del orden de mm, esto da un tiempo de relajación del orden de μs . Cuando el tiempo del pulso láser es menor que el tiempo de difusión, se dice que el sistema está en el régimen de confinamiento térmico.

El segundo requerimiento necesario es que la duración del pulso láser sea menor al tiempo en que la expansión viaja a través de la región iluminada. De esta manera cuando el siguiente pulso incida sobre el objeto absorbente, éste ya habrá regresado a su estado de equilibrio. Este tiempo de relajación está dado por $t_{ac} = a/c$, donde c es la velocidad del sonido en el medio. Suponiendo el caso de

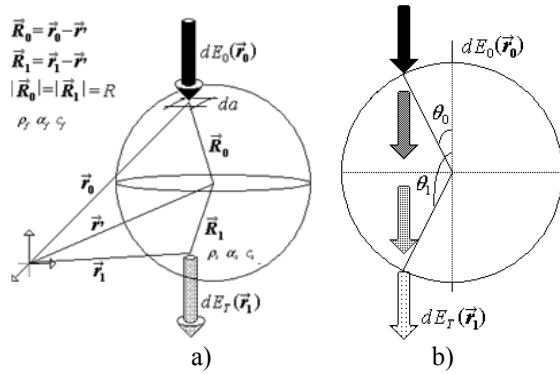


Figura 1. Geometría esférica de la célula.

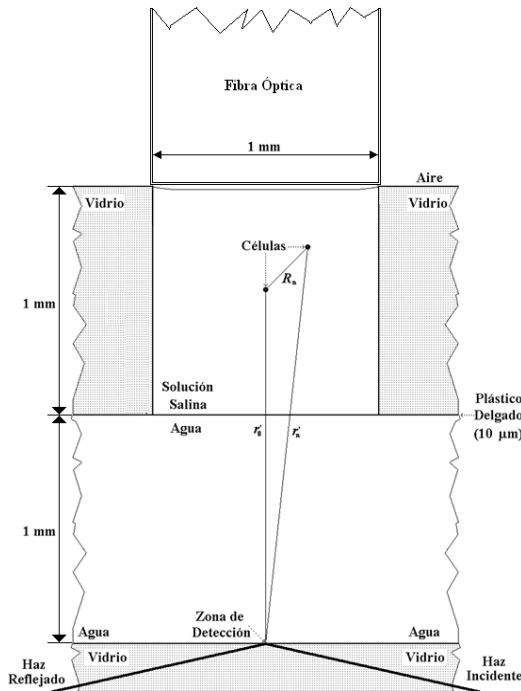


Figura 2. Representación esquemática de la celda PA utilizada para detectar células de melanoma in vitro [2].

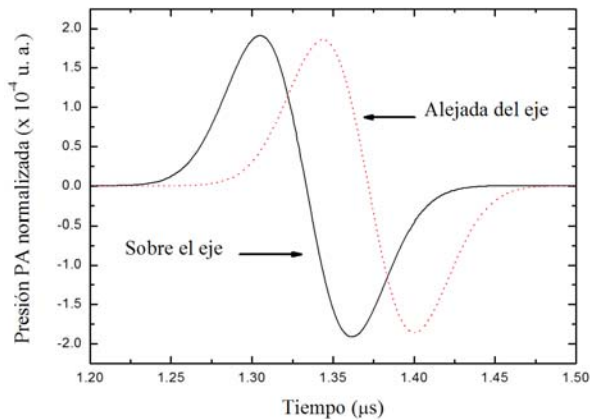


Figura 3. Comparación entre las señales PAS generada por una célula. La línea negra corresponde al caso en el que la célula está sobre el eje de la celda PA, mientras que la línea roja es cuando se localiza a 0.485 μm del eje en el mismo plano.

un objeto ópticamente absorbente inmerso en agua ($c \approx 1.5 \text{ mm} / \mu\text{s}$), con dimensiones características del orden de mm, el tiempo de relajación será del orden de μs . En este caso se estaría en el régimen de confinamiento de expansión (estrés).

En las últimas décadas, el uso de láseres con periodos de iluminación del orden de nanosegundos o menores, para generar el efecto PA ha sido una práctica común, por lo que los requerimientos antes mencionados quedan garantizados.

