

Estudio de generación y dinámica de burbujas por cavitación acústica.

Juan Barolin

Laboratorio de Acústica Ultrasonora, Instituto de Física, Facultad de Ciencias

Montevideo, Uruguay

juan.barolin@fcien.edu.uy

Resumen—La cavitación acústica consiste en la generación de burbujas de vapor en líquidos y sólidos blandos debido a una disminución de presión inducida por un campo acústico. El colapso de estas burbujas puede producir la ruptura de tejidos, fenómeno conocido como histotripsia, de gran interés en diversas áreas científicas, especialmente en medicina. En este contexto, resulta relevante estudiar tanto las condiciones de generación de cavitación como la dinámica de las burbujas inducidas mediante ultrasonido focalizado de alta intensidad. Para ello se utilizaron fantasmas de agar-agar, sonificados con un transductor ultrasónico focalizado. Se analizaron dos regímenes de excitación: pulsos ultrasónicos únicos de alta intensidad y trenes de pulsos de baja intensidad repetidos. Los experimentos se monitorizaron activamente mediante imágenes en modo B obtenidas con un arreglo lineal de sensores, complementadas con un detector pasivo de cavitación. Se obtuvieron curvas de duración y área máxima de las burbujas en función del número de ciclos del pulso, observándose cavitación al repetir pulsos de baja intensidad a frecuencias cercanas o superiores a 100 Hz. Los resultados se compararon con soluciones de la ecuación de Rayleigh-Plesset para la dinámica de una burbuja esférica. A partir de esta comparación se concluye que las burbujas observadas se originan por la expansión de microburbujas disueltas en el fantoma, las cuales se acumulan y dan lugar a la burbuja de cavitación.

I. INTRODUCCIÓN

Cavitación es el término utilizado para describir la generación o expansión de burbujas de vapor en líquidos o sólidos blandos debido a gradientes de presión inducidos por un campo acústico. Existen dos mecanismos de formación de estas burbujas. El primero, denominado nucleación homogénea, refiere a la formación de vapor dentro de un líquido o sólido blando homogéneo producto de un cambio de fase líquido-vapor, consecuencia de una caída local de presión por debajo de la de vapor. El segundo, denominado nucleación heterogénea, refiere a la generación de burbujas en medios con impurezas y engloba dos fenómenos: la formación de burbujas en la interfaz entre el líquido y sus impurezas mediante un cambio de fase y la expansión de microburbujas ya presentes en el medio [1].

Una vez se remueve el campo acústico que genera cavitación y se restauran las condiciones de equilibrio, las burbujas generadas oscilan a una determinada frecuencia natural, a la vez que decrecen en tamaño hasta experimentar un colapso violento, liberando una gran cantidad de energía. En sólidos blandos, esto da lugar a un fenómeno conocido como histotripsia, donde los cambios drásticos en la presión inducen

un trabajo mecánico sobre el medio capaz de destruir su estructura, licuándolo cuando se repite la cavitación sucesivas veces. En el contexto del ultrasonido aplicado, la ablación de tumores por histotripsia representa un área emergente dentro de los tratamientos no invasivos. Es una alternativa a la ablación por calor, donde un campo acústico focalizado continuo genera calor sobre el tumor mediante la atenuación del campo acústico en el medio, quedando limitado por la disipación del calor, que reduce la precisión con la que se puede destruir un tejido sin dañar los que lo rodean. En contraste, la cavitación se genera únicamente en el volumen que supere una cierta intensidad crítica, por lo que se tiene un mayor control sobre la zona de ablación por histotripsia, dependiendo únicamente de la capacidad de focalización del dispositivo utilizado [2].

Por otro lado, la utilización del doppler ultrarápido (μ Doppler) para la medición de flujo del torrente sanguíneo, posibilita técnicas de ultrasonido funcional y de súper resolución como la localización microscópica por ultrasonido (ULM por sus siglas en inglés), que han cobrado relevancia en años recientes [3], [4]. Estas técnicas utilizan la obtención de imágenes con ondas planas (PWI por sus siglas en inglés) para obtener imágenes de modo B a altas frecuencias, en el orden de las miles de imágenes por segundo [5]. Esta exposición a repetidas dosis pequeñas de ultrasonido a una frecuencia alta puede resultar en la generación de cavitación no deseada, donde el riesgo se ve incrementado con el uso de microburbujas como agentes de contraste como en el ULM [6].

En este sentido, es relevante una mayor comprensión de los mecanismos de generación de las burbujas de cavitación tanto en regímenes de alta intensidad, como de baja intensidad con altas frecuencias de repetición, así como la dinámica de las burbujas de cavitación y su distribución con respecto al campo que las genera.

I-A. Nucleación

La nucleación homogénea está dominada por las fuerzas intermoleculares del líquido. Cuando se aplica sobre el medio una presión que cae por debajo de la de vapor, se supera esta fuerza intermolecular y las moléculas se separan, dando lugar a un cambio de fase. En un líquido ideal, experimentalmente se encuentra que esta presión está en el orden de cientos

de atmósferas [1], y modelos numéricos a nivel atómico encuentran presiones en el mismo orden [7]. En el caso de la nucleación heterogénea las impurezas vuelven a los enlaces más débiles, por lo que la tensión necesaria para romper este enlace es menor [6], [8].

Cuando una onda acústica de alta intensidad se propaga a través de un medio, las porciones de presión positiva y negativa resultan en una compresión y expansión del medio, respectivamente. Durante la fase de expansión, si la tensión entre moléculas supera el punto crítico (es decir, la presión cae por debajo de la de vapor), se da la cavitación en forma de una burbuja, usualmente de algunos micrómetros de radio. Cuando se emiten pulsos compuestos por varios ciclos, la compresión y posterior expansión aumenta con cada ciclo a medida que se deposita energía en el sistema, lo que equivale a una mayor tensión entre moléculas y una mayor probabilidad de generar cavitación. Estas microburbujas luego pueden expandirse hasta alcanzar varios milímetros de radio al interactuar con el campo acústico.

Cuando se repiten los pulsos sobre el medio sin generar cavitación, cada uno tiene un efecto residual que aumenta la probabilidad de que se genere cavitación en el siguiente. Esto sucede mediante dos mecanismos: por un lado, cada pulso excita al medio y vuelve al equilibrio luego de un tiempo de relajación, por lo que si el intervalo entre pulsos es menor que este tiempo de relajación, el efecto es acumulativo, permitiendo que tras un determinado número de disparos se alcance la tensión necesaria para producir la nucleación. Por otro lado, cuando la cavitación se produce por la expansión de microburbujas ya disueltas, cada pulso incrementa el tamaño de la burbuja (que también luego decae conforme se restaura el equilibrio) por lo que nuevamente cuando el intervalo entre disparos es suficientemente pequeño, el efecto es acumulativo y la burbuja crece en radio con cada disparo [6].

