

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 914**

51 Int. Cl.:

**A61N 7/02** (2006.01)

**A61B 8/08** (2006.01)

**A61N 7/00** (2006.01)

**A61B 90/00** (2006.01)

**A61B 17/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2009 PCT/GB2009/051482**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2010 WO10052494**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2009 E 09774917 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2349483**

54 Título: **Mapeado y caracterización de actividad de cavitación**

30 Prioridad:

**05.11.2008 US 111646 P**

**07.11.2008 GB 0820377**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**06.09.2017**

73 Titular/es:

**OXSONICS LIMITED (100.0%)**  
**The Magdalen Centre, Oxford Science Park,**  
**Robert Avenue,**  
**Oxford, OX4 4GA, GB**

72 Inventor/es:

**COUSSIOS, CONSTANTIN C.;**  
**GYONGY, MIKLOS;**  
**ARORA, MANISH y**  
**ROY, RONALD AURELE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 631 914 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Mapeado y caracterización de actividad de cavitación

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a la localización, mapeado y caracterización de burbujas que actúan como fuentes acústicas que radian perturbaciones de presión/densidad a cualquier frecuencia o conjunto de frecuencias. Tiene aplicación particular en la supervisión del tratamiento terapéutico por ultrasonidos pero puede usarse también, por ejemplo, en sistemas de diagnóstico por ultrasonidos y obtención de imágenes foto-acústicas.

Antecedentes de la invención

10 El uso de ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) para la terapia del cáncer tiene diversas ventajas fundamentales sobre otras modalidades de tratamiento, más establecidas: es barato, no invasivo, y tiene mínimos efectos colaterales. Sin embargo, la amplia aceptación de HIFU está dificultada por la carencia de un sistema fiable de supervisión en tiempo real.

15 Por encima de cierto umbral de presión, las ondas acústicas de elevada amplitud que se propagan a través del tejido pueden nuclear espontáneamente y excitar pequeñas burbujas, de micro-tamaño, un fenómeno conocido como cavitación acústica. Las burbujas en cavitación reemiten parte del ultrasonido incidente en un intervalo de frecuencias que son diferentes de la frecuencia de excitación del HIFU, lo que es útil por dos razones. En primer lugar, las emisiones que tienen un contenido de frecuencia más alta que la fuente HIFU original se absorberán más fácilmente por el tejido circundante, lo que significa que la cavitación puede mejorar grandemente la deposición de calor [Coussios CC, Farny CH, Haar GT, Roy RA. "Role of acoustic cavitation in the delivery and monitoring of cancer treatment by high-intensity focused ultrasound (HIFU)", International Journal of Hyperthermia vol. 23, págs. 20 105-120, 2007]. En segundo lugar, las emisiones acústicas de banda ancha que se asocian con este calentamiento mejorado pueden servir como indicador del tratamiento.

25 La cavitación durante la exposición a HIFU se ha supervisado anteriormente en cualquiera de dos formas. Una acción es usar transductores de banda ancha de alta frecuencia para actuar como detectores de cavitación pasivos (PCD) que registran las emisiones acústicas desde las burbujas en cavitación [C. H. Farny, R. G. Holt, R. A. Roy, "Monitoring the development of HIFU-induced cavitation activity", AIP Conf. Proc., vol. 829, págs. 348-352, 2006]. Los PCD tienen, sin embargo, un foco fijo proporcionando de ese modo información solamente para una zona fija. Debería observarse que actualmente no hay ningún sistema de supervisión de la cavitación que se haya adoptado en la práctica clínica. Alternativamente, las zonas hiperecogénicas en imágenes de ultrasonidos en modo B pueden 30 mejorar la detección y localización de la actividad de burbujas usando información de tiempo de vuelo [S. Vaezy, et ál., "Real-time visualization of high-intensity focused ultrasound treatment using ultrasound imaging", Ultrasound Med. Biol., vol. 27, págs. 33-42, 2001]. Sin embargo, las imágenes en modo B solo pueden tomarse mientras el HIFU está desconectado para evitar interferencias de la señal de ultrasonidos terapéutica y por ello solo permitirá la detección de cavidades que subsisten después de que haya cesado la excitación del HIFU. La supervisión en modo 35 B es por lo tanto menos sensible que la supervisión PCD, y se ha demostrado previamente que detectan burbujas en ebullición que son indicativas de sobretratamiento, en lugar de burbujas inicialmente en cavitación que son indicativas de una deposición de calor mejorada [B. A. Rabkin, V. Zderic, S. Vaezy, "Hyperecho in ultrasound images of HIFU therapy: involvement of cavitation", Ultrasound Med. Biol., vol. 31, págs. 947-956, 2005].

40 El documento US2007/0161902 divulga un sistema que usa armónicos de una señal de ultrasonidos transmitida para localización de cavitación en un medio, y la detección de la cavitación usando un cierto número de detectores que incluyen un detector de ruido blanco.

El documento US20060184075 divulga un dispositivo de tratamiento que usa ondas de presión comprendiendo detectores focalizados para detectar el efecto de la cavitación en el tejido.

Sumario de la invención

45 La presente invención proporciona aparatos para la localización de burbujas en un sujeto de acuerdo con la reivindicación independiente 1. Se describen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes. El aparato comprende una pluralidad de detectores de ondas de presión, que pueden ser detectores de sonidos, dispuestos para operar como detectores pasivos. Los detectores pueden disponerse para generar señales de salida en respuesta a la recepción de ondas de presión, que pueden estar en la forma de sonido, generado en una fuente. 50 La fuente comprende una pluralidad de burbujas. El aparato comprende adicionalmente medios de procesamiento dispuestos para recibir señales desde los detectores y para determinar a partir de las señales la posición de la fuente.

La invención puede usarse a través de un amplio intervalo de aplicaciones terapéuticas, de diagnóstico y otras por ultrasonidos, incluyendo sistemas de suministro de fármacos. Algunos de estos son los Ultrasonidos Focalizados de Alta Intensidad (HIFU, del inglés "High Intensity Focused Ultrasound"). En otras aplicaciones, por ejemplo en el contexto del suministro de fármacos, se usan ondas de presión con amplitudes que están entre medias de las usadas para diagnóstico por ultrasonidos e HIFU. Realmente la invención puede usarse con ondas de presión a frecuencias sonoras fuera del intervalo de los ultrasonidos, incluyendo sonidos audibles e infrasonidos. Por ejemplo burbujas en ebullición generadas durante el tratamiento por ultrasonidos terapéutico pueden generar sonido audible, que puede detectarse y usarse para localizar y mapear la cavitación.

El aparato puede comprender adicionalmente un generador de ultrasonidos dispuesto para generar ultrasonidos a una frecuencia del generador. Los detectores pueden disponerse para detectar ultrasonidos a al menos una frecuencia de detección que es diferente de la frecuencia del generador. La al menos una frecuencia de detección puede comprender un intervalo de frecuencias de detección, estando la frecuencia del generador fuera del intervalo. El intervalo de frecuencias que los detectores pueden detectar puede determinarse, por ejemplo, mediante uno o más filtros dispuestos para filtrar la señal del detector. Alternativa o adicionalmente, puede determinarse por la naturaleza de los detectores en sí mismos.

Los detectores pueden disponerse para detectar ultrasonidos mientras el generador está activo. Los medios de procesamiento pueden disponerse para determinar una posición de la fuente, que es una posición de la fuente en un momento en el que el generador está activo.

El generador puede ser un generador de ultrasonidos terapéutico. El aparato puede comprender un generador de ultrasonidos de diagnóstico dispuesto para generar ultrasonidos a una frecuencia de diagnóstico diferente de la frecuencia del generador. El aparato puede comprender un detector de ultrasonidos activo dispuesto para detectar ultrasonidos a la frecuencia de diagnóstico. El generador de diagnóstico puede ser un transductor que actúa también como el detector de ultrasonidos activo, o puede ser un generador separado. Los medios de procesamiento pueden disponerse para recibir señales desde el detector de ultrasonidos activo.

Puede disponerse al menos uno de los detectores de ultrasonidos pasivos para funcionar alternativamente como el detector de ultrasonidos activo. Los detectores de ultrasonidos pasivos pueden comprender una matriz de detectores cada uno de los cuales puede ser operado alternativamente como un detector de ultrasonidos activo. Esto permite al aparato conmutar entre diferentes modos, por ejemplo un modo pasivo y un modo activo, y usar datos desde ambos de los modos para localizar o caracterizar la cavitación. Esto es posible porque lo que determina si un detector está actuando como un detector activo o pasivo es al menos parcialmente el tipo de procesamiento que se realiza sobre las señales desde el sensor, tal como se describe con más detalle a continuación. Por lo tanto los medios de procesamiento pueden disponerse para realizar dos o más algoritmos o métodos de procesamiento diferentes sobre las señales del detector, lo que permite que los medios de procesamiento, y por lo tanto los detectores, sean operados en los modos activo o pasivo según se requiera.

La fuente puede comprender una pluralidad de burbujas y los medios de procesamiento pueden disponerse para procesar las señales para generar un mapa de la fuente. Por ejemplo el mapa puede generarse mediante la determinación de una intensidad en cada una de una pluralidad de posiciones desde las señales del detector usando una relación de la forma:

$$I = \frac{1}{T} \int_0^T \left[ \left( \sum_i H_i(\tau) \right)^2 - \sum_i H_i(\tau)^2 \right] d\tau$$

En la que  $\tau$  representa una variable de integración sin significado usada para integrar la pluralidad de señales  $H_i(t)$ , lo que representa las señales retropropagadas recibidas desde la(s) fuente(s) por cada detector de ultrasonidos, y  $T$  representa un intervalo de tiempo de integración arbitrario.

