

## DESARROLLO DE UN SISTEMA ULTRASÓNICO DE POTENCIA PARA APLICACIONES MÉDICAS EN ANIMALES PEQUEÑOS

PACS: 43.35 Yd

Bailén Marcos Raquel; Jiménez-Gambín Sergio; Company Miguel; Camarena Francisco

<sup>1</sup> Universitat Politècnica de València, Campus de Gandía

Paranimf, 1.

Grao Gandía (Spain)

<sup>2</sup> Inst. de Instrumentación para imagen molecular, (i3M)

Universitat Politècnica de València (UPV)

Camino de Vera, s/n

46022, Valencia (Spain)

<sup>3</sup> Inst. para la Gestión Integral de Zonas Costeras

Universitat Politècnica de València. Campus de Gandía.

Paranimf, 1.

Grao Gandía (Spain)

### ABSTRACT

The objective of this project is the design, development and calibration of a power focused ultrasound beam system for hyperthermia experiments in small animals. The source and the coupler will be designed in order to adapt the system to the different organs of the animal. A study will be carried out at different frequencies and pressures of the three systems developed, both for continuous and pulsed working signal. Finally, the calibration data of the system and the user guide will be provided for the researchers to be able to control the different devices.

### RESUMEN

Los ultrasonidos focalizados de potencia intermedia están siendo recientemente investigados por sus posibilidades en el ámbito clínico. Los experimentos iniciales se suelen realizar en animales pequeños, principalmente roedores, sometidos al campo ultrasónico. En este trabajo se lleva a cabo el diseño, la construcción y la calibración de dos sistemas de haces focalizados para su uso en un laboratorio médico. Se realizará un estudio a diferentes frecuencias y presiones de los dos sistemas planteados, trabajando tanto en modo continuo como pulsado, además de simular numéricamente el campo acústico. Finalmente, se proporcionará una guía de uso para los operarios de la clínica.

### INTRODUCCIÓN

Recientemente se está investigado el uso de los ultrasonidos (US) de potencia intermedia para la activación del sistema inmunitario, de tal forma que no se producen lesiones en el tejido, pero se activan determinados procesos biológicos que favorecen la recuperación del paciente [REFERENCIA]. En esta línea, los primeros experimentos suelen llevarse a cabo en animales de pequeño tamaño, ratas o ratones, los cuales, deben de ser sometidos al campo ultrasónico. La mayoría de las aplicaciones de los US focalizados suelen realizarse a frecuencia medias y altas entre 500 kHz y 5 MHz. Sin embargo, los US a baja frecuencia, del orden de 25-100 kHz,

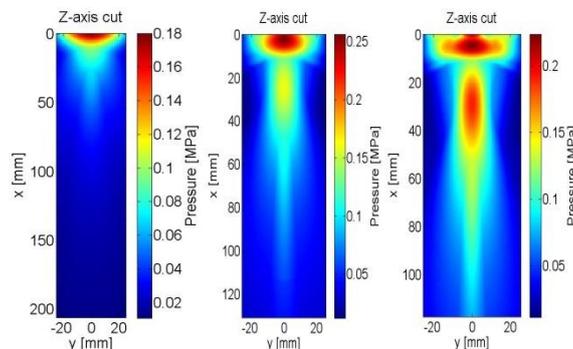
favorecen la generación de la cavitación [ref] y aplicados sobre el tejido biológico presentan prometedoras aplicaciones.

El objetivo principal de este trabajo es el diseño, la construcción y la calibración de un sistema de US focalizados de baja y media frecuencia para su uso en un laboratorio médico con animales pequeños. Para ello se desarrollará tanto la parte del emisor como el sistema de sujeción y adaptación del haz de US al animal. Así mismo, se realizarán las simulaciones numéricas necesarias para encontrar la posición óptima del emisor con respecto al animal. Siendo así, se emplean una serie de frecuencias comprendidas en un rango bastante amplio que abarca la mayoría de aplicaciones de excitación de tejidos biológicos; se utilizan las frecuencias bajas de 36.8 kHz, 76.8 kHz y 95.3 kHz empleando un transductor tipo Langevin plano con focalización mediante lente de metacrilato, y otro transductor de cerámica semiesférica que trabaja en alta frecuencia a 508.5 kHz.

