ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

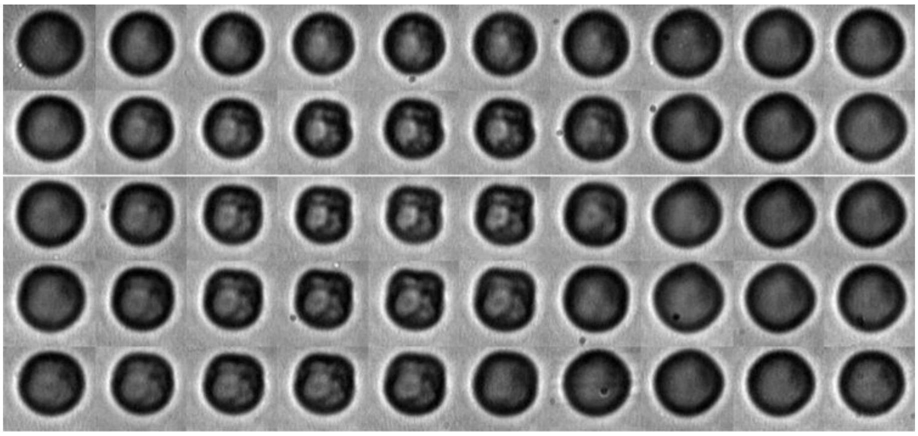
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΡΕΥΣΤΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ & ΣΤΡΟΒΙΛΟΜΗΧΑΝΩΝ

**<u>Διπλωματική Εργασία:</u>**

# Συγκριτική μελέτη καταστατικών νόμων του κελύφους μικροφυσαλίδων τύπου Contrast Agent, αναφορικά με την πειραματικά καταγεγραμμένη συμπεριφορά τους, σε περιβάλλον ακουστικών διαταραχών

υπό

Ευθυμίου Κωνσταντίνου



υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
διπλώματος Μηχανολόγου Μηχανικού

Βόλος 2011

**<u>Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:</u>**

Πρώτος Εξεταστής Δρ. Πελεκάσης Νικόλαος
(Επιβλέπων) Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Δεύτερος Εξεταστής Δρ. Τσιακάρας Παναγιώτης
Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τρίτος Εξεταστής Δρ. Παπαθανασίου Αθανάσιος
Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

# Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω το Θεό που με αξίωσε να φτάσω στο σημείο να αποκτήσω το $2^{o}$ τίτλο σπουδών μου και στάθηκε νοερά δίπλα μου σε κάθε μέρα της ζωής μου. Εν συνεχεία, να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Νικόλαο Πελεκάση για την επιστημονική του καθοδήγηση και για την υπομονή, επιμονή και εμπιστοσύνη που υπέδειξε καθ' όλη τη διάρκεια της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Επίσης, να ευχαριστήσω θερμά τα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Τσιακάρα Παναγιώτη και Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Παπαθανασίου Αθανάσιο για τις πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις τους στο να γίνει η παρούσα διπλωματική εργασία αρτιότερη. Ακολούθως να ευχαριστήσω τους γονείς μου Νικόλαο και Ευπραξία, καθώς επίσης και τους γονείς της γυναίκας μου, Ιωάννη και Ελένη, στους οποίους είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων, διότι χωρίς τη δική τους συνεισφορά, ηθική και οικονομική, θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση των σπουδών μου. Εν συνεχεία, να ευχαριστήσω τη σύζυγό μου Μαρία για την κατανόησή της και την ψυχική ενδυνάμωση που μου προσέφερε σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αδερφό μου Ηλία και τον κουνιάδο μου Αναστάσιο για το ενδιαφέρον και τη συμπαράστασή τους όλα αυτά τα χρόνια. Τέλος, να ευχαριστήσω θερμά τον Δρ. Τσιγκλιφή Κωνσταντίνο για την πολύτιμη βοήθειά του στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας, καθώς επίσης και τους συμφοιτητές μου Δημόπουλο Δημήτριο και Ταπεινό Δημήτριο για τη σημαντική συμπαράστασή τους.

Αφιερώνω αυτή την εργασία σε όλους τους δικούς μου ανθρώπους.

Ευθυμίου Κωνσταντίνος

# Συγκριτική μελέτη καταστατικών νόμων του κελύφους μικροφυσαλίδων τύπου Contrast Agent, αναφορικά με την πειραματικά καταγεγραμμένη συμπεριφορά τους, σε περιβάλλον ακουστικών διαταραχών

Ευθυμίου Κωνσταντίνος

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών Βιομηχανίας, 2011

Επιβλέπων Καθηγητής:
Δρ. Πελεκάσης Νικόλαος, Αναπληρωτής Καθηγητής
Υπολογιστικής Ρευστομηχανικής

## Περίληψη

Οι μικροφυσαλίδες τύπου Contrast Agent βρίσκουν εφαρμογή τα τελευταία χρόνια στη διαγνωστική ιατρική για να βελτιώσουν την απεικόνιση συγκεκριμένων περιοχών των έμβιων οργανισμών όπως, π.χ. τα αγγεία και οι ιστοί. Χρησιμοποιούνται, επίσης, για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών, αφού λειτουργούν ως συστήματα μεταφοράς φαρμάκων, πρωτεϊνών και γονιδίων. Παρ' όλο που οι παραπάνω εφαρμογές έχουν βασιστεί σε εκτεταμένες εργαστηριακές και κλινικές μετρήσεις, υπάρχουν αρκετά αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με τη δυναμική συμπεριφορά των μικροφυσαλίδων, τον καταστατικό νόμο που εκφράζει το κέλυφός τους και τον τρόπο που αυτές αλληλεπιδρούν με τους υπερήχους και τους γειτονικούς ιστούς.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία γίνεται συγκριτική μελέτη καταστατικών νόμων του κελύφους μικροφυσαλίδων τύπου Contrast Agent, αναφορικά με την πειραματικά καταγεγραμμένη συμπεριφορά τους, σε περιβάλλον ακουστικών διαταραχών. Θεωρούμε σφαιροσυμμετρικές ταλαντώσεις της μικροφυσαλίδας, όταν αυτή υπόκειται σε διαταραχές εξωτερικής πίεσης ημιτονοειδούς μορφής και η μεμβράνη που την περικλείει περιγράφεται από

τους μη γραμμικούς καταστατικούς νόμους τάσεων-παραμορφώσεων Mooney-Rivlin, για υλικά strain-softening και Skalak, για υλικά strain-hardening. Επίσης, μελετώνται και δύο ακόμη μοντέλα μη γραμμικών καταστατικών νόμων του κελύφους. Του Marmottant, το οποίο δεν επιτρέπει καμία αντοχή σε συμπίεση και αποκλείει αρνητικές επιφανειακές τάσεις και ενός δοκιμαστικού μοντέλου, το οποίο λαμβάνει υπ’ όψιν του την ιξωδοελαστικότητα του κελύφους, το φαινόμενο «shear thinning» και υποθέτει το υλικό της μεμβράνης ως υλικό Bingham, επιτρέποντας παράλληλα την ανάπτυξη αρνητικών επιφανειακών τάσεων στο εξωτερικό περίβλημα της μικροφυσαλίδας. «Shear thinning» λέγεται το φαινόμενο κατά το οποίο ελαττώνεται το ιξώδες της μεμβράνης, καθώς αυξάνεται η τιμή της διατμητικής τάσης. Γίνεται ανάπτυξη μη γραμμικού μοντέλου ελαστικών τάσεων και μη γραμμικού μοντέλου ιξωδών τάσεων. Στη συνέχεια γίνεται σύγκριση των αριθμητικών αποτελεσμάτων του μοντέλου Marmottant με τα αντίστοιχα του δοκιμαστικού. Επίσης, γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων του μη γραμμικού μοντέλου ιξωδών τάσεων θεωρώντας το φαινόμενο «shear thinning» με το αντίστοιχο μοντέλο θεωρώντας τη μεμβράνη της μικροφυσαλίδας ως υλικό Bingham. Στο πλαίσιο αυτό προκύπτει η σημασία του καταστατικού νόμου της ιξωδοελαστικής μεμβράνης στην δυναμική των μικροφυσαλίδων και στην αποδοτικότερη διεξαγωγή των κλινικών μετρήσεων. Τέλος, προκαταρτική σύγκριση με πειραματικές μετρήσεις δείχνει ότι η τρέχουσα μοντελοποίηση των μικροφυσαλίδων μπορεί να περιγράψει ποιοτικά τα φαινόμενα που εμπλέκονται στην χρήση υπερήχων, όμως χρειάζονται αρκετές βελτιώσεις προκειμένου να υπάρξει η δυνατότητα ποσοτικής πρόβλεψης, ιδιαίτερα για μεγάλες εντάσεις των ακουστικών διαταραχών.

# Περιεχόμενα

# Κατάλογος Πινάκων



# Κατάλογος Σχημάτων

# Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Η μελέτη των μη προσιτών οργάνων του ανθρώπινου σώματος αποτελούσε πάντοτε πρόκληση για τους ιατρούς, τους επιστήμονες και αργότερα τους σχεδιαστές αναλυτικών συσκευών. Η ανακάλυψη των ακτίνων x, στα τέλη του 19ου αιώνα, φάνηκε να είναι προς στιγμή το απόλυτο όργανο για τη μελέτη αυτή. Όμως, παρ' όλα αυτά, έγινε φανερό ότι η ραδιογραφία με ακτίνες x είχε καταστροφικά αποτελέσματα στους ιστούς λόγω της ιονίζουσας ακτινοβολίας. Σήμερα, αν και οι ακτίνες x είναι περισσότερο ασφαλείς και εφαρμόζονται με μεγαλύτερη τεχνογνωσία, συνεχίζουν να προσδίδουν το ίδιο είδος ραδιενέργειας και να αποτελούν ρίσκο για την υγεία όπως στα προηγούμενα χρόνια.

Την τελευταία δεκαετία, οι διαγνωστικές εφαρμογές με χρήση υπερήχων έχουν γίνει ιδιαίτερα δημοφιλείς επειδή, μεταξύ άλλων, οι υπέρηχοι είναι περισσότερο ασφαλείς και λιγότερο δαπανηροί ως εφαρμογή από τις ακτίνες x. Η διαγνωστική με χρήση υπερήχων εξελίχθηκε σε μια ιδιαίτερα επιτυχημένη μέθοδο της διαγνωστικής ιατρικής επειδή μπορεί να παρέχει, σε πραγματικό χρόνο, απεικονίσεις των ιστών και της ροής του αίματος χωρίς τη χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας. Συνήθως, χρησιμοποιεί συχνότητες εύρους 1-10MHz, η χρήση των οποίων στην ιατρική αποτελεί πλέον μια σημαντική τεχνική διάγνωσης και θα συνεχίσει να παίζει σπουδαίο ρόλο στο μέλλον [1]. Ωστόσο, οι απεικονίσεις που δίνουν οι υπέρηχοι δεν έχουν σαφείς αντιθέσεις και μερικές φορές οι περιοχές που απεικονίζονται καλύπτονται από τις σκιές των ιστών. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να επιλυθεί με τη χρήση μικροφυσαλίδων τύπου Contrast Agent.

Οι μικροφυσαλίδες τύπου Contrast Agent που χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική ιατρική περιέχουν αργής διάχυσης αέριο, το οποίο είναι συνήθως διαλυτό στο αίμα και περιβάλλεται από εξωτερικό περίβλημα που παρουσιάζει ελαστικές ιδιότητες. Το περίβλημα αυτό αποτρέπει τη γρήγορη διάλυση των μικροφυσαλίδων κατά τη διάρκεια της εφαρμογής τους και επιτρέπει τη μεταφορά τους στο επιθυμητό σημείο δράσης χωρίς αλλοιώσεις [2]. Ωστόσο τα νεότερα μοντέλα μικροφυσαλίδων περιέχουν αέρια με μικρή διαλυτότητα στο αίμα και έτσι αυξάνεται η διάρκεια ζωής τους. Η διάμετρος των μικροφυσαλίδων ποικίλει από 1 έως 10 μm γεγονός που τους επιτρέπει να διέρχονται μέσω των αγγείων, ενώ σε συνδυασμό με τον μικρό τους αριθμό ελαχιστοποιείται το ενδεχόμενο καρδιακής εμβολής. Επίσης, οι μικροφυσαλίδες εισάγονται στον οργανισμό με διάφορους τρόπους, π.χ. κάποιες δίδονται με τη μορφή ροφήματος ενώ άλλες εισάγονται ενδοφλέβια ή σε μορφή κλύσματος.

Μετά την εξέταση κάποιες απορροφώνται αβλαβώς από τον οργανισμό και άλλες εκκρίνονται από τα ούρα ή από την εντερική οδό [3]. Από τα παραπάνω συμπεραίνουμε πως η εφαρμογή τους στο ανθρώπινο κυκλοφορικό σύστημα είναι ασφαλής.

## 1.1 Ιστορική Αναδρομή

Η ανακάλυψη των μικροφυσαλίδων τύπου Contrast Agent προήλθε από την τυχαία παρατήρηση του καρδιολόγου Dr. Claude Joyner στα τέλη του 1960 [4]. Ο Dr. Joyner κατά τη διάρκεια εκτέλεσης ηχο-καρδιογράμματος μεθόδου m, προκειμένου να προσδιορίσει και να παρακολουθήσει την αορτική ρίζα, παρατήρησε παροδική αύξηση του υπερηχητικού σήματος έπειτα από κάθε υπερβαλβική έγχυση αλατούχου διαλύματος στην αορτή [4]. Η πρώτη δημοσίευση σχετικά με την ηχο-καρδιογραφία με χρήση μικροφυσαλίδων τύπου Contrast Agent συναντάται σε ένα άρθρο το 1968 των Gramiak και Shah, όπου αναφέρεται έγχυση πράσινης βαφής ινδοκυανίνης στην καρδιά με σκοπό τη μελέτη του αυξημένου συντονισμού του αίματος που περιείχε τη βαφή [4]. Επακολούθησε έρευνα από τους Gramiak και Fred Kremkau, που έδειξε ότι η βελτίωση στη μέθοδο των υπερήχων ήταν αποτέλεσμα σχηματισμού μικρών φυσαλίδων στην άκρη του καθετήρα και όχι λόγω της ίδιας της βαφής [5].

Το πρώτο υλικό που χρησιμοποιήθηκε για διάγνωση με χρήση υπερήχων ήταν αιωρήματα φυσαλίδων σε βιο-συμβατά υγρά, όπως η πράσινη ινδοκυανίνη και η δεξτερόζη, όπου πεπιεσμένος αέρας διασκορπιζόταν στο υγρό λίγο πριν την έγχυσή του. Όμως, τα υλικά αυτά δεν μπορούσαν να αποθηκευθούν και έπρεπε να προετοιμάζονται πριν την μελέτη. Παρ’ όλα αυτά, παρείχαν μια περιορισμένη βελτίωση της επανασκέδασης του ηχητικού σήματος [6]. Τα πιο προηγμένα υλικά που αναπτύχθηκαν συνιστούν σταθεροποιημένες μικροφυσαλίδες αποτελούμενες από χαμηλής διαλυτότητας αέρια τα οποία περιβάλλονται, είτε από σφαιρική μεμβράνη πολυμερούς που σχηματίζεται με ανάμειξη σε συνθήκες έντονης διάτμησης, είτε από λιπίδια ή άλλους σύνθετους υδρογονάνθρακες. Αυτού του είδους τα σωματίδια τροποποιούνται κατάλληλα προκειμένου να έχουν καθορισμένο στόχο, να λειτουργούν δηλαδή ως συστήματα διανομής φαρμάκων ή γονιδίων σε γονιδιακές θεραπείες και ακόμα να μπορούν να είναι θεραπευτικά μέσα που διαλύουν τους θρόμβους του αίματος.

## 1.2 Λειτουργία των Contrast Agents

Τα σωματίδια αυτά βελτιώνουν σημαντικά την ακουστική επανασκέδαση του αίματος και αυτό βοηθά στην απεικόνιση των ανθρώπινων οργάνων και της ροής του αίματος, ενώ δίδουν τη δυνατότητα προσδιορισμού της θέσεως των οργάνων, κατά την εφαρμογή διαγνωστικής μεθόδου, με χρήση υπερήχων [7]. Η βελτίωση του επανασκεδαζόμενου σήματος οφείλεται στη συμπιεστότητα των περικλειομένων αερίων [1]. Η μικροφυσαλίδα ταλαντώνεται λόγω της διαταραχής του πεδίου της πίεσης με συγκεκριμένο πλάτος και συχνότητα και στη συνέχεια εκπέμπει ένα σήμα πίεσης λόγω σκέδασης. Με ανάλυση του σήματος εξάγεται το φάσμα συχνοτήτων της ταλάντωσης [8]. Σε περίπτωση μικρής (γραμμικής) διαταραχής το φάσμα συχνοτήτων θα περιέχει μόνο την επιβαλλόμενη συχνότητα διαταραχής, ενώ σε περίπτωση που η διαταραχή είναι μεγάλη το φάσμα θα περιέχει και άλλες συχνότητες διαταραχής (υποαρμονικές ή υπεραρμονικές). Με τον τρόπο αυτό γίνεται η ταυτοποίηση του συγκεκριμένου σωματιδίου. Παράλληλα, σε συνθήκες συντονισμού, όπου η εξωτερική συχνότητα συμπίπτει με την ιδιοσυχνότητα ταλάντωσης της μικροφυσαλίδας, το σκεδαζόμενο σήμα της πίεσης επηρεάζεται σημαντικά, γεγονός που αυξάνει τις δυνατότητες επεξεργασίας του.

## 1.3 Περιορισμοί των Contrast Agents

Τα σωματίδια αυτά υπόκεινται σε αρκετούς περιορισμούς προκειμένου να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα της μεθόδου των υπερήχων. Έτσι, λοιπόν, τα Contrast Agents πρέπει να αποτελούνται από σωματίδια που να μην έχουν διαλυτότητα στο νερό [9]. Το μέγεθος των αγγείων του αίματος κυμαίνεται από 4 ως 8 μm, επομένως η διάμετρος των σωματιδίων που συνιστούν τα Contrast Agents θα πρέπει να έχει άνω όριο τα 8μm, ώστε να τους επιτρέπει να διασχίζουν τα αγγεία και να αποτρέπεται η φραγή των τελευταίων [10]. Επίσης, τη διαταραχή της πίεσης, εκτός από τις μικροφυσαλίδες, την αντιλαμβάνονται και τα ανθρώπινα όργανα τα οποία έχουν δικό τους φάσμα συχνοτήτων λόγω σκέδασης. Συνεπώς, θα πρέπει να είναι γνωστό ένα τμήμα του φάσματος συχνοτήτων των μικροφυσαλίδων, ώστε να μπορεί να ταυτοποιηθεί η θέση τους, αλλά και η τοποθεσία του ανθρώπινου ιστού, λόγω της αντίθεσης (contrast) του σκεδαζόμενου σήματος. Για να γίνεται πιο εύκολα η ταυτοποίηση της μικροφυσαλίδας, θα πρέπει το σήμα που στέλνει πίσω να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερο, γεγονός που συμβαίνει στην κατάσταση συντονισμού και για σχετικά μεγάλο πλάτος της ακουστικής διαταραχής.

Συνεπώς, θα πρέπει να είναι γνωστή η ιδιοσυχνότητα ταλάντωσής της και το πλάτος διαταραχής περιορισμένο, για να μην επηρεαστούν οι γύρω ιστοί. Οι μικροφυσαλίδες θα πρέπει επίσης να είναι χημικά σταθερές και να σχεδιάζονται έτσι, ώστε η μεμβράνη τους να λειτουργεί ως εμπόδιο του ρυθμού διάχυσης του αερίου έξω από τη φυσαλίδα [9].

## 1.4 Εφαρμογές των Contrast Agents

Οι μικροφυσαλίδες τύπου Contrast Agent χρησιμοποιούνται ευρέως στη διαγνωστική ιατρική μέσω της μεθόδου των υπερήχων, προκειμένου να τονίσουν συγκεκριμένες περιοχές του ανθρώπινου σώματος [11], π.χ. εφαρμόζονται για την καταγραφή της τροφοδοσίας της καρδιάς με αίμα και αποτελούν εργαλείο για την πρόβλεψη καρδιακών επεισοδίων. Επίσης, οι μικροφυσαλίδες μπορούν να λειτουργούν ως συστήματα μεταφοράς φαρμάκων σε προβληματικές περιοχές του ανθρώπινου σώματος [12]. Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο, λόγω των ιδιοτήτων της μεμβράνης τους, οι μικροφυσαλίδες προσκολλώνται επιλεκτικά στα άρρωστα κύτταρα ενώ έπειτα από εφαρμογή μεγάλης διαταραχής της πίεσης καταστρέφονται και το φάρμακο μεταφέρεται στα κύτταρα αυτά. Οι μικροφυσαλίδες θα πρέπει όμως να σχεδιάζονται με τέτοια χαρακτηριστικά, ώστε η διαταραχή της πίεσης και της συχνότητας να τις καταστρέφει χωρίς να επηρεάζονται οι γύρω ιστοί, αφού η μέγιστη επιτρεπόμενη τιμή πίεσης στους έμβιους οργανισμούς δεν μπορεί να ξεπερνά τα 1.6 MPa (16 bar). Μια ακόμη εφαρμογή των μικροφυσαλίδων στην ιατρική είναι η δημιουργία πόρων στην επιφάνεια των κυττάρων (sonoporation), λόγω του ροϊκού πεδίου που προκαλούν οι ταλαντώσεις τους (microsteaming). Το ροϊκό πεδίο που δημιουργείται αυξάνει την απορροφητικότητα των κυττάρων, επομένως μπορούν να μεταφερθούν σε αυτά φάρμακα, πρωτεΐνες και γονίδια με αποτέλεσμα η θεραπεία να είναι αποδοτικότερη. Στην παραπάνω εφαρμογή, επειδή η απορροφητικότητα των κυττάρων σχετίζεται με το σχηματιζόμενο ροϊκό πεδίο και κατά συνέπεια με τη συχνότητα ταλάντωσης της φυσαλίδας, θα πρέπει να αποτρέπεται η κατάρρευση της. Είναι απαραίτητο λοιπόν να βρεθούν για τα συγκεκριμένα φυσικά χαρακτηριστικά της μικροφυσαλίδας, το παράθυρο ασφαλείας σχετικά με το πλάτος και τη συχνότητα διαταραχής της πίεσης. Τέλος, στο πλαίσιο εφαρμογών που σχετίζονται με την εξειδικευμένη μεταφορά φαρμάκων ή γονιδίων σε συγκεκριμένους ιστούς και κύτταρα του ανθρώπινου σώματος, διεξάγεται έρευνα πάνω στον σχεδιασμό του ελαστικού περιβλήματος των μικροφυσαλίδων, ώστε αυτές να κατευθύνονται και να αλληλεπιδρούν με παθολογικούς ιστούς. Έτσι, η ελεγχόμενη ταλάντωση ή και ενδεχόμενη θραύση τους απελευθερώνει ουσίες με θεραπευτικές ιδιότητες ή πολύτιμο γονιδιακό υλικό για γονιδιακή θεραπεία [14].

## 1.5 Υπάρχοντα και μελλοντικά Contrast Agents

Οι μικροφυσαλίδες τύπου Contrast Agent έχουν αποτελέσει μία σημαντική βελτίωση στην εφαρμογή της διαγνωστικής με τη μέθοδο των υπερήχων. Περισσότερες από 10 μικροφυσαλίδες βρίσκονται σε στάδιο ανάπτυξης και αρκετές υπόκεινται σε κλινικούς ελέγχους [15]. Κάποιες από αυτές τις μικροφυσαλίδες καταγράφονται στον παρακάτω πίνακα:

| **Όνομα** | **Κατασκευαστής** | **Τύπος μεμβράνης/ αερίου** | **Κατάσταση έγκρισης** |
|---|---|---|---|
| Levovist® | Schering AG | υδάτινα αιωρήματα συνδυασμού μικροσωματιδίων γαλακτόζης και παλμιτικού οξέως | εγκεκριμένο στην Ευρώπη και κλινικά ελεγμένο στην Ιαπωνία και τις ΗΠΑ |
| Echogen ™ | Sonus / Abbot | 2% γαλάκτωμα δωδεκαφθοροπεντανίου | εγκεκριμένο στην Ευρώπη |
| SonoVue ™ | Bracco | Φωσφολιπίδια - σταθεροποιημένες μικροφυασαλίδες με θειικό εξαφθοριούχο αέριο | εγκεκριμένο σε πέντε ευρωπαϊκές χώρες |
| Optison® | Molecular Biosystems Inc./ Mallincrodt | υπερφθοράνθρακας- ορός με μικροσφαιρίδια αλμπουμίνης | εγκεκριμένο στις ΗΠΑ |
| SonoRx | Bracco | σιμεθικόνη – επικαλυμμένη σελουλόζη | εγκεκριμένο στις ΗΠΑ |
| Definity ™ | Dupont/ $ImaxR_x$ | μικροφυσαλίδες επικαλυμμένες με φωσφολιπίδια που περιβάλλουν αέριο υπερφθοράνθρακα | εγκεκριμένο στις ΗΠΑ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Sonazoid ™ | Nycomed | αέριο υπερφθοροβουτάνιο περιβαλλόμενο από σταθεροποιημένη μεμβράνη λιπιδίου | κλινικοί έλεγχοι υπό εξέλιξη στην Ευρώπη |
| Imagent® | Alliance/ Schering | Απολυμαντική μεμβράνη που περιέχει υπερφθοροεξάνιο – πεπιεσμένος αέρας | κλινικοί έλεγχοι υπό εξέλιξη στις ΗΠΑ |
| Al-700 | Acusphere Incorporated | Πολυμερές (PLGA) που περιβάλλει χαμηλό υπερφθοράνθρακα | κλινικοί έλεγχοι υπό εξέλιξη στις ΗΠΑ |

**Πίνακας 1.1 :** Contrast Agents διαθέσιμα ή σε στάδιο κλινικού ελέγχου (Πηγή: Frinking et al., 2000)

## 1.6 Ιδιότητες των υπερήχων

Η υπερηχητική ακτινοβολία συμπεριλαμβάνεται στη λίστα της μη ιονίζουσας ακτινοβολίας. Ωστόσο, διαφέρει από τα άλλα είδη μη ιονίζουσας ακτινοβολίας, επειδή δεν είναι κύμα ηλεκτρομαγνητικό, αλλά μηχανικό. Ως επακόλουθο τα ηχητικά κύματα, σε αντίθεση με τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα, χρειάζονται ένα μέσο για να μπορούν να μεταδοθούν. Τα ηχητικά κύματα παράγονται από διαταραχές σε ένα υλικό μέσο, προκαλώντας ταλάντωση στα σωματίδια που το αποτελούν [16]. Ανάλογα με τις ιδιότητες του μέσου, υπάρχουν οι ακόλουθοι τρόποι διάδοσης του υπερηχητικού κύματος: διαμήκη, εγκάρσια και επιφανειακά κύματα [16]. Οι υπέρηχοι ταξινομούνται ως ηχητικά κύματα με συχνότητα μεγαλύτερη των 20 kHz. Οι άνθρωποι μπορούν να ακούσουν συνήθως ηχητικά κύματα των οποίων η συχνότητα έχει εύρος από 20Hz ως 20kHz. Τα υπερηχητικά κύματα βρίσκονται πέραν του εύρους συχνοτήτων που αντιλαμβάνεται η ανθρώπινη ακοή. Η διαγνωστική μέθοδος με χρήση υπερήχων χρησιμοποιεί συχνότητες μεταξύ 1MHz έως 10MHz. Σε ρευστό με μικρή ή καθόλου αντίσταση στη διάτμηση, διαδίδονται μόνο διαμήκη κύματα [17]. Αυτό σημαίνει ότι η διαταραχή θα ακολουθήσει την κατεύθυνση της διάδοσης του κύματος. Έτσι, λοιπόν, τα υπερηχητικά κύματα στο αίμα και σε μαλακούς ιστούς είναι διαμήκη.

## 1.7 Ταχύτητα διάδοσης των υπερήχων

Η ταχύτητα με την οποία ο ήχος διαδίδεται σε ένα μέσο εξαρτάται από τις φυσικές ιδιότητες του μέσου [16]. Στα υγρά, η ταχύτητα εξαρτάται από την πυκνότητα και την συμπιεστότητα. Το παραπάνω εκφράζεται από την εξής σχέση :

$$c = \sqrt{\frac{\beta}{\rho}} \qquad (1\text{-}1)$$

όπου c (m/s): η ταχύτητα του ήχου, ρ ($kg/m^3$): η πυκνότητα του μέσου και β ($kg/s^2 \cdot m$): το μέτρο διόγκωσης του μέσου [16]. Η ταχύτητα διάδοσης του ήχου στα στερεά μπορεί να εκφραστεί από την παρακάτω σχέση:

$$c = \sqrt{\frac{G}{\rho}} \qquad (1\text{-}2)$$

όπου c (m/s): η ταχύτητα του ήχου, ρ ($kg/m^3$): η πυκνότητα του μέσου και G ($kg/s^2 \cdot m$): το μέτρο ακαμψίας του μέσου [18]. Η ταχύτητα του ήχου στο αίμα είναι 1550 m/s και η ταχύτητα του ήχου στο ήπαρ είναι λίγο μεγαλύτερη, 1570 m/s [19].

| **Μέσο** | **Ταχύτητα (m/s)** | **Ακουστική Αντίσταση x $10^6$ ($kg \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}$)** |
|---|---|---|
| αέρας | 340 | 0.000415 |
| δεκαφθοροβουτάνιο (αέριοPFC) | 340 | 0.001230 |
| εξαφθοριούχο θείο (αέριο $SF_6$) | 340 | 0.000963 |
| υδρογόνο | 1300 | 0.000110 |
| νερό | 1480 | 1.48 |
| αίμα | 1550 | 1.61 |
| μυοκάρδιο | 1550 | 1.62 |
| λίπος | 1450 | 1.38 |
| ήπαρ | 1570 | 1.65 |
| νεφρό | 1560 | 1.62 |
| οστό κρανίου | 3360 | 6.00 |
| πλεξιγκλάς | 2670 | 3.20 |

**Πίνακας 1.2 :** Ταχύτητα διάδοσης διαμήκων υπερήχων και ακουστική αντίσταση διαφόρων μέσων σε θερμοκρασία δωματίου και ατμοσφαιρική πίεση. Πηγή: (Repacholi,1985; Shung, 1992 and Pose, 1979)

## 1.8 Ακουστική Αντίσταση

Η ακουστική αντίσταση περιγράφεται ως ο λόγος της ακουστικής πίεσης στη σωματιδιακή ταχύτητα και δίδεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$z = \frac{p}{u} = \rho \cdot c \tag{1-3}$$

όπου z (Pa·s/m): η ακουστική αντίσταση, p (Pa): η ακουστική πίεση, u (m/s): η σχετική σωματιδιακή ταχύτητα, ρ ($kg/m^3$): η πυκνότητα του μέσου και c (m/s): η ταχύτητα του ήχου στο μέσο [16].

## 1.9 Σκέδαση

Η σκέδαση των υπερηχητικών κυμάτων αναφέρεται στο φαινόμενο της αναδιανομής της υπερηχητικής ενέργειας από ένα προσπίπτων κύμα σε κύματα που κινούνται σε άλλες διευθύνσεις. Σε περίπτωση που υπάρχει διεπιφάνεια μεταξύ δύο μέσων, η διάδοση των υπερήχων θα επηρεαστεί δραματικά. Όταν οι υπέρηχοι συναντήσουν αυτό το όριο, κάποια από τα προσπίπτοντα κύματα θα διαβιβαστούν στο δεύτερο μέσο, ενώ τα υπόλοιπα θα ανακλαστούν πίσω [20]. Ο βαθμός του διαχωρισμού θα εξαρτηθεί επομένως από την ακουστική αντίσταση των δύο μέσων. Η σκέδαση μπορεί να παράγει τόσο διάδοση παλμών, όσο και σήμα μείωσης της ηχητικής εντάσεως. Επίσης, η σκέδαση μπορεί να προκύψει λόγω της αλληλεπίδρασης ενός ηχητικού σήματος με ένα μικρό αντικείμενο [18].

## 1.10 Μοντέλο ακουστικής ανάκλασης

Οι μικροφυσαλίδες τύπου Contrast Agent βελτιώνουν το επανασκεδαζόμενο σήμα των υπερήχων λόγω της μεγάλης διαφοράς της ακουστικής αντίστασης ανάμεσα στη φυσαλίδα και τη μεμβράνη. Υποθέτοντας ότι η θεωρία του Rayleigh περί της σκέδασης είναι ορθή και χρησιμοποιώντας την προσέγγιση του Born, η σκεδαζόμενη υπερηχητική ένταση μπορεί να εκφραστεί ως συνάρτηση της προσπίπτουσας έντασης $I_i$ και του συντελεστή επανασκέδασης σ

$$I_s = \frac{I_i \sigma}{4\pi d^2} \tag{1-4}$$

όπου $I_s$ ($watt/m^2$): η ένταση του σκεδαζόμενου υπερηχητικού σήματος, $I_i$ ($watt/m^2$): η ένταση του προσπίπτοντος σήματος, σ ($m^2$): ο συντελεστής σκέδασης του επιστρεφόμενου σήματος του ανακλαστήρα και d (m): η απόσταση ανάμεσα στον μετατροπέα (transducer) και του σκεδαστή (scatterer). Ο συντελεστής σ αναφέρεται πιο αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο.

