

# Απόκριση αξονοσυμμετρικής μικροφουσαλίδας σε ακουστικές διαταραχές

**Ευθυμίου Κ., Τσιγκλιφής Κ., Πελεκάσης Ν.**



**Εργαστήριο Μηχανικής Ρευστών & Στροβιλομηχανών**  
**Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών**  
**Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**

Χρηματοδότηση: Πρόγραμμα «Ηράκλειτος ΙΙ», Υ.ΠΑΙ.Θ.Π.Α.



**Ευρωπαϊκή Ένωση**  
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ  
*επένδυση στην κοινωνία της γνώσης*  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ  
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

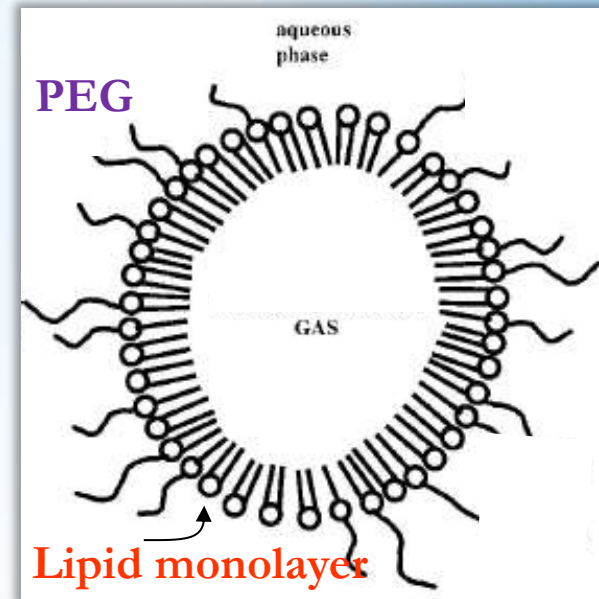


ΕΣΠΑ  
2007-2013  
πρόγραμμα για την ανάπτυξη  
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

**8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο «Φαινόμενα ροής ρευστών», 16 & 17-11-2012, Βόλος**

# Μικροφουσαλίδες (Contrast Agents)

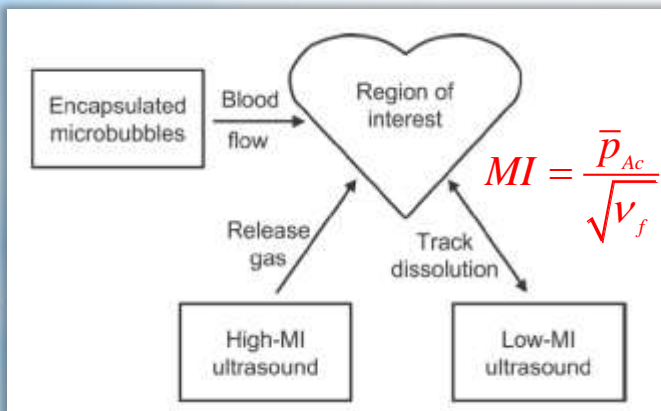
- Φουσαλίδες που περιβάλλονται από ελαστική μεμβράνη
- Εμπεριέχουν χαμηλής πυκνότητας ρευστό, συνήθως διαλυτό στο αίμα
- Έχουν διάμετρο της τάξης 1 έως 10  $\mu\text{m}$
- Μεμβράνη μονής στοιβάδας από πολυμερές, λιπίδιο ή πρωτεΐνη πάχους της τάξης 1 έως 30 nm



## Κίνητρο

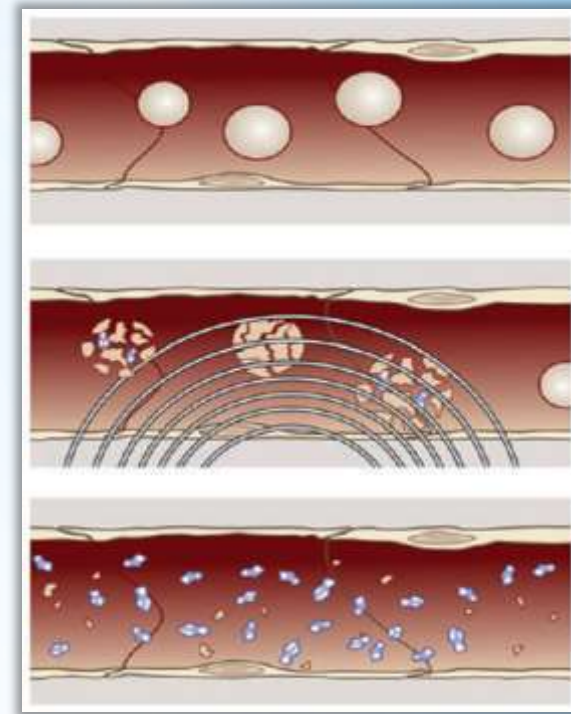
- Διαγνωστική ιατρική  $\Rightarrow$  Μέθοδος υπερήχων  $\Rightarrow$  Εκπομπή ισχυρού σήματος πίεσης από τη μικροφουσαλίδα, όταν διαταραχθεί το περιβάλλον ρευστό

(Sboros et al. 2002, Frinking & de Jong, Postema et al., *Ultrasound Med. Bio.* 1998, 2004)



Βελτιωμένη απεικόνιση αιμάτωσης, μέσω μιας ακολουθίας υπερήχων χαμηλού και υψηλού Μηχανικού Δείκτη (MI)