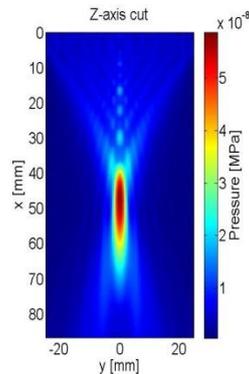
## SIMULACIÓN

Se llevó a cabo la simulación numérica de la distribución del campo acústico generado por los transductores a las frecuencias establecidas. Así, esta aproximación del haz focalizado de los diferentes emisores permite conocer la localización del máximo en presión, facilitando la búsqueda de la zona de interés del campo acústico a la hora de realizar las medidas experimentales, y ayudando a establecer la mejor posición y distancia del emisor respecto del órgano del animal.

Para tal fin se utilizó el software de Matlab y la herramienta *k-Wave* [REFERENCIA], basada en el método pseudoespectral *k-space*, que consiste en un desarrollo numérico por diferencias finitas en dominio temporal y por diferencias finitas en dominio frecuencial espacial, es decir, en dominio *k*, permitiendo así reducir el tiempo de simulación proporcionando resultados igual de precisos que otros métodos. Definimos los diámetros de los emisores y las frecuencias de trabajo para obtener su zona focal, la velocidad de propagación del sonido en agua y en metacrilato (material del que está compuesta la lente del transductor de baja frecuencia para su focalización), la densidad y absorción características de los materiales simulados y una serie de parámetros de control del estudio numérico.



**Figura 1.** Distribución del campo acústico del transductor tipo Langevin en el plano transversal XY para las frecuencias de 36.8 kHz, 76.8 kHz y 95.3 kHz respectivamente.



**Figura 2.** Distribución del campo acústico para la frecuencia 508.5 kHz en el plano transversal XY.

Se puede observar el aumento de la directividad del emisor con el aumento de la frecuencia (véase **Figura 1**), donde la energía cada vez se concentra en un volumen más definido. En el caso del emisor de alta frecuencia, el cual no precisa de lente, pues su cerámica es la encargada de crear la focalización debido a su curvatura propia, se observa una mayor concentración de energía que en los casos de baja frecuencia. La frecuencia de trabajo empleada se corresponde con el máximo en la curva de admitancia [5], maximizando así el rendimiento.

### SISTEMA EXPERIMENTAL

La manera más segura y estable de someter a cualquier animal a una radiación de este tipo es a través de una camilla acomodada a su fisiología. Por ello, se construyó una camilla con un acople de cualquier emisor en su parte inferior. Así, se facilitará la sujeción del animal a la camilla sin causarle mucho estrés. El laboratorio clínico proporcionó la información del diámetro que debía tener el orificio por el cual iba a ser radiado el animal, ajustado a su tamaño craneal, el cual debía ser de 18.75 mm. A la camilla formada por un tablero de madera de 19 cm ancho y 30 cm de largo, se le incorporaron una patas de plástico resistente de 23 cm de altura, para poder acoplar sin problemas el emisor posteriormente, a la altura específica dependiente de la zona focal del emisor.

Denominamos *Horn* a la guía que conecta el emisor con la parte del cuerpo del animal que se sonificará. La función del Horn no es otra que la de contener el medio acuoso que permitirá la propagación de los ultrasonidos desde la superficie del transductor hasta la parte del animal a radiar.



**Figura 3.** Horns de acople.

Se diseñaron en AutoCad los modelos de Horn, teniendo en cuenta los diámetros exteriores de ambos emisores y el diámetro del orificio en la camilla. La idea es adaptar el diámetro de cada emisor al diámetro de la camilla con una geometría cónica.



