

# OSCILACIONES NO LINEALES DE BURBUJAS ENCAPSULADAS BAJO UN CAMPO ULTRASÓNICO

**Javier Jiménez-Fernández**

Dpto. Ingeniería Energética y Fluidomecánica. E.T.S.I. Industriales. José Gutiérrez Abascal, 2 28006 Madrid  
(Spain)  
{jjimenez@etsii.upm.es}

## Resumen

En este trabajo se analizan teóricamente las oscilaciones radiales de burbujas de gas encapsuladas por una membrana elástica, sumergidas en un líquido, y sometidas a la acción de campos ultrasónicos. El modelo teórico utilizado permite considerar espesores de membrana finitos y arbitrarios. Los resultados obtenidos indican que para los valores de los parámetros generalmente utilizados en aplicaciones biomédicas, las oscilaciones radiales presentan un comportamiento evidentemente no lineal, pero con amplitudes de oscilación acotadas. En el límite de bajas frecuencias se pueden observar crecimientos explosivos. Los valores de las presiones externas para estos crecimientos no acotados han sido determinados en función de los parámetros mas relevantes: el módulo de elasticidad y el espesor de la capa elástica

**Palabras-clave:** burbuja, cápsula, ultrasónico, oscilación, no lineal.

## Abstract

In this work the radial oscillations of gas bubbles encapsulated by an elastic shell, immersed in a liquid and subjected to the action of ultrasonic fields, have been theoretically analyzed. The dynamical problem is formulated with the aid of a theoretical model which allows to consider arbitrary finite thickness shells. The results obtained show that for typical parameter values in biomedical applications, the radial oscillations display an evident non-linear behavior, but with bounded amplitudes. In the limit of very small frequencies, unlimited growths may be observed. Critical values of the external pressure amplitude for these unbounded radial excursions in terms of the governing parameters: the modulus of elasticity and the shell thickness have been determined.

**Keywords:** bubble, contrast agent , ultrasound, oscillation, non-linear.

## 1 Introducción

Debido a su seguridad y bajo coste, imagen diagnóstica mediante ultrasonidos es, en la actualidad, un método ampliamente utilizado. Una mejora significativa de la calidad de las imágenes puede ser obtenida mediante el uso de los denominados *agentes de contraste ultrasónicos*, que consisten en microburbujas de dimensiones suficientemente pequeñas para que puedan ser transportadas a nivel

intravascular, es decir, de radios inferiores a 5 o 7 micras [1,2]. Con el fin de evitar su rápida disolución, las burbujas están encapsuladas por una capa de lípido, proteína, o alguna sustancia polimérica. Sumergidas en el torrente sanguíneo y sometidas a un campo ultrasónico, estas microburbujas experimentan oscilaciones radiales, difundiendo las ondas ultrasónicas incidentes en todas direcciones.

Estas aplicaciones en el campo de la imagen diagnóstica han motivado el estudio del comportamiento dinámico de cavidades llenas de gas encapsuladas por membranas elásticas, sumergidas en un líquido y sometidas a un campo acústico externo. Varios modelos teóricos que generalizan la ecuación de Rayleigh-Plesset para incorporar los efectos de la capa elástica han sido propuestos. Los análisis más generales consideran que la burbuja de gas está encapsulada por una capa de espesor finito de un material elástico. La primera formulación de este tipo se debe a Church [3] que modelizó la capa como un material de Kelvin-Voigt. El análisis de Church fue posteriormente generalizado por Khismatullin and Nadim [4] que, además, consideraron el fluido externo a la burbuja como compresible y viscoelástico, manteniendo la ecuación constitutiva de Kelvin-Voigt para la capa. Ecuaciones constitutivas no lineales para la membrana elástica han sido consideradas por Allen y Rashid [6] y por Jiménez-Fernández [7].

El comportamiento para bajas amplitudes acústicas fue analizado en detalle por Khismatullin and Nadim [4], y posteriormente por Khismatullin [5]. En el análisis que sigue se estudia numéricamente la respuesta dinámica del sistema, tanto para bajas como para altas amplitudes acústicas, utilizando el modelo propuesto en [4] y considerando valores de las propiedades físicas de la capa y del fluido externo de interés en aplicaciones biomédicas. Más concretamente se analiza el comportamiento de los agentes comerciales: *Albunex*® y *Nycomed*® en plasma sanguíneo, dos agentes cuyas propiedades permiten hacer un análisis comparativo de la influencia de dos parámetros fundamentales: el espesor de capa y el módulo de elasticidad. Para valores típicos de frecuencias y de las amplitudes acústicas utilizados en imagen diagnóstica, se observa que ambos agentes experimentan oscilaciones claramente no lineales pero acotadas. A bajas frecuencias se produce, sin embargo, un incremento considerable de la amplitud radial de oscilación para moderados y altos valores de la amplitud del campo acústico externo. En consecuencia, se ha estudiado este límite de muy bajas frecuencias que corresponde a un campo incidente equivalente a un cambio súbito de presión. En estas condiciones los resultados obtenidos predicen, como en el caso de burbujas libres, la existencia de un valor crítico de la presión externa por debajo del cual la burbuja experimenta un crecimiento explosivo.