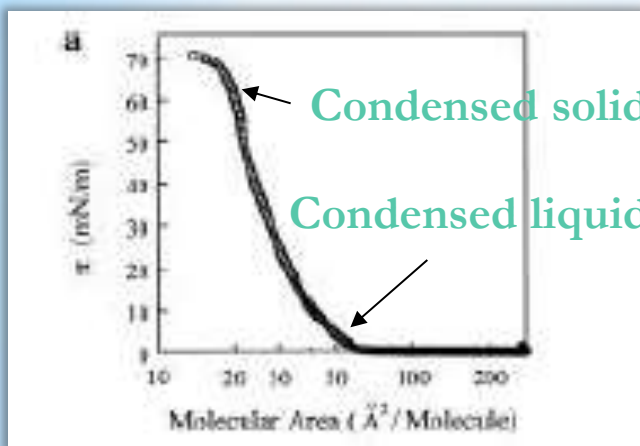
- Θεραπεία ασθενειών εσωτερικών οργάνων  $\Rightarrow$  Μεταφορά φαρμάκων στους ιστούς από τις μικροφουσαλίδες  
(Klibanov et al., *adv. Drug Delivery Rev.*, 1999, Ferrara et al. *Annu. Rev. Biomed.*, 2007)
- Γονιδιακή Θεραπεία  $\Rightarrow$  Μέθοδος Sonoporation  $\Rightarrow$  Δημιουργία πόρων στην επιφάνεια γειτονικών κυττάρων εξαιτίας του ροϊκού πεδίου που δημιουργεί η ταλαντούμενη μικροφουσαλίδα  
(Marmottant & Hilgenfeldt, *Nature* 2003)



- Ανάγκη για εξειδικευμένη σχεδίαση Contrast Agents, ώστε να επιτευχθεί ελεγχόμενη ταλάντωση ή/και καταστροφή τους
- Ανάγκη για ανάπτυξη μοντέλων που θα καλύπτουν ευρύτερο φάσμα της συμπεριφοράς των Contrast Agents (π.χ.: μη γραμμική συμπεριφορά του υλικού του κελύφους, παραμορφώσεις σχήματος της μικροφουσαλίδας, μεταφορά μάζας στη διεπιφάνεια φουσαλίδας – ρευστού)
- Ανάγκη να κατανοηθούν οι πειραματικές παρατηρήσεις με σκοπό τον χαρακτηρισμό των Contrast Agents

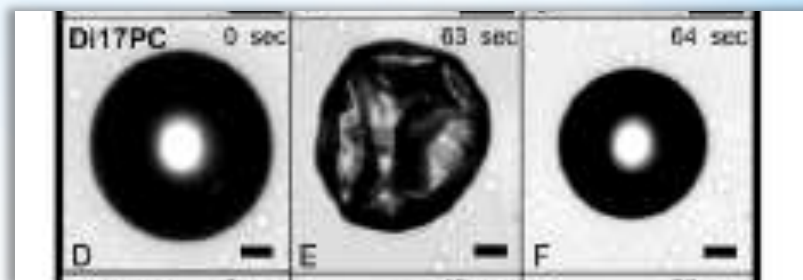
- Το κέλυφος της μικροφουσαλίδας παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στο σχεδιασμό και τον έλεγχο της συμπεριφοράς της

### Διάγραμμα φάσης



(Wang et al. J. Phys. Chem. 1996)

### Στατική απόκριση μικροφουσαλίδας

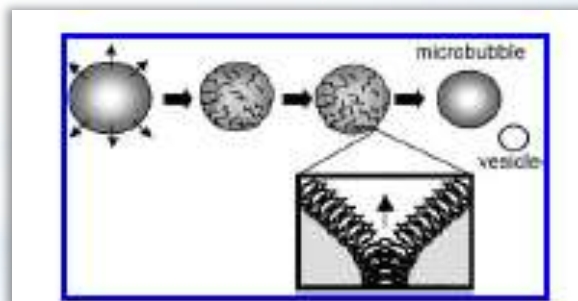


Παραμορφώνεται όταν διαχυθεί αέριο στο περιβάλλον ρευστό διαπερνώντας το κέλυφος

(Borden & Longo, Langmuir, 2002)

### Δύο μηχανισμοί ανάκτησης σφαιρικού σχήματος:

- Αποβολή του πλεονάζοντος λιπιδίου (lipid shedding or budding)  
(Borden & Longo, Langmuir, 2002)
- Δημιουργία διπλής στοιβάδας (bilayer)  
(Lee et al., Annu. Rev. Phys. Chem, 2008)



Ανακτούν εκ νέου το σφαιρικό τους σχήμα μέσω ενός μηχανισμού, ο οποίος ενώνει τα υδρόφοβα στελέχη του λιπιδίου

# Δυναμική απόκριση μικροφουσαλίδας

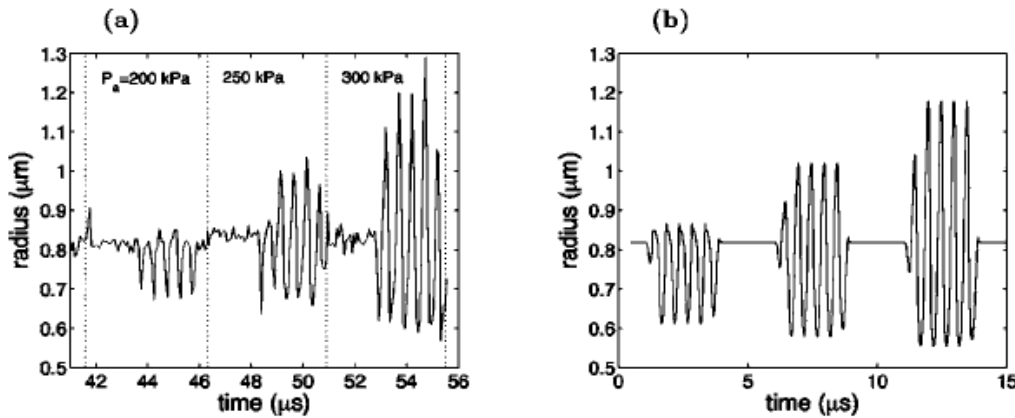
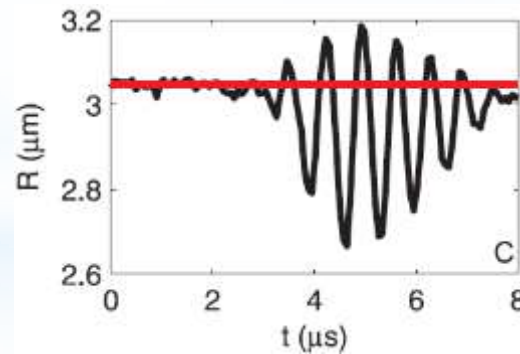
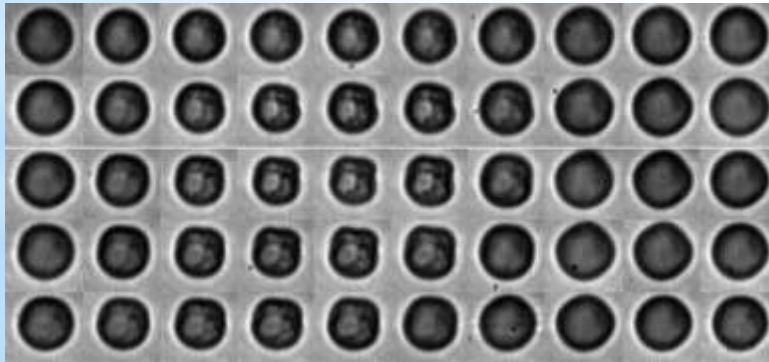


