



## Numerical Study of Microbubble Dynamics Subjected to Ultrasound and Its Effect on Thermal Ablation of Biological Tissue

G. Heidarinejad<sup>1</sup>, A. Mojra<sup>2</sup>, H. Azizi Sormoli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Mechanical Engineering, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Department of Mechanical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

**ABSTRACT:** High-intensity focused ultrasound is a non-invasive method and provides many therapeutic applications for physicians. One of the ways to increase the efficiency of High-intensity focused ultrasound is using a Levovist contrast agent, which consists of microbubbles. In the present study, we calculate the pressure field due to the High-intensity focused ultrasound using the Helmholtz equation for linear ultrasonic wave propagation. Using the Keller-Miksis equation, we calculate the thermal effects caused by microbubble injection after determining the acoustic pressure. The Pennes bioheat transfer equation is used for studying the tissue temperature distribution. The simulation results show that in the presence of a microbubble under the influence of a High-intensity focused ultrasound pressure field, increasing the applied frequency and power increases the value of heat sources caused by the microbubble oscillation. An increase in the temperature of biological tissue can be observed after the injection of microbubbles. Within the pressure range of 2.54 MPa, the tissue temperature at the focal point, for the case where the microbubble with the initial radius of 50  $\mu\text{m}$  is injected, increases by 8.28  $^{\circ}\text{C}$ . Meanwhile, if a microbubble with an initial radius of 50 micrometers is injected, there is a further increase in the tissue temperature by 57.72%. In the absence of microbubbles, the corresponding temperature rise is only 5.42  $^{\circ}\text{C}$  for the same operating conditions. Finally, the Arrhenius model shows that the microbubbles with different initial radii increase the ablated tissue volume by about 38%.

### Review History:

Received: Jul. 25, 2022

Revised: Sep. 20, 2022

Accepted: Dec. 27, 2022

Available Online: Jan. 11, 2023

### Keywords:

Focused ultrasound

Biological tissue

Microbubble dynamics

Thermal ablation

Numerical simulation

### 1- Introduction

High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) plays a very important role in the development of engineering processes and medical treatment methods. Today, these waves are widely used in urinary and biliary tract stone breaking, medical imaging, oxidation reaction intensification, enzyme activity control, industrial cleaning, etc. [1].

In medicine, the concept of the ideal treatment of tumor cancers means the complete removal of the tumor without damaging the normal and healthy tissue structure around the tumor. HIFU treatment is a non-invasive surgical method with the privilege of reducing the recovery period after treatment and the patients can return to their normal life sooner.

One of the possible strategies to optimize the HIFU treatment is the use of ultrasound contrast agents for the thermal ablation of tumors. These materials increase the conversion rate of acoustic energy into heat during the HIFU treatment. The microbubbles have gained increasing popularity as potential agents for the treatment of solid tumors with the help of HIFU due to the special feature of changing their shape and radius size caused by the induced acoustic pressure [2].

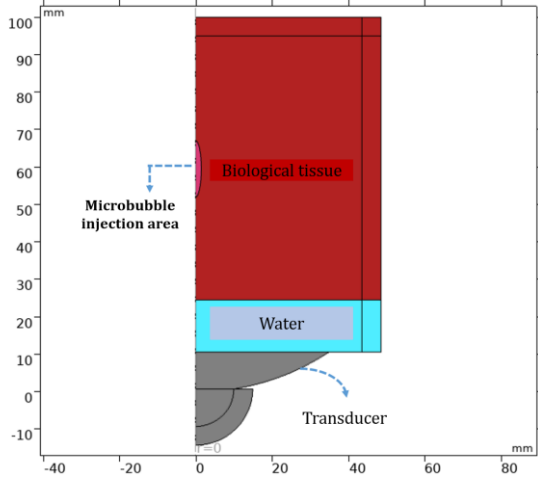
In a study by Stewart et al. [3], 55 women who had uterine fibroid tumors were treated with HIFU with an acoustic intensity of 500 to 700  $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$  and the thermal effect of HIFU on the tumor was investigated. The results of this study showed that tissue necrosis occurs beyond the tumor area. This study determined the importance of HIFU simulation in its prediction and controllability.

Aswin et al. [4] in 2019, using a 3D numerical model, investigated the effects of injecting microbubbles in the vicinity of the tumor by considering the interaction between the microbubble cloud and the non-linear HIFU field using Navier-Stokes compressible equations on a fixed grid. In this research, it was found that among the thermal mechanisms for microbubbles, the viscous dissipation caused by microbubble fluctuations has the main role in the temperature increase.

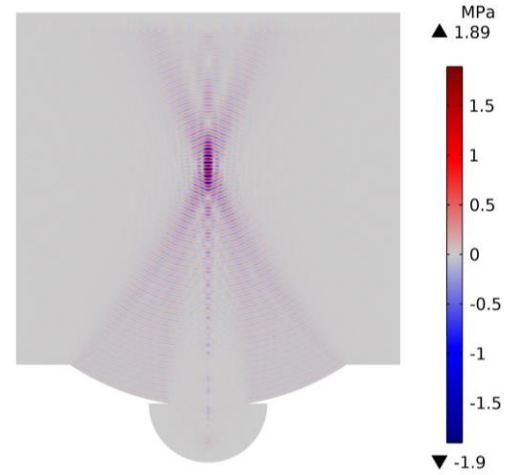
In the present study, the HIFU radiation to the tissue and the interaction of this field with the microbubble caused by the Levovist injection on the volume of tissue necrosis have been investigated. using the common range of power and frequency of the transducer in clinical and therapeutic applications, the effect of the injected microbubble size and the change of its radius on the generated heat have been studied. Finally, the

\*Corresponding author's email: gheidari@modares.ac.ir





**Fig. 1. The computational domain including the biological tissue, the ultrasound transducer, and the area of the microbubbles' injection.**



**Fig. 2. The HIFU pressure distribution in the biological tissue where the transducer is set at 1 MHz and 5 W operating conditions.**

effect of microbubble contrast agent injection on the increase in temperature and the volume of ablated tissue caused by HIFU has been analyzed.

## 2- Governing Equations

In order to simulate the microbubble-enhanced HIFU, the Helmholtz Eq. (1), Keller-Miksis Eq. (2), Pennes bioheat (3), and Arrhenius model (4) have been used. The equations are as follows: [5-7]

$$\nabla \cdot \left( -\frac{1}{\rho} \nabla p \right) - \frac{\left( \frac{\omega}{c_s} \right)^2 p}{\rho} = 0 \quad (1)$$

$$\left( 1 - \frac{\dot{R}}{c} \right) R \ddot{R} + \frac{3}{2} \dot{R}^2 \left( 1 - \frac{\dot{R}}{3c} \right) = \left( 1 + \frac{\dot{R}}{c} \right) \frac{P(\dot{R}, R, t)}{\rho} + \frac{R}{\rho c} \frac{\partial P(\dot{R}, R, t)}{\partial t} \quad (2)$$

$$\rho_t C_t \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k_t \nabla T) + \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} + Q_{ext} \quad (3)$$

$$\frac{\partial \alpha_n}{\partial t} = \int_0^t A_f e^{\frac{-E_a}{R_u T(t)}} dt \quad (4)$$

Where  $\rho$  is the density of the tissue,  $p$  is the acoustic driving pressure,  $\omega$  is the angular frequency of the acoustic source,  $c_s$  is the speed of sound in the tissue  $R$  is the microbubble wall radius,  $\dot{R}$  is the microbubble wall velocity,  $\ddot{R}$  is the

microbubble wall acceleration,  $C$  is the heat capacity,  $k$  is the thermal conductivity,  $\omega_b$  is the blood perfusion rate,  $T$  is the tissue temperature,  $Q_{met}$  is the metabolic heat generation, and  $Q_{ext}$  is the volumetric heat generation. Also,  $\alpha_n$  is the damage index,  $A_f$  is the pre-exponential factor,  $E_a$  is the activation energy,  $R_u$  is the molar gas constant.

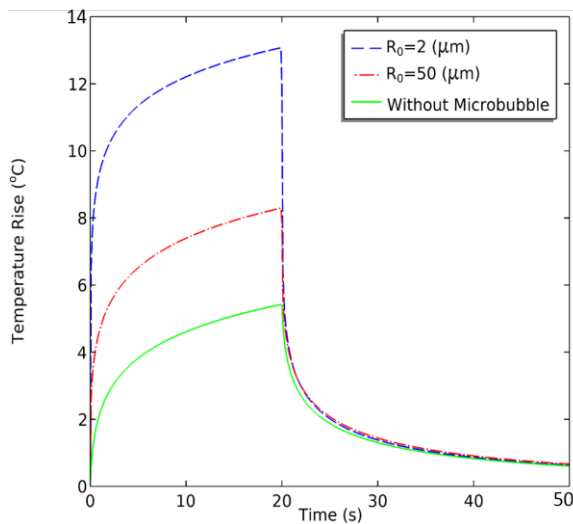
## 3- Problem Definition and Numerical Solution Method

In the present study, in order to solve the governing equations of the microbubble-enhanced HIFU ablation, a numerical approach based on the simulation using COMSOL Multiphysics and FORTRAN software packages have been used. In order to accurately solve the governing equations of HIFU propagation in the biological tissue, the acoustic wavelength criterion has been applied. Accordingly, after checking the mesh independence, 142593 triangular elements of the second order have been used. To simulate the problem, the computational field schematic is shown in Fig. 1.

## 4- Result and Discussion

Through the governing equations, the HIFU pressure field within the computational domain for an applied frequency of 1 MHz and a power of 5 W has been calculated, which is shown in Fig. 2. As expected, the HIFU waves are focused in the target area and the maximum acoustic pressure occurs at the focal area. In order to study the effect of microbubble injection on the increase in the temperature of the focal region, according to Fig. 8, the temperature increase of the biological tissue is shown for three conditions without microbubble and in the presence of microbubble with 2 and 50  $\mu\text{m}$  initial radii. The results at the focal point are reported at 3 MHz and 5 W for 20 seconds of irradiation and 30 seconds of the cooling process.

As mentioned, the aim of the present study is to investigate the volume of tissue ablation through the interaction of HIFU



**Fig. 3. A temperature increase of biological tissue with respect to time for 20 seconds of irradiation and 30 seconds of the cooling process at the focal point in working conditions of 3 MHz and 1 W.**

waves with microbubbles. Table 1 is related to the thermal ablation with microbubble injection with an initial radius of 2  $\mu\text{m}$ . According to this table, in the applied conditions of 1, 2, and 3 MHz and 10 W, the thermal sources caused by viscosity and secondary acoustic radiation due to microbubble oscillations increase the volume of tissue necrosis in the tumor area by 96.17, 38.53 and 38.55%, respectively, compared to the absence of microbubble.

## References

- [1] W.Y. Tey, H. Alehossein, Z. Qin, K.M. Lee, H.S. Kang, K.Q. Lee, On stability of time marching in numerical solutions of rayleigh-plesset equation for ultrasonic cavitation, in: IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, IOP Publishing, 2020, pp. 012117.
- [2] A. Clark, S. Bonilla, D. Suo, Y. Shapira, M. Averkiou, Microbubble-Enhanced Heating: Exploring the Effect of Microbubble Concentration and Pressure Amplitude on High-Intensity Focused Ultrasound Treatments, *Ultrasound in Medicine & Biology*, 47(8) (2021) 2296-2309.
- [3] E.A. Stewart, W.M. Gedroyc, C.M. Tempany, B.J. Quade, Y. Inbar, T. Ehrenstein, A. Shushan, J.T. Hindley, R.D. Goldin, M. David, Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique, *American journal of obstetrics and gynecology*, 189(1) (2003) 48-54.
- [4] A. Gnanaskandan, C.-T. Hsiao, G. Chahine, Modeling of microbubble-enhanced high-intensity focused ultrasound, *Ultrasound in medicine & biology*, 45(7) (2019) 1743-1761.
- [5] U. Parlitz, V. Englisch, C. Scheffczyk, W. Lauterborn, Bifurcation structure of bubble oscillators, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 88(2) (1990) 1061-1077.
- [6] X. Zou, H. Dong, S.-Y. Qian, Influence of dynamic tissue properties on temperature elevation and lesions during HIFU scanning therapy: Numerical simulation, *Chinese Physics B*, 29(3) (2020) 034305.
- [7] M. Sherar, J. Moriarty, M. Kolios, J. Chen, R. Peters, L. Ang, R. Hinks, R. Henkelman, M. Bronskill, W. Kucharczyk, Comparison of thermal damage calculated using magnetic resonance thermometry, with magnetic resonance imaging post-treatment and histology, after interstitial microwave thermal therapy of rabbit brain, *Physics in Medicine & Biology*, 45(12) (2000) 3563.

**Table 1. The volume of ablated tissue resulting from HIFU thermal source by microbubble injection with an initial radius of 2  $\mu\text{m}$**

$V_{ab}$ ( $\text{mm}^3$ )	$t^*$ (s)	$\theta_d$ (%)	$P_t$ (W)	$f$ (MHz)
-	-	<100	1	
0.008	9.88	100	5	1
4.61	0.36	100	10	
-	-	<100	1	
0.25	1.29	100	5	2
11.00	0.05	100	10	
-	-	<100	1	
0.61	0.36	100	5	3
13.62	0.15	100	10	

## HOW TO CITE THIS ARTICLE

G. Heidarinejad, A. Mojra, H. Azizi Sormoli, Numerical Study of Microbubble Dynamics Subjected to Ultrasound and Its Effect on Thermal Ablation of Biological Tissue, *Amirkabir J. Mech Eng.*, 54(11) (2023) 517-520.

DOI: [10.22060/mej.2023.21626.7480](https://doi.org/10.22060/mej.2023.21626.7480)







## مطالعه‌ی عددی دینامیک میکروحباب تحت امواج مافوق صوت و تأثیر آن بر فرسایش حرارتی بافت زیستی

قاسم حیدری نژاد<sup>۱\*</sup>، افسانه مجری<sup>۲</sup>، حسین عزیزى سرملی<sup>۱</sup>

۱- دانشکده‌ی مهندسی مکانیک، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران  
۲- دانشکده‌ی مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران.