## 2 Formulación: La ecuación de Rayleigh-Plesset generalizada

Consideremos una burbuja encapsulada sumergida en un líquido de densidad  $\rho_l$  y viscosidad  $\eta_l$ , irradiada por un campo acústico externo  $p_\infty(t) = p_0 + p_A \sin(\omega t)$ , donde  $p_0$  es la presión ambiente,  $p_A$  la amplitud,  $\omega = 2\pi f$  siendo  $f$  la frecuencia acústica y  $t$  el tiempo. En cada instante la capa elástica tiene un radio interno  $R_1(t)$  y un radio externo  $R_2(t)$ , respectivamente, siendo  $R_{10}$  y  $R_{20}$  los correspondientes valores en el estado inicial. Se supondrá que el gas dentro de la cápsula tiene propiedades uniformes y que en el transcurso del movimiento experimenta una transformación adiabática tal que la presión viene dada por:  $p_g = p_0 (R_1 / R_{10})^{4.2}$ . Se supone así mismo que la cápsula de densidad  $\rho_s$ , viscosidad  $\eta_s$  y módulo de elasticidad  $G$  es incompresible.

Introduciendo  $R_{10}$  como escala de longitud y  $t_c = R_{10} (\rho_s / p_0)^{1/2}$  como escala de tiempo, la ecuación que gobierna el comportamiento dinámico de la burbuja, en forma adimensional, es la siguiente: [4,5]

$$x_1 \ddot{x}_1 f_1(x_1) + x_1^2 f_2(x_1) = p - p_\infty + \lambda M \frac{d}{dt} \frac{x_1(p - p_\infty)}{1 + \varphi} \quad (1)$$

donde  $x_1 = R_1 / R_{10}$ ,  $\lambda = \rho_l / \rho_s$ , y  $M = R_{10} / ct_c$  es el número de Mach.

$$f_1(x_1) = 1 + \varphi - \lambda M F x_1, \quad \varphi = (\lambda - 1) \frac{x_1}{x_2}, \quad F = \frac{1 + \varphi(x_1 / x_2)^3}{1 + \varphi} \quad (2)$$

$$f_2(x_1) = \frac{3}{2} + \varphi \left( 2 - \frac{x_1^3}{2x_2^3} \right) - \lambda M \frac{1}{2} \frac{d}{dt} (x_1 F) \quad (3)$$

$$p = \left( \frac{1}{x_1} \right)^{3\gamma} - \left( \frac{2W_1}{x_1} + \frac{2W_2}{x_2} \right) - \frac{4\dot{x}_1}{\text{Re} x_2} + \Phi(x_1) \quad (4)$$

En las expresiones anteriores  $x_2 = (R_{20}^3 / R_{10}^3 - 1 - x_1^3)^{1/3}$ , las presiones se han adimensionalizado con la presión ambiente  $p_0$ ,  $W_1 = \sigma_1 / p_0 R_{10}$ ,  $W_2 = \sigma_2 / p_0 R_{10}$  son los números de Weber de las interfaces interna y externa respectivamente,  $\sigma_1$  y  $\sigma_2$  son los coeficientes de tensión superficial correspondientes y  $\text{Re} = \rho_l R_{10}^2 / t_c \eta_l$  es el número de Reynolds de la fase líquida. La función  $\Phi(x_1)$  depende de la ecuación constitutiva considerada para la capa elástica. Para el modelo de Kelvin-Voigt, esta función es:

$$\Phi(x_1) = \frac{4G(1 - d^3)}{x_2^3 x_1} (x_1 - x_{1e}) + \frac{4}{\text{Re}_s} \frac{(1 - d^3) \dot{x}_1}{x_1 x_2^3} \quad (5)$$

donde  $x_{1e} = R_{1e} / R_{10}$ , siendo  $R_{1e}$  el radio de equilibrio en la configuración no deformada y  $\text{Re}_s = \rho_s R_{10}^2 / t_c \eta_s$  el número de Reynolds para la fase sólida

