

## Numerical Investigation of the Effect of Lipid Shell Shedding Phenomenon of Ultrasound Contrast Agent Microbubbles on their Frequency Response

M. Miralam

A.R. Barkand

Shahid Rajae Teacher Training University Tehran, Iran

(Received: 2024/06/29, Revised: 2024/09/29, Accepted: 2024/11/05, Published: 2024/12/01)

DOR: <https://dor.isc.ac/dor/20.1001.1.23223278.1403.13.2.6.4>

### ABSTRACT

Ultrasound contrast agents or UCAs are microbubbles with a biocompatible shell that increase the resolution of the ultrasound image when injected into the blood. Lipid shedding in UCAs refers to the process of lipid separation from the microbubble shell under ultrasound field stimulation. In this paper, it is shown by dimensional analysis that diffusion phenomena are negligible on the time scales that characterize a typical ultrasonic pulse. Then, using MATLAB software, a modified Rayleigh-Plesset equation was solved numerically, which describes both the mechanism of lipid loss and the characteristics of the lipid shell. The results shows that the microbubbles eventually reach a constant equilibrium radius due to shell shedding after successive excitation pulses and this phenomenon causes a significant decrease in the intensity of the frequency response components emitted from them.

**Keywords:** Ultrasound Contrast Agent Microbubbles, Lipid Shedding, Bubble Dynamics, Frequency Response

## بررسی عددی تأثیر پدیده ریزش پوسته لیپیدی میکرو حباب‌های عامل کنتراست فراصوت بر پاسخ فرکانسی آنها

مهدي میراعلم<sup>۲\*</sup>امیررضا برکند<sup>۱</sup>

دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، تهران، ایران

دریافت: ۱۴۰۳/۰۴/۰۹، بازنگری: ۱۴۰۳/۰۷/۰۸، پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۱۵، انتشار: ۱۴۰۳/۰۹/۱۱

### چکیده

عوامل کنتراست فراصوت یا UCA ها، میکرو حباب‌هایی با یک پوسته زیست‌سازگار هستند که با تزریق در خون باعث افزایش وضوح تصویر در سونوگرافی می‌شوند. ریزش لیپید در UCAها به فرآیند جدا شدن لیپید از پوسته میکرو حباب تحت تحریک میدان فراصوت اشاره دارد. در این مقاله، با تحلیل ابعادی نشان داده می‌شود که پدیده‌های انتشار در مقیاس‌های زمانی که یک پالس فراصوت معمولی را مشخص می‌کنند، ناچیز هستند. سپس با استفاده از نرم‌افزار متلب به حل عددی یک نوع معادله رایلی - پلیست تغییر یافته که هم مکانیزم ریزش چربی و هم ویژگی‌های پوسته لیپیدی را توصیف می‌کند، پرداخته شده است. بررسی نتایج نشان می‌دهد که میکرو حباب‌ها بر اثر ریزش پوسته پس از پالس‌های تحریک متوالی در نهایت به شعاع تعادلی ثابتی می‌رسند و این پدیده موجب کاهش معناداری در شدت مؤلفه‌های پاسخ فرکانسی پخش شده از آنها می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** عوامل کنتراست فراصوت، ریزش لیپید، دینامیک حباب، پاسخ فرکانسی

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد: barkand.ar@sru.ac.ir

۲- دانشیار (نویسنده پاسخگو): m.mahdi@sru.ac.ir

## ۱- مقدمه

منعکس می‌شوند. دوم، و مهم‌تر از آن، تراکم پذیری زیاد هسته گاز منجر به نوسانات حجمی در پاسخ به امواج فشاری فراصوت می‌شود [۵].

روابط ریاضی متعددی برای توصیف دینامیک حباب آزاد بر اثر تحریک در میدان فشاری خارجی ایجاد شده‌اند، اما یکی از محبوب‌ترین این روابط، معادله رایلی - پلیست - نولتینگ - نیپراس-پوریتسکی<sup>۸</sup> یا RPNNP است که از معادله پیوستگی و مومنتوم و با در نظر گرفتن فرضیات زیر به دست می‌آید: ۱- حباب همیشه کروی باقی می‌ماند و مرکز آن ثابت است. ۲- در طول نوسان حباب انتقال گرما یا جرم وجود ندارد. ۳- طول موج میدان فراصوت تحریک به اندازه کافی بزرگ فرض می‌شود. ۴- اثرات جاذبه و شناوری نادیده گرفته می‌شود. ۵- سیال اطراف حباب تراکم‌ناپذیر و نیوتونی است [۶].

در دامنه‌های کوچک نوسان، فرض یک سیال تراکم‌ناپذیر موجه است؛ اما برای موقعیت‌هایی که در آن سرعت دیواره حباب با سرعت صوت در مایع اطراف قابل مقایسه باشد، این فرض صحیح نیست. با افزایش فشار تحریک، اصلاح معادله رایلی-پلیست برای تصحیح اثرات تراکم‌پذیری مایع و اتلاف انرژی مرتبط با تولید انتشارات صوتی ضروری است. با انجام اصلاحاتی بر روی مدل فوق، یک مدل محبوب در زمینه مدل‌سازی حباب با در نظر گرفتن اثرات تراکم‌پذیری توسط پائول و همکاران [۷] ارائه شد.

سورفکتانت‌ها<sup>۹</sup> ترکیبات شیمیایی هستند که کشش سطحی بین دو مایع، مایع و گاز یا مایع و جامد را کاهش می‌دهند [۸]. عوامل کنتراست فراصوت به شکل سوسپانسیون میکرو حباب‌های تثبیت شده توسط یک سورفکتانت یا پوشش پلیمری هستند و این پوشش تاثیر بسیار زیادی بر دینامیک و پاسخ این حباب‌ها نسبت به تحریک فراصوت دارد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که اندازه حباب و خواص پوشش ممکن است در بازه‌های زمانی بسیار کوتاه مربوط به چند یا حتی یک پالس فراصوت و هم‌چنین به تدریج، یعنی در طی چند دقیقه تغییر کند [۹]. وقتی تک لایه لیپیدی به اندازه کافی فشرده شود، می‌تواند مقداری از

فراصوت اصطلاحی است که برای توصیف امواج صوتی فراتر از محدوده شنوایی انسان و معمولاً برای امواج صوتی با فرکانس‌های ۲۰ کیلوهرتز و بالاتر استفاده می‌شود. این امواج با استفاده از مبدل‌هایی تولید می‌شوند که می‌توانند مغناطیسی یا پیزوالکتریک باشند. مبدل‌های مغناطیسی از انرژی مغناطیسی برای تولید امواج فراصوت استفاده می‌کنند، در حالی که مبدل‌های پیزوالکتریک ولتاژ الکتریکی فرکانس بالا را به ارتعاشات مکانیکی تبدیل می‌کنند. فناوری فراصوت به طور گسترده در سیستم‌های پزشکی برای تصویربرداری و تجسم ساختارهای درون بدن استفاده می‌شود که می‌تواند اطلاعاتی در مورد عمق و شکل اجسام از طریق پالس‌ها و اکوها ارائه دهد [۱] و [۲]. امروزه سونوگرافی به دلیل ایمنی و هزینه نسبتاً کم در مقایسه با تصویربرداری تشدید مغناطیسی<sup>۱</sup> و توموگرافی کامپیوتری اشعه ایکس<sup>۲</sup>، یکی از پرکاربردترین تکنیک‌های تصویربرداری پزشکی است. همانند سایر روش‌ها، سونوگرافی امکان تصویربرداری عملکردی از جمله داپلر<sup>۳</sup>، تصویربرداری جریان برداری<sup>۴</sup> و تصویربرداری عصبی را فراهم می‌کند. علاوه بر این، دستگاه‌های سونوگرافی کوچک و قابل حمل هستند و می‌توان از آن‌ها در کنار تخت بیمار استفاده کرد. در نهایت، فراصوت، تصویربرداری بلادرنگ<sup>۵</sup> را ارائه می‌کند و معمولاً ۵۰ فریم در ثانیه برای اسکن خط به خط معمولی و حداکثر ۱۰۰۰۰ فریم در ثانیه برای تصویربرداری امواج سطحی فوق سریع ارائه می‌کند [۳].