## 1.11 Συχνότητα Συντονισμού

Όταν οι μικροφυσαλίδες εκτίθενται σε υπερηχητικά κύματα, επιδεικνύουν συμπεριφορά συντονισμού που είναι αποτέλεσμα της συμπιεστότητας και της αδράνειάς τους [21]. Η συμπιεστότητα είναι αποτέλεσμα της παλμικής κίνησης του αέριου όγκου μέσα στη φυσαλίδα, που προκαλείται όταν διαταράσσεται η ακτίνα ισορροπίας της [21]. Η αδράνεια οφείλεται κυρίως στις ταλαντώσεις του περιβάλλοντος μέσου [21]. Το φαινόμενο αυτό αυξάνει αποτελεσματικά την ένταση του επιστρεφόμενου κύματος της φυσαλίδας, μέχρι και τρεις τάξεις έντασης του ήχου. Μια προσέγγιση της συχνότητας συντονισμού μιας φυσαλίδας μπορεί να γίνει από την παρακάτω εξίσωση:

$$f_r = \frac{1}{2\pi r}\sqrt{\frac{3\gamma\ p}{\rho}} \tag{1-5}$$

όπου $f_r$ (1/s): η συχνότητα αντήχησης, r (m): η ακτίνα της φυσαλίδας, ρ (kg/m$^3$): η πυκνότητα του περιβάλλοντος μέσου, γ (σταθερά, 1.4 για ιδανικό αέριο): ο λόγος της ειδικής θερμότητας υπό σταθερή πίεση προς την ειδική θερμότητα υπό σταθερό όγκο και p: η πίεση μέσα στη φυσαλίδα [22]. Η συχνότητα συντονισμού που υπολογίζεται για μικροφυσαλίδες μεγέθους 1μm έως 8μm, βρίσκεται στο διαγνωστικό εύρος των υπερήχων.

| **Μείγμα** | **Συμπιεστότητα κ (m$^2$/N)** | **Πυκνότητα ρ (kg/m$^3$)** |
|---|---|---|
| Αέρας (80% $N_2$) | $7.05 \times 10^{-6}$ | 1.29 (273K) |
| $C_4F_{10}$ | $7.05 \times 10^{-6}$ | 10.62 (273K) |
| $SF_6$ | $7.05 \times 10^{-6}$ | 6.52 (293K) |
| Νερό | $4.6 \times 10^{-10}$ | 1000 (273K) |

**Πίνακας 1.3 :** Συμπιεστότητες και πυκνότητες για νερό και τρία αέρια των μικροφυσαλίδων που χρησιμοποιούνται εκτενώς (Πηγή: Shung,1992)

## 1.12 Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν αρκετές μελέτες πάνω στις μικροφυσαλίδες τύπου Contrast Agent, όταν αυτές υπόκεινται σε γραμμικές διαταραχές. Το πιο διαδεδομένο μοντέλο είναι αυτό των De Jong et al [23] που βασίζεται στην τροποποιημένη διαφορική εξίσωση Rayleigh, Plesset, Noltingk, Neppiras and Poritsky (RPNNP). Στο μοντέλο αυτό χρησιμοποιείται η καταστατική εξίσωση Kelvin - Voigt για τη συσχέτιση των τάσεων με τις παραμορφώσεις της μεμβράνης, το πάχος της μεμβράνης θεωρείται αμελητέο και οι όροι που αναφέρονται στην ιξώδη και ακουστική σκέδαση της συνολικής ενέργειας μοντελοποιούνται βάση των αποτελεσμάτων της γραμμικής ανάλυσης για ταλαντώσεις ελεύθερης φυσαλίδας [24]. Έτσι λοιπόν ισχύει:

$$\rho R\ddot{R} + \frac{3}{2}\rho\dot{R}^2 = P_{g0}\left(\frac{R_0}{R}\right)^{3\gamma} + P_v - P_{st} - \frac{2\sigma}{R} - 2S_p\left(\frac{1}{R_0} - \frac{1}{R}\right) - \delta_t \omega\rho R\dot{R} - P_{Ac}(t) \qquad (1\text{-}6)$$

όπου R: η ακτίνα της μικροφυσαλίδας σε τυχαία χρονική στιγμή t, ρ: η πυκνότητα του εξωτερικού ρευστού, $R_0$: η ακτίνα της φυσαλίδας στην κατάσταση ισορροπίας, $P_{g0}$: η πίεση του αερίου μέσα στη μικροφυσαλίδα στην κατάσταση ισορροπίας, γ: η πολυτροπική σταθερά του αερίου, $P_v$: η τάση των ατμών, $P_{st}$: η στατική πίεση του περιβάλλοντος ρευστού, σ: ο συντελεστής επιφανειακής τάσης, $P_{Ac}$: η διαταραχή της πίεσης του περιβάλλοντος ρευστού, $S_p$: η παράμετρος που αφορά την ελαστικότητα της μεμβράνης και $\delta_t$: ο συνολικός συντελεστής απόσβεσης που δίνεται από τη σχέση:

$$\delta_t = \delta_{rad} + \delta_{vis} + \delta_{th} + \delta_f \qquad (1\text{-}7)$$

και οφείλεται στη συμπιεστότητα $\delta_{rad}$, στο ιξώδες $\delta_{vis}$ και στην αντίσταση στην μεταφορά θερμότητας $\delta_{th}$ του εξωτερικού ρευστού αλλά και στο ιξώδες της μεμβράνης $\delta_f$. Το τελευταίο μπορεί να εκφραστεί από τη σχέση:

$$\delta_f = \frac{S_f}{m\omega} \qquad (1\text{-}8)$$

όπου $S_f$: η παράμετρος που χαρακτηρίζει το ιξώδες της μεμβράνης, ω: η γωνιακή συχνότητα της εξωτερικής διέγερσης και $m = 4\pi R^3\rho$: η μάζα του συστήματος φυσαλίδας – ρευστού. Το μοντέλο αυτό ουσιαστικά έχει προκύψει από αυτό του Church [25], θεωρώντας αμελητέο το πάχος της μεμβράνης.

Πρόσφατα, οι Khismatullin & Nadim [26] έλαβαν υπόψη τους το ιξώδες και τη συμπιεστότητα του ρευστού, καθώς και την ελαστικότητα και το ιξώδες της μεμβράνης. Για γραμμικές διαταραχές και θεωρώντας πεπερασμένο το πάχος της μεμβράνης, υπολόγισαν τις συχνότητες συντονισμού και τους συντελεστές απόσβεσης. Ο συντονισμός επέρχεται σε υψηλότερες συχνότητες διαταραχών σε σχέση με τις ελεύθερες φυσαλίδες, για δεδομένο μέγεθος, λόγω της ελαστικότητας της μεμβράνης. Παράλληλα, οι παραπάνω ερευνητές έδειξαν την σημασία του ιξώδους της μεμβράνης στην δυναμική συμπεριφορά των contrast agents μια και αυτό είναι πολύ μεγαλύτερο σε σχέση με το ιξώδες του περιβάλλοντος ρευστού.

Οι De Jong et al. μελέτησαν αριθμητικά την επίδραση της μη γραμμικότητας της διαταραχής στη συνεισφορά των υψηλότερων αρμονικών στο φάσμα συχνοτήτων. Έτσι έδειξαν ότι οι υψηλότερες αρμονικές είναι αρκετά αδύναμες στις μικροφυσαλίδες σε αντίθεση με τις ελεύθερες φυσαλίδες, πλην όμως καθίστανται σημαντικές καθώς αυξάνεται το πλάτος της ακουστικής διαταραχής.

Το μοντέλο των Marmottant et al [27] χρησιμοποιεί την εξίσωση Rayleigh – Plesset για την περιγραφή της δυναμικής συμπεριφοράς της φυσαλίδας:

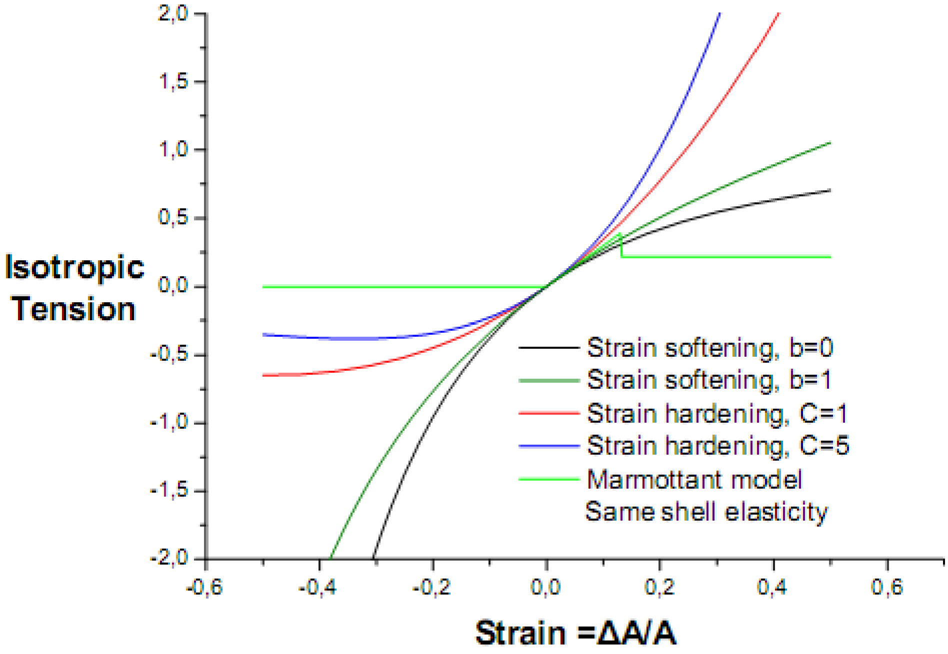
$$\rho_l\left(R\ddot{R}+\frac{3}{2}\dot{R}^2\right)=\left[P_0+\frac{2\sigma\left(R_0\right)}{R_0}\right]\cdot\left(\frac{R}{R_0}\right)^{-3\kappa}\cdot\left(1-\frac{3\kappa}{c}\dot{R}\right)-P_0-\frac{2\sigma\left(R\right)}{R}-\frac{4\mu\dot{R}}{R}-\frac{4\kappa_s\dot{R}}{R^2}-P_{ac}\left(t\right) \quad (1\text{-}9)$$

όπου, $P_0$: η πίεση του περιβάλλοντος ρευστού, κ: η πολυτροπική σταθερά του αερίου, c: η ταχύτητα του ήχου στο ρευστό, μ: το ιξώδες του περιβάλλοντος ρευστού, $\kappa_s$ : το επιφανειακό ιξώδες και σ(R): η επιφανειακή τάση συναρτήσει της ακτίνας της μικροφυσαλίδας. Στο μοντέλο αυτό η επιφανειακή τάση περιγράφεται από τη συνάρτηση πολλαπλού τύπου:

$$\sigma\left(R\right)=\begin{cases} 0 & \gamma\iota\alpha\;\; R\le R_{buckling} \\ \chi\left(\dfrac{R^2}{R_{buckling}^2}-1\right) & \gamma\iota\alpha\;\; R_{buckling}\le R\le R_{break-up} \\ \sigma_{water} & \gamma\iota\alpha\;\; R\le R_{ruptured} \end{cases} \quad (1\text{-}10)$$

όπου, χ: το μέτρο ελαστικότητας της μεμβράνης, $\sigma_{water}$: η επιφανειακή τάση του νερού, $R_{buckling}$: η ακτίνα της μικροφυσαλίδας στην οποία κάμπτεται η μεμβράνη της, $R_{break-up}$: η ακτίνα της μικροφυσαλίδας στην οποία διαρρηγνύεται η μεμβράνη της, $R_{ruptured}$: η ακτίνα της μικροφυσαλίδας στην οποία η επιφανειακή τάση της μικροφυσαλίδας γίνεται ίση με εκείνης του νερού (πλέον ελεύθερη φυσαλίδα). Από τη συνάρτηση σ(R) παρατηρούμε ότι το μοντέλο αυτό δεν επιτρέπει καμία αντοχή σε συμπίεση και αποκλείει αρνητικές επιφανειακές τάσεις.

Οι Tsigklifis & Pelekasis (2008) [28] μελέτησαν την επίδραση της μη γραμμικότητας του καταστατικού νόμου που περιγράφει τις εγγενείς ελαστικές τάσεις. Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται σε αντιπαραβολή με τις ιξωδοελαστικές τάσεις λόγω σύστασης του υλικού, λιπιδίου συνήθως, που αποτελεί το ελαστικό περίβλημα. Χρησιμοποιήθηκαν οι καταστατικοί νόμοι Mooney-Rivlin και Skalak, που περιγράφουν μεμβράνες που μαλακώνουν (strain softening) ή σκληραίνουν (strain hardening), αντίστοιχα, με την επιβολή τάσεων, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.




**Σχήμα 1.1 :** Διάγραμμα τάσεων παραμορφώσεων για τους νόμους Mooney – Rivlin (για b=0 και b=1), Skalak (για C=1 και C=5), μοντέλο Marmottant.

Έτσι βρέθηκε ότι οι πρώτες μειώνουν τη συχνότητα συντονισμού, ενώ οι δεύτερες την αυξάνουν, γεγονός που έχει επίδραση στην ισχύ του επανασκεδαζόμενου σήματος σε υψηλές ακουστικές διαταραχές. Παράλληλα πιστοποιήθηκε η ύπαρξη πλούσιου φάσματος αρμονικών στην περίπτωση των strain softening μεμβρανών. Πιο συγκεκριμένα, το επανασκεδαζόμενο σήμα μιας μικροφυσαλίδας που ταλαντώνεται μη γραμμικά περιέχει όχι μόνο τη βασική συχνότητα (συχνότητα εξωτερικής διαταραχής), αλλά και αρμονικές συχνότητες διπλάσιες της βασικής (2η αρμονική), τριπλάσιες (3η αρμονική), τετραπλάσιες (4η αρμονική), κλπ. Τα μοντέλα αυτά επιτρέπουν τη συμπίεση της μικροφυσαλίδας σε σχέση με την ακτίνα ισορροπίας. Οι μικροφυσαλίδες ταλαντώνονται περίπου γραμμικά για χαμηλά πλάτη ακουστικών διαταραχών (μέχρι 20 kPa) και παρουσιάζουν γραμμική ακτινική απόκριση. Για μεγάλα πλάτη (άνω των 100 kPa), οι μικροφυσαλίδες ταλαντώνονται μη γραμμικά και παρουσιάζουν μη γραμμική απόκριση. Για μη γραμμικό καταστατικό νόμο που αποκλίνει από τον νόμο του Hook, η μη γραμμικότητα συνίσταται στο ότι συμπιέζονται περισσότερο από ό,τι διαστέλλονται, ή το ανάποδο, παρουσιάζοντας μια ασυμμετρία στην ταλάντωσή τους, καθώς επίσης και αλλαγές στο σχήμα και τις διαστάσεις τους. Αυτή η συμπεριφορά αποκαλείται «compression / expansion only» και αποδεικνύεται ωφέλιμη σε εφαρμογές υπερήχων, διότι βοηθά στη διάκριση των μικροφυσαλίδων από τους ζωντανούς ιστούς [28]. Σχετικά με τα μοντέλα αυτού του είδους δίδονται περισσότερες λεπτομέρειες στο επόμενο κεφάλαιο.

Στην μελέτη των Marmottant et al [27] έγινε προσπάθεια να εξηγηθεί η «compression – only» συμπεριφορά των μικροφυσαλίδων τύπου Contrast Agent (οι συγκεκριμένες έχουν κέλυφος από φωσφολιπίδιο). Το μοντέλο αυτό δίνει τέτοια συμπεριφορά, όμως αποτυγχάνει στο αρμονικό περιεχόμενο της απόκρισης της μικροφυσαλίδας. Δηλαδή, δε δίνει μεγάλα πλάτη αρμονικών σε σχέση με τη βασική συχνότητα [Paul et al ] [29]. Επίσης, στη μελέτη αυτή αναφέρθηκε και το φαινόμενο της κόπωσης (γήρανσης) της μικροφυσαλίδας. Καθώς αυτή ταλαντώνεται, γίνεται παράλληλη διάχυση του εσωτερικού αερίου της στο περιβάλλον ρευστό, με αποτέλεσμα να «ξεφουσκώνει». Συνεπώς, η μεμβράνη της μικροφυσαλίδας κάμπτεται (buckling).

Από τη μελέτη των Emmer et al. [30] παρατηρήθηκε ότι η ακουστική πίεση πρέπει να αυξηθεί πάνω από ένα όριο (threshold) για να αρχίσει η απόκριση της μικροφυσαλίδας να αυξάνεται γραμμικά με την αύξηση του πλάτους της διαταραχής. Επιπλέον, φάνηκε ότι μικροφυσαλίδες με διάμετρο μικρότερη των 5 μm εμφανίζουν τέτοια συμπεριφορά (threshold behavior), ενώ μεγαλύτερες όχι. Το όριο αυτό (threshold) είναι αντιστρόφως ανάλογο της ακτίνας της μικροφυσαλίδας και συνεπώς, χρειάζεται σχετικά μεγαλύτερη δύναμη για την έναρξη της ταλάντωσης μικρών φυσαλίδων. Πιθανή εξήγηση για το φαινόμενο αυτό είναι ότι οι μηχανικές ιδιότητες του φωσφολιπιδιακού κελύφους εξαρτώνται από το μέγεθος της μικροφυσαλίδας, επηρεάζοντας τη γενικότερη συμπεριφορά της στις ακουστικές διαταραχές και πιο συγκεκριμένα τη συχνότητα συντονισμού [28].

Στην μελέτη των Dollet et al. [31] παρατηρήθηκαν αξονοσυμμετρικές ταλαντώσεις των μικροφυσαλίδων με άξονα συμμετρίας τη διεύθυνση μετάδοσης του ακουστικού κύματος. Σε κάποιες περιπτώσεις, το σχήμα των μικροφυσαλίδων εμφανίζει ξεκάθαρους σχηματισμούς της επιφάνειας (surface modes), οι οποίοι χαρακτηρίζονται από ομαλούς κυματισμούς της μεμβράνης, των οποίων ο χαρακτηριστικός αριθμός καλείται «mode number». Σε άλλες περιπτώσεις, οι μικροφυσαλίδες εμφανίζουν πιο ασυνήθιστα σχήματα που αποτελούνται από συνδυασμό διαφορετικών «surface modes». Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ ακτινικών και μη σφαιρικών ταλαντώσεων. Ενώ οι ακτινικές ταλαντώσεις ισχυροποιούνται στη βασική συχνότητα (συχνότητα ακουστικής διαταραχής), οι μη σφαιρικές ταλαντώσεις στη μισή συχνότητα. Οι «surface modes» εμφανίζονται μετά από λίγες περιόδους ακτινικών ταλαντώσεων και συνεχίζουν να ενισχύονται μέχρι το πέρας της ακουστικής διαταραχής. Τέλος, παρατηρήθηκε απώλεια του εσωτερικού αερίου κατά τη διάρκεια του «βομβαρδισμού» της μικροφυσαλίδας από το ακουστικό κύμα, οδηγώντας σε αργό «ξεφούσκωμα» της. Στη φάση αυτή η μικροφυσαλίδα παίρνει ένα αρκετά παραμορφωμένο σχήμα. Η συμπεριφορά αυτή μπορεί να συσχετιστεί με τη δημιουργία ελαττωμάτων στην επιφάνεια της μεμβράνης, μέσω των οποίων διαφεύγει αέριο. Πρόσφατα, οι Tsiglifis & Pelekasis [32] έκαναν ανάλυση ευστάθειας των σφαιροσυμμετρικών ταλαντώσεων μικροφυσαλίδας όπου έδειξαν το ενδεχόμενο υποαρμονικού συντονισμού μικροφυσαλίδων με αποτέλεσμα την εμφάνιση ταλαντώσεων σχήματος.

Στη μελέτη των Borden & Longo [33] έγινε αναφορά στη διάχυση του εσωτερικού αερίου της μικροφυσαλίδας στο περιβάλλον ρευστό και στους τρόπους αντιμετώπισής της. Αυξάνοντας το υδρόφοβο κομμάτι της μεμβράνης του λιπιδίου, εμποδίζεται η διαφυγή του αερίου κάνοντας τη μικροφυσαλίδα πιο σταθερή και με μεγαλύτερη διάρκεια ζωής. Επίσης, κατέγραψαν πειραματικά τρισδιάστατες παραμορφώσεις της μεμβράνης της μικροφυσαλίδας εξαιτίας της διάχυσης του εσωτερικού αερίου. Δηλαδή, δεν υπήρξε κάποιου είδους συμμετρία στις παραμορφώσεις λόγω της απουσίας του στάσιμου ακουστικού κύματος.

Στη μελέτη των Apfel et al. [34] γίνεται αναφορά στον όρο «surfactant» για ταλαντώσεις σταγόνων. Οι επιφανειοδραστικές ουσίες (surfactants) είναι ενώσεις οι οποίες ελαττώνουν την επιφανειακή τάση υγρών, τη διεπιφανειακή τάση μεταξύ δύο υγρών ή μεταξύ υγρού και στερεού. Η συγκέντρωση αυτών των ουσιών στην επιφάνεια της μεμβράνης μπορούν να αλλάξουν τις ροϊκές της ιδιότητες. Η επιφάνεια της μεμβράνης μπορεί να θεωρηθεί ως δισδιάστατο ρευστό. Για ισότροπο σύστημα, το μοντέλο του Voigt δίνει τις τάσεις στην επιφάνεια της μεμβράνης:

$$\Pi = \gamma \, \mathrm{I}_s + \sum_{i=d,s} \left( \in_i S_i + \mu_i \dot{S}_i \right) \tag{1-11}$$

όπου, $S_i$: ο τανυστής παραμορφώσεων της επιφάνειας της μεμβράνης τύπου i (d για διαστολή, s για διάτμηση), $\dot{S}_i$: η παράγωγος του τανυστή παραμορφώσεων, $\in_i$ και $\mu_i$: συντελεστές που εκφράζουν την εγγενή ιξωδοελαστικότητα της μεμβράνης, γ: η επιφανειακή τάση.

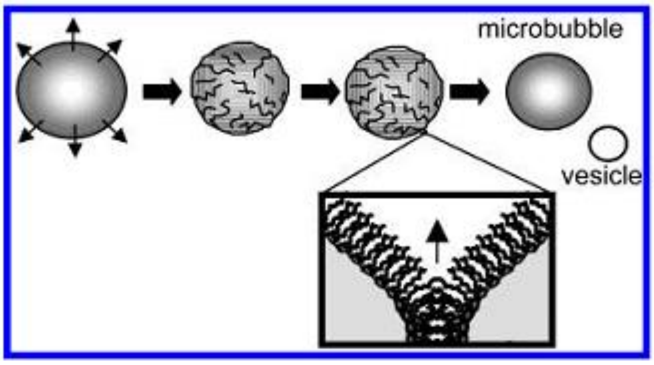
Η επιφανειακή τάση γ είναι συνάρτηση της συγκέντρωσης της ουσίας «surfactant» Γ. Με προσέγγιση 1ης τάξης έχουμε:

$$\gamma = \gamma_{eq} - E\left(\frac{\partial \Gamma}{\Gamma \partial S_d} S_d + \frac{\partial \Gamma}{\Gamma \partial \dot{S}_d} \dot{S}_d\right) = \gamma_0 + \in_c S_d + \mu_c \dot{S}_d \qquad (1\text{-}12)$$

όπου, $\gamma_{eq}$: η επιφανειακή τάση στη κατάσταση ισορροπίας, $E = -\frac{\Gamma \partial \gamma}{\partial \Gamma}$: ελαστικότητα Gibbs, $\in_c$ και $\mu_c$: η ελαστικότητα και το ιξώδες της επιφάνειας, αντίστοιχα, όπως προκύπτουν λόγω μεταβολών στην σύσταση της μονοστοιβάδας.

Εάν η συγκέντρωση του «surfactant» είναι αρκετά μικρή, οι κύριες ιδιότητες της διεπιφάνειας, όπως η επιφανειακή τάση γ και το διατμητικό ιξώδες μ, μπορούν να θεωρηθούν σχεδόν ίδιες με εκείνες του καθαρού διαλύτη. Επιπλέον, η επίδραση της εγγενούς ελαστικότητας $\in_i$ της επιφάνειας είναι περισσότερο ή λιγότερο σημαντική, σε σχέση με την ελαστικότητα $\in_c$, ανάλογα με τη φάση της μονοστοιβάδας, monolayer, που αποτελεί το κέλυφος. Στις συνθήκες που χρησιμοποιούνται οι μικροφυσαλίδες τύπου contrast agent, το κέλυφος είναι σε μορφή συμπυκνωμένου στερεού (condensed solid) με αποτέλεσμα η επιφανειακή τάση, γ και κατά συνέπεια η ιξωδοελαστικότητα λόγω μεταβολών της σύστασης του κελύφους, να είναι αμελητέα και το κέλυφος να συμπεριφέρεται σαν ιξωδοελαστικό στερεό [33]. Πιο συγκεκριμένα, πειράματα [33] με την διάταξη Langmuir – Trough δίνουν την επιφανειακή πίεση $\pi = \gamma_0 - \gamma$ σαν συνάρτηση της επιφάνειας που καταλαμβάνει κάθε ένα από τα μόρια λιπιδίων που αποτελούν την διεπιφάνεια. Επίσης, δίνουν ένα σημείο αλλαγής φάσης μεταξύ της «liquid condensed» και της «solid condensed» φάσης, ενώ από τις φυσικές ιδιότητες των λιπιδίων που σχηματίζουν το κέλυφος αρκετών «contrast agents» προκύπτει ότι στις συνθήκες χρήσης τους, σε περιβάλλον υπερήχων, είναι σε στερεά μορφή. Ο όρος $\gamma_0$ είναι η επιφανειακή τάση του υποστρώματος (νερό συνήθως), ενώ γ η επιφανειακή τάση της μονοστοιβάδας. Όταν η τελευταία είναι σε στερεά μορφή $\gamma \approx 0$, το ισοζύγιο τάσεων στην διεπιφάνεια καθορίζεται από τις ελαστικές τάσεις [33]. Πολλά πειράματα έδειξαν ότι το διατμητικό ιξώδες $\mu_s$ της επιφάνειας είναι πολύ μικρότερο από το διασταλτικό ιξώδες $\mu_d$. Για το λόγο αυτό το $\mu_s$ θεωρείται μηδέν.

Τέλος, στο παρακάτω σχήμα απεικονίζεται ο μηχανισμός απόρριψης λιπιδίων της μεμβράνης.




**Σχήμα 1.2 :** Απεικόνιση του μηχανισμού απόρριψης λιπιδίων της μεμβράνης.

Οι Borden & Longo [33] πρότειναν ένα μηχανισμό απόρριψης πλεοναζόντων λιπιδίων κατά τη διάρκεια της διάχυσης του εσωτερικού αερίου της μικροφυσαλίδας στο περιβάλλον ρευστό. Πιο συγκεκριμένα, η μικροφυσαλίδα αρχικά είναι σφαιρική με το κέλυφος να σχηματίζει ένα σφιχτό περίβλημα γύρω από το αέριο που εσωκλείει. Το αέριο διαχέεται στο περιβάλλον ρευστό, με αποτέλεσμα η μικροφυσαλίδα να «ξεφουσκώνει». Το κέλυφος συμπιέζεται και αναγκαστικά παραμορφώνεται δημιουργώντας πτυχώσεις στην επιφάνειά του. Κατά την δημιουργία των πτυχώσεων, τα υδρόφοβα κομμάτια του κελύφους ενώνονται με ισχυρές ελκτικές δυνάμεις, προκαλώντας το φαινόμενο «zippering». Δηλαδή, τα δύο υδρόφοβα κομμάτια ενώνονται όπως το φερμουάρ στα ρούχα. Μετά την ένωση, το πλεονάζον λιπίδιο αποβάλλεται αυτόματα από το κέλυφος της μικροφυσαλίδας, η οποία ανακτά και πάλι τη σφαιρικότητά της. Ο κύκλος αυτός επαναλαμβάνεται καθ' όλη τη διάρκεια της διάχυσης του αερίου στο περιβάλλον ρευστό.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία γίνεται συγκριτική μελέτη των καταστατικών νόμων του κελύφους (μεμβράνης) των μικροφυσαλίδων τύπου Contrast Agent, αναφορικά με την πειραματικά καταγεγραμμένη συμπεριφορά τους, σε περιβάλλον ακουστικών διαταραχών. Παρουσιάζεται ένα νέο δοκιμαστικό μοντέλο καταστατικού νόμου, το οποίο λαμβάνει υπ' όψιν του την ιξωδοελαστικότητα του κελύφους, το φαινόμενο «shear thinning» και υποθέτει το υλικό της μεμβράνης ως υλικό Bingham. «Shear thinning» λέγεται το φαινόμενο κατά το οποίο ελαττώνεται το ιξώδες της μεμβράνης, καθώς αυξάνεται η τιμή της διατμητικής τάσης.

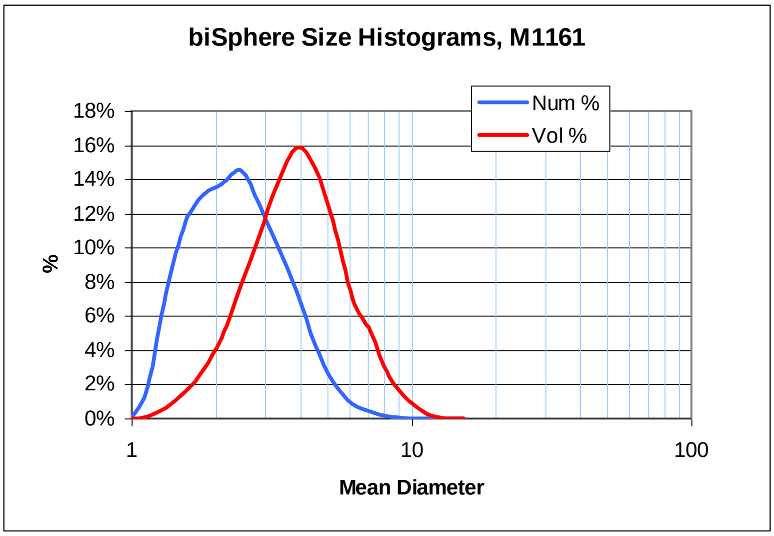
## 1.13 Ανάγκη για μεγάλο πληθυσμό φυσαλίδων

Στα πειράματα με διαλύματα φυσαλίδων, όπως είναι φυσικό, δεν έχουμε φυσαλίδες του ίδιου μεγέθους οπότε χρειάζεται να πάρουμε μια κατανομή φυσαλίδων, όπως αυτήν που φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα:

| | Numeric | Volumetric |
|---|---|---|
| **Mean dia** | 2.57 | 4.16 |
| **Peak dia** | 2.4 | 3.95 |
| **span** | 1.08 | 1.065 |

| Mean rad | Mean dia | Num % | Vol % |
|---|---|---|---|
| 0.4215 | 0.843 | 0.00% | 0.00% |
| 0.491 | 0.982 | 0.00% | 0.00% |
| 0.5725 | 1.15 | 1.90% | 0.10% |
| 0.6665 | 1.33 | 7.38% | 0.63% |
| 0.7765 | 1.55 | 11.48% | 1.58% |
| 0.905 | 1.81 | 13.10% | 2.85% |
| 1.054 | 2.11 | 13.75% | 4.73% |
| 1.228 | 2.46 | 14.50% | 7.83% |
| 1.431 | 2.86 | 12.53% | 10.68% |
| 1.667 | 3.33 | 10.15% | 13.73% |
| 1.942 | 3.88 | 7.40% | 15.85% |
| 2.2625 | 4.53 | 4.33% | 14.68% |
| 2.6355 | 5.27 | 2.15% | 11.53% |
| 3.0705 | 6.14 | 0.85% | 7.05% |
| 3.577 | 7.15 | 0.38% | 5.05% |
| 4.1675 | 8.34 | 0.10% | 2.48% |
| 4.855 | 9.71 | 0.00% | 1.05% |
| 5.656 | 11.3 | 0.00% | 0.28% |
| 6.589 | 13.2 | 0.00% | 0.00% |
| 7.6765 | 15.4 | 0.00% | 0.00% |

**Πίνακας 1.4:** Συγκέντρωση φυσαλίδων κατά αριθμό (num%) και κατά όγκο (vol%) συναρτήσει των μέσων διαμέτρων τους (mean dia).




**Σχήμα 1.3:** Κατανομή φυσαλίδων κατά αριθμό (num%) και κατά όγκο (vol%) συναρτήσει των μέσων διαμέτρων τους (mean dia).

Στο διάγραμμα φαίνεται η κατά αριθμό (μπλε καμπύλη) και κατά όγκο (κόκκινη καμπύλη) συγκέντρωση των φυσαλίδων συναρτήσει των διαμέτρων τους. Η κατανομή βρίσκεται πειραματικά. (Πηγή: V. Sboros). Γενικά, η σκεδαζόμενη πίεση από την φυσαλίδα εξαρτάται από το μέγεθος της. Οι μεγάλες φυσαλίδες στέλνουν πιο μεγάλη σκεδαζόμενη πίεση σε σχέση με τις μικρές, λόγω μεγαλύτερης μεταβολής όγκου. Επιπλέον, έχουν μεγαλύτερο φάσμα αρμονικών σκεδαζόμενης πίεσης και μικρότερη συχνότητα συντονισμού. Σαν συνέχεια των παραπάνω για να βρούμε την συνολική σκεδαζόμενη πίεση από το σύνολο των φυσαλίδων πολλαπλασιάζουμε το ποσοστό της κάθε ακτίνας με το δικό της φάσμα σκεδαζόμενης πίεσης και τα προσθέτουμε (η κάθε αρμονική προστίθεται για την κάθε ακτίνα).