## 3 Resultados

### 3.1 Radio máximo en función del radio inicial y de la frecuencia incidente

El sistema (1-5) constituye uno de los modelos más generales que se han propuesto para analizar el comportamiento dinámico de burbujas encapsuladas. Considerando oscilaciones de pequeña amplitud, resultados para la versión lineal de este modelo han sido obtenidos por Khismatullin y Nadim [4] y por Khismatullin [5]. En este trabajo estudiaremos dicho sistema para amplitudes finitas de la presión acústica exterior. En consecuencia, dicho sistema ha sido integrado numéricamente con la condición inicial  $x(0) = 1$ ,  $\dot{x}(0) = 1$ , para los valores de los parámetros de interés en aplicaciones biomédicas. Mas concretamente consideraremos los valores correspondientes a dos agentes de contraste

comerciales *Albunex*® y *Nycomed*® en plasma sanguíneo conforme a los datos suministrados por Church [3] y Khismatullin [5].

Resultados para cápsulas de *Albunex* en plasma se muestran en los gráficos tridimensionales de la figura 1 que se han confeccionado a partir de integraciones numéricas del sistema (1-5) con los valores de los parámetros sugeridos en el análisis de Church [3]:

$\rho_s = 1100 \text{ Kg/m}^3$ ,  $\mu_s = 1.77 \text{ Pa.s}$ ,  $\sigma_1 = 0.04 \text{ N/m}$ ,  $\sigma_2 = 0.005 \text{ N/m}$ ,  $G = 88.8 \text{ MPa}$ . y los siguientes valores para plasma conforme a [5]:  $\rho_l = 1027 \text{ Kg/m}^3$ ,  $\mu_l = 0.0012 \text{ Pa.s}$ ,  $c = 1543 \text{ m/s}$ , y un espesor  $d = 15 \times 10^{-9} \text{ m}$ . En cada uno de estos gráficos, que corresponden a distintos valores de la amplitud de la presión, se representa el radio máximo en los diez primeros ciclos acústicos normalizado con el radio inicial, en función del radio inicial y de la frecuencia del campo externo normalizada con la frecuencia propia de oscilación  $\omega_0$ , que, como puede deducirse de un análisis lineal, viene dada por la siguiente expresión:

$$\omega_0 = \left( \frac{3\gamma - 2W_1 - 2W_2/d^4 + 4G(d^3 - 1)(1 - (1 - x_{1e})(3 + d^3)/d^3)}{d^3(1 + (\lambda - 1)/d)} \right)^{1/2} \quad (6)$$

Para los valores de los parámetros propios de *Albunex* citados anteriormente, los valores de  $\omega_0$  oscilan entre 1.46 MHz para un radio inicial de 2 micras hasta 7 MHz para un radio de 6 micras, es decir, valores típicos en aplicaciones diagnósticas. Como puede observarse en la figura 1, incluso para frecuencias próximas a  $\omega_0$ , el sistema es muy estable y las oscilaciones radiales se producen con pequeñas amplitudes. Puede observarse igualmente la aparición de un subarmónico cuya presencia se hace mas evidente a medida que se incrementa la amplitud de la presión exterior. Los resultados para una presión acústica de cinco bares sugieren la posibilidad de comportamientos inestables que pudieran dar lugar a crecimientos ilimitados para muy bajas frecuencias y burbujas de tamaños iniciales grandes. Este comportamiento singular es discutido mas adelante.

Los resultados para el agente *Nycomed* en plasma son mostrados en la figura 2. Los valores correspondientes de los parámetros son los suministrados en [5]:

$\rho_s = 1100 \text{ Kg/m}^3$ ,  $\mu_s = 0.45 \text{ Pa.s}$ ,  $\sigma_1 = 0.04 \text{ N/m}$ ,  $\sigma_2 = 0.005 \text{ N/m}$ ,  $G = 12 \text{ MPa}$ . y un espesor  $d = 150 \times 10^{-9} \text{ m}$ .

Los resultados obtenidos en este caso son muy similares a los mostrados anteriormente. Notesé, sin embargo, que la amplitud de las oscilaciones radiales en el caso de *Nycomed* son mucho mas reducidas, a pesar de que este agente tiene un módulo de elasticidad mas pequeño que el correspondiente a *Albunex*. Esta rigidez se explica, no obstante, por el espesor de capa que en este caso es diez veces mas grande. En consecuencia, puede concluirse de los resultados cuantitativos aquí obtenidos que el espesor de capa juega un papel estabilizador dominante con respecto al resto de los parámetros que gobiernan el comportamiento dinámico de burbujas encapsuladas.