**Figura 4.** Prototipo finalizado, con los soportes de sujeción de los transductores y el horn acoplados.

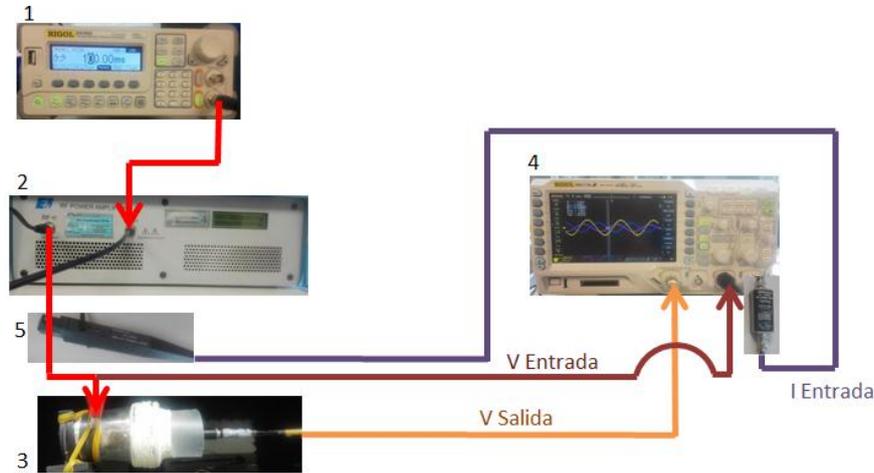
Por último, se diseñaron y construyeron unos soportes para colocar en una posición específica y estable los emisores, para así posicionar el máximo de presión a la distancia específica de actuación. Con un sistema de pinzas se consigue la fijación a las patas de la camilla y con un sistema de varillas, tuercas y piezas tipo L se ajusta la altura para situar que el foco a la distancia de interés.

## **CARACTERIZACIÓN DE TRANSUDCTORES**

El emisor se posicionó de forma fija, siendo el hidrófono el encargado de hacer un mapeado del campo acústico en la zona de interés. A través de una herramienta mecánica del laboratorio, pudimos obtener movimientos precisos de 1mm en los 3 ejes en coordenadas cartesianas. Este método facilita la localización real (no la simulada) del punto de presión acústica de interés.

El dispositivo desarrollado emite ultrasonidos que se propagan primeramente a través de un medio formado por agua (el agua que rellena el Horn) y después atraviesa la parte de interés del animal, depositando energía en ella. Por ello, se ha estimado que la propagación del ultrasonido a través del animal, cuyos tejidos biológicos de carácter blando presentan propiedades acústicas similares a las del agua, se asemeja a una propagación en campo abierto, es decir, que la forma de la zona focal al atravesar el animal será la misma, y por tanto, es necesario realizar las mediciones de la presión que habrá dentro del animal empleando un espacio de propagación abierto constituido por agua. El espacio escogido para dichas mediciones es una pecera, de la marca Star Acuario, de carácter paralelepípedo con dimensiones de 55 cm de largo, 30 cm de ancho y 38.4 cm de alto, con un volumen de 55 litros.

### Procedimiento de Medidas



**Figura 5.** Conexionado de la caracterización de potencia acústica emitida de los transductores.

La salida del generador *Rigol Dgl1022* (1) se conecta mediante cable de tipo BNC-BNC a la entrada del amplificador *RF power Amplifer* (2), y la salida de éste al emisor a través de conectores tipo pinza de cocodrilo. Se registra la onda de presión con el hidrófono (3) (Hidrófono Teledyne Reson TC4013-1 para las bajas frecuencias y Teledyne Reson TC4038-1 para la el registro de la frecuencia de 508.5 kHz) y se visualiza la señal a través del Osciloscopio Rigol MSO 1104. Se mide la tensión y el amperaje (empleando una sonda de corriente (5) a la entrada del emisor), visualizando ambas señales en el osciloscopio. De esta forma, se tiene un control de la potencia eléctrica consumida del sistema. Además, se monitoriza la tensión y corriente de entrada real al transductor. En las **Figura 5** se muestra el conexionado realizado para la toma de medidas de la calibración. Estudios anteriores emplean presiones acústicas de excitación de 0.05 MPa a 1.3 MPa [1,2] [7,8]. Para alcanzar dichas presiones es necesario el uso de un amplificador para elevar la tensión de entrada al transductor.

### Modos de Medición

Se mide en modo continuo y en pulsado siguiendo las pautas extraídas de varios experimentos relevantes relacionados con el campo de la investigación para la BBBO en roedores [2,8] y de las especificaciones dadas por el laboratorio clínico.