# Κεφάλαιο 2: Μοντελοποίηση της Μικροφυσαλίδας

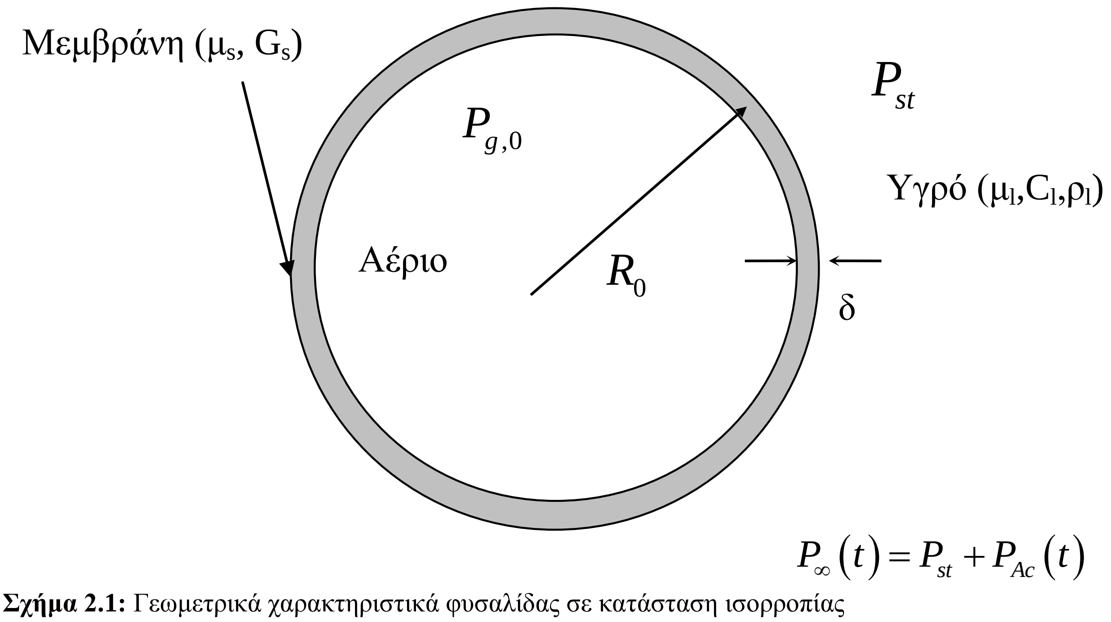
Στο παρόν κεφάλαιο θα γίνει η ανάλυση του προβλήματος που αφορά τις σφαιροσυμμετρικές ταλαντώσεις της μικροφυσαλίδας, όταν η ελαστική μεμβράνη που την περιβάλλει, περιγράφεται από τους καταστατικούς νόμους Mooney – Rivlin για υλικά strain-softening, Skalak για υλικά strain-hardening, Marmottant που δεν επιτρέπει αρνητικές επιφανειακές τάσεις και τέλος από ένα δοκιμαστικό μοντέλο καταστατικού νόμου, το οποίο επιτρέπει αρνητικές επιφανειακές τάσεις. Παρουσιάζονται λοιπόν οι περιορισμοί, οι παραδοχές και οι εξισώσεις που περιγράφουν το πρόβλημα.

## 2.1 Θεωρητική Ανάλυση – Μοντελοποίηση Μεμβράνης

Θεωρούμε αρχικά ότι μικροφυσαλίδα (Contrast Agent), εξωτερικής ακτίνας $R_0$, βρίσκεται σε ισορροπία μέσα σε νευτωνικό ρευστό πυκνότητας $\rho_l$, δυναμικού ιξώδους $\mu_l$ και στατικής πίεσης $P_{st}$ (Σχήμα 2.1). Το ιξωδοελαστικό υλικό της μεμβράνης θεωρείται ότι είναι ασυμπίεστο με μέτρο διάτμησης $G_s$ και έχει συμπεριφορά νευτωνικού ρευστού με δυναμικό ιξώδες $\mu_s$. Έστω ότι $R_{eq}$ είναι η εξωτερική ακτίνα της μικροφυσαλίδας, όταν δεν υπάρχουν παραμένουσες τάσεις στην μεμβράνη. Θα θεωρήσουμε ότι στην κατάσταση ισορροπίας υπάρχουν παραμένουσες τάσεις και ότι $u\big|_{r=R_0}$ είναι οι αντίστοιχες μετατοπίσεις που προκαλούν τις τάσεις αυτές. Τότε θα ισχύει:

$$R_{eq} = R_0 - u\big|_{r=R_0} \tag{2-1}$$

Στο εσωτερικό της μικροφυσαλίδας υπάρχει ιδανικό αέριο σε πίεση ισορροπίας $P_{g,0}$, οι μεταβολές της οποίας θεωρούνται ότι γίνονται ομοιόμορφα και ακαριαία σε όλο το αέριο.




**Σχήμα 2.1:** Γεωμετρικά χαρακτηριστικά φυσαλίδας σε κατάσταση ισορροπίας

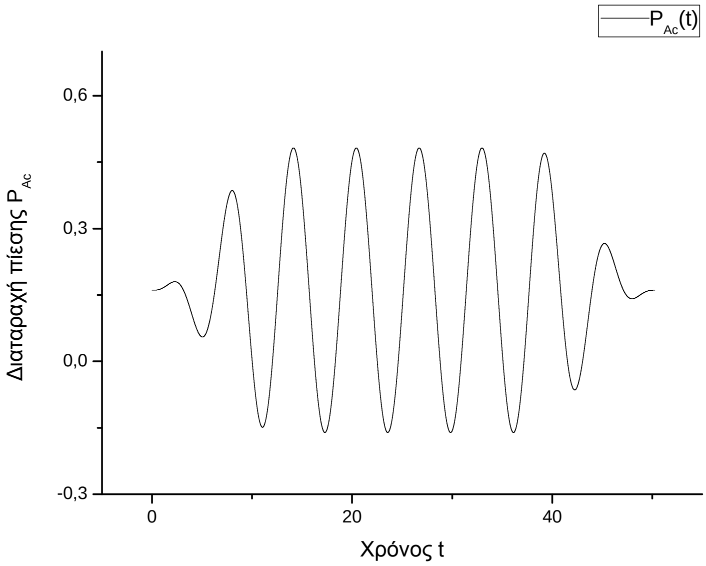
Όταν διαταραχθεί η πίεση στο άπειρο τη χρονική στιγμή t = 0 :

$$P_\infty(t) = P_{st} + P_{Ac}(t) \tag{2-2}$$

η φυσαλίδα αρχίζει να ταλαντώνεται και να εκπέμπει σκεδαζόμενο κύμα πίεσης στο οποίο περιέχονται, εν γένει, διάφορες συχνότητες. Η ένταση (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) του επιστρεφόμενου κύματος από τη μικροφυσαλίδα μπορεί να ποσοτικοποιηθεί από την παρακάτω σχέση [32]:

$$\sigma_{Sc} = 4\pi \frac{\int_0^{t_f} r^2 P_{Sc}^2(r,t)\,dt}{\int_0^{t_f} P_{Ac}^2\,dt} \tag{2-3}$$

όπου: $P_{Ac}(t)$: η διαταραχή της πίεσης στο άπειρο. Μια χαρακτηριστική γραφική παράσταση ενός κύματος πίεσης από εξωτερική διαταραχή ημιτονοειδούς μορφής έχει ως εξής:




**Σχήμα 2.2 :** Χαρακτηριστική καμπύλη κύματος πίεσης στο χρόνο από εξωτερική διαταραχή ημιτονοειδούς μορφής

και $P_{Sc}(r,t) = P_l(r,t) - P_{st} - P_{Ac}(t)$: η σκεδαζόμενη πίεση μέσα στο περιβάλλον υγρό και σε απόσταση $r$ από το κέντρο της μικροφυσαλίδας. Η ένταση αυτή, $\sigma_{Sc}$, καθορίζει ουσιαστικά το πόσο δυνατό είναι το σήμα που επιστρέφει η φυσαλίδα.

Προκειμένου να ταυτοποιηθούν οι διάφορες συχνότητες που εμπεριέχονται στο σήμα που εκπέμπει η μικροφυσαλίδα ορίζεται το παρακάτω μέγεθος [23]:

$$\sigma_{Sc,n} = 4\pi \frac{\int_0^{t_f} r^2 P_{Sc,n}^2 dt}{\int_0^{t_f} P_{Ac}^2 dt} \tag{2-4}$$

όπου: $P_{Sc,n}$ : το πλάτος της ν-οστής αρμονικής της πίεσης, σε απόσταση $r$ από το κέντρο της μικροφυσαλίδας. Ουσιαστικά, το μέγεθος αυτό δείχνει ξεχωριστά την συμμετοχή της κάθε αρμονικής στο συνολικό σήμα. Για ευκολία, η σκεδαζόμενη πίεση υπολογίζεται επάνω στην επιφάνεια της μικροφυσαλίδας.

Η ταχύτητα διάδοσης της διαταραχής είναι πεπερασμένη και έστω $C_l$, επειδή το ρευστό θεωρείται πως έχει συμπιεστότητα μακριά από τη μικροφυσαλίδα, ενώ η ροή κοντά στη μικροφυσαλίδα θεωρείται ασυμπίεστη. Για να ισχύει η παραπάνω υπόθεση το μήκος κύματος της διαταραχής θα πρέπει να είναι αρκετά μεγαλύτερο από την ακτίνα της μικροφυσαλίδας. Στο πλαίσιο αυτό η μη γραμμική διαφορική εξίσωση για σφαιρική ταλάντωση μικροφυσαλίδας μέσα σε συμπιεστό ρευστό, όπως περιγράφεται από τους Keller – Miksis [36], ισχύει στην παρούσα εργασία και δίνεται από τον τύπο:

$$\left(1-\frac{\dot{R}}{C_l}\right)R\ddot{R}+\left(\frac{3}{2}-\frac{\dot{R}}{2C_l}\right)\dot{R}^2=\frac{1}{\rho_l}\left(1+\frac{\dot{R}}{C_l}\right)\left(P_l\big|_R-P_{st}-P_{Ac}\right)+\frac{R}{\rho_l C_l}\frac{d}{dt}\left(P_l\big|_{r=R}-P_{Ac}\right) \tag{2-5}$$

όπου: R: η ακτίνα της μικροφυσαλίδας την τυχαία χρονική στιγμή t, $\dot{R}=\frac{dR(t)}{dt}$, $\ddot{R}=\frac{d^2R(t)}{dt^2}$ και $P_l\big|_{r=R}$: η πίεση του εξωτερικού ρευστού υπολογισμένη στη διεπιφάνεια της φυσαλίδας με το υγρό.

Η προσπάθεια μοντελοποίησης της μικροφυσαλίδας, θα ολοκληρωθεί με τη συσχέτιση της $P_l\big|_{r=R}$ με την εσωτερική πίεση του αερίου $P_g$ και τα χαρακτηριστικά της μεμβράνης. Για το σκοπό αυτό, θα θεωρήσουμε ότι η μεμβράνη έχει απειροελάχιστο πάχος δ, υφίσταται μόνο ακτινικές μετατοπίσεις και ότι έχει συμπεριφορά ιξωδοελαστικού ρευστού που περιγράφεται από ένα εκ των τεσσάρων μη γραμμικών καταστατικών νόμων τάσεων – παραμορφώσεων, δηλαδή είτε από το μοντέλο Mooney – Rivlin, είτε από το μοντέλο Skalak, είτε από το μοντέλο Marmottant ή από το δοκιμαστικό μοντέλο που εφαρμόζεται στη παρούσα εργασία. Πιο πολλές λεπτομέρειες για την σημασία των νόμων Mooney – Rivlin και Skalak δίδονται στην εργασία των Barthes – Biesel et al., J. Fluid Mech. (2002) [37], ενώ για το μοντέλο Marmottant στην εργασία των Marmottant et al. (2005) [27].

**Μη γραμμικός καταστατικός νόμος των ελαστικών τάσεων**

Το ισοζύγιο ορθών τάσεων στη διεπιφάνεια αερίου – μεμβράνης και μεμβράνης – εξωτερικού ρευστού για δεδομένο καταστατικό νόμο δίνεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$P_g = P_l\Big|_{r=R} + \frac{2\sigma}{R} - X_{rr}^{(l)}\Big|_{r=R} + F_{rr} \tag{2-6}$$

όπου: $F_{rr}$: συμβολίζει τις τάσεις που αναπτύσσονται πάνω στην μεμβράνη λόγω της ιξωδοελαστικής της συμπεριφοράς,

$$X_{rr}^{(l)}\Big|_{r=R} = \frac{4\mu_l}{3}\left[\frac{\partial^2\Phi}{\partial r^2}\Big|_{r=R} - \frac{\left.\frac{\partial\Phi}{\partial r}\right|_{r=R}}{R}\right] \tag{2-7}$$

η συνιστώσα του τανυστή των ιξωδών τάσεων του εξωτερικού υγρού, υπολογισμένη πάνω στην μεμβράνη (r=R) και $\Phi(r,t)$ το δυναμικό ταχύτητας του υγρού.

Ο καταστατικός νόμος των Mooney – Rivlin δίνεται από την παρακάτω σχέση [38,39]:

$$F_{MR} = 2G_s\frac{\delta}{R}\left[1-\frac{1}{e^6}\right]\left[1+b\left(e^2-1\right)\right] + 4\mu_s 3\delta\frac{1}{eR}\frac{\partial e}{\partial t} \tag{2-8}$$

όπου: $e = \dfrac{R}{R_{eq}-u_r}$: η παραμόρφωση της μεμβράνης λόγω της ακτινικής της μετατόπισης και 0<b<1 μια σταθερά που εξαρτάται από το υλικό της μεμβράνης. Καθώς, η σταθερά b τείνει στη μονάδα, το υλικό «μαλακώνει» για τις ίδιες μετατοπίσεις και ανακτάται το μοντέλο Kelvin – Voigt.

Ο καταστατικός νόμος του Skalak δίνεται από την παρακάτω σχέση [37]:

$$F_{SK} = 2G_s\frac{\delta}{R}\left[\left(1-c\right)e^2 + ce^6 - 1\right] + 4\mu_s 3\delta\frac{1}{eR}\frac{\partial e}{\partial t} \tag{2-9}$$

όπου: $e = \dfrac{R}{R_{eq}-u_r}$: η παραμόρφωση της μεμβράνης λόγω της ακτινικής της μετατόπισης και $0 < c < \infty$ μια σταθερά που εξαρτάται από το υλικό της μεμβράνης (συνήθως $1 \le c \le 10$). Καθώς η σταθερά c μεγαλώνει, οι αναπτυσσόμενες τάσεις στη μεμβράνη, για ίδιες μετατοπίσεις, μεγαλώνουν. Και οι δύο παραπάνω καταστατικοί νόμοι αφορούν την ελαστικότητα της μεμβράνης. Το ιξώδες της τελευταίας, όπως φαίνεται και από τις εξισώσεις (2-6) και (2-7), περιγράφεται με τον ίδιο τρόπο όπως και στον καταστατικό νόμο Kelvin – Voigt που αναφέρεται παρακάτω.

Το μοντέλο Kelvin – Voigt περιγράφει μεμβράνη στην οποία ισχύει γραμμικός καταστατικός νόμος τάσεων – παραμορφώσεων [8] και δίνεται από:

$$\underline{\underline{\mathrm{F_m}}} = 2\left(\mathrm{G_s}\,\underline{\underline{\gamma}} + \mu_s\,\underline{\underline{\dot{\gamma}}}\right) \tag{2-10}$$

όπου

$$\underline{\underline{\gamma}} = \frac{1}{2}\left[\underline{\underline{\nabla u}} + \left(\underline{\underline{\nabla u}}\right)^T\right] \tag{2-11}$$

και

$$\underline{\underline{\dot{\gamma}}} = \frac{1}{2}\left[\underline{\underline{\nabla U}} + \left(\underline{\underline{\nabla U}}\right)^T\right] \tag{2-12}$$

Από τη θεωρία της ιδανικής ροής γύρω από σφαίρα ακτίνας $R(t)$, προκύπτει ότι:

$$\Phi(r,t) = -\frac{\dot{R}R^2}{r} \tag{2-13}$$

Επίσης, σχετικά με τις μετατοπίσεις της ακτίνας, για τυχούσα χρονική στιγμή t ισχύει:

$$u\big|_{r=R} = R(t) - R_{eq} = R(t) - R_0 + u\big|_{r=R_0} \tag{2-14}$$

Για το αέριο θεωρούμε αδιαβατική συμπίεση – εκτόνωση, οπότε θα ισχύει η σχέση:

$$P_g V^{\gamma} = P_{g,0} V_0^{\gamma} \tag{2-15}$$

όπου: $P_{g,0}$, $V_0$ : συμβολίζουν την πίεση και τον όγκο του αερίου σε συνθήκες ισορροπίας και $\gamma = 1.4$: η πολυτροπική σταθερά για αδιαβατική διαδικασία. Στην κατάσταση ισορροπίας ισχύει $\dot{R} = 0,\ P_l\big|_{r=R} = P_{st}$, οπότε για το νόμο Mooney – Rivlin η (2-6) δίνει:

$$P_{g,0} = P_{st} + \frac{2\sigma}{R_0} +$$

$$+2G_s\frac{\delta}{R_0}\left[1 - \left(\frac{R_0 - u_r(t=0)\big|_{r=R_0}}{R_0}\right)^6\right]\left\{1 + b\left[\left(\frac{R_0}{R_0 - u_r(t=0)\big|_{r=R0}}\right)^2 - 1\right]\right\} \tag{2-16}$$

ενώ αντίστοιχα για το νόμο Skalak παίρνουμε:

$$
\begin{aligned}
P_{g,0} &= P_{st} + \frac{2\sigma}{R_0} + \\
&+2G_s \frac{\delta}{R_0}\left[ (1-c)\left( \frac{R_0}{R_0 - u_r(t=0)\big|_{r=R_0}} \right)^2 + c\left( \frac{R_0}{R_0 - u_r(t=0)\big|_{r=R_0}} \right)^6 - 1 \right]
\end{aligned} \tag{2-17}
$$

Συνδυασμός των σχέσεων (2.6) - (2.16) για το νόμο Mooney - Rivlin δίνει:

$$
\begin{aligned}
&P_l\big|_{r=R} = \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\gamma} \cdot \\
&\cdot\left\{ P_{st} + \frac{2\sigma}{R_0} + 2G_s \frac{\delta}{R_0}\left[ 1 - \left( \frac{R_0 - u_r(t=0)\big|_{r=R_0}}{R_0} \right)^6 \right]\left[ 1 + b\left[ \left( \frac{R_0}{R_0 - u_r(t=0)\big|_{r=R_0}} \right)^2 - 1 \right] \right] \right\} \\
&-\frac{2\sigma}{R} - 4\mu_l \frac{\dot{R}}{R} - 4\mu_s 3\delta \frac{\dot{R}}{R^2} - \\
&-2G_s \frac{\delta}{R}\left[ 1 - \left( \frac{R_0 - u_r(t=0)\big|_{r=R_0}}{R} \right)^6 \right]\left[ 1 + b\left[ \left( \frac{R}{R_0 - u_r(t=0)\big|_{r=R0}} \right)^2 - 1 \right] \right]
\end{aligned} \tag{2-18}
$$

ενώ συνδυασμός των σχέσεων (2.6) - (2-17), για το νόμο Skalak αντιστοίχως, δίνει:

$$
\begin{aligned}
&P_l\big|_{r=R} = \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\gamma} \cdot \\
&\cdot\left\{ P_{st} + \frac{2\sigma}{R_0} + 2G_s \frac{\delta}{R_0}\left[ (1-c)\left( \frac{R_0}{R_0 - u_r(t=0)\big|_{r=R_0}} \right)^2 + c\left( \frac{R_0}{R_0 - u_r(t=0)\big|_{r=R_0}} \right)^6 - 1 \right] \right\} \\
&-\frac{2\sigma}{R} - 4\mu_l 3\delta \frac{\dot{R}}{R} - 4\mu \frac{\dot{R}}{R^2} - \\
&-2G_s \frac{\delta}{R}\left[ (1-c)\left( \frac{R}{R_0 - u_r(t=0)\big|_{r=R_0}} \right)^2 + c\left( \frac{R}{R_0 - u_r(t=0)\big|_{r=R_0}} \right)^6 - 1 \right]
\end{aligned} \tag{2-19}
$$

Στη συνέχεια θα εφαρμόσουμε αδιαστατοποίηση στις εξισώσεις (2-18) και (2-19) που προέκυψαν από τους νόμους Mooney – Rivlin και Skalak, αντιστοίχως. Τα κατάλληλα χαρακτηριστικά μεγέθη είναι:

Χαρακτηριστικό μήκος: $R^* = R_0$

Χαρακτηριστικός χρόνος: $t^* = \dfrac{1}{\omega_f}$, επειδή η χρονική κλίμακα στην οποία θα αναπτυχθούν τα φαινόμενα καθορίζεται από την συχνότητα της εξωτερικής διέγερσης.

Χαρακτηριστική πίεση: $P^* = \rho_l \omega_f^2 R_0^2$

Τα αδιάστατα μεγέθη που προκύπτουν είναι:

Αριθμός Reynolds εξωτερικού ρευστού: $\mathrm{Re}_l = \dfrac{\rho_l U^* R^*}{\mu_l} = \dfrac{\rho_l \omega_f R_0^2}{\mu_l}$

Αριθμός Reynolds μεμβράνης: $\mathrm{Re}_s = \dfrac{\rho_l U^* R^*}{3\delta\mu_s} = \dfrac{\rho_l \omega_f R_0^3}{3\delta\mu_s}$

Μέτρο διάτμησης της μεμβράνης: $G = \dfrac{\delta G_s}{R_0 P^*} = \dfrac{\delta G_s}{\rho_l \omega_f^2 R_0^3}$

Αριθμός Weber: $We = \dfrac{R^* P^*}{\sigma} = \dfrac{\rho_l \omega_f^2 R_0^3}{\sigma}$

Αριθμός Mach λόγω της συμπιεστότητας στο εξωτερικό ρευστό: $M = \dfrac{U^*}{C_l} = \dfrac{\omega_f R_0}{C_l}$

Εφαρμόζοντας την αδιαστατοποίηση στην (2-18) για το νόμο Mooney - Rivlin προκύπτει:

$$
\begin{aligned}
&P_l'\big|_{r=R} = \left(\frac{1}{R'}\right)^{3\gamma} \cdot \\
&\left\{P_{st}' + \frac{2}{We} + 2G\left[1-\left(1-u'\big|_{r=1}\right)^6\right]\left[1+b\left[\left(\frac{1}{1-u'\big|_{r=1}}\right)^2 - 1\right]\right]\right\} \\
&-\frac{2}{WeR'} - 4'\frac{\dot{R}'}{\mathrm{Re}_l R'} - 4\frac{\dot{R}'}{\mathrm{Re}_s R'^2\left(1+\left(\dfrac{2Sh\dot{R}'}{R'}\right)^2\right)} - \\
&-\frac{2G}{R'}\left[1-\left(\frac{1-u'\big|_{r=1}}{R'}\right)^6\right]\left[1+b\left[\left(\frac{R'}{1-u'\big|_{r=1}}\right)^2 - 1\right]\right]
\end{aligned}
\tag{2-20}
$$

ενώ η (2-19) για το νόμο Skalak δίνει:

$$P'_l\Big|_{r=R}=\left(\frac{1}{R'}\right)^{3\gamma}\cdot$$
$$\left\{P'_{st}+\frac{2}{We}+2G\left[\left(1-c\right)\left(\frac{1}{1-u'\big|_{r=1}}\right)^{2}+c\left(\frac{1}{1-u'\big|_{r=1}}\right)^{6}-1\right]\right\}$$
$$-\frac{2}{WeR'}-4\frac{\dot{R}'}{Re_l\,R'}-4\frac{\dot{R}'}{Re_s\,R'^2\left(1+\left(\frac{2Sh\dot{R}'}{R'}\right)^{2}\right)}- \qquad (2\text{-}21)$$
$$-2G\frac{1}{R'}\left[\left(1-c\right)\left(\frac{R'}{1-u'\big|_{r=1}}\right)^{2}+c\left(\frac{R'}{1-u'\big|_{r=1}}\right)^{6}-1\right]$$

όπου: $u'\big|_{r=1}=u\left(r=1,t=0\right)=u_0$

Χρησιμοποιώντας τα παραπάνω κατάλληλα μεγέθη εφαρμόζουμε την αδιαστατοποίηση και στην εξίσωση Keller – Miksis, εξίσωση (2-5), για να πάρουμε την σχέση:

$$\left(1-M\dot{R}\right)R\ddot{R}+\left(\frac{3}{2}-\frac{M\dot{R}}{2}\right)\dot{R}^2=\left(1+M\dot{R}\right)\left(P_l\big|_{r=R}-P_{st}-P_{Ac}\right)+MR\frac{d}{dt}\left(P_l\big|_{r=R}-P_{Ac}\right) \qquad (2\text{-}22)$$

Στις σχέσεις (2-20), (2-21), (2-22) τα μεγέθη με τόνο είναι αδιάστατα. Στο εξής τα αδιάστατα μεγέθη θα εμφανίζονται χωρίς τόνο για ευκολία, εκτός αν δηλώνονται αλλιώς. Αντικαθιστώντας τη σχέση (2-20) στην (2-22) παίρνουμε τελικά:

$$
\left[\left(1-M\dot{R}\right)R+\frac{4M}{\mathrm{Re}_l}+\frac{4M}{\mathrm{Re}_s\,R\left[1+\left(\frac{2Sh\dot{R}}{R}\right)^2\right]^2}-\frac{16Sh^2\dot{R}^2M}{\mathrm{Re}_s\,R^3\left[1+\left(\frac{2Sh\dot{R}}{R}\right)^2\right]^2}\right]\ddot{R}=
$$

$$
-\left(\frac{3}{2}-\frac{M\dot{R}}{2}\right)\dot{R}^2+\left(1+M\dot{R}\right)\cdot\left[\begin{array}{l}
\left[P_{st}+\frac{2}{We}+2G\left[1-\left(1-u_0\right)^6\right]\left[1+b\left[\left(\frac{1}{1-u_0}\right)^2-1\right]\right]\right]\left(\frac{1}{R}\right)^{3\gamma}-\\
-\frac{2}{WeR}-\frac{4\dot{R}}{\mathrm{Re}_l\,R}-4\frac{\dot{R}}{\mathrm{Re}_s\,R^2\left[1+\left(\frac{2Sh\dot{R}}{R}\right)^2\right]}-P_{st}-P_{Ac}-\\
-\frac{2G}{R}\left[1-\left(\frac{1-u_0}{R}\right)^6\right]\left[1+b\left[\left(\frac{R}{1-u_0}\right)^2-1\right]\right]
\end{array}\right]+
$$

$$
+MR\left[\begin{array}{l}
-3\gamma R^{-3\gamma-1}\dot{R}\left[P_{st}+\frac{2}{We}+2G\left[1-\left(1-u_0\right)^6\right]\left[1+b\left[\left(\frac{1}{1-u_0}\right)^2-1\right]\right]\right]+\\
\frac{2\dot{R}}{WeR^2}+\frac{4\dot{R}^2}{\mathrm{Re}_l\,R^2}+\frac{8\dot{R}^2}{\mathrm{Re}_s\,R^3\left[1+\left(\frac{2Sh\dot{R}}{R}\right)^2\right]^2}-\\
\dot{P}_{Ac}-2G\left[-\left(1-b\right)\frac{\dot{R}}{R^2}+\frac{b\dot{R}}{\left(1-u_0\right)^2}+\left(1-b\right)\frac{7\left(1-u_0\right)^6\dot{R}}{R^8}+\frac{5b\left(1-u_0\right)^4\dot{R}}{R^6}\right]
\end{array}\right] \qquad (2\text{-}23)
$$

Ομοίως για το νόμο του Skalak αντικαθιστούμε τη σχέση (2-21) στη (2-22) και καταλήγουμε:

$$\left[\left(1-M\dot{R}\right)R+\frac{4M}{\mathrm{Re}_l}+\frac{4M}{\mathrm{Re}_s\,R\left[1+\left(\frac{2Sh\dot{R}}{R}\right)^2\right]^2}-\frac{16Sh^2\dot{R}^2M}{\mathrm{Re}_s\,R^3\left[1+\left(\frac{2Sh\dot{R}}{R}\right)^2\right]^2}\right]\ddot{R}=$$

$$-\left(\frac{3}{2}-\frac{M\dot{R}}{2}\right)\dot{R}^2+\left(1+M\dot{R}\right)\cdot\left[\begin{array}{l}\left[P_{st}+\frac{2}{We}+2G\left[\left(\frac{1}{1-u_0}\right)^2\left(1-c\right)+c\left(\frac{1}{1-u_0}\right)^6-1\right]\right]\left(\frac{1}{R}\right)^{3\gamma}-\\ -\frac{2}{WeR}-\frac{4\dot{R}}{\mathrm{Re}_l\,R}-4\frac{\dot{R}}{\mathrm{Re}_s\,R^2\left[1+\left(\frac{2Sh\dot{R}}{R}\right)^2\right]^2}-P_{st}-P_{Ac}-\\ -\frac{2G}{R}\left[\left(\frac{R}{1-u_0}\right)^2\left(1-c\right)+c\left(\frac{R}{1-u_0}\right)^6-1\right]\end{array}\right]+$$

$$+MR\left[\begin{array}{l}-3\gamma R^{-3\gamma-1}\dot{R}\left[P_{st}+\frac{2}{We}+2G\left[\left(\frac{1}{1-u_0}\right)^2\left(1-c\right)+c\left(\frac{1}{1-u_0}\right)^6-1\right]\right]+\\ \frac{2\dot{R}}{WeR^2}+\frac{4\dot{R}^2}{\mathrm{Re}_l\,R^2}+\frac{8\dot{R}^2}{\mathrm{Re}_s\,R^3\left[1+\left(\frac{2Sh\dot{R}}{R}\right)^2\right]^2}-\\ -\dot{P}_{Ac}-2G\left[\frac{2\left(1+c\right)\dot{R}}{\left(1-u_0\right)^2}+\frac{6cR^4\dot{R}}{\left(1-u_0\right)^6}\right]\end{array}\right]$$

(2-24)

όπου: $P_{Ac}\left(t\right)=P_{st}\cdot\varepsilon\cdot\sin\left(\omega_f t\right)$, ε: το πλάτος της ακουστικής διαταραχής και

$\dot{P}_{Ac}\left(t\right)=P_{st}\cdot\varepsilon\cdot\cos\left(\omega_f t\right)$

Για το μοντέλο Marmottant, οι όροι της εξίσωσης (2-23)

$2G\left[1-\left(1-u_0\right)^6\right]\left[1+b\left[\left(\frac{1}{1-u_0}\right)^2-1\right]\right]$ και $\frac{2G}{R}\left[\left(\frac{R}{1-u_0}\right)^2\left(1-c\right)+c\left(\frac{R}{1-u_0}\right)^6-1\right]$

αντικαθίστανται από τα $\frac{2\sigma(R_0)}{R_0}$, $\frac{2\sigma(R)}{R}$ αντίστοιχα και οι όροι

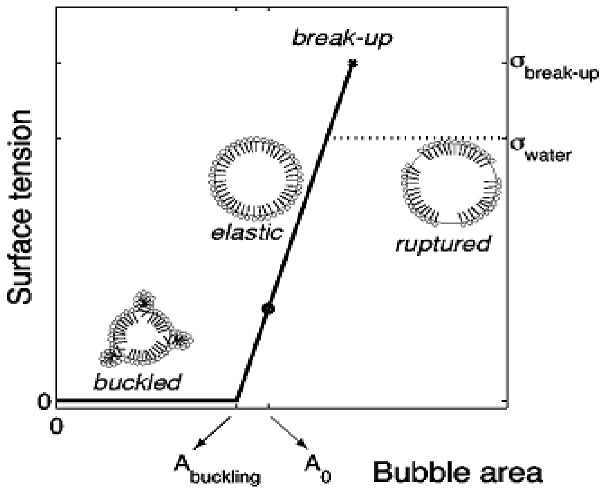
$$2G\left[1-(1-u_0)^6\right]\left[1+b\left[\left(\frac{1}{1-u_0}\right)^2-1\right]\right],$$

$$2G\left[-(1-b)\frac{\dot{R}}{R^2}+\frac{b\dot{R}}{(1-u_0)^2}+(1-b)\frac{7(1-u_0)^6\dot{R}}{R^8}+\frac{5b(1-u_0)^4\dot{R}}{R^6}\right]$$ από τα $\left(\frac{2\sigma(R_0)}{R_0}\right)'$, $\left(\frac{2\sigma(R)}{R}\right)'$

όπου: $\sigma(R)$: οι επιφανειακές τάσεις της μεμβράνης για τις οποίες ισχύει η συνάρτηση πολλαπλού τύπου:

$$\sigma(R)=\begin{cases} 0 & \text{για } R\le R_{buckling} \\ \chi\left(\frac{R^2}{R^2_{buckling}}-1\right) & \text{για } R_{buckling}\le R\le R_{break-up} \\ \sigma_{water} & \text{για } R\le R_{ruptured} \end{cases}$$

Δηλαδή, για τιμές της ακτίνας της μικροφυσαλίδας μικρότερες από την ακτίνα παραμόρφωσης της μεμβράνης ($R_{buckling}$) έχουμε μηδενικές επιφανειακές τάσεις. Για τιμές ανάμεσα στην ακτίνα παραμόρφωσης και στην ακτίνα διάρρηξης ($R_{break-up}$) της μικροφυσαλίδας, έχουμε γραμμική αύξηση των επιφανειακών τάσεων με την αύξηση της ακτίνας και για τιμές άνω της ακτίνας διάρρηξης ($R_{ruptured}$), οι επιφανειακές τάσεις γίνονται ίσες με αυτή του νερού.

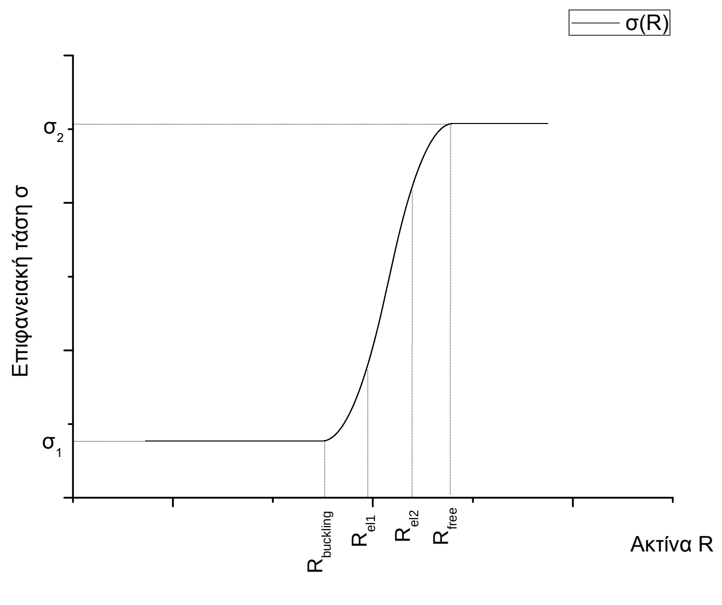



**Σχήμα 2.3 :** Διάγραμμα επιφανειακής τάσης συναρτήσει του εμβαδού της μικροφυσαλίδας.

Στο δοκιμαστικό μοντέλο οι αλλαγές, που γίνονται στους ίδιους όρους της εξίσωσης (2-23), είναι ίδιες με αυτές του μοντέλου Marmottant με τη διαφορά ότι για τις επιφανειακές τάσεις της μεμβράνης ισχύει η παρακάτω συνάρτηση πολλαπλού τύπου:

$$\sigma(R)=\begin{cases}\sigma_1, R\le R_{buckling}\\ \alpha R^2+bR+c, R_{buckling}<R<R_{el1}\\ \chi\left(\dfrac{R^2}{R_{eq}^2}-1\right), R_{el1}\le R\le R_{el2}\\ kR^2+mR+l, R_{el2}<R<R_{free}\\ \sigma_2, R\ge R_{free}\end{cases} \tag{2-25}$$

όπου: $\sigma_2=\dfrac{\sigma_{water}+\sigma_{break-up}}{2}$, $\sigma_1<0$: ένα ποσοστό της $\sigma_2$, $R_{el1}$: η ακτίνα στην οποία ξεκινά η ελαστική περιοχή, $R_{el2}$: η ακτίνα στην οποία τελειώνει η ελαστική περιοχή, $R_{free}$: η ακτίνα στην οποία οι επιφανειακές τάσεις γίνονται ίσες με αυτή του νερού και a, b, c, k, l, m είναι οι συντελεστές των τριωνύμων.




**Σχήμα 2.4 :** Διάγραμμα επιφανειακής τάσης συναρτήσει της ακτίνας της μικροφυσαλίδας.

Δηλαδή, εδώ έχουμε πέντε περιοχές. Για τιμές της ακτίνας της μικροφυσαλίδας μικρότερες από την ακτίνα παραμόρφωσης της μεμβράνης $R_{buckling}$ έχουμε αρνητικές επιφανειακές τάσεις. Για τιμές ανάμεσα στην ακτίνα παραμόρφωσης και στην ακτίνα $R_{el1}$ έχουμε μη γραμμική αύξηση των επιφανειακών τάσεων με την αύξηση της ακτίνας. Για τιμές ανάμεσα στην ακτίνα $R_{el1}$ και στην ακτίνα $R_{el2}$ της μικροφυσαλίδας, έχουμε γραμμική αύξηση των επιφανειακών τάσεων με την αύξηση της ακτίνας (γραμμική περιοχή). Για τιμές ανάμεσα στην ακτίνα $R_{el2}$ και στην ακτίνα διάρρηξης $R_{free}$ έχουμε μη γραμμική αύξηση των επιφανειακών τάσεων με την αύξηση της ακτίνας και τέλος, για τιμές άνω της ακτίνας διάρρηξης $R_{free}$, οι επιφανειακές τάσεις γίνονται ίσες με αυτή του νερού.

Οι εξισώσεις (2-23),(2-24) αποτελούν μη γραμμικές συνήθεις διαφορικές εξισώσεις δεύτερης τάξης ως προς R(t), άρα απαιτούνται δύο αρχικές συνθήκες για τη χρονική ολοκλήρωσή τους. Οι αρχικές συνθήκες θα είναι η αρχική ακτινική θέση και αρχική ακτινική ταχύτητα της μικροφυσαλίδας σε κατάσταση ισορροπίας:

$$\begin{aligned} R(t=0) &= R_0 \\ \dot{R}(t=0) &= 0 \end{aligned} \tag{2-26}$$

Η αριθμητική επίλυση της σχέσης (2-23) για το νόμο Mooney – Rivlin, της σχέσης (2-24) για το νόμο Skalak, καθώς και για τα άλλα δύο μοντέλα θα δώσει την ακτίνα της μικροφυσαλίδας με το χρόνο. Στη συνέχεια με τη βοήθεια της σχέσης (2-20) για το νόμο Mooney – Rivlin και αντίστοιχα με τη σχέση (2-21) για το νόμο Skalak και αντίστοιχα για τα άλλα δύο μοντέλα, θα υπολογιστεί η πίεση του εξωτερικού ρευστού πάνω στη μεμβράνη ως συνάρτηση του χρόνου. Η μεταβλητή αυτή θα χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της $P_{Sc}(R,t)$ και η οποία, στη συνέχεια, χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του $\sigma_{Sc,n.}$

**<u>Μη γραμμικός καταστατικός νόμος των ιξωδών τάσεων</u>**

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω το ιξώδες της μεμβράνης αποτελεί την κυρίαρχη μορφή απόσβεσης μια και το ιξώδες του περιβάλλοντος υγρού είναι σχετικά αμελητέο, $\mathrm{Re}_l \ll \mathrm{Re}_s$. Οι ιξώδεις τάσεις περιγράφονται από την σχέση (2.12) σε σχέση με τον ρυθμό παραμόρφωσης του κελύφους, $\dot{\gamma} = \sqrt{\frac{1}{2}\dot{\gamma}_{ij}\dot{\gamma}_{ij}}$ όπου $\dot{\gamma}_{ij}$: ο τανυστής παραμόρφωσης. Το ιξώδες του κελύφους λαμβάνεται ως σταθερό σε πρώτη προσέγγιση, όμως λόγω της μεγάλης συχνότητας, τάξης MHz, το ιξώδες τείνει να μειώνεται με την αύξηση του πλάτους και της ταχύτητας μεταβολής της ακουστικής διαταραχής. Η μεταβολή αυτή, shear thinning behavior, μοντελοποιείται με διάφορους τρόπους. Ο πιο συνήθης εξ’ αυτών είναι ένας εκθετικός νόμος, $\mu_s = \dfrac{\mu_{s0}}{\left[1+\left(\tau\dot{\gamma}\right)^a\right]^b}$, τ: η χρονική σταθερά που χαρακτηρίζει την μεταβολή του ρυθμού παραμόρφωσης και a, b: οι εκθέτες που ελέγχουν την ένταση της μεταβολής. Όταν $a=2$ και $b=1$ ανακτάται το μοντέλο Cross - Carreau [40].

Μελέτες πάνω στην μηχανική συμπεριφορά των μονοστοιβάδων λιπιδίων με σχετικά μεγάλο αριθμό ομάδων αλκυλίου, 18 – 24 άτομα άνθρακα ανά αλυσίδα, δείχνουν ότι πρόκειται για ιξωδοελαστικό στερεό. Οι μηχανικές τους ιδιότητες μελετώνται με πειράματα με μικροπιπέτες [41] τα οποία έχουν δείξει ότι μονοστοιβάδες λιπιδίων σε στερεά μορφή έχουν συμπεριφορά ιξωδοελαστικού στερεού Bingham. Παρουσιάζουν δηλαδή μία κρίσιμη τιμή διατμητικής τάσης πάνω από την οποία η απόκρισή τους καθορίζεται από το ιξώδες τους, ενώ κάτω από αυτήν έχουν ελαστική συμπεριφορά. Στην παρούσα εργασία θα διερευνηθεί η συμπεριφορά μικροφυσαλίδας που υπακούει και σε τέτοιο καταστατικό νόμο, αναφορικά με την επίδραση κάθετων τάσεων:

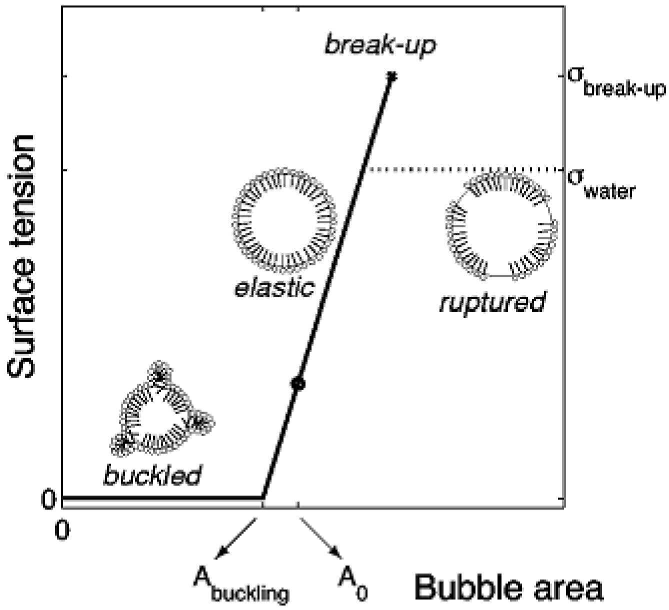
$$p_l - p_g = \tau_n \begin{cases} < \tau_{n0}, & \underline{\underline{F_m}} = 2G_s \underline{\underline{\gamma}} \\ > \tau_{n0}, & \underline{\underline{F_m}} = 2\mu_s \underline{\underline{\dot{\gamma}}} \end{cases} \tag{2.27}$$

# Κεφάλαιο 3: Μη γραμμικό μοντέλο ελαστικών τάσεων

Το μοντέλο Marmottant, όπως προαναφέρθηκε, εκφράζει τις επιφανειακές τάσεις της μεμβράνης με τη συνάρτηση πολλαπλού τύπου:

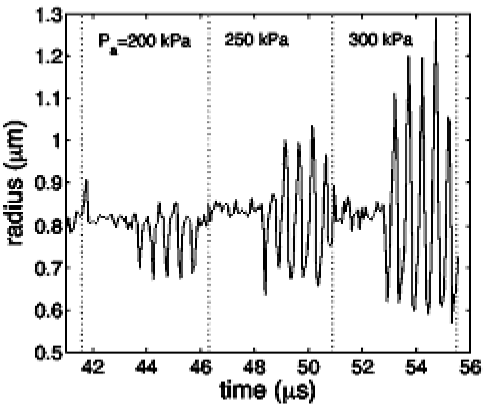
$$\sigma(R) = \begin{cases} 0 & \gamma\iota\alpha \;\; R \le R_{buckling} \\ \chi\left(\dfrac{R^2}{R_{buckling}^2} - 1\right) & \gamma\iota\alpha \;\; R_{buckling} \le R \le R_{break-up} \\ \sigma_{water} & \gamma\iota\alpha \;\; R \le R_{ruptured} \end{cases}$$

Η παραπάνω συνάρτηση (καταστατικός νόμος) παριστάνεται γραφικά στο παρακάτω σχήμα:




**Σχήμα 3.1 :** Διάγραμμα επιφανειακής τάσης συναρτήσει του εμβαδού της μικροφυσαλίδας.

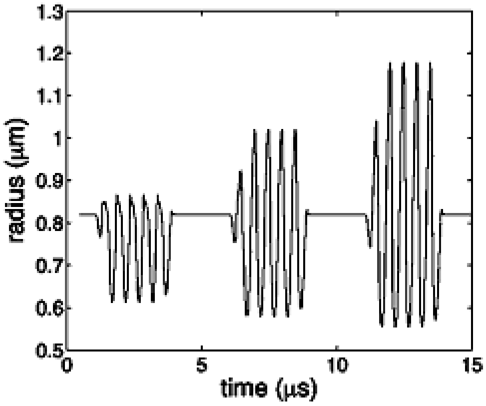
Πειραματικά, παρατηρήθηκε το φαινόμενο «Compression only». Δηλαδή, καθώς η μικροφυσαλίδα ταλαντώνεται, συμπιέζεται περισσότερο απ' ότι διαστέλλεται. Αυτό φαίνεται στο παρακάτω γράφημα για διάφορες τιμές του πλάτους της διαταραχής ε:




**Σχήμα 3.2 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου που προέκυψε από πειραματικές μετρήσεις.

Από το παραπάνω γράφημα παρατηρείται έντονη «Compression only» συμπεριφορά της μικροφυσαλίδας για πίεση 2 bar. Καθώς η πίεση μεγαλώνει, η συμπεριφορά αυτή αλλάζει σε «Expansion only» (για πίεση 3 bar).

Από τις προσομοιώσεις αυτού του μοντέλου, για δεδομένα: $R_{buckling} = R_0 = 0.082\mu m$, $\chi = 1 N\!/\!_m$, $\kappa_s = 7.2 \cdot 10^{-9} N$ (ιξώδες μεμβράνης) και $\sigma_{break-up} = 0.13 N\!/\!_m$, προέκυψαν τα αποτελέσματα του παρακάτω γραφήματος:




**Σχήμα 3.3 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου για το μοντέλο Marmottant.

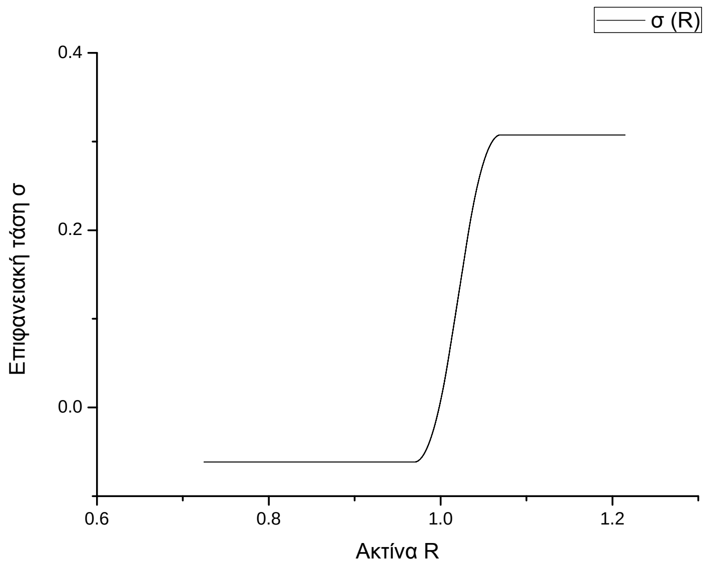
Πράγματι, το συγκεκριμένο μοντέλο εκφράζει αυτή τη συμπεριφορά, καθώς πλησιάζει πολύ στις πειραματικές μετρήσεις.

Όπως, αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο το δοκιμαστικό μοντέλο που εισάγεται στην παρούσα εργασία είναι μη γραμμικό και για τις επιφανειακές τάσεις της μεμβράνης εισάγει την παρακάτω συνάρτηση πολλαπλού τύπου:

$$\sigma(R)=\begin{cases}\sigma_1, R\le R_{buckling}\\ \alpha R^2+bR+c, R_{buckling}<R<R_{el1}\\ \chi\left(\dfrac{R^2}{R_{eq}^2}-1\right), R_{el1}\le R\le R_{el2}\\ kR^2+mR+l, R_{el2}<R<R_{free}\\ \sigma_2, R\ge R_{free}\end{cases}$$

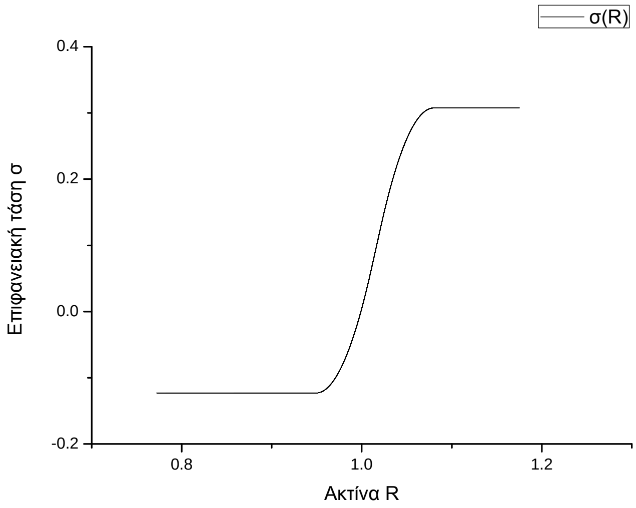
Η παραπάνω συνάρτηση (καταστατικός νόμος) παριστάνεται γραφικά στα παρακάτω σχήματα:

Για $\sigma_1=-0.2\cdot\sigma_2$, όπου $\sigma_2=\dfrac{\sigma_{break-up}+\sigma_{water}}{2}$ :




**Σχήμα 3.4 :** Διάγραμμα επιφανειακής τάσης συναρτήσει της ακτίνας της μικροφυσαλίδας για το δοκιμαστικό μοντέλο για $\sigma_1=-0.2\cdot\sigma_2$ (αδιάστατα μεγέθη).

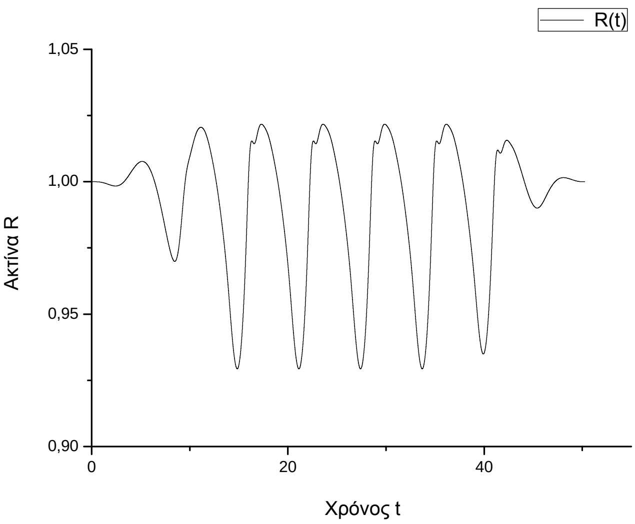
Για $\sigma_1 = -0.4 \cdot \sigma_2$ :




**Σχήμα 3.5 :** Διάγραμμα επιφανειακής τάσης συναρτήσει της ακτίνας της μικροφυσαλίδας για το δοκιμαστικό μοντέλο για $\sigma_1 = -0.4 \cdot \sigma_2$ (αδιάστατα μεγέθη).

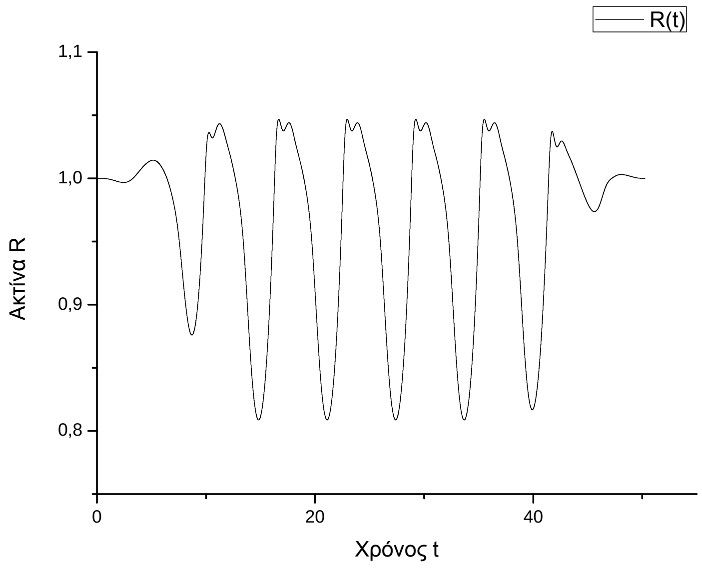
Από τις προσομοιώσεις αυτού του μοντέλου, για δεδομένα: $R_0 = 0.082 \mu m$, $\chi = 1 N/m$, $\kappa_s = 7.2 \cdot 10^{-9} N$, $\sigma_{break-up} = \sigma_2 = \dfrac{\sigma_{break-up} + \sigma_{water}}{2} = 0.1015 N/m$ και επιτρέποντας αρνητικές τάσεις $\sigma_1 = -0.2 \cdot \sigma_2$ προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα:

Για $\varepsilon = 1\ bar$ :



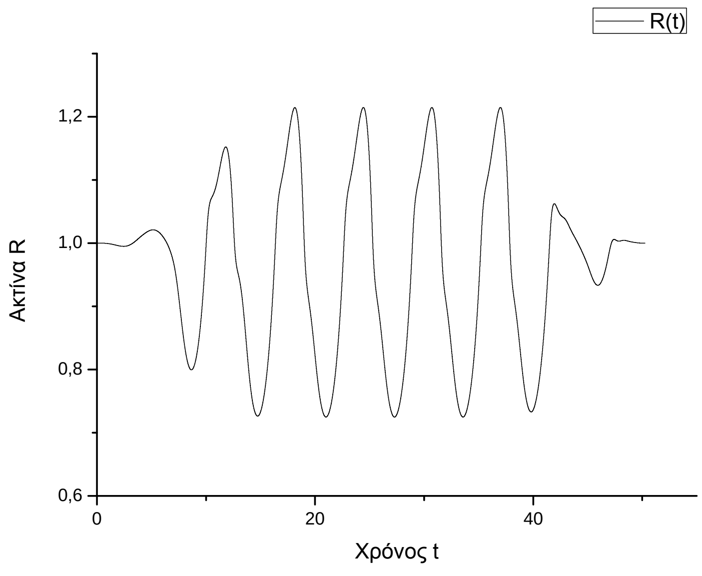

**Σχήμα 3.6 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 1\ bar$ .

Για $\varepsilon = 2\ bar$:



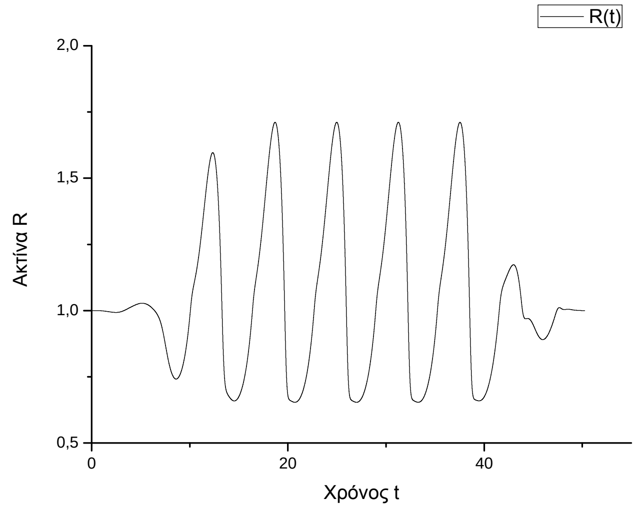

**Σχήμα 3.7 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 2\ bar$.

Για $\varepsilon = 3\ bar$:




**Σχήμα 3.8 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 3\ bar$.

Για $\varepsilon = 4\ bar$:

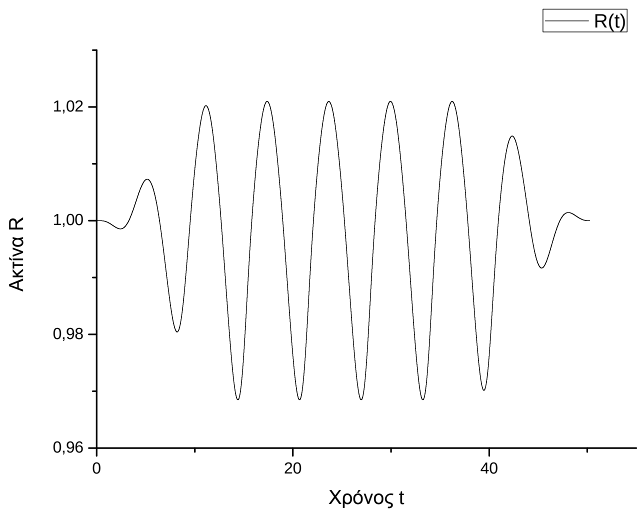



**Σχήμα 3.9 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 4\ bar$.

Από τα παραπάνω γραφήματα γίνεται φανερό ότι καθώς το πλάτος της διαταραχής μεγαλώνει, η συμπεριφορά της μικροφυσαλίδας από «Compression only» γίνεται «Expansion only». Χρειάζεται όμως μεγαλύτερο εύρος για το πλάτος της διαταραχής ε.

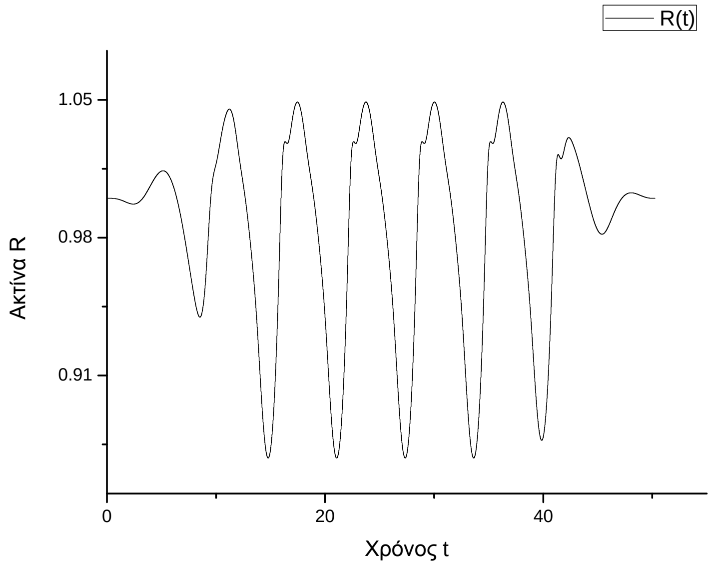
Για τις ίδιες παραμέτρους και επιτρέποντας αρνητικές τάσεις $\sigma_1 = -0.4 \cdot \sigma_2$ προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα:

Για $\varepsilon = 1\ bar$:



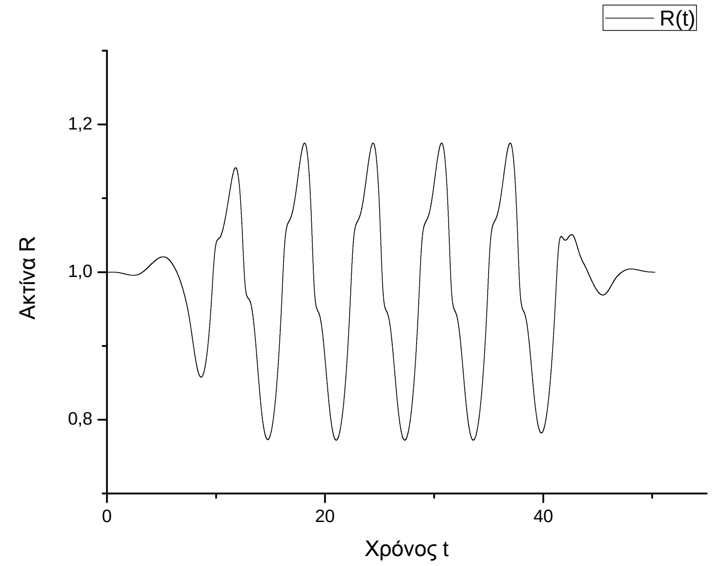

**Σχήμα 3.10 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 1\ bar$.

Για $\varepsilon = 2\ bar$:



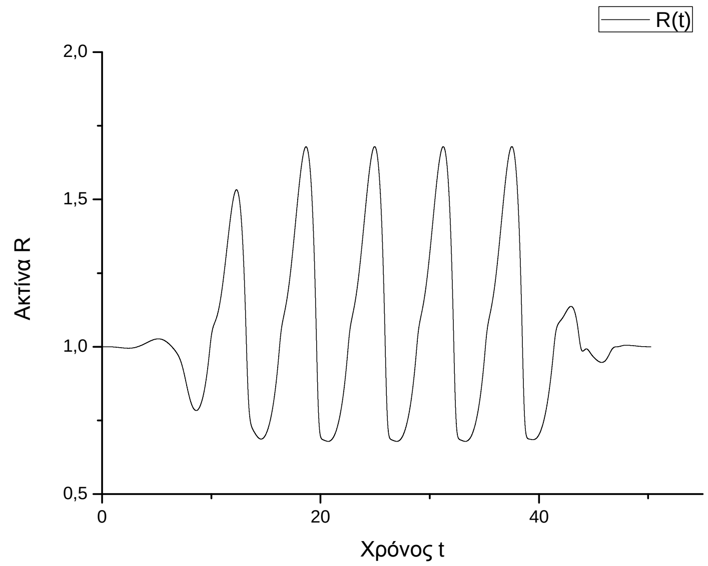

**Σχήμα 3.11 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 2\ bar$.

Για $\varepsilon = 3\ bar$:




**Σχήμα 3.12 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 3\ bar$.

Για $\varepsilon = 4\ bar$:



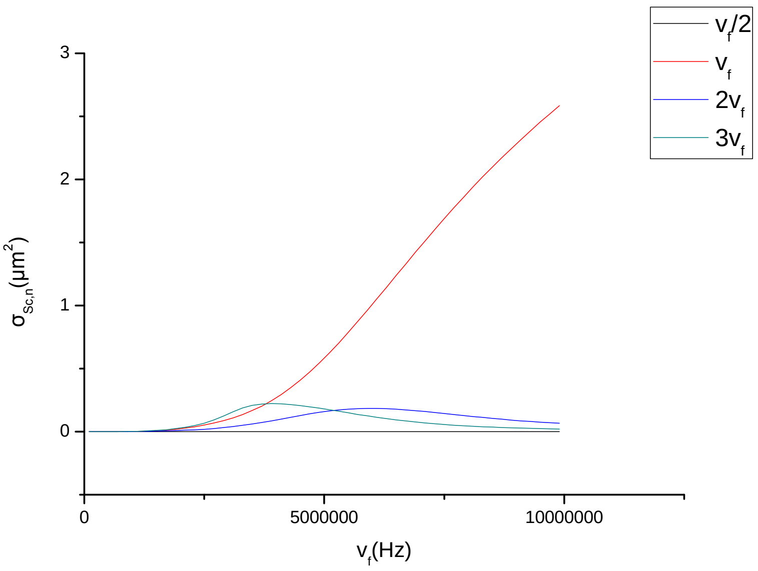

**Σχήμα 3.13 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 4\ bar$.

Και σ' αυτή την περίπτωση γίνεται φανερό ότι καθώς το πλάτος της διαταραχής μεγαλώνει, η συμπεριφορά της μικροφυσαλίδας από «Compression only» γίνεται «Expansion only». Χρειάζεται όμως μεγαλύτερο εύρος για το πλάτος της διαταραχής ε. Επίσης, παρατηρείται ότι όσο πιο αρνητικές επιφανειακές τάσεις επιτρέπουμε, τόσο πιο γρήγορα γίνεται η αλλαγή στη συμπεριφορά της μικροφυσαλίδας, για το ίδιο πάντα εύρος ε.

Όπως, προαναφέρθηκε στο 2ο κεφάλαιο, η φυσαλίδα αποδίδει ένα επανασκεδαζόμενο σήμα το οποίο ποσοτικοποιείται από τη σχέση: $\sigma_{Sc} = 4\pi \frac{\int_0^{t_f} r^2 P_{Sc}^2(r,t)\,dt}{\int_0^{t_f} P_{Ac}^2\,dt}$. Προκειμένου να ταυτοποιηθούν οι διάφορες συχνότητες που εμπεριέχονται στο σήμα που εκπέμπει η μικροφυσαλίδα, ορίζεται το παρακάτω μέγεθος : $\sigma_{Sc,n} = 4\pi \frac{\int_0^{t_f} r^2 P_{Sc,n}^2\,dt}{\int_0^{t_f} P_{Ac}^2\,dt}$, το οποίο ουσιαστικά δείχνει ξεχωριστά την συμμετοχή της κάθε αρμονικής στο συνολικό σήμα. Επομένως, ενδιαφερόμαστε για το αρμονικό περιεχόμενο των δύο μοντέλων.