En líquidos no viscosos solo existen ondas longitudinales, por lo que se pueden modelar como fluidos ideales [4]. Se ha demostrado experimentalmente que la densidad de energía por unidad de tiempo, $H(\vec{r}, t)$, que genera el efecto PA en tejido suave, produce ondas longitudinales y transversales, sin embargo, las velocidades de propagación de las primeras son tres órdenes de magnitud mayores que las transversales, [3,6], por lo que se le puede modelar como un fluido ideal. Además, dado que se está en el régimen de confinamiento térmico, la conducción de calor se puede despreciar, matemáticamente esta aproximación se expresa por:

$$\nabla \cdot (\kappa \nabla T) \approx 0. \tag{1}$$

Donde κ es la conductividad térmica del fluido y ∇ es el operador nabla. También se supone que las variaciones de presión y densidad son pequeñas respecto a los valores ambientales, y que la velocidad de las partículas perturbadas en el tejido son mucho menores que la velocidad del sonido. Esta suposición lleva a que tanto el momento y masa sean lineales, por lo que las ecuaciones de conservación de masa, momento y energía pueden ser utilizadas como punto de partida, las cuales están dadas por [7, 8];

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\rho_0 \nabla \cdot \vec{v}, \tag{2}$$

$$\rho_0 \left(\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} \right) = -\nabla p, \tag{3}$$

$$\rho_0 T_0 \left(\frac{\partial s}{\partial t} \right) = \nabla \cdot (\kappa \nabla T) + H, \tag{4}$$

respectivamente. Donde ρ , \vec{v} , p , T , y S son la densidad de masa, el vector velocidad de las partículas, la presión, la temperatura, y la entropía por unidad de masa, respectivamente. Las fluctuaciones son debidas a la onda acústica, y el subíndice 0 indica las magnitudes ambientales. Generalmente el incremento de T va acompañado por cambios locales en ρ y p , de acuerdo a la relación termodinámica, [6];

$$\rho = \rho_0 (K_T p - \beta T) \tag{5}$$

donde K_T es la compresibilidad isotérmica, y β es el

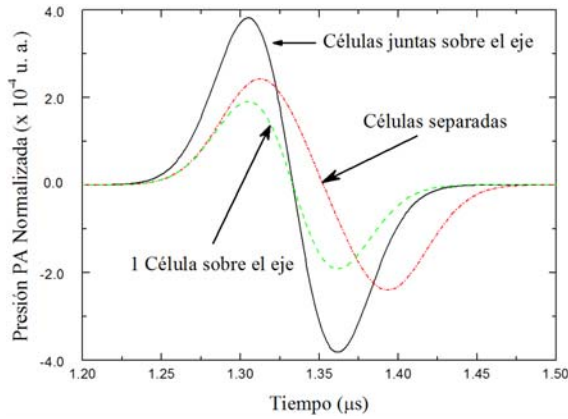


Figura 4. Amplitud PA producida por dos células en dos configuraciones diferentes. También se muestra la curva obtenida para una célula en el centro del eje de la celda PA.

coeficiente volumétrico de expansión térmica.

Combinando las Ecs. (2)-(5) se obtiene un conjunto de ecuaciones en derivadas parciales acopladas para la temperatura y presión, a saber.

$$K_T \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} - \beta \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} = \nabla \cdot \left(\frac{1}{\rho_0} \nabla p \right) \quad (6)$$

$$C_p \rho_0 \frac{\partial T}{\partial t} - \beta T_0 \frac{\partial p}{\partial t} = \nabla \cdot (\kappa \nabla T) + H, \quad (7)$$

donde C_p es la capacidad calorífica específica. Para obtener las Ecs. (6) y (7) se ha supuesto que C_p , β , y K_T son independientes del tiempo.

Tomando en cuenta la Ec. (1), se llega a que la ecuación de onda PA para un medio homogéneo está dada por;

$$\left(\frac{\partial^2}{\partial t^2} - c_s^2 \nabla^2 \right) p(\vec{r}, t) = \Gamma \frac{\partial H(\vec{r}, t)}{\partial t}, \quad (8)$$

Donde $\Gamma \equiv c_s^2 \beta / C_p$, es la constante adimensional de Grüneisen.