عوامل کنتراست فراصوت<sup>۶</sup> مواد حاجبی هستند که برای افزایش وضوح تصویر در سونوگرافی استفاده می‌شوند. این مواد شامل یک سوسپانسیون<sup>۷</sup> از میکرو حباب‌های گاز تثبیت شده‌اند که به صورت داخل وریدی تزریق می‌شوند. از آنجایی که میکرو حباب‌ها کوچک‌تر از گلبول‌های قرمز هستند، می‌توانند حتی کوچک‌ترین مویرگ‌ها را طی کنند [۴]. میکرو حباب‌ها به دو دلیل وضوح تصویر را افزایش می‌دهند. اول، به دلیل تفاوت زیاد در امپدانس صوتی بین هسته گاز و مایع اطراف، امواج صوتی توسط حباب‌ها بهتر

<sup>۸</sup> Rayleigh-Plesset-Noltingk-Neppiras-Poritsky

<sup>۹</sup> Surfactant

<sup>۱</sup> Magnetic resonance imaging

<sup>۲</sup> X-ray computed tomography

<sup>۳</sup> Doppler

<sup>۴</sup> Vector flow imaging

<sup>۵</sup> Realtime

<sup>۶</sup> Ultrasound contrast agents

<sup>۷</sup> Suspension

در مقیاس زمانی یک پالس فراصوت تشخیصی و انتشار گاز، در مقیاس زمانی فرکانس تکرار پالس، اتفاق می‌افتد. سیجل و همکاران [۱۵] در یک کار آزمایشگاهی تک میکروحباب‌های عامل کنتراست BR14 را در شعاع‌های مختلف و در فرکانس تحریک ۲MHz و دامنه ۱۰۰kPa تحریک کردند. آن‌ها مشاهده کردند که حباب‌های کوچکی که زیر فرکانس تشدیدشان تحریک می‌شوند، پاسخی دارند که ویژگی‌های پوسته فسفولیپیدی بر این پاسخ تأثیرگذار است، در حالی که حباب‌های بزرگ‌تر، تحریک‌شده بالاتر از رزونانس، پاسخی مشابه با حباب‌های بدون پوشش با اندازه مشابه دارند.

مهدی و همکاران [۱۶] با ارائه یک مدل مارموتانت تغییر یافته به بررسی دینامیک غیرخطی میکروحباب‌های UCA پرداختند و مشاهده کردند که مدل‌شان در فشارهای تحریک بالا غیرخطی‌تر از مدل مارموتانت است و آستانه ساب‌هارمونیک کمتری ایجاد می‌کند.

ریزش در میکروحباب‌ها به آزادسازی مواد پوسته، به ویژه پوسته‌های لیپیدی، تحت تحریک میدان فراصوت اشاره دارد که می‌تواند یکی از دلایل کوچک شدن حباب در طول تحریک فراصوتی باشد. از این رو درک پدیده ریزش پوسته لیپیدی در میکروحباب‌های UCA و کمی‌سازی آن برای کنترل دارورسانی و بهینه‌سازی کاربردهای تصویربرداری ضروری است. هدف از این مطالعه بررسی عددی پدیده ریزش پوسته لیپیدی در میکروحباب‌های UCA و عوامل تأثیرگذار بر آن با استفاده از مدل‌های ریاضی ارائه شده برای این پدیده است.

## ۲- مدل‌سازی ریاضی مسئله

### معادلات حاکم بر میکروحباب پوسته‌دار

یکی از محبوب‌ترین معادلات جهت مدل‌سازی دینامیک شعاعی حباب‌های آزاد (بدون پوسته) بر اثر تحریک فشار خارجی در یک سیال لزج نیوتونی و با فرض غیر چرخشی بودن جریان و با صرف‌نظر از نیروهای حجمی، معادله رایلی-پلیست است. بیش‌تر تلاش‌ها برای مدل‌سازی اثرات اضافه‌شدن پوسته به دینامیک شعاعی میکروحباب‌ها بر مبنای اضافه نمودن ترم‌هایی به معادله رایلی-پلیست است، یعنی:

مواد پوسته را در مایع اطراف بریزد. این مکانیسم در زمینه انحلال آهسته حباب‌های پوشش داده شده با چربی مهم شناخته شده است و به عنوان کلیدی برای درک فروکش UCAها تحت تحریک طولانی مدت پیشنهاد شده است [۱۰].

بوردن و همکاران [۱۱] با استفاده از تصویربرداری فلورسنس، ریزش ناشی از فراصوت را مشاهده کردند و تکامل زمانی فروکش حباب را به سمت تعادل (در حدود قطر ۲ میکرومتر) کمی تعیین کردند. اوبرین و همکاران [۱۲] بر اساس این ایده که وقتی یک تک‌لایه لیپیدی به اندازه کافی فشرده شود باعث فروپاشی و دفع چربی‌های اضافی می‌شود، یک مدل از ریزش سورفکتانت را ارائه کردند. این مدل براساس وابستگی‌های پدیدارشناختی پخش مولکولی و ویسکوزیته سطحی بر غلظت سطحی لیپیدها پایه‌ریزی شده است. آن‌ها با استفاده از تحلیل ابعادی نشان دادند که پدیده‌های انتشار در مقیاس‌های زمانی که یک پالس فراصوت معمولی را مشخص می‌کنند، ناچیز هستند. ویتی و همکاران [۱۳] با تحریک حباب‌ها در محدوده فرکانسی مگاهرتز و با استفاده از تصویربرداری با سرعت بسیار بالا مشاهده کردند که حباب‌ها دچار کاهش قطر بر اثر تحریک می‌شوند. آن‌ها نشان دادند که کاهش تورم حباب در مراحل مجزا اتفاق می‌افتد، و اینکه نوسانات شعاعی حباب معمولاً از متقارن بودن، فقط پس از یک رویداد کاهش تورم به رفتار انقباض غالب<sup>۱</sup> پس از مدتی در حالت بدون کاهش تورم تبدیل می‌شود، در نتیجه نشان می‌دهد که پوسته لیپیدی پس از هر بار رویداد ریختن، اصلاح می‌شود. اوبرین و همکاران [۹] یک مدل تجدید نظر شده از مدل قبلی خود را برای دینامیک شعاعی میکروحباب ارائه دادند که شامل اثرات انتشار گاز، و هم-چنین جذب، دفع و ریزش سورفکتانت از سطح حباب است. آن‌ها در این مدل برای اثرات اضافه شدن پوسته به حباب از مدل پوسته‌ی مارموتانت و همکاران [۱۴] استفاده کردند. نتایج حاصل از مدل نشان می‌دهد که می‌تواند تغییرات قابل توجهی هم در رفتار حباب و هم در پالس منعکس شده از حباب در طول زمان وجود داشته باشد. آن‌ها نشان دادند که تغییرات در دینامیک حباب توسط ریزش سورفکتانت،

با این کشش سطحی مؤثر، اصطلاح فشار الاستیک به صورت زیر بازنویسی می‌شود:

$$P_{elas} = \frac{2\sigma(R)}{R} = \frac{2\chi}{R} \left( \frac{R^2}{R_0^2} - 1 \right) \quad (۷)$$

ثابت شده است که لپیدها یک تک‌لایه را در سطح مشترک گاز-مایع تشکیل می‌دهند، و مساحت موجود برای هر مولکول لیپید را می‌توان با اعمال فشار سطح خارجی کاهش داد که این باعث کاهش کشش سطحی آب-گاز می‌شود. بر اساس مدل پوسته مارمونتات و همکاران [۱۴] کشش سطحی در سه رژیم مدل‌سازی می‌شود. یک رژیم کم‌انرژی که در آن تک‌لایه لیپیدی نمی‌تواند بیشتر فشرده شود، یک رژیم خطی با سطح تک‌لایه لیپیدی و یک رژیم پارگی که در آن تک‌لایه لیپیدی در حالت گاز است و اثرات تک‌لایه بر کشش سطحی ناچیز است. بنابراین:

$$\sigma(R) = \begin{cases} 0 & R \leq R_b \\ \chi \left( \frac{R^2}{R_b^2} - 1 \right) & R_b < R < R_r \\ \sigma_w & R \geq R_r \end{cases} \quad (۸)$$

نقاط عطف  $R_b$  و  $R_r$  شعاع کم‌انرژی و گسیختگی هستند که به صورت زیر تعریف می‌شوند:

$$R_b = R_0 \left( \frac{\sigma_0}{\chi} + 1 \right)^{\frac{1}{2}} \quad (۹)$$

$$R_r = R_b \left( \frac{\sigma_w}{\chi} + 1 \right)^{\frac{1}{2}} \quad (۱۰)$$

مفروضات ذاتی در این مدل شامل موارد زیر است:  
الف) یک رابطه درجه دوم بین کشش سطحی و شعاع بین حالت‌های کم‌انرژی شده و گسیختگی وجود دارد.  
ب) کشش سطحی به طور یکسان در رژیم کم‌انرژی صفر است.

