

Modellierung physikalischer Eigenschaften von Kontrastmitteln

Michiel Postema, Georg Schmitz

Ruhr-Universität Bochum, Lehrstuhl für Medizintechnik, 44780 Bochum, Deutschland, Email: Michiel.Postema@rub.de

Einleitung

Ultraschallkontrastmittel enthalten hüllenstabilisierte Mikroblasen mit Durchmessern zwischen 1 und 10 μm . Diese Mikroblasen sind klein genug, um intravaskulär durch Kapillargefäße transportiert zu werden. Da ihre Resonanzfrequenzen im Ultraschallbereich liegen, können sie für die Bestimmung der Durchblutung im Gewebe verwendet werden. Mit hohen akustischen Amplituden treten verschiedene nichtlineare Effekte auf und können die Blasen zerstört werden. Für diese Effekte gibt es diagnostische und möglicherweise auch therapeutische Anwendungen. In diesem Paper wird die Modellierung der Oszillation hüllenstabilisierter Mikroblasen beschrieben.

Streuung

In einem Medium mit kugelförmigen Flüssigkeitsteilchen mit Radien r ist der Rückstreuoeffizient definiert als [1]

$$\eta(\omega) = 3k^4 \gamma_0^2 r^3 \left(\frac{J_1(2kr)}{2kr} \right)^2, \quad (1)$$

wobei k die akustische Wellenzahl, J_1 die Besselfunktion 1. Ordnung 1. Gattung und γ_0 die Varianz der Dichte-Kompressibilitätsänderung darstellt:

$$\gamma_0^2 = N_0 \frac{4\pi r^3}{3} \left(\frac{\kappa_s - \kappa}{\kappa} - \frac{\rho_s - \rho}{\rho} \right)^2. \quad (2)$$

Hierbei ist N_0 die Anzahl von Streuern pro Volumeneinheit, κ die Kompressibilität des Mediums, κ_s die Kompressibilität des Streuers, ρ die Dichte des Mediums und ρ_s die Dichte des Streuers. Für Strukturen mit Radien viel kleiner als die akustische Wellenlänge, zum Beispiel Blutkörperchen, ist der Rückstreuoeffizient:

$$\eta(\omega) \sim k^4 r^6. \quad (3)$$

Blutkörperchen ($r \approx 10 \mu\text{m}$) sind daher im diagnostischen Frequenzbereich relativ schlechte Streuer. Für die Abbildung der Blutströmung anhand von Ultraschall und die Quantifizierung der Durchblutung braucht man deshalb oft ein Kontrastmittel. Gasbläschen mit Durchmessern von einigen Mikrometern sind dafür geeignet, nicht nur wegen ihrer hohen Kompressibilität und niedrigen Dichte, sondern auch, da ihre Resonanzfrequenz in der Nähe der klinisch-diagnostischen Anregungsfrequenz liegt. Der Beitrag eines resonanten Streuers zum Rückstreuoeffizienten ist [2]:

$$\eta(\omega) \sim k^2 r^4. \quad (4)$$

Schwingung

Für die Verbesserung der Detektionstechniken ist die Vorhersage des dynamischen Verhaltens von Ultraschallkontrastmitteln wichtig. Die Schwingung von Mikrobläschen wird meistens mit einer an die Rigidität einer Hülle mit konstanter Dicke angepassten Rayleigh-Plesset-Gleichung oder mit einer an die Hüllenviskosität angepassten Herring-Gleichung beschrieben. Die angepasste Rayleigh-Plesset-Gleichung wird gegeben durch [3]

$$\begin{aligned} \rho r \ddot{r} + \frac{3}{2} \rho \dot{r}^2 = & \left(p_0 + \frac{2\sigma}{r_0} \right) \left(\frac{r_0}{r} \right)^{3\Gamma} - \frac{4\mu \dot{r}}{r} - \frac{2\sigma}{r} \\ & - 16\pi\chi \left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r} \right) - \omega^2 \rho r^2 \frac{\dot{r}}{c} - \frac{S_f \dot{r}}{4\pi r^2} - \delta_t \omega \rho r \dot{r} \\ & - (p_0 + p_a(t)), \end{aligned} \quad (5)$$

wobei c die Schallgeschwindigkeit im Medium, p_0 den Umgebungsdruck, $p_a(t)$ die Anregungsamplitude, S_f die Hüllenreibung, Γ das Verhältnis der spezifischen Wärmekapazitäten, δ_t den thermischen Dämpfungskoeffizienten, μ die Viskosität des Mediums, σ die Oberflächenspannung, χ die Hüllensteifigkeit und ω die Kreisfrequenz des Ultraschalls bezeichnet [4]. Diese Gleichung wird bei mittleren akustischen Amplituden angewandt. Für Mikrobläschen mit dünnen elastischen Hüllen gibt die angepasste Rayleigh-Plesset-Gleichung relativ konservative Werte für die radialen Schwingungsamplituden, im Gegensatz zur angepassten Herring-Gleichung [5]. Diese Gleichung wird gegeben durch [6]

$$\begin{aligned} \rho r \ddot{r} + \frac{3}{2} \rho \dot{r}^2 = & \left(p_0 + \frac{2\sigma}{r_0} + \frac{2\chi}{r_0} \right) \left(\frac{r_0}{r} \right)^{3\Gamma} \left(1 - 3 \frac{\dot{r}}{c} \right) \\ & - \frac{4\mu \dot{r}}{r} - \frac{2\sigma}{r} \left(1 - \frac{\dot{r}}{c} \right) - \frac{2\chi}{r} \left(\frac{r_0}{r} \right)^2 \left(1 - 3 \frac{\dot{r}}{c} \right) \\ & - 12\epsilon \mu_s \frac{\dot{r}}{r(r-\epsilon)} - (p_0 + p_a(t)), \end{aligned} \quad (6)$$

wobei ϵ die Hüllendicke und μ_s die Hüllenviskosität angibt.

Abbildung 1 zeigt numerische Lösungen der angepassten Herring-Gleichung bei unterschiedlichen akustischen Amplituden p^+ , für eine durch das akustische Signal $p_a = p^+ \sin \omega t$ angeregte Blase mit vernachlässigbarer Hülle. Die Blase oszilliert linear bei den akustischen Amplituden 50 kPa und 100 kPa. Ab 150 kPa zeigt die Blase aber eine längere Expansion als Kontraktion und eine größere Außen- als Innen-Exkursion. Bei 200 kPa und 250 kPa wird eine langsame Expansion gefolgt von einer schnellen Kontraktion und einigen Nachschwingern. Bei 250 kPa erreicht die maximale Blasenexpansion den sechsfachen Gleichgewichtsradius. Die Fragmentierung einer Mikro-

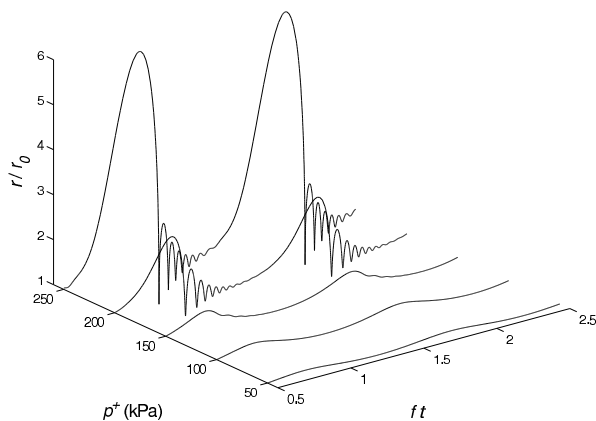


Abbildung 1: Berechnete Lösungen der angepassten Herring-Gleichung bei unterschiedlichen akustischen Amplituden p^+ mit $c = 1480 \text{ ms}^{-1}$, $\frac{\omega}{2\pi} = f = 0,5 \text{ MHz}$, $p_0 = 1 \text{ atm}$, $r_0 = 0,75 \mu\text{m}$, $\epsilon = 20 \text{ nm}$, $\mu = 10^{-3} \text{ Pa s}$, $\mu_s = 10^{-3} \text{ Pa s}$, $\rho = 998 \text{ kg m}^{-3}$, $\sigma = 0,072 \text{ N m}^{-1}$ und $\chi = 0 \text{ kg s}^{-2}$.

blase kann anhand des Verhältnisses zwischen der kinetischen Energie der Blase und der Oberflächenenergie der Blasenteile vorhergesagt werden. Diese Mikroblasenfragmentierung findet ausschließlich während der Kollapsphase statt [7]. Abbildung 2 zeigt mit beiden Modellen berechnete $r-t$ -Kurven für eine freie Gasblase und für eine hüllens stabilisierte Mikroblase. Es wurde eine relativ hohe akustische Amplitude von 210 kPa eingesetzt. Für die freie Gasblase sind die Kurven sehr ähnlich, aber für die hüllens stabilisierte Mikroblase gibt die angepasste Rayleigh-Plesset-Gleichung eine sehr niedrige Expansion im Vergleich zur angepassten Herring-Gleichung. Welche Gleichung am Besten passt, ist abhängig von den Hülleneigenschaften. Für lipidhüllen stabilisierte Mikroblasen ist die angepasste Herring-Gleichung die bessere Näherung [5].