Tomando en cuenta la relación entre la presión y el potencial velocidad, $\varphi(\vec{r}, t)$, [9],

$$p(\vec{r}, t) = -\rho \frac{\partial \varphi(\vec{r}, t)}{\partial t}, \quad (9)$$

la ecuación de onda inhomogénea se puede escribir como,

$$\left(\frac{\partial^2}{\partial t^2} - c_s^2 \nabla^2 \right) \varphi(\vec{r}, t) = -\frac{\Gamma}{\rho} H(\vec{r}, t). \quad (10)$$

Al contrario de lo que ocurre en la fotoacústica en el dominio de frecuencias, la forma funcional de $H(\vec{r}, t)$, que absorbe la muestra y que es la responsable de la generación del efecto PA en el dominio temporal, ha sido modelada de diferentes maneras y para diferentes geometrías. Para el

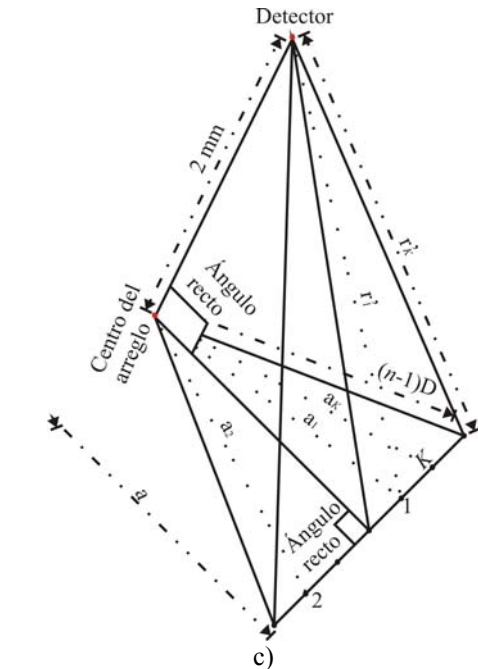
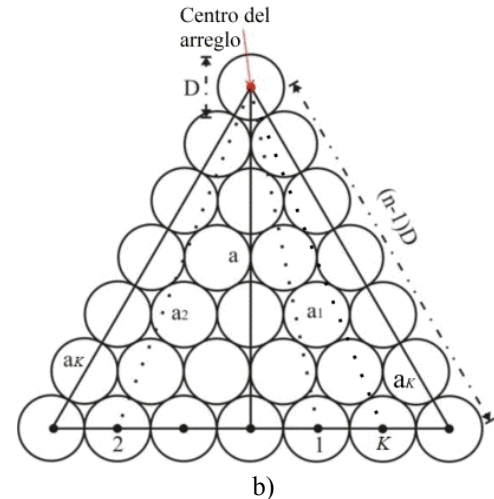
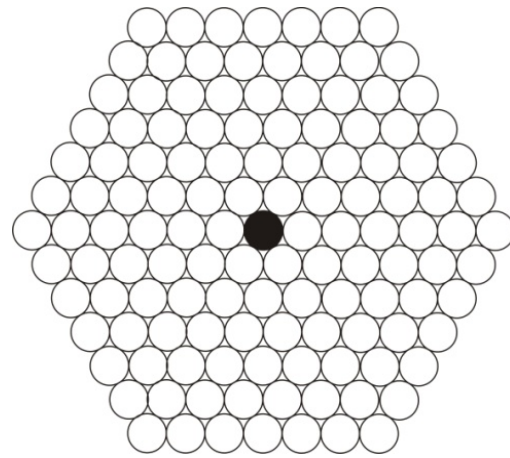


Figura 5. (a) Arreglo hexagonal de las células, el círculo negro, muestra el centro. (b) Sección triangular del arreglo. (c) Diagrama que muestra las distancias desde el centro de la y el detector a cada célula.

caso de geometrías esférica y cilíndrica, la absorción puntual tipo Lambert-Beer ha sido utilizada en muestras del orden de micrómetros [10, 11]. Con esta densidad de energía la solución a la ecuación de onda PA solo se puede obtener de manera numérica.

En este trabajo, desde el punto de vista óptico, se supuso que las células conformaban un sistema de objetos absorbentes inmersos en un medio no absorbente, simulando a la densidad de energía por unidad de tiempo, absorbida por las células, mediante un modelo efectivo tipo Lambert-Beer, para objetos simétricamente esféricos. Los pulsos cortos se modelaron suponiendo que la perturbación tiene una duración infinitesimal dada por una función delta de Dirac en el tiempo. Desde el punto de vista mecánico, se supuso que el efecto PA generado en las células era a través del mecanismo de expansión termoelástica, por lo que la presión PA generada se gobierna por la Ec. (8). La solución para esta ecuación se obtuvo utilizando el

principio de Duhammel [7, 9, 12- 14] en la Ec. (10), el cual consiste en pasar la ecuación de onda inhomogénea a una ecuación de onda homogénea con valores iniciales dados por el término de inhomogeneidad espacial. La solución se representó en términos de la integral de Kirchhoff la cual, con las aproximaciones propuestas y la Ec. (9), permitió obtener una expresión analítica de la presión PA. Finalmente, se realizó una comparación cualitativa de los resultados obtenidos teóricamente con los resultados experimentales reportados para la detección de células de melanoma *in vitro* [2].

