Απόκριση αξονοσυμμετρικής μικροφυσαλίδας σε ακουστικές διαταραχές

<u>Ευθυμίου Κ.</u>, Τσιγκλιφής Κ., Πελεκάσης Ν.



Εργαστήριο Μηχανικής Ρευστών & Στροβιλομηχανών Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Χρηματοδότηση: Πρόγραμμα «ΑΡΙΣΤΕΙΑ Ι», Υ.ΠΑΙ.Θ.Π.Α.

8° Πανελλήνιο συνέδριο «Φαινόμενα ροής ρευστών», 16 & 17-11-2012, Βόλος



Ευρωπαϊκή Ένωση Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



Μιχοοφυσαλίδες (Contrast Agents)

- Φυσαλίδες που περιβάλλονται από ελαστική μεμβράνη
- Εμπεριέχουν χαμηλής πυκνότητας ρευστό, συνήθως
 διαλυτό στο αίμα
- Έχουν διάμετοο της τάξης 1 έως 10 μm
- Μεμβράνη μονής στοιβάδας από πολυμερές, λιπίδιο ή πρωτεΐνη πάχους της τάξης 1 έως 30 nm





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

Κίνητοο

Διαγνωστική ιατοική ⇒ Μέθοδος υπερήχων ⇒ Εκπομπή ισχυρού σήματος πίεσης από τη μικροφυσαλίδα, όταν διαταραχθεί το περιβάλλον ρευστό

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

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



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

Το κέλυφος της μικοοφυσαλίδας παίζει πολύ σημαντικό ούλο στο σχεδιασμό και τον έλεγχο της συμπεοιφοράς της

Διάγραμμα φάσης



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

Δύο μηχανισμοί ανάκτησης σφαιρικού σχήματος:

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

Στατική απόκριση μικροφυσαλίδας



Παραμορφώνεται όταν διαχυθεί αέριο στο περιβάλλον ρευστό διαπερνώντας το κέλυφος

(Borden & Longo, Langmuir, 2002)



Αναπτούν επ νέου το σφαιριπό τους σχήμα μέσω ενός μηχανισμού, ο οποίος ενώνει τα υδρόφοβα στελέχη του λιπιδίου

Δυναμική απόκριση μικροφυσαλίδας



FIG. 8. (a) Experimental recordings of a BR14 bubble response to repeated 2 MHz pulses separated by 60 ms, with an increasing acoustic pressure. (b) Simulation with the same acoustic pressures. The fitted shell parameters are $R_{\rm buckling}=R_0=0.82~\mu{\rm m}$, $\chi=1$ N/m, $\kappa_s=7.2\times10^{-9}$ N, while the critical break-up is $\sigma_{\rm break-up}=0.13$ N/m.

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



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

$$P_{Ac} = 40 k Pa, \quad \varepsilon = 0.4$$

BR - 14

Όταν οι μικοοφυσαλίδες εμφανίζουν «Compression only» συμπεοιφοοά, παραμορφώνονται κατά τη φάση της συμπίεσης

Αξονοσυμμετοικές ταλαντώσεις μικοοφυσαλίδας



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

- Το ιξώδες του κελύφους είναι πολύ μεγαλύτερο από αυτό του υγρού (Re_s<<Re₁) ⇒ Επομένως οι ιξώδεις τάσεις του υγρού θεωρούνται αμελητέες
- Το εφαπτομενικό ισοζύγιο δυνάμεων στο κέλυφος ικανοποιείται από την ισοροσπία των ιξωδών και ελαστικών τάσεων του κελύφους