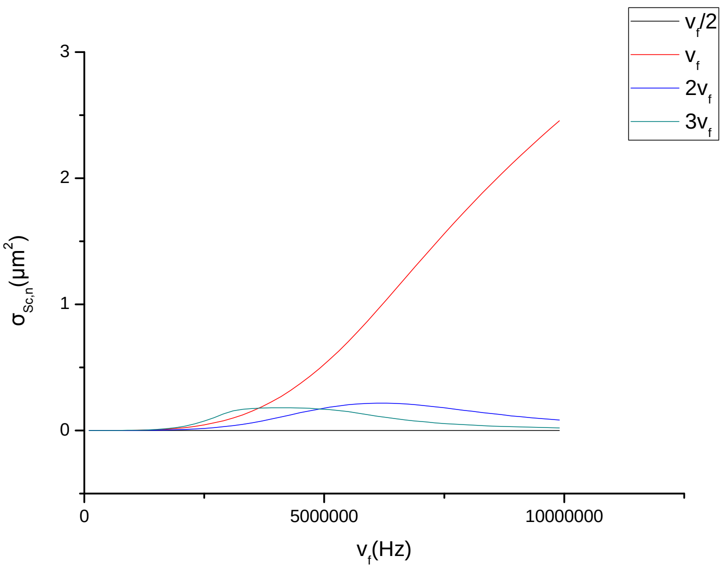
Στο μοντέλο Marmottant για τα προαναφερθέντα δεδομένα έχουμε:

Για $\varepsilon = 2\ bar$:



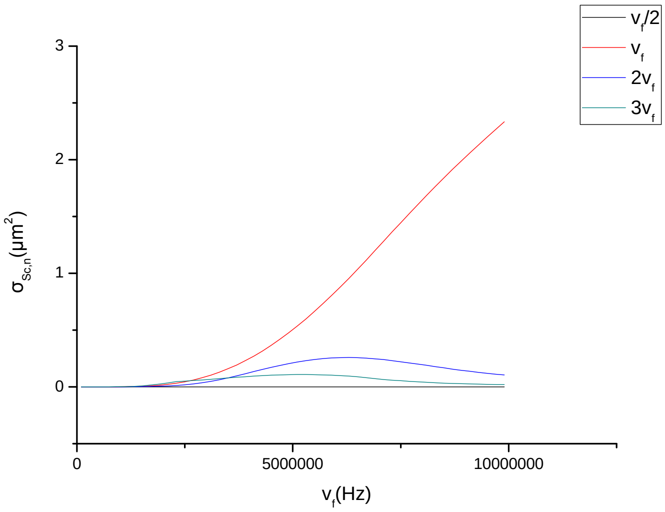

**Σχήμα 3.14 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $\varepsilon = 2\ bar$.

Για $\varepsilon = 2.5\ bar$:




**Σχήμα 3.15 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $\varepsilon = 2.5\ bar$.

Για $\varepsilon = 3\ bar$:



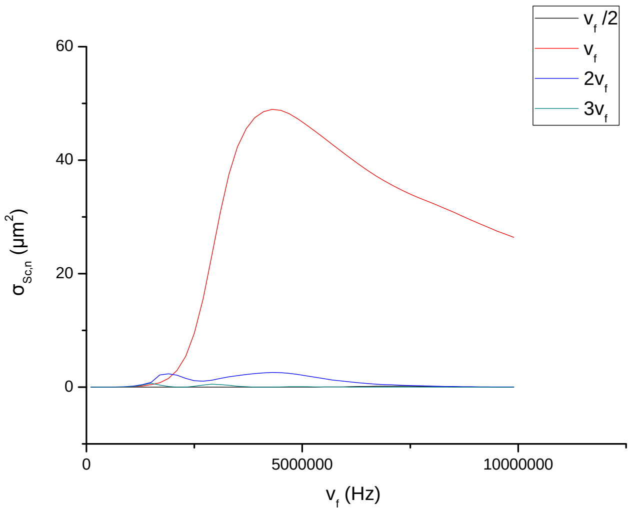

**Σχήμα 3.16 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $\varepsilon = 3\ bar$.

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω γραφήματα το αρμονικό περιεχόμενο δεν είναι καλό. Δηλαδή, το μοντέλο αποτυγχάνει να αποδώσει τις αρμονικές συνιστώσες του επανασκεδαζόμενου σήματος της μικροφυσαλίδας για συχνότητες 1 – 10 MHz, δηλαδή το εύρος συχνοτήτων που χρησιμοποιούν οι ιατρικές συσκευές υπερήχων. Επομένως, για να βρούμε τη συχνότητα συντονισμού της φυσαλίδας θα πρέπει να πάμε σε υψηλότερες συχνότητες.

Το δοκιμαστικό μοντέλο δίνει τα εξής:

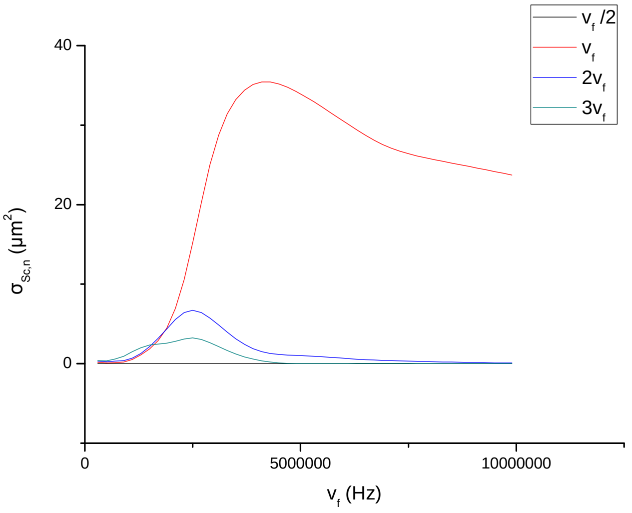
Επιτρέποντας αρνητικές τάσεις $\sigma_1 = -0.2 \cdot \sigma_2$:

Για $\varepsilon = 1\ bar$:



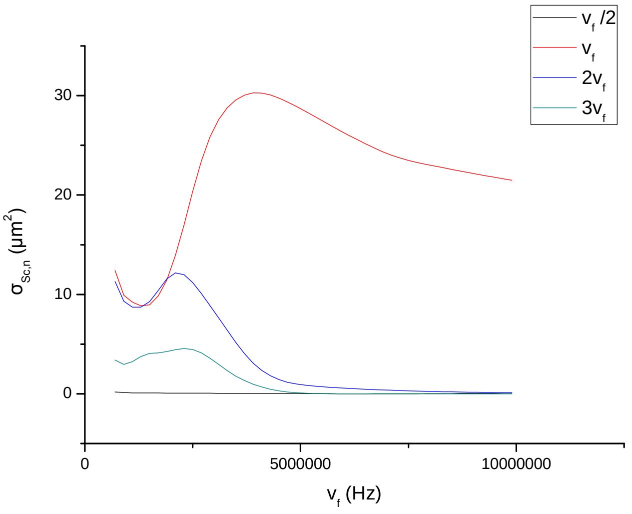

**Σχήμα 3.17 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $\varepsilon = 1\ bar$.

Για $\varepsilon = 2\ bar$:




**Σχήμα 3.18 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $\varepsilon = 2\ bar$.

Για $\varepsilon = 3\ bar$:

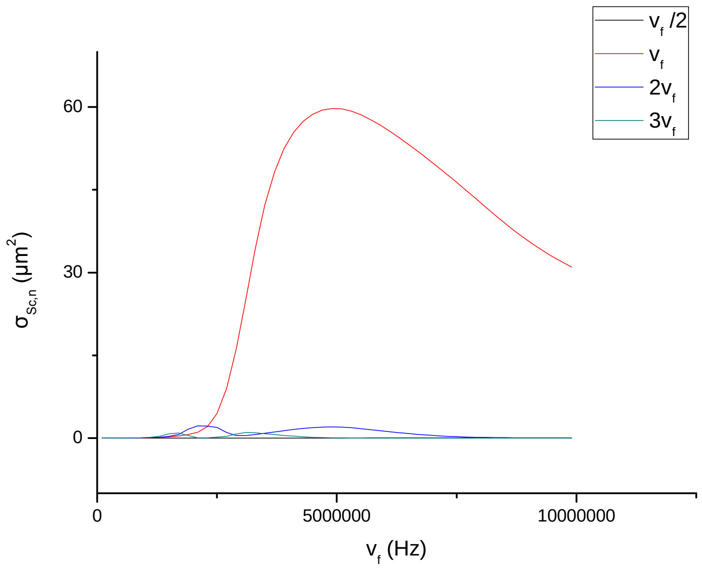



**Σχήμα 3.19 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $\varepsilon = 3\ bar$.

Στην περίπτωση αυτή, παρατηρώντας τις κορυφές της βασικής συχνότητας που αντιστοιχούν στη συχνότητα συντονισμού της μικροφυσαλίδας, βλέπουμε ότι καθώς μεγαλώνει το πλάτος της διαταραχής, αυτές μετατοπίζονται προς τα αριστερά. Δηλαδή, για μεγαλύτερα πλάτη διαταραχών έχουμε μικρότερες συχνότητες συντονισμού [42]. Επίσης, το αρμονικό περιεχόμενο γίνεται πιο πλούσιο με την αύξηση του $\varepsilon$.

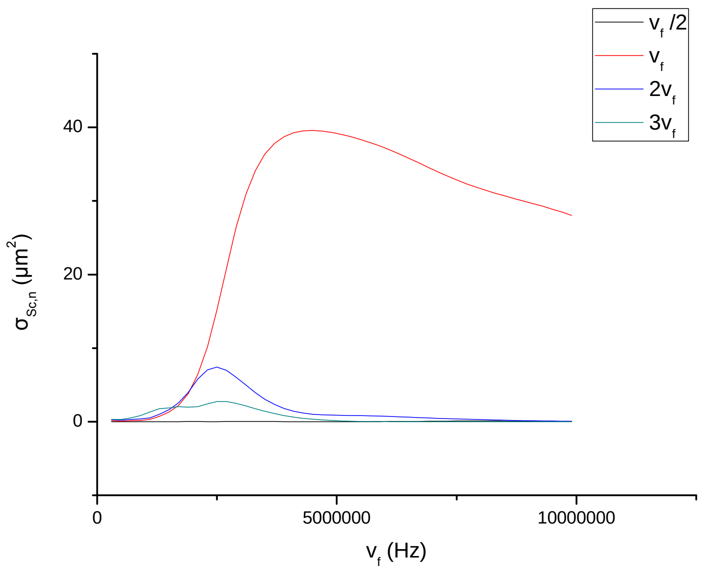
Για τις ίδιες παραμέτρους και επιτρέποντας αρνητικές τάσεις $\sigma_1 = -0.4 \cdot \sigma_2$ προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα:

Για $\varepsilon = 1\ bar$:



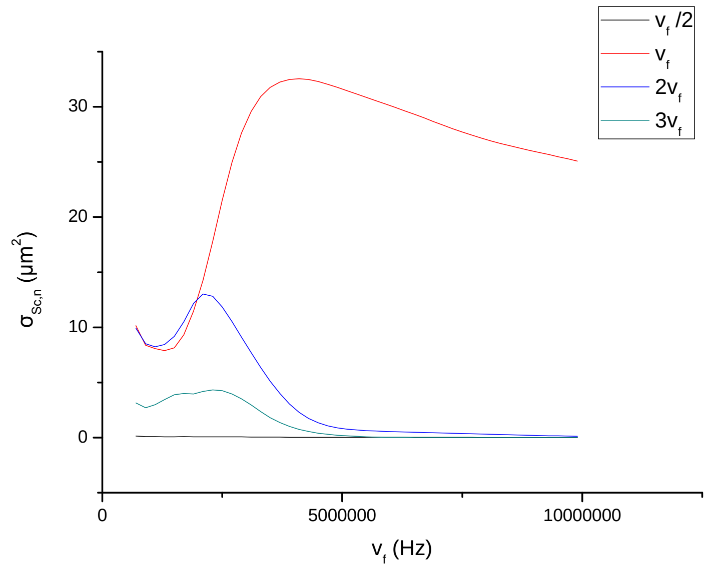

**Σχήμα 3.20 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $\varepsilon = 1\ bar$ .

Για $\varepsilon = 2\ bar$:




**Σχήμα 3.21 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $\varepsilon = 2\ bar$ .

Για $\varepsilon = 3\ bar$:




**Σχήμα 3.22 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $\varepsilon = 3\ bar$.

Και στην περίπτωση αυτή, παρατηρούμε ότι καθώς το πλάτος της εξωτερικής διαταραχής αυξάνει έχουμε μείωση της συχνότητας συντονισμού, ενώ το αρμονικό περιεχόμενο γίνεται πλουσιότερο. Τέλος, βλέπουμε ότι όσο πιο αρνητικές τάσεις επιτρέπουμε στο μοντέλο, τόσο μεγαλύτερες συχνότητες συντονισμού έχουμε, καθώς επίσης και ότι αυξάνεται η συνεισφορά της θεμελιώδους συχνότητας $v_f$ στο επανασκεδαζόμενο σήμα της μικροφυσαλίδας.

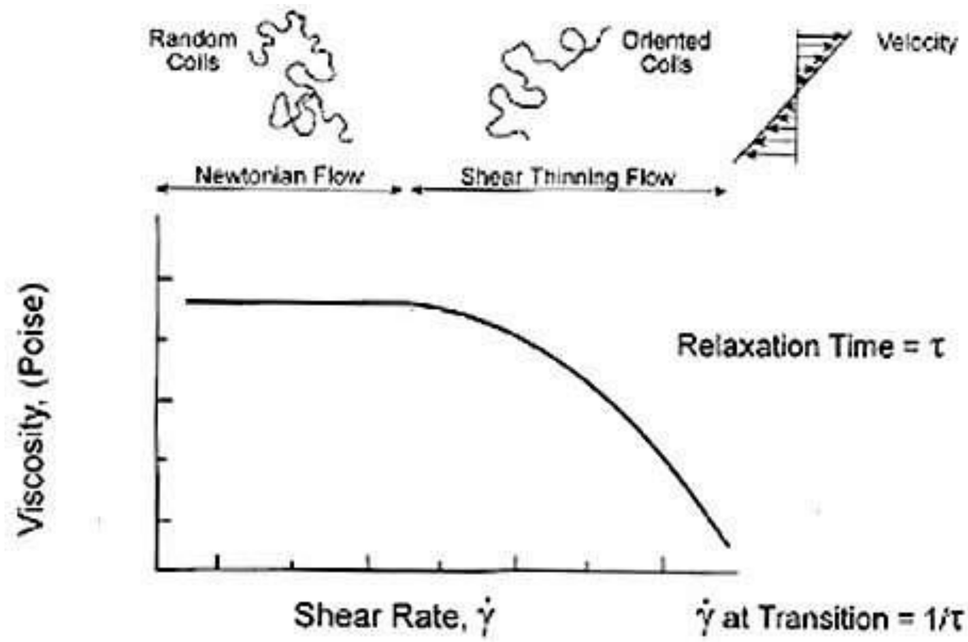
# Κεφάλαιο 4: Μη γραμμικό μοντέλο ιξωδών τάσεων

Στο μη γραμμικό μοντέλο ιξωδών τάσεων θεωρούμε ότι η πίεση του εξωτερικού ρευστού πάνω στην επιφάνεια της μεμβράνης $P_l\big|_{r=R}$ έχει μη σταθερό ιξώδη όρο. Δηλαδή:

$$P_l\big|_{r=R} = -4\frac{\dot{R}}{\mathrm{Re}_s R^2\left[1+\left(\frac{2Sh\dot{R}}{R}\right)^{\alpha}\right]^{b}}$$

Επομένως για καταστατικό νόμο Mooney – Rivlin και θεωρώντας στη σχέση $\mu_s = \frac{\mu_{s0}}{\left[1+\left(\tau\dot{\gamma}\right)^{a}\right]^{b}}$,

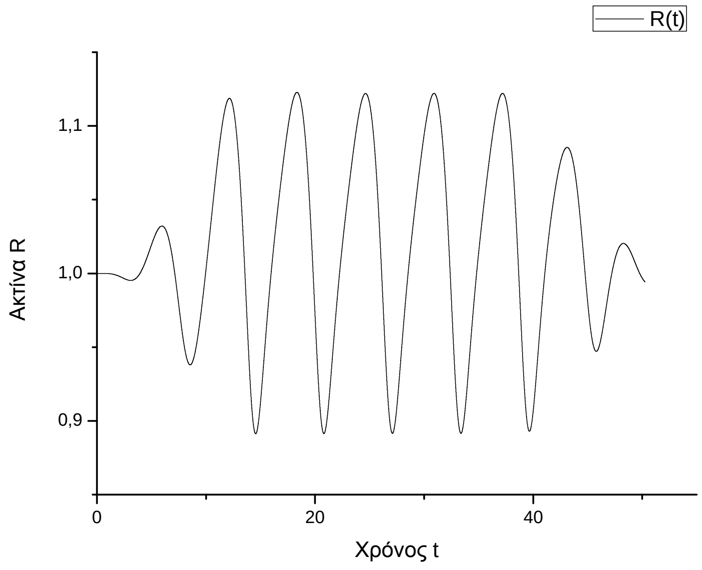
όπου $\dot{\gamma} = \sqrt{\frac{1}{2}\dot{\gamma}_{ij}\dot{\gamma}_{ij}}$, $\alpha = 2,\ b = 1$ (ανάκτηση μοντέλου Cross – Carreau) προκύπτει η 2ης τάξης συνήθης διαφορική εξίσωση (2-23). Το μοντέλο αυτό λαμβάνει υπόψη του το φαινόμενο «Shear Thinning». Δηλαδή, το φαινόμενο κατά το οποίο το ιξώδες ελαττώνεται, καθώς αυξάνει ο ρυθμός διάτμησης.




**Σχήμα 4.1 :** Διάγραμμα ιξώδους συναρτήσει του ρυθμού διάτμησης.

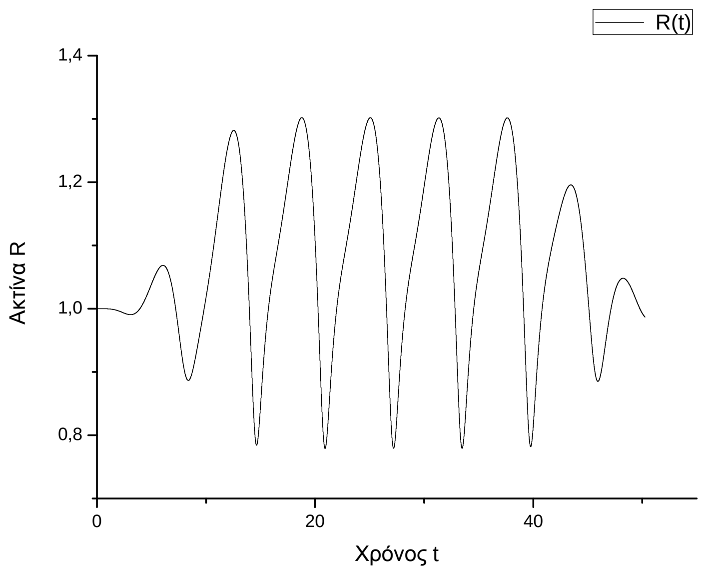
Από τις προσομοιώσεις αυτού του μοντέλου, για τα δεδομένα: $R_0 = 2\mu m$ και $Sh = 0$ προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα για διάφορες τιμές του πλάτους της εξωτερικής διαταραχής ε:

Για $\varepsilon = 1\ bar$:



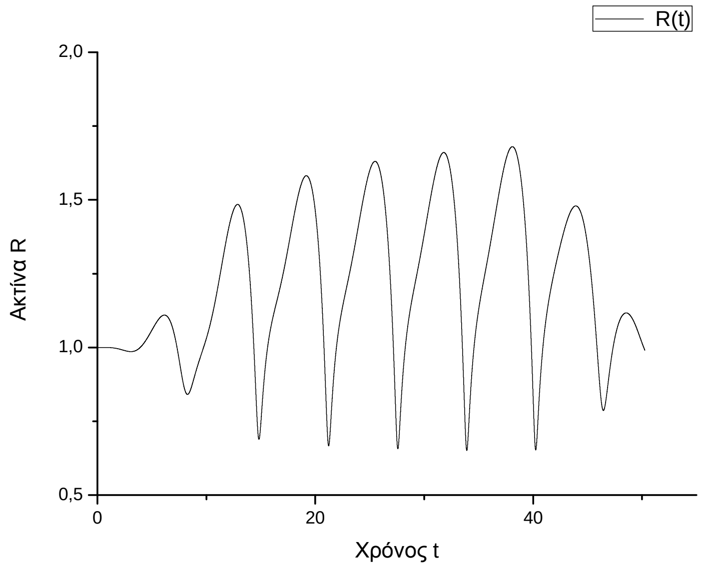

**Σχήμα 4.2 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 1\ bar$.

Για $\varepsilon = 2\ bar$:



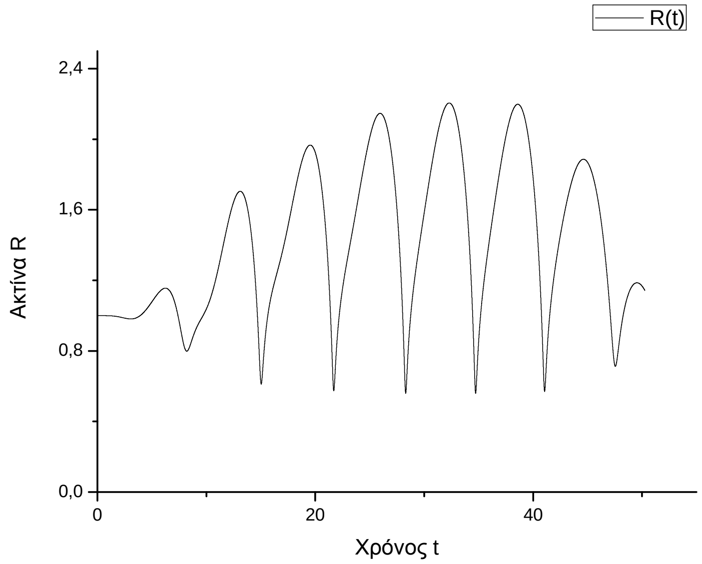

**Σχήμα 4.3 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 2\ bar$.

Για $\varepsilon = 3\ bar$:




**Σχήμα 4.4 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 3\ bar$.

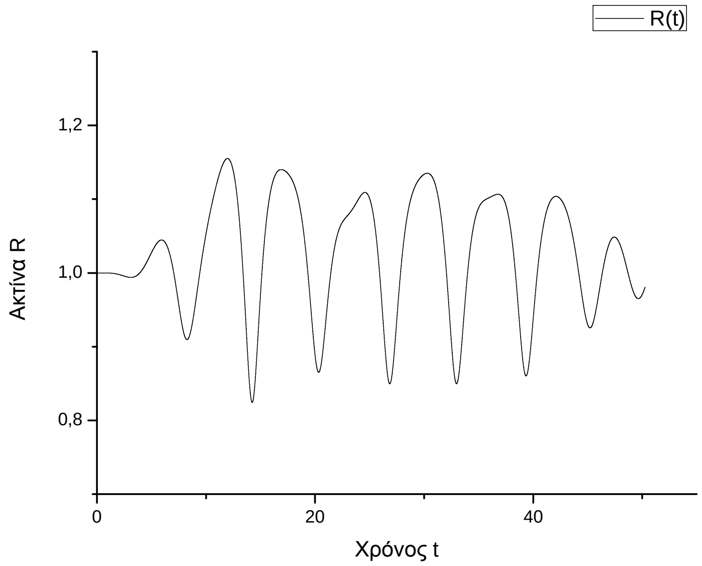
Για $\varepsilon = 4\ bar$:




**Σχήμα 4.5 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 4\ bar$.

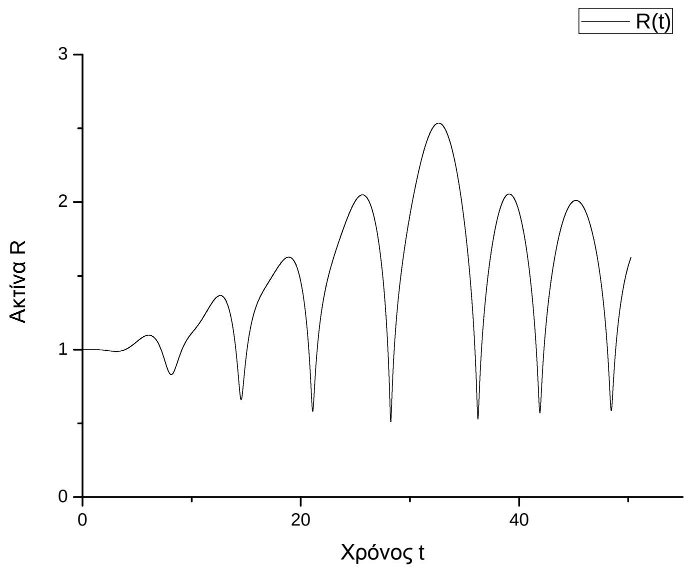
Για δεδομένα: $R_0 = 2\mu m$ και $Sh = 2.5 \cdot 10^{-4}$ προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα για διάφορες τιμές του πλάτους της εξωτερικής διαταραχής ε:

Για $\varepsilon = 1\ bar$:



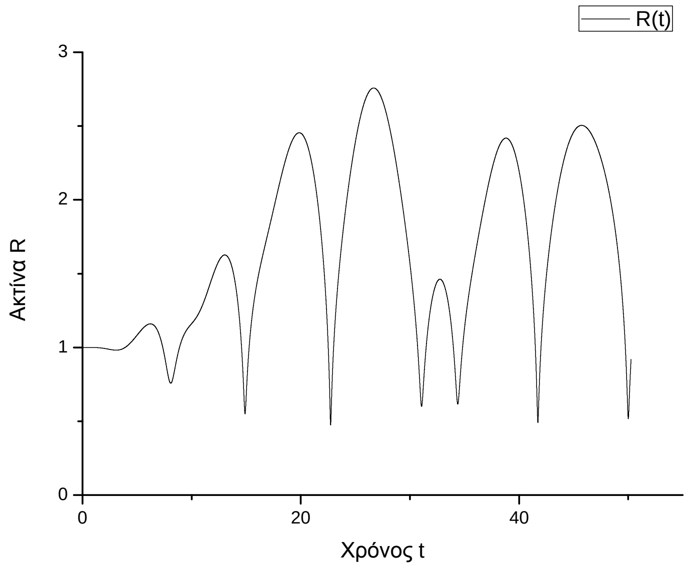

**Σχήμα 4.6 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 1\ bar$.

Για $\varepsilon = 2\ bar$:



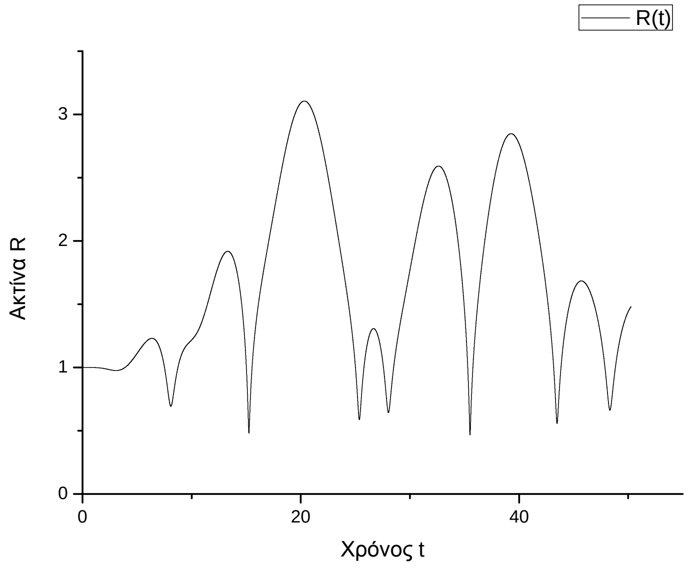

**Σχήμα 4.7 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 2\ bar$.

Για $\varepsilon = 3\ bar$:




**Σχήμα 4.8 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 3\ bar$.

Για $\varepsilon = 4\ bar$:

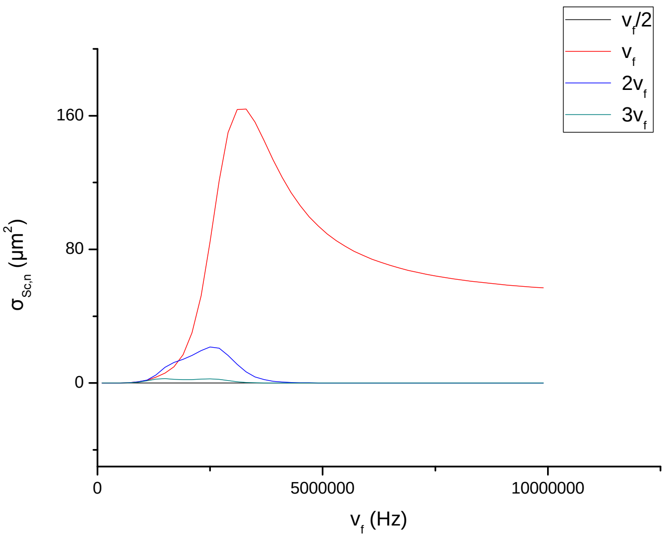



**Σχήμα 4.9 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 4\ bar$.

Από τα παραπάνω γραφήματα παρατηρούμε ότι το μη γραμμικό μοντέλο ιξωδών τάσεων δεν αποδίδει το φαινόμενο «Compression only» ακόμα και για μικρά πλάτη εξωτερικής διαταραχής.

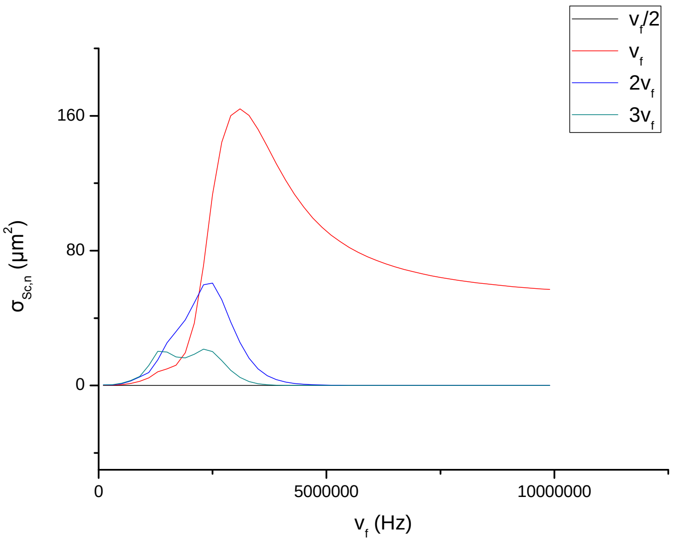
Το αρμονικό περιεχόμενο αυτού του μοντέλου για διαφορετικές τιμές πλάτους της εξωτερικής διαταραχής και για $Sh = 0$, $Sh = 2.5 \cdot 10^{-4}$ φαίνεται στα παρακάτω γραφήματα:

Για $Sh = 0$, $\varepsilon = 1\ bar$:



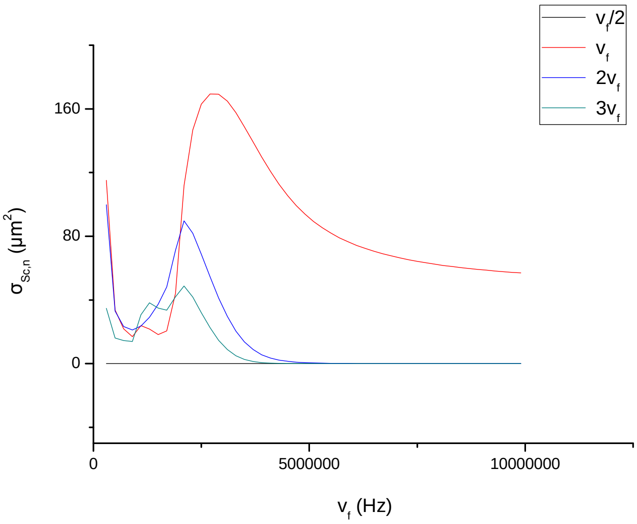

**Σχήμα 4.10 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $Sh = 0,\ \varepsilon = 1\ bar$.

Για $Sh = 0$, $\varepsilon = 2\ bar$:




**Σχήμα 4.11 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $Sh = 0,\ \varepsilon = 2\ bar$.

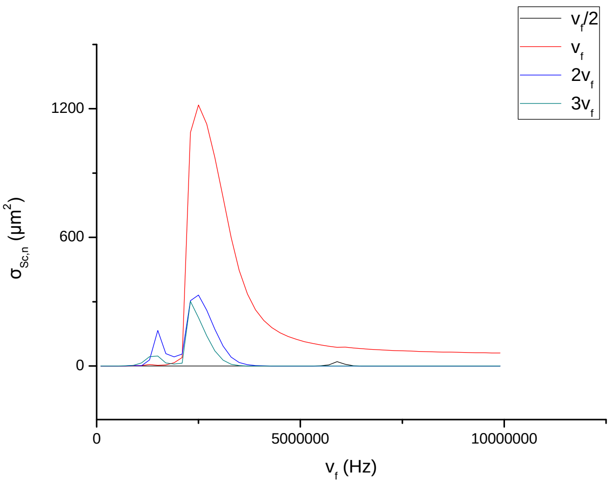
Για $Sh = 0$, $\varepsilon = 3\ bar$:




**Σχήμα 4.12 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $Sh = 0$, $\varepsilon = 3\ bar$.

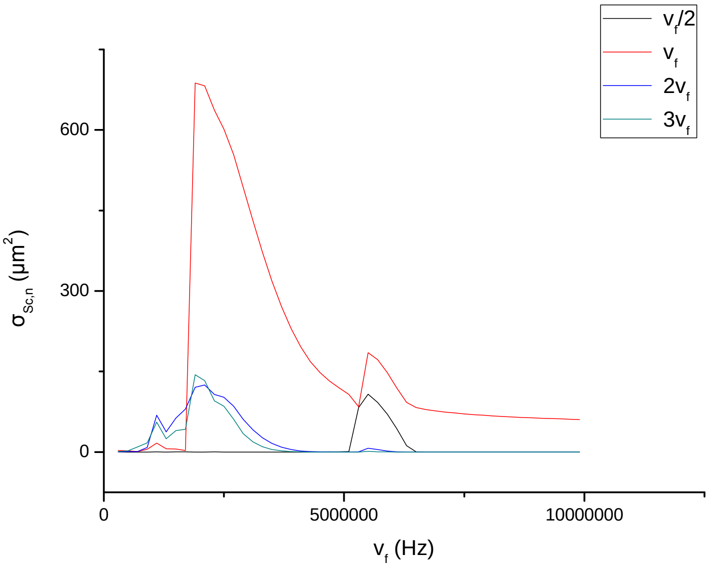
Από τα παραπάνω γραφήματα για $Sh = 0$ παρατηρούμε ότι καθώς το πλάτος της εξωτερικής διαταραχής αυξάνεται, έχουμε μείωση της συχνότητας συντονισμού, οριακή αύξηση της βασικής συχνότητας $\nu_f$ και αισθητή αύξηση των υπεραρμονικών $2\nu_f$, $3\nu_f$. Δηλαδή, έχουμε πιο πλούσιο αρμονικό περιεχόμενο.

Για $Sh = 2.5 \cdot 10^{-4}$, $\varepsilon = 1\ bar$:



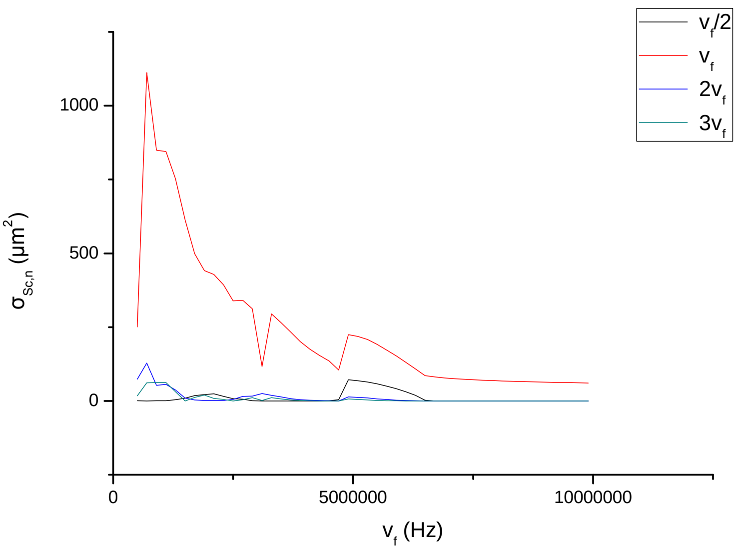

**Σχήμα 4.13 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $Sh = 2.5 \cdot 10^{-4}$, $\varepsilon = 1\ bar$.

Για $Sh = 2.5 \cdot 10^{-4}$, $\varepsilon = 2\ bar$:




**Σχήμα 4.14** : Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $Sh = 2.5 \cdot 10^{-4}$, $\varepsilon = 2\ bar$.

Για $Sh = 2.5 \cdot 10^{-4}$, $\varepsilon = 3\ bar$:




**Σχήμα 4.15** : Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $Sh = 2.5 \cdot 10^{-4}$, $\varepsilon = 3\ bar$.

Για $Sh = 2.5 \cdot 10^{-4}$ παρατηρούμε ότι καθώς αυξάνει το πλάτος της εξωτερικής διαταραχής, έχουμε μείωση της συχνότητας συντονισμού, μείωση σχεδόν στο μισό της βασικής συχνότητας $\nu_f$ και των υπεραρμονικών $2\nu_f$, $3\nu_f$, ενώ η υποαρμονική ${}^{\nu_f}\!/_2$ αυξάνεται αισθητά.

Επομένως, με την αύξηση του $Sh$, δηλαδή όσο πιο έντονο είναι το φαινόμενο «Shear Thinning», αλλάζει η συμπεριφορά του κελύφους της μικροφυσαλίδας ως προς το αρμονικό περιεχόμενο του επανασκεδαζόμενου σήματος με την αύξηση του $\varepsilon$. Υποδιπλασιάζεται η βασική συχνότητα και οι υπεραρμονικές, ενώ ενισχύεται η υποαρμονική. Συνεπώς, η μεταβλητότητα του ιξώδους της μεμβράνης παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην απόκριση της μικροφυσαλίδας.

Θεωρώντας τη μεμβράνη της μικροφυσαλίδας ως ιξωδοελαστικό στερεό Bingham εισάγουμε τη σχέση: $p_l - p_g = \tau_n \begin{cases} < \tau_{n0}, & \underline{\underline{F_m}} = 2G_s \underline{\underline{\gamma}} \\ > \tau_{n0}, & \underline{\underline{F_m}} = 2\mu_s \underline{\underline{\dot{\gamma}}} \end{cases}$

Δηλαδή, η μεμβράνη παρουσιάζει μία κρίσιμη τιμή διατμητικής τάσης πάνω από την οποία η απόκρισή της καθορίζεται από το ιξώδες της, ενώ κάτω από αυτήν έχει ελαστική συμπεριφορά.

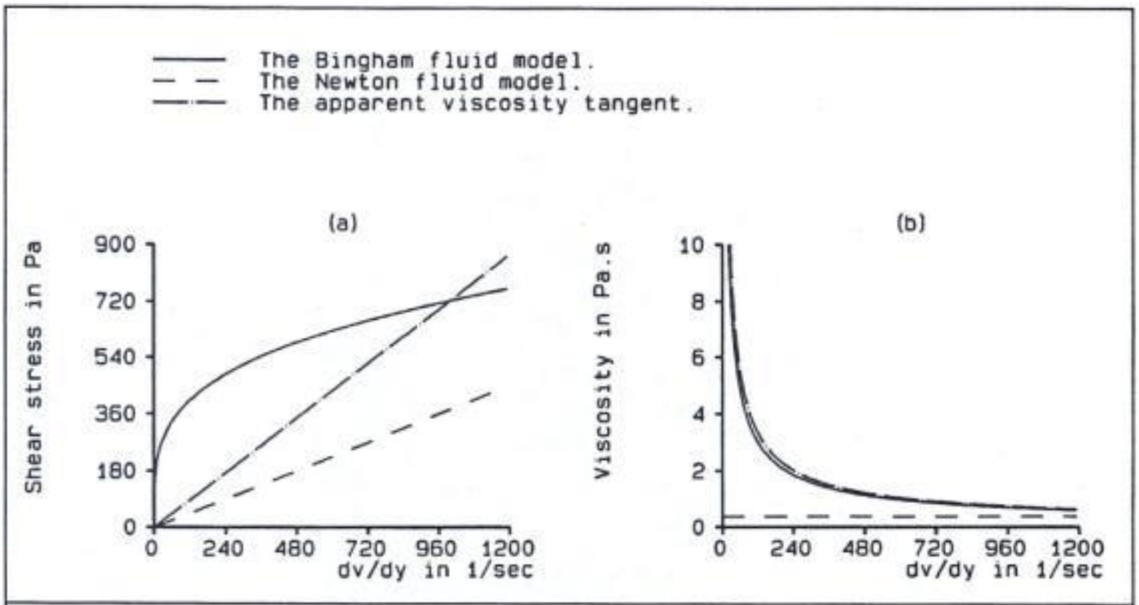


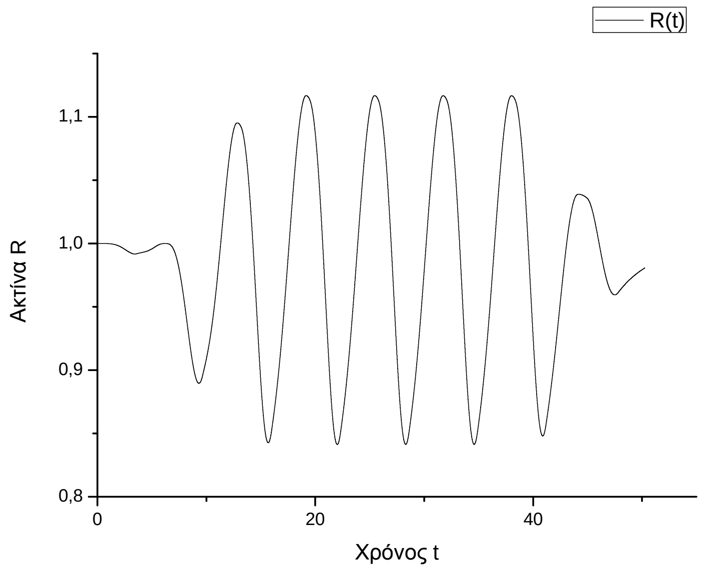

Fig. 1: Shear stress and viscosity as function of the velocity-gradient.

**Σχήμα 4.16 :** Διατμητική τάση και ιξώδες ως συνάρτηση της κλίσης της ταχύτητας.

Επομένως, για $\frac{\Delta A}{A}=\left(\frac{R}{1-U}\right)^2-1>0$, οι όροι $\frac{2G}{R}\left[1-\left(\frac{1-u_0}{R}\right)^6\right]\left[1+b\left[\left(\frac{R}{1-u_0}\right)^2-1\right]\right]$ και $2G\left[-(1-b)\frac{\dot{R}}{R^2}+\frac{b\dot{R}}{(1-u_0)^2}+(1-b)\frac{7(1-u_0)^6\dot{R}}{R^8}+\frac{5b(1-u_0)^4\dot{R}}{R^6}\right]$ μηδενίζονται, ενώ για $\frac{\Delta A}{A}=\left(\frac{R}{1-U}\right)^2-1<0$ μηδενίζονται οι ιξώδεις όροι.

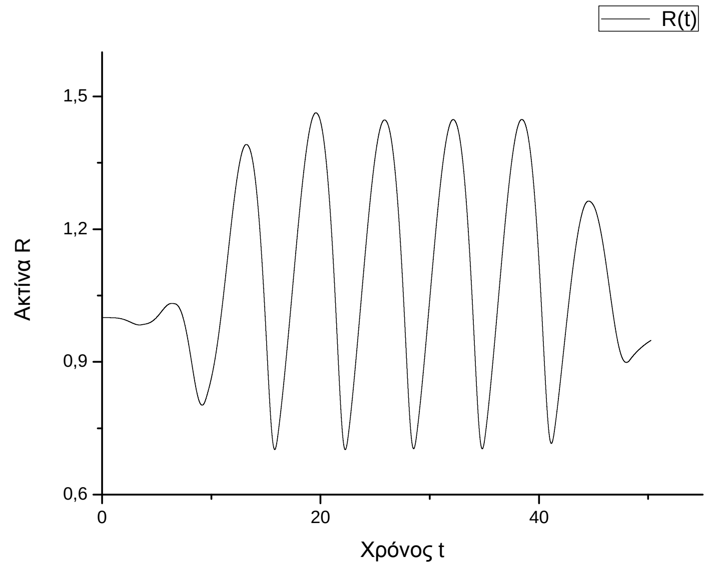
Από τις προσομοιώσεις αυτού του μοντέλου, για τα δεδομένα: $R_0=2\mu m$ και $G_S=20\ MPa$ προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα για διάφορες τιμές του πλάτους της εξωτερικής διαταραχής ε:

Για $\varepsilon=1\ bar$:



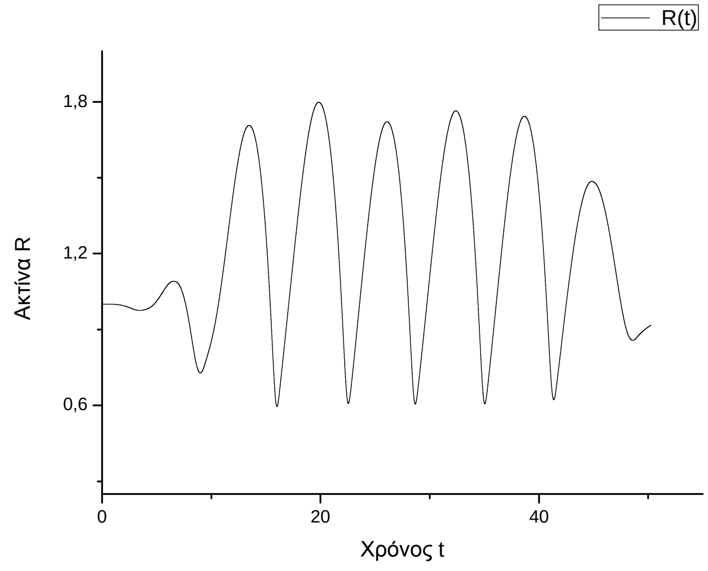

**Σχήμα 4.17 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon=1\ bar$.

Για $\varepsilon = 2\ bar$:



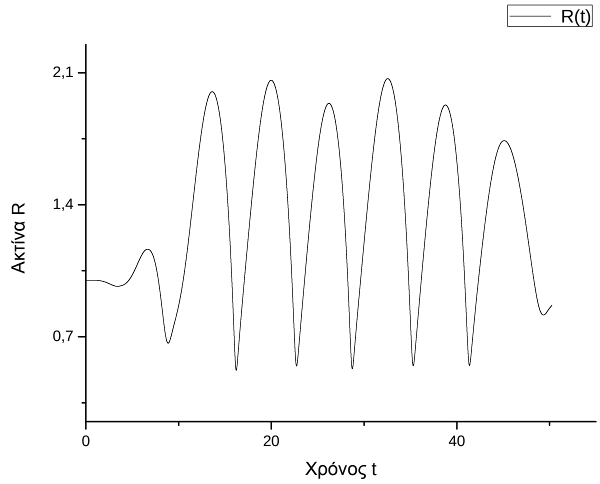

**Σχήμα 4.18 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 2\ bar$.

Για $\varepsilon = 3\ bar$:




**Σχήμα 4.19 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 3\ bar$.

Για $\varepsilon = 4\ bar$:

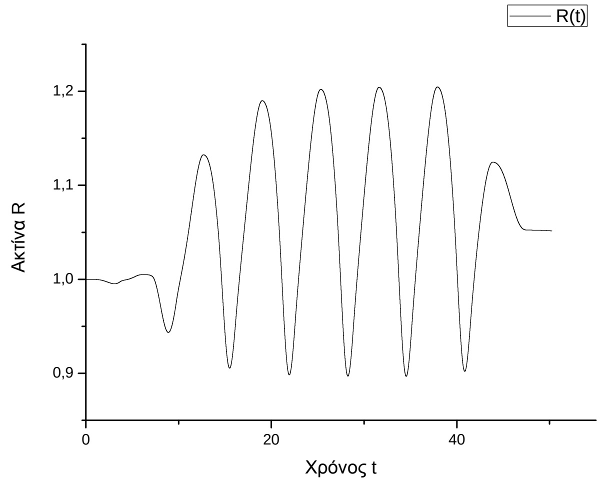



**Σχήμα 4.20 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 4\ bar$.

Από τα παραπάνω γραφήματα παρατηρούμε ότι το μοντέλο που θεωρεί τη μεμβράνη της μικροφυσαλίδας ως ιξωδοελαστικό στερεό Bingham αποδίδει το φαινόμενο «Compression only» κυρίως για μικρά πλάτη εξωτερικής διαταραχής. Καθώς το πλάτος μεγαλώνει η συμπεριφορά του κελύφους αλλάζει σε «Expansion only». Για πλάτος $\varepsilon \geq 2$ παρατηρείται αυτή η αλλαγή.

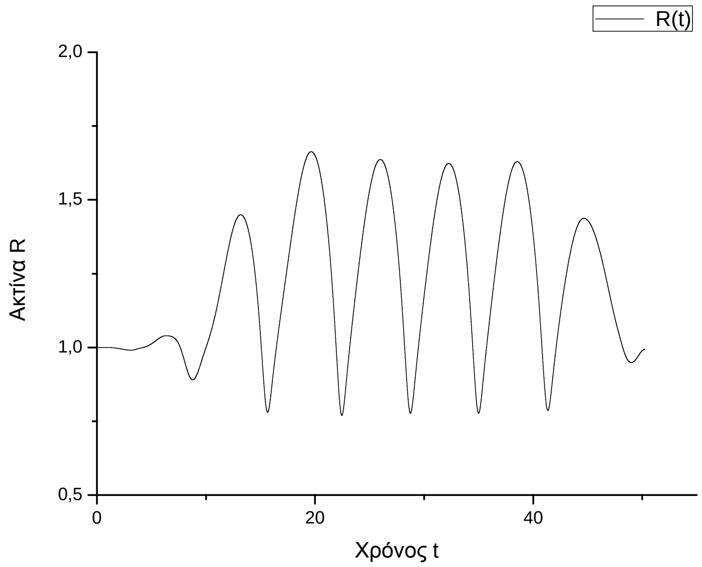
Επίσης για δεδομένα: $R_0 = 2\mu m$ και $G_S = 180\ MPa$ προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα για διάφορες τιμές του πλάτους της εξωτερικής διαταραχής ε:

Για $\varepsilon = 1\ bar$:



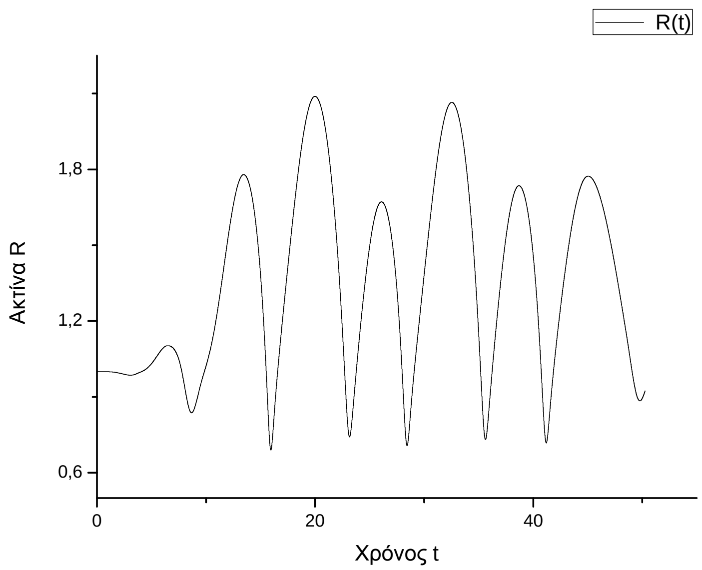

**Σχήμα 4.21 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 1\ bar$.

Για $\varepsilon = 2\ bar$:



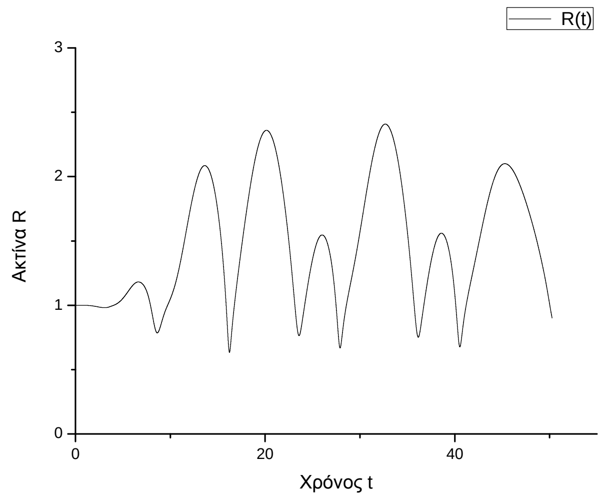

**Σχήμα 4.22 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 2\ bar$.

Για $\varepsilon = 3\ bar$:




**Σχήμα 4.23 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 3\ bar$.

Για $\varepsilon = 4\ bar$:

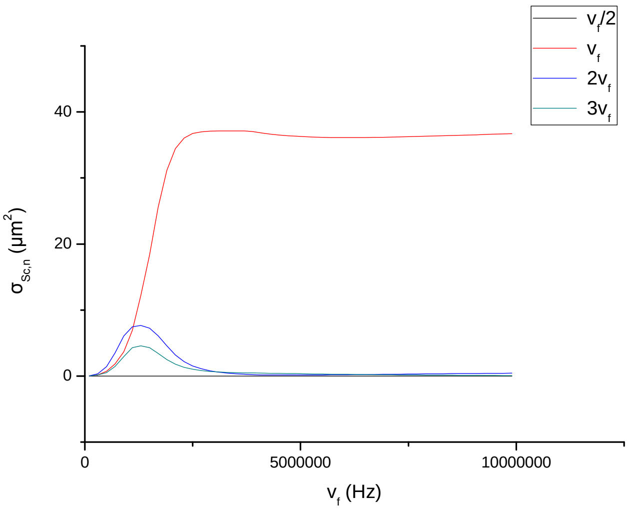



**Σχήμα 4.24 :** Διάγραμμα ακτίνας της μικροφυσαλίδας συναρτήσει του χρόνου (αδιάστατα μεγέθη) για $\varepsilon = 4\ bar$.

Από τα παραπάνω γραφήματα παρατηρούμε ότι το μοντέλο αυτό για μεγαλύτερο μέτρο διάτμησης αποτυγχάνει να αποδώσει το φαινόμενο «Compression only».

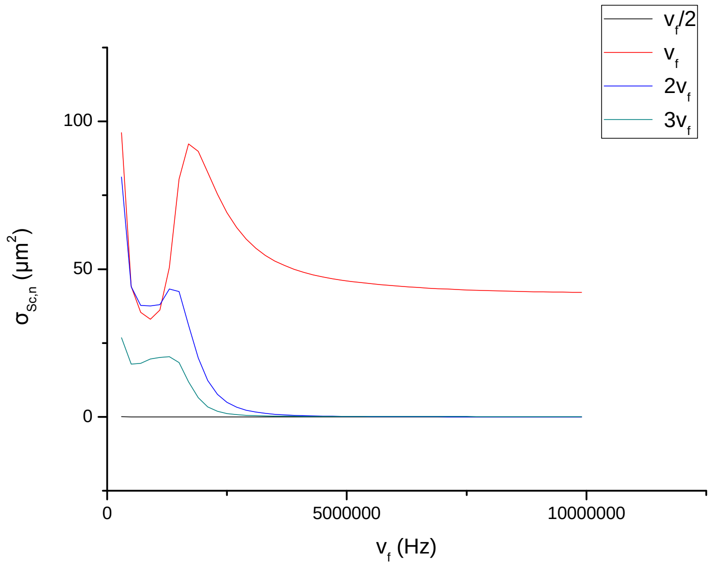
Το αρμονικό περιεχόμενο αυτού του μοντέλου για διαφορετικές τιμές πλάτους της εξωτερικής διαταραχής και για $G_S = 20\ MPa$, $G_S = 180\ MPa$ φαίνεται στα παρακάτω γραφήματα:

Για $G_S = 20\ MPa$, $\varepsilon = 1\ bar$:



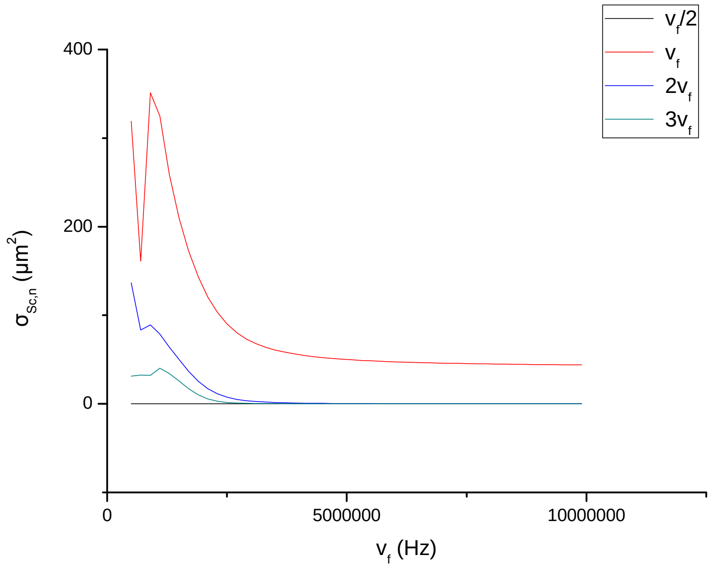

**Σχήμα 4.25 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $G_S = 20\ MP\alpha$, $\varepsilon = 1\ bar$.

Για $G_S = 20\ MPa$, $\varepsilon = 2\ bar$:




**Σχήμα 4.26 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $G_S = 20\ MP\alpha,\ \varepsilon = 2\ bar$.

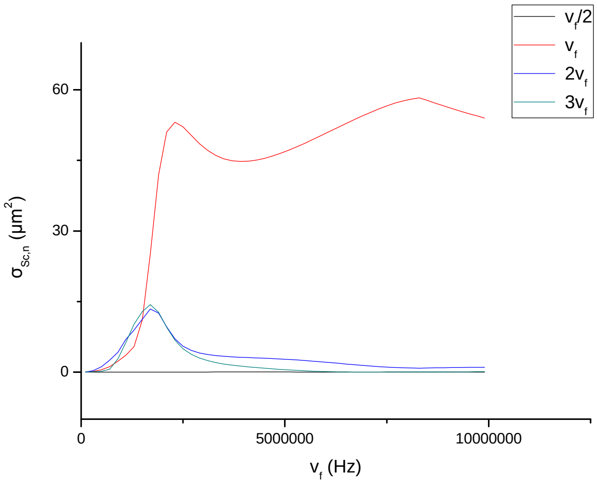
Για $G_S = 20\ MPa$, $\varepsilon = 3\ bar$:




**Σχήμα 4.27 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $G_S = 20\ MP\alpha,\ \varepsilon = 3\ bar$.

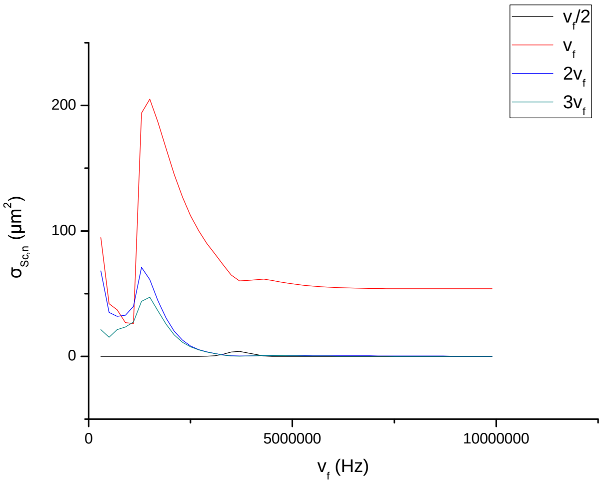
Από τα παραπάνω γραφήματα για $G_S = 20\ MPa$ παρατηρούμε ότι καθώς το πλάτος της εξωτερικής διαταραχής αυξάνεται, έχουμε μείωση της συχνότητας συντονισμού, σημαντική αύξηση της βασικής συχνότητας $\nu_f$ και των υπεραρμονικών $2\nu_f$, $3\nu_f$, ενώ δεν παρατηρείται κάποια μεταβολή στην υποαρμονική $\nu_f/2$. Δηλαδή, έχουμε πιο πλούσιο αρμονικό περιεχόμενο.

Για $G_S = 180\ MPa$, $\varepsilon = 1\ bar$:



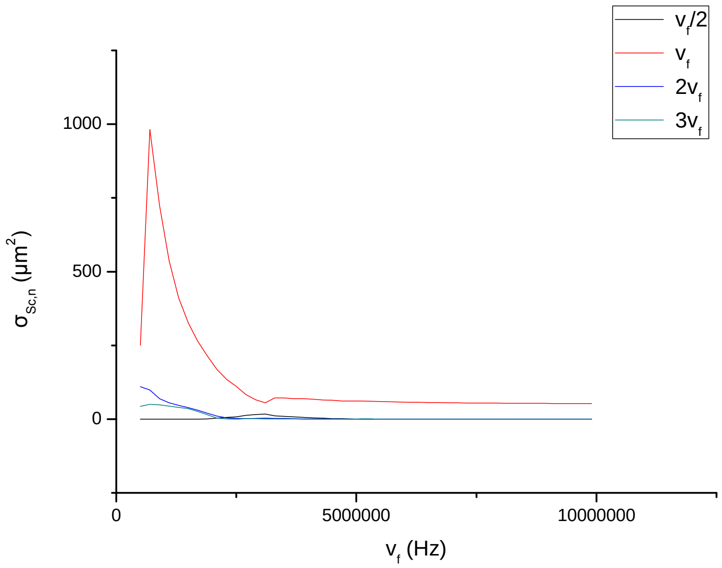

**Σχήμα 4.28 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $G_S = 180\ MP\alpha,\ \varepsilon = 1\ bar$.

Για $G_S = 180\ MPa$, $\varepsilon = 2\ bar$:




**Σχήμα 4.29 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $G_S = 180\ MP\alpha,\ \varepsilon = 2\ bar$.

Για $G_S = 180\ MPa$, $\varepsilon = 3\ bar$:




**Σχήμα 4.30 :** Διάγραμμα έντασης (Scattering Cross Section – $\sigma_{Sc}$) επανσκεδαζόμενου κύματος για $G_S = 180\ MP\alpha,\ \varepsilon = 3\ bar$.

Για $G_S = 180\ MPa$ παρατηρούμε ότι καθώς αυξάνει το πλάτος της εξωτερικής διαταραχής, έχουμε μείωση της συχνότητας συντονισμού, αύξηση του αρμονικού περιεχομένου ($\nu_f, 2\nu_f, 3\nu_f$), ενώ δεν παρατηρείται κάποια μεταβολή στην υποαρμονική $\nu_f/2$.

Συνεπώς, με την αύξηση του $G_S$, παρατηρούμε ότι το αρμονικό περιεχόμενο μεταβάλλεται κατά τον ίδιο τρόπο καθώς αυξάνεται το πλάτος της εξωτερικής διαταραχής $\varepsilon$.

# Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα και Προτάσεις για μελλοντική Έρευνα

Στην παρούσα διπλωματική εργασία έγινε συγκριτική μελέτη των καταστατικών νόμων μεμβράνης Mooney – Rivlin, Skalak, του μοντέλου Marmottant, το οποίο δεν επιτρέπει καμία αντοχή σε συμπίεση και αποκλείει αρνητικές επιφανειακές τάσεις και ενός δοκιμαστικού μοντέλου, το οποίο επιτρέπει αρνητικές τάσεις. Δηλαδή, μελετάται η επίδρασή τους στη δυναμική συμπεριφορά μικροφυσαλίδας τύπου Contrast Agent, όταν υπόκειται σε ακουστικές διαταραχές της πίεσης στο άπειρο. Θεωρήσαμε ότι η διαταραχή της πίεσης στο άπειρο είναι ημιτονοειδής και οι ταλαντώσεις της μικροφυσαλίδας έχουν σφαιρική συμμετρία. Έτσι λοιπόν το μοντέλο βασίστηκε στην εξίσωση Keller – Miksis [36] που ισχύει για σφαιρικές ταλαντώσεις ελευθέρων φυσαλίδων και λαμβάνει υπόψη τη συμπιεστότητα και το ιξώδες του ρευστού στο οποίο βρίσκονται. Προκειμένου να μοντελοποιηθεί η ελαστικότητα της μεμβράνης χρησιμοποιήθηκαν οι παραπάνω μη γραμμικοί καταστατικοί νόμοι τάσεων – παραμορφώσεων. Επίσης, στο νέο μοντέλο καταστατικού νόμου λαμβάνεται υπ’ όψιν η ιξωδοελαστικότητα του κελύφους, το φαινόμενο «shear thinning» και γίνεται η υπόθεση ότι το υλικό της μεμβράνης είναι υλικό Bingham. «Shear thinning» λέγεται το φαινόμενο κατά το οποίο ελαττώνεται το ιξώδες της μεμβράνης, καθώς αυξάνεται ο ρυθμός διάτμησης. Τέλος, εισάγονται και μελετούνται ένα μη γραμμικό μοντέλο ελαστικών τάσεων και ένα μη γραμμικό μοντέλο ιξωδών τάσεων. Στο πρώτο, το ιξώδες της μεμβράνης θεωρείται σταθερό, ενώ στο δεύτερο το ιξώδες μεταβάλλεται (φαινόμενο «shear thinning» ή η μεμβράνη θεωρείται υλικό Bingham).