I-B. Dinámica de la burbuja

Los procesos mencionados describen la formación de burbujas del orden de los micrómetros en líquidos y sólidos blandos. Ahora nos enfocamos en la dinámica de la burbuja y su respuesta a un campo acústico aplicado, para lo que consideramos la ecuación generalizada de Rayleigh-Plesset [1]. Esta ecuación gobierna la dinámica de una burbuja esférica de un radio inicial R_0 , que contiene una mezcla de gas y vapor a una presión p_B en un líquido homogéneo a una presión $p_\infty(t)$ lejos de la burbuja. Se asume que para el líquido la temperatura T_L , densidad ρ_L , tensión superficial S y viscosidad dinámica μ_L son constantes. También se asume que la interfaz entre la burbuja y el líquido es adiabática y sin transporte de masa, y que la presión y temperatura del vapor de la burbuja evolucionan de manera cuasiestática. Aplicando las ecuaciones de borde adecuadas para vincular la presión y radio de la burbuja a la fuerza en la interfaz, y la ecuación de Navier-Stokes para describir el comportamiento del líquido, se obtiene la ecuación generalizada de Rayleigh-Plesset

$$\frac{p_B(t) - p_\infty(t)}{\rho_L} = R \frac{d^2 R}{dt^2} + \frac{3}{2} \left(\frac{dR}{dt} \right)^2 + \frac{4\mu_L}{\rho_L R} \frac{dR}{dt} + \frac{2S}{\rho_L R} \quad (1)$$

Dadas las hipótesis mencionadas, podemos vincular la presión del gas contenido en la burbuja con su radio mediante una expansión adiabática [9]

$$p_B(t) = p_{B0} \left(\frac{R_0}{R(t)} \right)^{3\gamma} \quad (2)$$

donde $\gamma = c_p/c_v$ es el índice adiabático, con c_p la capacidad calorífica a presión constante y c_v a volumen constante. Sometiendo el medio a un campo acústico del tipo

$$p_\infty(t) = \begin{cases} p_{atm} + p_t \sin(\omega t) & \text{si } t \leq N/f \\ p_{atm} & \text{si } t > N/f \end{cases} \quad (3)$$

donde $\omega = 2\pi f$ es la frecuencia angular del campo acústico, N el número de ciclos del pulso, p_t la amplitud de presión a la que se somete el medio y p_{atm} la presión atmosférica.

Para obtener una descripción cualitativa de las soluciones de la ecuación, podemos linealizarla. Para esto, vamos a considerar que la burbuja describe una oscilación en torno a un radio estable R_E del tipo

$$R(t) \simeq R_E + \delta R(t)$$

donde $|\delta R(t)| \ll R_E$. Sustituyendo en (2) y expandiendo en potencias de $\delta R(t)$ y descartando los términos de orden 2 en adelante linealizamos $p_B(t)$:

$$p_B \approx p_{B0} \left(1 - 3\gamma \frac{\delta R}{R_E} \right)$$

Ahora, linealizamos el último término en (1), correspondiente a la tensión superficial

$$\frac{2S}{R} \approx \frac{2S}{R_E} - \frac{2S}{R_E^2} \delta R$$

Despreciando el término $\delta \dot{R}^2$, de orden 2 en δR , y ordenando los términos de manera conveniente, tenemos

$$\rho_L R_E \frac{d^2 (\delta R)}{dt^2} + \left[\frac{3\gamma(p_{B0} - p_\infty)}{R_E} + \frac{2S(3\gamma - 1)}{R_E^2} \right] \delta R = 0$$

que es la ecuación de oscilador armónico, con frecuencia natural [1]:

$$\omega_N = \sqrt{\frac{1}{\rho_L R_E^2} \left[3\gamma(p_{atm} - p_{B0}) + 2(3\gamma - 1) \frac{S}{R_E} \right]} \quad (4)$$

expresión que nos permite vincular la frecuencia natural de la burbuja a las propiedades del medio y el radio de las microburbujas en reposo.

Para obtener soluciones completas, introducimos (2) y (3) en (1) y resolvemos la ecuación numéricamente.

II. MÉTODOS

II-A. Dispositivo Experimental

El montaje experimental consiste de un transductor de ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) que sonifica un fantoma de agar agar, generando burbujas de cavitación en el mismo. Estas burbujas luego dispersan el mismo campo

acústico hacia un detector de cavitación pasivo (PCD), mientras a su vez son monitoreadas activamente con un array de sensores lineal que obtiene imágenes de modo B.

El HIFU utilizado para generar la cavitación es el Verasonics FUS-03, compuesto de un transductor focalizado de 8 anillos piezoeléctricos de frecuencia central de 2 MHz. Este elemento posee un radio de curvatura de 64,0 mm, un diámetro interno de 31,7 mm y un diámetro externo de 64,0 mm, focalizando a 52,0 mm del plano de salida del mismo. Este dispositivo genera una presión máxima en el punto focal de 28 MPa, reportada por el fabricante. Sobre este mismo plano y coaxialmente, se monta el array de imagen IP-105, compuesto de 64 elementos piezoeléctricos de frecuencia central de 5 MHz con una distancia entre elementos de 0,150 mm y una longitud total de 9,6 mm, que nos permite obtener imágenes de modo B del plano de focalización del HIFU. Dado que las imágenes se obtienen de forma activa, se comienza a medir una vez el campo generado por el HIFU se haya disipado, por lo que solo podemos obtener imágenes de modo B de burbujas que no hayan colapsado tras este tiempo de disipación. A su vez, la diferencia en frecuencias del HIFU y el array de imágenes imposibilitan la detección pasiva a través de este último. Por este motivo, se utiliza el PCD para la detección pasiva de las burbujas de cavitación al momento de su generación, que consiste de un transductor plano modelo PA1818, Precision Acoustics, de ancho nominal de 23,0 mm y frecuencia central de 2 MHz. El mismo es conectado a un osciloscopio TiePie Handyscope HS-5, que recibe también una señal de trigger desde el Verasonics al comienzo de la emisión del pulso desde el HIFU, sincronizando así emisor y receptor.

Los dispositivos mencionados son colocados junto con un fantoma de agar-agar en una cuba con agua degasificada. De esta forma, se mantienen estables los niveles de gas disuelto en el fantoma, así como también prevenir la cavitación en la superficie del HIFU. Este montaje se muestra en la Fig. (1).

En la Fig. (2) se muestra un mapa de amplitud del campo producido por el FUS-03, obtenido a través de simulaciones con el software k-Wave para MatLab [10], utilizando la geometría descrita por el fabricante.

Se utilizó una secuencia para el dispositivo que toma un cuadro de referencia, emite la señal con el número de ciclos y amplitud deseada e inmediatamente emite una señal de trigger hacia el osciloscopio, sincronizando al PCD, obtiene imágenes de modo B cada 3,7 ms para un determinado número de imágenes, y repite la secuencia para la frecuencia de repetición de disparos (PRF) deseada. A través de la secuencia de eventos, que contiene la información de cada evento y el tiempo que transcurre entre ellos, se reconstruye el vector temporal para determinar el tiempo de adquisición de cada imagen de modo B.

II-B. Procesamiento

A través de las imágenes de modo B se obtiene (en los casos donde es detectable) el área donde se generó cavitación. Para esto, se resta el cuadro de referencia y se define un umbral para

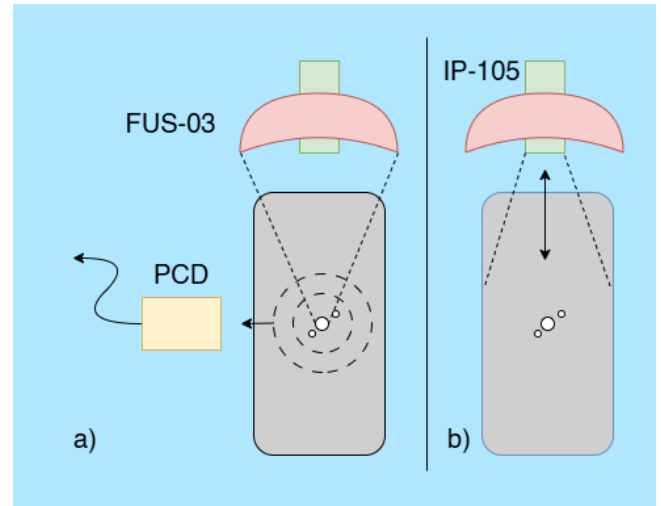


Figura 1. Diagrama del diseño experimental utilizado. a) El transductor focalizado FUS-03 (rojo) genera un campo intenso en el fantoma (gris) produciendo cavitación, el mismo campo luego es scatterado por las burbujas generadas y registrado por el PCD (amarillo). b) Luego de generada la cavitación, se utiliza el array de imágenes IP-105 (verde) para obtener imágenes de modo B activamente.