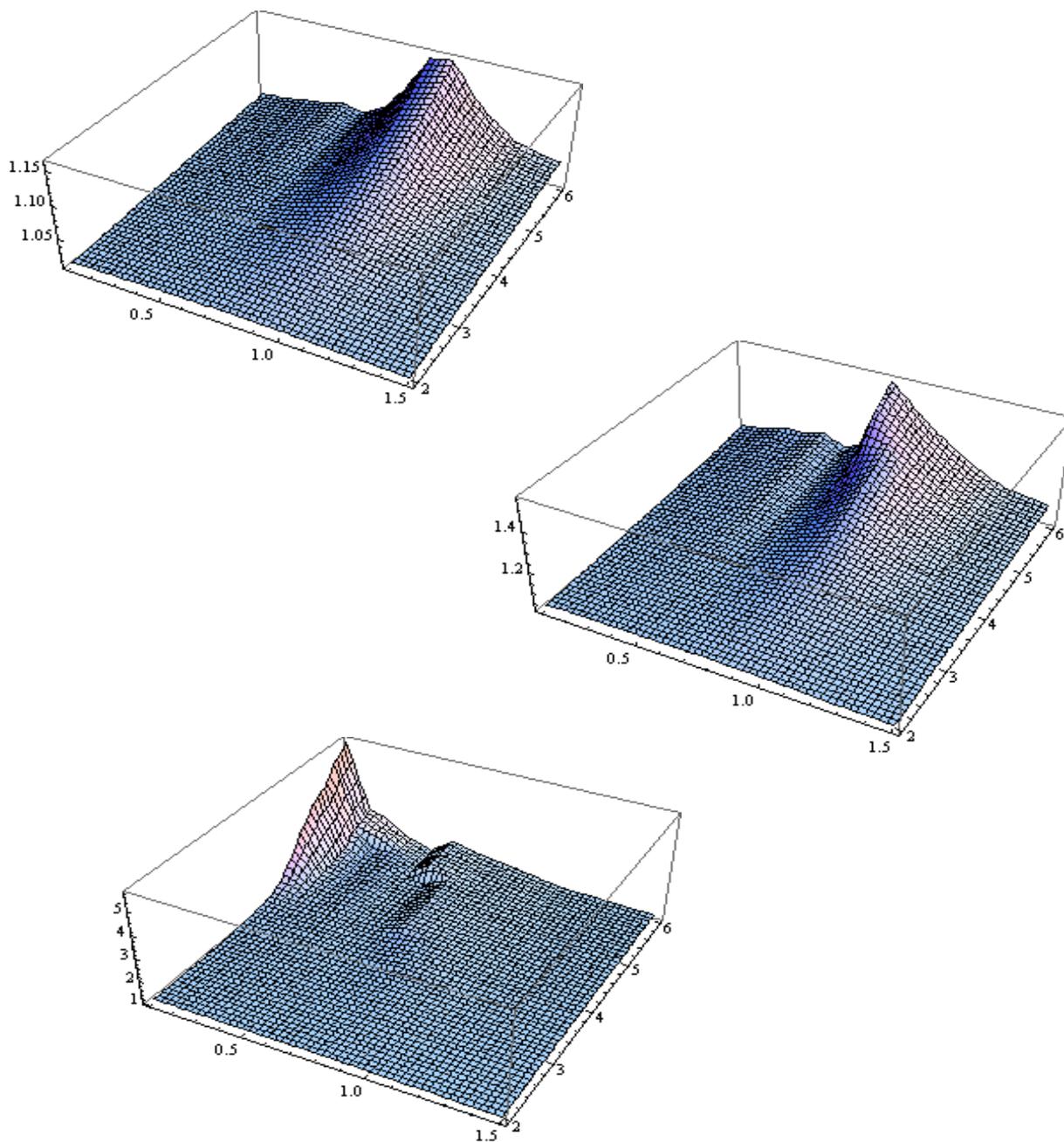


Figura 1 – Radio máximo en función de la frecuencia del campo externo y del radio inicial de la burbuja para amplitudes de la presión:  $p_A = 1 \text{ bar}$  (arriba),  $2,5 \text{ bar}$  (centro),  $5 \text{ bar}$  (abajo). Datos de Alburnex en plasma.

