HAL
open science

Modélisation de la propagation d'ultrasons non focalisés dans des gels de protéines

Aroune Duclos, Sébastien Ollivier, Philippe Blanc Benon, Olivier Marsden, Bruno Gilles, Cyril Lafon, Jean-Christophe Bera

To cite this version:

Aroune Duclos, Sébastien Ollivier, Philippe Blanc Benon, Olivier Marsden, Bruno Gilles, et al.. Modélisation de la propagation d'ultrasons non focalisés dans des gels de protéines. 10ème Congrès Français d'Acoustique, Apr 2010, Lyon, France. hal-00546817

HAL Id: hal-00546817

https://hal.science/hal-00546817

Submitted on 14 Dec 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

10ème **C**ongrès **F**rançais d'**A**coustique

Lyon, 12-16 Avril 2010

Modélisation de la propagation d'ultrasons non focalisés dans des gels de protéines

Aroune Duclos[1,4], Sébastien Ollivier[1], Philippe Blanc-Benon[1] , Olivier Marsden[1], Bruno Gilles[2] , Cyril Lafon[3], Jean-Christophe Béra[2].

[1] Laboratoire de Mécanique des Fluides et d'Acoustique, 36 av Guy de Collongue F-69134 Ecully cedex, sebastien.ollivier@ec-lyon.fr

[2] Application des ultrasons à la thérapie, Centre de Recherche Inserm, 151 cours Albert Thomas, F-69424 Lyon Cedex

[3] INSERM - Institut national de la recherche médicale, Centre de Recherche Inserm, 151 cours Albert Thomas, F-69424 Lyon Cedex

[4] *adresse actuelle*: Laboratoire d'Acoustique de l'Université du Maine, av Olivier Messiaen 72085 Le Mans cedex 09

Des gels de protéines translucides devenant opaques au-delà d'une certaine élévation de température sont utilisés en laboratoire afin de simuler la génération de lésions dans les tissus biologiques par l'exposition à des ultrasons. On s'intéresse dans cette étude aux lésions obtenues soit dans des échantillons de gels translucides contenant un pourcentage variable de protéines BSA, soit dans des gels bicouche constitués de deux tranches de gel aux concentrations de protéines différentes. L'étude est limitée à l'effet d'une excitation par ultrasons non focalisés, dont la propagation reste linéaire, configuration qui nécessite un temps d'exposition de plusieurs dizaines de secondes. Des travaux récents ont mis en évidence que la profondeur des lésions obtenues dans le cas d'un gel bicouche peut être plus importante que dans le cas d'un gel monocouche. Afin d'étudier l'infuence des paramètres permettant d'augmenter la taille des lésions, la propagation des ultrasons dans les gels a été modélisée. Les paramètres caractéristiques du milieu de propagation (densité, célérité du son, absorption) ont d'abord été mesurées en faisant varier la température, la fréquence d'excitation, et la concentration en protéines. La propagation des ultrasons a ensuite été modélisée et le champ acoustique calculé. La dose thermique dans différents types d'échantillons a été calculée pour des temps d'exposition de 80 secondes et pour différents niveaux d'excitation afin d'étudier les conditions d'apparition des lésions. Il apparait que la prise en compte de la variation locale de la célérité et de l'absorption en fonction de l'élévation de température est nécessaire pour expliquer la formation des lésions telles qu'elles sont observées expérimentalement.

1 Introduction

L'étude de la propagation des ondes ultrasonores dans des milieux biologiques est un enjeu majeur dans le contexte des applications pour la destruction de tumeurs. Cependant, les différents organes peuvent avoir des propriétés très variables, et ainsi conduire à une grande dispersion des résultats lors de l'études expérimentale de la propagation d'ultrasons. Pour contourner cette difficulté, une solution consiste à étudier la propagation dans des gels à base d'acrylamide dont le comportement est proche de celui des tissus biologiques [1]. Ces gels fabriqués en laboratoire peuvent contenir des protéines de BSA (Bovin Serum Albumin) les rendant thermosensibles (les gels s'opacifient à une certaine température). La concentration en BSA choisie permet ainsi de contrôler les propriétés du gel de manière répétable.