2. Estudio Teórico

2.1. Densidad de Energía por Unidad de Tiempo

El melanoma es el nombre genérico de los tumores melánicos o pigmentados, los cuales están constituidos por células con altas concentraciones de melanina [15]. Esta característica particular de las células de melanoma permite que sea posible detectarlas directamente por microscopia de transmisión. Debido a la alta concentración de cromóforos de los que se componen las células, podemos suponer que en cualquier elemento diferencial de área, a lo largo del rayo de luz que la atraviesa, contiene el mismo número de centros absorbentes y, como una primera aproximación, se puede aplicar la ley de Lambert-Beer.

Por otra parte, la forma de las células de melanoma es muy variada, sin embargo debido a que su tamaño es del orden de unos cuantos micrómetros y a que las dimensiones de los detectores PA son al menos 10 veces mayores, una buena aproximación en la solución del problema directo, es considerarlas como fuentes de ondas PA esféricas bien localizadas.

Supóngase que se tiene un sistema de n células, cada una con el mismo coeficiente de absorción α_s , suspendidas en un medio ópticamente no absorbente con coeficiente de absorción α_f , ($\alpha_f \ll \alpha_s$). Tanto las células como el medio se suponen homogéneos, isotrópicos y lineales. Dado que las dimensiones espaciales de las células son del orden de

$20 \mu\text{m}$, se puede suponer que tienen forma esférica de radio R centrada en el punto \vec{r}_k' , y suponiendo que la luz incide sobre ellas en la dirección z .

La forma funcional de $H(\vec{r}, t)$ se obtuvo primero para una célula, con la ayuda de la Figura 1, donde se le representa esquemáticamente en la posición \vec{r}' , y luego se generalizó a n . Se $Q(\vec{r})$ la fluencia (energía por unidad de área) que emite el láser pulsado, entonces la energía que incide sobre un elemento diferencial de área de la célula, da , en la posición \vec{r}_0 , está dada por

$$dE_0(\vec{r}_0) = Q(\vec{r}_0)da. \tag{11}$$

Donde R , θ_0 y ϕ_0 son el radio de la célula y las coordenadas angulares de \vec{r}_0 , respectivamente. Se supone que la energía que emerge de la célula en el punto \vec{r}_1 , está determinada por la ley de Lambert-Beer, [10],

$$dE_T(|\vec{r}_1 - \vec{r}_0|) = Q(\vec{r}_0) \exp(-\alpha_s |\vec{r}_1 - \vec{r}_0|) da. \tag{12}$$

Con ayuda de la Figura 1 se puede demostrar que $|\vec{r}_1 - \vec{r}_0| = 2R \cos \theta_0 = D \cos \theta_0$, entonces la Ec. (12) va a

$$dE_T(\vec{r}_0; D) = Q(\vec{r}_0) \exp(-\alpha_s D \cos \theta_0) da. \tag{13}$$

donde D es el diámetro de la célula.

De las Ecs. (11) y (13) se ve que la energía que absorbe la célula a lo largo del camino óptico de sección transversal da , está dada por

$$\begin{aligned} dE_A(\vec{r}_0) &= dE_0 - dE_T(\vec{r}_0) \\ &= Q(\vec{r}_0) [1 - \exp(-\alpha_s D \cos \theta_0)] da. \end{aligned} \tag{14}$$

Integrando la Ec. (14) sobre el hemisferio de la célula donde incide la radiación, se encuentra que la energía absorbida por la muestra está dada por

$$E_A(D; \alpha_s) = \int_0^{\pi/2} \int_0^{2\pi} Q(\vec{r}_0) [1 - \exp(-\alpha_s D \cos \theta_0)] da. \tag{15}$$

Nuevamente, dadas las dimensiones de las células, y considerando que las de la celda PA son del orden de milímetros, se puede suponer que la energía que absorbió la célula, Ec. (15), está concentrada en un punto. Se define la densidad de energía puntual como

$$h(\vec{r} - \vec{r}') = E_A(D; \alpha_s) \delta(\vec{r} - \vec{r}') \tag{16}$$

donde $\delta(\vec{r} - \vec{r}')$ es la función delta de Dirac espacial. Al multiplicar la Ec. (16) por la función, $f(t)$, que describe la razón temporal de deposición de energía, se obtiene la

densidad de energía puntual por unidad de tiempo. Si hay n células localizadas en \vec{r}_k , $k = 1, 2, \dots, n$, entonces la densidad de energía de la configuración de células está dada por

$$H(\vec{r}) = E_A(D; \alpha_s) \cdot \sum_{k=1}^n \delta(\vec{r} - \vec{r}_k). \quad (17)$$

Por último, experimentalmente se puede lograr que el perfil espacial del haz sea constante, en este caso $Q(\vec{r}_0) = Q_0$, [8], con esta suposición, la Ec. (15) va a

$$E_A(D; \alpha_s) = E_0 \left[1 - \frac{1 - \exp(-\alpha_s D)}{\alpha_s D} \right], \quad (18)$$

con $E_0 = \pi D^2 Q_0 / 2$.

2.2. Solución a la Ecuación de Onda Fotoacústica

Un pulso corto se modela suponiendo que $f(t) = \delta(t)$. La absorción de toda la densidad de energía en un tiempo infinitesimal alrededor de $t = 0$, genera una presión inicial definida en todo el espacio dada por

$$p(\vec{r}, 0) = p_0(\vec{r}) = \Gamma H(\vec{r}).$$

De la Ec. (9) se ve que

$$p(\vec{r}, 0) = -\rho \left. \frac{\partial \varphi(\vec{r}, t)}{\partial t} \right|_{t=0} = \Gamma H(\vec{r}).$$

Las consideraciones anteriores son consistentes con las condiciones iniciales impuestas por el principio de Duhamel [8, 9, 13, 14]. Aplicándolo a la Ec. (10), se obtiene el siguiente problema de valores iniciales

$$\left(\frac{\partial^2}{\partial t^2} - c_s^2 \nabla^2 \right) \varphi(\vec{r}, t) = 0, \quad (19)$$

$$\begin{cases} \varphi(\vec{r}, 0) = 0, \\ \left. \frac{\partial \varphi(\vec{r}, t)}{\partial t} \right|_{t=0} = -\frac{\Gamma}{\rho} H(\vec{r}). \end{cases} \quad (20)$$

Suponiendo que $\varphi(\vec{r}, t)$ es lo suficientemente lisa, la solución a la Ec. (19) puede representarse por la fórmula de Kirchhoff, [8, 10, 14];

$$\varphi(\vec{r}, t) = \left\{ \frac{1}{4\pi} \frac{\partial}{\partial r'} \left[\int_0^{2\pi} \int_0^\pi \varphi_0(\vec{r} + \vec{r}', t) \text{sen} \theta' d\theta' d\phi' \right] \right\}_{r'=c_s t} + t \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \left[\left. \frac{\partial \varphi(\vec{r} + \vec{r}', t)}{\partial t} \right|_{t=0} \right]_{r'=c_s t} \text{sen} \theta' d\theta' d\phi'. \quad (21)$$

Sustituyendo las condiciones iniciales, Ec. (20), en la Ec.

(21) se tiene

$$\varphi(\vec{r}, t) = -\frac{\Gamma}{4\pi \rho} \left[t \int_0^{2\pi} \int_0^\pi H(\vec{r} + c_s t \hat{r}') \text{sen} \theta' d\theta' d\phi' \right].$$

De la Ec. (9), se obtiene la expresión para la presión producida por un impulso de duración $\delta(t)$, está dada por

$$p_\delta(\vec{r}, t) = \frac{\Gamma}{4\pi} \frac{\partial}{\partial t} \left[t \int_0^{2\pi} \int_0^\pi H(\vec{r} + c_s t \hat{r}') \text{sen} \theta' d\theta' d\phi' \right]. \quad (22)$$

3. Resultados

Dado que \vec{r} es la posición donde se realiza la medición, se elige a ésta como el origen. Sustituyendo la Ec. (17) en la Ec. (22), se tiene

$$p_\delta(\vec{0}, t) = \frac{\Gamma}{4\pi} \frac{\partial}{\partial t} \left[t \int_0^{2\pi} \int_0^\pi E_A \cdot \sum_{i=1}^n \delta(c_s t \hat{r}' - \vec{r}_i) \text{sen} \theta' d\theta' d\phi' \right].$$

Poniendo la función delta de Dirac en coordenadas esféricas,

$$p_\delta(\vec{0}, t) = \frac{\Gamma E_A(D; \alpha_s)}{4\pi} \times \frac{\partial}{\partial t} t \sum_{i=1}^n \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \frac{\delta(c_s t \hat{r}' - \vec{r}_i)}{c_s^2 t^2 \text{sen} \theta} \delta(\theta' - \theta_i) \delta(\phi' - \phi_i) \text{sen} \theta' d\theta' d\phi'. \quad (23)$$

La presión generada por un pulso de duración finita es igual a la señal de entrada (perfil temporal del pulso láser) en convolución con la respuesta al impulso, $p_\delta(\vec{r}, t)$. Para un haz pulsado de perfil temporal Gaussiano de ancho en $1/e$ igual a t_p , la presión está dada por [16]

$$p(\vec{r}, t) = \frac{2}{t_p \sqrt{\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} \exp \left[-\left(\frac{\tau}{t_p / 2} \right)^2 \right] p_\delta(\vec{r}, t - \tau) d\tau$$

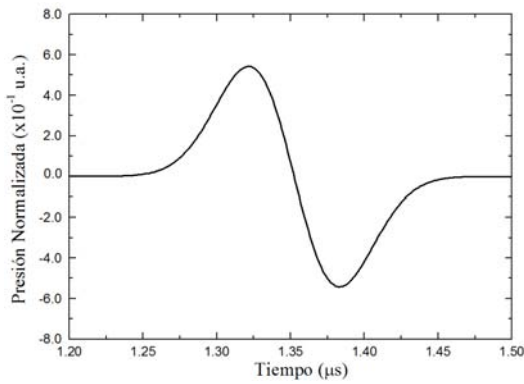
Sustituyendo la Ec. (23) en la ecuación anterior se tiene

$$p(\vec{0}, t) = \frac{\Gamma E_A(D)}{2(\sqrt{\pi} c_s)^3 t_p} \int_{-\infty}^{\infty} \exp \left[-\left(\frac{2\tau}{t_p} \right)^2 \right] \times \frac{\partial}{\partial t} \left[\frac{1}{t - \tau} \sum_{i=1}^n \delta \left(t - \tau - \frac{r_i'}{c_s} \right) \right] d\tau.$$

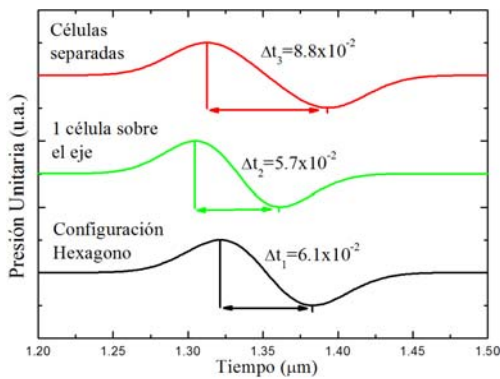
Integrando por partes se encuentra que la presión normalizada, generada por un pulso de duración finita, es

$$\frac{p(\vec{0}, t)}{p_0} = \left[1 - \frac{1 - \exp(-\alpha_s D)}{\alpha_s D} \right] \sum_{i=1}^n \frac{\left(t - \frac{r_i'}{c_s} \right)}{\frac{r_i'}{c_s}} \exp \left[-\left(\frac{t - \frac{r_i'}{c_s}}{\frac{t_p}{2}} \right)^2 \right], \quad (24)$$

donde $p_0 = \Gamma E_0 / 4\pi c_s^3$.



a)



b)

Figura 6. a) Presión PA generada por el arreglo hexagonal. b) Comparación entre las señales PA obtenidas de las diferentes configuraciones de células estudiadas.

En la Figura 2 se muestra una representación esquemática de la celda PA previamente utilizada para detectar células de melanoma *in vitro*, [2]; las condiciones experimentales están descritas en el mismo artículo, y son satisfechas por el modelo aquí propuesto.

En las siguientes sub-secciones se supondrá que el coeficiente de absorción de las células es de 200 cm^{-1} , su diámetro de 15 μm y que la velocidad del sonido es 1.5 mm/μs . En todos los casos se calculó la señal PA normalizada, obtenida a partir de la Ec. (24).

3.1. Señal fotoacústica para una célula

En la Figura 3, se muestra la señal PA en función del tiempo para el caso de una célula en dos posiciones diferentes. La primera posición fue en el eje de la celda PA, mientras que la segunda estuvo a 485 μm del eje, ambas en el mismo plano $z = 2 \text{ mm}$. La señal PA de la célula más alejada se desplazó con respecto a la de la otra, debido a que la distancia entre la fuente PA y el sensor se incrementó, y por ello su amplitud decreció. Como se puede observar en ambas posiciones, el comportamiento de las señales PA corresponden al de una muestra esférica [17,

18], aun cuando se supuso una densidad de energía efectiva localizada en un punto.

3.2. Señal PA para dos células

En la Figura 4, las amplitudes PA en función del tiempo, producidas por dos células en dos configuraciones diferentes, son mostradas. La línea continua negra representa la amplitud PA de las dos células juntas en una posición en la que sus centros estaban a 7.5 μm del eje de la celda PA, en $z = 2 \text{ mm}$. La línea discontinua verde corresponde a la señal PA producida por una célula colocada sobre el eje en el mismo plano que las dos células anteriores. Como se puede observar la amplitud PA de una sola célula es la mitad de la obtenida para dos células juntas. Lo anterior se debe a la interferencia constructiva de las señales independientes de las dos células. La línea discontinua roja es la señal PA producida por dos células, una de ellas colocada con su centro sobre el eje de la celda PA y la otra alejada 485 μm , ambas en $z = 2 \text{ mm}$. En este caso se puede observar que hubo interferencia destructiva ya que la amplitud, si bien es mayor a la de una célula, es menor a la de dos células juntas. Un aspecto que se debe remarcar es el hecho de que la interferencia destructiva origina un ensanchamiento del intervalo temporal que hay entre el máximo y mínimo de la señal PA.

En la subsección A, se demostró que la amplitud de la señal PA decae conforme la célula se aleja del sensor, en esta subsección se encontró que la señal PA también decae por la interferencia destructiva. El parámetro que determinará si la señal PA se debe a una fuente alejada o a la interferencia de dos o más fuentes pequeñas es el ensanchamiento de la señal PA resultante.

3.3. Monocapa de células

Para calcular la presión PA generada por una monocapa de células, se supuso un arreglo hexagonal (figura 5.a) para maximizar la cantidad de éstas en la zona de iluminación. Como se puede observar la esfera negra está rodeada por un anillo de 6; este anillo se encuentra rodeado por 12, el siguiente será conformado por 18, y así sucesivamente. De lo anterior se deduce que el i -ésimo anillo estará compuesto de $6i$ esferas, y el número total de células del arreglo será:

$$N_c = 1 + \sum_{i=1}^N 6i,$$

donde N es el total de anillos que se pueden colocar dentro de la zona irradiada.

En la Figuras 5.b y 5.c, se muestra la geometría utilizada para calcular la distancia que hay entre cada una de las células y el sensor. El arreglo se puede dividir en 6 triángulos equiláteros de lados igual a $(N-1) D$ y altura dada por

$$a = \frac{\sqrt{3}}{2} (n-1)D, \tag{25}$$

donde n es el número de células que hay desde el centro del arreglo hasta el anillo que se desea observar. De la Ec. (25) y las Figuras 5 se obtiene que la distancia desde el origen hasta la k -ésima células está dada por,

$$a_k = \sqrt{3(n-1)^2 + 4k^2} \frac{D}{2}, \quad (26)$$

Si z es la posición de todas las células que están en la monocapa, entonces la distancia desde el detector hasta la k -ésima célula es

$$r'_k = \sqrt{z^2 + a_k^2} \quad (27)$$

Al sustituir la Ec. (27) en la Ec. (24), se obtiene la presión PA que produce la k -ésima célula;

$$p_k^*(\vec{0}, t) \equiv \frac{p_k(\vec{0}, t)}{p_0} = \left[1 - \frac{1 - \exp(-\alpha_s D)}{\alpha_s D} \right] \frac{\left(t - \frac{r'_k}{c_s} \right)}{\frac{r'_k}{c_s}} \exp \left[- \left(\frac{t - \frac{r'_k}{c_s}}{\frac{t_p}{2}} \right)^2 \right] \quad (28)$$