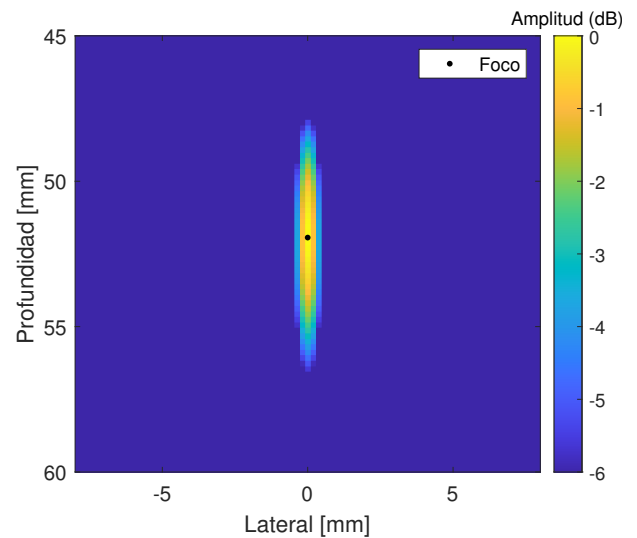


Figura 2. Mapa de módulo de amplitud de presión a 2MHz obtenida a través de simulación en k-Wave. Se utiliza la escala de dB con respecto a la presión focal.

detectar inhomogeneidades (como cavidades de gas). Como umbral se utiliza el valor medio del modo B de la primera imagen adquirida en una zona lejos del foco para asegurar la ausencia de cavitación. Por lo tanto, se considera que existe una burbuja de cavitación cuando se supera este umbral. A su vez, considerando a los puntos que permanecen conexos durante la medida como burbujas individuales, las separamos en el procesamiento para estudiar su comportamiento aisladas, obteniendo el área de cavitación en el plano del transductor en función del tiempo. Un ejemplo de este proceso se muestra en la Fig. (3).

Procediendo de forma análoga, se establece un criterio de

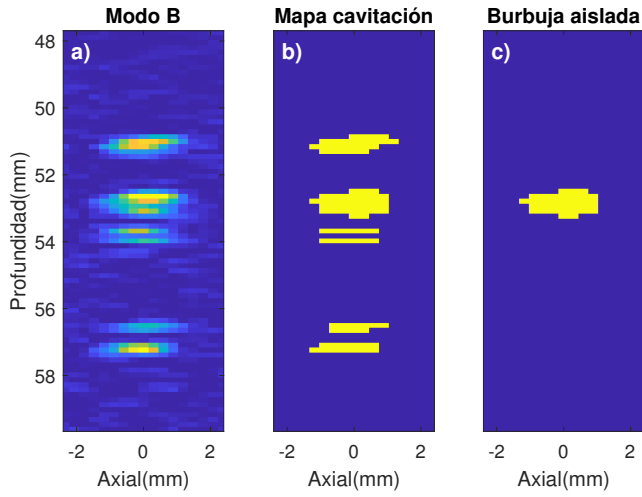


Figura 3. Procesamiento de imágenes de modo B. a) Imagen de modo B obtenida. b) Mapa de los puntos que superan el umbral definido. c) Mapa de la burbuja que colapsa última.

detección de cavitación para los campos acústicos medidos por el detector de cavitación. Al oscilar con una determinada frecuencia f_N , el campo que scatterean las burbujas posee una componente en esta frecuencia. Además, esta oscilación genera la división de la frecuencia central f_0 del HIFU en dos bandas de frecuencia $f_0 \pm f_N$. Dado que no existen otros elementos que produzcan señales en este rango de frecuencias, el registro de este comportamiento nos permite establecer un criterio claro para la presencia de burbujas. Un ejemplo se muestra en la Fig. (4).

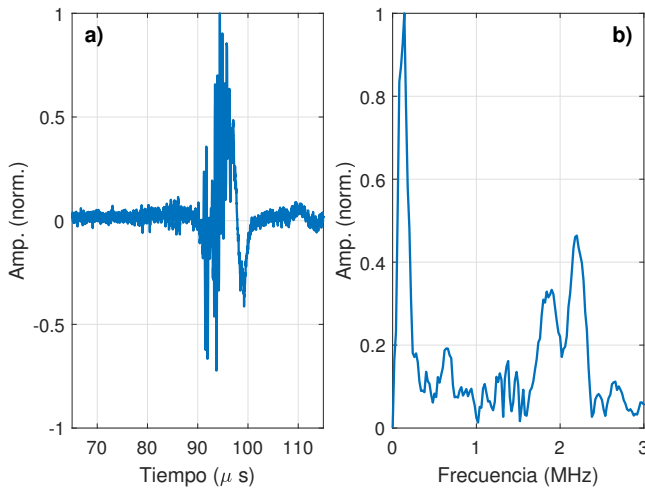


Figura 4. Procesamiento de señales del PCD. a) Señal adquirida. b) Espectro de frecuencia. Observamos la presencia de señal de baja frecuencia, en el orden de los 100 kHz, así como dos bandas en 1,9 y 2,1 MHz, comportamiento característico de la interacción del campo acústico focalizado con las burbujas de cavitación.

II-C. Preparación de fantasmas

Se prepararon fantasmas de agar-agar con una concentración estándar de 1,75 % de masa de agar agar por volumen de

agua [11]. Se utilizó agua filtrada y degasificada, para evitar impurezas y reducir variación en los niveles de gas disuelto entre fantasmas.

Los fantasmas fueron preparados mediante el siguiente procedimiento: se coloca el agar-agar con una porción del agua y se mezcla formando una solución densa. Luego, se incorpora el resto del agua mezclando y se coloca en un agitador magnético con calentador, con el recipiente tapado para evitar pérdidas de líquido por evaporación. Se mantiene el sistema en estas condiciones, aumentando su temperatura gradualmente hasta que la solución alcanza el hervor, alrededor de los 100°C. Este proceso dura entre 1 y 2 horas. En este punto la solución se vuelve translúcida, indicando que está lista para moldear. Para esto, se coloca el molde dentro de un recipiente con agua en una bomba de vacío, que actúa como baño frío para acelerar la formación. Luego de colocar la solución, inmediatamente se activa la bomba de vacío durante un minuto, para extraer posibles burbujas atrapadas mientras se deposita la disolución. Se tapa el recipiente con film plástico y se deja reposar por varias horas hasta solidificarse. Finalmente, el fantoma se desmolda y es depositado en un baño de agua degasificada para almacenar.

Los fantasmas permanecieron almacenados no menos de 48hs antes de utilizarse, para garantizar que la estructura de los mismos sea estable durante los experimentos.