Des études antérieures [3] ont montré la possibilité de créer des lésions thermiques dans échantillons formés de deux couches de gel avec des concentrations différentes de protéines. Dans le cas particulier de deux tranches de gel de concentration en BSA différentes des résultats expérimentaux ont montré la possibilité d'augmenter la taille des lésions thermiques. La figure 1 montre un exemple de lésion thermique produite à l'aide d'un transducteur plan dans un gel simple (9% de BSA) et un gel bicouche (9 et 18% de BSA). Afin d'expliquer les mécanismes mis en jeu, une étude théorique et expérimentale a été menée. La première étape consiste à déterminer les caractéristiques acoustiques de différents gels. La seconde étape consiste en la modélisation de la propagation des ondes ultrasonores dans le gel en tenant compte de la variation de la température locale par l'intermédiaire d'une équation de transfert de la chaleur. La troisième étape consiste à modéliser la propagation des ondes, observer l'évolution de la température dans le milieu et interpréter les résultats expérimentaux à la lumière des résultats numériques.

2 Etude expérimentale de la variation de la célérité et de l'atténuation

La première étape de cette étude consiste à déterminer les caractéristiques acoustiques de différents gels. Des études antérieures [2] ont montré l'importance de la variation du coefficient d'atténuation en fonction de la fréquence et de la température pour des gels de différentes concentrations en BSA. Le travail présenté

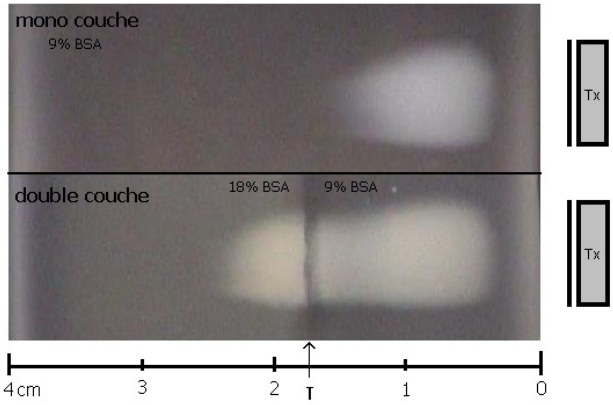

FIG. 1: *Lésions thermiques produites par des ondes ultrasonores dans un gel (9% de BSA) et dans un gel double couche (9 et 18% de BSA).*

ici prolonge ces travaux par l'étude de l'évolution de l'atténuation et de la vitesse de phase en fonction de la température et de la concentration en BSA dans un domaine de fréquence allant de 5 à 11 MHz. Une attention particulière est portée sur l'évolution de ces paramètres en fonction de la température.

2.1 Protocole expérimental

L'objectif de l'expérience consiste à déterminer l'atténuation, la vitesse des ondes ultrasonores dans différents gels, et le coefficient de diffusivité thermique. La configuration expérimentale, illustrée sur la figure 2, fait intervenir deux transducteurs ultrasonores identiques (Panametrics A312S) avec un générateur d'impulsions (Sofranel 5800), un bain thermorégulé, deux thermocouples (type K) et deux gels identiques. La partie "contrôle température" présentée sur la gauche de la figure permet d'une part de mesurer la température dans la cuve d'eau à l'aide d'un thermocouple et d'autre part, la température interne d'un gel de référence (1). Ces deux mesures de températures donnent accès au coefficient de diffusivité thermique du gel. La partie "mesure acoustique" présentée à droite de la figure montre les transducteurs disposés en vis-à-vis et permettant de réaliser la mesure acoustique de l'atténuation et de la vitesse de phase. Pour cela, une impulsion acoustique est émise par le transducteur (E). Une première mesure de référence dans l'eau est d'abord acquise au niveau du transducteur (R). Une seconde mesure est ensuite acquise en insérant l'échantillon (2). La comparaison des mesures sans et avec le gel permet de déterminer l'atténuation et la vitesse de propagation des ultrasons.