ج) اثرات هیستریزیس و ازدست‌دادن مواد ناچیز هستند. همچنین فرکانس تشدید حباب برای این مدل از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$f_0 = \frac{1}{2\pi R_0} \sqrt{\frac{1}{\rho} \left( 3\gamma P_0 - \frac{2\sigma(R_0)}{R_0} (3\gamma - 1) + \frac{4\chi}{R_0} \right)} \quad (۱۱)$$

$$\rho_L \left( R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 \right) = P_{g_0} \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\gamma} \left( 1 - \frac{3\gamma\dot{R}}{c_L} \right) \quad (۱)$$

$$- \frac{4\mu_L}{R} \dot{R} - P_0 - P(t) - P_{elas} - P_{visc}$$

که در آن  $\rho_L$  چگالی مایع اطراف حباب،  $t$  زمان،  $R$  شعاع حباب،  $\dot{R}$  سرعت دیواره‌ی حباب،  $\ddot{R}$  شتاب دیواره حباب،  $P_{g_0}$  فشار اولیه گاز داخل حباب،  $R_0$  شعاع اولیه حباب،  $\gamma$  ثابت پلی‌تروپیک،  $c_L$  سرعت صوت در مایع اطراف حباب،  $\mu_L$  لزجت سیال،  $P_0$  فشار اتمسفر و  $P(t)$  فشار تحریک متغیر با زمان است.  $P_{elas}$  و  $P_{visc}$  ترم‌های اضافه شده به فشار در دیواره حباب  $P_B$  به دلیل خاصیت الاستیسیته و لزجت پوسته میکرو حباب هستند که به صورت زیر تعریف می‌شوند:

$$P_{elas} = \frac{2\sigma(R)}{R} \quad (۲)$$

$$P_{visc} = 4\kappa_s \frac{\dot{R}}{R^2} \quad (۳)$$

که در آن  $\sigma(R)$  کشش سطحی وابسته به شعاع و  $S_{visc}$  ویسکوزیته پوسته است. اصطلاح فشار ویسکوز  $P_{visc}$  برای محاسبه اتلاف انرژی لزجی در پوسته میکرو حباب که در نتیجه کار انجام شده برای تغییر فاصله بین مولکول‌های لیپید در طول یک چرخه صوتی، اضافه می‌شود. رایج‌ترین شکل  $P_{visc}$  از قانون لزجت خطی نیوتن برای یک پوسته بی‌نهایت نازک مشتق شده است:

$$P_{visc} = 4\kappa_s \frac{\dot{R}}{R^2} \quad (۴)$$

که  $K_s$  ویسکوزیته اتساع سطح پوسته تک‌لایه لیپیدی می‌باشد. اصطلاح فشار الاستیک  $P_{elas}$  به دلیل افزایش فشار داخل حباب به دلیل سفتی پوسته است. الاستیسیته پوسته  $\chi$  را می‌توان ناشی از گرادیان کشش سطحی  $d\sigma$  ناشی از تغییرات سطح حباب  $dA$  (با محرک صوتی) توصیف کرد:

$$\chi = A \frac{d\sigma}{dA} \quad (۵)$$

با فرض یک الاستیسیته پوسته ثابت و مستقل از سطح داریم:

$$\sigma(R) = \chi \left( \frac{R^2}{R_0^2} - 1 \right) \quad (۶)$$

الف) انتشار و ریزش سورفکتانت

مشخصه‌های انتقال جرم سورفکتانت روی سطح حباب بر اساس مدل فیلم در حال فروپاشی موریس و همکاران [۱۷] است. پیرو این مدل، سه رژیم غلظت متمایز تعریف شده‌است که در آن سورفکتانت رفتار متفاوتی دارد. غلظت سطحی سورفکتانت  $\Gamma$  به عنوان جرم کل سورفکتانت تقسیم بر مساحت سطح حباب تعریف می‌شود. در نظر می‌گیریم شرایط مرزی شار برای جرم سورفکتانت  $m^{surf} = 4\pi R^2 \Gamma$  به قرار زیر است:

$$\frac{dm^{surf}}{dt} = \frac{d[A(t)\Gamma(t)]}{dt} = \frac{d(4\pi R^2(t)\Gamma(t))}{dt} = 4\pi R^2(t) D_s \left. \frac{\partial C^s(r,t)}{\partial r} \right|_{r=R} \quad (15)$$

رژیم اول به رژیم جذب لانگمویر<sup>۱</sup> شناخته می‌شود.  $\Gamma^*$  حداکثر غلظت سطحی سورفکتانت است که بالاتر از آن هیچ جذب بیشتر سورفکتانت ممکن نیست. در این رژیم، جذب دفع سورفکتانت طبق رابطه لانگمویر به دست می‌آید:

$$\frac{d(4\pi R^2 \Gamma)}{dt} = 4\pi R^2 [k_1 C^s(R,t)(\Gamma^* - \Gamma) - k_2 \Gamma] \quad \text{for } \Gamma < \Gamma^* \quad (16)$$

رژیم دوم، رژیم نامحلول است. غلظت‌های بالاتر سورفکتانت با فشرده‌سازی حباب به دست می‌آید. بنابراین برای غلظت‌های بالاتر از  $\Gamma^*$  فرض می‌شود که سورفکتانت روی سطح حباب نامحلول می‌شود. علاوه بر این، فرض بر این است که حداکثر غلظت  $\Gamma^{max}$  وجود دارد که سطح حباب بتواند آن را تحمل کند. هنگامی که غلظت به  $\Gamma^{max}$  می‌رسد، لایه سورفکتانت جمع می‌شود و مواد اضافی از سطح حباب خارج می‌شود. از این رو هنگامی که غلظت سورفکتانت بین  $\Gamma^*$  و  $\Gamma^{max}$  باشد، رژیم نامحلول را داریم و هیچ دفع یا جذب سورفکتانتی در این رژیم اتفاق نمی‌افتد.

$$\frac{d(4\pi R^2 \Gamma)}{dt} = 0 \quad \text{for } \Gamma^* < \Gamma < \Gamma^{max} \quad (17)$$

رژیم سوم، رژیم فروپاشی فیلم<sup>۲</sup> است. فروپاشی فیلم این‌گونه است که مولکول‌های سورفکتانت تا حد ممکن در سطح مشترک حباب و مایع فشرده و بسته‌بندی می‌شوند، و کاهش بیشتر سطح حباب با پرتاب مواد از سطح مشترک

معادله فشار پخش شده از میکرو حباب بر اثر تحریک به صورت زیر است:

$$p_{scat}(r,t) = \frac{\rho(R^2 \ddot{R} + 2R\dot{R}^2)}{r} \quad (12)$$

که  $p_{scat}$  موج فشاری پراکنده شده از حباب و  $r$  فاصله اندازه‌گیری شده از مرکز حباب است.

### معادلات حاکم بر پدیده ریزش پوسته لیپیدی

تبادل گاز در سراسر سطح حباب و غلظت مولکول‌های سورفکتانت در پوشش حباب از معادلات انتشار در محیط اطراف تبعیت می‌کنند. با توجه به غلظت حباب مربوط به کاربردهای بالینی (۱۰<sup>۱۱</sup> حباب در متر مکعب)، می‌توان فرض کرد که فرآیندهای انتشار هر حباب به صورت جداگانه نسبت به حباب‌های مجاور انجام می‌شود. با فرض یک حباب کروی متقارن با شعاع  $R(t)$  در یک مایع نامتناهی با ضریب انتشار گاز  $D_g$  و ضریب انتشار سورفکتانت  $D_s$ ، معادله انتشار که تغییر در غلظت گاز  $C^g(R,t)$  یا سورفکتانت  $C^s(R,t)$  را در زمان  $t$  و در فاصله  $r$  از مرکز حباب به دلیل انتشار به خارج از حباب توصیف می‌کند را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$\frac{\partial C^i}{\partial t} + \frac{R^2 \dot{R}}{r^2} \frac{\partial C^i}{\partial t} = D_i \left( \frac{\partial^2 C^i}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C^i}{\partial r} \right) \quad (13)$$

for  $i = g$  or  $s$

برای حل این معادله دیفرانسیل به یک شرط اولیه و دو شرط مرزی نیاز داریم. فرض بر این است که قبل از رسیدن یک سری پالس‌های فراصوت، هر حباب در ابتدا با محیط اطراف خود که حاوی غلظت گاز یا سورفکتانت  $C_\infty^i$  در محیط است، در تعادل است. بنابراین، این غلظت محیطی هم شرایط اولیه و هم شرایط مرزی میدان دور را به صورت  $r \rightarrow \infty$  در مقیاس شعاع حباب فراهم می‌کند. به عبارت دیگر:

$$C^i(r,0) = C_\infty^i, \quad C^i(\infty,0) = C_\infty^i \quad (14)$$

برای شرط مرزی دوم، ما به یک شرط مرزی در سطح حباب  $r = R(t)$  نیاز است. این شرط مرزی بر اساس شار جرمی عبوری به داخل یا خارج از سطح حباب، مشخص می‌شود. این شرایط مرزی برای گاز و سورفکتانت به طور جداگانه در زیر ارائه شده است.

<sup>1</sup> Langmuir adsorption regime

<sup>2</sup> Film collapse regime

شده با لیبید در غیاب قرار گرفتن در معرض فراصوت در بازه‌های زمانی نسبتاً طولانی ثابت می‌ماند. بنابراین فرض می‌شود که ضریب انتشار گاز در غلظت‌های سطحی مربوط به مقدار تعادل  $\Gamma_{eq}$  یا بالاتر ناچیز است یا به عبارت دیگر فرض می‌شود که  $D_b$  برای بازتولید این مشاهدات برابر با مقداری حداقلی  $D_{b\ min}$  برای  $\Gamma \geq \Gamma_{eq}$  است. برای  $\Gamma < \Gamma_{eq}$ ، فرض می‌شود که با کاهش غلظت سورفکتانت ضریب انتشار گاز به تدریج افزایش می‌یابد و در حد  $\Gamma \rightarrow 0$  این ضریب به مقدار ضریب انتشار سطح تمیز یا  $D_s$  نزدیک شود. با این حال، به دلایلی که در جلوتر مورد بحث قرار خواهد گرفت، جزئیات دقیق این رابطه برای مدل‌سازی مورد نیاز نیست.

با بی بعدسازی طول با توجه به شعاع اولیه حباب  $R_0$  و زمان با توجه به فرکانس پالس  $f$ ، به طوری که:

$$t = f^{-1} \hat{t}, \quad R = R_0 \hat{R}, \quad r = R_0 \hat{r} \quad (22)$$

که در آن  $\hat{r}$  متغیرهای بی‌بعد را نشان می‌دهد. با تغییر متغیر به مختصات لاگرانژی  $\xi = \frac{1}{3}(\hat{r}^3 - \hat{R}^3)$  داریم:

$$\frac{\partial C^i}{\partial \hat{t}} = \frac{1}{Pe_i} \frac{\partial}{\partial \xi} \left( (3\xi + \hat{R}^3)^{4/3} \frac{\partial C^i}{\partial \xi} \right) \quad \text{for } i = g \quad (23)$$

که در آن عدد پکله برابر  $Pe_i = R_0^2 f / D_i$  است.

### طرح عددی

رابطه بین  $\Gamma_{eq}$  و  $\Gamma_{max}$  با استفاده از تصاویر میکروسکوپی که با دوربین فوق سریع از حباب‌های عامل کنتراست نوسانی توسط توماس و همکاران [۱۸] فراهم شده است. این داده‌ها درجه فشردگی و در نتیجه تغییر در غلظت سطحی مورد نیاز برای ایجاد تغییر شعاع تعادل حباب و در نتیجه مقدار محدودی که در بالای آن ریزش چربی رخ داده است را، نشان می‌دهند.

جدای از رفتار انتشار به خارج از حباب، معادله‌ای برای رفتار حباب تحریک شده توسط یک پالس فشار  $P(t)$  با فشار محیط  $P_0$  برای بستن مدل مورد نیاز است. برای این منظور، با در نظر گرفتن اثرات تراکم‌پذیری، از یک نوع معادله رایلی-پلیست برای یک حباب پوشش داده شده با تک لایه سطحی با ضخامت ناچیز که با کشش سطحی متغیر  $\sigma$  و ویسکوزیته سطح  $K_s$  مشخص می‌شود، استفاده می‌شود.

به مایع همراه است. این رژیم هنگامی رخ می‌دهد که غلظت سطحی سورفکتانت به مقدار  $\Gamma^{max}$  برسد. در این حالت فشرده شدن بیش‌تر حباب تاثیری بر غلظت آن ندارد و حباب با ریزش چربی، غلظت را در مقدار ثابت  $\Gamma^{max}$  نگه می‌دارد. از این رو برای این رژیم داریم:

$$\frac{d(\Gamma A)}{dt} = \frac{d(4\pi R^2 \Gamma^{max})}{dt} = 4\pi \Gamma^{max} \frac{d(R^2)}{dt} \quad \text{for } \Gamma = \Gamma^{max} \quad (18)$$

در این رژیم کشش سطحی به حداقل مقدار خود یعنی  $\sigma_{min}$  می‌رسد و با فشرده شدن بیشتر لایه سورفکتانت، ثابت می‌ماند.

می‌توان با ساده‌سازی روابط (۱۶)، (۱۷) و (۱۸) شرایط مرزی شار جرمی سورفکتانت را به صورت تابع چند ضابطه-ای زیر نوشت:

$$\frac{d(R^2 \Gamma)}{dt} = \begin{cases} R^2 [k_1 C^s(R, t)(\Gamma^* - \Gamma) - k_2 \Gamma] & \Gamma < \Gamma^* \\ 0 & \Gamma^* < \Gamma < \Gamma^{max} \\ 2\Gamma^{max} R \frac{dR}{dt} & \Gamma = \Gamma^{max} \end{cases} \quad (19)$$

با استفاده از رابطه (۱۶) می‌توان یک غلظت سطحی تعادلی را برای حباب هنگامی که  $c^s(r, t) \rightarrow c_\infty^s$  به دست آورد:

$$\Gamma_{eq} = \frac{\Gamma^* k_1 c_\infty^s}{k_1 c_\infty^s + k_2} \quad (20)$$

(ب) انتشار گاز از سطح حباب

نرخ تغییر جرم گاز  $m_g$  در داخل حباب برابر است با شار گاز عبوری از میان پوشش حباب:

$$\frac{dm_g}{dt} = 4\pi R^2(t) D_b(\Gamma) \left. \frac{\partial C^g(r, t)}{\partial r} \right|_{r=R} \quad (21)$$

که در آن ضریب نفوذ گاز از طریق پوشش  $D_b(\Gamma)$  تابعی از غلظت سطحی سورفکتانت  $\Gamma(t, R_0)$  است. رابطه دقیق بین غلظت سطح  $\Gamma$  و انتشار سطح  $D_b(\Gamma)$  از نظر تجربی ناشناخته است. با این حال، به طور تجربی مشاهده شده است که توزیع اندازه میکروحباب‌های پوشش داده

سطح را نیز می‌توان با در نظر گرفتن  $\Gamma = \Gamma^* \hat{\Gamma}$  و  $\Gamma_{eq} = \Gamma^* \hat{\Gamma}_{eq}$  بی‌بعد کرد. در نتیجه داریم:

$$C^s(r, t) = \frac{R_0 \Gamma^* (k_1 c_\infty^s + k_2)}{D_S} \hat{C} + C_\infty^s \quad (27)$$

که منجر به:

$$\hat{R}^2 \frac{\partial \hat{C}(\xi=0, t)}{\partial \xi} = \begin{cases} (\hat{\Gamma}_{eq} - \hat{\Gamma}) + \frac{k_1 R_0 \Gamma^*}{D_S} (1 - \hat{\Gamma}) \hat{C}(\xi=0, t) & \hat{\Gamma} < 1 \\ 0 & 1 < \hat{\Gamma} < \frac{\Gamma^{max}}{\Gamma^*} \\ \frac{\Gamma^{max}}{\Gamma^*} \frac{2D_S}{R_0^2 (k_1 c_\infty^s + k_2)} Pe_s \frac{1}{\hat{R}} \frac{d\hat{R}}{dt} & \hat{\Gamma} = \frac{\Gamma^{max}}{\Gamma^*} \end{cases} \quad (28)$$

با توجه به پارامترهای برآورد شده مقدار  $D_S / (k_1 R_0 \Gamma^*)$  از مرتبه مقداری ۱ نسبت به هر توان  $Pe_s \sim 10^7$  است، عدد پکله بالاتر برای سورفکتانت  $Pe_s \sim 10^7$  به این معنی است که برای  $\Gamma < \Gamma^*$  هر گونه مرتبه مقداری  $O(1)$  از جذب و دفع سورفکتانت در مقیاس زمانی  $\sim 10s$  اتفاق می‌افتد، یک مقیاس زمانی که به طور قابل توجهی طولانی‌تر از حتی فاصله بین پالس‌ها است. با این حال، یک استثنا مهم در این مورد، شرایط ریزش لیپیدی است که  $\Gamma$  به حداکثر غلظت بسته‌بندی  $\Gamma^{max}$  می‌رسد. با توجه به روابط بالا  $D_S / [R_0^2 (k_1 c_\infty^s + k_2)]$  هم‌مرتبه با یک  $O(1)$  است، بنابراین معادله (۲۸) بیان می‌کند که یک مرتبه مقداری  $O(1)$  از سورفکتانت موجود در سطح حباب را می‌توان در مقیاس زمانی یک پالس منفرد خارج کرد. علاوه بر این، این سورفکتانت خارج شده در طی پالس‌های بعدی به میزان قابل توجهی به سطح جذب نمی‌شود.