FIG. 8. (a) Experimental recordings of a BR14 bubble response to repeated 2 MHz pulses separated by 60 ms, with an increasing acoustic pressure. (b) Simulation with the same acoustic pressures. The fitted shell parameters are  $R_{\text{buckling}}=R_0=0.82 \mu\text{m}$ ,  $\chi=1 \text{ N/m}$ ,  $\kappa_s=7.2 \times 10^{-9} \text{ N}$ , while the critical break-up is  $\sigma_{\text{break-up}}=0.13 \text{ N/m}$ .

- Οι μικροφουσαλίδες ταλαντώνονται εμφανίζοντας μεγαλύτερη συμπίεση απ' ό,τι διόγκωση για μικρά πλάτη διαταραχών («Compression only» behavior), ενώ για μεγάλα πλάτη εμφανίζουν αντίθετη συμπεριφορά («Expansion only» behavior) (Marmottant et al., JASA, 2005)

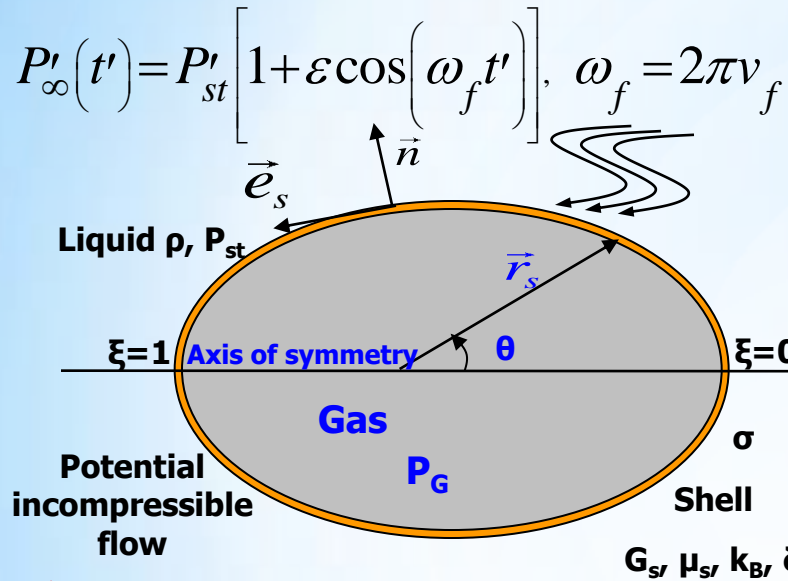


M. Overvelde,  
Ph. D Thesis (2010)  
Univ. Twente

$P_{Ac} = 40 \text{ kPa}$ ,  $\varepsilon = 0.4$   
BR-14

- Όταν οι μικροφουσαλίδες εμφανίζουν «Compression only» συμπεριφορά, παραμορφώνονται κατά τη φάση της συμπίεσης

# Αξονοσυμμετρικές ταλαντώσεις μικροφυσαλίδας



$$G_{S,2d} = \delta G_S$$

○ Characteristic space and time scales:

$$R_{Eq}, \sqrt{\rho R_{Eq}^3 / G_{S,2d}}$$

○ Dimensionless parameters:

$$\omega_f = \frac{\omega'_f}{\sqrt{G_{S,2d} / (\rho R_{Eq}^3)}}$$

$$P = \frac{P_{St}}{\rho G_{S,2d}^2 / R_{Eq}^2}$$

$$We = \frac{G_{S,2d}}{\sigma}$$

$$Re_l = \sqrt{\frac{\rho G_{S,2d} R_{Eq}}{\mu_l^2}}$$

$$B = \frac{k_B}{G_{S,2d} R_{Eq}^2}$$

$$Re_s = \sqrt{\frac{\rho G_{S,2d} R_{Eq}^3}{\mu_s^2}}$$

- ❖ Αξονική συμμετρία
- ❖ Ιδανική, αστρόβιλη ροή υψηλού αριθμού Reynolds
- ❖ Ασυμπίεστο περιβάλλον ρευστό με ημιτονοειδή αλλαγή πίεσης στο άπειρο
- ❖ Ιδανικό αέριο εντός της φυσαλίδας που υπόκειται σε αδιαβατική μεταβολή
- ❖ Πολύ λεπτό ιξωδοελαστικό κέλυφος του οποίου η συμπεριφορά χαρακτηρίζεται από καταστατικό νόμο (π.χ. Hooke, Mooney-Rivlin ή Skalak)
- ❖ Το κέλυφος παρουσιάζει καμπτική σταθερά η οποία καθορίζει τις τάσεις μαζί με τις μεταβολές καμπυλότητας
- ❖ Παράμετροι του κελύφους: μέτρο επιφανειακής διαστολής  $\chi = 3G_s\delta$ , διασταλτικό ιξώδες  $\mu_s$ , σταθερές  $\mathbf{b}$  ή  $\mathbf{C}$  για ψευδοπλαστικά ή διασταλτικά κελύφη αντίστοιχα και μέτρο δυσκαμψίας  $k_B$