En effectuant des mesures de la température à l'intérieur d'un échantillon de gel et en mesurant l'évolution de la température à l'intérieur du gel en fonction du temps après immersion, il est possible de déterminer le coefficient de diffusivité thermique.

2.2 Résultats

L"étude a été menée pour des échantillons de 0, 3, 7, 9, 12 et 15 % de BSA, pour des températures de 30

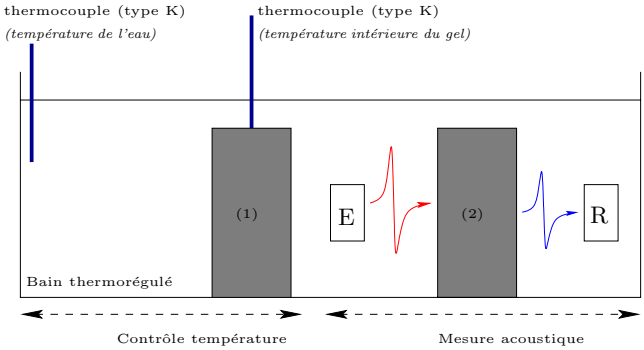

FIG. 2: *Schéma du dispositif expérimental. La partie "contrôle température" à gauche montre les éléments nécessaires à la mesure de la température dans la cuve et dans le gel de référence (1). La partie "mesure acoustique" permet d'obtenir l'atténuation et la vitesse à l'aide deux transducteurs identiques (émetteurs (E) et récepteurs (R)) entre lesquels est placé un autre gel (2) identique au premier.*

à 60°C, et dans un domaine de fréquences de 11 à 15 MHz.

Concernant la diffusivité thermique : le gel contenant 3% de BSA présente une diffusivité thermique de $\kappa_3 = 2,6 \pm 0,5.10^{-7}$ m^2/s, et celui contenant 15% de BSA présente une diffusivité thermique de $\kappa_{15} = 3,4 \pm 0,5.10^{-7}$ m^2/s. Ces valeurs sont proches de celles rapportées dans la littérature pour différents tissus ou gels [4, 5, 6].

Concernant l'atténuation, on observe d'une part une diminution de l'atténuation avec la concentration en BSA, et d'autre part une diminution de l'atténuation avec l'augmentation de la température. Globalement, les coefficients d'atténuation évoluent linéairement avec la fréquence, ce qui confirme la tendance observée dans [2] dans un domaine de fréquence allant de 1 à 5 MHz. Le tableau 1 donne la valeur des coefficients d'atténuation rapportée à la fréquence (exprimée en $Np/cm/MHz$) pour les quatre paliers de température. Ces résultats expérimentaux permettent d'établir des lois entre les coefficients d'atténuation et la température. Ces lois sont obtenues par ajustement numérique sur des polynômes d'ordre 2.

Température [°C]	30	40	50	60
Atténuation gel 0%	0.5	0.4	0.3	0.2
Atténuation gel 3%	1.1	1.0	0.9	0.7
Atténuation gel 7%	1.7	1.4	1.3	1.1
Atténuation gel 9%	1.9	1.7	1.5	1.1
Atténuation gel 12%	2.3	1.9	1.8	1.5
Atténuation gel 15%	2.7	2.3	1.8	1.8

TAB. 1: Coefficients d'atténuation ($\times 10^{-2}$ $[Np/cm/MHz]$) rapportés à la fréquence. L'incertitude sur les valeurs données est de 0.2×10^{-2} $[Np/cm/MHz]$. Cette incertitude est obtenue en mesurant le coefficient d'atténuation pour neuf positions différentes des gels.

La vitesse de phase des ondes ultrasonores se propageant dans un gel est déterminée en comparant les

phases des signaux se propageant dans l'eau et dans un gel. Les vitesses sont obtenues en fonction de la concentration en BSA, en fonction de la fréquence, et pour des températures de 30°C et 60°C. Pour une température fixée, la vitesse de phase des ondes ultrasonores augmente légèrement avec la concentration de BSA (différence inférieure à 5% entre le gel ne contenant pas de BSA et celui à 15%). De même, lorsque la température augmente, la vitesse augmente dans les gels. Comme précédemment pour l'atténuation, les résultats expérimentaux permettent d'établir des lois entre les vitesses et la température. Ces lois sont obtenues par ajustement numérique sur des polynômes d'ordre 2.