★ Ισοζύγιο δυνάμεων στη διεπιφάνεια μικροφυσαλίδας – ρευστού: $\vec{r} = \vec{r}_s : \left(-P_L \underline{I} + \frac{1}{\text{Re}_L} \underline{X}\right) \cdot \vec{n} + P_G \vec{n} = \frac{2k_m}{We} \vec{n} + \Delta \vec{F} = \frac{\left(\vec{\nabla}_s \cdot \vec{n}\right) \vec{n}}{We} + \Delta \vec{F},$ $\overline{\Delta F} = \Delta F_n \vec{n} + \Delta F_t \vec{e}_s = -\vec{\nabla}_s \cdot \underline{T}, \quad \underline{T} = \underline{\tau}_{El} + \vec{q} \vec{n} + \underline{\tau}_{Evis}$ $\vec{\nabla}_s : \text{ Eπιφανειακός τελεστής, } \underline{T} : \text{ Tανυστής τάσεων}$ $\underline{\tau}_{El}, \quad \underline{\tau}_{evis} : \text{ Tανυστές ελαστικών και ιξωδών τάσεων}$ $\vec{q} \vec{n} : \text{ Tανυστής διατμητικών τάσεων λόγω ροπών}$

• Ισοζύγιο ροπών στη διεπιφάνεια μικροφυσαλίδας – ρευστού: $\vec{q} = \vec{\nabla}_s \cdot \underline{m} \cdot (\underline{I} - \vec{n}\vec{n}), \quad \underline{m} \in \mathbf{T}$ ανυστής ροπών

Καταστατικές σχέσεις για τις αναπτυσσόμενες وοπές:

 $\underline{\underline{\mathbf{m}}} = \mathbf{k}_{\mathrm{B}} \left(\mathbf{I}_{1}, \mathbf{I}_{2}, \mathbf{k}_{\mathrm{m}} \right) \cdot \left[\vec{\nabla}_{\mathrm{s}} \vec{\mathbf{n}} - \mathbf{k}_{\mathrm{m}}^{\mathrm{R}} \left(\underline{\underline{\mathbf{I}}} - \vec{\mathbf{n}} \vec{\mathbf{n}} \right) \right]$

k^R_m : Μέση καμπυλότητα αναφοράς, k_B : Αντίσταση του κελύφους σε λυγισμό, ν : Λόγος Poisson

 $m_{s} = \frac{k_{B}}{\lambda_{\varphi}} \left(K_{s} + vK_{\varphi} \right), \quad m_{\varphi} = \frac{k_{B}}{\lambda_{s}} \left(K_{\varphi} + vK_{s} \right)$ $K_{s} \equiv \lambda_{s} k_{s} - k_{s}^{R}, \quad K_{\varphi} \equiv \lambda_{\varphi} k_{\varphi} - k_{\varphi}^{R}$

Για αξονική συμμετοία και μικοές αποκλίσεις από τις καμπυλότητες αναφοράς k_s^R , k_o^R

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

 $k_{\scriptscriptstyle B} = \frac{3G_{\scriptscriptstyle S}\delta^2}{12(1-\nu^2)}$, 3D ελαστικό στερεό μικρού πάχους h (Timoshenko & Krieger, 1959)

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



Καταστατικοί νόμοι κελύφους

Γραμμική συμπεριφορά \Rightarrow <u>Nόμος Hooke</u> Νόμος Kelvin-Voigt με ιξώδεις τάσεις: $T_1^H = G_s \frac{1 + v_s}{1 - v} \left[\lambda^2 - 1 \right] = K \left(\lambda^2 - 1 \right) = K \frac{\Delta A}{A}$ Κ: μέτρο επιφανειακής διαστολής G.: μέτρο διάτμησης ν: λόγος Poisson επιφάνειας ΔΑ/Α: Σχετική μεταβολή εμβαδού

Ψευδοπλαστικό υλικό (Strain softening) (π.χ.: λιπίδιο μονής στοιβάδας) Nόμος Mooney-Rivlin (2D):

 $T_{1}^{MR} = \frac{G_{MR}\left(\lambda^{4} + \lambda^{2} + 1\right)}{26} \left[\lambda^{2} - 1\right] \left[\Psi + \lambda^{2}\left(1 - \Psi\right)\right], \quad 0 \le \Psi \le 1$