Los medios de procesamiento pueden disponerse para conectar el generador de ultrasonidos y para medir el tiempo en el que los detectores detectan ultrasonidos. Los medios de procesamiento pueden determinar de ese modo la localización de la fuente.

El transductor puede ser un transductor terapéutico y puede conectarse y desconectarse repetidamente durante el tratamiento del paciente, por ejemplo en un ciclo de trabajo del 90 % o del 95 %.

Los medios de procesamiento pueden disponerse para analizar al menos dos componentes de frecuencia diferentes de las señales para determinar una característica de la fuente. Uno de los componentes de frecuencia puede ser un componente de banda ancha. Uno de los componentes de frecuencia puede incluir al menos un armónico o subarmónico de una frecuencia del generador, y preferentemente una pluralidad de frecuencias armónicas o subarmónicas. El componente de banda ancha puede obtenerse mediante el filtrado de componentes de las señales

del detector que están a la frecuencia del generador y a los armónicos de la frecuencia del generador, y opcionalmente también a subarmónicos de la frecuencia del generador.

5 Los medios de procesamiento pueden disponerse para filtrar componentes de las señales del detector a armónicos de la frecuencia del generador para producir de ese modo una señal filtrada, y para determinar la posición de la fuente a partir de la señal filtrada.

En donde el ultrasonido se refiere a ondas de presión, que pueden estar en la forma de sonidos a otras frecuencias que pueden usarse también donde sean apropiado.

10 Para aprovechar las ventajas de ambos enfoques previos, las realizaciones de la presente invención proporcionan un sistema que puede actuar efectivamente como una matriz de PCD que puede focalizarse electrónicamente para proporcionar resolución espacial. En algunas realizaciones el sistema es capaz de localizar actividad de burbujas simples, y en algunas realizaciones el sistema puede proporcionar el mapeado de una zona de cavitación extendida o de varias zonas de cavitación, disjuntas.

Se describirán ahora realizaciones preferidas de la presente invención solamente a modo de ejemplo con referencia a los dibujos adjuntos.

15 Breve descripción de los dibujos

la Figura 1 es un diagrama esquemático de un sistema de ultrasonidos de acuerdo con una realización de la invención;

la Figura 2 es un diagrama esquemático de un sistema de ultrasonidos de acuerdo con una realización adicional de la invención;

20 la Figura 3 es un gráfico que muestra una señal típica desde un detector de ultrasonidos que forma parte del sistema de la Figura 2 recibida desde una fuente de burbuja simple;

la Figura 4 es un gráfico que muestra el retardo del tiempo estimado de llegada de una señal de ultrasonidos en función de la posición en la matriz de detectores del sistema de la Figura 2;

la Figura 5 es una curva ajustada a los datos de la Figura 4;

25 la Figura 6 es un mapeado de la intensidad de ultrasonidos a partir de una burbuja simple en función de la distancia desde la matriz de detectores del sistema de la Figura 2;

la Figura 7 es un mapeado bidimensional de la cavitación producida por el sistema de la Figura 2;

la Figura 8 es un mapeado bidimensional de dos zonas de cavitación disjuntas producidas por el sistema de la Figura 2;

30 las Figuras 9a y 9b son gráficos que muestran el componente de banda ancha de trazados del tiempo obtenidos durante la exposición al HIFU en el sistema de la Figura 2;

la Figura 10 es un gráfico que muestra componentes de banda ancha y armónicos de la varianza de una señal desde uno de los detectores en el sistema de la Figura 2 durante la exposición a HIFU; y

35 las Figuras 11a a 11d son un conjunto de gráficos que muestran la detección de cavitación pasiva y activa en el sistema de la Figura 2 usando señales recibidas por uno de los elementos.

las Figuras 12 y 13 muestran cada una, para un tiempo de exposición respectivo, imágenes de cavitación inercial, ebullición del tejido y daños del tejido.

Descripción de las realizaciones preferidas.

40 Con referencia a la Figura 1, un sistema de ultrasonidos de diagnóstico 100 de acuerdo con una primera realización de la invención comprende una matriz de detectores de vibración, que en este caso son detectores de ondas de presión dispuestos para detectar sonido, específicamente detectores de ultrasonidos 102 cada uno de los cuales se dispone para generar una señal de salida dependiente de la amplitud y frecuencia de las ondas de presión que detecta, en este caso dentro de un intervalo de frecuencias de ultrasonidos. Los detectores no están focalizados, estando cada uno dispuesto para detectar señales de ultrasonidos desde un amplio intervalo de ángulos. Cada una

de las señales de salida del detector se recibe por un sistema de procesamiento 104 que se dispone para procesar las señales recibidas y para determinar a partir de ellas la localización de la fuente del ultrasonido. En esta realización el intervalo de frecuencias de ultrasonidos que puede detectarse es 5-10 MHz, pero se apreciará que este intervalo puede variar dependiendo del sistema. El sistema en esta realización se dispone para usarse en conjunto con un sistema de ultrasonidos terapéutico que opera en un intervalo de frecuencias de 500 kHz. Esto significa que el sistema 100 puede usarse para supervisar la cavitación provocada por el ultrasonido terapéutico mientras que se está generando el ultrasonido terapéutico. El análisis de las señales recibidas mediante este sistema puede ser el mismo que en la realización de la Figura 2, y se describirá con más detalle con referencia a esa figura.

Con referencia a la Figura 2, en una segunda realización de la invención un sistema de ultrasonidos 200 comprende un transductor de ultrasonidos terapéutico 201, con una matriz de detectores de ultrasonidos 202 posicionada en una abertura 203 en el centro del transductor 201. Cada uno de los detectores 202 comprende un transductor que puede accionarse para generar señales ultrasónicas y también para detectar señales ultrasónicas. Puede usarse por lo tanto en un modo activo en el que genera y detecta señales ultrasónicas, o en un modo pasivo en el que solo detecta señales ultrasónicas. La matriz es una matriz lineal que se extiende en una dirección a la que se hará referencia como la dirección x tal como se muestra en la Figura 2. La dirección, perpendicular a la dirección x, a lo largo del eje del transductor se referirá como la dirección z. El plano de imagen de la matriz es por lo tanto el plano x-z. La dirección perpendicular a ambas direcciones x y z se referirá como la dirección y.

Se dispone una unidad de control 204 para controlar la generación de señales de ultrasonidos por cada uno de los elementos transductores 202 y para recibir las señales del detector desde cada uno de los elementos transductores 202 a través de un bloque preamplificador y de filtro 206. La unidad de control 204 se dispone también para controlar el transductor 201 para controlar la potencia y frecuencia del ultrasonido generado por el transductor 201, usando una señal desde un oscilador 208 para controlar la frecuencia del ultrasonido. Se apreciará que la unidad de control, aunque está siendo descrita funcionalmente, puede componerse de un único procesador, o de dos o más procesadores separados que realizan funciones diferentes, por ejemplo funciones de control y análisis, dentro del sistema. La unidad de control se conecta a una pantalla de visualización 210 sobre la que pueden visualizarse en un formato adecuado los datos derivados de las señales del detector. En este caso, el transductor terapéutico 201 tiene un foco en una zona focal 214, en la que generará el ultrasonido de intensidad más alta.

Aunque la disposición de la Figura 2 puede implementarse usando una variedad de componentes y sistemas que funcionan a través de un intervalo de frecuencias de vibración del sonido, incluyendo ultrasonidos, infrasonidos y sonidos audibles, en la presente realización se usó un sistema z.one (Zonare Medical Systems, CA), junto con el 2008 Research Package, dado que permite la adquisición de datos de IQ en la banda de 5 MHz simultáneos desde 64 elementos detectores 202, que pueden remodularse a RF. Cuando se usó la matriz en el modo pasivo, la transmisión de pulsos se desconectó de modo que la matriz estuvo actuando sobre recepción solamente. En algunos modos, se usó un grupo de elementos transductores 202 en el modo activo y otro grupo en el modo pasivo de modo que puede usarse simultáneamente la detección activa y pasiva. Para hacer al sistema clínicamente aplicable, se usó un transductor de HIFU 201 modificado (Sonic Concepts, Woodinville WA) que tenía una abertura central 203 para la matriz de detectores lineal 202 (Zonare L10-5, 5-10 MHz, 38 mm de abertura). Se eligió una banda de IQ de 4,6-9,6 MHz para estos experimentos, la más cercana posible a la banda de frecuencias de la matriz. Esta configuración se transfirió fácilmente a una unidad operativa HIFU dado que no se necesita realizar un espacio extra para la matriz y la orientación entre el transductor HIFU y la matriz es fija.

Para evaluar la capacidad del sistema para localizar y mapear la cavitación, se usaron varios regímenes de operación del HIFU y geles en imitación de tejidos. Se describirán en el presente documento dos de estos. En primer lugar, se preparó un gel de agar acuoso al 3 % homogéneo. El agua se ionizó y la mezcla se desgasificó a -50 kPa durante 30 minutos. Tras su asentamiento, el gel se expuso a un HIFU de 1,06 MHz (Sonic Concepts H-102B SN-22) a su umbral de cavitación de 1,1 MPa de presión negativa de pico en el foco, de modo que se creara una fuente de cavitación única.