3 Modélisation de la propagation des ultrasons dans le milieu

L'objectif est de décrire l'effet d'un champ de pression ultrasonore sinusoïdal émis en continu sur un gel fantôme. Le problème, considéré comme unidimensionnel, est schématisé sur la figure 3. Les paramètres caractérisant le gel sont la célérité c, l'atténuation α et la masse volumique ρ. La célérité et l'atténuation dépendent de la température selon les lois établis à partir des données expérimentales. Les deux grandeurs d'intérêt sont la pression acoustique p et la température T le long de l'axe Ox.

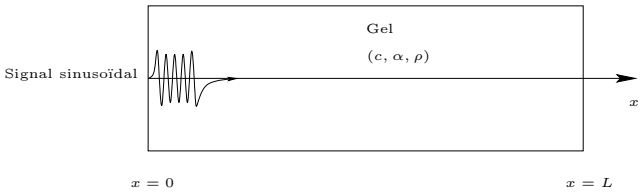

FIG. 3: *Problème considéré : un signal sinusoidal est émis en continu. Le gel considéré est caractérisé par la célérité c, l'atténuation α et la masse volumique ρ qui varient avec la température.*

Dans le but de décrire les lésions thermiques obtenues expérimentalement, différentes configurations et différentes méthodes de résolution ont été étudiées. Nous avons notamment mis en évidence la nécessité de considérer la variation des paramètres du milieu (atténuation et célérité) en fonction de la température locale. L'étude présentée ici suit la démarche proposée par Hallaj et Cleveland [7, 8].

3.1 Pression acoustique

Le champ de pression acoustique obéit à l'équation de Westervelt [9] associée aux conditions limites du problème,

$$\begin{cases} \dfrac{\partial^2 p(x,t)}{\partial x^2} - \dfrac{1}{c(x,t)^2}\dfrac{\partial^2 p(x,t)}{\partial t^2} + \dfrac{\delta(x,t)}{c(x,t)^4}\dfrac{\partial^3 p(x,t)}{\partial t^3} \\ + \frac{\beta}{\rho c(x,t)^4}\frac{\partial^2 p^2}{\partial t^2} = 0 \ , \\ (\forall t)\ (x=0)\ ,\ p = P_0 \sin(\omega t)\ , \\ (\forall t)\ (x=L)\ ,\ \text{Condition limite sortante}\ , \\ (\forall x)\ (t=0)\ ,\ p = 0\ , \end{cases} \tag{1}$$

où β est le coefficient de non-linéarité et δ est relié à l'atténuation α_g par la relation : $\delta = 2c^3\alpha_g/\omega^2$. Les coefficients $c(x,t)$ et $\alpha_g(x,t)$ représentent la célérité et l'atténuation dans le gel au point x et à l'instant t (grandeurs lentement variable dans le temps). Pour considérer un non-retour de l'onde à l'extrémité droite du domaine $x = L$ (hypothèse vérifiée expérimentalement), une condition limite absorbante est introduite [10]. L'importance des effets non-linéaires dépend de l'amplitude du champ de pression. Pour les faibles amplitudes mises en jeu dans les expériences que nous cherchons à simuler ($< 5\ MPa$), le terme non linéaire proportionnel à β apparaissant dans la relation (1) peut-être négligé. Pour résoudre l'équation de propagation des ondes ultrasonores, un schéma explicite d'Euler temporel à l'ordre 4 a été adopté.

3.2 Champ de température

En réponse au signal acoustique émis en continu, la température $T(x,t)$ dans le gel augmente. L'évolution de cette température est décrite par l'équation de diffusion de la chaleur avec un terme source Q traduisant l'effet de la pression :

$$\frac{\partial T}{\partial t} - \kappa_g \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} = \frac{Q}{\rho C_t}\ , \tag{2}$$

où κ_g est la diffusivité thermique du gel et C_t, la chaleur spécifique. Le terme source Q est relié au champ de pression acoustique par la relation,

$$Q = \frac{2\alpha_g(x,t)}{\rho c(x,t)\omega^2}\left(\frac{\partial p}{\partial t}\right)^2\ . \tag{3}$$

A chaque extrémité du gel, la température est maintenue à température ambiante et, à l'instant $t = 0$, le gel est à température ambiante :

$$\begin{cases} (\forall t)\ T(x=0) &= T_0\ , \\ (\forall t)\ T(x=L) &= T_0\ , \\ (\forall x)\ T(t=0) &= T_0\ . \end{cases} \tag{4}$$

L'équation de diffusion de la chaleur (2) est résolue par différences finies avec un schéma explicite centré en espace et décentré en temps.

3.3 Couplage

Les champs de pression et de température sont calculés simultanément en suivant le schéma proposé par Hallaj et Cleveland [8], qui se décompose en quatre phases :

1- Calcul du champ de pression p_i^{n+1} à l'instant $(n+1)$ et au point i.
2- Déduction de la quantité de chaleur Q_i^n apportée par la variation de pression $(p_i^{n+1} - p_i^n)$.
3- Calcul de la température T_i^{n+1} en fonction de Q_i^n.
4- Mise à jour de l'atténuation et de la célérité dépendant de la température.

4 Résultats dans le cas d'un gel bicouche

Différentes configurations ont été simulées. On ne présente ici que des résultats concernant un gel bicouche constitué d'une tranche contenant 9% de BSA et d'une autre, de même épaisseur, contenant 15% de BSA. Les paramètres pour ce gel bicouche ont été obtenus expérimentalement et sont reportés dans le tableau 2.

Paramètres tranche 1	Epaisseur	$20\ mm$
	Concentration	9% de BSA
	Chaleur spécifique	$C_t = 4000\ J/kg/K$
	Diffusivité thermique	$\kappa_{g9} = 3,0.10^{-7}\ m^2/s$
	Atténuation	$\alpha_{g9}(T)$
	Vitesse	$c_{g9}(T)$
Paramètres tranche 2	Epaisseur	$20\ mm$
	Concentration	15% de BSA
	Chaleur spécifique	$C_t = 4000\ J/kg/K$
	Diffusivité thermique	$\kappa_{g15} = 3,4.10^{-7}\ m^2/s$
	Atténuation	$\alpha_{g15}(T)$
	Vitesse	$c_{g15}(T)$
Paramètres source	Fréquence	$F = 10\ MHz$
	Pression	$P_0 = 0.7\ MPa$
	Durée d'exposition	$80\ s$

TAB. 2: *Configuration étudiée et paramètres pour la simulation.*

Pour cette configuration, représentée sur la figure 4, l'intérêt est porté sur l'évolution de la température en fonction du temps. Comme indiqué dans le tableau, l'atténuation et la vitesse dans chacune des tranches varient avec la température et suivent les lois obtenues par ajustement numérique des résultats expérimentaux.

4.1 Résultats

Initialement, le gel bicouche étudié présente un gradient d'atténuation et de vitesse à température ambiante. Le gel est soumis à un signal sinusoïdal de 10 MHz émis pendant 80 s. Il en résulte une augmentation du champ de température représentée sur la figure 5. L'augmentation de la température dans le gel s'accompagne d'une variation de l'atténuation et de la vitesse.

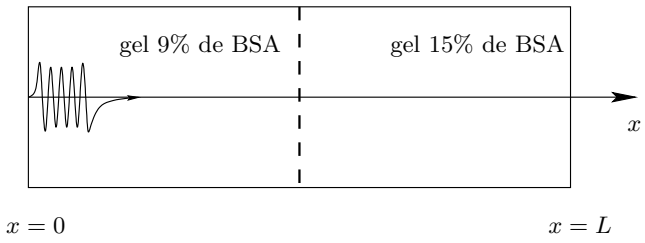

FIG. 4: *Configuration étudiée : bicouche à paramètres variables.*

La simulation numérique du champ de température montre une élévation supérieure dans la partie du gel la plus concentrée. En conséquence, la simulation prédit la création d'une lésion thermique qui débute dans la seconde partie du gel et qui s'étale dans la première partie. Parallèlement, l'élévation de la température est très rapide dans les premiers instants (exemple entre $0\ s$ et $10\ s$), notamment dans la seconde couche qui contient 15% de BSA. Cette rapidité d'élévation est liée à l'importance du coefficient d'atténuation dans cette seconde couche. Lorsque la température augmente, les coefficients d'atténuation des deux couches diminuent rendant le gel plus transparent d'un point de vue acoustique (augmentation du coefficient de transmission).

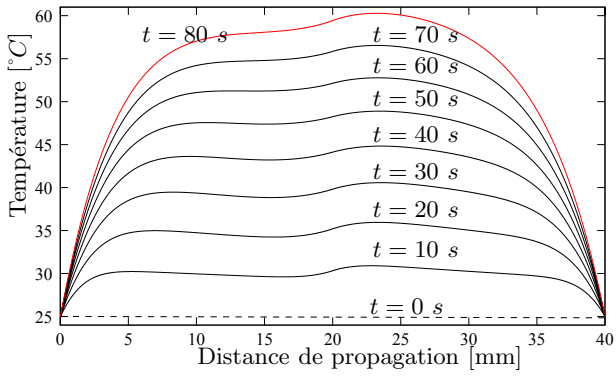

FIG. 5: *Évolution du champ de température entre $t = 0\ s$ et $t = 80\ s$.*

4.2 Comparaison avec l'expérience

Ne disposant pas de données expérimentales sur un gel bicouche contenant 9% et 15% de BSA, une comparaison qualitative avec les données expérimentales disponibles pour un bicouche de 9% et 18% est proposée. On peut comparer l'augmentation de la température simulée dans le gel bicouche 9 et 15% de BSA (fig. 5) et l'évolution de la lésion thermique dans le gel bicouche 9 et 18% de BSA de figure 6 pour $t = 40\ s$, $t = 60\ s$ et $t = 80\ s$. Sur ces figures, les zones en jaune indiquent les zones où des lésions ont été créées.

Globalement, la simulation prédit bien l'allure de la répartition des lésion pour les temps longs. Conformément à ce que l'on obtient par simulation numérique, la température semble supérieure dans la seconde tranche à $t = 80\ s$. On note néanmoins quelques différences. Le champ de température semble surestimé,

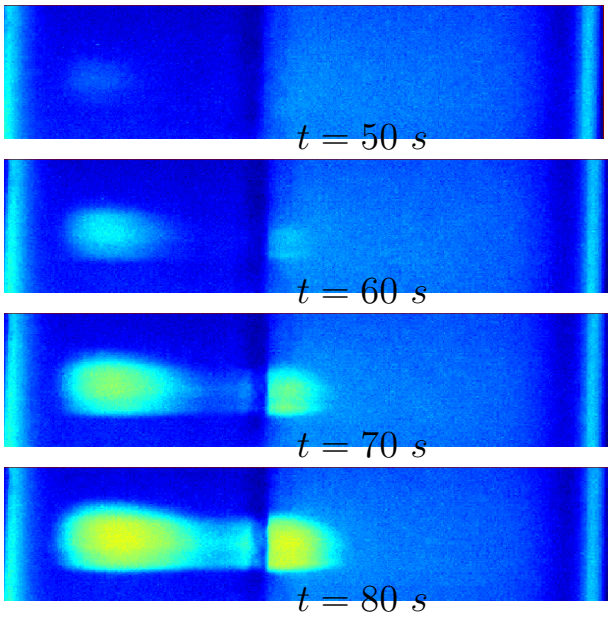

FIG. 6: *Résultat d'expérience réalisée avec un bicouche 9 et 18% (en haut) et la simulation 1D avec un bicouche 9 et 15% (en bas).*