En la Figura 6.a, se muestra la presión PA generada por un arreglo hexagonal de 3367 células. Comparando ésta presión con la producida por una célula, Figura 3, se puede observar que, debido a la interferencia que ocurre al sumar las presiones PA de cada una de las células, la amplitud PA solo se incrementó del orden de 300 veces, y no 3367. En la Figura 6.b, se graficaron las presiones PA divididas por su valor máximo para: una célula sobre el eje (línea verde), dos células separadas (línea roja) y el arreglo hexagonal (línea negra). Como se puede observar, el intervalo temporal entre el máximo y mínimo de la presión varío debido a la interferencia, sin embargo se observa que hay más interferencia destructiva para las dos células que para el arreglo, esto se debe a la distancia de separación que hay entre ellas. En el arreglo hexagonal las células se simularon una junto a la otra, mientras que las otras dos estuvieron 485 micrómetros.

4. Conclusiones

Suponiendo una densidad de energía por unidad de tiempo efectiva tipo Lambert-Beer para las células de melanoma simétricamente esféricas, se obtuvo una expresión analítica de la presión PA. Esta presión permitió simular cinco configuraciones diferentes de células. De las simulaciones realizadas se observó que cualitativamente las curvas tienen la forma de las señales PA medidas para

células previamente reportadas. Y aunque la forma no cambia al incrementar la cantidad de absorbentes iluminados, la amplitud si es afectada. Se comprobó, al comparar las amplitudes PA obtenidas para cada configuración, que para bajas concentraciones la interferencia destructiva afecta menos a la señal detectada, en comparación para arreglos con empaquetamiento máximo. Lo mismo ocurre para el intervalo temporal entre máximo y mínimo de las señales PA.

Referencias

- [1] V. Zharov, E. Galanzha, E. Shashkov, N. Khlebtsov, and V. Tuchin, SPIE The international society for optical engineering, 10.117/22.1200609.0391, SPIE Newsroom.
- [2] G. Gutierrez-Juárez, S. K. Gupta, M. Al-Shaer, L. Polo-Parada, P. S. Dale, C. Papageorgio, J. A Viator, *Lasers in Surgery and Medicine* **42**, 274 (2010).
- [3] C. G. A. Hoelen, F. F. M. de Mul, *J. Acoust. Soc. Am.* **106**, 2, (1999).
- [4] P. Morse, K. Ingard, "Theoretical Acoustic", (1st ed, Editorial; Princeton University 1987).
- [5] B. Cox, P. C. Beard, Chapter 3 in "Photoacoustic Imaging and Spectroscopy", Edited by L. V. Wang, (1er.ed, Editorial; CRC Press, 2010).
- [6] L. D. Landau, E. M. Lifschitz, "Hydrodynamik". (Akademie, Berlin, 1981).
- [7] R: Pérez-Solano, Tesis M. en F. Universidad de Guanajuato, Julio 2010.
- [8] L. Wang, CRCn; Published, 2009-03-09.
- [9] S. K. Godunov, "Ecuaciones de la Física Matemática". Editorial MIR, 2a. Ed 1984.
- [10] G. Paltauf, H. Schmidt-Kloiber, *Appl. Phys. A* **68**, 525 (1999).
- [11] G. Paltauf, M. Frenz and H. Schmidt-Kloiber. *SPIE* **2624**, 72 (1999).
- [12] R. M. Weight, Thesis M.C. Agosto 2006.
- [13] L. C. Evans, *American Mathematical Society*, **19**, 13 (2010).
- [14] P. Burgholzer, J. Bauer-Marschallinger, H. Grün, M. Haltmeier and G. Paltauf, *IOP PUBLISHING, Inverse Problems* **23** (2007) S65-S80.
- [15] S.L. Jacques and D. J. McAuliffe, *Photochemistry and Photobiology*, **53**, 769 (1991).
- [16] G. Paltauf, H. Schmidt-Kloiber, *J. Appl. Phys.* **82**, 1525 (1997).
- [17] G. J. Diebold, Chapter 1 in "Photoacoustic Imaging and Spectroscopy", Edited by L. V. Wang, (1er.ed, Editorial; CRC Press, 2010).
- [18] M. W. Sigrist, F. K. Kneubühl, *J. Acoust. Soc. Am.* **64**, 1652 (1978).
- [19] J. D. Jackson, "Classical Electrodynamics", (2ed, Editorial; Wiley, 1975).
- [20] D. Cywiak, Tesis M. en F. Universidad de Guanajuato, Agosto 2009.