II-D. Metodología

Dada la naturaleza violenta del colapso de las burbujas, debemos asumir que existe la posibilidad de que la cavitación modifique el medio de manera irreversible. Por lo tanto, es necesario sonificar zonas diferentes del fantoma en cada experimento. A su vez, en la ecuación (1) vemos que existe una dependencia de la dinámica de la cavitación en las propiedades del medio y, dado que no podemos garantizar la homogeneidad de estas propiedades, debemos compensar haciendo un muestreo de diferentes zonas del fantoma. Para obtener muestras comparables entre si, las medidas se realizaron 40 veces para cada secuencia. Este número se eligió como un compromiso entre una cantidad de medidas que logre contemplar las variaciones en las propiedades del fantoma, y que a su vez sonifique una porción del fantoma suficientemente pequeña para que sea replicable para todas las series de medidas. A su vez, la cantidad de gas disuelto en los fantasmas varía con el tiempo expuesto al ambiente. Este es un parámetro crítico, tanto para la generación de cavitación como para la dinámica de las burbujas. Para obtener medidas comparables es necesario tomarlas en un marco temporal reducido para minimizar dicha variación. Los experimentos se realizaron en un marco de 2 horas.

Para estudiar la dinámica de las burbujas, se utilizaron pulsos únicos de entre 1 y 20 ciclos con una amplitud de 40 V, analizando la burbuja de máxima duración para el estudio del comportamiento temporal. Se estudiaron las condiciones de generación de cavitación bajo dos regímenes. Para pulsos de alta intensidad, se tomaron medidas de entre 10 y 100 repeticiones de pulsos de entre 1 y 20 ciclos a 40V, con un

PRF de 1Hz. Para estas medidas se monitorea con imágenes de modo B, en conjunto con el PCD, con el fin de observar cambios en la dinámica de las burbujas cuando se repite la cavitación en una misma área. Para pulsos de menor intensidad, se realizaron series de medidas a 15V, 18V, 20V y 25V, para 100 repeticiones de pulsos de 1 ciclo, variando el PRF entre 1 Hz y 2 kHz, con el objetivo de generar cavitación mediante la exposición repetida del fantoma al campo acústico. El tiempo requerido para obtener las imágenes de modo B supera el tiempo entre pulsos para los PRFs deseados, por lo que solo se utilizó el PCD.

III. RESULTADOS

III-A. Soluciones a la ec. de Rayleigh - Plesset

Se evaluaron las ecuaciones (1) y (2) numéricamente utilizando el modelo *ODE45* en *MatLab*. Para esto, se consideraron los parámetros $\rho_L = 1000\text{kg/m}^3$, $\sigma_L = 0,072\text{N/m}$, $\mu_L = 1 \times 10^{-3}\text{Pa.s}$, valores usuales para el agua, y un índice adiabático $\gamma = 1,15$ adecuado para el fantoma utilizado. Se consideró una burbuja de radio inicial $R_0 = 50\mu\text{m}$, un tamaño usual en agua degasificada [1], y presiones iniciales de 1atm. Para estos valores, la frecuencia natural dada por (4) es de $f_N = \omega/2\pi = 51,5\text{kHz}$. Debido a que el modelo asume un campo acústico uniforme, y se utiliza un campo focalizado, es necesario obtener un valor intermedio entre la presión focal y en el infinito del campo focalizado para adecuar el valor de presión al modelo. Para esto se promedió en una esfera de radio de 2mm y centrada en el foco, utilizando el mapa de amplitud de la Fig. (2). Este radio fue elegido de manera que sea al menos 10 veces mayor que los radios obtenidos en las simulaciones. La presión media obtenida es de 10,01MPa.

A partir de las soluciones obtenidas para $R(t)$, obtenemos el área de la sección transversal del plano central de la burbuja, $A(t) = \pi(R(t))^2$. Esta área describe un comportamiento oscilatorio de las burbujas, que crece en amplitud producto del campo acústico aplicado, y decae durante un tiempo hasta alcanzar su tamaño original asintóticamente, como se muestra en la Fig. (5).

También se encontró que durante la fase de decaimiento el comportamiento de la amplitud es inicialmente lineal, pero pasado un punto se vuelve del tipo $A(t) \propto t^n$, como se ve en la Fig. (6), donde se obtiene a través de un ajuste por mínimos cuadrados un $n = -1,61 \pm 0,02$, con un $R^2 = 0,99$.

Repitiendo este procedimiento para pulsos de entre 1 y 50 ciclos, se obtuvieron curvas para área máxima, el exponente n de la fase de decaimiento y el tiempo de colapso de la burbuja, este último definido como el instante en el que el área de la burbuja decrece a menos de $1,1A_E$, mostradas en la Fig. (7).

Observamos que los tiempos de colapso inicialmente aumentan con el número de ciclos, hasta un máximo para 4 ciclos. Para pulsos de más ciclos la duración oscila hasta un mínimo en 37 ciclos, en cuyo punto continúa aumentando. Observamos también que las burbujas de mayor duración presentan un exponente más negativo, es decir una fase de decaimiento más pronunciada. El área máxima sigue una

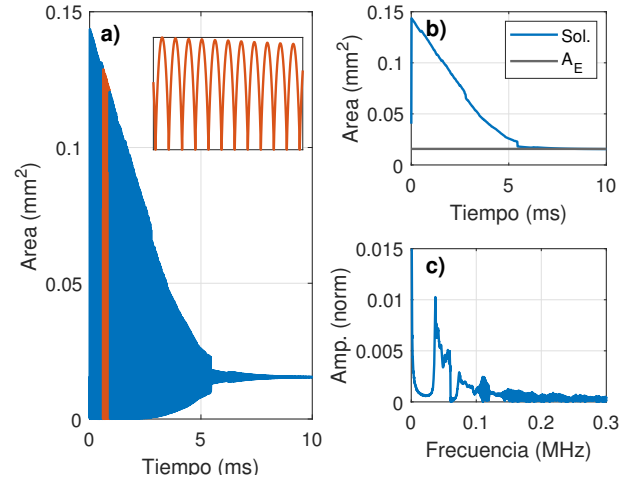


Figura 5. Área en función del tiempo obtenida para un pulso de 10 ciclos. a) Solución completa, donde el recuadro con la curva roja muestra una porción aumentada de la solución para observar la oscilación presente. b) La envolvente de la solución. c) Espectro de frecuencia de la solución, normalizado.

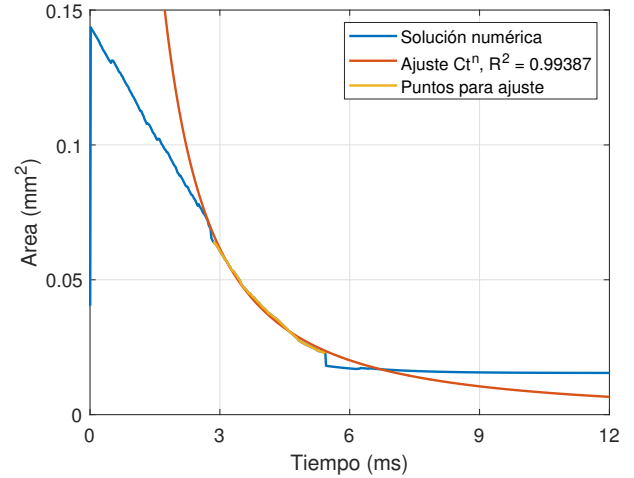


Figura 6. Ajuste potencial por mínimos cuadrados, en rojo, a una porción del área obtenida numéricamente para un pulso de 10 ciclos, en naranja.

tendencia similar, pero más estable. El exponente varía entre 0 y -2.

Adicionalmente, se observa en algunos casos un comportamiento meta-estable, donde la burbuja alcanza un área estable por varios periodos de oscilación de su frecuencia natural, para luego colapsar a su área inicial, como se muestra en la Fig. (8).