Ψ=1-b : βαθμός ομαλότητας

Διασταλτικό υλικό (Strain hardening) (π.χ.: ερυθοά αιμοσφαίρια με κέλυφος από λιπίδιο διπλής στοιβάδας) Nouoc Skalak:

 $T_{1}^{SK} = G_{SK} \left[\lambda^{2} - 1 \right] \left[1 + C\lambda^{2} \left(1 + \lambda^{2} \right) \right], \quad 1 \leq C, \quad \mathbf{C:} \beta \alpha \theta \mu \dot{o} \varsigma \in \pi i \varphi \alpha \nu \varepsilon i \alpha \varkappa \dot{\eta} \varsigma \quad \sigma \upsilon \mu \pi i \varepsilon \sigma \tau \dot{o} \tau \eta \tau \alpha \varsigma$

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

Saturation - Harmonic resonance

L

Transient Break-up



Αξονοσυμμετοικές ταλαντώσεις μικοοφυσαλίδας παρουσία γειτονικού τοιχώματος

Σχηματική απεικόνιση – Διέπουσες εξισώσεις



Κινηματικές συνθήκες:

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

Δυναμική συνθήκη στη διεπιφάνεια φυσαλίδας – ξευστού:

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

Λόγω αξονοσυμμετρίας ισχύουν για τη φυσαλίδα:

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

Ολοκληφωτική εξίσωση πάνω στις διεπιφάνειες φυσαλίδας και τοιχώματος:

$$\Phi(r_0, z_0, t) = \int_{S_b} \frac{\partial \Phi}{\partial n}(r, z, t) G(r_0, z_0, r, z) dS_b -$$

$$-\int_{S_b} \left[\Phi(r, z, t) - \Phi(r_0, z_0, t) \right] \frac{\partial G}{\partial n}(r_0, z_0, r, z) dS_b +$$

$$+\int_{S_w} \frac{\partial \Phi}{\partial n}(r, z, t) G(r_0, z_0, r, z) dS_w - \int_{S_w} \Phi(r, z, t) \frac{\partial G}{\partial n}(r_0, z_0, r, z) dS_w$$



Διέπουσες εξισώσεις (συν.)

Θεώρηση στερεού τοιχώματος:

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

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

Για την εύφεση της κάθετης ταχύτητας στη διεπιφάνεια επιλύουμε την ολοκληφωτική εξίσωση πάνω στις δύο διεπιφάνειες των φυσαλίδων με χφήση συνοφιακών στοιχείων:

$$\Phi(r_{0}, z_{0}, t) = \int_{S_{b1}} \frac{\partial \Phi}{\partial n}(r, z, t) G(r_{0}, z_{0}, r, z) dS_{b1} - \int_{S_{b1}} \left[\Phi(r, z, t) - \Phi(r_{0}, z_{0}, t) \right] \frac{\partial G}{\partial n}(r_{0}, z_{0}, r, z) dS_{b1} + \int_{S_{b1}} \frac{\partial \Phi}{\partial n}(r, z, t) G(r_{0}, z_{0}, r, z) dS_{b2} - \int_{S_{b2}} \Phi(r, z, t) \frac{\partial G}{\partial n}(r_{0}, z_{0}, r, z) dS_{b2}$$

Το πεδιακό σημείο (r₀,z₀) βρίσκεται τη μια φορά στη διεπιφάνεια της φυσαλίδας 1 και την άλλη στη διεπιφάνεια της 2

Διέπουσες εξισώσεις (συν.)



Θεώρηση του τοιχώματος ως ελεύθερη επιφάνεια:

Οι κινηματικές συνθήκες παραμένουν οι ίδιες και για το τοίχωμα.