<b>F(Hz)</b>	<b>508500</b>	<b>76800</b>	<b>36800</b>
<b>T (µs)</b>	1,96657	13,0208	27,1739
<b>Duración de ráfaga (s)</b>	0,1	0,1	0,1
<b>Activo (s)</b>	0,02	0,02	0,02
<b>Ciclos</b>	10170	1536	736

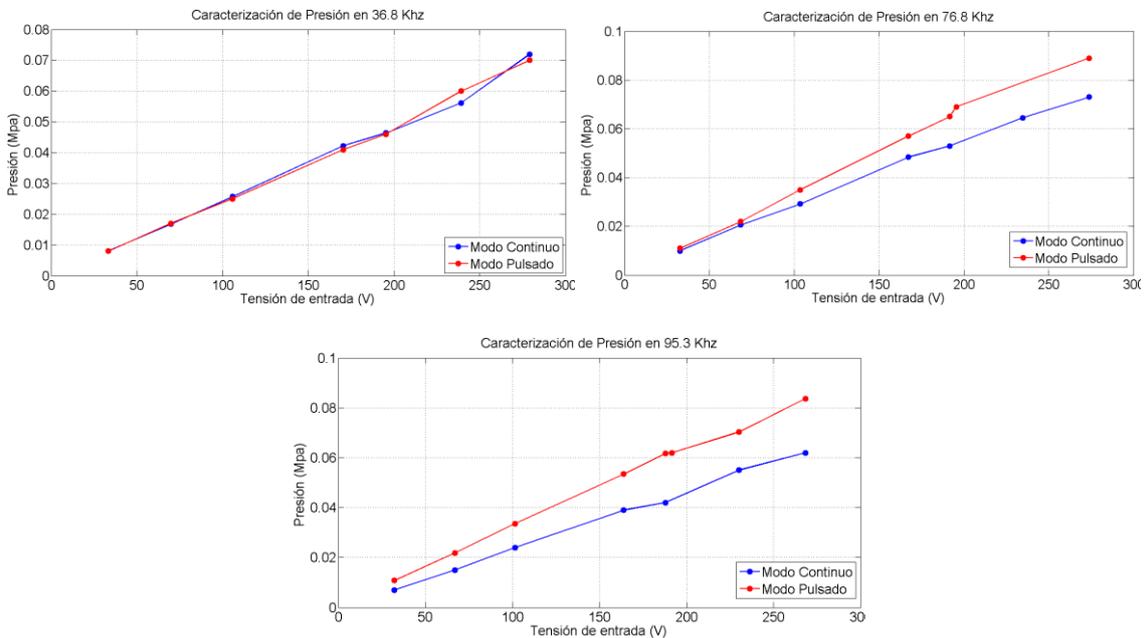
**Tabla 1.** Valores introducidos en el generador de funciones dependientes de la frecuencia de trabajo. Se emplean 0.1s como la duración de ráfaga con un Duty Cycle del 20%, es decir, por cada 0.1s hay señal durante 0.02s [2,8].

## Estudio de Temperatura

Un requerimiento de diseño es que los cambios de temperatura alcanzados durante la radiación no sean relevantes y que no se supere una cierta temperatura que pueda calentar en exceso el tejido biológico del animal. Para ello, se mide la temperatura del agua en el interior del Horn con un sensor térmico (*Thermistor Probe*) y se recopila la información con el programa de adquisición (*Tinytag Explorer Software*). El tiempo de medición, establecido por el laboratorio clínico, fue de cuatro horas de radiación por frecuencia tanto para modo continuo como pulsado.