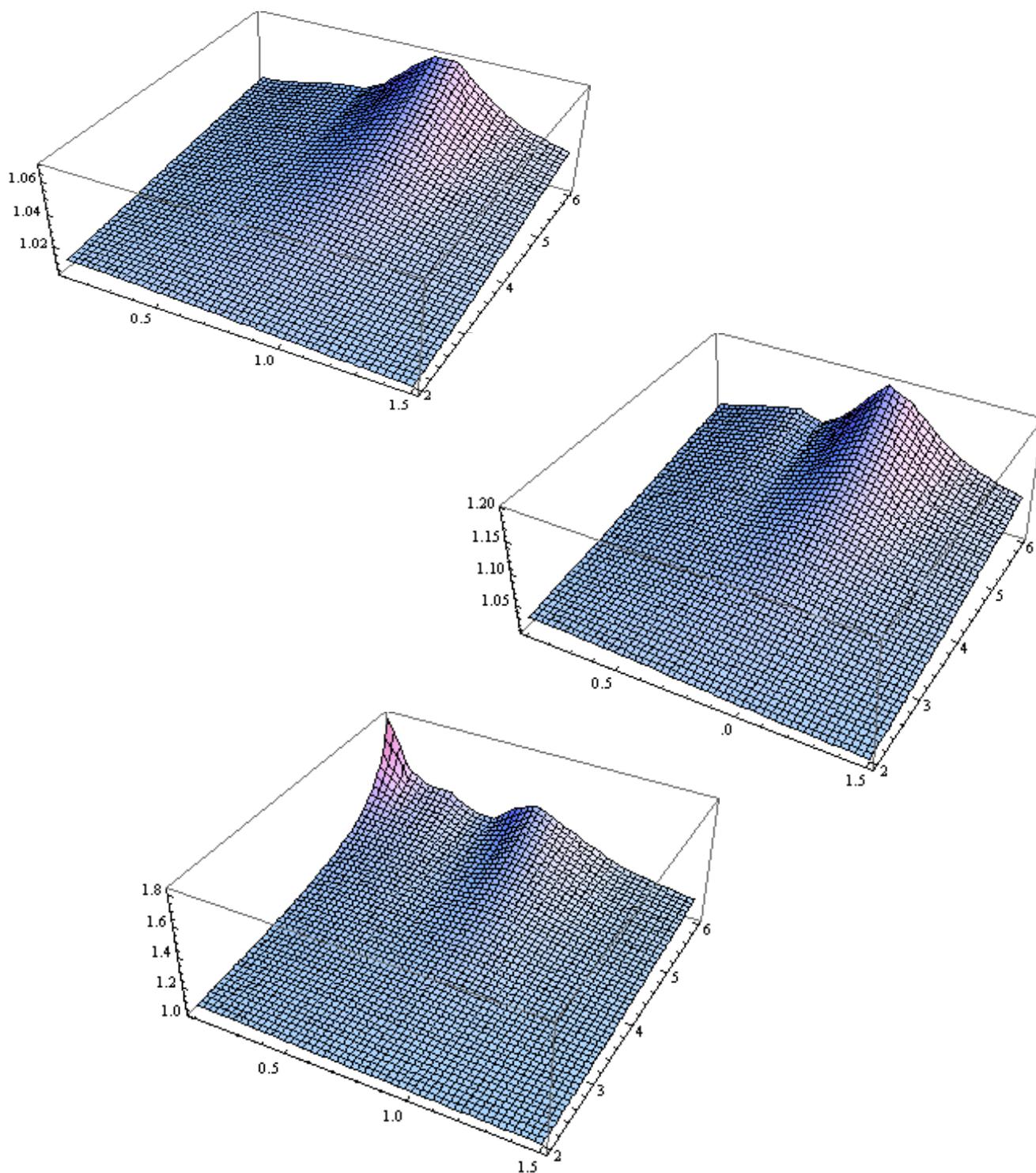


Figura 2 – Radio máximo en función de la frecuencia del campo externo y del radio inicial de la burbuja para amplitudes de la presión:  $p_A = 1 \text{ bar}$  (arriba),  $2,5 \text{ bar}$  (centro),  $5 \text{ bar}$  (abajo).. Datos de Nycomed en plasma

### 3.2 Presión crítica para crecimiento explosivo

Se ha mostrado en la sección anterior que a bajas frecuencias se produce un incremento notable de la amplitud de las oscilaciones radiales. Un resultado que sugiere analizar la posibilidad de crecimiento explosivo en el límite de muy bajas frecuencias, un límite que se puede simplificar a un cambio súbito de la presión externa. Antes de abordar este problema es necesario considerar los posibles estados de equilibrio de burbujas encapsuladas. En la figura 3 se muestran curvas de presión en función del radio interno para transformaciones cuasi-estáticas, es decir, transformaciones lo suficientemente lentas para que todos los términos inerciales del sistema (1-5) puedan ser ignorados. Los resultados corresponden a cápsulas de Alunex de radio interior inicial  $R_{10} = 2 \mu m$ , espesor  $d = 15 \times 10^{-9} m$  y módulo de elasticidad  $G = 15, 88.8, 150 MPa$  respectivamente [3].