### تاریخچه داوری:

دریافت: ۱۴۰۱/۰۵/۰۳  
بازنگری: ۱۴۰۱/۰۶/۲۹  
پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۰۶  
ارائه آنلاین: ۱۴۰۱/۱۰/۲۱

### کلمات کلیدی:

امواج مافوق صوت متمرکز  
بافت زیستی  
دینامیک میکروحباب  
فرسایش حرارتی  
شبیه‌سازی عددی

**خلاصه:** امواج مافوق صوت متمرکز شدت بالا یا به‌طور اختصار هایفو روشی غیرتهاجمی است که کاربردهای درمانی فراوانی را در اختیار پزشکان قرار می‌دهد. یکی از روش‌های افزایش بهره‌وری هایفو، استفاده از ماده‌ی حاجب لوویست است که از میکروحباب‌ها تشکیل شده‌است. در این مطالعه ابتدا میدان فشار هایفو از معادله‌ی هلمهولتز برای انتشار خطی امواج مافوق صوت مشخص می‌شود. پس از تعیین فشار ایجادشده، اثرات گرمایی ناشی از تزریق میکروحباب از طریق معادله‌ی کلر-مکسوس محاسبه می‌گردد. برای بررسی توزیع دما در بافت از معادله‌ی انتقال حرارت زیستی پنس استفاده شده‌است. نتایج شبیه‌سازی حاضر نشان می‌دهد که در حضور میکروحباب تحت تأثیر میدان فشار هایفو، افزایش بسامد و توان اعمالی باعث افزایش مقدار منابع گرمایی ناشی از نوسان میکروحباب می‌شود. تأثیر تزریق میکروحباب در افزایش دمای بافت زیستی به‌طرز چشم‌گیری محسوس است. در دامنه‌ی فشار ۲/۵۴ مگاپاسکال، دمای بافت در نقطه‌ی کانونی، برای حالتی که شعاع اولیه‌ی ۵۰ میکرومتر تزریق می‌گردد، ۸/۲۸ درجه‌ی سانتی‌گراد افزایش می‌یابد. در صورتی که با تزریق میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۲ میکرومتر دمای بافت ۵۷/۷۲ درصد بیشتر از حالت قبل افزایش پیدا می‌کند. این در حالی است که دمای این نقطه در شرایط مشابه در غیاب میکروحباب، تنها ۵/۴۲ درجه‌ی سانتی‌گراد افزایش می‌یافت. در نهایت مدل آرنیوس نشان داد که حضور میکروحباب با شعاع‌های اولیه‌ی مختلف باعث افزایش حجم بافت‌مردگی تا حدود ۳۸ درصد شده‌است.

### ۱- مقدمه

پیش‌بینی‌های این سازمان، این رقم در سال ۲۰۴۰ با رشد ۵۶ درصدی به عدد ۳۰/۲ میلیون نفر خواهد رسید [۴]. در پزشکی، مفهوم درمان ایده‌آل سرطان‌های توموری به معنای حذف کامل تومور بدون آسیب رساندن به ساختار بافت طبیعی و سالم پیرامون تومور می‌باشد. رسیدن به این هدف، مستلزم اجرای یک روش جراحی غیر تهاجمی<sup>۳</sup> در بدن بیمار است. این شیوه‌ی جراحی غیر تهاجمی سبب کاهش دوران نقاهت پس از درمان شده و بیمار زودتر به زندگی عادی خود باز می‌گردد [۵].

توانایی فناوری امواج مافوق صوت به‌ویژه هایفو در اصلاح یا تخریب بافت‌های بیولوژیکی شناخته شده‌است [۶]. این امواج به عمق بافت نفوذ کرده و از طریق سازوکارهای هایپرترمی<sup>۴</sup> و کوایتاسیون<sup>۵</sup> بر روی بافت اثر می‌گذارد [۷]. در واقع فشار هایفو در مدت زمان بسیار کوتاهی دمای تومور

امواج مافوق صوت متمرکز شدت بالا (هایفو) نقش بسیار مهمی در توسعه‌ی فرایندهای مهندسی و روش‌های درمانی پزشکی ایفا می‌کند. در این شیوه‌ی درمانی به کمک یک تراگردان مخصوص، انرژی امواج مافوق صوت در یک ناحیه‌ی معین متمرکز می‌گردد تا امکان آسیب‌رسانی به سطح پوست و سایر بافت‌های سالمی که در تعامل با تومور هستند، به حداقل برسد. امروزه، از این امواج در سنگ‌شکنی مجاری ادراری و صفراوی، تصویربرداری پزشکی، تشدید واکنش‌های اکسیداسیون، کنترل فعالیت آنزیم‌ها، پاک‌سازی صنعتی و غیره به طور گسترده‌ای استفاده می‌شود [۱-۳]. آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان<sup>۲</sup> در تازه‌ترین گزارش خود در سال ۲۰۲۰، تعداد مبتلایان جدید به سرطان را طی این سال برابر ۱۹/۳ میلیون نفر اعلام کرد. طبق

- 3 Noninvasive
- 4 Hyperthermia
- 5 Cavitation

- 1 High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU)
- 2 International Agency for Research on Cancer (IARC)

\* نویسنده عهده‌دار مکاتبات: gheidari@modares.ac.ir



از بین بردن کل تومور، تعدادی تابش هایفو مورد نیاز است. همین مساله منجر به زمان طولانی درمان، به ویژه برای تومورهای بزرگ می شود. از سوی دیگر خطر بقای سلول های سرطانی را در فضاهای بین مناطق کانونی پس از درمان افزایش می دهد [۱۲].

اما این موضوع تنها محدودیت بر سر راه درمان مبتنی بر هایفو نیست. مطالعات نشان داده است که سازوکار هایفو در درمان تومورهای واقع در بافت های عروقی کاملاً مؤثر نیست، زیرا رگ های خونی به عنوان یک چاه حرارتی در برابر چشمه ی گرمایی تولید شده توسط هایفو عمل می کنند [۱۳]. به همین دلیل برای کاهش زمان درمان و جلوگیری از اثرات خون یاری<sup>۴</sup>، لازم است که تجمع انرژی صوتی در ناحیه مورد نظر تا حد امکان کارآمد شود [۱۴]. به طور سنتی برای این منظور توان هایفو را در طول تابش در سطح بالایی قرار می دهند. با این حال، این امر ممکن است باعث ایجاد چندین اثر نامطلوب مانند افزایش دمای بیش از حد بافت طبیعی اطراف و سوختگی پوست شود، همان طور که در چندین مطالعه ی بالینی گزارش شده است [۹ و ۱۵ و ۱۶].

یکی از راهبردهای ممکن برای کاهش توان ورودی هایفو ضمن حفظ چشمه ی گرمایی مورد نظر در زمان بهینه و در نتیجه به حداقل رساندن احتمال عوارض جانبی هایفو، استفاده از مواد حاجب صوتی در روش فرسایش حرارتی است [۱۷]. این مواد باعث افزایش نرخ تبدیل انرژی مافوق صوتی به گرما در طول هایفو می شوند [۱۸]. از جمله ی این مواد حاجب می توان به مواد آلی و معدنی مختلفی مانند پورفیرین [۱۹]، نانوذرات [۲۰] و میکرو حباب [۲۱] اشاره کرد. در این میان، میکرو حباب ها به عنوان عوامل بالقوه برای تصویربرداری و درمان تومورهای جامد به کمک امواج مافوق صوت متمرکز به دلیل ویژگی ممتاز تغییر شکل و اندازه ی شعاع آنان ناشی از فشار صوتی<sup>۵</sup> و نیز خواص فوق گرمایی منحصربه فردشان، محبوبیت فزاینده ای به دست آورده اند [۲۲]. معمولاً میکرو حباب ها از طریق تزریق ماده ی لوویست<sup>۶</sup> که از گاز پر شده با میکرو حباب های کوچک ساخته شده است، مستقیماً به ساختار تومور تزریق می شود [۲۱].

در سال های اخیر تعدادی از مطالعات، پتانسیل میکرو حباب ها را در تسهیل فرایند فرسایش حرارتی هنگام قرار گرفتن در معرض میدان هایفو گزارش کرده اند. وانگ و همکاران [۲۳] در سال ۲۰۱۸ با ساخت یک بافت مصنوعی به طور تجربی به بررسی تأثیر دو عملگر فرکانس متغیر با زمان

را به میزان قابل توجهی افزایش و بافت مردگی<sup>۱</sup> را در پی دارد. بنابراین این شیوه ی درمانی از چارچوب های درمانی ایده آل پیروی کرده و با کاهش مدت زمان درمان، کاهش زمان بهبودی بیمار، کاهش قابل توجه درد، عدم آسیب رسانی به بافت های طبیعی همسایه، حداقل خونریزی و مؤثر در درمان تومورهای عمیق، کارآمدترین روش محسوب می گردد [۸].