En segundo lugar, para tener dos zonas de cavitación conocidas, se realizó un gel similar pero con dos canales de 1,6 mm transcurriendo en paralelo y a una distancia de 20 mm entre sí. Los canales se posicionaron de modo que se cortaran a través del plano de imagen de la matriz lineal. Realizando dos círculos de 1,6 mm de diámetro, y estos círculos estuvieron a lo largo de los ejes del transductor HIFU 201 (500 kHz, Sonic Concepts H-107B SN-10), estando 10 mm por delante, y 10 mm por detrás, del foco HIFU. Se realizó una solución al 0,5 % de talco para que fluyera través de ambos canales, ya que cavita mucho más fácilmente que el agar. Se eligió un transductor de 500 kHz debido a que la presión no cae significativamente a través de una distancia de 10 mm, de modo que cuando se acciona el transductor a una presión focal negativa de pico de 0,6 MPa, no se supera el umbral de cavitación del agar (1,1 MPa a 500 kHz), mientras que sí se supera el umbral para la solución de talco (0,2 MPa a 500 kHz).

Se describirá ahora la teoría detrás de la operación de las dos realizaciones de la invención. La detección activa, que no es parte de la presente invención, que incluye imágenes de pulso-eco, requiere un generador de ultrasonidos que se dispone para generar ultrasonidos, típicamente en un pulso, y un detector "activo" que detecta el ultrasonido

reflejado o reemitido desde una zona de cavitación, y un sistema de procesamiento que usa el intervalo de tiempo entre la generación del ultrasonido y la detección del ultrasonido para la determinación de la posición de la cavitación detectada. Por el contrario, en una localización y mapeado pasiva de acuerdo con la invención, no hay información directa acerca del tiempo de propagación desde una fuente a un receptor. En su lugar, la correlación cruzada de señales desde un par de receptores puede proporcionar una estimación del tiempo de llegada diferencial (DFOA), es decir la diferencia en el tiempo de llegada a los receptores de una señal desde una fuente. Esto permite que se estime la diferencia de la distancia entre los receptores y la fuente. Mediante el uso de un conjunto de pares de correlación cruzada, es posible la localización de fuentes simples y mapeado de fuentes extendido. Se apreciará a partir de esto que un único detector puede funcionar tanto para la detección activa como pasiva, dependiendo del procesamiento que se realice sobre las señales del sensor. Sigue una explicación adicional de la localización pasiva y captura de imagen.

Localización de burbuja simple

Tómese una matriz lineal de elementos detectores focalizados en el plano  $y = 0$  y colocados sobre el eje  $x$ , con receptores en  $x_1, x_2, \dots, x_N$ . La zona de interés para la localización de cavitación está en el frente de la matriz:  $y = 0, x_1 < x < x_N, z > 0$ . Supóngase que hay una única fuente de cavitación en una posición  $(x_s, z_s)$ . La distancia de propagación desde la fuente a un elemento en  $x$ , con relación a la distancia entre la fuente y un elemento de referencia en  $x_0$  es entonces

$$\left[ z_s^2 + (x - x_s)^2 \right]^{1/2} - \left[ z_s^2 + (x_0 - x_s)^2 \right]^{1/2} \quad (1)$$

Supóngase propagación lineal del sonido con la velocidad  $c$ , se usa la aproximación de Fresnel para deducir el tiempo de llegada de la fuente a un elemento en  $x$  con relación al tiempo de llegada al elemento de referencia en  $x_0$ :

$$1/c \cdot (\alpha x^2 + \beta x + \gamma), \quad (2)$$

en la que

$$\begin{aligned} \alpha &= -1/(2z_s); \\ \beta &= x_s/z_s; \\ \gamma &= (x_0^2 - 2x_0x_s)/(2z_s) \end{aligned} \quad (3)$$

las expresiones anteriores conducen a un algoritmo simple y eficiente para localización de una fuente única, que incluye las siguientes etapas:

1. Calcular el diferencial de tiempos de llegada entre elementos en varias posiciones  $x$  y un elemento de referencia  $x_0$  usando correlaciones cruzadas.
2. Ajustar una parábola (usando ajuste lineal por error cuadrático medio) al diferencial de tiempos de llegada, extrayendo los coeficientes parabólicos  $\alpha, \beta, \gamma$ .
3. Usar la ecuación (3) para calcular la localización de la fuente  $(x_s, z_s)$  a partir de  $\alpha, \beta, \gamma$ .

Mapeado de la zona de cavitación extendida

Cuando hay una zona de cavitación extendida, es necesario el mapeado espacial de la cavitación. El enfoque tomado en esta realización de la invención es una formación del haz pasiva, concretamente Acústica de Tiempo de Exposición (TEA, del inglés "Time-Exposure Acoustics") usada en captura pasiva de imágenes sísmicas [S. J. Norton, B. J. Carr, A. J. Witten, "Passive imaging of underground acoustic sources", J. Acoust. Soc. Am., vol. 119, págs. 2840-2847, 2006.] Sigue un sumario del algoritmo. Supongamos que tenemos un campo fuente  $s(x, z, t)$  con media temporal cero, lo que provoca que se propague el campo de presión  $p(x, z, t)$  de acuerdo con la ecuación de onda lineal:

$$\nabla^2 p - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} = -s(x, z, t), \quad (4)$$

Para estimar la intensidad de la fuente  $I$  (media temporal de  $s$  al cuadrado) es una posición  $(x_s, z_s)$ , se retro-propaga la señal de presión de RF  $p(t)$  para cada elemento  $i$  de la matriz, y la siguiente combinación de momentos temporal y

de conjunto tomando:

$$I = \frac{1}{T} \int_0^T \left[ \left( \sum_i H_i(\tau) \right)^2 - \sum_i H_i(\tau)^2 \right] d\tau, \quad (5)$$

en la que  $H_i(\tau)$  es la señal retro-propagada

$$H_i(\tau) = d_i \cdot p(t + d/c + \tau), \quad (6)$$

- 5 en la que  $\tau$  representa una variable de integración simulada y  $T$  es un intervalo de tiempo de integración arbitrario siendo  $d_i$  la distancia de propagación desde el punto  $(x_s, z_s)$  al elemento de la matriz  $i$ :

$$d_i = \left[ z_s^2 + (x - x_s^2) \right]^{1/2}. \quad (7)$$

Usando la identidad

$$\left( \sum_i a_i \right)^2 - \sum_i a_i^2 = 2 \sum_{i < j} a_i a_j, \quad (8)$$

- 10 y cambiando el orden de suma e integración, el mapa de intensidad  $I$  puede disponerse para dar

$$I = \sum_{i < j} \left[ \frac{2}{T} \int_0^T H_i(\tau) H_j(\tau) d\tau \right]. \quad (9)$$

- 15 La ecuación (9) muestra que el mapa de intensidad también corresponde a la suma sobre todos los pares de correlaciones cruzadas de señales retro-propagadas  $H_i(\tau)$  —sin embargo, el cálculo de la intensidad a partir de (5) es computacionalmente más eficiente—. Debería observarse también que además de compensar la dispersión esférica y el tiempo de propagación,  $H_i(\tau)$  puede filtrarse para desconvolucionar la respuesta del receptor, para blanquear la señal para dar correlaciones cruzadas más afinadas o para aplicar un filtro tomográfico para compensar el desenfoque dependiente de la frecuencia. Sin embargo, en el ejemplo descrito anteriormente el filtrado de la señal no produjo cambios significativos en los mapas, dado que la señal estaba limitada en banda como se ha descrito anteriormente.

- 20 La Figura 3 muestra un segmento de un trazado de RF reconstruido a partir de datos IQ (4,6-9,6 MHz) desde uno de los elementos detectores 202 cuando la muestra ficticia del agar homogéneo se insonificó en su umbral de cavitación. Puede verse claramente una señal de cavitación periódica, que corresponde a cada tercer periodo del ciclo de 1,06 MHz, en cada uno de los 64 elementos detectores, a partir de lo que puede deducirse la presencia de una única fuente. Tomando correlaciones cruzadas sobre la señal a partir de un elemento de referencia con las  
 25 señales desde cada uno de los 64 elementos detectores se proporciona una indicación del retardo en la señal desde la fuente que alcanza cada uno de los elementos detectores, y revela un perfil de retardo curvado a través de la matriz de elementos detectores tal como se muestra en la Figura 4, a la que puede ajustarse una parábola, tal como se muestra en la Figura 5. Este perfil puede usarse para determinar la posición de la fuente, usando la ecuación (3) como se ha descrito anteriormente. En este ejemplo la fuente se localiza a 73,7 mm desde la matriz, y -2,1 mm a lo  
 30 largo de la matriz. Esto está de acuerdo con dónde se midió el foco de 1,06 MHz del HIFU para relacionarlo con la matriz lineal usando el ultrasonido en modo B.

- 35 Para investigar la resolución espacial que puede conseguirse con una matriz pasiva, se aplicó el algoritmo para el mapeado de una zona de cavitación extendida al caso de una fuente de burbuja única. Obsérvese que la resolución lateral es significativamente mejor que la resolución axial, de modo que la Figura 6 muestra una sección transversal parcial del mapa de intensidad, de datos de burbuja única usando acústica de exposición de tiempo (TEA), es decir la ecuación (9) anterior, junto con una simulación del mapa.