probablement en raison de la restriction 1D du modèle qui ne considère pas l'effet de la diffusion de la chaleur en dehors de la zone d'émission du transducteur. Autre différence, en début d'expérience la lésion semble d'abord apparaître dans la première tranche (contenant 9% de BSA) alors que la simulation prévoit une lésion qui se crée d'abord dans la seconde tranche (contenant 15% de BSA). Cette contradiction pourrait s'expliquer par un léger effet de focalisation du transducteur qui résulterait en un dépôt d'énegie supérieure dans la première tranche. On observe néanmoins un bon accord qualitatif entre la simulation et l'expérience.

5 Conclusion

Nous avons mené une analyse expérimentale et numérique de la propagation des ultrasons afin d'étudier les conditions d'apparition de lésions plus profondes dans un gel bicouche que dans un gel monocouche. L'étude expérimentale a permis d'obtenir la variation des paramètres du milieu en fonction de la fréquence des ultrasons, de la concentration en protéines BSA, et de la température. Une telle étude permet de déduire les lois d'évolution du milieu et intégrer à la modélisation de la propagation la variation de la célérité et de l'atténuation. Grâce à un modèle numérique couplant une équation de propagation des ondes acoustiques et une équation de diffusion de la chaleur, l'évolution de la température du milieu peut être calculée à chaque instant.

L'étude de configurations différentes a montré notamment qu'il est nécessaire de considérer la variation des propriétés du milieu en fonction de la température locale. L'étude de configurations bicouche et monocouche a confirmé qu'un milieu bicouche peut favoriser la formation de lésions en profondeur. Le phénomène est d'autant plus manifeste que le niveau d'émission acoustique est élevé.

Remerciements

Cette étude a été soutenue par l'ANR dans le cadre du projet CAVITHERAPUS ANR-06-BLAN-0405.

Références

[1] Bouchard L.S., Bronskill M.J., "Magnetic resonance imaging of thermal coagulation effects in a phantom for calibrating thermal therapy", *Med. Phys.*, 27, (2000).

[2] LafonC., Zderic V., Noble M.L., Yuen J.C., Kaczkowski P.J., Sapozhnikov O.A., Chavrier F., Crum L.A., Vaezy F.,"Gel phaphantom for use in high-intensity focused ultrasound dosimetry", *Ultrasound in Med. and Biol."*, 31(10), (2005).

[3] Lafon C., Murillo-Rincon A., Goldenstedt C., Chapelon J.-Y., Mithieux F., Owen N.R., Cathignol D., "Feasibility of using ultrasound contrast agents to increase the size of thermal lesions induced by non-focused transducers : In vitro demonstration in tissue mimicking phantom.", *Ultrasonics*, (2008).

[4] Yongchen S., Yanwu D., Jie T., Zhensheng T., "Ultrasonic propagation parameters in human tissues", *Proceedings of Ultrasonics Symposium*, (1986).

[5] Duck F.A.,"Physical Properties of Tissue", Academic, New-York, (1990).

[6] Huang J., Glynn Holt R., Cleveland R.O., Roy R.A., "Experimental validation of a tractable numerical model for focused ultrasound heating in flow-through tissue phantoms", *J. Acoust. Soc. Am.* 116(4), (2004).

[7] Hallaj I.M., Cleveland R.O, "FDTD simulation of finite-amplitude pressure and temperature fields for biomedical ultrasound", *J. Acoust. Soc. Am.*, 105(5), (1999).

[8] Hallaj I.M., Cleveland R.O., Hynynen K., "Simulations of the thermo-acoustic lens effect during focused ultrasound surgery", *J. Acoust. Soc. Am.*, 109(5), (2001).

[9] Westervelt P.J., "Parametric acoustic array", *J. Acoust. Soc. Am.*, 35, 1963.

[10] Mur G., "Absorbing boundary conditions for the finite-difference approximation of the time-domain electromagnetic field equations", *IEEE Trans. Electromagn. Compat.*, 23 (1981)