- Το  $\text{Re}_s$  είναι πολύ μεγαλύτερο από αυτό του υγρού ( $\text{Re}_s \ll \text{Re}_l$ )  
 $\Rightarrow$  Επομένως οι ιξώδεις τάσεις του υγρού θεωρούνται αμελητέες
- Το εφαπτομενικό ισοζύγιο δυνάμεων στο κέλυφος ικανοποιείται από την ισορροπία των ιξωδών και ελαστικών τάσεων του κελύφους

❖ **Ισοζύγιο δυνάμεων στη διεπιφάνεια μικροφυσάλιδας – ρευστού:**

$$\vec{r} = \vec{r}_s : \left( -P_L \underline{\underline{I}} + \frac{1}{\text{Re}_L} \underline{\underline{X}} \right) \cdot \vec{n} + P_G \vec{n} = \frac{2k_m}{We} \vec{n} + \overline{\Delta F} = \frac{(\vec{\nabla}_s \cdot \vec{n}) \vec{n}}{We} + \overline{\Delta F},$$

$$\overline{\Delta F} = \Delta F_n \vec{n} + \Delta F_t \vec{e}_s = -\vec{\nabla}_s \cdot \underline{\underline{T}}, \quad \underline{\underline{T}} = \underline{\underline{\tau}}_{El} + \vec{q} \vec{n} + \underline{\underline{\tau}}_{Vis}$$

$\vec{\nabla}_s$  : Επιφανειακός τελεστής,  $\underline{\underline{T}}$  : Τανυστής τάσεων

$\underline{\underline{\tau}}_{El}$ ,  $\underline{\underline{\tau}}_{vis}$  : Τανυστές ελαστικών και ιξωδών τάσεων

$\vec{q} \vec{n}$  : Τανυστής διατμητικών τάσεων λόγω ροπών

❖ **Ισοζύγιο ροπών στη διεπιφάνεια μικροφυσάλιδας – ρευστού:**

$$\vec{q} = \vec{\nabla}_s \cdot \underline{\underline{m}} \cdot (\underline{\underline{I}} - \vec{n} \vec{n}), \quad \underline{\underline{m}} : \text{Τανυστής ροπών}$$

**Καταστατικές σχέσεις για τις αναπτυσσόμενες ροές:**

$$\underline{\underline{m}} = k_B (\underline{I}_1, \underline{I}_2, k_m) \cdot \left[ \vec{\nabla}_s \vec{n} - k_m^R (\underline{I} - \vec{n}\vec{n}) \right]$$

$k_m^R$ : Μέση καμπυλότητα αναφοράς,  $k_B$ : Αντίσταση του κελύφους σε λυγισμό,  $\nu$ : Λόγος Poisson

$$m_s = \frac{k_B}{\lambda_\phi} (K_s + \nu K_\phi), \quad m_\phi = \frac{k_B}{\lambda_s} (K_\phi + \nu K_s)$$

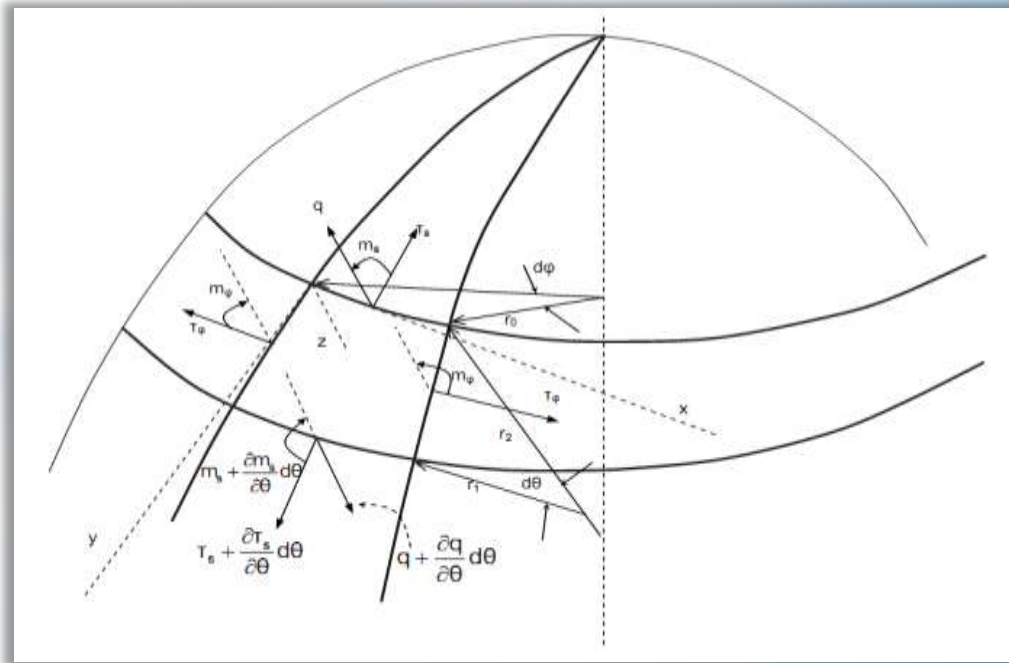
$$K_s \equiv \lambda_s k_s - k_s^R, \quad K_\phi \equiv \lambda_\phi k_\phi - k_\phi^R$$

Για αξονική συμμετρία και μικρές αποκλίσεις από τις καμπυλότητες αναφοράς  $k_s^R, k_\phi^R$

(Bending measures of strain, Zarda et al. 1977)  
Σύμφωνα με τη θεωρία πλακών και κελυφών

$$k_B = \frac{3G_s \delta^2}{12(1-\nu^2)}, \quad \text{3D ελαστικό στερεό μικρού πάχους } h \text{ (Timoshenko \& Krieger, 1959)}$$

Σχηματικό διάγραμμα των τάσεων και των των ροπών που αναπτύσσονται σε ένα κομμάτι του σφαιρικού κελύφους





# Καταστατικοί νόμοι κελύφους

- Γραμμική συμπεριφορά  $\Rightarrow$  Νόμος Hooke  
Νόμος Kelvin–Voigt με ιξώδεις τάσεις:

$$T_1^H = G_s \frac{1+\nu_s}{1-\nu_s} [\lambda^2 - 1] = K(\lambda^2 - 1) = K \frac{\Delta A}{A}$$

**K**: μέτρο επιφανειακής διαστολής

**G<sub>s</sub>**: μέτρο διάτμησης

**ν<sub>s</sub>**: λόγος Poisson επιφάνειας

**ΔA/A**: Σχετική μεταβολή εμβαδού

- Ψευδοπλαστικό υλικό (Strain softening)

(π.χ.: λιπίδιο μονής στοιβάδας)

Νόμος Mooney–Rivlin (2D):

$$T_1^{MR} = \frac{G_{MR} (\lambda^4 + \lambda^2 + 1)}{\lambda^6} [\lambda^2 - 1] [\Psi + \lambda^2 (1 - \Psi)], \quad 0 \leq \Psi \leq 1$$

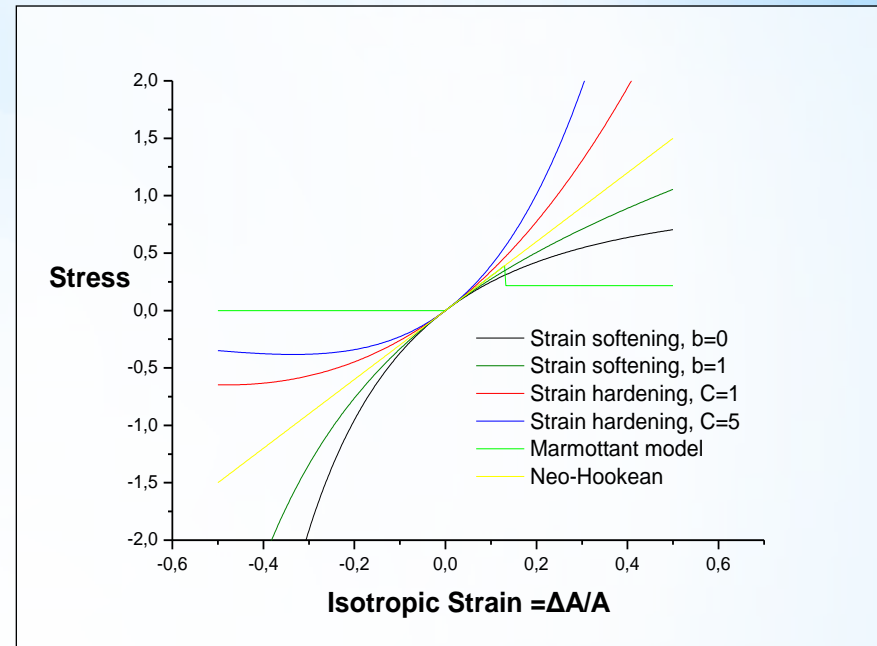
**Ψ=1-b** : βαθμός ομαλότητας

- Διασταλτικό υλικό (Strain hardening)

(π.χ.: ερυθρά αιμοσφαίρια με κέλυφος από λιπίδιο διπλής στοιβάδας)

Νόμος Skalak:

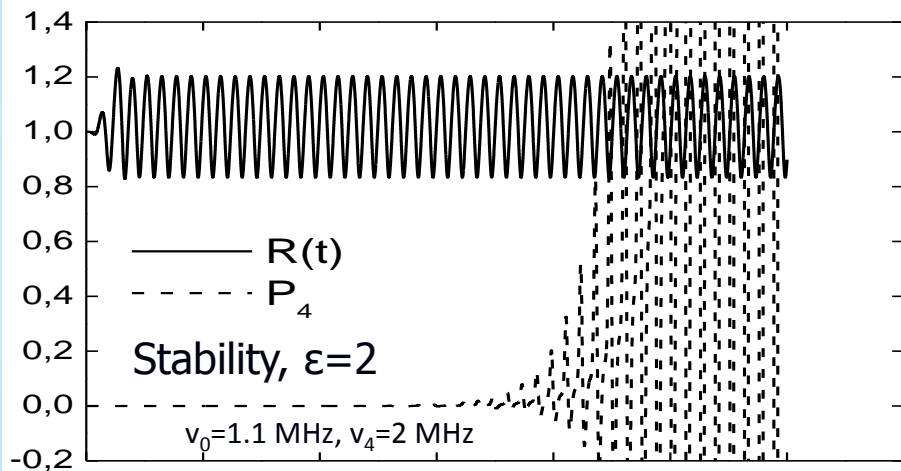
$$T_1^{SK} = G_{SK} [\lambda^2 - 1] [1 + C\lambda^2 (1 + \lambda^2)], \quad 1 \leq C, \quad C: \text{βαθμός επιφανειακής συμπίεστικότητας}$$



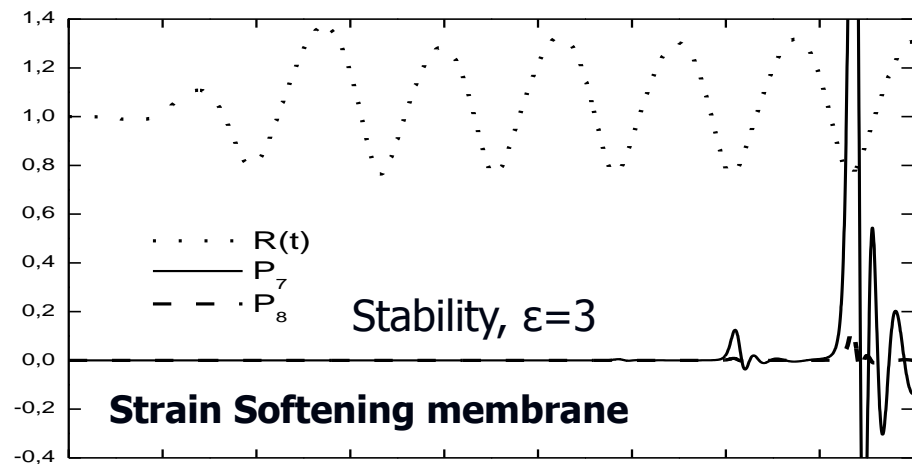
# Παραμετρική ευστάθεια – Συντονισμός – Dynamic Buckling

$R_{eq} = 3.6 \mu m, G_s = 80 MPa, \delta = 1 nm, \mu_s = 20 Pa \cdot s, b = 0, \nu = 0.5,$   
 $\rho_l = 998 \frac{kg}{m^3}, P'_{st} = 101325 Pa, \gamma = 1.07, \nu_f = 1.7 MHz, K_{BD} = 3.0d - 14 Nm$

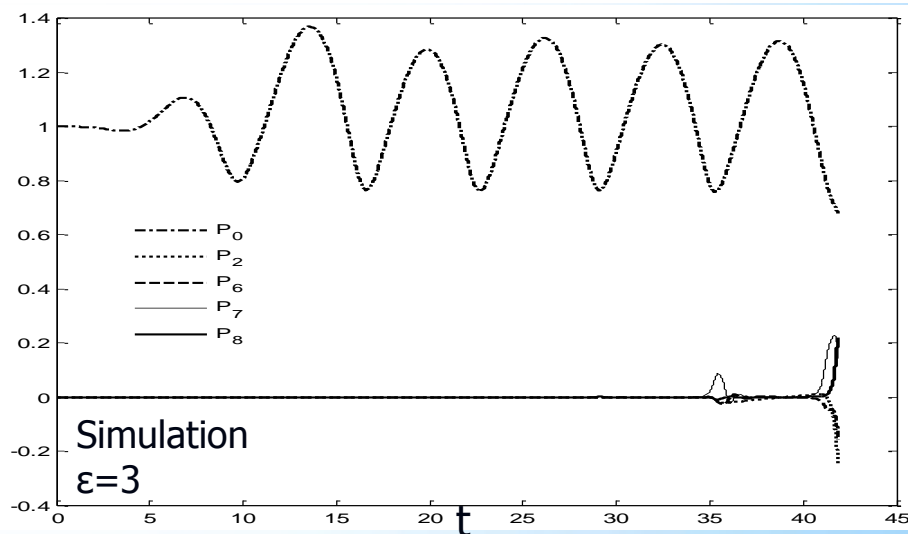
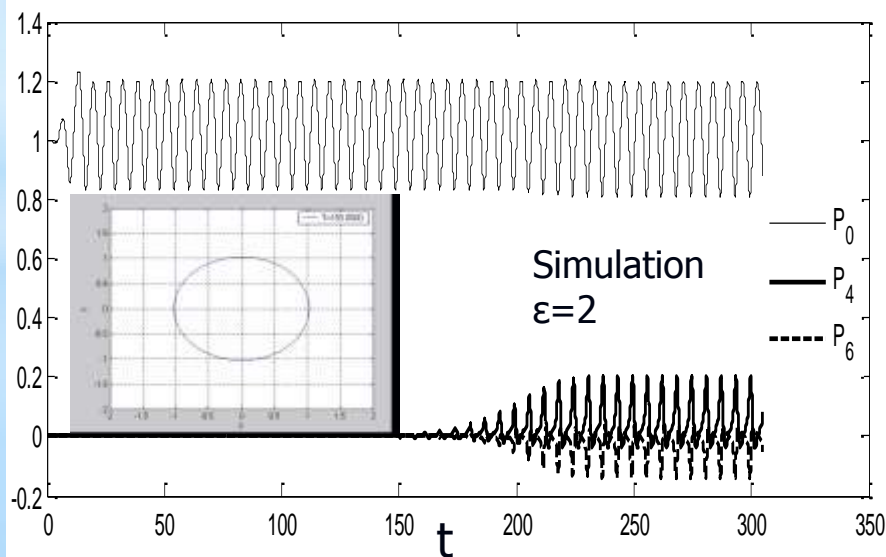
## Saturation - Harmonic resonance