Η μελέτη του μοντέλου Marmottant έδειξε ότι μπορεί να αποδώσει το φαινόμενο «Compression only». Δηλαδή, συμφωνεί με τις πειραματικές μετρήσεις οι οποίες έδειξαν ότι για συγκεκριμένες παραμέτρους η μικροφυσαλίδα συστέλλεται περισσότερο απ’ ότι διαστέλλεται. Επίσης, καθώς το πλάτος της ακουστικής διαταραχής αυξάνεται η συμπεριφορά της μικροφυσαλίδας γίνεται «Expansion only». Όμως, το μοντέλο αυτό, δεν δίνει υψηλό αρμονικό περιεχόμενο για το εύρος συχνοτήτων των ακουστικών διαταραχών (1-10 MHz). Δεν παρατηρείται συχνότητα συντονισμού, η οποία είναι χρήσιμη στην απεικόνιση των μικροφυσαλίδων σε εφαρμογές ιατρικών υπερήχων.

Η μελέτη του νέου δοκιμαστικού μοντέλου έδειξε ότι και αυτό μπορεί να αποδώσει το φαινόμενο «Compression only». Και μάλιστα όσο πιο μικρό είναι, κατ’ απόλυτη τιμή, το ελάχιστο κατώφλι αρνητικών τάσεων που επιτρέπει, κάτω από το οποίο περαιτέρω συμπίεση του κελύφους επιτυγχάνεται με την ίδια τιμή ελαστικών τάσεων, τόσο πιο έντονο είναι το φαινόμενο. Επομένως, αυτή η συμπεριφορά θα μπορούσε να οφείλεται στην ασυμμετρία του καταστατικού νόμου, ενώ δε φαίνεται να επηρεάζεται από το φαινόμενο «shear thinning». Αντίθετα με το μοντέλο Marmottant, το δοκιμαστικό μοντέλο δίνει πιο πλούσιο αρμονικό περιεχόμενο. Εμφανίζει συχνότητα συντονισμού και υψηλές υπεραρμονικές στο εύρος 1-10 MHz. Παρατηρήθηκε ότι όσο αυξάνει το πλάτος της εξωτερικής διαταραχής, η συχνότητα συντονισμού μειώνεται, αυξάνεται η συνεισφορά των υπεραρμονικών συχνοτήτων, ενώ ελαττώνεται αυτή της βασικής. Όσο πιο αρνητικές τάσεις επιτρέπουμε η συχνότητα συντονισμού αυξάνει και έχουμε πιο πλούσιο αρμονικό περιεχόμενο. Η συχνότητα συντονισμού σχετίζεται με το φαινόμενο «Threshold». Δηλαδή, με το φαινόμενο στο οποίο παρατηρείται ένα κατώφλι (όριο) όσον αφορά το πλάτος της ακουστικής διαταραχής, πέραν του οποίου η απόκριση της μικροφυσαλίδας είναι γραμμική. Πριν από το κατώφλι η απόκριση είναι αμελητέα, ενώ στο κατώφλι εμφανίζεται ένα άλμα που οφείλεται στο φαινόμενο μη γραμμικού συντονισμού μεταξύ της εξωτερικής διαταραχής και της ιδιοσυχνότητας ταλαντώσεων όγκου της μικροφυσαλίδας.

Στην πραγματικότητα κατά την ταλάντωσή του και πέρα από κάποιο επίπεδο συμπίεσης, το κέλυφος της μικροφυσαλίδας παραμορφώνεται. Κατά τη συστολή της μεμβράνης αναπτύσσονται αρνητικές επιφανειακές τάσεις οι οποίες οδηγούν το κέλυφος σε παραμόρφωση (buckling). Σε εκείνη την κατάσταση αναπτύσσονται στη μεμβράνη πτυχώσεις οι οποίες φέρνουν σε επαφή υδρόφοβα κομμάτια της μεμβράνης. Η μεμβράνη αποτελείται από λιπίδια τα οποία αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, όταν έρθουν σε επαφή και δημιουργούν διπλή στοιβάδα (bilayer) η οποία έχει συμπεριφορά «strain-hardening» υλικού. Επομένως, η φυσική σημασία της $\sigma_1$ στον καταστατικό νόμο του δοκιμαστικού μοντέλου είναι ότι από ένα σημείο και μετά η συμπεριφορά του κελύφους της μικροφυσαλίδας, καθώς συστέλλεται, αλλάζει από «strain-softening» σε «strain-hardening». Οι αρνητικές τάσεις συνδέονται με την αντίσταση του κελύφους στην κάμψη (Bending resistance, $k_b$). Όσο το $k_b$ μειώνεται ή όσο αυξάνεται το επίπεδο των παραμενουσών τάσεων κατά την έναρξη της φόρτισης (prestress), τόσο μειώνεται το $\sigma_1$ κατά απόλυτη τιμή. Οι παραπάνω τάσεις επαληθεύονται και από την γραμμική ανάλυση ευστάθειας σε αξονοσυμμετρικές διαταραχές [32].

Το μη γραμμικό μοντέλο ιξωδών τάσεων δεν αποδίδει το φαινόμενο «Compression only». Ακόμα και για πολύ μικρά πλάτη εξωτερικής διαταραχής η συμπεριφορά της μικροφυσαλίδας είναι «Expansion only». Όσον αφορά το αρμονικό περιεχόμενο παρατηρούμε ότι καθώς αυξάνει το πλάτος της εξωτερικής διαταραχής, έχουμε μείωση της συχνότητας συντονισμού, ελάττωση της συνεισφοράς της βασικής συχνότητας και των υπεραρμονικών, ενώ αυξάνεται αυτή της υποαρμονικής. Το αρμονικό περιεχόμενο του μοντέλου αυτού είναι πιο πλούσιο από το αντίστοιχο περιεχόμενο του μη γραμμικού μοντέλου ελαστικών τάσεων.

Το μοντέλο που θεωρεί τη μεμβράνη της μικροφυσαλίδας ως ιξωδοελαστικό στερεό Bingham αποδίδει το φαινόμενο «Compression only» μόνο για πολύ μικρά πλάτη εξωτερικής διαταραχής, περίπου $\varepsilon = 1\ bar$ και για μικρές τιμές του μέτρου διάτμησης περίπου $G_S = 20\ MPa$. Αυξάνοντας το μέτρο διάτμησης το μοντέλο δε δίνει συμπεριφορά «Compression only». Το αρμονικό περιεχόμενο του επανασκεδαζόμενου σήματος της μικροφυσαλίδας γίνεται πιο πλούσιο και έχουμε μείωση της συχνότητας συντονισμού καθώς αυξάνεται το πλάτος της εξωτερικής διαταραχής. Με την αύξηση του μέτρου διάτμησης παρατηρούμε ότι μειώνεται η συχνότητα συντονισμού και το αρμονικό περιεχόμενο γίνεται πλουσιότερο. Τέλος, το αρμονικό περιεχόμενο του μοντέλου αυτού είναι φτωχότερο από το αντίστοιχο περιεχόμενο του μη γραμμικού μοντέλου ιξωδών τάσεων.

Από τα παραπάνω βλέπουμε ότι κατά την ταλάντωση της μικροφυσαλίδας λαμβάνουν χώρα σημαντικά φαινόμενα, τα οποία χρίζουν ιδιαίτερης προσοχής και ανάλυσης. Ένας βασικός στόχος για μελλοντική έρευνα είναι η ανάπτυξη ενός μοντέλου που να μπορεί να αποδώσει, όσο το δυνατόν καλύτερα, τη συμπεριφορά του κελύφους της μικροφυσαλίδας. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και η αντίσταση στην κάμψη (Bending resistance) της μεμβράνης και να εκφραστεί με ακρίβεια η μετάπτωση της συμπεριφοράς του κελύφους από «strain softening» σε «strain hardening», ειδικά στη σχετική διαμόρφωση της ενέργειας λόγω διαστολής/συστολής και λόγω κάμψης.

Επίσης, ενδιαφέρον παρουσιάζει η διεξαγωγή τρισδιάστατων προσομοιώσεων, οι οποίες θα μπορέσουν να απεικονίσουν με παραστατικό τρόπο τη δυναμική της μικροφυσαλίδας σε τρισδιάστατη κάμψη. Κάτι τέτοιο θα είναι χρήσιμο στην ερμηνεία πειραματικών παρατηρήσεων στατικής κάμψης κελυφών αποτελούμενων από φωσφολιπίδια, λόγω της αργής διάχυσης του αερίου που περικλείουν [33]. Εκεί παρατηρείται η επαναφορά του σφαιρικού σχήματος, μετά από την αρχική κάμψη, μέσω του φαινομένου «lipid shedding».

Τέλος, και σε ένα κάπως διαφορετικό πλαίσιο, θα πρέπει να γίνει μελέτη της αλληλεπίδρασης μεταξύ μικροφυσαλίδας και γειτονικού τοιχώματος/ιστού ή γειτονικής μικροφυσαλίδας που αναπαριστά κύτταρο, με στόχο την καλύτερη προσομοίωση πειραματικών μετρήσεων με μικροφυσαλίδες τύπου contrast agents, όπου τις περισσότερες φορές αυτές δεν είναι εντελώς απομονωμένες, αλλά υπάρχει γειτονικό τοίχωμα [30].

# Παράρτημα

## I. Βιβλιογραφία – Αναφορές

[1] N. de Jong and F. J. Ten Cate, "New ultrasound contrast agents and technological innovations", *Ultrasonics, 34: 587-590, 1996*

[2] A. Bouakaz, P.J. A. Frinking, N. de Jong, and N. Bom, "Noninvasive measurement of the hydrostatic pressure in a fluid-filled cavity based on the disappearance time of micrometer–sized free gas bubbles", *Ultrasound Med. Biol., 25:1407-1415, 1999*

[3] Ιστοσελίδα της American Society of Radiologic Technologists *www.asrt.org*

[4] R. Gramiak and M. Shah, "Echocardiography of the Aortic Root", *Investigative Radiology, 3: 356-358, 1968*

[5] B. Goldberg, "Ultrasound Contrast Agents", *Martin Dunitz Ltd, 1997*

[6] A. Klibnov, "Targeted Delivery of Gas-Filled Microbubbles. Contrast Agents for Ultrasound Imaging", *Advanced Drug Delivery, 37: 139-157, 1999*

[7] Forsberg, R. Basude, J. Lui, J. Alessandro, W. Shi, N. Rawool, B. Goldberg and M. Wheatley, "Effect of filling gases on the backscatter from contrast microbubbles: Theory and in vivo measurements", *Ultrasound in Medicine and Biology, 8: 1203-1211, 1999*

[8] D. B. Khismatullin and A. Nadim, "Radial oscillations of encapsulated microbubbles", *Phys. Fluids, Vol. 14, No. 10, October 2002*

[9] L. Hoff, "Acoustic properties of ultrasonic contrast agents", *Ultrasonics 34: 591-593, 1996*

[10] W. Shi, F. Frosberg, A. Tornes, J. Ostensen and B. Goldberg, "Destruction of Contrast Microbubbles and the Association with Inertial Cavitation", *Ultrasound in Medicine and Biology, Vol. 26, No. 6, 1009-1019, 2000*

[11] G. M. Lanza, R. Trousil, K. Wallace, J. Rose, C. Hall, M. Scott, J. Miller, P. Eisenburg, P. Gaffney and S. Wickline, "In vitro characterization of a novel, tissue-targeted ultrasonic contrast system with acoustic microscopy", *Journal of the Acoustic Society of America, 104: 3665-3672, 1998*

[12] V. Rouffiac, J. S. Duret, P. Opolon, P. Péronneau, A. Roche, "A new high intensity focused ultrasound (HIFU) system for tumor treatment and real – time control by Doppler sonography. Ex vivo and in vivo investigations", *The Tenth European Symposium on Ultrasound Contrast Imaging, January 2005*

[13] S. Theoharis, F. Fostira, A. George, M. Blomley, "Optison Enhances gene delivery by increasing the uptake of plasmid DNA by cells", *The Tenth European Symposium on Ultrasound Contrast Imaging, January 2005*

[14] J. Babich and A. Fischman, "Target imaging of infection", *Advance Drug Delivery Reviews, 37: 237-252, 1997*

[15] P. J. Frinking, A. Bouakaz, J. Kirkhorn and F. J. Ten Cate, "Ultrasound contrast imaging: Current and new potential methods", *Ultrasound in Medicine and Biology, Vol. 26, No. 6, 965-975, 2000*

[16] M. H. Repacholi, M. Garandolfo and A. Rindi, "Ultrasound: Medical Applications, Biological Effects and Hazard Potential", *Plenum Press, New York, 1987*

[17] R. H. Randall, "An introduction to acoustics", *Addison-Wesley Publishing Company, Inc., 1951*

[18] J. L. Rose and B. B. Goldberg, "Basic Physics in Diagnostic Ultrasound", *Wiley Medical Publication, 1979*

[19] K. K. Shung, "Principle of Medical Imaging", *Academic Press, San Diego, 1992*

[20] M. Hussey, "Basic Physics and Technology of Medical Diagnostic Ultrasound", *Elsevier, 1984*

[21] N. de Jong, P. Frinking, A. Bouakaz and F. J. Ten Cate, "Detection Procedures of Ultrasound Contrast Agents", *Ultrasonics, 38: 87-92, 2000*

[22] M. Minnaert. On musical air bubbles and the sound of running water, *Phil. Magazine, 26: 121, 1936*

[23] N. de Jong, A. Bouakaz, and C. T. Lancée, "Higher harmonics of vibrating gas filled microspheres. Part one: Simulations", *Ultrasonics, 32:447-453, 1994*

[24] A. Prosperetti, "Thermal effects and damping mechanisms in forced radial oscillations of gas – bubbles in liquids", *Journal of the Acoustical Society of America, 1977*

[25] C. C. Church, "The effects of an elastic solid surface layer on the radial pulsations of gas bubbles", *Journal of the Acousical Society of America, 97:1510-1521, 1995*

[26] D. B. Khismatullin and A. Nadim, "Radial oscillations of encapsulated microbubbles", *Phys. Fluids, Vol. 14, No. 10, October 2002*

[27] P. Marmottant, S. van der Meer, M. Emmer and M. Versluis, "A model for large amplitude oscillations of coated bubbles accounting for buckling and rupture", *Journal of Accoustical Society of America, Vol. 118, No. 6, December 2005*

[28] K. Tsiglifis & N. Pelekasis, "Radial oscillations of insonated contrast agents – Effect of the membrane constitutive", *Journal of the Acoustical Society of America, Vol. 123, No. 6, p. 4059-4070, 2008*

[29] S. Paul, A. Katiyar, K. Sarkar, D. Chatterjee, W. T. Shi & F. Forsberg, "Material characterization of the encapsulation of an ultrasound contrast microbubble and its subharmonic response: Strain-softening interfacial elasticity model", *JASA Vol. 127, No. 6, p. 3846-3857, 2010*

[30] M. Emmer, A. van Wamel, D. E. Goertz and N. de Jong, "The onset of microbubble vibration", *Ultrasound in Medicine and Biology, Vol. 33, No. 6, 2007*

[31] B. Dollet, S. M. van der Meer, V. Garbin, N. de Jong, D. Lohse and M. Versluis, "Nonspherical oscillations of ultrasound contrast agent microbubbles", *Ultrasound in Medicine and Biology, Vol. 34, Number 9, 2008*

[32] K. Tsiglifis & N. Pelekasis, "Parametric Stability and Dynamic Buckling of an Encapsulated Micro-Bubble subject to Acoustic Disturbances", *Phys Fluids, [23] 012102, 2011*

[33] M. A. Borden and M. L. Longo, "Dissolution behavior of lipid monolayer-coated, air-filled microbubbles: Effect of lipid hydrophobic chain length", *Langmuir, Vol. 18, No. 24, 2002*

[34] Y. Tian, R. G. Holt and R. E. Apfel, "Investigation of liquid surface rheology of surfactant solutions by droplet shape oscillations: Experiments", *Journal of colloid and interface science 187, 1-10 (1997), Article No. CS964698*

[35] V. Sboros, V. A. MacDonald, S. D. Pye, C. M. Moran, J. Gomatam and W. N. McDicken, "The dependence of ultrasound contrast agents backscatter on acoustic pressure: Theory versus experiment", *Ultrasonics, 40: 579-583*, 2002

[36] J. B. Keller and M. Miksis, “Bubble oscillations of large amplitude”, *Journal of Acoustical Society of America, Vol. 68, No. 2, Aug. 1980*

[37] D. Barthès – Biesel, A. Diaz and E. Dhenin, “Effect of constitutive laws for two-dimensional membrane on flow-induced capsule deformation”, *J. Fluid Mech., 460: 211-222, 2002*

[38] C. Pozrikidis, “Boundary integral and singularity methods for linearized viscous flow”, *Cambridge University Press*, 1992

[39] A. Diaz, D. Barthès-Biesel, N. A. Pelekasis, “Effect of membrane viscosity on the dynamic response of an axisymmetric capsule”, *Physics of Fluids, volume13, number 12, December 2001*

[40] M. Vingaard, B. Endelt, J. de Claville Christiansen, “Implementation of a material model with shear rate and temperature dependent viscosity”, 6th European LS-DYNA Users' Conference

[41] D. H. Kim, M. J. Costello, P. B. Duncan and D. Needham, “Mechanical properties and microstructure of polycrystalline phospholipids monolayer shells: Novel solid microparticles”, *Langmuir, Vol. 19, pp. 8455–8466, 2003*

[42] M. Overvelde, V. Garbin, J. Sijl, B. Dollet, N. de Jong, D. Lohse and M. Versluis, “Nonlinear shell behavior of phospholipid-coated microbubbles”, *Ultrasound in Medicine & Biology, Vol. 36, No. 12, pp. 2080-2092, 2010*