Δυναμική συνθήκη στη διεπιφάνεια τοιχώματος – ρευστού:

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

Η επίλυση τους γίνεται FEM και παίρνουμε τη θέση της διεπιφάνειας τοιχώματος – ρευστού και το δυναμικό της ταχύτητας κοντά στη διεπιφάνεια

Λόγω αξονοσυμμετρίας ισχύουν για το τοίχωμα:

 $\frac{\partial z}{\partial \xi} = \frac{\partial \Phi}{\partial \xi} = \frac{\partial^2 \Phi}{\partial \xi \partial n} = \frac{\partial^2 r}{\partial \xi^2} = 0 \quad \text{sto} \quad \xi_2 = 0 \quad (\text{i.e. } r = 0)$

Στο άπειοο ισχύουν για το τοίχωμα: $\frac{\partial^2 r}{\partial \xi^2} = \frac{\partial z}{\partial \xi} = \frac{\partial \Phi}{\partial \xi} = \frac{\partial \Phi}{\partial n} = 0 \quad \text{στο } \xi_2 = 1 \text{ (i.e. } r = 20 \cdot R_0\text{)}$

Το πεδιακό σημείο (r₀,z₀), που χρησιμοποιείται στην ολοκληρωτική εξίσωση, βρίσκεται τη μια φορά στη διεπιφάνεια της φυσαλίδας και την άλλη στη διεπιφάνεια του τοιχώματος

Διέπουσες εξισώσεις (συν.)



Θεώρηση ελαστικού τοιχώματος:

Θεωφούμε μικφό πάχος για το τοίχωμα (λεπτότοιχο). Επομένως χφησιμοποιούμε τη θεωφία κελυφών για τη μοντελοποίηση της ελαστικής του συμπεφιφοφάς. (Παφόμοια πφοσέγγιση με αυτή της μικφοφυσαλίδας)

Και σε αυτή την περίπτωση οι κινηματικές συνθήκες παραμένουν οι ίδιες για το τοίχωμα.

Δυναμική συνθήκη στη διεπιφάνεια τοιχώματος – ρευστού: $\frac{D\Phi}{Dt} = \frac{1}{2} \left[\left(\frac{\partial \Phi}{\partial n} \right)^2 + \frac{\Phi_{\xi}^2}{r_{\xi}^2 + z_{\xi}^2} \right] + P_{\infty} - P_{tr} + \frac{2k_m}{We} + \Delta F_n, \quad k_m = \vec{\nabla}_s \cdot \vec{n}$

Οι συνθήκες στο r=0 και r= 20^*R_0 παραμένουν οι ίδιες.

Και εδώ, το πεδιακό σημείο (r₀,z₀), που χρησιμοποιείται στην ολοκληρωτική εξίσωση, βρίσκεται τη μια φορά στη διεπιφάνεια της φυσαλίδας και την άλλη στη διεπιφάνεια του τοιχώματος

Αριθμητική Μεθοδολογία Αλγόριθμος επίλυσης $\Phi(\xi,t)$ $r(\xi,t), \quad z(\xi,t)$ Αδιαβατικός νόμος για το αέριο εντός P_{G} P_{G} A διαβατικός νόμοςγια το αέριο εντός<math>T ης φυσαλίδαςO λοκληρωτική εξίσωσηΣυνοριακά στοιχεία (BEM)Καταστατικοί νόμοι για τις ελαστικές τάσεις και οοπές T_{ab}, m_{ab} Ισοζύγιο ορθών δυνάμεων Κινηματική συνθήκη για την και ροπών στη διεπιφάνεια Δυναμική συνοριακή Συνθήκη (FEM) 4th order Runge-Kutta κάθετη διεύθυνση στη φυσαλίδας-ρευστού και διεπιφάνεια αντίστοιχα τοιχώματος-ρευστού (FEM) $z(\xi, t + \Delta t)$ $\Phi(\xi, t + \Delta t)$ Ισοζύγιο εφαπτομενικών δυνάμεων στη διεπιφάνεια

Ισοζύγιο εφαπτομενικών δυνάμεων στη διεπιφάνεια φυσαλίδας-φευστού και αντίστοιχα τοιχώματος-φευστού (FEM) $r(\xi,t+\Delta t)$

Τρέχουσα & Μελλοντική εργασία

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

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!





ΙΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ ΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



Ευρωπαϊκή Ένωση Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο