

Analogie macroscopique et acousto-mécanique d'une microbulle d'agent de contraste

J. Chaline[a], S. Dos Santos[b], V. Sanchez-Morcillo[c], N. Jiménez[c] et A. Bouakaz[a]
[a]UMR Inserm U930 'Imagerie et Cerveau'- Université de Tours, 10 Boulevard Tonnellé, 37032 Tours, France
[b]INSA Centre Val de Loire, Campus Blois, 3 rue de la Chocolaterie, 41034 Blois, France
[c]IGIC, Universidad Politecnica de Valencia, c/ Paranimf n 1, 46730 Grao De Gandia, Espagne
jennifer.chaline@etu.univ-tours.fr

Lorsqu'elles sont soumises à une excitation ultrasonore, les microbulles d'agents de contraste (1-8 μm) présentent une dynamique riche et complexe. L'étude présentée ici fait appel à une approche similaire à la réduction d'échelles proposée par le biais d'une dilatation d'échelles. En effet, le comportement des microbulles peut être modélisé par un système d'oscillateurs couplés. Les modes de surface de microbulles ont été étudiés par le biais d'une analogie acousto-mécanique basé sur des pendules couplés. L'observation des modes de vibrations paramétriques de la chaîne de pendules excitée entre $1Hz$ et $4Hz$ est présentée. Enfin, la pertinence de l'utilisation d'une analogie macroscopique pour étudier la dynamique de la microbulle est discutée.

1 Introduction

Le comportement oscillatoire d'une bulle soumise à une excitation extérieure est un phénomène largement étudié dans diverses branches de la physique depuis le début du 20^{me} siècle [6, 10, 11, 12]. Depuis les dernières décennies, ce comportement présente un grand intérêt dans l'imagerie ultrasonore et trouve aussi des applications dans la thérapie ciblée [4]. Une des innovations majeures dans le domaines de l'échographie est l'utilisation d'agents de contraste ultrasonores (ACUs). Ces ACUs, qui sont couramment utilisés [9], sont constitués de bulles de gaz micrométriques (1-8μm) encapsulées dans une paroi biocompatible (fig.1).

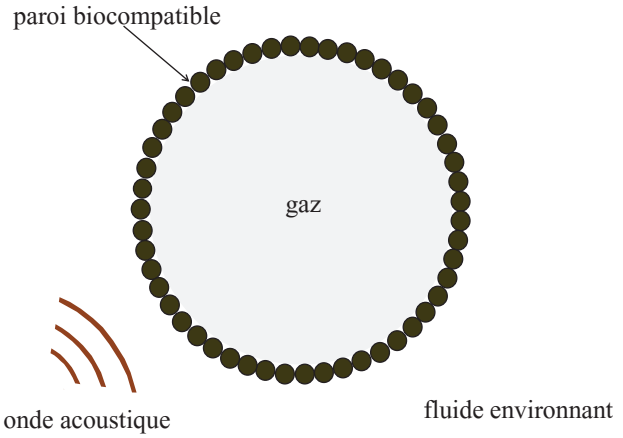


Figure 1: Microbulle d'agent de contraste constitué d'une paroi biocompatible (lipides, albumines, ...) et remplie de gaz.

Sous l'effet d'un champ ultrasonore spécifique, les microbulles d'agent de contraste oscillent non linéairement et présentent des motifs de surfaces (modes de surface)(fig.2). Ce comportement permet d'augmenter le contraste entre le sang et les tissus environnants. Par ailleurs, d'autres phénomènes acoustiques peuvent être générés tels que les micro-courants et les micro-jets qui sont engendrés par l'oscillation et l'explosion des microbulles. Ces phénomènes peuvent intervenir dans les mécanismes à l'origine de la sonoporation [3].

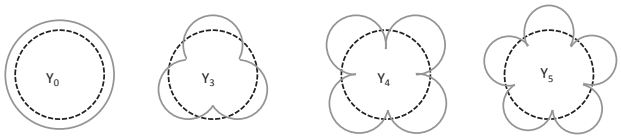


Figure 2: Représentation des modes de surface (mode 0 (oscillation radiale), mode 3, mode 4 et mode 5). La notation Y fait référence aux harmoniques sphériques. Le trait noir en pointillés correspond à la bulle dans son état d'équilibre.

Le rôle des oscillations des microbulles dans le phénomène de sonoporation est un problème complexe. Dans la littérature, on trouve un certain nombre de modèles pour la dynamique des microbulles [1, 7, 8]. Cependant, ces modèles restent complexes et dépendent fortement de la configuration initiale (excitation des microbulles, conditionnement,...). Une compréhension complète de la dynamique des microbulles est nécessaire pour étudier ces dernières dans des conditions expérimentales et cliniques.
L'objet de ce travail est l'étude des modes d'interaction entre les microbulles et des ondes acoustiques et plus particulièrement, l'instabilité modulationnelle des modes asymétriques que les microbulles présentent sous excitation ultrasonore [2]. Le but est de comprendre le comportement d'une bulle unique en présence d'ultrasons et ainsi de sélectionner les conditions d'excitation optimales pour des applications en imagerie et en thérapie.
Les modes de surfaces ont été étudiés pour des bulles micro et millimétriques par divers groupes de recherche ([16] et ses références). Un tel comportement concerne de nombreux systèmes non linéaires (bulles, gouttes, certaines macromolécules,...) lorsqu'ils sont soumis à une force extérieure. Dans le cas de la microbulle d'agent de contraste, la complexité et la petitesse du phénomène requièrent des modélisations complexes et/ou des systèmes expérimentaux très chers, où des caméras ultrarapide ou des systèmes de piègeage optique sont nécessaires. Pour passer outre, cette étude fait appel à une approche similaire à la réduction d'échelles proposée par le biais d'une dilatation d'échelles. Le comportement oscillatoire d'une microbulle est étudié *via* une expérience macroscopique de pendules couplés soumis à un champ de pesanteur et à une excitation paramétrique verticale. Basés sur un modèle discret de pendules couplés [2] et un modèle continu reposant sur l'équation de Rayleigh-Plesset, les modes de vibration sont étudiés théoriquement et expérimentalement en complément d'une étude numérique faite précédemment [13].

2 Formulation mathématique...

2.1 ...de la dynamique de la microbulle

Sous l'effet d'une force extérieure, les microbulles peuvent présenter des modes de surfaces dus à l'émergence d'une instabilité paramétrique. En partant d'une équation linéarisée de type Rayleigh-Plesset, la dynamique des modes de surface est décrite par l'équation de Mathieu [5]. L'instabilité paramétrique est due à l'accroissement de petites perturbations au niveau de l'interface sphérique. Ainsi, le rayon de la microbulle peut être décrit par une fonction dépendante de l'espace et développée sur la base des harmoniques sphériques:

$$R(t) \rightarrow R(t,\theta,\Phi) = R(t) + \sum_{n=0}^{\infty}\sum_{m=-n}^{n} a_n(t) Y_n^m(\theta,\Phi), \tag{1}$$

avec $Y_n^m(\theta,\Phi)$ les harmoniques sphériques d'ordre n et a_n l'amplitude des modes de surface. La dynamique de la microbulle est décrite par l'équation de Rayleigh-Plesset

$$\begin{aligned}\rho_l\left(R\ddot{R}+\tfrac{3}{2}\dot{R}^2\right) = \quad & \left(P_0+\tfrac{2\sigma}{R_0}\right)\left(\tfrac{R_0}{R}\right)^{3\kappa} \\ & -P_0 - P_A(t) - \tfrac{2\sigma}{R} - 4\mu\tfrac{\dot{R}}{R},\end{aligned} \tag{2}$$

avec R le rayon instantanné de la bulle, P_0 la pression hydrostatique, σ la tension de surface, R_0 le rayon de la microbulle à l'équilibre, P_A la pression acoustique, κ l'exposant polytropique et ρ_l et μ respectivement la densité et la viscosité du fluide environnant. Á partir de cela, une équation dynamique pour l'amplitude des modes de surface peut être dérivée [15]

$$\ddot{a}_n(t) + B_n(t)\dot{a}_n(t) - A_n(t)a_n = 0, \tag{3}$$

où les amplitudes $A_n(t)$ et $B_n(t)$ sont données par

$$A_n(t) = (n-1)\left(\frac{(n+1)(n+2)\sigma}{\rho_l R^3} + \frac{2(n+2)\mu\dot{R}}{\rho_l R^3} - \frac{\ddot{R}}{R}\right), \tag{4}$$

$$B_n(t) = \frac{3\dot{R}}{R} + \frac{2(n+2)(2n+1)\mu}{\rho_l R^2}. \tag{5}$$

L'équation (3) représente la distortion d'amplitude pour un mode donné.

2.2 ...de la dynamique de la chaîne de pendules

Considérons une chaîne monoatomique de pendules. La chaîne est formée de pendules de masses supposées identiques couplés à leurs plus proches voisins. Toute la chaîne est soumise à une excitation paramétrique verticale d'amplitude A et de pulsation ω. Le mouvement du i^{me} pendule est décrit par son angle θ_i par rapport à la verticale (fig.3) et est donné par l'équation suivante

$$\begin{aligned}&\ddot{\theta}_i + \gamma\dot{\theta}_i + \left(\omega_0^2 + A cos(2\omega_e t)\right) sin(\theta_i) \\ &-k(\theta_{i-1} - 2\theta_i + \theta_{i+1}) = 0\end{aligned} \tag{6}$$

où γ est le coefficient d'amortissement, $\omega_0 = \sqrt{g/L}$ est la pulsation propre du pendule simple, g est l'accélération gravitationnelle, L est la longueur du pendule, k est la constante de couplage reliée à la hauteur d de la jonction. Finalement A et ω_e sont respectivement, l'amplitude normalisée et la pulsation de l'excitation paramétrique.

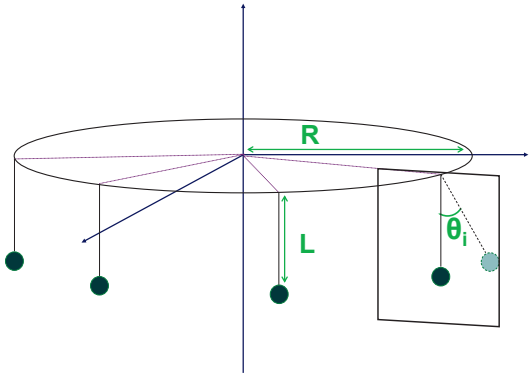


Figure 3: Schéma simplifié du système. Le mouvement du i^{me} pendule est décrit par son angle θ_i par rapport à la verticale.

Après linéarisation, en négligeant les termes d'amortissement et d'excitation, et en supposant une solution de la forme d'une onde harmonique, la relation de dispersion

$$\left(\frac{\omega_n}{\omega_0}\right)^2 = \frac{1}{1-\eta}\left(1 - \eta cos^2\left(\frac{\pi n}{2N}\right)\right), \tag{7}$$

est obtenue avec ω_n la pulsation, $\eta = d/L$ la force du couplage, d la distance entre le cerceau et le noeud, n le nombre de mode et N le nombre de pendules.

3 Matériel et méthodes

L'expérience consiste à étudier les modes de vibration d'une chaîne de pendule soumise à une excitation paramétrique dont on fait varier la fréquence f_e et l'amplitude A. L'étude du comportement non linéaire des microbulles vise à comprendre les mécanismes à l'origine de l'instabilité modulationnelle des modes de vibrations.
Le montage expérimental original [2] a été modifié et amélioré. Il consiste en un cerceau de diamètre $62cm$ sur lequel 54 pendules de $6g$ sont fixés avec des fils nylons formant un V avec l'axe vertical. Le couplage est obtenu en croisant les fils et en les fixant entre eux avec un point de colle (fig.4).

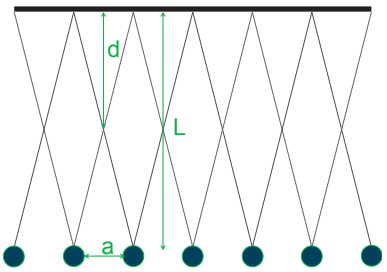


Figure 4: Oscillateurs couplés non linéaires.$a = 3.5cm$, $d = 6cm$ et $L = 10cm$

Le système d'excitation est constitué d'un haut-parleur mis en mouvement par le biais d'un générateur de fonctions arbitraires et d'un amplificateur. L'excitation sinusoïdale varie de $1Hz$ à $4Hz$ avec des amplitudes comprises entre $0.5Vpp$ et $3.5Vpp$ correspondant respectivement à des variations verticales de $2mm$ et $8mm$.

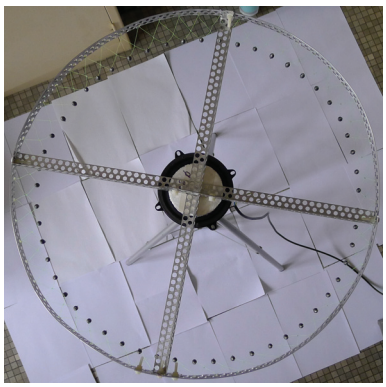


Figure 5: Montage expérimental du système acousto-mécanique. La chaîne de pendule repose sur le système d'excitation.

La chaîne de pendules est excitée proche de la fréquence de résonance volumétrique afin de favoriser le développement des modes de vibration au travers de l'instabilité paramétrique.Différents modes de vibrations sont observés en fonction des paramètres d'excitation.

4 Résultats expérimentaux

Au delà d'un certain seuil d'amplitude de l'excitation, les modes de vibration sont générés après un régime transitoire qui dépend fortement du montage expérimental. Le seuil dépend du diamètre du cerceau qui est associé au diamètre de la bulle. De $f_e = 0Hz$ à $f_e = 1.5Hz$, on n'observe aucun mode de vibration car l'amplitude d'excitation n'est pas assez forte pour entraîner les pendules. De $f_e = 1.5Hz$ à $f_e = 4Hz$, les modes de surface apparaissent avec des oscillations localisées jusqu'à $n = 17$ (fig.6) . Les résultats laissent également apparaître des modes qui oscillent à des fréquences subharmoniques de l'excitation paramétrique ($f_{osc} = f_e/2$). Ceci est également observé dans les microbulles d'agents de contraste.

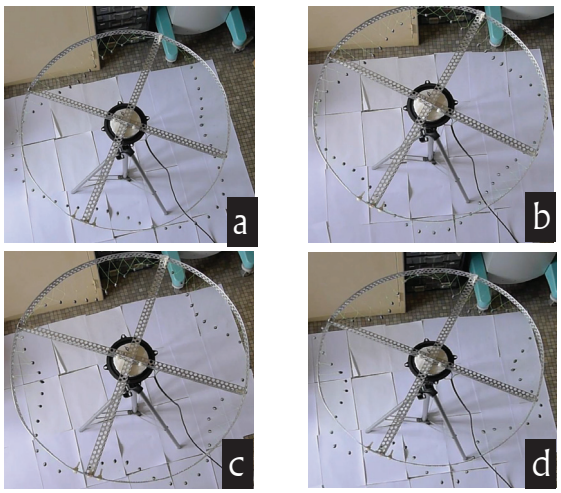


Figure 6: Modes de vibration de la chaîne de pendules pour A=1.20 Vpp. a: mode 3 $f_e = 3.12Hz$, b: mode 4 $f_e = 3.21Hz$, c:mode 5 $f_e = 3.26Hz$ d: mode 6 $f_e = 3.31Hz$

Les modes observés correspondent aux modes paramétriques attendus lorsque la chaîne de pendules est excitée à une fréquence égale à deux la fréquence naturelle des pendules ($f_e \simeq f_0$). La relation de dispersion obtenue avec les données expérimentales est comparées à la relation de dispersion théorique donnée par l'équation (7). La courbe montre que les premiers points expérimentaux des modes paramétriques sont similaires à la théorie (fig.7). En revanche les points suivants divergent des points théoriques (fig.7).

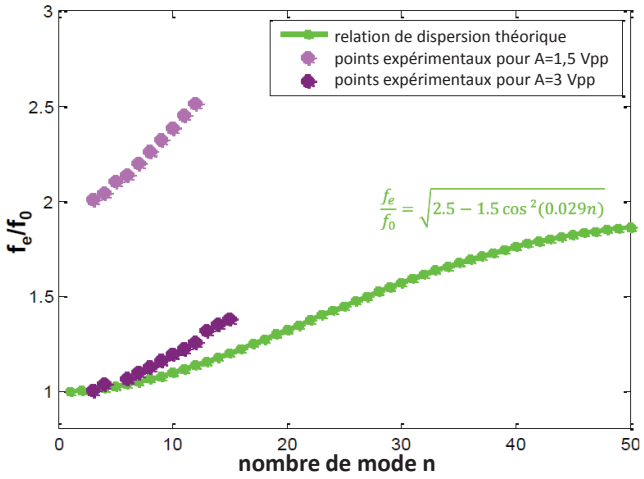


Figure 7: Apparition des modes de vibration en fonction de l'amplitude et de la fréquence d'excitation. Un bande interdite apparaît entre $f_e = 2.5Hz$ et $f_e = 3.2Hz$ (entre les deux traits en pointillés).

Des mesures plus précises sont nécessaires afin d'obtenir une relation de dispersion plus proche de la réalité et prenant en compte les réelles propriétés physiques de la chaîne. Entre $f_e = 2.5Hz$ et $f_e = 3.2Hz$, le système présente une sorte de "bande interdite"dans laquelle aucun mode de vibration n'est observé (fig.8).

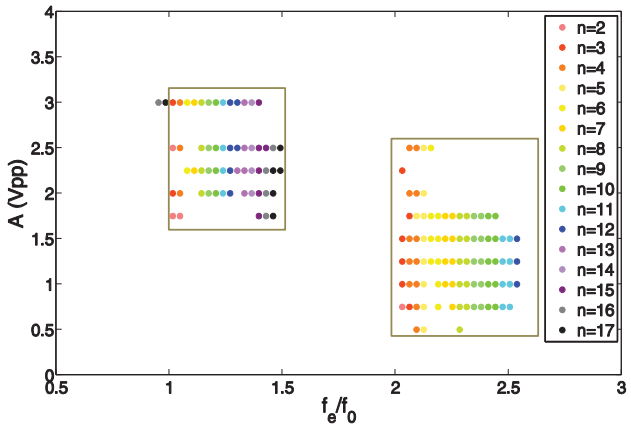


Figure 8: Apparition des modes de vibration en fonction de l'amplitude et de la fréquence d'excitation. Un bande interdite apparaît entre $f_e = 2.5Hz$ et $f_e = 3.2Hz$ (entre les deux régions encadrées).

Les modes de vibration du côté droit du bande interdite sont les modes qui oscillent à des fréquences subharmoniques de l'excitation paramétrique alors que la présence de modes de vibration du côté gauche n'était pas attendue. Ce résultat est discuté dans la partie suivante.

5 Discussion

Des modes de vibrations jusqu'à $n = 17$ ont été observés. Á cause de la fragilité du système, les mesures au delà de $f_e = 4Hz$ ont été difficiles à entreprendre. En effet, au delà de cette fréquence, les oscillations des pendules deviennent trop importantes et le couplage entre les pendules se casse. L'apparition du bande interdite entre les fréquences d'excitation $f_e = 2.4Hz$ et $f_e = 3.15Hz$ est un résultat inattendu. La présence de cette fenêtre de fréquences dans laquelle aucun mode de vibration n'est observé est typique des chaîne diatomiques. Or, dans notre cas, la chaîne utilisée est constituée de masses identiques et seule une fréquence de coupure devrait être observée. Du côté droit du bande interdite ($f_e \simeq 2f_0$) et du côté gauche ($f_e \simeq f_0$), des modes de vibration paramétriques ont été observés. Ces deux groupes de modes peuvent être interprétés comme des branches de l'équation de Mathieu pour un pendule simple. Dans la région qui se situe à gauche du bande interdite, la résonance est plus petite que dans la région de droite où $f_e \simeq 2f_0$. Ces résultats ont été confirmés par des simulations [14]. Les premiers points expérimentaux qui ont été tracés pour une amplitude $A = 3Vpp$ concordent avec la relation de dispersion théorique donnée par Eq.(7), où $f_e = \omega_e/(2\pi)$ et $f_0 = \omega_0/(2\pi) = 1.58Hz$. D'autres mesures sont requises pour les points suivants. Ce résultat confirme également que la relation de dispersion est probablement basée sur des hypothèses qui doivent être revues et/ou complétées.
Ces résultats sont conformes à ceux obtenus sur de vraie bulles [16] et confirment les autres expériences [2, 13].

6 Conclusions

Les modes de surface des microbulles ont été étudiés par le biais d'une analogie acousto-mécanique de pendules couplés. Les résultats obtenus sont prometteurs et en accord avec la théorie. Une étude sur une chaîne présentant un couplage plus faible est en cours de réalisation. Les mêmes mécanismes semblent être à l'origine des modes de vibrations des pendules et des microbulles. Une telle analogie entre un système macroscopique et un autre microscopique fournit de nombreuses informations pour la compréhension de la dynamique de la microbulle pour des applications en imagerie et en thérapie. D'autres études sont attendues, notamment pour comprendre l'interaction entre une microbulle et une paroi pour des applications en sonoporation.

Remerciements

Merci à Jean-Marc Grégoire et Jean-Yves Tartu pour leur aide précieuse dans l'élaboration du système expérimental. Jennifer Chaline est la récipiendaire d'une allocation de thèse de la Région Centre. Un support financier de l'Université François-Rabelais de Tours a permis de financer un séjour de recherche sur ce sujet au laboratoire IGIC, Universidad Politecnica de Valencia, Gandia, Espagne.

References

[1] Dhiman Chatterjee and Kausik Sarkar. A newtonian rheological model for the interface of microbubble contrast agents. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 29(12):1749 – 1757, 2003.

[2] S. Dos Santos, V. Sanchez-Morcillo, N. Jimenez, J. Chaline, and A. Bouakaz. Modulational instability and localized modes for ultrasound contrast microbubbles surface oscillations. In *Ultrasonics Symposium (IUS), 2011 IEEE International*, pages 648–651, 2011.

[3] J-M. Escoffre, A Zeghimi, A Novell, and A Bouakaz. In-vivo gene delivery by sonoporation: recent progress and prospects. *Curr Gene Ther.*, 13(1):2–14, February 2013.

[4] Jean-Michel Escoffre, Anthony Novell, Aya Zeghimi, and Ayache Bouakaz. Ultrasound and microbubbles for in vitro gene delivery. *Drug developpement and delivery*, 11(2), March 2011.

[5] A. Francescutto and R. Nabergoj. Pulsation amplitude threshold for surface waves on oscillating bubbles. *Acta Acustica*, 41(3):215–220, December 1978.

[6] D. F. Gaitan, L. A. Crum, C. C. Church, and R. A. Roy. Sonoluminescence and bubble dynamics for a single, stable, cavitation bubble. *J. Acoust. Soc. Am.*, 91:3166–3183, 1992.

[7] Lars Hoff, Per C. Sontum, and Jens M. Hovem. Oscillations of polymeric microbubbles: Effect of the

encapsulating shell. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 107(4):2272–2280, April 2000.

[8] Philippe Marmottant, Sander van der Meer, Marcia Emmer, Michel Versluis, Nico de Jong, Sascha Hilgenfeldt, and Detlef Lohse. A model for large amplitude oscillations of coated bubbles accounting for buckling and rupture. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 118(6):3499–3505, 2005.

[9] A Novell, J-M Escoffre, and A Bouakaz. Ultrasound contrast imaging in cancer ï¿½technical aspects and prospects. *Current Molecular Imaging*, 2(1):77–88, 2013.

[10] M. S. Plesset. On the stability of fluid flows with spherical symmetry. *Journal of Applied Physics*, 25(1):96 –98, jan 1954.

[11] Andrea Prosperetti, Lawrence A. Crum, and Kerry W. Commander. Nonlinear bubble dynamics. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 83(2):502–514, 1988.

[12] Lord Rayleigh. On the pressure developed in a liquid during the collapse of a spherical cavity. *Philosophical Magazine*, 34:94–98, 1917.

[13] V. Sanchez-Morcillo, N. Jiménez, J. Chaline, A. Bouakaz, and S. Dos Santos. Spatio-temporal dynamics in a ring of coupled pendula: analogy with bubbles. *Localized Excitations in Nonlinear Complex Systems Current State of the Art and Future Perspectives*, 7:251–262, 2014.

[14] V. Sanchez-Morcillo, N. Jiménez, S. Dos Santos, J. Chaline, A. Bouakaz, and N. Gonzalez. Modeling acoustically driven microbubbles by macroscopic discrete-mechanical analogues. *Modelling in science education and learning*, 6(3):75–87, 2013.

[15] M. Versluis, S.M. van der Meer, D. Lohse, P. Palanchon, D. Goertz, C.T. Chin, and N. de Jong. Microbubble surface modes [ultrasound contrast agents]. In *Ultrasonics Symposium, 2004 IEEE*, volume 1, pages 207 – 209 Vol.1, aug. 2004.

[16] Michel Versluis, David E. Goertz, Peggy Palanchon, Ivo L. Heitman, Sander M. van der Meer, Benjamin Dollet, Nico de Jong, and Detlef Lohse. Microbubble shape oscillations excited through ultrasonic parametric driving. *Phys. Rev. E*, 82:026321, Aug 2010.