برای بررسی اثر گرمایی هایفو بر تومور، در سال ۲۰۰۳ طی یک مطالعه ی گروهی بین المللی به سرپرستی الیزابت استوارت [۹]، ۵۵ زن که تومور فیبروید رحمی<sup>۲</sup> داشتند، در ۵ درمان گاه متفاوت در نقاط مختلف دنیا تحت درمان هایفو با شدت صوتی ۵۰۰ تا ۷۰۰ وات بر سانتی متر مربع قرار گرفتند. نتایج این آزمایشات نشان می داد که بافت مردگی فراتر از ناحیه ی تومور رخ می دهد. این مطالعه به خوبی اهمیت شبیه سازی هایفو در پیش بینی و کنترل پذیری آن را مشخص کرد.

هاری هاران و همکاران [۱۰] در سال ۲۰۰۷ به شبیه سازی سه بعدی هایفو در انتقال حرارت بافت پرداختند. در این مطالعه از مدل خطی برای انتشار هایفو و معادله ی گرمایی زیستی پنس<sup>۳</sup> استفاده شده است. همچنین شعاع تراگردان هایفو بین ۲/۵ تا ۵ سانتی متر، فرکانس و توان اعمالی به ترتیب ۱ مگاهرتز و ۸۰ وات در نظر گرفته شده است. نتایج حاصل از این شبیه سازی نشان داد که وجود رگ خونی موازی با پرتو هایفو، تأثیر بسزایی در انتقال حرارت داشته و حدود ۴۰ درصد از بافت مردگی را کاهش می دهد. مارینوا و همکاران [۱۱] در سال ۲۰۱۶ با انتخاب ۱۳ بیمار مذکر، دست به مطالعه ی گسترده ای پیرامون تأثیر هایفو در مبتلایان سرطان پانکراس زدند. از آن جایی که درد شدید ناشی از غده ی سرطان در این ناحیه، کیفیت زندگی مبتلایان را به طور محسوسی کاهش می دهد، در این پژوهش امکان سنجی استفاده از هایفو در بهبود کیفیت زندگی بیماران و درمان موضعی برای کاهش حجم تومور مورد بررسی قرار گرفته است. پس از بررسی نتایج تصویربرداری مشخص شد که شیوه ی درمانی هایفو با موفقیت کامل تأثیر مثبت و به سزایی در درمان تومور داشته است. به گونه ای که بعد از گذشت ۶ هفته، ۳۴/۲ درصد و بعد از گذشت ۳ ماه، ۶۳/۹ درصد از حجم تومور به طور میانگین کاسته شده است.

با وجود توانایی قابل توجه هایفو، چالش های متعددی در به کارگیری انرژی صوتی برای درمان تومورها وجود دارد. اول آن که یک تابش منفرد هایفو به طور معمول حجم کوچکی از تومور را از بین می برد. بنابراین، برای

4 Perfusion  
5 Acoustic pressure  
6 Levovist

1 Ablation  
2 Uterine fibroid tumor  
3 Pennes



دلیل پیچیدگی بالا، در پژوهش‌های پیشین مورد بررسی قرار نگرفته‌است. در این مطالعه با توجه به بازه‌ی پارامترهای توان و فرکانس مبدل در کاربردهای کلینیکی و درمانی، تأثیر اندازه‌ی شعاع اولیه‌ی میکروحباب تزریق شده و تغییر شعاع آن بر چشمه‌های گرمایی تولیدشده مطالعه گردیده‌است. در نهایت اثر تزریق ماده‌ی حاجب میکروحباب را بر افزایش دما و بافت‌مردگی<sup>۵</sup> ناشی از هایفو تجزیه و تحلیل شده‌است.

## ۲- معادلات حاکم و مدل فیزیکی

### ۲-۱- معادلات حاکم بر انتشار صوت

به‌طور کلی امواج صوتی، حاصل نوسانات فشار درون یک محیط هستند. با فرض آیزنتروپیک بودن فرایند، طبق تئوری اغتشاشات  $p' \gg p$  و  $\rho' \gg \rho$  است. در این گزاره‌ها  $p'$  و  $\rho'$  به ترتیب فشار و چگالی حاصل از بسط پارامتر روی یک سیال ساکن با چگالی  $\rho$  که در فشار  $p$  می‌باشد [۲۵ و ۲۶]. مطابق رابطه‌ی (۱) با جای‌گزینی جمله‌ی اول بسط تیلور متغیر وابسته‌ی  $\rho$  برحسب  $p$ ، متغیر چگالی حذف خواهدشد. سپس با جای‌گذاری این مقادیر خطی شده در معادلات پیوستگی و مومنوم، معادله‌ی (۲) معروف به معادله‌ی موج هلمهولتز<sup>۶</sup> به‌دست می‌آید. در این پژوهش برای حل این معادله، از تحلیل پایا در حوزه‌ی فرکانس طبق معادله‌ی (۳) استفاده شده‌است [۲۶].

$$\rho' = \left( \frac{\partial \rho_0}{\partial p} \right)_s p' = \frac{1}{c_s^2} p' \quad (1)$$

$$\frac{1}{\rho c_s^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + \nabla \cdot \left( -\frac{1}{\rho} \nabla p \right) = 0 \quad (2)$$

$$\nabla \cdot \left( -\frac{1}{\rho} \nabla p \right) - \frac{\left( \frac{\omega}{c_s} \right)^2 p}{\rho} = 0 \quad (3)$$

در معادلات (۱) تا (۳) فشار موج صوتی،  $\rho$  چگالی محیط،  $c_s$  سرعت صوت در محیط انتشار و  $\omega$  فرکانس زاویه‌ای است.