## Transient Break-up

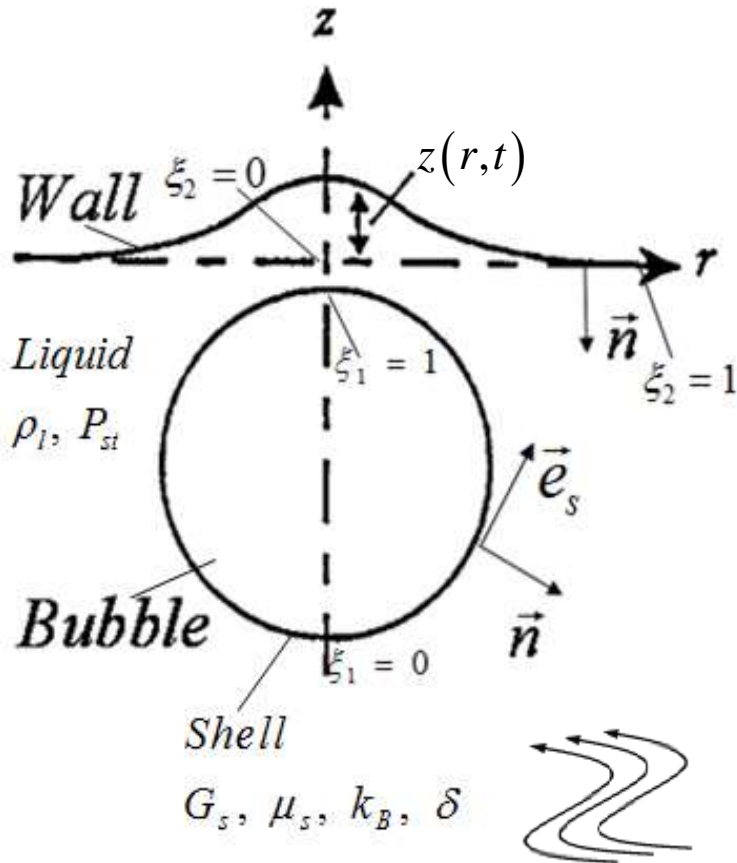


AMPLITUDE



# Αξονοσυμμετρικές ταλαντώσεις μικροφουσαλίδας παρουσία γειτονικού τοιχώματος

## Σχηματική απεικόνιση – Διέπουσες εξισώσεις



$$P'_{\infty}(t') = P'_{st} \left[ 1 + \varepsilon \cos(\omega_f t') \right], \quad \omega_f = 2\pi\nu_f$$

Κινηματικές συνθήκες:

$$\left. \frac{dr}{dt} \right|_{r_0, z_0} = \frac{\Phi_{\xi} \cdot r_{\xi} + \frac{\partial \Phi}{\partial n} z_{\xi} \cdot \sqrt{r_{\xi}^2 + z_{\xi}^2}}{r_{\xi}^2 + z_{\xi}^2}, \quad \left. \frac{dz}{dt} \right|_{r_0, z_0} = \frac{\Phi_{\xi} \cdot z_{\xi} - \frac{\partial \Phi}{\partial n} r_{\xi} \cdot \sqrt{r_{\xi}^2 + z_{\xi}^2}}{r_{\xi}^2 + z_{\xi}^2}$$

Δυναμική συνθήκη στη διεπιφάνεια φουσαλίδας – ρευστού:

$$\frac{D\Phi}{Dt} = \frac{1}{2} \left[ \left( \frac{\partial \Phi}{\partial n} \right)^2 + \frac{\Phi_{\xi}^2}{r_{\xi}^2 + z_{\xi}^2} \right] + P_{\infty} - P_G + \frac{2k_m}{We} + \Delta F_n, \quad k_m = \vec{\nabla}_s \cdot \vec{n}$$

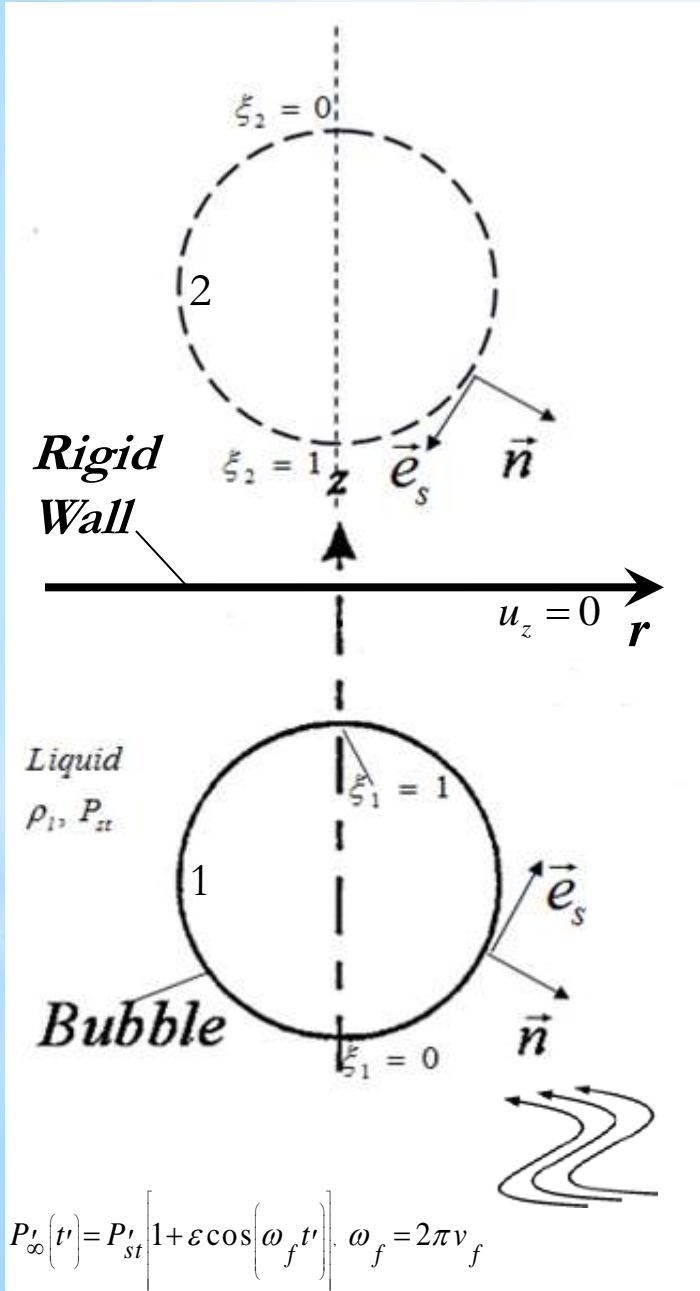
Λόγω αξονοσυμμετρίας ισχύουν για τη φουσαλίδα:

$$\frac{\partial z}{\partial \xi} = \frac{\partial \Phi}{\partial \xi} = \frac{\partial^2 \Phi}{\partial \xi \partial n} = \frac{\partial^2 r}{\partial \xi^2} = 0 \quad \text{στο } \xi_1 = 0, 1 \text{ (i.e. } r=0)$$

Ολοκληρωτική εξίσωση πάνω στις διεπιφάνειες φουσαλίδας και τοιχώματος:

$$\begin{aligned} \Phi(r_0, z_0, t) = & \int_{S_b} \frac{\partial \Phi}{\partial n}(r, z, t) G(r_0, z_0, r, z) dS_b - \\ & - \int_{S_b} \left[ \Phi(r, z, t) - \Phi(r_0, z_0, t) \right] \frac{\partial G}{\partial n}(r_0, z_0, r, z) dS_b + \\ & + \int_{S_w} \frac{\partial \Phi}{\partial n}(r, z, t) G(r_0, z_0, r, z) dS_w - \int_{S_w} \Phi(r, z, t) \frac{\partial G}{\partial n}(r_0, z_0, r, z) dS_w \end{aligned}$$

## Διέπουσες εξισώσεις (συν.)



### Θεώρηση στερεού τοιχώματος:

Σε αυτή την περίπτωση θεωρούμε δεύτερη φουσαλίδα συμμετρικά ως προς τον άξονα  $r$  (θετικός ημιάξονας  $z$ )

Η επίλυση των κινηματικών συνθηκών και της δυναμικής συνθήκης γίνεται με πεπερασμένα στοιχεία και προκύπτουν η θέση της διεπιφάνειας και το δυναμικό της ταχύτητας κοντά στη διεπιφάνεια. Λόγω της συμμετρίας λύνουμε μόνο για τη μία φουσαλίδα.

Για την εύρεση της κάθετης ταχύτητας στη διεπιφάνεια επιλύουμε την ολοκληρωτική εξίσωση πάνω στις δύο διεπιφάνειες των φουσαλίδων με χρήση συνοριακών στοιχείων:

$$\begin{aligned} \Phi(r_0, z_0, t) = & \int_{S_{b1}} \frac{\partial \Phi}{\partial n}(r, z, t) G(r_0, z_0, r, z) dS_{b1} - \\ & - \int_{S_{b1}} [\Phi(r, z, t) - \Phi(r_0, z_0, t)] \frac{\partial G}{\partial n}(r_0, z_0, r, z) dS_{b1} + \\ & + \int_{S_{b2}} \frac{\partial \Phi}{\partial n}(r, z, t) G(r_0, z_0, r, z) dS_{b2} - \int_{S_{b2}} \Phi(r, z, t) \frac{\partial G}{\partial n}(r_0, z_0, r, z) dS_{b2} \end{aligned}$$

Το πεδιακό σημείο  $(r_0, z_0)$  βρίσκεται τη μια φορά στη διεπιφάνεια της φουσαλίδας 1 και την άλλη στη διεπιφάνεια της 2





# Αριθμητική Μεθοδολογία

## Αλγόριθμος επίλυσης

$$r(\xi, t), z(\xi, t)$$

$$\Phi(\xi, t)$$

Καταστατικοί νόμοι για τις ελαστικές τάσεις και ροπές

Αδιαβατικός νόμος για το αέριο εντός της φουσαλίδας

Ολοκληρωτική εξίσωση Συνοριακά στοιχεία (BEM)

$$\mathbf{T}_{abr} \mathbf{m}_{ab}$$

$$\mathbf{P}_G$$

$$\frac{\partial \Phi}{\partial n}(\xi, t)$$

Ισοζύγιο ορθών δυνάμεων και ροπών στη διεπιφάνεια φουσαλίδας-ρευστού και αντίστοιχα τοιχώματος-ρευστού

Δυναμική συνοριακή Συνθήκη (FEM)

4<sup>th</sup> order Runge-Kutta

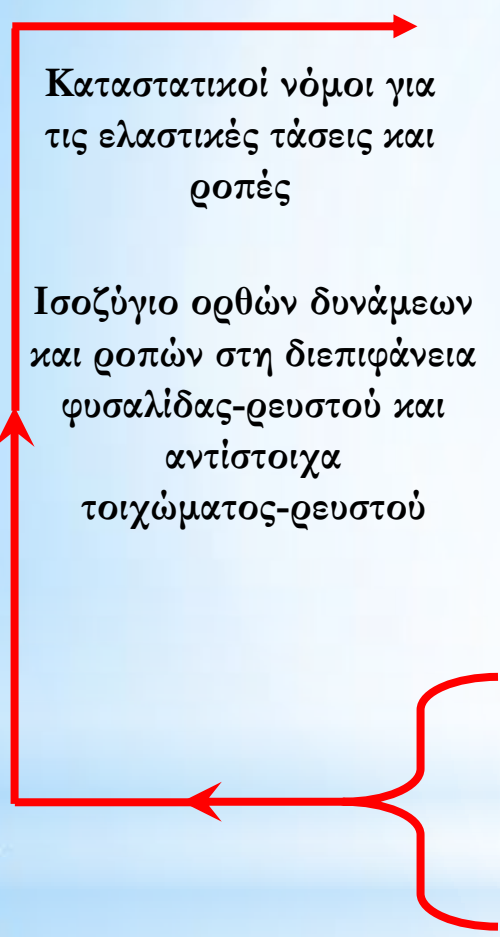
Κινηματική συνθήκη για την κάθετη διεύθυνση στη διεπιφάνεια (FEM)

$$\Phi(\xi, t + \Delta t)$$

$$z(\xi, t + \Delta t)$$

Ισοζύγιο εφαπτομενικών δυνάμεων στη διεπιφάνεια φουσαλίδας-ρευστού και αντίστοιχα τοιχώματος-ρευστού (FEM)

$$r(\xi, t + \Delta t)$$



# Τρέχουσα & Μελλοντική εργασία

- ❖ Ανάπτυξη κώδικα για τη διακριτοποίηση των διεπιφανειών φυσαλίδας – ρευστού και τοιχώματος - ρευστού
- ❖ Μελέτες περιπτώσεων (benchmarking) για αλληλεπίδραση φυσαλίδας χωρίς περίβλημα με:
  - στερεό τοίχωμα
  - ελεύθερη επιφάνεια
  - ελαστικό τοίχωμα
- ❖ Παραμετρική μελέτη της απόστασης φυσαλίδας από το τοίχωμα και καθώς και των ιδιοτήτων του τελευταίου στο σκεδαζόμενο σήμα



## Ευχαριστίες

Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο - ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) - Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος ΙΙ . Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.



# Ευχαριστώ για την προσοχή σας!