- 40 La simulación tomó una RF de burbuja única como la fuente, colocado la fuente en la posición estimada por el algoritmo de localización parabólica (-2,1, 73,7) mm, y propagó la señal a los elementos de la matriz. Se generó entonces un mapa de intensidad de la fuente usando TEA a partir de estos datos. La línea continua muestra un mapa generado a partir de las grabaciones de la burbuja única real, mientras que el gráfico discontinuo muestra un mapa simulado. Obsérvese que debido a que la resolución axial es inversamente proporcional a la distancia axial al cuadrado (no probado en el presente documento), podrían generarse mapas de resolución mucho más alta mediante la colocación de la matriz más próxima a la muestra ficticia del agar. Sin embargo, dicha configuración ya no sería clínicamente aplicable.

El algoritmo para mapeado de zona de cavitación extendida también se aplicó a una zona de cavitación extendida durante la exposición a HIFU. El mapa de intensidad resultante se muestra en la Figura 7, en donde puede verse que la zona de cavitación mapeada corresponde extremadamente bien con la zona sobre la que la amplitud de presión generada por el transductor HIFU supera el umbral de cavitación (línea negra continua).

5 Finalmente, en la muestra ficticia de dos canales homogénea, la cavitación se investigó con éxito en la solución de talco, creando dos zonas de cavitación disjuntas en el plano de imagen. Se muestra un mapa pasivo de ello generado usando (9) en la Figura 8, en el que las posiciones en las que los canales intersectan con el plano de imagen se indican por círculos de línea discontinua y la cavitación puede verse como áreas más claras en la zona de los canales.

10 Esta realización proporciona por lo tanto un sistema que puede localizar con éxito una única fuente de cavitación. Más importante, la configuración permite el mapeado de una cavitación espacialmente distribuida mientras la señal de HIFU está conectada. Esto proporciona un método novedoso de supervisión del tratamiento HIFU que ofrece varias ventajas sobre la captura de imagen por hiperecogenicidad en modo B usada actualmente.

15 Se apreciará que el sistema de la Figura 1 puede operar en los mismos modos pasivos que el sistema de la Figura 2, y puede detectar la cavitación provocada, por ejemplo, por un transductor terapéutico separado, o por la cavitación provocada por otros medios.

20 En el contexto de terapia de cáncer no invasiva por HIFU, la aparición de cavitación inercial puede ser potencialmente altamente beneficiosa bajo condiciones de exposición al HIFU moderadas, dado que puede dar como resultado tasas grandemente mejoradas de deposición de calor. Por el contrario, la aparición de cavitación estable, y en particular de burbujas térmicamente inducidas, mayores, puede ser perjudicial dado que puede dar como resultado una formación de lesión simétrica (o de "forma de renacuajo"), sobretratamiento y daños prefocales indeseables. Es por lo tanto beneficioso tener la capacidad de caracterizar la actividad de la burbuja durante la exposición al HIFU, así como localizarla tal como se ha descrito anteriormente.

25 Todos los tipos de actividad de burbujas vuelven a radiar parte del campo HIFU incidente a frecuencias de lejos extraídas de la frecuencia de excitación del HIFU principal, haciendo posible detectar y cualificar la cavitación a través de análisis espectral de las emisiones de ruido adquiridas pasivamente durante la exposición del HIFU. En particular, el comienzo de la cavitación inercial se asocia con un incremento brusco en el ruido de banda ancha, mientras cavidades mayores que oscilan establemente darán como resultado emisiones incrementadas en armónicos, subarmónicos y superarmónicos de la frecuencia de excitación HIFU principal (colectivamente calificados como "armónicos" de aquí en adelante). Adicionalmente, ciertos tipos de actividades de burbuja inducen un cambio en la impedancia característica local del medio objetivo, dando como resultado un incremento bien documentado en la dispersión y reflexión de un pulso de diagnóstico incidente activamente generado que se ha convertido en conocido como "hipereco" en imágenes en modo B [Rabkin, B.A., et ál., Biological and physical mechanisms of HIFU-induced hyperecho in ultrasound images. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2006. 32(11): págs. 1721-1729].

35 El sistema de la Figura 2 se dispone por lo tanto en un modo de operación para combinar esquemas de detección de cavitación pasivos y activos para proporcionar detección, clasificación y localización en tiempo real de la actividad de cavitación.

40 En este modo, el transductor HIFU 201 es accionado con un ciclo de trabajo del 95 % usando un generador de función (Agilent 33220A) y un amplificador de potencia de ganancia fija de 55 dB (Electronics and Innovation A300). Para ensayar este modo, se usó un material de imitación de tejido basado en poliacrilamida que contenía albúmina de suero bovino disuelto como el objetivo [Lafon, C, et ál., Gel phantom for use in high-intensity focused ultrasound dosimetry. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2005. 31(10): págs. 1383-1389]. Para permitir la detección de cavitación coaxial durante la exposición al HIFU, se colocó un transductor de diagnóstico (Panametrics V319) de alta frecuencia, elemento simple dentro de la abertura central del transductor HIFU y se posicionó de modo que su foco se solapara con el del transductor de terapia. El transductor de diagnóstico es accionado en el modo pulso-eco usando un receptor-pulsador (JSR Ultrasonics DPR300) asegurando que el pulso transmitido es incidente sobre la zona focal HIFU durante el 5 % del tiempo de desconexión de la excitación HIFU. Se apreciará que el ciclo de trabajo del 95 % permite al transductor HIFU terapéutico ser activo la mayor parte del tiempo, permitiendo el 5 % del tiempo de desconexión la detección de la cavidad pasiva y también detección de cavidad "pseudo activa" en la que el tiempo de información de vuelo puede determinarse para los detectores pasivos usando el tiempo conocido en el que el transductor terapéutico 201 está desconectado. El retardo entre ese tiempo de desconexión y la primera detección pasiva de la cavitación en cada uno de los detectores puede determinarse y usarse para determinar la posición de los eventos de cavitación. Se apreciará que uno o más de los elementos transductores 202 del sistema de la Figura 2 pueden usarse en el modo pasivo para funcionar de la misma manera.

55 Se registró un trazado de tiempo de 400 microsegundos de la señal recibida por el detector de cavitación axial cada 50 ms a lo largo de la exposición del HIFU, coincidiendo los primeros 200 microsegundos con el tiempo de desconexión del HIFU, y los últimos 200 microsegundos con el tiempo de conexión del HIFU. Esto hace posible

utilizar un único trazado para cosechar los beneficios tanto de un esquema de detección activo como de uno pasivo. El esquema activo permite la localización de nubes de burbujas mediante el seguimiento de la posición de grandes reflexiones del pulso transmitido. El esquema pasivo también proporciona información como la posición del frente de la nube de burbujas más próxima al transductor HIFU, lo que puede identificarse mediante el seguimiento del tiempo de vuelo del borde de entrada de la señal pasivamente recibida, temporizada a partir del tiempo conocido en el que el transductor HIFU se desconecta. Más importante, sin embargo, el esquema pasivo también permite la clasificación del tipo de actividad de cavitación que se detecta mediante el uso de la técnica de análisis espectral descrita a continuación.

Para distinguir entre la presencia de cavitación inercial y estable, se aplica una Transformada de Fourier Rápida (FFT) o un algoritmo de análisis espectral similar a cada señal pasivamente recibida, lo que permite la separación de sus componentes armónicos y del ruido de banda ancha mediante filtrado digital. Esto se consigue mediante la aplicación de filtros paso banda de ancho de banda de 0,18 MHz alrededor de todos los múltiplos y submúltiplos de la frecuencia de excitación del HIFU: tomando una FFT inversa de esta señal proporciona el trazado de tiempo "armónico" que solo captura actividad debido a cavitación estable y, en un menor grado, propagación no lineal a través de la muestra ficticia (esto último no se encontró que fuera significativo en el material de imitación de tejido en ausencia de burbujas). La señal restante después de la aplicación de los filtros de recorte de 0,18 MHz a la señal original para eliminar los armónicos de la frecuencia de excitación es puramente representativa del ruido en banda ancha. De modo similar, su FFT inversa proporciona por lo tanto un trazado de tiempo de "banda ancha" que únicamente captura actividades de cavitación inercial.

Previamente a la experimentación, se determinó el umbral de cavitación inercial en la muestra ficticia del tejido y se halló que estaba en la zona de una presión focal negativa de pico de 1,5 MPa. Todas las presiones usadas en exposiciones posteriores se eligieron para que estuviesen muy por encima de este valor.

#### Resultados

##### Esquema de localización pasiva

El principio de localización de la actividad de cavitación inercial usando un esquema de detección pasiva se ilustra en las Figuras 9a y 9b, que muestran los trazados de tiempo que corresponden al componente de banda ancha de la señal recibida pasivamente durante la exposición del HIFU de 1,1 MHz de una muestra ficticia de tejido en dos amplitudes de presión negativas de pico diferentes, elegidas para ser mayores que el umbral de cavitación.

La línea continua superpuesta con un conjunto de picos redondeados representa el perfil de presión axial del transductor HIFU medido usando un hidrófono en agua, mientras que la línea vertical de puntos más a la izquierda indica la posición del borde de la muestra ficticia más próximo al transductor HIFU. El eje x se convierte en la distancia axial relativa mediante el uso de la velocidad del sonido a través de la muestra ficticia y las marcas cuadradas indican la aparición más temprana de la actividad de cavitación inercial. A la amplitud de presión focal negativa de pico más baja (1,92 MPa), que está próxima al umbral de cavitación, la actividad de cavitación inercial se ve que se inicia en la posición de máxima presión del HIFU. Sin embargo, en la amplitud de presión más alta (2,86 MPa), la cavitación inercial se ve que se inicia algunos 10 mm por delante del foco del HIFU.