# ΙΙ. Κώδικας

```
! Θέλει σαν input το 3*ms, όπου το ms έχει διαστάσεις σε kg/(m*s) ή Pa*s.
! Το διοδιάστατο ιξώδες δίνεται από τη σχέση m2d=3*ms*d.
! Επίσης θέλει το shear modulus Gs με διαστάσεις σε Pa.
! Τελικά το διοδιάστατο shear modulus δίνεται από τη σχέση Gs2D=Gs*d.
! Για SKALAK δεν αλλάζουμε το Gs. Δίνουμε το ίδιο 3D και το πρόγραμμα κάνει
! τη μεταβολή Gsk=3*Gmr/(2*C+1) μόνο του στην υπορουτίνα για το constitutive
! law.

PROGRAM CONTRAST1D

IMPLICIT NONE

! Δηλώσεις μεταβλητών
INTEGER NUMSTEP,IERR1,ierr,I,METR,metrdim,VALUE,value2,PERIODS,J,METRHTHS, &
        YLIKO,PERIODSTOP,PERIODSINITEND,Psample
INTEGER metr2,indexfile
REAL(8) STARTTIME,ENDTIME,RDRDT,GSDIMINITIAL,DGSDIM,GSDIMFINAL,EINFINITIAL, &
        DEINF,EINFFINAL
REAL(8) RB,AB,ABUNDIM,THICKNESS,GAMA,PINFDIM,EINF,FREQ,FREQINITIAL,DFREQ, &
        FREQFINAL,pload,BM
REAL(8) CL,PL,ML,MSK,GSDIM,SAB,SRB,UDIM,B,U,MS,MSINITIAL,DMS,MSFINAL, &
        RBINITIAL,DRB,RBFINAL,THICKNESSINITIAL,DTHICKNESS,THICKNESSFINAL
REAL(8) PI,OMEGA,REL,RES,MACH,GS,WEBSAB,WEBSRB,PINF,VOLUMESDIM,VOLUMES, &
        TSTEP,tlength
REAL(8) TIME,R,A,DRDT,K1(2),K2(2),K3(2),K4(2),ARADIUS,RRADIUS,shth,conshth, &
        PIBA,PIBB,PIBBRDT
REAL(8) FREQUEN(5),SCSEN(5)
REAL(8) OLOKLHROMARAD,OLOKLHROMA,SCSTOTRAD,SCSTOT,EBUBL,blow,bup,Rmax,Rmin
REAL(8) DAAMAX,DAA,DAAMIN,pstat,help,Rbreak,surftension
REAL(8) alpha,beta,shth2,MS2,MSK2,conshth2,RES2
REAL(8),ALLOCATABLE, DIMENSION(:):: PSCATTERVECTOR,FREQUENCY,SCS, &
        FPSCATTERVECTOR,RAD,RADPSC,wsave
INTEGER,ALLOCATABLE, DIMENSION(:):: IPERM
real(8):: surftension1, surftension2, Rbuckl, Rfree, Rel1, Rel2, &
          acoef, bcoef, ccoef, kcoef, lcoef, mcoef, d

! Άνοιγμα των αρχείων που χρησιμοποιούνται για read και write
OPEN(1,FILE='INPUTCONTRAST.TXT',STATUS='old')
OPEN(2,FILE='OUTCONTRAST1.DAT',STATUS='UNKNOWN')
OPEN(3,FILE='APOT.DAT',STATUS='UNKNOWN')
OPEN(13,FILE='APOT2.DAT',STATUS='UNKNOWN')
OPEN(4,FILE='POWER.DAT',STATUS='UNKNOWN')
OPEN(5,FILE='RESULTS.DAT',STATUS='UNKNOWN')
OPEN(15,FILE='SPECTRUM.DAT',STATUS='UNKNOWN')
OPEN(100,FILE='DEFORMEINF.DAT',STATUS='UNKNOWN')
open(6,FILE='RADIUSEXTREMA.DAT',POSITION='APPEND',STATUS='UNKNOWN')

! Καταχώρηση δεδομένων από το αρχείο "INPUTCONTRAST.TXT"
READ(1,*) STARTTIME,TSTEP,PERIODS,VALUE,VALUE2,YLIKO,PERIODSTOP, &
          PERIODSINITEND,psample
READ(1,*) GAMA,PINFDIM
READ(1,*) CL,PL,ML,SRB,UDIM,B,ShTh,ShTh2,MSK2  ! Όπου B: Σταθερά C για Skalak
READ(1,*) FREQINITIAL,DFREQ,FREQFINAL
READ(1,*) MSINITIAL,DMS,MSFINAL
READ(1,*) GSDIMINITIAL,DGSDIM,GSDIMFINAL
READ(1,*) RBINITIAL,DRB,RBFINAL
READ(1,*) THICKNESSINITIAL,DTHICKNESS,THICKNESSFINAL
READ(1,*) EINFINITIAL,DEINF,EINFFINAL
```

```
READ(1,*) BM,alpha,beta         ! Σταθερά b για Mooney-Rivlin για υλικό 3
read(1,*) d                     ! Απόσταση των Rbuckl και Rfree από τα
                                ! αντίστοιχα της γραμμικής περιοχής

PI=DACOS(-1.0D0)                      ! Υπολογισμός του π
ENDTIME=STARTTIME+2.0D0*PI*PERIODS    ! Υπολογισμός του τέλους της χρονικής
                                      ! περιόδου

NUMSTEP=DNINT((ENDTIME-STARTTIME)/TSTEP)    ! Υπολογισμός του αριθμού των
                                            ! χρονικών διαστημάτων

metrdim=DNINT(psample*2*Pi/TSTEP)+1         ! Υπολογισμός του μεγέθους των
                                            ! διαστημάτων που
                                            ! χρησιμοποιούνται στην υπορουτίνα
                                            ! POWERSPECTRUM

                                ! To dnint στρογγυλοποιεί στον κοντινότερο
                                ! ακέραιο, αλλά το αποτέλεσμα παραμένει real.
                                ! Είσοδος real(8), έξοδος real(8).

indexfile=200

! Αρχικοποίηση των τιμών των Rmax και Rmin
Rmin=1.d+00/0.d+00
Rmax=0.d+00

! Καταχώρηση τιμών στο αρχείο "RADIUSEXTREMA.DAT"
write(6,'(a12,i1,/,6x,a6,es9.3,/,8x,a4,es9.3,/,5x,a7,es9.3)') &
       ' For YLIKO= ', YLIKO, ' SRB= ', SRB, ' B= ', B, ' ShTh= ', ShTh

!do
print*, UDIM

EINF=EINFINITIAL

DO WHILE(EINF.LE.EINFFINAL)
      THICKNESS=THICKNESSINITIAL

      DO WHILE(THICKNESS.LE.THICKNESSFINAL)
            RB=RBINITIAL

            DO WHILE(RB.LE.RBFINAL)
                  GSDIM=GSDIMINITIAL

                  DO WHILE(GSDIM.LE.GSDIMFINAL)
                        MSK=MSINITIAL

                        DO WHILE(MSK.LE.MSFINAL)
                              FREQ=FREQINITIAL

                              DO WHILE(FREQ.LE.FREQFINAL)
                                    MS=MSK*THICKNESS
                                    MS2=MSK2*THICKNESS

!********************** Αδιαστατοποιήσεις
                        OMEGA=2.0D0*PI*FREQ        ! Δηλαδή ω=2*π*ν
                        consthth=omega*shth        ! Δηλαδή αδιαστατοποιούμε
                                                   ! με το ω
                        consthth2=omega*shth2      ! Δηλαδή αδιαστατοποιούμε
                                                   ! με το ω
```

```
                        REL=PL*OMEGA*RB**2.0D0/ML
                        RES=PL*OMEGA*RB**3.0D0/MS
                        RES2=PL*OMEGA*RB**3.0D0/MS2
                        MACH=OMEGA*RB/CL
                  !**** Αδιαστατοποίηση του GS
                        GS=GSDIM*THICKNESS/(PL*RB**3.0D0*OMEGA**2.0D0)
                  !**** Αριθμός Weber
                        WEBSRB=(PL*RB**3.0D0*OMEGA**2.0D0)/SRB
                        PINF=PINFDIM/(PL*RB**2.0D0*OMEGA**2.0D0)
                        volumesdim=4.*PI*RB**3/3
                        volumes=4.*PI/3
                        U=UDIM/RB

!********************** Marmottant model
                        if(yliko.eq.4) then
                              !RBReak=B/RB
                              WEBSRB=1.d00/0.0d+00     ! Διαίρεση με το μηδέν
                                                       ! για να πάρουμε
                                                       ! άπειρο. Απαλοιφή των
                                                       ! όρων με τον αριθμό
                                                       ! Weber.

                              ! Δηλαδή 1/WEBSRB
                              surftension=srb/(PL*RB**3.0D0*OMEGA**2.0D0)
                              Rbreak=(1-U)*sqrt(1+surftension/(3*GS))
                        endif

!********************** Δοκιμαστικό Μοντέλο
                        if (yliko==5) then
                              surftension2=srb/(PL*RB**3.0D0*OMEGA**2.D0)
                              surftension1=-0.4d0*surftension2
                              Rbuckl=(1-U)*sqrt(1+surftension1/(3*GS))
                              Rfree=(1-U)*sqrt(1+surftension2/(3*GS))

!**************************** Εκτίμηση των Rbuckl και Rfree με τη βοήθεια της
                            ! παραμέτρου d
                              Rbuckl=Rbuckl-d
                              Rfree=Rfree+d

                              Rel1=(3*GS-6*U*GS+3*U**2*GS+surftension1- &
                                   2*U*surftension1+U**2*surftension1)/ &
                                   (3*GS*Rbuckl)
                              Rel2=(3*GS-6*U*GS+3*U**2*GS+surftension2- &
                                   2*U*surftension2+U**2*surftension2)/ &
                                   (3*GS*Rfree)
                              acoef=GS*(9*GS+3*surftension1)/ &
                                    ((U-1)**2*(3*GS-3*GS*Rbuckl**2/ &
                                    (1-U)**2+surftension1))
                              bcoef=-2*GS*Rbuckl*(9*GS+3*surftension1)/ &
                                    ((U-1)**2*(3*GS-3*GS*Rbuckl**2/ &
                                    (1-U)**2+surftension1))
                              ccoef=surftension1+GS*Rbuckl**2*(9*GS+3* &
                                    surftension1)/((U-1)**2*(3*GS- &
                                    3*GS*Rbuckl**2/(1-U)**2+surftension1))
                              kcoef=GS*(9*GS+3*surftension2)/ &
                                    ((U-1)**2*(3*GS-3*GS*Rfree**2/ &
                                    (1-U)**2+surftension2))
                              lcoef=-2*GS*Rfree*(9*GS+3*surftension2)/ &
                                    ((U-1)**2*(3*GS-3*GS*Rfree**2/ &
                                    (1-U)**2+surftension2))
```

```
                              mcoef=surftension2+GS*Rfree**2*(9*GS+3* &
                                    surftension2)/((U-1)**2*(3*GS- &
                                    3*GS*Rfree**2/(1-U)**2+surftension2))

! Χρήση γραμμικοποιημένης σχέσης

!Rel1=(6*GS-6*U*GS-3*GS*Rbuckl+surftension1-U*surftension1)/(3*GS)
!Rel2=(6*GS-6*U*GS-3*GS*Rfree+surftension2-U*surftension2)/(3*GS)
!acoef=(9*GS**2)/((1-U)**2*(6*GS-6*GS*Rbuckl/(1-U)+surftension1))
!bcoef=-(18*GS**2*Rbuckl)/((1-U)**2*(6*GS-6*GS*Rbuckl/(1-U)+surftension1))
!ccoef=surftension1+(9*GS**2*Rbuckl**2)/((1-U)**2*(6*GS-6*GS*Rbuckl/(1-
!U)+surftension1))
!kcoef=(9*GS**2)/((1-U)**2*(6*GS-6*GS*Rfree/(1-U)+surftension2))
!lcoef=-(18*GS**2*Rfree)/((1-U)**2*(6*GS-6*GS*Rfree/(1-U)+surftension2))
!mcoef=surftension2+(9*GS**2*Rfree**2)/((1-U)**2*(6*GS-6*GS*Rfree/(1-
!U)+surftension2))

                              WEBSRB=1.d00/0.0d+00    ! Διαίρεση με το μηδέν
                                                      ! για να πάρουμε
                                                      ! άπειρο. Απαλοιφή των
                                                      ! όρων με τον αριθμό
                                                      ! Weber.
                        end if

!********************** Δοκιμή
                        If (yliko.eq.3) then
                              !blow=1.d+00/(3.*Gs*b)
                              bup=1.d+00/(3.*Gs*bm)
                        endif

!********************** Δημιουργία δυναμικών πινάκων
                        ALLOCATE (PSCATTERVECTOR(metrdim), &
                                  FREQUENCY(0:metrdim1),RAD(metrdim), &
                                  RADPSC(metrdim),FPSCATTERVECTOR(metrdim), &
                                  SCS(0:metrdim-1),wsave(3*metrdim+15), &
                                  STAT = IERR1)

!********************** Έλεγχος για τη σωστή καταχώρηση στη μνήμη
                        IF (IERR1.NE.0) STOP 'WRONG MEMORY ALLOCATION'

!********************** INITIAL VALUES **************************
                        TIME=STARTTIME
                        R=RB/RB                 ! Αδιαστατοποίηση της ακτίνας
                        DRDT=0.0D0
                        RDRDT=0.0D0
                        METR=0
                        METRHTHS=0
                        metr2=0
                        DAAMAX=0.0D0
                        DAAMIN=1.0D0
                        DAA=0.0D0

                        PIBA=CONSTLAW(YLIKO,R,DRDT,U,PIBBRDT)

!********************** Εσωτερική πίεση της φυσαλίδας. Η πίεση του αερίου
                      ! στην ισορροπία για t=0
                        PSTAT=PINF+2*PIBA+2/WEBSRB
```

```
!********************** Έλεγχος για τη μη αρνητικότητα της εσωτερικής πίεσης
                        if(pstat.le.0.0d+00) then
                              write(3,*) ' negative internal pressure'
                              write(6,*)
                              write(6,*) ' negative internal pressure'
                              write(6,*) '***********************************'
                              write(6,*)
                              print*, 'negative internal pressure'
                              stop
                        endif

!********************** Καταχώρηση των τιμών στο αρχείο "OUTCONTRAST1.DAT"
                        WRITE(2,*) 'OMEGA                      =',OMEGA
                        WRITE(2,*) 'REYNOLDS NUMBER LIQUID =',REL
                        WRITE(2,*) 'REYNOLDS NUMBER SOLID  =',RES
                        WRITE(2,*) 'MACH NUMBER                =',MACH
                        WRITE(2,*) 'SHEAR MODULUS UNDIM     =',GS
                        WRITE(2,*) 'WEBER NUMBER SRB          =',WEBSRB
                        WRITE(2,*) 'PRESSURE INFINITE UNDIM=',PINF
                        WRITE(2,*) 'VOLUME OF SOLID DIM     =',VOLUMESDIM
                        WRITE(2,*) 'VOLUME OF SOLID UNDIM  =',VOLUMES
                        WRITE(2,*) 'TIMESTEP                   =',TSTEP
                        WRITE(2,*) 'Dimensionless constant for shear
                                    thinning behavior=',conshth
                        WRITE(2,*) 'Static Internal gas pressure: PSTAT=', &
                                    PSTAT

                        indexfile=indexfile+1

                        OPEN(indexfile,STATUS='UNKNOWN')
!********************** INITIAL VALUES ***********************


!********************** Αλγόριθμος R-K 4ης τάξης
                        DO I=1,NUMSTEP
                              K1=0.0D0
                              K2=0.0D0
                              K3=0.0D0
                              K4=0.0D0

                              RRADIUS=R
                              RDRDT=DRDT

                              K1(1)=RDRDT
                              K1(2)=D2RDTF(TIME,RRADIUS,RDRDT)
                              RRADIUS=R+0.5D0*TSTEP*K1(1)
                              RDRDT=DRDT+0.5D0*TSTEP*K1(2)

                              K2(1)=RDRDT
                              K2(2)=D2RDTF(TIME+0.5D0*TSTEP,RRADIUS,RDRDT)
                              RRADIUS=R+0.5D0*TSTEP*K2(1)
                              RDRDT=DRDT+0.5D0*TSTEP*K2(2)

                              K3(1)=RDRDT
                              K3(2)=D2RDTF(TIME+0.5D0*TSTEP,RRADIUS,RDRDT)
                              RRADIUS=R+TSTEP*K3(1)
                              RDRDT=DRDT+TSTEP*K3(2)
```

```
                                 K4(1)=RDRDT
                                 K4(2)=D2RDTF(TIME+TSTEP,RRADIUS,RDRDT)
                                 R=R+TSTEP/6.0D0*(K1(1)+2.0D0*K2(1)+2.0D0*K3(1)&
                                   +K4(1))
                                 DRDT=DRDT+TSTEP/6.0D0*(K1(2)+2.0D0*K2(2)+2.0D0&
                                      *K3(2)+K4(2))

                                 TIME=TIME+TSTEP
                                 METR=METR+1

                                 IF (TIME.GE.STARTTIME+2.0D0*PI* &
                                    (DFLOAT(PERIODSTOP-psample))) THEN
                                       DAA=R

                                       IF (DAA.GE.DAAMAX) DAAMAX=DAA

                                       IF (DAA.LE.DAAMIN) DAAMIN=DAA

                                       DAA=0.0D0
                                       metrhths=metrhths+1
                                       PSCATTERVECTOR(metrhths)= &
                                                      PSCATTER(TIME,R,DRDT,PIBB)
                                       RAD(metrhths)=R
                                       RADPSC(metrhths)=RAD(metrhths)* &
                                                        PSCATTERVECTOR(metrhths)
                                       metr2=metr2+1

                                       IF (METr2.EQ.VALUE2) THEN
                                             WRITE(indexfile,1000) TIME,R,DRDT,&
                                                   PSCATTER(TIME,R,DRDT,PIBB), &
                                                   pload
                                             METR2=0
                                       ENDIF

                                 ENDIF

                                 IF (TIME.LE.2.0D0*PI*PERIODSINITEND) THEN
                                       Pload=PINF+EINF*PINF*DSIN(TIME)* &
                                             DSIN(TIME/8.0D0)**2.0D0
                                       !Pload=PINF+EINF*PINF*DCOS(TIME)
                                 ELSE
                                       IF (TIME.GT.2.0D0*PI*PERIODSTOP- &
                                           2.0D0*PI*PERIODSINITEND) THEN
                                             Pload=PINF+EINF*PINF*DSIN(TIME)* &
                                                   DSIN(TIME/8.0D0)**2.0D0
                                             !Pload=PINF+EINF*PINF*DCOS(TIME)
                                       ELSE
                                             Pload=PINF+EINF*PINF*DSIN(TIME)
                                             !Pload=PINF+EINF*PINF*DCOS(TIME)
                                       ENDIF
                                 ENDIF

                                 if(time.GT.2.0D0*PI*PERIODSTOP) then
                                       pload=Pinf
                                 endif

!**************************** Καταχώρηση στο αρχείο "APOT.DAT"
                                 IF (METR.EQ.VALUE) THEN
                                       WRITE(3,1000) TIME,R,DRDT, &
                                                   PSCATTER(TIME,R,DRDT,PIBB), &
```

```
                                        pload,CONSTLAW(YLIKO,R,  &
                                        DRDT,U,PIBBRDT)/Gs,  &
                                        (R/(1.d+00-U))**2-1
                                METR=0
                            ENDIF

!**************************** Εύρεση ακρότατων για την καμπύλη R-t
                            if (Rmin>R) Rmin=R
                            if (Rmax<R) Rmax=R

                        ENDDO !End of R-K loop

!********************** Καταχώρηση αποτελεσμάτων στο αρχείο
                      ! "RADIUSEXTREMA.DAT"
                        write(6,'(5x,a7,es9.3,/,4x,a8,en9.1,/,7x,a5,es9.3,/,&
                              5x,a7,es9.3)') ' FREQ= ', FREQINITIAL, &
                              ' GSDIM= ', GSDIMINITIAL, &
                              ' RB= ', RB, ' EINF= ', EINF

! ******************** Καταχώρηση τιμών των παραμέτρων για το μοντέλο
                      ! Marmottant στο "RADIUSEXTREMA.DAT"
                        if (yliko==4) then
                              write(6,'(/,3x,a9,es9.3,/,3x,a9,es9.3)') &
                              ' Rbuckl= ', 1-U, ' Rbreak= ', Rbreak
                        end if

! ******************** Καταχώρηση τιμών των παραμέτρων για το δοκιμαστικό
                      ! μοντέλο στο "RADIUSEXTREMA.DAT"
                        if (yliko==5) then
                              write(6,'(/,3x,a9,es9.3,/,4x,a8,es9.3, &
                                    /,5x,a7,es9.3,/,5x,a7,es9.3,/, &
                                    6x,a6,es9.3,/,8x,a4,es9.3)') &
                                    ' Rbuckl= ', Rbuckl, ' Rfree= ', Rfree, &
                                    ' Rel1= ', Rel1, ' Rel2= ', Rel2, &
                                    ' Req= ', 1-U, ' d= ', d
                        end if

! ******************** Καταχώρηση τιμών των παραμέτρων για το μοντέλο
                      ! Bingham στο "RADIUSEXTREMA.DAT"
                        if (yliko==6) then
                              write(6,'(/,4x,a8,es9.3,/,3x,a9,es9.3,/, &
                                    4x,a8,es9.3,/,4x,a8,es9.3)') &
                                    ' MSK2= ', MSK2, ' ShTh2= ', ShTh2, &
                                    ' alpha= ', alpha, ' beta= ', beta
                        end if

                        write(6,'(/,4x,"UDIM",8x,"UDIM",7x,"Rmin",7x, &
                              "Rmax")')
                        write(6,'(1x,d9.2,2x,f10.8,2x,f9.6,2x,f9.6)') &
                              UDIM, UDIM, Rmin, Rmax

                        1000 FORMAT(1X,F15.6,1X,F15.6,1X,F15.6,1X,F15.6, &
                                    1X,F15.7,1X,F15.7,1X,F15.6)

!********************** Καταχώρηση στο αρχείο "DEFORMEINF.DAT"
                        WRITE(100,1000) EINF,DAAMAX-1,DAAMIN-1, &
                              (DAAMAX+DAAMIN-2)/2,DAAMAX**2-1
```

```
!********************** Κλήση της υπορουτίνας για το μετασχηματισμό Fourier
                        CALL POWERSPECTRUM(metrhths,TSTEP,RADPSC, &
                                           FPSCATTERVECTOR,wsave)

!********************** Υπολογισμός του στοιχείου με δείκτη μηδέν των
                      ! διανυσμάτων της υπορουτίνας POWERSPECTRUM
                        SCS(0)=2.*4.0D0*PI*(RB*10**6.0D0)**2.0D0* &
                               FPSCATTERVECTOR(1)**2.0D0/(EINF*PINF)**2.0D0
                        Frequency(0)=0.0d+00
                        !WRITE(13,*) FREQUENCY(0),SCS(0)

!********************** Υπολογισμός των υπόλοιπων στοιχείων
                        DO I=1,(metrhths-1)/2
                              SCS(I)=4.0D0*PI*(RB*10**6.0D0)**2.0D0* &
                                     (FPSCATTERVECTOR(2*I)**2.0D0+ &
                                     FPSCATTERVECTOR(2*I+1)**2.0D0)/ &
                                     (EINF*PINF)**2.0D0
                              FREQUENCY(I)=2*PI*I/(METRHTHS*TSTEP)
                              !WRITE(60+nint((freq-freqinitial)/dfreq),*) &
                                     !FREQUENCY(I),SCS(I)
                        ENDDO
                        !WRITE(60+nint((freq-freqinitial)/dfreq),*)

!********************** Καταχώρηση στο αρχείο "SPECTRUM.DAT"
                        WRITE(15,2000) &
                              CL,MSK,GSDIM,RB,THICKNESS,EINF,FREQ,UDIM, &
                              FREQUENCY(dnint(metrhths*tstep/2/Pi)/2), &
                              SCS(dnint(metrhths*tstep/2/Pi)/2), &
                              FREQUENCY(dnint(1*metrhths*tstep/2./Pi)), &
                              SCS(dnint(1*metrhths*tstep/2./Pi)), &
                              FREQUENCY(dnint(2*metrhths*tstep/2./Pi)), &
                              SCS(dnint(2*metrhths*tstep/2./Pi)), &
                              FREQUENCY(dnint(3*metrhths*tstep/2./Pi)), &
                              SCS(dnint(3*metrhths*tstep/2./Pi))

                        2000 FORMAT(17(1X,E15.8))

!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
                        !DO I=1,metrhths
                              !RADPSC(I)=RAD(I)*PSCATTERVECTOR(I)
                        !ENDDO

                        Tlength=time-(STARTTIME+2.0D0*PI* &
                                (DFLOAT(PERIODSTOP-psample)))

!********************** Κλήση της υπορουτίνας INTEGRATION για την ολοκλήρωση
                        CALL INTEGRATION(metrhths,TSTEP,OLOKLHROMARAD,RADPSC)
                        !CALL INTEGRATION(metrhths,TSTEP,OLOKLHROMA, &
                                          !PSCATTERVECTOR)
                        SCSTOTRAD=4.0D0*PI*(RB*10.0D0**6.0D0)**2.0D0* &
                              OLOKLHROMARAD/(EINF*PINF)**2.0D0/Tlength*2.0D0
                        !SCSTOT=4.0D0*PI*(RB*10.0D0**6.0D0)**2.0D0* &
                              !OLOKLHROMA/(EINF*PINF)**2.0D0/Tlength*2.0D0

!********************** Καταχώρηση στο αρχείο "RESULTS.DAT"
                        WRITE(5,2000) CL,MSK,GSDIM,RB,THICKNESS,EINF,FREQ, &
                                      UDIM,SCSTOTRAD
!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
```

```
!********************** Κατάργηση των διανυσμάτων
                        deallocate (PSCATTERVECTOR,FREQUENCY,RAD,RADPSC,&
                                    FPSCATTERVECTOR,SCS,wsave, stat=ierr)

!********************** Έλεγχος για τη σωστή αποδέσμευση της μνήμης
                        if (ierr .ne. 0) stop 'not correct memory &
                                                deallocation'

                        FREQ=FREQ+DFREQ
                              END DO            ! End of FREQ loop

                              MSK=MSK+DMS
                        END DO            ! End of MSK loop

                        GSDIM=GSDIM+DGSDIM
                  END DO            ! End of GSDIM loop

                  RB=RB+DRB
            END DO            ! End of RB loop

            THICKNESS=THICKNESS+DTHICKNESS
      END DO            ! End of THICKNESS loop

      EINF=EINF+DEINF
END DO            ! End of EINF loop

!UDIM=UDIM-0.01d-06
!end do

write(6,*) '********************************************'
write(6,*)

CLOSE(1)
CLOSE(2)
CLOSE(3)
CLOSE(4)
CLOSE(5)
CLOSE(6)
CLOSE(13)
CLOSE(15)
CLOSE(100)



CONTAINS

!** Συνάρτηση υπολογισμού της 2ης παραγώγου της ακτίνας
      REAL(8) FUNCTION D2RDTF(TIME,R,DRDT)
            IMPLICIT NONE
            REAL(8) TIME,R,DRDT
            REAL(8) OROS1,OROS2,OROS3,ARITH,PARON,ARITH1,ARITH2,EINFSEC
            real(8) viscpres,dviscdt,d2viscdt2

            EINFSEC=EINF
            IF (TIME.GT.2.0D0*PI*PERIODSTOP) EINFSEC=0.0D0

!****** Χρήση της συνάρτησης CONSTLAW
            PIBB=CONSTLAW(YLIKO,R,DRDT,U,PIBBRDT)
```

```
!****** Χρήση της συνάρτησης constvisc
        viscpres=constvisc(R,DRDT,U,conshth,conshth2,RES,RES2,dviscdt, &
                           d2viscdt2)

!****** Αρχικοποιήσεις
        OROS1=0.0D0
        OROS2=0.0D0
        ARITH=0.0D0
        PARON=0.0D0
        ARITH1=0.0D0
        ARITH2=0.0D0

        OROS1=(1.0D0+DRDT*MACH)
        OROS2=(R*MACH)

        ARITH1=ARITH1+(1.0D0/R)**(3.0D0*GAMA)*PSTAT
        ARITH1=ARITH1-2.0D0/(WEBSRB*R)-4.0D0*DRDT/(REL*R)- &
               2.0D0*PIBB/R-2.0D0*viscpres/R

!****** Αν ο χρόνος είναι κάτω από δύο περιόδους
        IF (TIME.LE.2.0D0*PI*PERIODSINITEND) THEN
            ARITH1=ARITH1-PINF-EINFSEC*PINF*DSIN(TIME)* &
                     DSIN(TIME/8.0D0)**2.0D0
            !ARITH1=ARITH1-PINF-EINFSEC*PINF*DCOS(TIME)
        ELSE
!********** Αν ο χρόνος είναι πάνω από την τελική περίοδο μείον δύο
            IF (TIME.GT.2.0D0*PI*PERIODSTOP-2.0D0*PI*PERIODSINITEND) THEN
                  ARITH1=ARITH1-PINF-EINFSEC*PINF*DSIN(TIME)* &
                         DSIN(TIME/8.0D0)**2.0D0
                  !ARITH1=ARITH1-PINF-EINFSEC*PINF*DCOS(TIME)
!********** Αν ο χρόνος είναι ενδιάμεσα
            ELSE
                  ARITH1=ARITH1-PINF-EINFSEC*PINF*Dsin(TIME)
                  !ARITH1=ARITH1-PINF-EINFSEC*PINF*DCOS(TIME)
            ENDIF
        ENDIF

        ARITH2=ARITH2-3.0D0*GAMA*DRDT*R**(-3.0D0*GAMA-1.0D0)*PSTAT
        ARITH2=ARITH2+2.0D0*DRDT/(WEBSRB*R**2.0D0)-2.0D0*PIBBRDT

!****** Αν ο χρόνος είναι κάτω από δύο περιόδους
        IF (TIME.LE.2.0D0*PI*PERIODSINITEND) THEN
            ARITH2=ARITH2-EINFSEC*PINF*DCOS(TIME)*DSIN(TIME/8.0D0)**2.0D0- &
                   2.0D0*EINFSEC*PINF*DSIN(TIME)*DSIN(TIME/8.0D0)* &
                   DCOS(TIME/8.0D0)/8.0D0
            !ARITH2=ARITH2+EINFSEC*PINF*DSIN(TIME)
        ELSE
!********** Αν ο χρόνος είναι πάνω από την τελική περίοδο μείον δύο
            IF (TIME.GT.2.0D0*PI*PERIODSTOP-2.0D0*PI*PERIODSINITEND) THEN
                  ARITH2=ARITH2-EINFSEC*PINF*DCOS(TIME)* &
                         DSIN(TIME/8.0D0)**2.0D0- &
                         2.0D0*EINFSEC*PINF*DSIN(TIME)*DSIN(TIME/8.0D0)* &
                         DCOS(TIME/8.0D0)/8.0D0
                  !ARITH2=ARITH2+EINFSEC*PINF*DSIN(TIME)
!********** Αν ο χρόνος είναι ενδιάμεσα
            ELSE
                  ARITH2=ARITH2-EINFSEC*PINF*DCOS(TIME)
                  !ARITH2=ARITH2+EINFSEC*PINF*DSIN(TIME)
            ENDIF
        ENDIF
```

```
        ARITH=ARITH+OROS1*ARITH1+OROS2*ARITH2-(3.0D0/2.0D0-DRDT*MACH/2.0D0)*&
              (DRDT**2.0D0)+4.0D0*MACH*DRDT**2.0D0/(REL*R)
        ARITH=ARITH+MACH*R*dviscdt

        PARON=PARON+(1.0D0-DRDT*MACH)*R+4.0D0*MACH/(REL)+MACH*R*d2viscdt2

        D2RDTF=ARITH/PARON

      END FUNCTION

!** Συνάρτηση σκεδαζόμενης πίεσης
      REAL(8) FUNCTION PSCATTER(TIME,R,DRDT,PIBB)
            IMPLICIT NONE
            REAL(8) TIME,R,DRDT,PIBB,EINFSEC,viscpres,dviscdt,d2viscdt2

            EINFSEC=0.0D0

!********** Χρήση της συνάρτησης constvisc
            viscpres=constvisc(R,DRDT,U,conshth,conshth2,RES,RES2,dviscdt, &
                               d2viscdt2)

            EINFSEC=EINF

            PSCATTER=PSTAT*(1.0D0/R)**(3.0D0*GAMA)
            PSCATTER=PSCATTER-(2.0D0)/(WEBSRB*R)
            PSCATTER=PSCATTER-(4.0D0*DRDT)/(REL*R)
            PSCATTER=PSCATTER-(2.0D0*PIBB/R)
            PSCATTER=PSCATTER-2.0D0*VISCPRES/R

!********** Αν ο χρόνος είναι κάτω από δύο περιόδους
            IF (TIME.LE.2.0D0*PI*PERIODSINITEND) THEN
                  PSCATTER=PSCATTER-PINF-EINFSEC*PINF*DSIN(TIME)* &
                           DSIN(TIME/8.0D0)**2.0D0
                  !PSCATTER=PSCATTER-PINF-EINFSEC*PINF*DCOS(TIME)
            ELSE
!********** Αν ο χρόνος είναι πάνω από την τελική περίοδο μείον δύο
                  IF (TIME.GT.2.0D0*PI*PERIODSTOP-2.0D0*PI*PERIODSINITEND) &
                        THEN
                        PSCATTER=PSCATTER-PINF-EINFSEC*PINF*DSIN(TIME)* &
                                 DSIN(TIME/8.0D0)**2.0D0
                        !PSCATTER=PSCATTER-PINF-EINFSEC*PINF*DCOS(TIME)
!********** Αν ο χρόνος είναι ενδιάμεσα
                  ELSE
                        PSCATTER=PSCATTER-PINF-EINFSEC*PINF*DSIN(TIME)
                        !PSCATTER=PSCATTER-PINF-EINFSEC*PINF*DCOS(TIME)
                  ENDIF
            ENDIF
      END FUNCTION D2RDTF


!** Συνάρτηση καταστατικού νόμου μεμβράνης
      REAL(8) FUNCTION CONSTLAW(YLIKO,R,DRDT,U,PIBBRDT)
            IMPLICIT NONE
            INTEGER YLIKO
            REAL(8) R,DRDT,PIBBRDT,U,daa,z

!********** Παραμόρφωση ΔΑ/Α
            daa=(R/(1.d+00-U))**2-1
```

```
!********** Kelvin - Voigt model
            if(yliko.eq.0) then
                  CONSTLAW=3.d0*GS*(R**2/(1.d+00-U)**2-1)
      !********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                  PIBBRDT=3.d0*GS*DRDT*(1.d+00/(1.d+00-U)**2+1/R**2)
            endif

!********** Mooney - Rivlin model
            If(yliko.eq.1) then
                  CONSTLAW=GS*(1.0D0-((1.0D0-U)/R)**6.0D0)* &
                           (1.0D0+B*(-1.0D0+(R/(1.0D0-U))**2.0D0))
      !********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                  PIBBRDT=-GS*(1.d+00-B)*DRDT/(R**2.0D0)+GS*B*DRDT/ &
                          ((1.0D0-U)**2.0D0)+GS*5.0D0*B*DRDT* &
                          ((1.0D0-U)**4.0D0)/(R**6.0D0) &
                          +GS*7.0D0*(1.d+00-B)*DRDT* &
                          ((1.0D0-U)**6.0D0)/(R**8.0D0)
            endif

!********** Skalak model
            If(yliko.eq.2) then
                  CONSTLAW=((1.0D0-B)*(R/(1.0D0-U))**2.0D0+ &
                           B*(R/(1.0D0-U))**6.0D0-1.0D0)*3.d0*GS/(2.d0*B+1)
      !********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                  PIBBRDT=((1.0D0-B)*DRDT/(1.0D0-U)**2.0D0+DRDT/R**2+ &
                          5.0D0*B*DRDT*R**4.0D0/(1.0D0-U)**6.0D0)* &
                          3.d0*GS/(2.d0*B+1)
            endif

!****** Δοκιμή
            If(yliko.eq.3) then

                  if(daa.LE.0.d+00) Then
!********************** Skalak
                        CONSTLAW=((1.0D0-B)*(R/(1.0D0-U))**(2.0D0)+ &
                                 B*(R/(1.0D0-U))**6.0D0-1.0D0)* &
                                 3.d0*GS/(2.d0*B+1)
            !********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                        PIBBRDT=((1.0D0-B)*DRDT/(1.0D0-U)**2.0D0+DRDT/R**2+ &
                                5.0D0*B*DRDT*R**4.0D0/(1.0D0-U)**6.0D0)* &
                                3.d0*GS/(2.d0*B+1)

                  !if (R<=Rbuckl) then
                        !constlaw=surftension1
                        !pibbrdt=-surftension1*DRDT/R**2

                        !CONSTLAW=3*Gs*blow*(dexp(daa/blow)-1)
            !********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                        !pibbrdt=3*Gs*blow*DRDT*(2*R*dexp(daa/blow)/blow/ &
                                 !R/(1.d+00-U)**2-(dexp(daa/blow)-1.d+00)/ &
                                 !R**2)
                  else
!********************** Mooney-Rivlin
                        CONSTLAW=GS*(1.0D0-((1.0D0-U)/R)**6.0D0)* &
                                 (1.0D0+BM*(-1.0D0+(R/(1.0D0-U))**2.0D0))
            !********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                        PIBBRDT=-GS*(1.d+00-BM)*DRDT/(R**2.0D0) &
                                +GS*BM*DRDT/((1.0D0-U)**2.0D0) &
                                +GS*5.0D0*BM*DRDT*((1.0D0-U)**4.0D0)/ &
                                (R**6.0D0)+GS*7.0D0*(1.d+00-BM)* &
```

```
                              DRDT*((1.0D0-U)**6.0D0)/(R**8.0D0)

                        !CONSTLAW=GS*(1.0D0-((1.0D0-U)/R)**6.0D0)* &
                                  !(1.0D0+bm*(-1.0D0+(R/(1.0D0-U))**2.0D0))
            !********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                        !PIBBRDT=-GS*(1.d+00-bm)*DRDT/(R**2.0D0) &
                                 !+GS*bm*DRDT/((1.0D0-U)**2.0D0) &
                                 !+GS*5.0D0*bm*DRDT*((1.0D0-U)**4.0D0) &
                                 !/(R**6.0D0)+GS*7.0D0*(1.d+00-bm)*DRDT* &
                                 !((1.0D0-U)**6.0D0)/(R**8.0D0)

                        !constlaw=daa*(1+BM*(1.d+00-daa)*(2.d+00-daa))* &
                                 !3.d0*GS/(2.d0*BM+1)
            !********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                        !pibbrdt=3.d0*GS/(2.d0*BM+1)* &
                                 !((DRDT/(1.d+00-U)**2+DRDT/R**2)* &
                                 !(1+BM*(1.d+00-daa)*(2.d+00-daa))+ &
                                 !daa*(-1.d+00*DRDT/R**2- &
                                 !2.d+00*BM*DRDT/R**2-3*BM* &
                                 !(DRDT/(1.d+00-U)**2+DRDT/R**2)+  &
                                 !BM*daa*(DRDT/(1.d+00-U)**2+DRDT/R**2)+ &
                                 !BM*(daa/R)*2*R/(1.d+00-U)**2))

                        !constlaw=3*Gs*bup*(1-dexp(-daa/bup))
            !********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                        !pibbrdt=3*Gs*bup*DRDT*(2*R*dexp(-daa/bup)/R/bup/ &
                                !(1.d+00-U)**2-(1.-dexp(-daa/bup))/R**2)
                        !PIBBRDT=7*GS*(1.d+00-bm)*DRDT*(1.0D0-U)**6/R**8 &
                                 !+bm*DRDT/(1.0D0-U)**2+5*bm*(1.0D0-U)**4* &
                                 !DRDT/R**6
                  endif
            endif

!****** Marmottant model
            if(yliko.eq.4) then

                  if(R.LT.1.d+00-U) Then
                        CONSTLAW=0.0d00
                        PIBBRDT=0.0d+00
                  else

                        if(R.LT.Rbreak) then
                              CONSTLAW=3.d0*GS*(R**2/(1.d+00-u)**2-1)
                  !********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                              PIBBRDT=3.d0*GS*DRDT* &
                                     (1.d+0/(1.d+00-u)**2+1/R**2)
                        else
                              constlaw=surftension
                  !********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                              pibbrdt=-surftension*DRDT/R**2
                        endif

                  endif

            endif

!****** Δοκιμαστικό Μοντέλο
            if (yliko==5) then

                  if (R<=Rbuckl) then
```

```
                    constlaw=surftension1
!********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                    pibbrdt=-surftension1*DRDT/R**2

            else if (R>Rbuckl .and. R<=Rel1) then
                    constlaw=acoef*R**2+bcoef*R+ccoef
!********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                    pibbrdt=acoef*DRDT-ccoef*DRDT/R**2

            else if (R>Rel1 .and. R<=Rel2) then
                    constlaw=3.d0*GS*(R**2/(1.d+00-u)**2-1)
!********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                    pibbrdt=3.d0*GS*DRDT*(1.d+0/(1.d+00-u)**2+1/R**2)

            else if (R>Rel2 .and. R<Rfree) then
                    constlaw=kcoef*R**2+lcoef*R+mcoef
!********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                    pibbrdt=kcoef*DRDT-mcoef*DRDT/R**2

            else  ! (R>=Rfree)
                    constlaw=surftension2
!********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                    pibbrdt=-surftension2*DRDT/R**2
            end if

      end if

!****** Bingham model
      if (yliko==6) then

            z=(conshth*2.d+00*DRDT/R)**alpha
            daa=GS*(1.0D0-((1.0D0-U)/R)**6.0D0)*(1.0D0+B* &
                (-1.0D0+(R/(1.0D0-U))**2.0D0))+ &
                2.0d0/RES/R*DRDT/(1.0D0+z)**(beta)

            if(daa<=0.0D+00) then

!********** Ελαστικότητα σύμφωνα με Mooney-Rivlin
                    CONSTLAW=GS*(1.0D0-((1.0D0-U)/R)**6.0D0)* &
                             (1.0D0+B*(-1.0D0+(R/(1.0D0-U))**2.0D0))
!********** d(constlaw/R)/dt or d(PIBB/R)/dt
                    PIBBRDT=-GS*(1.d+00-B)*DRDT/(R**2.0D0) &
                            +GS*B*DRDT/((1.0D0-U)**2.0D0) &
                            +GS*5.0D0*B*DRDT*((1.0D0-U)**4.0D0) &
                            /(R**6.0D0)+GS*7.0D0*(1.d+00-B)*DRDT* &
                            ((1.0D0-U)**6.0D0)/(R**8.0D0)
            else
!********** Χωρίς ελαστικότητα
                    CONSTLAW=0.0d+00
                    PIBBRDT=0.0d+00
            endif

      end if

      END FUNCTION CONSTLAW

!**** Συνάρτηση ιξώδους
      REAL(8) FUNCTION constvisc(R,DRDT,U,conshth,conshth2,RES,RES2, &
                                dviscdt,d2viscdt2)
      IMPLICIT NONE
```

```
          REAL(8) R,DRDT,U,conshth,conshth2,RES,RES2,dviscdt, &
                  d2viscdt2,daa,z,OROS3

          daa=(R/(1.d+00-U))**2-1
          z=(conshth*2.d+00*DRDT/R)**alpha
          OROS3=(1.0D0+z)**beta

          constvisc=2*DRDT/RES/R/OROS3
!********** d(-2/R*viscpres)dt
      !**** Οι συντελεστές του DRDT
          dviscdt=8*DRDT**2.0d0/RES/R**3.0d0/OROS3- &
                  4.0d0*alpha*beta*z*DRDT**2.0d0/RES/R**3.0d0/ &
                  (1.0d0+z)**(beta+1.0d0)
      !**** Οι συντελεστές του D2RDT2
          d2viscdt2=4.0/RES/R**2/OROS3-4.0d0*alpha*beta*z/RES/R**2.0d0/ &
                    (1+z)**(beta+1.0d0)

!********** Bingham model
          if (yliko==6) then

                daa=GS*(1.0D0-((1.0D0-U)/R)**6.0D0)*(1.0D0+B*(-1.0D0+ &
                    (R/(1.0D0-U))**2.0D0))+2.0d0/RES/R*DRDT/ &
                    (1.0D0+z)**(beta)

      !********** Ιξωδοελαστικότητα
                IF(daa.LE.0.0D+00) THEN
                      z=(conshth*2.d+00*DRDT/R)**alpha
                      OROS3=(1.0D0+z)**beta

                      constvisc=2*DRDT/RES/R/OROS3
            !********** d(-2/R*viscpres)dt
                !**** Οι συντελεστές του DRDT
                      dviscdt=8*DRDT**2.0d0/RES/R**3.0d0/OROS3- &
                              4.0d0*alpha*beta*z*DRDT**2.0d0/RES/R**3.0d0/&
                              (1.0d0+z)**(beta+1.0d0)
                !**** Οι συντελεστές του D2RDT2
                      d2viscdt2=4.0/RES/R**2/OROS3-4.0d0*alpha*beta*z/RES &
                                /R**2.0d0/(1+z)**(beta+1.0d0)

      !********** Χωρίς ελαστικότητα
                ELSE
                      z=(conshth2*2.d+00*DRDT/R)**alpha
                      OROS3=(1.0D0+z)**beta

                      constvisc=2*DRDT/RES2/R/OROS3
            !********** d(-2/R*viscpres)dt
                !**** Οι συντελεστές του DRDT
                      dviscdt=8*DRDT**2.0d0/RES2/R**3.0d0/OROS3- &
                              4.0d0*alpha*beta*z*DRDT**2.0d0/R**3.0d0/ &
                              RES2/(1.0d0+z)**(beta+1.0d0)
                !**** Οι συντελεστές του D2RDT2
                      d2viscdt2=4.0/RES2/R**2/OROS3-4.0d0*alpha*beta*z/ &
                                R**2.0d0/RES2/(1+Z)**(beta+1.0d0)

                ENDIF

          end if

      END FUNCTION constvisc
```

```
!**** Υπορουτίνα που χρησιμοποιεί το μετασχηματισμό Fourier
      SUBROUTINE POWERSPECTRUM(NUMSTEP,TSTEP,PSCATTERVECTOR,FPSCATTERVECTOR,&
                              WSAVE)
            IMPLICIT NONE
            INTEGER(4) NUMSTEP,I,VALUE
            REAL(8) PSCATTERVECTOR(NUMSTEP),FPSCATTERVECTOR(NUMSTEP), &
                    WSAVE(3*NUMSTEP+15)
            REAL(8) TSTEP

            !CALL DFFTRF (NUMSTEP, PSCATTERVECTOR, FPSCATTERVECTOR)

            !FPSCATTERVECTOR(1)=FPSCATTERVECTOR(1)/NUMSTEP
            !do i=2,numstep
                  !FPSCATTERVECTOR(I)=FPSCATTERVECTOR(I)*2.0D0/NUMSTEP
            !ENDDO

            call dezfti(numstep,wsave)
            call dezftf(Numstep,PSCATTERVECTOR,FPSCATTERVECTOR(1), &
                        FPSCATTERVECTOR(2:NUMSTEP-1:2), &
                        FPSCATTERVECTOR(3:NUMSTEP:2),WSAVE)

      END SUBROUTINE POWERSPECTRUM


!**** Υπορουτίνα για την ολοκλήρωση
      SUBROUTINE INTEGRATION(SIZEDATA,TSTEPEIRAM,OLOKLIROMA,PA)
            IMPLICIT NONE
            INTEGER(4) I,SIZEDATA
            REAL(8) TSTEPEIRAM,OLOKLIROMA,PA(SIZEDATA)

            OLOKLIROMA=0.0D0

            DO I=1,SIZEDATA-2,2  !ΠΡΟΣΟΧΗ ΠΟΥ ΦΤΑΝΕΙ ΤΟ ΒΗΜΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ
                                 ! SIZEDATA

      !********** Κανόνας Simpson
                  OLOKLIROMA=OLOKLIROMA+(TSTEPEIRAM/3.0D0)*(PA(I)**2.0D0+ &
                             4.0D0*PA(I+1)**2.0D0+PA(I+2)**2.0D0)
            ENDDO

            IF (I.NE.SIZEDATA) THEN
                  OLOKLIROMA=OLOKLIROMA+(PA(SIZEDATA-1)**2.0D0+ &
                             PA(SIZEDATA)**2.0D0)*TSTEPEIRAM/2.0D0
            !else
                  ! OLOKLIROMA=OLOKLIROMA+(TSTEPEIRAM/3.0D0)* &
                              !(PA(I-2)**2.0D0+4.0D0*PA(I-1)**2.0D0+ &
                              !PA(I)**2.0D0)
            ENDIF
      END SUBROUTINE INTEGRATION

END PROGRAM CONTRAST1D
```