III-B. Condiciones para generación de cavitación

Se comprobó que para pulsos de alta intensidad la cavitación se puede generar un número finito de veces sobre una zona del fantoma, y que la probabilidad de que se genere disminuye con el número de disparos. Un ejemplo de esto se muestra en la Fig. (9), donde se repiten 40 disparos de 20 ciclos con un PRF de 1 Hz, observando que tanto el área inicial de cavitación como la duración de la burbuja es máxima para

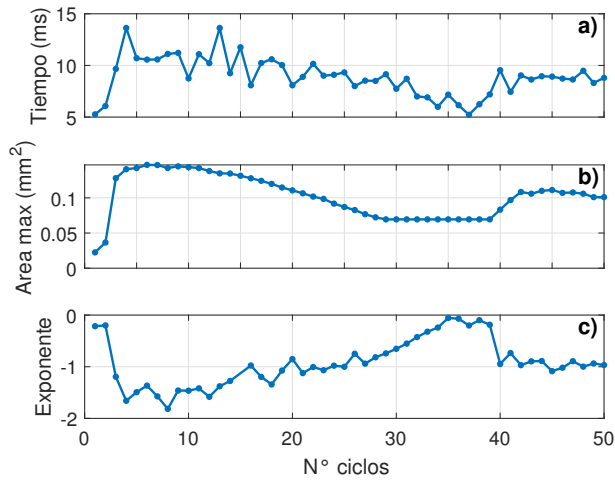


Figura 7. Para pulsos de entre 1 y 50 ciclos: a) Tiempo de colapso de la burbuja, b) Área máxima de la burbuja, c) Exponente durante porción de decaimiento exponencial obtenido por mínimos cuadrados.

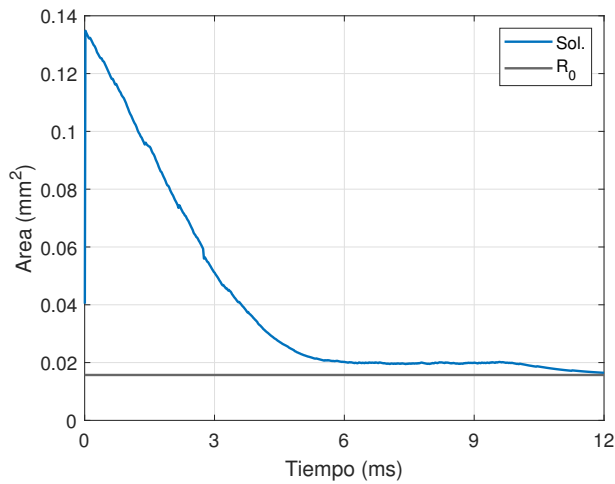


Figura 8. Envolvente de área en función del tiempo para un pulso de 13 ciclos. Se observa que la solución alcanza un área estable durante 4ms, y luego decae a su área inicial.

el primer disparo. Se observa que entre el cuarto y séptimo pulso la cavitación generada es de comportamiento inestable, pero luego de este periodo vuelve a exhibir un comportamiento estable en el octavo pulso. El mismo comportamiento se registra entre el disparo N°21 al N°30.

Para este mismo experimento, normalizando las señales obtenidas por el PCD con respecto al primer disparo observamos que la amplitud de la señal recibida decrece, como se muestra en la Fig. (10), por lo que el campo acústico que llega al PCD es de menor amplitud. Dado que el campo acústico focalizado que incide sobre las burbujas no varía entre disparos, la disminución en amplitud debe corresponderse necesariamente a una menor área de la burbuja. A su vez, a través del espectro observamos que las frecuencias de oscilación de las burbujas varía entre los diferentes disparos, como se ve en la Fig. (11).

A través de la ecuación (4), podemos vincular el cambio en las frecuencias observadas con cambios en las propiedades del

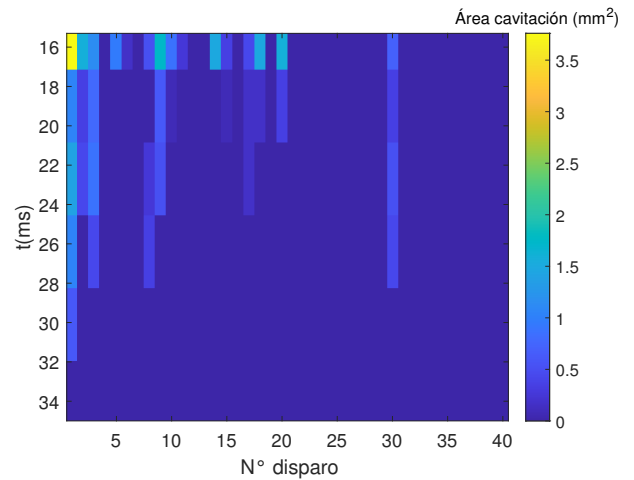


Figura 9. Área de cavitación en función del tiempo para cada disparo, obtenido a través del procesamiento de imágenes de modo B.

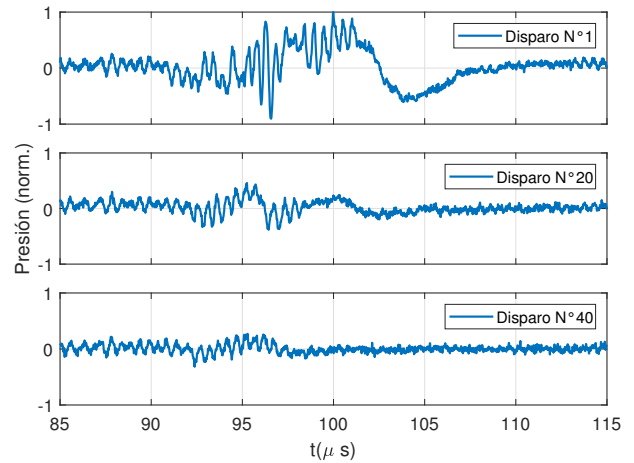


Figura 10. Presión registrada por el detector de cavitación en función del tiempo, normalizada con respecto al primer disparo.

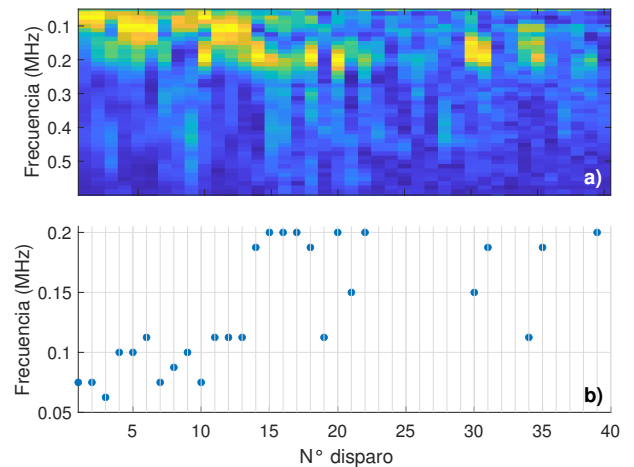


Figura 11. a) Espectro de frecuencia de la presión registrada por el PCD para cada disparo, normalizados. b) Frecuencia dominante en cada disparo, en los casos donde se detecta cavitación.

medio inducidos por la sonificación y la cavitación. Existen tres mecanismos que influyen sobre estos parámetros: el cambio de la estructura del fantoma debido al colapso de la burbuja, aumentos en la temperatura producto de la absorción del campo acústico y del calor liberado por el colapso de la burbuja, y la variación del tamaño de las burbujas disueltas. Es necesario un estudio detallado del comportamiento termodinámico del medio frente a la cavitación y al campo acústico para determinar una relación de dependencia entre las variables y la frecuencia de resonancia.