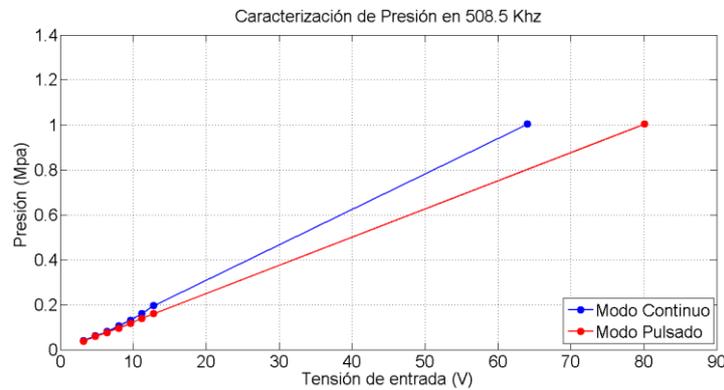
## RESULTADOS

### Caracterización de Potencia Acústica Emitida



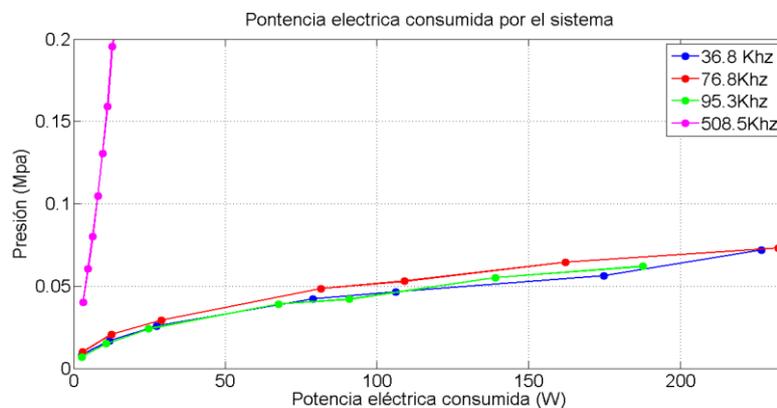
**Figura 6.** Gráficas de caracterización del hidrófono tipo Langevin según la frecuencia de trabajo de 36.8 kHz, 76.8 kHz y 95.3 kHz, respectivamente, para modo continuo y pulsado.

El transductor receptor empleado es el hidrófono Teledyne Reson TC4013-1, el cual no puede soportar presiones superiores a 0.1 MPa. Aunque estudios anteriores en animales pequeños muestran que son necesarios niveles de presión mayores [4], este sistema diseñado para frecuencias bajas no permite alcanzar niveles tan elevados, ya que el amplificador no permite más voltaje a su entrada, y el sistema queda limitado.



**Figura 7.** Gráfica de la caracterización del transductor para 508.5 kHz.

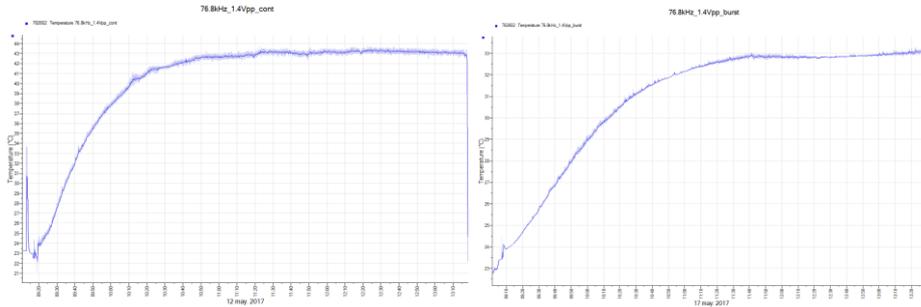
Para esta configuración solamente se trabaja a la frecuencia de 508.5 kHz y como transductor receptor se emplea el hidrófono Teledyne Reson, modelo TC4038-1. Este hidrófono soporta presiones acústicas de hasta 0.2 MPa. A diferencia del caso anterior de frecuencias bajas, este sistema se caracteriza por tener una mayor directividad y permite trabajar a presiones más elevadas. Por ello, se realiza una extrapolación de la presión medida hasta alcanzar 1 MPa, empleando un método estadístico de tendencia lineal obteniendo una ecuación de ajuste con su correspondiente valor cuadrático.



**Figura 8.** Gráfica comparativa de la potencia eléctrica consumida por los dos transductores utilizados, dependiendo de la frecuencia estudiada.

Viendo el resultado presentado en el apartado anterior, es fácil determinar que el sistema tiene mayor rendimiento con el emisor de alta frecuencia que con el transductor Langevin, pues con menor tensión de entrada se registran presiones mucho más altas.

## Estudio de temperatura



**Figura 9.** Registro de los cambios de la temperatura para modo continuo y pulsado, respectivamente, para la frecuencia de trabajo de 76.8 kHz durante 4 horas de focalización ininterrumpida.

	<b>36.8 KHz</b>	<b>76.8KHz</b>	<b>95.3 KHz</b>	<b>508.5 KHz</b>
<b>Continuo</b>	36.2 °C	43.8 °C	47.4 °C	49.7 °C
<b>Pulsado</b>	27.4 °C	33.3 °C	36.3 °C	31.0 °C

**Tabla 2.** Valores de temperatura máximos registrados durante la radiación.

## CONCLUSIONES

La propuesta inicial del laboratorio es el desarrollo de un sistema ultrasónico focalizado capaz de radiar a presiones comprendidas entre 0.3-1 MPa en tejido biológico, con requerimientos de robustez y repetitividad en sus medidas, estabilidad y que no presente grandes cambios de temperatura durante la sonificación.

Tras el análisis de los datos se obtienen las siguientes conclusiones del sistema presentado con el emisor Langevin:

- Es un sistema poco focalizado, con lo que su campo acústico es más difuso. Los resultados durante las mediciones de presión en la zona de interés oscilan entre pequeñas magnitudes comprendiendo un campo bastante homogéneo. Este hecho puede resultar favorable en el laboratorio, pues es más sencillo cubrir (con el campo acústico) un mayor volumen de la zona biológica del animal a radiar.
- La potencia eléctrica consumida es alta, constituyendo un rendimiento del sistema escueto. Este hecho se entiende por la poca focalización del modelo a las frecuencias estudiadas y por el hecho de que el diseño no esté optimizado para trabajar en modo focalizado, sino en un sistema de limpieza ultrasónico, donde el head está soldado mediante una resina a una lámina de acero.

Conclusiones para el sistema con el emisor de 508.5 kHz:

- El campo acústico está muy focalizado. La toma de medidas exigió rigurosidad con la posición del hidrófono, pues errores milimétricos en su posicionamiento lo desvían notablemente de la zona focal y la caída de presión es notable. La gran ventaja de esta elevada focalización es que las presiones conseguidas son mayores, cumpliendo con los niveles exigidos por el laboratorio clínico.
- Se trata de un transductor construido para aplicaciones de potencia. Su rendimiento energético es mucho más alto que el sistema presentado con el transductor Langevin, ya no sólo por su backing sino también por su relación entre el tamaño de la cerámica y la longitud de onda emitida, logrando así una gran focalización concentrando la energía en una zona muy localizada y con amplitud elevada.
- Necesitamos más tensión de entrada en modo pulsado que en continuo para obtener las mismas presiones. Entre las posibles causas, una es el aumento de temperatura del medio acuoso contenido en el Horn; otra es el aumento de temperatura de la cerámica cuando está en modo continuo, pues estamos forzándola a trabajar en gran amplitud.

En futuros estudios, sería interesante analizar los sistemas desarrollados con un mejor equipo que permita generar niveles de presión más altos.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto de la Generalitat Valenciana AICO2016-108.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] K. Hynynen, N. McDannold, N. Vykhodtseva, F.A. Jolesz Noninvasive MR “Imaging-guided focal opening of the blood–brain barrier in rabbits Radiology”, 220 (2001), pp. 640–646
- [2] Ghanouni, P., Pauly, K. B., Elias, W. J., Henderson, J., Sheehan, J., Monteith, S., & Wintermark, M. “ *Transcranial MR-guided focused ultrasound: a review of the technology and neuro applications*” . AJR. American journal of roentgenology, 205(1), 150.
- [3] C. Rubio, O. Marrero. “*Fabricación de Transductores Ultrasónicos para Equipos automatizados de inspección de líneas de Tuberías*”. The Open Access NDT Database, 2010.
- [4] L. E. Kinsler, A. R. Frey, Alan B. Coppens y James V. Sanders,” *Fundamentals of Acoustics*”, Ed. John Wiley & Sons, 4ª Edición, 2000.
- [5] María Rocío Peña Maestre, “*Diseño, construcción y caracterización de un transductor ultrasónico focalizado*”.(2014)
- [6] Sergio Jiménez Gambín, “*Propagación transcraneal de ultrasonidos*”(2016)
- [7] Randy L. King, Julian R. Brown,William T. Nesome and Kim Butts Pauly.”*Effective parameters for ultrasound-induced in vivo neurostimulation*”. Ultrasound in Med. & Biol., Vol. 39, No. 2, pp. 312–331, 2013
- [8] J.T. Patrick, M.N. Nolting, S.A. Goss, K.A. Dines, J.L. Clendenon, M.A. Rea, R.F. Heimburger, “ *Ultrasound and the blood–brain barrier*” Adv. Exp. Med. Biol., 267 (1990), pp. 369–381