و کاویتاسیون بر افزایش دمای ایجاد شده پرداختند. آن‌ها نشان دادند که فعالیت میکروحباب باعث ایجاد چشمه‌های گرمایی و افزایش دمای بافت شده‌است. آسوین و همکاران [۲۴] در سال ۲۰۱۹ با استفاده از یک مدل عددی سه بعدی، اثرات تزریق میکروحباب‌ها در مجاورت تومور را با در نظر گرفتن تعامل بین ابر میکروحباب و میدان غیر خطی هایفو به کمک معادلات تراکم پذیر ناویر استوکس بر روی یک شبکه ثابت اویلری بررسی کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که وجود میکروحباب‌ها میدان هایفو را در ناحیه کانونی تغییر و به‌طور قابل توجهی توان گرمایی را افزایش می‌دهد. در این تحقیق مشخص شد که در میان سازوکارهای گرمایی میکروحباب گرمای لزجتی ناشی از نوسانات میکروحباب، عامل اصلی افزایش دما است.

تی و همکاران [۲] در سال ۲۰۲۰ اقدام به ارائه‌ی یک روش پایدار زمانی برای حل عددی معادله‌ی حاکم بر دینامیک میکروحباب کردند. با توجه به تغییر شکل میکروحباب در طول زمان، یکی از چالش‌های اصلی در حل عددی این دست معادلات، انتخاب گام زمانی آن است که همگرایی مساله عدد بسیار کوچکی را ایجاد می‌کند. در این مطالعه با ارائه‌ی یک گام زمانی تطبیقی<sup>۱</sup> با شعاع میکروحباب، تغییرات چشم‌گیر شعاع میکروحباب حین انبساط، فروپاشی<sup>۲</sup> و بازگشت<sup>۳</sup> میکروحباب شبیه‌سازی شده‌است. این روش علاوه بر افزایش دقت حل، هزینه‌ی محاسباتی را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد.

در پژوهش حاضر تابش هایفو به بافت و برهم‌کنش این میدان با میکروحباب ناشی از تزریق لویوست بر میزان بافت‌مردگی مورد بررسی قرار گرفته‌است. از آنجایی که در این مساله فیزیک‌های میدان صوت، دینامیک میکروحباب، انتقال حرارت زیستی و مدل جنبشی سینتیک مرتبه‌ی اول آرنیوس با هم در تعاملند و جفت شده‌اند، نوآوری این مطالعه وابسته‌کردن<sup>۴</sup> همه‌ی فیزیک‌های درگیر در مساله به‌طور هم‌زمان برای تعیین مقدار چشمه‌های گرمایی ناشی از نوسانات میکروحباب با شعاع‌های اولیه‌ی مختلف در میدان صوتی تحت توان و فرکانس‌های مختلف کاری و بررسی حجم ناحیه‌ی فرسایش‌یافته است. برای این منظور ابتدا از طریق معادله‌ی هلمهولتز و اعمال شرایط اولیه و مرزی مناسب، توزیع فشار میدان صوتی درون بافت محاسبه می‌شود. سپس دینامیک میکروحباب تزریق شده حاصل از لویوست متأثر از امواج صوتی، تحت نوسانات ناپایدار بررسی می‌شود که به

- 1 Adaptive time stepping
- 2 Collapse
- 3 Rebound
- 4 Coupling

- 5 Necrosis
- 6 Helmholtz equation

## ۲-۲- معادلات حاکم بر دینامیک میکروحباب

برای بررسی تغییر شعاع میکروحباب از معادله ی کلر-مکسس<sup>۱</sup> استفاده شده است. این معادله رفتار یک میکروحباب گازی یا توخالی را در یک سیال لزج توصیف می کند [۲۷]. در این مدل فرض تراکم ناپذیر بودن میدان سیال حذف و تأثیر تابش امواج صوتی ثانویه توسط جداره ی میکروحباب لحاظ شده است. بنابراین شعاع میکروحباب تحت تأثیر میدان صوتی قرار گرفته و به صورت نوسانی تغییر می کند. مطابق معادله ی (۴) دامنه ی نوسانات میکروحباب به تغییرات فشار صوت بستگی دارد [۲۷].