Un comportamiento similar, cualitativamente, fue observado repitiendo el experimento para pulsos de entre 1 y 20 ciclos. En general, para pulsos de menor número de ciclos la cavitación se repite más veces antes de saturar al fantoma. En la Fig. (12) se muestra un ejemplo de esto para 100 pulsos de 1 ciclo y un PRF de 500Hz, donde se registra cavitación en cada uno de ellos. También observamos que la frecuencia de oscilación de la burbuja permanece constante, a diferencia del experimento con pulsos de 20 ciclos.

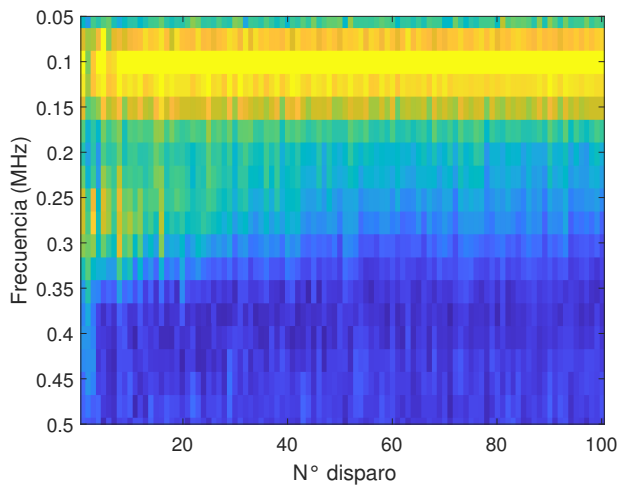


Figura 12. Espectro de frecuencia de la presión registrada por el PCD para cada disparo, normalizados.

Para pulsos de baja intensidad, que no generan cavitación con un único disparo, observamos que la repetición de los pulsos posibilita la cavitación luego de un número determinado de pulsos. Este comportamiento fue observado únicamente para PRF mayores a 100 Hz. Un ejemplo de esto se muestra en la Fig. (13), donde se muestran 100 disparos de un ciclo a 25V con un PRF de 100 Hz, observándose cavitación luego de 35 disparos.

Encontramos que para esta serie de experimentos la zona del fantoma que se sonifica influye de manera crítica sobre el comportamiento exhibido, y la metodología implementada no logra contemplar adecuadamente las variaciones del mismo, siendo necesaria una mejora en la homogeneidad del fantoma para poder replicar las condiciones experimentales, o bien una muestra mayor. Por lo tanto, no fue posible obtener una descripción cuantitativa de los fenómenos mencionados.

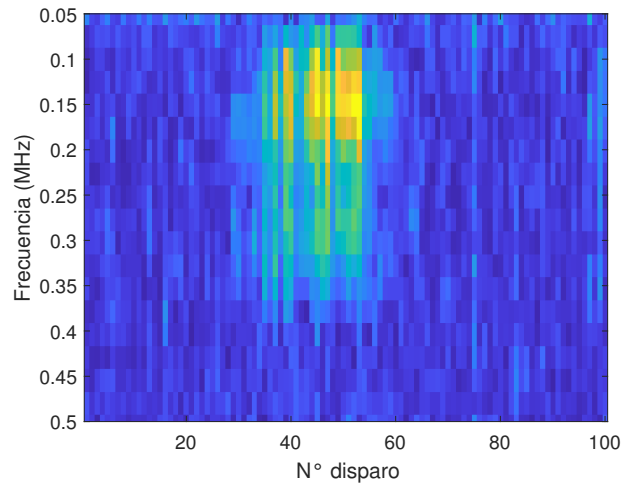


Figura 13. Espectro de frecuencia de la presión registrada por el PCD para cada disparo, normalizados.

III-C. Dinámica de las burbujas

Se obtuvo el área en función del tiempo de burbujas de cavitación generadas con pulsos únicos de HIFU de entre 1 y 20 ciclos, a través de imágenes de modo B. Encontramos que las burbujas generadas tienen dos comportamientos bien diferenciados entre sí, independientemente del número de ciclos utilizado, y se pueden clasificar de manera general según este comportamiento: inestables y meta-estables. Las primeras disminuyen hasta colapsar, mientras las segundas alcanzan un equilibrio por varios milisegundos, y en general experimentan una breve expansión justo antes de colapsar. Ejemplos de burbujas inestables se pueden ver en la Fig. (14), y de burbujas meta-estables en la Fig. (15).

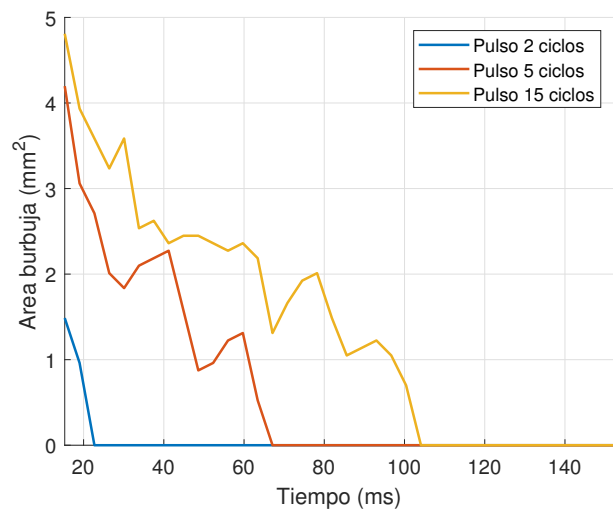


Figura 14. Área en función del tiempo obtenida a través de imágenes de modo B para pulsos de diferente cantidad de ciclos. Se muestran burbujas del tipo inestables.

Para pulsos de 1 y 2 ciclos solo se observan burbujas inestables, mientras que para el resto de pulsos se observan ambos tipos de burbuja. En ambos tipos de burbujas, tanto el

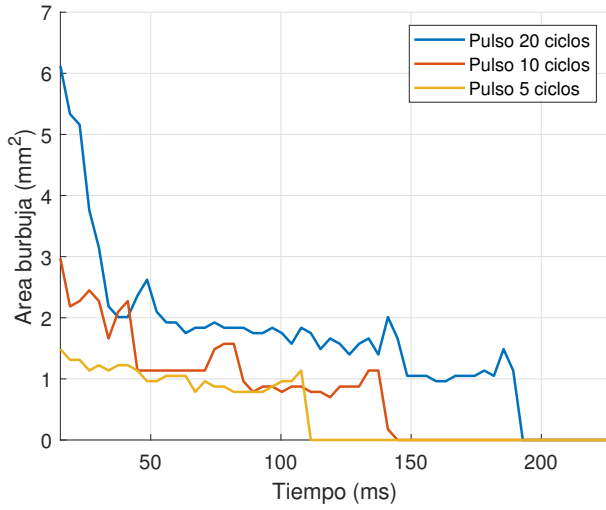


Figura 15. Área en función del tiempo obtenida a través de imágenes de modo B para pulsos de diferente cantidad de ciclos. Se muestran burbujas meta-estables.

área inicial de cavitación como la duración de las burbujas tienden al alza con el número de ciclos del pulso, como se observa en las Fig. (16) y (17).

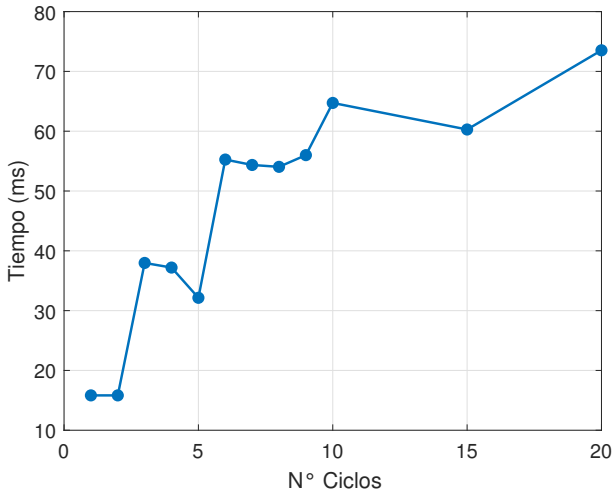


Figura 16. Promedio del tiempo de colapso de las burbujas en función del número de ciclos del pulso.