از استدلال‌های بی‌بعدی سازی<sup>۱</sup> و مقیاس‌بندی<sup>۲</sup>، می‌توان نتیجه گرفت که فیزیک دقیق فرآیندهای انتشار برای گاز و سورفکتانت، به دنبال ریزش سورفکتانت، می‌تواند در مدل ما بدون نیاز به محاسبه صریح معادلات انتشار به دست آید. در واقع، این تقریب زمانی ممکن است اگر مقیاس زمانی فاصله پالس PI به طور مجانبی در محدوده زیر قرار گیرد:

$$\rho_L \left( R \ddot{R} + \frac{3}{2} \dot{R}^2 \right) = \left( P_0 + \frac{2\sigma_0}{R_0} - P_v \right) \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\gamma} \left( 1 - \frac{3\gamma \dot{R}}{c_L} \right) \quad (24)$$

از آنجا که  $\Gamma = m_S / (4\pi R^2)$  می‌باشد، رابطه (۸) را می‌توان بر حسب غلظت سطحی بازنویسی کرد:

$$\sigma(\Gamma) = \begin{cases} \sigma_0 & \Gamma \leq \Gamma_{rupt} \\ \sigma_{min} + \chi \left( \frac{\Gamma_{buck}}{\Gamma} - 1 \right) & \Gamma_{rupt} < \Gamma < \Gamma_{buck} \\ \sigma_{min} & \Gamma_{buck} \leq \Gamma \end{cases} \quad (25)$$

همان‌طور که در بالاتر گفته شد، عدد پکله  $Pe_i = R_0^2 f / D_i$  می‌باشد. شعاع حباب برای یک میکرو حباب پوشش داده شده در تخمین‌های بعدی، در مرتبه مقداری  $\sim 10^{-6}$  در نظر گرفته می‌شود بنابراین  $R_0 \sim 10^6 m$  می‌باشد. برای انتشار گاز، میزان ضریب انتشار در آب  $D_g = 10^{-9} m^2 s^{-1}$  در نظر گرفته می‌شود که نشان می‌دهد  $Pe_g = O(10^3) \gg 1$ . پس از بی‌بعد کردن همه متغیرها در شرایط مرزی (۱۴) و در  $\hat{R} = 1$  نتیجه می‌دهد:

$$\frac{d\hat{m}_g}{dt} = \frac{3}{Pe_g} \hat{D}_b(\Gamma) R^4 \frac{\partial \hat{C}^i}{\partial \xi} \Big|_{\xi=0} \quad (26)$$

که  $D_b(\Gamma) = Dg \hat{D}_b$  می‌باشد. هر دو معادله (۲۳) و (۲۶) نشان می‌دهند که گاز قابل توجهی به داخل یا خارج از حباب فقط در یک مقیاس زمانی در حدود  $Pe_g \cdot f^{-1} s$  منتشر می‌شود. برای این که انتشار اثر داشته باشد، لازم است که  $\hat{t} \sim Pe \gg 1$  و همچنین  $t \sim 10^{-3} s$  باشد در نتیجه، در طول مقیاس‌های زمانی قابل مقایسه با پالس فراصوت، اثرات انتشار گاز در توده مایع را می‌توان نادیده گرفت. لازم به ذکر است که این مقیاس زمانی ممکن است به ماهیت دقیق تابع انتشار سطحی ناشناخته  $D_b(\Gamma)$  در همسایگی  $\Gamma_{eq}$  نیز بستگی داشته باشد.

برای سورفکتانت، ضریب انتشار بسیار کمتری  $D_S \sim 10^{-13} m^2 s^{-1}$  وجود دارد که منجر به یک عدد پکله بسیار بالاتر  $Pe_s \sim 10^7$  می‌شود. همانند بالا، شرایط مرزی

<sup>۱</sup> nondimensionalization  
<sup>۲</sup> scaling arguments

شده از میکرو حباب محاسبه شده است. جهت تحریک حباب نیز از یک پالس سینوسی با فرکانس و دامنه مشخص استفاده شده است. در این بررسی همچون سایر مطالعات عددی مربوط به مطالعه میکرو حبابها، جهت تمرکز بر روی اهداف کار و ساده سازی برخی از اثراتی که بر روی اهداف ناچیز هستند و یا اصولاً در نظر گرفتن آنها مورد نیاز نمی باشد، فرض شده است که حباب دارای نوسانات متقارن و کروی بوده و حباب در موقعیت خود ساکن و ثابت باقی می ماند.

### ۳- بررسی نتایج

جهت اطمینان از صحت حل عددی مسئله براساس مدل ارائه شده، کدها در دو مرحله اعتبارسنجی شده اند. مرحله اول، اعتبار سنجی پدیده ریزش پوسته لیپیدی بر اساس کار آزمایشگاهی بوردن و همکاران [۱۱] است که نتایج آن در شکل ۱ ارائه شده است. مرحله دوم مربوط به اعتبارسنجی پاسخ فرکانسی میکرو حبابها در اثر تحریک میدان فشاری فراصوت مطابق کار آزمایشگاهی سیجل و همکاران [۱۵] می باشد که نتایج آن در شکل ۲ ارائه شده است.

در شکل ۱ بررسی عددی معادلات ریزش برای حباب پوشش دار DMPC:DMPE-PEG2000 با نتایج آزمایشگاهی که با استفاده از دوربین با سرعت فوق العاده بالا توسط بوردن و همکاران [۱۱] ثبت گردیده، مقایسه شده است تا بتوان کد برنامه را در بخش ریزش پوسته لیپیدی میکرو حباب اعتبارسنجی کرد. مقادیر پارامترهای اتخاذ شده در این شبیه سازی بر اساس مرجع [۱۲]، در جدول ۱ آمده است. مدت زمان هر پالس به مدت یک دوره تناوب می باشد. مشاهده می شود که نتایج عددی روند یکسانی را با نتایج آزمایشگاهی پیش بینی می کنند و هر دو نمودار یک قطر تعادلی در حدود  $2.5 \mu m$  پس از پالس ۹ را نشان می دهند. این به این دلیل است که حباب به اندازه ای کوچک می شود که از تشدید دور است و ریزش لیپید بیشتری رخ نمی دهد. از طرفی به نظر می رسد تفاوت مقدار عددی و آزمایشگاهی در پالس های ۳ تا ۸ به دو دلیل باشد. دلیل اول اندازه گیری مستقیم  $K_1$  و  $K_2$  برای مخلوط های سورفکتانت خاص مورد استفاده در مواد کنتراست تجاری انجام نشده است. بنابراین، مقادیر این پارامترها بر اساس اندازه گیری سورفکتانت ریه است که مشابهت زیادی با سورفکتانت مورد استفاده در عوامل کنتراست تجاری دارد. دلیل دوم تفاوت جزئی بین پالس تحریک ما و کار تجربی انجام شده است، چرا که در مرجع

$$Pe_g f^{-1} \ll PI \ll Pe_s f^{-1} \quad (29)$$

در این صورت می توان روش زیر را اتخاذ کرد:

۱- قبل از رسیدن یک پالس به حباب با اندازه تعادل اولیه  $R_0$  و با جرم سورفکتانت  $m_s$  و جرم گاز  $m_g$  شروع شود.  
 ۲- در طول پالس، انتشار گاز و سورفکتانت نادیده گرفته می شود. مقدار کل سورفکتانت ریخته شده هر زمان که  $\Gamma = \Gamma_{max}$  شود، در طول پالس به دست می آید. از طرف دیگر، ریزش جرم را می توان به سادگی با یافتن حداقل شعاع حباب بدست آمده در طول پالس  $R_{min}$  به دست آورد. جرم سورفکتانت باقی مانده بر روی حباب پس از پالس به صورت زیر است:

$$m_s^{new} = 4\pi \min(R_{min}^2 \Gamma_{max}, R_0^2 \Gamma_{eq}) \quad (30)$$

۳- در طول فاصله بین پالسها، جذب مجدد سورفکتانت ناچیز است اما گاز ممکن است به بیرون منتشر شود و حباب را کوچک کند تا زمانی که غلظت سورفکتانت به  $\Gamma_{eq}$  برگردد. در آن نقطه، ضریب انتشار به طور قابل توجهی کم تر در سطح حباب  $D_{b min}$  به دست می آید و حباب را تثبیت می کند.

۴- یک مقدار شعاع حباب تعادلی تجدید نظر شده  $R_0^{new}$  از طریق رابطه  $R_0^{new} = \sqrt{m_s^{new} / (4\pi \Gamma_{eq})}$  محاسبه می شود.

۵- جرم باقی مانده گاز  $m_g^{new}$  را نیز می توان از معادله گاز ایده آل و فشار داخلی گاز از تعادل نیرو در سطح حباب به دست آورد.

۶- این روش برای پالس بعدی تکرار می شود.

### روش حل مسئله

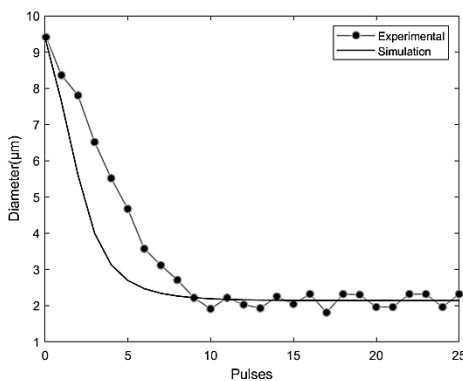
معادله استخراج شده برای تغییرات شعاعی میکرو حباب به صورت یک معادله دیفرانسیل معمولی<sup>۱</sup> است که در اینجا از طریق کدنویسی عددی با استفاده از نرم افزار متلب<sup>۲</sup> و با الگوریتم حل رانج کاتا<sup>۳</sup> مرتبه چهارم و اعمال گام زمانی پویا جهت افزایش دقت حل و متناسب با رفتار نوسانی حباب در هر لحظه استفاده شده است. پاسخ فرکانسی میکرو حباب نیز با اعمال الگوریتم تبدیل فوریه سریع<sup>۴</sup> بر فشار پخش

3- ODE  
 1- MATLAB R2021b  
 2- Runge-Kutta  
 3- FFT



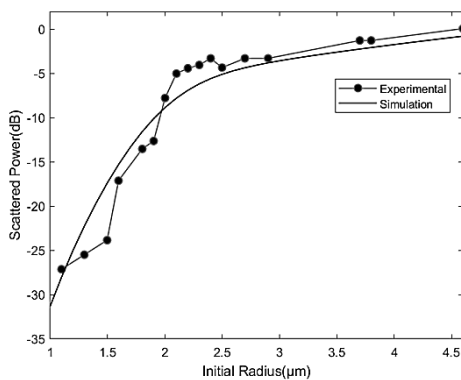
جدول (۲): مقادیر پارامترهای اتخاذ شده برای شبیه‌سازی عددی

مقدار	پارامتر
۰/۵-۱۳/۵	f (MHz)
۴۰-۳۳۳	$P_A$ (kPa)
۰/۵-۱۳	$\kappa_s 10^{-9} (kg s^{-1})$
$3 \times 10^{-8}$	$\Gamma^* (kg m^{-2})$
۰-۰/۸	$\chi (N m^{-1})$
۰/۷۵-۵/۵	$R_0 (\mu m)$



شکل (۱): نمودار قطر-پالس یک میکروحباب

منفرد (DMPC:DMPE-PEG2000) که تحت ریزش پوسته ناشی از قرارگیری در میدان فشاری فراصوتی با فرکانس ۲MHz و دامنه فشاری ۴۰۰kPa قرار گرفته است.



شکل (۲): مقایسه بین پاسخ فاندانتال اندازه‌گیری شده و شبیه‌سازی شده برحسب تابعی از شعاع حباب در دامنه فشاری ۱۰۰kPa و فرکانس ۲MHz.

شکل ۳ تأثیر فرکانس تحریک بر ریزش پوسته را در میکروحباب‌هایی که همگی در ابتدای پالس اول شعاع تعادلی  $4/5 \mu m$  دارند، نشان می‌دهد. این حباب‌ها در دامنه فشاری ۳۰۰kPa و در پنج فرکانس ۱، ۱/۵، ۲، ۲/۵ و ۳MHz تحریک شده‌اند. مشاهده می‌شود که همه‌ی این حباب‌ها از پالس ۲۵ به بعد به شعاع تعادلی در حدود  $1/5 \mu m$  رسیده‌اند، همچنین با افزایش فرکانس تحریک در دامنه

[۱۱] ویژگی‌های پالس تحریک به طور کلی ذکر شده است. با این حال این میزان اختلاف با توجه به محاسبات سریع ناشی از نادیده گرفتن پدیده‌های انتشار در مقیاس‌های زمانی که یک پالس فراصوت معمولی را مشخص می‌کنند، قابل قبول است.

شکل ۲ مقایسه‌ی نتایج آزمایشگاهی و شبیه‌سازی پاسخ فاندانتال میکروحباب‌های BR14 را برحسب تابعی از شعاع حباب در بازه‌ی شعاعی ۱ تا حدود  $5 \mu m$  تحت تحریک یک پالس Hanning-windowed sinusoidal burst پنج سیکله با فرکانس ۲MHz و حداکثر دامنه فشاری منفی ۱۰۰kPa نشان می‌دهد. مبدل دریافت کننده‌ی سیگنال پاسخ حباب در فاصله‌ی کانونی ۷۵mm قرار داشته است. در مدل‌سازی اثرات اضافه شدن پوسته مقادیر الاستیسته پوسته  $\chi = 0/54 \mu m$  و لزجت  $\kappa_s = 2 \times 10^{-8} \mu m$  برای این میکروحباب مطابق مرجع [۱۹] در نظر گرفته شده است. همچنین برای مقایسه مستقیم مقادیر آزمایشگاهی و شبیه‌سازی تمامی مقادیر دامنه‌ی FFT نسبت به یک مقدار مرجع نرمالیزه شده‌اند. این مقدار مرجع بیش‌ترین توان پراکنده شده از میکروحباب‌ها در دامنه فشاری ۱۰۰kPa می‌باشد. یک توافق کمی خوب را می‌توان بین مقادیر توان پراکنده اندازه‌گیری شده و مقادیر محاسبه شده با شبیه‌سازی ما مشاهده کرد.

پس از اعتبارسنجی کدهای شبیه‌سازی به بررسی نتایج عددی برای تک میکروحباب<sup>®</sup> SonoVue مطابق پارامترهای اندازه‌گیری شده در محدوده کاربردهای بالینی می‌پردازیم. جدول ۲ که بر اساس داده‌های مراجع [۹] و [۲۰] است، این پارامترها را نشان می‌دهد و سایر پارامترهای ذکر نشده در این جدول همانند جدول ۱ می‌باشد.

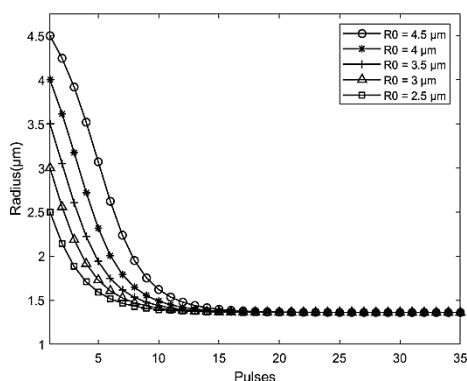
جدول (۱): مقادیر پارامترهای اتخاذ شده برای اعتبارسنجی

شبیه‌سازی ریزش پوسته لیپیدی میکروحباب

DMPC:DMPE-PEG2000

مقدار	پارامتر	مقدار	پارامتر
۹۹۸	$\rho_L (kg m^3)$	۱۰۱/۳	$P_0$ (kPa)
۰/۰۷	$\sigma_0 (N m^{-1})$	۰	$P_v$ (kPa)
۰/۰۰۱	$\sigma_{min} (N m^{-1})$	۰/۰۰۱	$\mu_L (kg m^{-1} s^{-1})$
۱۴۸۰	$c_L (m s^{-1})$	۱/۱	$\gamma$
۱	$c_\infty^s (kg m^{-3})$	$7 \times 10^{-9}$	$\kappa_s (kg s^{-1})$
$\Gamma_{00} \div 0/59$	$\Gamma^{max} (kg m^{-2})$	$3 \times 10^{-8}$	$\Gamma^* (kg m^{-2})$
۰/۰۵	$k_2 (s^{-1})$	۱۱۶/۶۷	$k_1 (m^3 kg^{-1} s^{-1})$
۲/۲۵	f (MHz)	۱	$\chi (N m^{-1})$
۴۰۰	$P_A$ (kPa)		

شکل ۵ به بررسی ریزش پوسته برای میکروحباب‌های با شعاع اولیه ۲/۵، ۳، ۳/۵، ۴ و  $۴/۵\mu m$  تحت تحریک یکسان با فرکانس  $۲/۲۵MHz$  و دامنه  $۳۰۰kPa$  پرداخته است. مشاهده می‌شود از پالس بیستم به بعد همه‌ی حباب‌ها به شعاع تعادلی یکسانی در حدود  $۱/۵\mu m$  رسیده‌اند. هم‌چنین به نظر می‌رسد این شعاع تعادلی در صورت رخ دادن ریزش در پوسته، صرف نظر از شعاع اولیه حباب صرفاً به مشخصات پالس تحریک یعنی فرکانس و دامنه وابسته است.



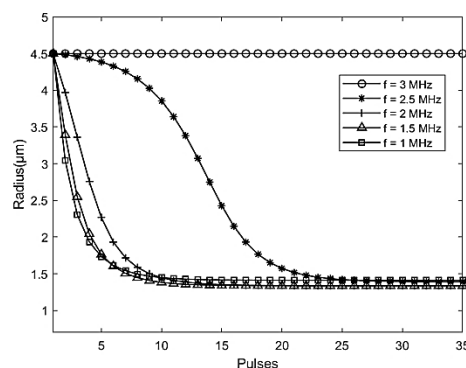
شکل (۵): نمودار تغییرات شعاع تعادلی بر حسب پالس برای تک میکروحباب‌های پوشش دار SonoVue<sup>®</sup> با شعاع‌های اولیه ۲/۵، ۳، ۳/۵، ۴ و  $۴/۵\mu m$  تحت تحریک یکسان با فرکانس  $۲/۲۵MHz$  و دامنه  $۳۰۰kPa$ .

شکل ۶ تغییرات فرکانس تشدید میکروحباب را در طی پالس‌های تحریک برای میکروحبابی با الاستیسیته پوسته  $\chi = 0.17 \text{ Nm}^{-1}$  و شعاع اولیه  $۴/۵\mu m$  و هم‌چنین فرکانس تحریک  $۲/۲۵MHz$  و دامنه  $۳۰۰kPa$  نشان می‌دهد. فرکانس تشدید از پالس پنجم، هنگامی که فرکانس تحریک با تشدید برابر می‌شود، با نرخ بیشتری تا پالس دهم افزایش می‌یابد. از پالس پانزدهم به بعد با نزدیک شدن حباب به شعاع تعادلی خود، فرکانس تشدید نیز به مقدار ثابتی در حدود  $۵/۵MHz$  می‌رسد.

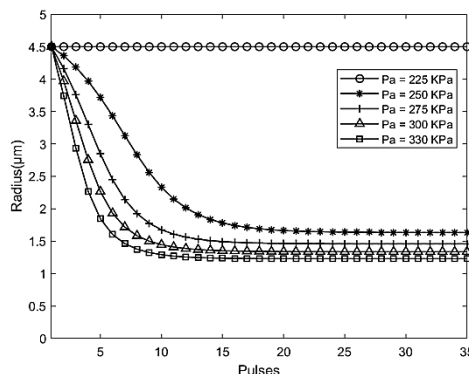
شکل ۷ تغییرات دامنه تحریک بحرانی را بر حسب فرکانس تحریک برای میکروحباب‌هایی با شعاع‌های اولیه ۱، ۲، ۳، ۴ و  $۵\mu m$  را نشان می‌دهد. منظور از دامنه تحریک بحرانی به دامنه‌ای گفته می‌شود که تحریک‌های بالاتر از آن موجب ریزش پوسته شده و در دامنه‌های پایین‌تر از آن ریزشی در پوسته اتفاق نمی‌افتد یا به عبارت دیگر در یک شعاع اولیه ثابت برای نواحی زیر این نمودار ریزش پوسته اتفاق نمی‌افتد. هم‌چنین مشاهده می‌شود که با افزایش فرکانس تحریک، دامنه تحریک بحرانی نیز افزایش می‌یابد.

ثابت، از نرخ ریزش پوسته کاسته می‌شود و در محدوده‌ای در حدود  $۳MHz$  هیچ ریزشی در پوسته اتفاق نمی‌افتد.

شکل ۴ تاثیر دامنه تحریک فشاری بر ریزش پوسته را در میکروحباب‌هایی که همگی در ابتدای پالس اول شعاع تعادلی  $۴/۵\mu m$  دارند، نشان می‌دهد. این حباب‌ها در فرکانس  $۳MHz$  و در پنج دامنه فشاری  $۲۷۵، ۳۰۰، ۲۲۵، ۲۵۰$  و  $۳۳۰kPa$  تحریک شده‌اند. مشاهده می‌شود که همه‌ی این حباب‌ها از پالس ۲۰ به بعد به شعاع تعادلی در حدود  $۱/۵\mu m$  رسیده‌اند اما این شعاع تعادلی با افزایش دامنه تحریک مقدارش کاهش می‌یابد که به نظر می‌رسد به دلیل نوسانات شعاعی بیشتر حباب در دامنه‌های بالاتر که موجب ریزش بیشتر پوسته می‌شود، باشد. هم‌چنین با افزایش دامنه فشار تحریک در فرکانس ثابت، نرخ ریزش پوسته افزایش می‌یابد.



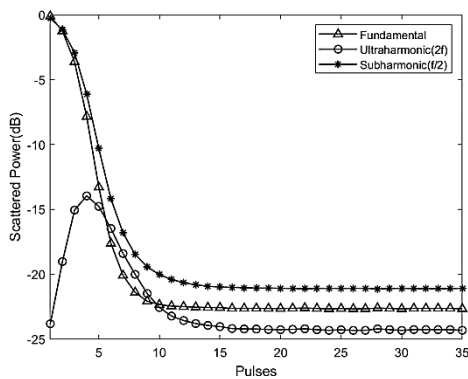
شکل (۳): نمودار تغییرات شعاع تعادلی بر حسب پالس برای تک میکروحباب‌های پوشش دار SonoVue<sup>®</sup> با شعاع اولیه  $۴/۵\mu m$  در پنج فرکانس ۱، ۱/۵، ۲، ۲/۵ و  $۳MHz$  و دامنه تحریک  $۳۰۰kPa$ .



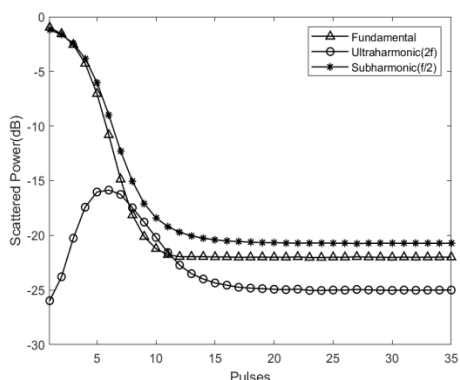
شکل (۴): تغییرات شعاع تعادلی در برابر پالس برای تک میکروحباب‌های پوشش داده شده SonoVue<sup>®</sup> با شعاع اولیه  $۴/۵\mu m$  در پنج دامنه‌ی تحریک  $۲۷۵، ۳۰۰، ۲۲۵$  و  $۳۳۰$  کیلوپاسکال و فرکانس ۲ مگاهرتز.

کاهش می‌دهد. بیشترین توان پراکنده شده در پالس آخر مربوط به پاسخ ساب هارمونیک حباب می‌باشد.

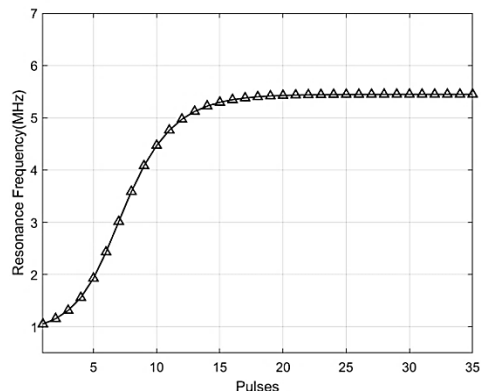
اشکال ۹ و ۱۰ نیز همانند مشخصات میکرو حباب شکل ۸، تغییرات این سه مولفه فرکانسی را در طی پالس‌های متوالی، به ترتیب برای دامنه‌های تحریک ۳۰۰ و ۲۷۵kPa نشان می‌دهند که روند تغییرات همانند شکل ۸ می‌باشد. از آنجا که دامنه تحریک بحرانی این میکرو حباب ۲۵۶kPa می‌باشد و دامنه‌های تحریک بررسی شده در بالا، بیشتر از آن می‌باشند پرواضح است که ریزش پوسته موجب کاهش معناداری در توان پخش شده از میکرو حباب می‌شود و بهتر است برای پایین نیامدن وضوح تصویر در سونوگرافی از دامنه‌های تحریک پایین‌تر از دامنه بحرانی استفاده شود.



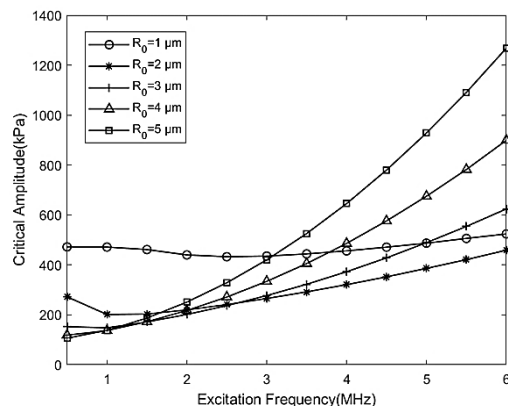
شکل (۸): تغییرات شدت مولفه‌های فرکانسی فاندانتال، التراهارمونیک و ساب هارمونیک بر حسب دسی‌بل در طی پالس‌های متوالی برای تک میکرو حباب پوشش دار SonoVue® با شعاع اولیه ۴/۵μm و فرکانس تحریک ۲/۲MHz و دامنه ۳۰۰kPa.



شکل (۹): تغییرات شدت مولفه‌های فرکانسی فاندانتال، التراهارمونیک و ساب هارمونیک بر حسب دسی‌بل در طی پالس‌های متوالی برای تک میکرو حباب پوشش دار SonoVue® با شعاع اولیه ۴/۵μm و فرکانس تحریک ۲/۲MHz و دامنه ۳۰۰kPa.



شکل (۶): تغییرات فرکانس تشدید بر حسب پالس برای تک میکرو حباب پوشش دار SonoVue® با شعاع اولیه ۴/۵μm تحت تحریک یکسان با فرکانس ۲/۲۵MHz و دامنه ۳۰۰kPa.



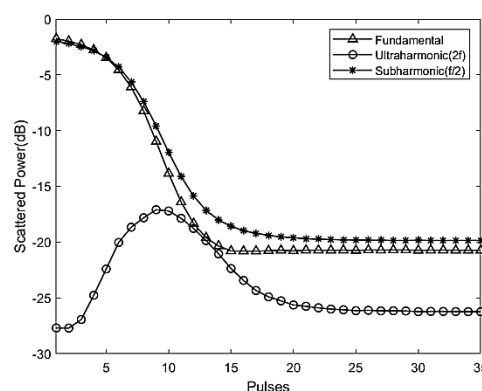
شکل (۷): نمودار تغییرات دامنه تحریک بحرانی بر حسب فرکانس تحریک برای تک میکرو حباب پوشش دار SonoVue® با شعاع‌های اولیه ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵μm.

شکل ۸ تغییرات پاسخ‌های فاندانتال (f)، ساب هارمونیک (f/2) و التراهارمونیک (2f) را در طی پالس‌های تحریک برای تک میکرو حباب با شعاع اولیه ۴/۵μm و فرکانس تحریک ۲/۲MHz و دامنه ۳۰۰kPa نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که پاسخ فاندانتال مطابق روند کاهش شعاع تعادلی حباب، روند کاهشی داشته و در نهایت به یک مقدار ثابت می‌رسد به طوری که تفاوت این پاسخ در پالس اول و آخر حدود ۲۳ دسی‌بل می‌باشد. تغییرات پاسخ ساب هارمونیک نیز همانند پاسخ فاندانتال روندی یکسان داشته و در پالس آخر ۲۱ دسی‌بل نسبت به پالس اول کاهش پیدا کرده است. پاسخ التراهارمونیک در چهار پالس ابتدایی روند افزایشی به خود گرفته است و شدت آن در پالس چهارم ۱۰ دسی‌بل نسبت به پالس اول افزایش پیدا کرده است اما از پالس پنجم به بعد روند

پوسته افزایش می‌یابد. با معرفی یک دامنه تحریک بحرانی، آستانه‌های برای ریزش پوسته تک حباب در فرکانس‌های مختلف تعیین، و مشخص شد که با افزایش فرکانس تحریک، دامنه تحریک بحرانی نیز افزایش می‌یابد. همچنین بررسی نتایج نشان می‌دهد که ریزش پوسته موجب کاهش معناداری در توان پخش شده از میکرو حباب در طی پالس-های تحریک می‌شود و بهتر است برای پایین نیامدن وضوح تصویر در سونوگرافی از دامنه‌های تحریک پایین‌تر از دامنه تحریک بحرانی استفاده شود؛ بنابراین رفتار ریزش برای تصویربرداری و پایداری میکرو حباب‌ها تحت تحریک فراصوت بسیار مهم است و مطابق نتایج این رفتار قابل کنترل است و آستانه‌های برای ریزش چربی تحت تحریک فراصوت در این مطالعه شناسایی شده است.

#### ۵- مراجع

- [1] G. Xu et al., "Portal vein pressure estimation and portal hypertension discrimination based on subharmonic scattering of ultrasound contrast agent microbubbles," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2023.
- [2] H.-G. Knoch and W. Klug, "What Is Ultrasound? BT - Stimulation of Fracture Healing with Ultrasound," H.-G. Knoch and W. Klug, Eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1991, pp. 40–51. doi: 10.1007/978-3-642-76427-1\_5.
- [3] M. Versluis, E. Stride, G. Lajoie, B. Dollet, and T. Segers, "Ultrasound Contrast Agent Modeling: A Review," *Ultrasound in Medicine and Biology*, vol. 46, no. 9, pp. 2117–2144, 2020. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.014.
- [4] R. Gramiak and P. M. Shah, "Echocardiography of the aortic root," *Invest. Radiol.*, vol. 3, no. 5, pp. 356–366, 1968.
- [5] S. Hilgenfeldt, D. Lohse, and M. Zomack, "Response of bubbles to diagnostic ultrasound: a unifying theoretical approach," *Eur. Phys. J. B-Condensed Matter Complex Syst.*, vol. 4, no. 2, pp. 247–255, 1998.
- [6] W. Lauterborn, "Numerical investigation of nonlinear oscillations of gas bubbles in liquids," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 59, no. 2, pp. 283–293, 1976.
- [7] S. Paul, A. Katiyar, K. Sarkar, D. Chatterjee, W. T. Shi, and F. Forsberg, "Material characterization of the encapsulation of an ultrasound contrast microbubble and its subharmonic response: Strain-softening interfacial elasticity model," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 127, no. 6, pp. 3846–3857, 2010.
- [8] M. J. Rosen and J. T. Kunjappu, *Surfactants and interfacial phenomena*. John Wiley & Sons, 2012.
- [9] J.-P. O'Brien, E. Stride, and N. Ovenden, "Surfactant shedding and gas diffusion during pulsed ultrasound through a microbubble contrast agent suspension," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 134, no. 2, pp. 1416–1427, 2013, doi: 10.1121/1.4812860.
- [10] M. A. Borden and M. L. Longo, "Dissolution behavior of lipid monolayer-coated, air-filled microbubbles: Effect of lipid hydrophobic chain



شکل (۱۰): تغییرات شدت مولفه‌های فرکانسی فاندامنرال، التراهارمونیک و ساب‌هارمونیک بر حسب دسی‌بل در طی پالس‌های متوالی برای تک‌میکرو حباب پوشش‌دار SonoVue® با شعاع اولیه  $4/5 \mu\text{m}$  و فرکانس تحریک  $2/2 \text{MHz}$  و دامنه  $275 \text{kPa}$ .

#### ۴- نتیجه‌گیری

در این مطالعه، با تحلیل ابعادی معادلات انتشار گاز و سورفکتانت به محیط اطراف نشان داده شد که پدیده‌های انتشار در مقیاس‌های زمانی که یک پالس فراصوت معمولی را مشخص می‌کنند، ناچیز هستند. سپس با استفاده از مدلی که هم مکانیزم ریزش چربی و هم ویژگی‌های پوسته لیپیدی را توصیف می‌کند، به بررسی تغییرات در شعاع تعادلی بر اثر ریزش پوسته و انحلال گاز درون حباب در طی پالس‌های تحریک یک دوره‌ای سینوسی با دامنه و فرکانس مشخص پرداخته شد. برای بررسی این مدل یک کد حل عددی در نرم‌افزار متلب توسعه داده شد که به حل عددی معادله رایلی-پلیست اصلاح شده به همراه فرضیات مربوط به ریزش پوسته میکرو حباب می‌پردازد.

بررسی نتایج نشان می‌دهد که میکرو حباب‌ها پس از پالس‌های تحریک متوالی در نهایت به شعاع تعادلی ثابتی می‌رسند که این شعاع تعادلی به مشخصات پالس تحریک وابسته است. با شبیه‌سازی رفتار تک میکرو حباب SonoVue® با شعاع اولیه  $4/5 \mu\text{m}$  میکرومتر تحت تحریک فرکانس‌های ۱، ۱/۵، ۲، ۲/۵ و ۳MHz و دامنه تحریک  $300 \text{kPa}$  مشخص شد که با افزایش فرکانس تحریک در دامنه ثابت، از نرخ ریزش پوسته کاسته می‌شود. هم‌چنین با بررسی این میکرو حباب در فرکانس ۲MHz و دامنه‌های تحریک ۲۲۵، ۲۵۰، ۲۷۵، ۳۰۰ و ۳۳۰ کیلو پاسکال مشخص شد که با افزایش دامنه فشار تحریک، نرخ ریزش

- and rupture,” *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 118, no. 6, pp. 3499–3505, 2005.
- [15] J. Sijl et al., “Acoustic characterization of single ultrasound contrast agent microbubbles,” *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 124, no. 6, pp. 4091–4097, 2008.
- [16] “A modified Marmottant model to study the effects of a shell rupture on the subharmonic threshold of encapsulated microbubbles.”
- [17] J. Morris, E. P. Ingenito, L. Mark, R. D. Kamm, and M. Johnson, “Dynamic behavior of lung surfactant,” *J. Biomech. Eng.*, vol. 123, no. 1, pp. 106–113, 2001.
- [18] D. H. Thomas et al., “The ‘quasi-stable’ lipid shelled microbubble in response to consecutive ultrasound pulses,” *Appl. Phys. Lett.*, vol. 101, no. 7, 2012.
- [19] S. M. Van der Meer et al., “Microbubble spectroscopy of ultrasound contrast agents,” *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 121, no. 1, pp. 648–656, 2007.
- [20] B. Helfield, “A review of phospholipid encapsulated ultrasound contrast agent microbubble physics,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 45, no. 2, pp. 282–300, 2019.
- length,” *Langmuir*, vol. 18, no. 24, pp. 9225–9233, 2002.
- [11] M. A. Borden, D. E. Kruse, C. F. Caskey, S. Zhao, P. A. Dayton, and K. W. Ferrara, “Influence of lipid shell physicochemical properties on ultrasound-induced microbubble destruction,” *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 52, no. 11, pp. 1992–2002, 2005.
- [12] J.-P. O’Brien, N. Ovenden, and E. Stride, “Accounting for the stability of microbubbles to multi-pulse excitation using a lipid-shedding model,” *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 130, no. 4, pp. EL180–EL185, 2011, doi: 10.1121/1.3630219.
- [13] J. Viti, R. Mori, F. Guidi, M. Versluis, N. De Jong, and P. Tortoli, “Correspondence-Nonlinear oscillations of deflating bubbles,” *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 59, no. 12, pp. 2818–2824, 2012.
- [14] P. Marmottant et al., “A model for large amplitude oscillations of coated bubbles accounting for buckling