Bei niedrigen Anregungsamplituden liefern Mikroblasen verbesserte lineare Rückstreuung. Diese sorgt für ein stärkeres Echo von Blut [8]. Durch das in harmonischer Streuung resultierende nichtlineare Verhalten von Mikroblasen kann Blut vom umliegenden Gewebe unterschieden werden. Der physikalische Einfluss der Anwesenheit einer Nanohülle wurde untersucht, wobei der Phasenunterschied zwischen akustischer Welle und Blasenschwingung von besonderem Interesse war [4]. Blasen oberhalb der Resonanzgröße schwingen gegenphasig im Vergleich zu Blasen unterhalb der Resonanzgröße. Je niedriger die Dämpfung der Schwingung ist, um so abrupter ist dieser Übergang. Deshalb kann aus der Steilheit des Phasenübergangs die Dämpfung aufgrund der Hüllenreibung bestimmt werden.

Literatur

[1] G. Schmitz: Ultrasound in medical diagnosis. – In: Scattering: scattering and inverse scattering in pure and applied science. R. Pike, P. Sabatier (eds.). Academic Press, London, 2002.

[2] C. X. Deng, F. L. Lizzi: A review of physical phenomena associated with ultrasonic contrast agents and illustrative clinical applications. *Ultrasound Med. Biol.* **28** (2002) 277–286.

[3] N. de Jong, A. Bouakaz, P. Frinking: Basic acoustic properties of microbubbles. *Echocardiography* **19** (2002) 229–240.

[4] M. Postema, N. de Jong, G. Schmitz: The physics of nanoshelled microbubbles. *Biomed. Tech.* **50** (2005) 748–749.

[5] M. Postema, A. Bouakaz, C. T. Chin, N. de Jong: Simulations and measurements of optical images of insonified ultrasound contrast microbubbles. *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **50** (2003) 523–536.

[6] K. E. Morgan, J. S. Allen, P. A. Dayton, J. E. Chomas, A. L. Klibanov, K. W. Ferrara: Experimental and theoretical evaluation of microbubble behavior: Effect of transmitted phase and bubble size. *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **47** (2000) 1494–1509.

[7] M. Postema, G. Schmitz: Ultrasonic fragmentation of microbubbles: a theoretical approach of the flash in flash-echo. *Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* **#33** (2005).

[8] H. Becher, P. N. Burns: Handbook of contrast echocardiography: Lv function and myocardial perfusion. Springer-Verlag, Berlin, 2000.

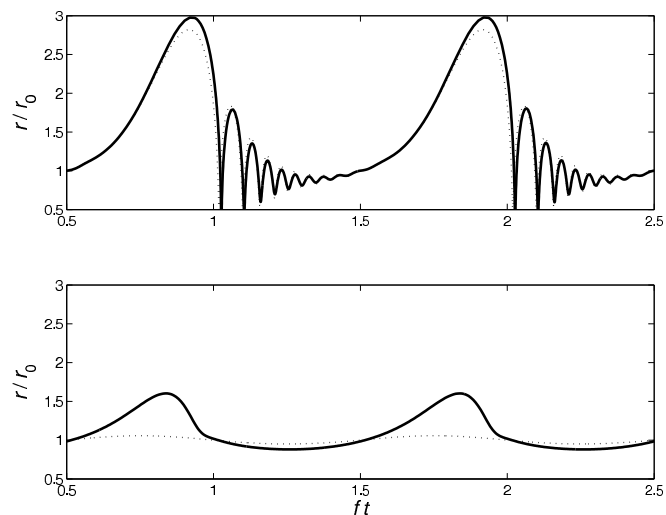


Abbildung 2: Berechnete Lösungen der angepassten Rayleigh-Plesset-Gleichung (punktierter Linie) und der angepassten Herring-Gleichung (fette Linie) mit $c = 1480 \text{ ms}^{-1}$, $\frac{\omega}{2\pi} = f = 0,5 \text{ MHz}$, $p_0 = 1 \text{ atm}$, $p^+ = 210 \text{ kPa}$, $r_0 = 0,75 \mu\text{m}$, $\epsilon = 20 \text{ nm}$, $\mu = 10^{-3} \text{ Pa s}$, $\rho = 998 \text{ kg m}^{-3}$ und $\sigma = 0,072 \text{ N m}^{-1}$. Der obere Rahmen zeigt $r-t$ -Kurven einer freien Gasblase, wobei $S_f = 0 \text{ kg s}^{-1}$, $\delta_t = 0$, $\mu_s = 10^{-3} \text{ Pa s}$ und $\chi = 0 \text{ kg s}^{-2}$. Der untere Rahmen zeigt $r-t$ -Kurven einer hüllens stabilisierten Mikroblase mit $S_f = 0 \text{ kg s}^{-1}$, $\delta_t = 0$, $\mu_s = 10^{-1} \text{ Pa s}$ und $\chi = \frac{1,1}{8\pi} \text{ kg s}^{-2}$.