##### Detección pasiva - basada en clasificación de la actividad de cavitación

La supervisión continua de la varianza de emisiones de ruido recibidas pasivamente durante la exposición del HIFU proporciona una buena indicación de la evolución de la actividad de burbujas. La aplicación de técnicas de filtrado digital descritas anteriormente previamente al cálculo de esta varianza hace posible cualificar los diferentes tipos de actividad de cavitación durante la exposición del HIFU. Esto se ilustra en la Figura 10, que muestra los componentes de banda ancha y armónicos de la señal original, no filtrada pasivamente recibida a lo largo del tiempo. A esta amplitud de presión negativa de pico alto (8,3 MPa), las emisiones de ruido de banda ancha asociadas con la actividad de cavitación inercial tienen lugar inmediatamente, pero decaen rápidamente. Esto es más probablemente debido a la deposición de calor en la muestra ficticia que da como resultado un incremento en la presión de vapor que inhibe el colapso de las burbujas. Por el contrario, una actividad de cavitación estable se presenta a todo lo largo de la exposición pero se incrementa dramáticamente más allá de 4 segundos. Esto es probablemente debido a la formación de burbujas en ebullición debido al calentamiento excesivo de la muestra ficticia, lo que da como resultado un incremento agudo en el componente armónico de la señal pasivamente recibida.

##### 50 Detección de cavitación pasiva-activa combinada

Finalmente, los beneficios de la combinación de técnicas de localización activa y pasiva combinadas se ilustran en las Figuras 11a a 11d. Las Figuras 11a y 11b muestran ambas la varianza de la señal recibida pasivamente durante una exposición al HIFU de 30 segundos (comenzando en  $t = 2$  s) con una presión focal negativa de pico de 3,5 MPa. Las Figuras 11c y 11d muestran el trazado activo correspondiente en dos instantes de tiempo diferentes a través del

5 transcurso de la exposición al HIFU, indicada por flechas sobre el trazado pasivo de las Figuras 11a y 11b, respectivamente. A  $t = 2,80$  s, las emisiones pasivamente detectables están claramente presentes, pero no hay señal detectable sobre el trazado activo. A  $t = 5,05$  s, las emisiones pasivamente detectables son considerablemente más altas que a  $t = 2,80$  s, pero hay ahora una gran reflexión visible sobre el trazado activo desde la zona coincidente con el foco del HIFU. El esquema activo parece por lo tanto más efectivo en la detección y localización de la actividad de cavitación estable que tiende a ocurrir en las últimas etapas de la exposición del HIFU, mientras que el esquema pasivo proporciona un indicador más fiable de la actividad de cavitación inercial. Por lo tanto un sistema activo y pasivo combinado puede caracterizar la cavitación detectada así como localizarla.

10 Para demostrar la efectividad de la captura de imagen pasiva usando una realización de la presente invención, con referencia a la Figura 12, la imagen superior es un mapa de banda ancha pasivo acumulado indicativo de la actividad de cavitación inercial, la imagen media es un mapa de armónicos pasivos acumulados indicativos de la ebullición de tejido, y la imagen inferior es una imagen del daño histológico en el tejido, todos a continuación de una exposición ablativa de 2 segundos del tejido de hígado bovino con una frecuencia de ultrasonidos terapéutica de 1,1 MHz y una intensidad de  $4 \text{ kW cm}^{-2}$  desde la izquierda. '0' sobre el eje x indica la localización del foco predicho del haz de ultrasonido terapéutico. Puede verse que el mapeado pasivo de las emisiones de banda ancha predice con éxito el tamaño y localización de la lesión térmica resultante. El mapa armónico nulo confirma la ausencia de burbujas en ebullición durante esta exposición.

20 Con referencia a la Figura 13, se muestran imágenes similares para una exposición de 10 segundos. Puede verse que la técnica de mapeado pasivo describe con éxito el movimiento de la lesión térmica hacia el transductor HIFU. La "picadura" visible en el interior de la lesión térmica es también consistente con la presencia de burbujas en ebullición, que se han predicho con éxito mediante mapeado armónico. Se apreciará que el sistema de la Figura 2 puede funcionar en un cierto número de modos diferentes, tanto pasivos solamente para proporcionar la localización de la burbuja simple, o mapeado de una zona de cavitación, y en modos pasivos y activos combinados para caracterizar la cavitación al mismo tiempo que su localización o mapeado. De modo importante el sistema de la  
 25 Figura 2 puede localizar o mapear, y por lo tanto proporcionar una imagen de, o análisis de, la cavitación cuando tiene lugar durante tratamiento por ultrasonidos terapéutico.

En una realización adicional en lugar de una simple matriz de elementos detectores que pueden usarse como elementos activos o pasivos, en otras realizaciones hay una matriz de elementos activos y una matriz de elementos pasivos. Esto proporciona el mismo intervalo de modos de operación.

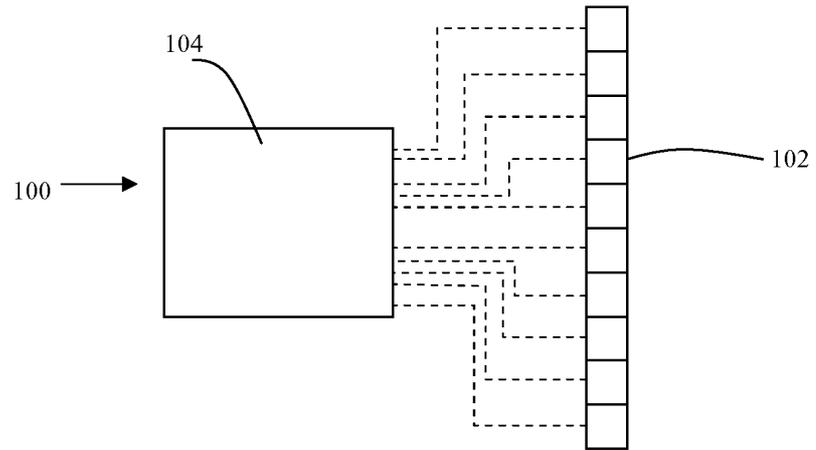
30 En una realización adicional, puede usarse un sistema similar al de la Figura 2 para controlar el suministro de fármacos o la actividad de los fármacos. Se ha mostrado que la vibración acústica puede mejorar grandemente la aceptación y efecto de diversos fármacos, y la localización, mapeado y caracterización de burbujas en dichas aplicaciones es una aplicación importante de sistemas tales como el de la Figura 2.

REIVINDICACIONES

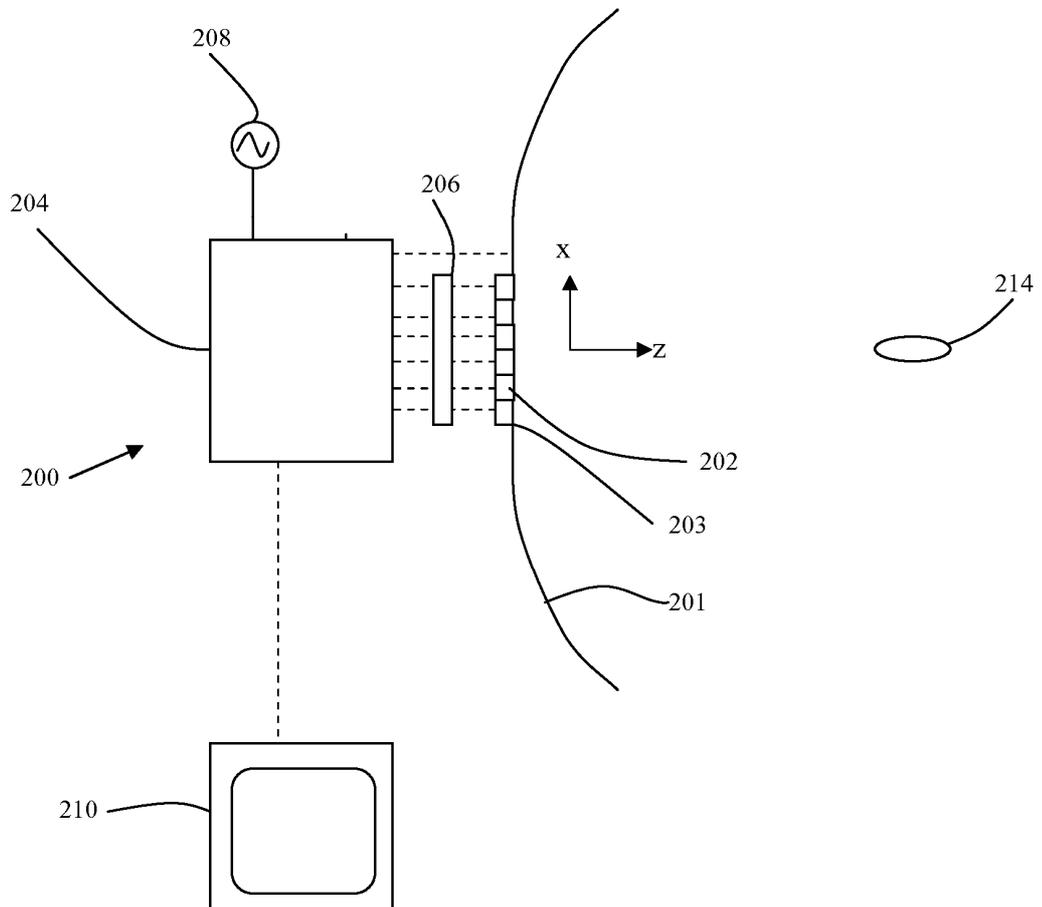
1. Aparato para la localización de burbujas en un sujeto, comprendiendo el aparato un generador de ondas de presión (201) dispuesto para generar ondas de presión a una frecuencia del generador, una pluralidad de detectores de ondas de presión (202) dispuestos para operar como detectores pasivos para generar señales de salida en respuesta a la recepción de ondas de presión generadas en una fuente que comprende una pluralidad de burbujas, y medios de procesamiento (204) dispuestos para recibir las señales de salida desde los detectores (202), caracterizado porque los detectores (202) se disponen en una matriz y se disponen para focalizarse electrónicamente, y porque los medios de procesamiento (204) se disponen para determinar a partir de las señales de salida, usando un conjunto de correlaciones cruzadas de pares de señales de salida, la posición de la fuente para generar de ese modo un mapa de la fuente.
2. Aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los detectores (202) se disponen para detectar ondas de presión a través de un intervalo de frecuencias de detección, estando la frecuencia del generador fuera del intervalo.
3. Aparato de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que los detectores (202) se disponen para detectar ondas de presión mientras el generador (201) está activo y los medios de procesamiento (204) se disponen para determinar una posición de la fuente, que es una posición de la fuente en un momento en el que el generador (201) está activo.
4. Aparato de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que el generador (201) es un generador de sonidos terapéuticos y el aparato comprende un generador de ondas de presión de diagnóstico (202) dispuesto para generar ondas de presión a una frecuencia de diagnóstico diferente de la frecuencia del generador.
5. Aparato de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende un detector de ondas de presión activo (202) dispuesto para detectar ondas de presión a la frecuencia de diagnóstico.
6. Aparato de acuerdo con la reivindicación 5 en el que el generador de diagnóstico (202) es un transductor que también actúa como el detector de ondas de presión activo (202).
7. Aparato de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6 en el que los medios de procesamiento (204) se disponen para recibir señales desde el detector de ondas de presión activo (202).
8. Aparato de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7 en el que al menos uno de los detectores de ondas de presión pasivos (202) se dispone para operar alternativamente como el detector de ondas de presión activo.
9. Aparato de acuerdo con la reivindicación 8 en el que los detectores de ondas de presión pasivos comprenden una matriz de detectores (202) cada uno de los cuales puede operar alternativamente como un detector de ondas de presión activo.
10. Aparato de acuerdo con la reivindicación 1 en el que los medios de procesamiento (204) se disponen para generar el mapa mediante la determinación de una intensidad en cada una de una pluralidad de posiciones a partir de las señales del detector usando una relación de la forma:
- $$I = \frac{1}{T} \int_0^T \left[ \left( \sum_i H_i(\tau) \right)^2 - \sum_i H_i(\tau)^2 \right] d\tau$$
- en la que  $\tau$  representa una variable de integración simulada usada para integrar la pluralidad de señales  $H_i(t)$ , lo que representa las señales retropropagadas recibidas desde la(s) fuente(s) por cada detector de onda de presión, y  $T$  representa un intervalo de tiempo de integración arbitrario.
11. Aparato de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que los medios de procesamiento (204) se disponen para conectar el generador de ondas de presión (201) y para medir el tiempo en el que los detectores (202) detectan ondas de presión, para determinar de ese modo la localización de la fuente.
12. Aparato de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que los medios de procesamiento (204) se disponen para analizar al menos dos componentes de frecuencia diferentes de las señales para determinar una característica de la fuente.
13. Aparato de acuerdo con la reivindicación 12 en el que uno de los componentes de frecuencia es un componente de banda ancha.

14. Aparato de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13 en el que uno de los componentes de frecuencia incluye al menos un armónico de una frecuencia del generador.

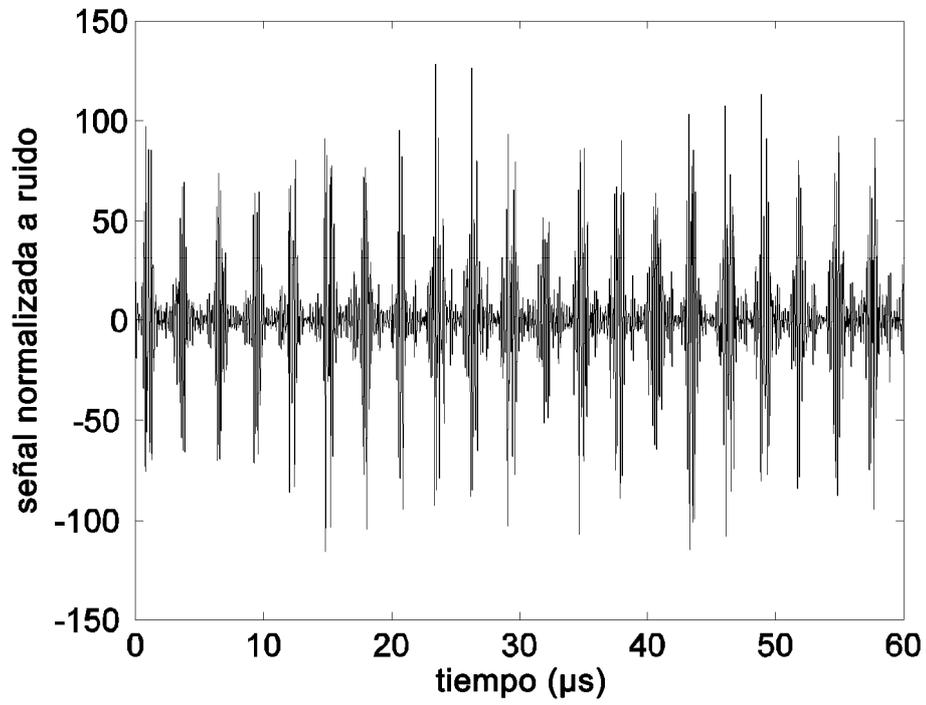
**Fig. 1**



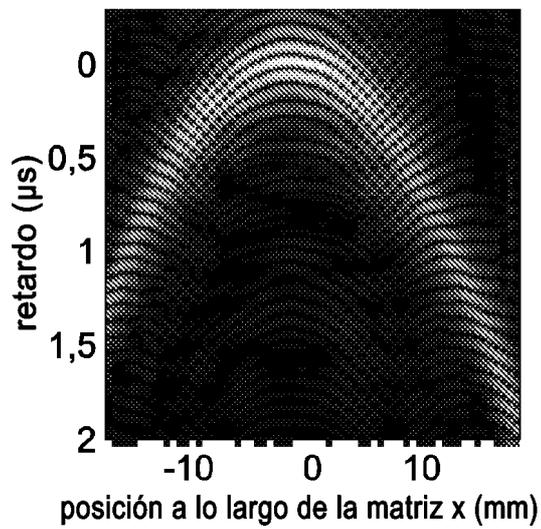
**Fig. 2**



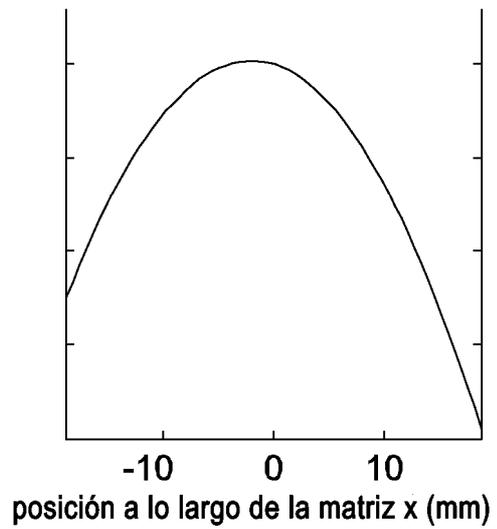
**Fig. 3**



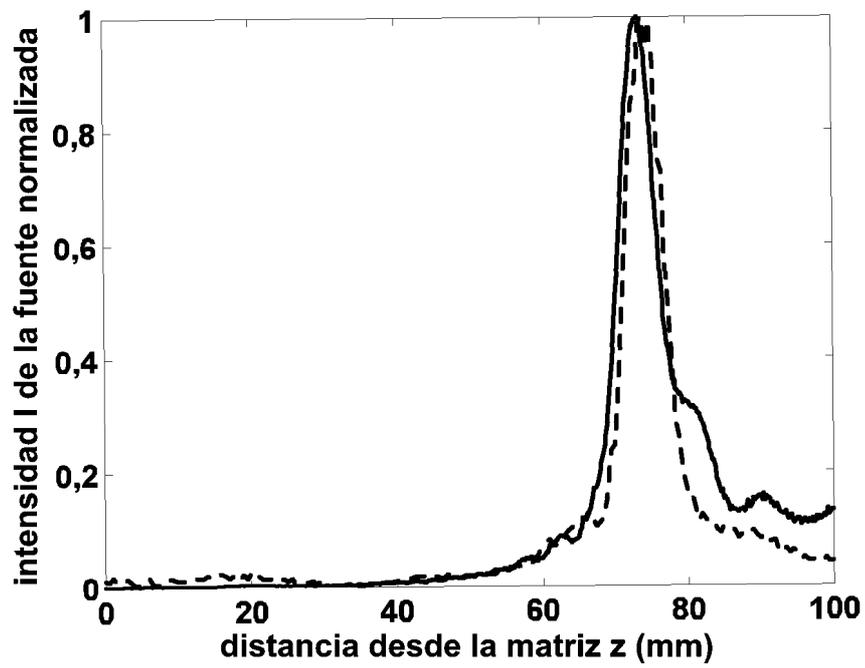
**Fig. 4**



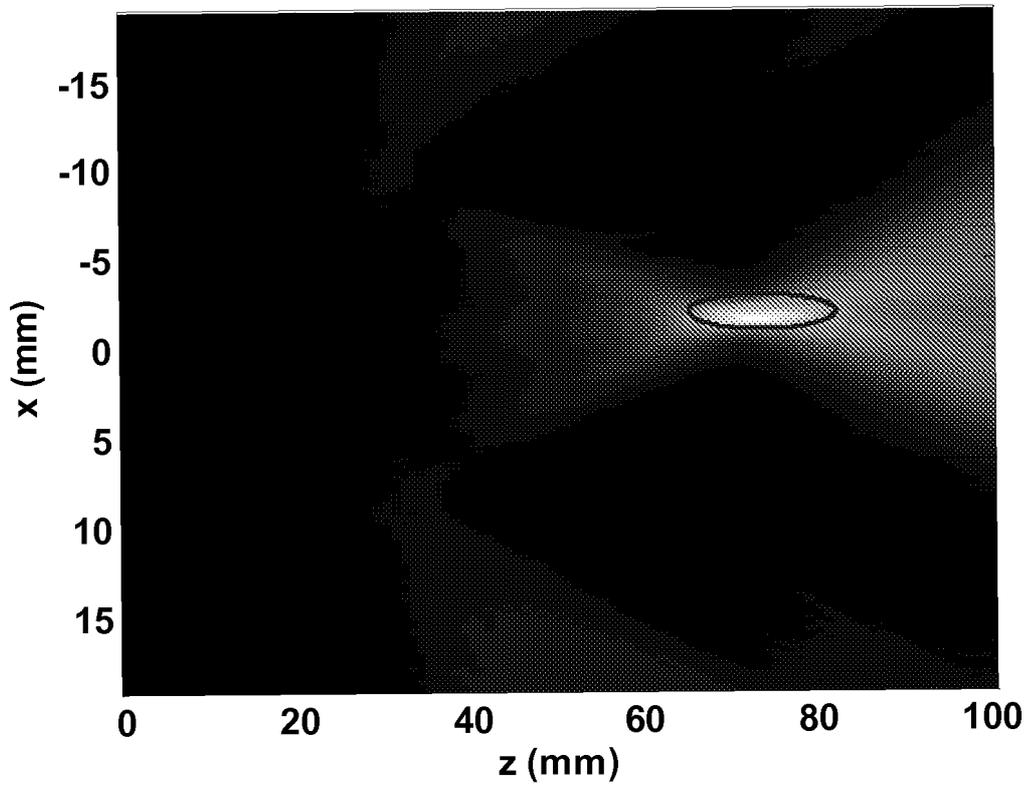
**Fig. 5**



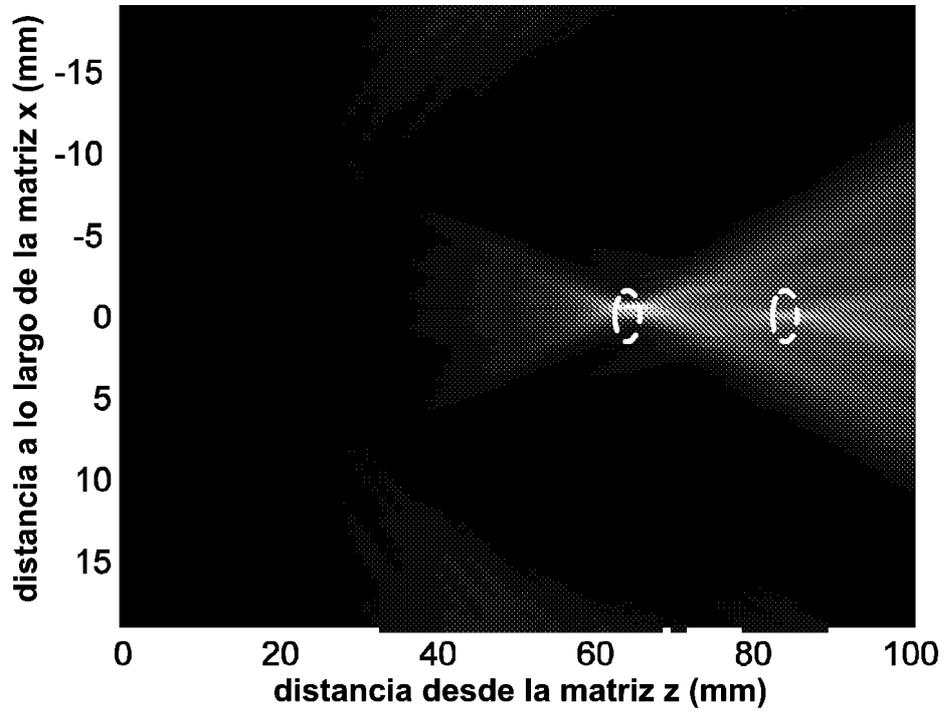
**Fig. 6**

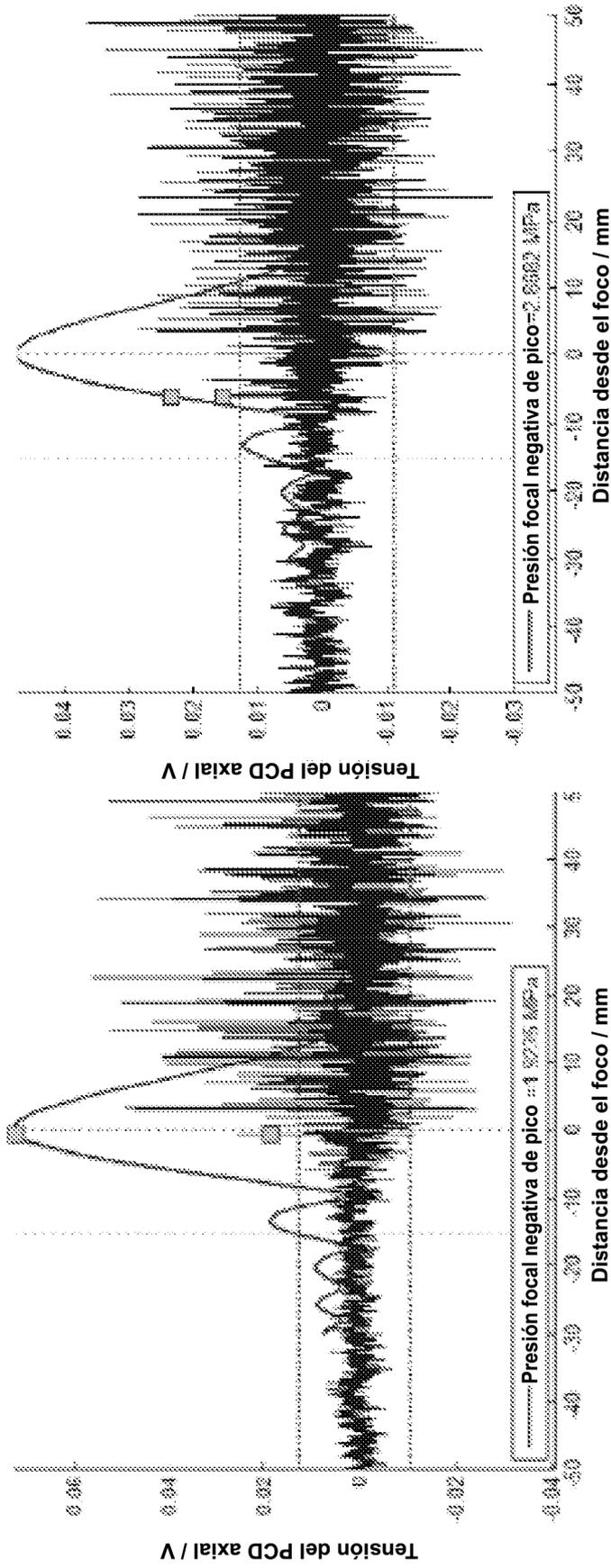


**Fig. 7**



**Fig. 8**

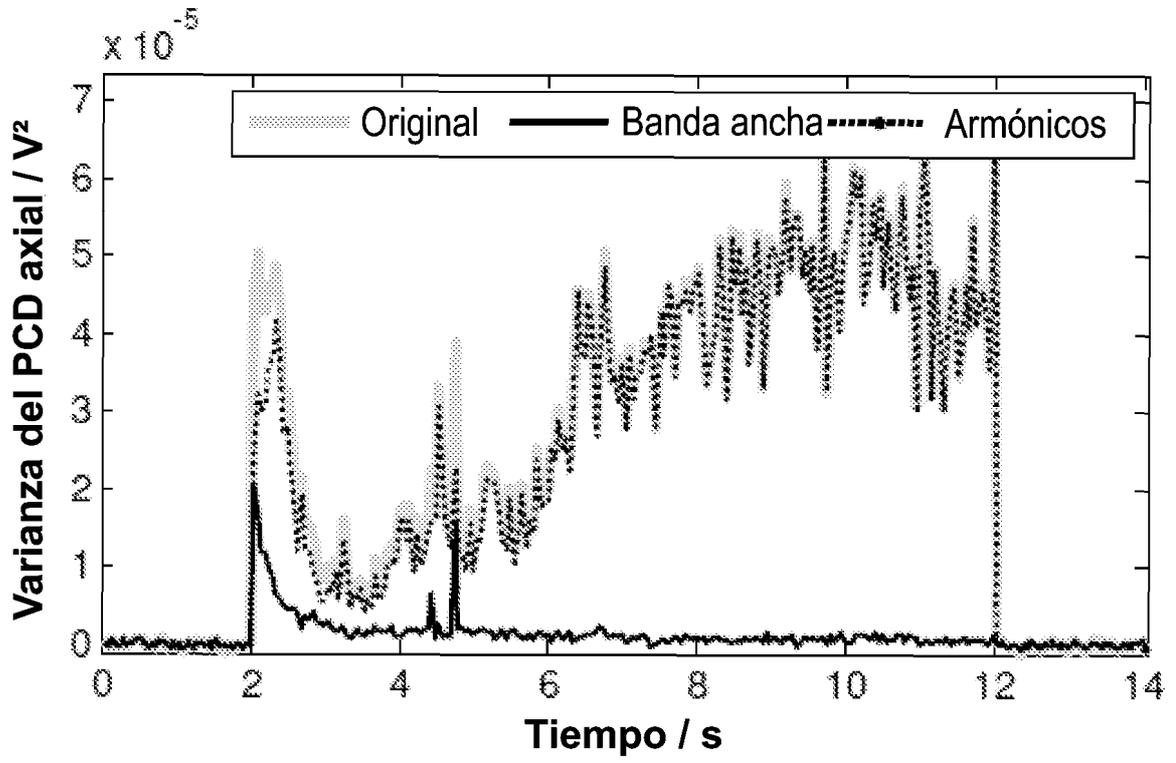




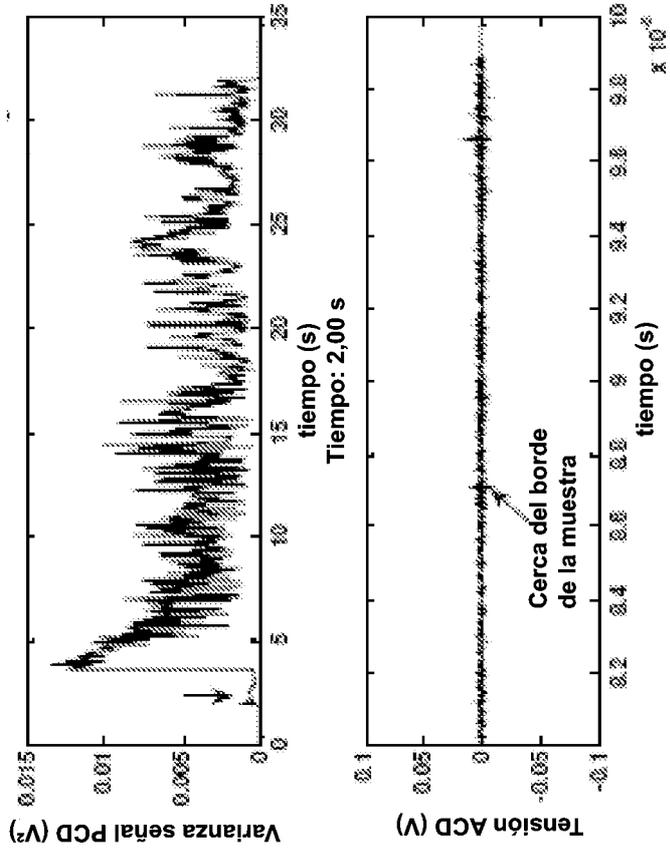
**Fig. 9a**

**Fig. 9b**

**Fig. 10**

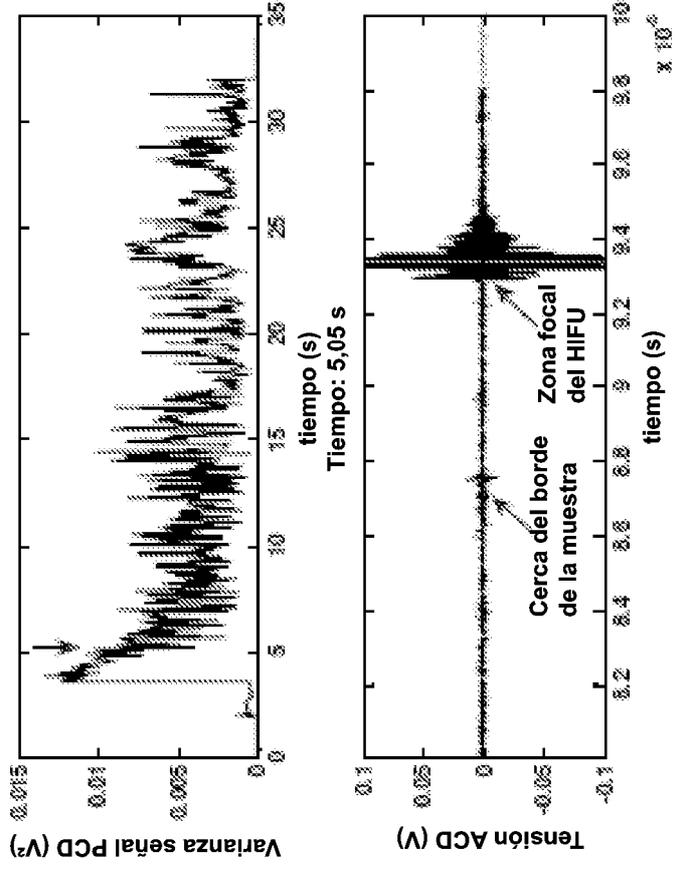


**Fig. 11a**



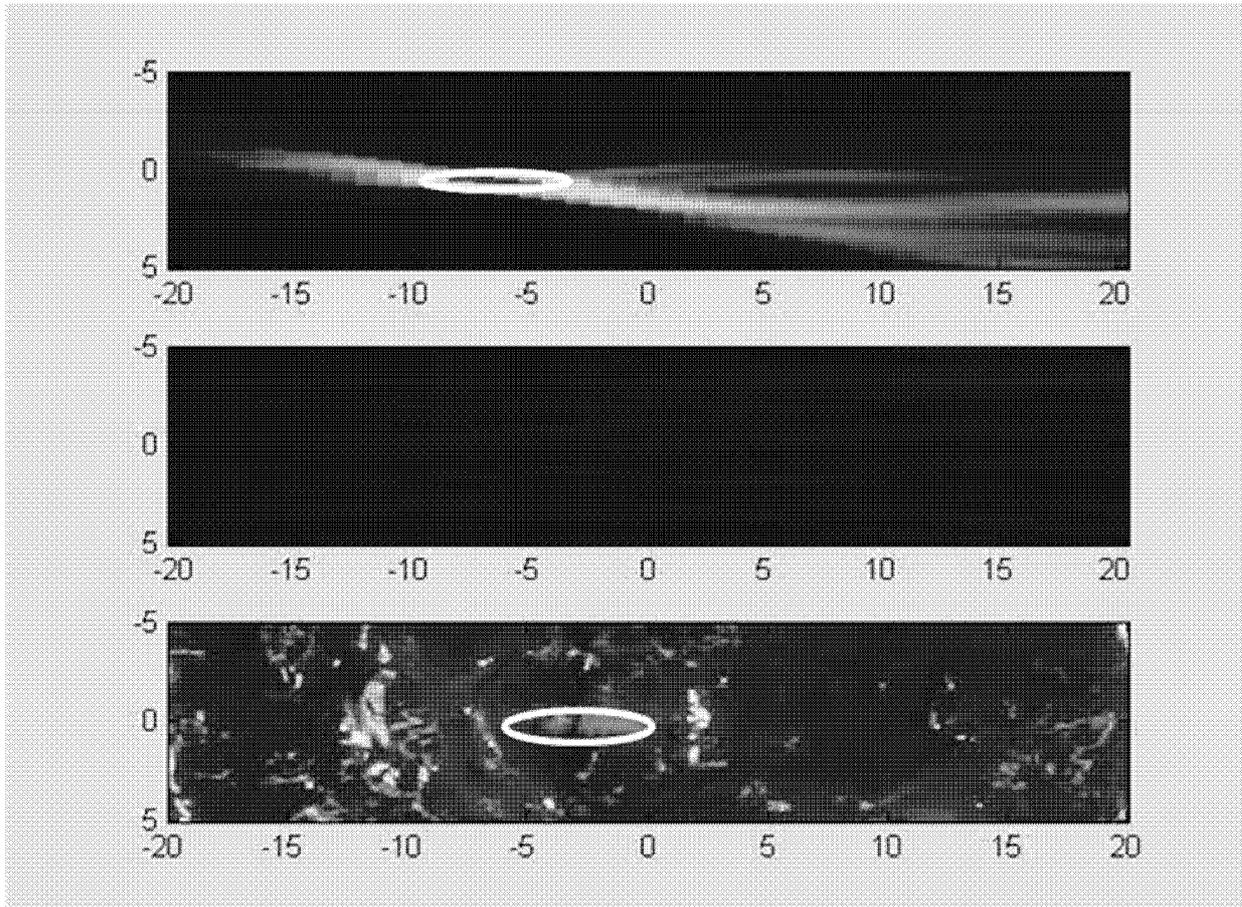
**Fig. 11c**

**Fig. 11b**



**Fig. 11d**

**Fig. 12**



**Fig. 13**