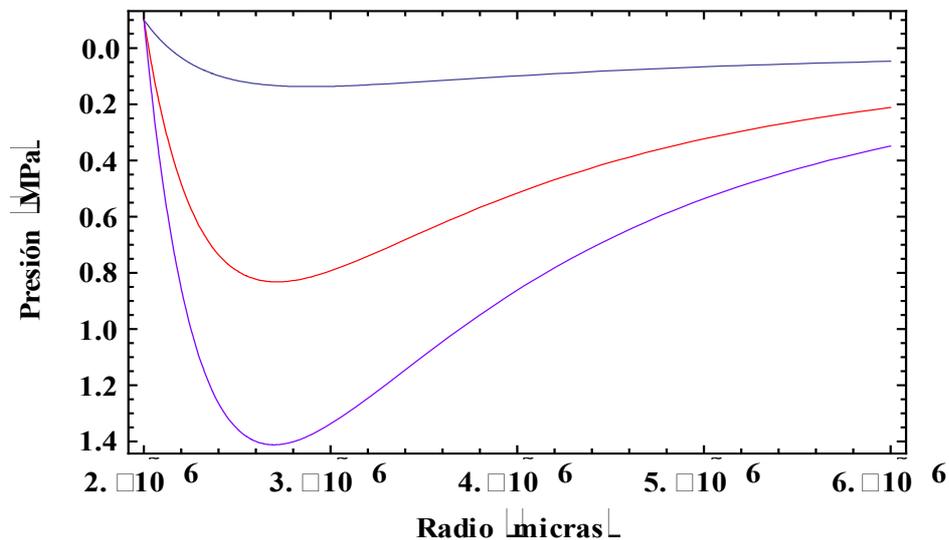


Figura 3 – Presión exterior en función del radio interno en transformaciones cuasiestáticas.  $R_{10} = 2 \mu m$ ,  $d = 15 \times 10^{-9} m$ .  $G = 15 MPa$  (azul),  $G = 88.8 MPa$  (rojo),  $G = 150 MPa$  (violeta)

Los resultados indican la existencia de un valor mínimo de la presión exterior, lo que para burbujas libres, es decir, sin cápsula, se conoce como presión de Blake, por debajo del cual, ningún estado de equilibrio es posible. Para presiones por encima de esta presión crítica hay dos estados de equilibrio de los cuales, solo el de menor radio es estable. Las curvas mostradas en la figura 3 indican también, que la presión crítica disminuye (aumenta en valor absoluto) de forma notable a medida que el módulo de elasticidad se incrementa. De hecho, para valores muy pequeños de  $G$  se ha comprobado que el valor crítico tiende al correspondiente a una burbuja libre. Estos resultados para transformaciones cuasi-estáticas sugieren la posibilidad de crecimiento explosivo de burbujas encapsuladas bajo un descenso súbito pero no necesariamente lento, de la presión externa. En efecto, este comportamiento se ha comprobado integrando numericamente el sistema (1-5). La figura 4 ilustra la existencia de dicho valor crítico de la presión externa para valores característicos de una cápsula Alunex de radio interno inicial  $R_{10} = 2 \mu m$ , en agua. En dicha figura se muestran dos soluciones del sistema (1-5)

correspondientes a cambios súbitos de la presión externa desde la presión ambiente hasta los valores  $-9.2 \text{ bar}$ , y  $-9.3 \text{ bar}$ . Como puede observarse, para valores de la presión por encima de la presión crítica, que en este caso tiene el valor de  $-9.285 \text{ bar}$ , la burbuja evoluciona desde el estado inicial hasta que alcanza el estado de equilibrio correspondiente al nuevo valor de la presión externa. Si, por el contrario, la presión externa baja mas alla del valor crítico, la cápsula experimenta un crecimiento indefinido.

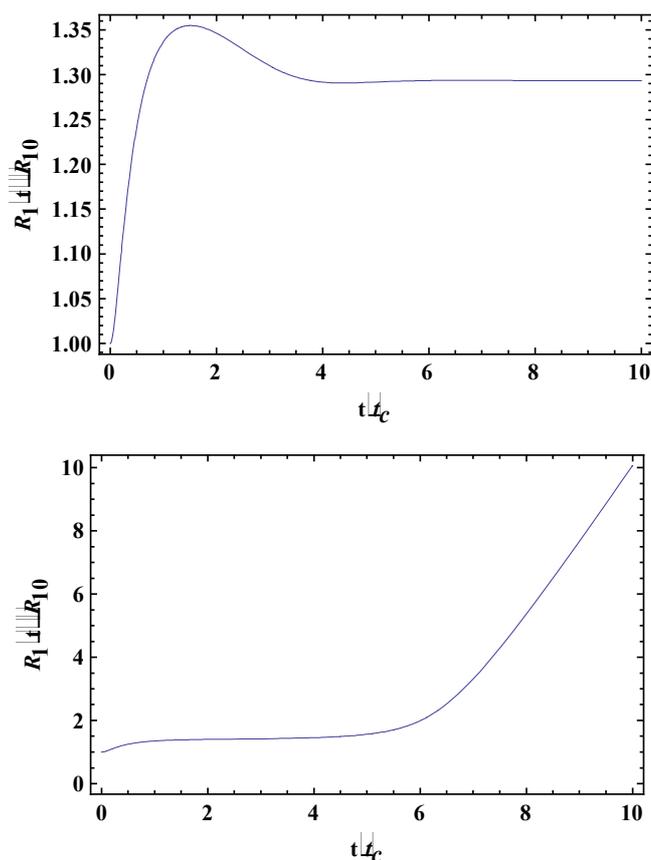


Fig. 4 Evolución temporal del radio interno de una cápsula *Alburnex* para valores de la presión externa por debajo de la presión crítica (curva superior) y por encima de de la presión crítica (curva inferior)

En una transformación arbitraria donde los términos inerciales no pueden ser ignorados, el valor crítico de la presión externa para un crecimiento explosivo depende, además del radio inicial, de las propiedades físicas del fluido externo y de la capa elástica, incluyendo entre estas últimas el espesor de la misma. El valor de la presión crítica en función de los parámetros mas relevantes, se ha determinado integrando numericamente el sistema (1-5), incrementado de forma gradual el valor de la presión externa hasta que se produce un crecimiento no acotado. Efectos de compresibilidad han sido en este caso ignorados, dados los excesivos tiempos de cálculo requeridos para determinar esos valores críticos. Los resultados obtenidos se han sintetizado en las figuras 5 y 6. En la figura 5 se ilustra la influencia del módulo de elasticidad sobre la presión crítica, representandose los valores de

dicha presión en función del radio interno inicial para burbujas de espesor  $d = 15 \times 10^{-9} \text{ m}$ , en agua y módulo de elasticidad  $G = 15, 80, 150 \text{ MPa}$ , respectivamente. Se incluyen también los resultados para transformaciones cuasi-estáticas.

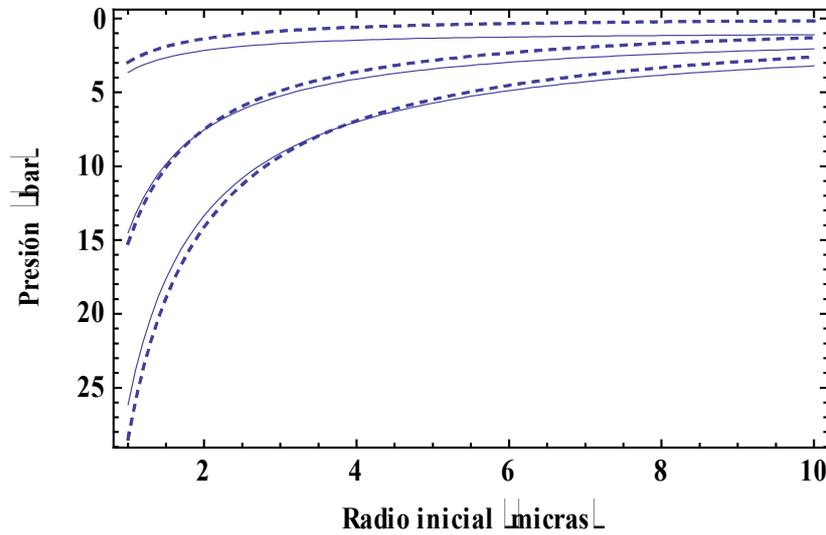


Figura 5 Presión crítica para crecimiento explosivo en función del radio inicial para distintos valores del módulo de elasticidad. De arriba a abajo  $G = 15, 80, 150 \text{ MPa}$ , respectivamente. Las líneas de puntos corresponden a transformaciones cuasi-estáticas.

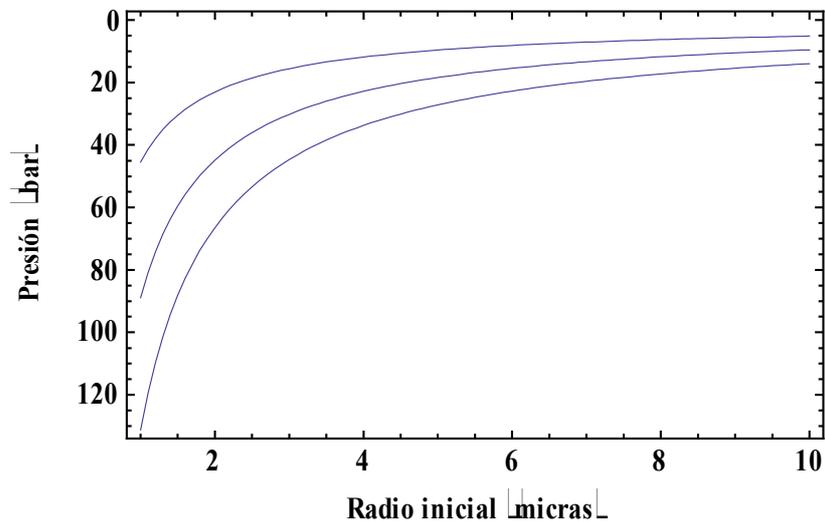


Figura 6 Presión crítica para crecimiento explosivo en función del radio inicial para distintos espesores de la capa. De arriba a abajo  $d = 50, 100, 150 \times 10^{-9} \text{ m}$ .

Se observa que un incremento en el valor de  $G$  produce un crecimiento notable de la presión crítica. Notesé también que a medida que  $G$  aumenta, disminuyen las diferencias con respecto a transformaciones cuasi-estáticas. En otras palabras, para altos valores de  $G$ , la cápsula es lo suficientemente rígida como para que los efectos inerciales resulten despreciables. Una circunstancia que evidentemente no se produce para burbujas libres o para valores de  $G$  pequeños.

En la figura 6 se muestran los resultados para la presión crítica en función del espesor de la capa, para cápsulas en agua con un módulo de elasticidad  $G=80 \text{ MPa}$  y espesores:  $d = 50, 100, 150 \times 10^{-9} \text{ m}$ . Como puede observarse los valores críticos experimentan un aumento espectacular a medida que crece el espesor de capa. Estos resultados permiten concluir que para burbujas con cápsulas de espesores moderadamente grandes o con altos valores del módulo de elasticidad, un crecimiento explosivo es altamente improbable

## 4 Conclusiones

El problema dinámico de burbujas encapsuladas e insonificadas por un campo acústico externo en un medio fluido, ha sido teóricamente estudiado mediante un modelo que permite considerar espesores de capa arbitrarios y efectos de compresibilidad del líquido ambiente. Se ha centrado el interés en analizar el comportamiento de dichas burbujas como agentes de contraste, es decir, en condiciones habitualmente encontradas en procesos de diagnóstico por ultrasonidos. Los resultados más relevantes de este análisis han sido los siguientes:

- i) Para valores de espesor de capa, radios iniciales y propiedades físicas características de agentes de contraste comerciales, las burbujas experimentan oscilaciones radiales no lineales pero acotadas, cuando son insonificadas por campos acústicos con valores de frecuencia y amplitud usuales en aplicaciones diagnósticas.
- ii) Un crecimiento ilimitado de burbujas encapsuladas solo se ha observado para frecuencias acústicas muy bajas y elevados valores de la presión externa. Este comportamiento límite se ha analizado cuantitativamente y se han determinado los valores críticos de la presión externa necesarios para un crecimiento no acotado en función del módulo de elasticidad y del espesor de membrana. Se ha encontrado que estos valores críticos son sumamente elevados en burbujas encapsuladas de espesores moderadamente grandes, o con valores altos del módulo de elasticidad.

## Agradecimientos

El autor desea agradecer la financiación que el Grupo de Mecánica de Fluidos Aplicada a la Ingeniería Industrial ha recibido de la de la Universidad Politécnica de Madrid y al Ministerio de educación y Ciencia a través del proyecto: CGL2005-06966-C07-03/CLI.

## Referencias

- [1] Cosgrove, D. Ultrasound contrast agents: An overview, *European Journal of Radiology*, Vol. 60, 2006, pp. 324-330.

- [2] Goldberg, B.B.; Raichlen, J.S.; Forsberg, F. (Editors) *Ultrasound Contrast Agents. Basic principles and clinical applications*. Martin Dunitz (2001)
- [3] Church C. C. The effects of an elastic solid surface layer on the radial pulsations of gas bubbles. *J. Acoust. Soc. Am.* Vol. 97, 1995, pp. 1510-1521.
- [4] Khismatullin, D.B.; Nadim, A. Radial oscillations of encapsulated microbubbles in viscoelastic liquids. *Phys. Fluids*, Vol. 14 (10), 2002, pp. 3534-3557
- [5] Khismatullin, D.B. Resonance frequency of microbubbles: Effect of viscosity. *J. Acoust. Soc. Am.* Vol., 2004, pp.
- [6] Allen, J. S.; Rashid, M. M. Dynamics of a hyperelastic gas-filled spherical shell in a viscous fluid. *Journal of Applied Mechanics*, Vol. 71, 2004, pp. 195-200
- [7] Jiménez-Fernández, J. Dynamics of an acoustically encapsulated gas bubble immersed in a liquid, *19th International Congress on Acoustics*, Madrid 2-7 September 2007.