Se observa adicionalmente que la generación de múltiples burbujas afecta la evolución temporal de las mismas. Solo se observó una fase de decrecimiento exponencial en los casos donde se genera una única burbuja. A su vez, para obtener un ajuste significativo de la tendencia la duración de la burbuja debe ser lo suficientemente grande para que la fase de decaimiento sea medida en varios puntos temporales. Solo se obtuvieron 5 medidas donde el ajuste puede realizarse con un $R^2 > 0,9$. En estas medidas, se observaron n entre $-0,84$ y $-1,75$. Estas medidas son casos tanto de burbujas inestables como meta-estables. En la Fig. (18) se muestra uno de estos ejemplos, para un pulso de 15 ciclos. El ajuste obtenido para esta medida, con un exponente $n = -0,84 \pm 0,07$ y un

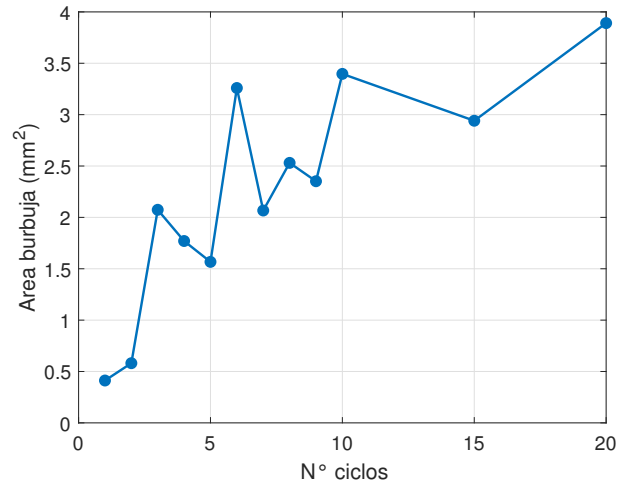


Figura 17. Promedio del área inicial de la burbuja en función del número de ciclos del pulso.

$$R^2 = 0,94.$$

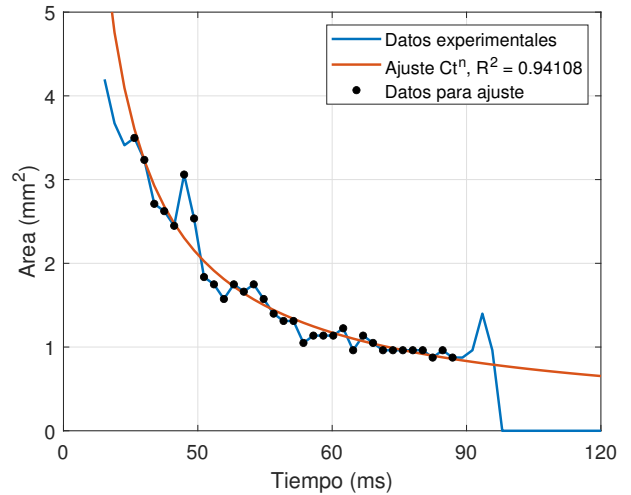


Figura 18. Área en función del tiempo para una burbuja obtenida con un pulso de 15 ciclos. En azul los datos experimentales, en negro los puntos utilizados para el ajuste, y en naranja el ajuste obtenido.

Encontramos que la distribución de las burbujas varía con el número de ciclos, aumentando el área donde es posible generar cavitación. En la Fig. (20) se muestra el área donde se registró cavitación entre todas las medidas para pulsos de 10, 6 y 3 ciclos.

III-D. Discusión

A través de la ec. de Rayleigh - Plesset modelamos el comportamiento de una microburbuja frente a un campo acústico oscilatorio. Encontramos que el radio de la burbuja oscila con una frecuencia natural dada por las propiedades del medio, independiente de la del forzante aplicado. Mientras se aplica el campo acústico, experimenta una expansión en la que su área aumenta hasta 10 veces la de reposo. Luego, experimenta un decaimiento de forma exponencial hasta alcanzar un

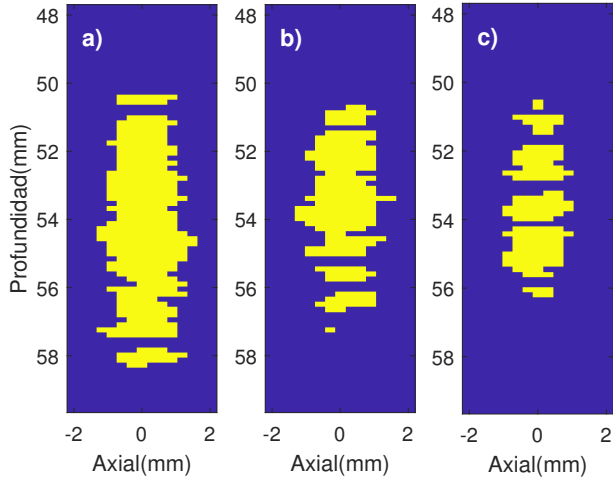


Figura 19. Área donde se registró cavitación, en amarillo, para los experimentos realizados con pulsos de: a) 10 ciclos, b) 6 ciclos, c) 3 ciclos.

valor meta-estable por un periodo de tiempo, luego del cual colapsa. A través de los experimentos encontramos el mismo comportamiento oscilatorio, con frecuencias en el orden de las halladas mediante el modelo. También observamos los comportamientos meta-estables descritos en las soluciones, así como el decaimiento exponencial. Sin embargo, cuando observamos como varía el área máxima y la duración de las burbujas en función del número de ciclos, a través del modelo observamos que ambas cantidades son máximas para un número bajo de ciclos, mientras que en los experimentos la tendencia es al alza, y ambas cantidades son mucho mayores que las obtenidas en el modelo, obteniendo áreas en el orden de 1000 veces más grandes que la de una microburbuja, y tiempos de colapso alrededor de 10 veces mayores.

A su vez observamos que cuando se aumenta el número de ciclos, el campo generado por el HIFU supera la tensión crítica para un volumen mayor del fantoma. Esto significa que más sitios de nucleación son excitados hasta alcanzar la cavitación. Si esta burbuja observada a través de modo B de diámetro en el orden de los milímetros fuera una única burbuja, la frecuencia de oscilación obtenida a través de (3) está en el orden de los 100 Hz, unos tres órdenes de magnitud por debajo del rango de frecuencias observadas, que va desde 55 kHz a 200 kHz. En cambio, si suponemos que cada microburbuja oscila independientemente con su frecuencia natural, encontramos que la frecuencia de oscilación esperada de 51,5 kHz está en el mismo orden que la observada experimentalmente. Esto sugiere que las burbujas generadas en los sitios de nucleación excitados se acumulan para formar una burbuja macroscópica. Calculando el radio estable R_E para las frecuencias observadas, obtenemos que los radios van desde los $14,3\mu\text{m}$ hasta $6,10\mu\text{m}$, por lo que comparando con la curva de área de cavitación de la Fig. 17, podemos estimar el número promedio de sitios de nucleación excitados en el plano de focalización, asumiendo que las frecuencias se encuentran en estos rangos. A partir de la información en este plano, como una prime-

ra aproximación podemos asumir una distribución esférica con empaquetamiento radial, con una fracción de ocupación $\eta_{\text{radial}} = 0,575$. Con estas consideraciones, el número de microburbujas es $N = \eta_{\text{radial}} [R_{\text{burbuja}}/\max(R(t))]^3$, donde $\max(R(t))$ es el radio máximo obtenido en las soluciones numéricas, alrededor de 10 veces el radio estable. A partir de las áreas de cavitación de la Fig. 17, se estima que el número de microburbujas que componen a una burbuja de cavitación varía entre 100 y 3500, dependiendo del tamaño de la burbuja de cavitación.

De esta manera logramos explicar la disparidad en el tamaño de las burbujas con la frecuencia de oscilación que exhiben. Además, los exponentes obtenidos para la fase de decaimiento exponencial experimentalmente están en el mismo rango que los predichos por el modelo. Si bien la muestra no es significativa para establecer una correlación entre los mismos, sugiere que el comportamiento de las microburbujas individualmente se traduce al comportamiento global de la macroburbuja.

Para pulsos de alta intensidad, encontramos que cuando se produce cavitación repetidas veces la probabilidad de generarla nuevamente disminuye, y que la frecuencia de oscilación de las burbujas cambia, sugiriendo que los pulsos producen cambios en el fantoma. Estos cambios son más notorios cuando más intenso es el campo, independientemente del PRF. Cuando los pulsos son de intensidad menor a la mínima para generar cavitación mediante un solo pulso, encontramos que la repetición aumenta la probabilidad de obtener cavitación, pero solo para PRF en el orden de los 100 Hz o mayores, por lo que el efecto del campo sobre el medio es aparente durante un tiempo dado. En conjunto, esas observaciones sugieren que el campo acústico genera un efecto sobre el medio que aumenta la probabilidad de generar cavitación incluso cuando no lo logra, y es la cavitación misma la que produce los cambios que disminuyen la probabilidad.

Surge en base a estos experimentos la necesidad de un dispositivo de detección pasivo (es decir, que obtenga información a partir del campo scattereado del HIFU sobre la burbuja) que permita además establecer el área o volumen de cavitación y no solo la presencia de las mismas, como lo hace el PCD. Esto permitiría localizar y determinar el volumen de la burbuja de cavitación en el momento en que se genera, permitiendo un estudio más detallado del fenómeno en el régimen de altas frecuencias de PRF. Tal dispositivo, acompañado de un procesamiento computacional robusto para producir imágenes del medio entre cada pulso, permitiría un seguimiento de la cavitación a frecuencias de PRF mucho mayores que las posibles mediante imágenes tradicionales de modo B.

IV. CONCLUSIONES

Se estudió la dinámica de burbujas de cavitación y las condiciones para la generación de las mismas en un fantoma de agar-agar, utilizando un dispositivo de ultrasonido focalizado de alta intensidad, variando el número de ciclos de los pulsos, el número de repeticiones de los pulsos y la frecuencia de las repeticiones.

Los datos recabados experimentalmente sugieren que para generar cavitación es necesaria la presencia de microburbujas en el fantoma, que al ser excitadas crecen en tamaño y se aglomeran en cúmulos del orden de las miles de microburbujas, resultando en una burbuja de diámetro en el orden de los milímetros. Para comprobar esto es necesario repetir las medidas para fantasmas con diferentes cantidades de gas disuelto.

Las burbujas obtenidas como resultado presentan una frecuencia de oscilación natural, diferente de la del forzante utilizado, y estas aumentan en tamaño y duración con el número de ciclos.

Se observan dos comportamientos distinguibles para las burbujas, las meta-estables, que decrecen en tamaño hasta alcanzar un equilibrio por varios milisegundos y experimentan un crecimiento justo antes de colapsar, y las inestables, que decrecen de manera sostenida hasta el colapso.

Frente a repeticiones de los pulsos, encontramos que una vez que se genera cavitación sobre una zona del fantoma, la probabilidad de repetirla disminuye independientemente de la frecuencia de los pulsos. Este efecto es más notorio para pulsos de mayor número de ciclos. En conjunto con la observación anterior, esto sugiere que la cavitación remueve parte del gas disuelto del fantoma.

Cuando no se genera cavitación, el campo acústico tiene un efecto sobre el medio que aumenta la probabilidad de que se genere si el pulso se repite poco tiempo después, observándose cavitación inducida por la repetición de pulsos de baja intensidad para frecuencias de repetición superiores a los 100Hz.

Finalmente, encontramos que es necesaria la implementación de un dispositivo de detección pasiva que permita determinar el tamaño de las burbujas de cavitación en el momento en que son generadas, permitiendo un estudio más efectivo en el régimen de altas frecuencias de repetición y baja intensidad donde solo se pudo determinar la presencia de las mismas.

REFERENCIAS

- [1] Christopher E. Brennen, *Cavitation and bubble dynamics*. Cambridge University Press. 2014.
- [2] Zhen Xu, Timothy L. Hall, Eli Vlaisavljevich, Fred T. Lee Jr. (2021) Histotripsy: the first noninvasive, non-ionizing, non-thermal ablation technique based on ultrasound, *International Journal of Hyperthermia*, 38:1, 561-575, DOI: 10.1080/02656736.2021.1905189.
- [3] Anzibar Fialho, M., Martínez Barreiro, M., Vázquez Alberdi, L., Damián, J. P., Di Tomaso, M. V., Baranger, J., Tanter, M., Calero, M., Negreira, C., Rubido, N., Kun, A., Brum, J. (2024). Functional ultrasound and brain connectivity reveal central nervous system compromise in Trembler-J mice model of Charcot-Marie-Tooth disease. In *Scientific Reports* (Vol. 14, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80022-z>
- [4] Couture, O., Hingot, V., Heiles, B., Muleki-Seya, P., Tanter, M. (2018). Ultrasound Localization Microscopy and Super-Resolution: A State of the Art. In *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* (Vol. 65, Issue 8, pp. 1304–1320). Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE). <https://doi.org/10.1109/tuffc.2018.2850811>
- [5] Montaldo, G., Tanter, M., Bercoff, J., Benech, N., Fink, M. (2009). Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography. In *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* (Vol. 56, Issue 3, pp. 489–506). Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE). <https://doi.org/10.1109/tuffc.2009.1067>
- [6] Izadifar, Z., Babyn, P., Chapman, D. Ultrasound Cavitation/Microbubble Detection and Medical Applications. *J. Med. Biol. Eng.* 39, 259–276 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40846-018-0391-0>.
- [7] Mahmud, K.A., Hasan, F., Khan, M.I. et al. On the Molecular Level Cavitation in Soft Gelatin Hydrogel. *Sci Rep* 10, 9635 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66591-9>.
- [8] Atchley, A. A., Prosperetti, A. (1989). The crevice model of bubble nucleation. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 86(3), 1065–1084. doi:10.1121/1.398098.
- [9] C. J. Adkins, *Equilibrium Thermodynamics*, Cambridge: Cambridge University Press, 1983, pp. 278–280.
- [10] Treeby, Bradley E., and B. T. Cox. “k-Wave: MATLAB Toolbox for the Simulation and Reconstruction of Photoacoustic Wave Fields.” *Journal of Biomedical Optics*, vol. 15, no. 2, SPIE-Intl Soc Optical Eng, 2010, p. 021314, doi:10.1117/1.3360308.
- [11] Daniels S, Blondel D, Crum LA, ter Haar GR, Dyson M. Ultrasonically induced gas bubble production in agar based gels: Part I. Experimental investigation. *Ultrasound Med Biol.* 1987 Sep;13(9):527-39. doi: 10.1016/0301-5629(87)90179-7. PMID: 3686733.