$$\left(1 - \frac{\dot{R}}{c}\right) R \ddot{R} + \frac{3}{2} \dot{R}^2 \left(1 - \frac{\dot{R}}{3c}\right) = \left(1 + \frac{\dot{R}}{c}\right) \frac{P(\dot{R}, R, t)}{\rho} + \frac{R}{\rho c} \frac{\partial P(\dot{R}, R, t)}{\partial t} \quad (4)$$

که در این رابطه

$$P(\dot{R}, R, t) = \left[ \left( p_0 - p_v - \frac{2\sigma}{R} \right) \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\eta} + p_v \right] - p_0 - \frac{2\sigma}{R} - \frac{4\mu\dot{R}}{R} - p \times \sin(\omega t) \quad (5)$$

در معادله ی فوق  $c, \rho, \sigma, \mu, \eta, p, p_v, R, \dot{R}$  و  $\ddot{R}$  به ترتیب سرعت صوت در محیط انتشار، چگالی محیط انتشار، ضریب کشش سطحی، لزجت محیط انتشار، نسبت ظرفیت گرمایی ویژه، فشار هیدرواستاتیک، فشار بخار درون میکروحباب، فشار صوتی، شعاع میکروحباب، سرعت دیواره ی میکروحباب و شتاب دیواره ی میکروحباب هستند. در این پژوهش، مقدار اولیه ی شعاع حباب به عنوان پارامتر مؤثر بر انتقال حرارت، ۲ و ۵۰ میکرومتر متغیر در نظر گرفته شده است.

## ۲-۳- معادلات حاکم بر انتقال حرارت

در علوم حرارتی، انتقال حرارت زیستی شاخه ای مستقل به حساب می آید. علت این امر وجود پیچیدگی های مرتبط با پویایی بافت زنده است. عبارت مربوط به خون یاری و عبارت مربوط به سوخت و ساز بدن عباراتی هستند که در این نوع انتقال حرارت اثر گذارند. مطالعات پنس [۲۸] بنیان انتقال حرارت زیستی را پایه گذاری کرد. این مدل مطابق معادله ی (۶) توصیف می شود [۲۹].

$$\rho_t C_t \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k_t \nabla T) + \quad (6)$$

$$\rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} + Q_{ext}$$

در معادله ی (۶) چگالی بافت زیستی،  $\rho_t$  ظرفیت گرمایی ویژه ی بافت زیستی،  $k_t$  ضریب هدایت حرارتی بافت زیستی،  $T$  دمای بافت،  $\rho_b$  چگالی خون،  $C_b$  ظرفیت گرمایی ویژه ی خون،  $\omega_b$  نرخ خون یاری،  $T_b$  دمای عمومی شریانی،  $Q_{met}$  عبارت چشمه ی مربوط به سوخت و ساز بدن و  $Q_{ext}$  سایر عبارات مربوط به چاه و چشمه است که می توانند به این معادله اضافه شوند. عبارت دوم در سمت راست معادله ی (۶) برای مدل سازی اثر عروق خونی درون بافت در نظر گرفته شده است. در حقیقت پنس اثر عروق بافتی را به صورت یک چشمه یا چاه حرارتی مدل کرده است [۲۸].

با نفوذ هایفو به بافت و براساس سازوکار میرایی موج صوتی، درون محیط بافت فعل و انفعالات گرمایی رخ می دهد. با استفاده از ضریب جذب محیط، به کمک رابطه ی (۷) می توان انرژی جذب شده به وسیله ی محیط انتشار موج صوتی را محاسبه کرد. در این معادله ضریب جذب موج صوتی توسط محیط و  $I$  شدت صوتی است [۲۹].

$$Q_{HIFU} = 2\alpha I \quad (7)$$

که در معادله ی فوق  $\alpha$  ضریب جذب موج صوتی توسط محیط و  $I$  شدت صوتی است. علاوه بر عبارت گرمای ناشی از هایفو، عبارات دیگری در انتقال حرارت بافت زیستی تأثیر گذارند. امواج مافوق صوت، به جداره ی میکروحباب های بافتی انرژی می دهند. میکروحباب ها نیز با ارتعاشات خود آن را از طریق دو مکانیسم متفاوت به صورت گرما به بافت بازپس می دهند [۳۰]. سازوکار اول انتقال حرارت ناشی از لزجت است. در واقع تابش امواج مافوق صوت باعث نوسان دیواره ی میکروحباب می شود. این نوسانات موجب ایجاد جابجایی نسبی بین ذرات محیط می گردد. این جابجایی ها در محیط لزج موجب بروز تنش برشی و نتیجتاً توان حاصل از نوسان میکروحباب در محیط لزج می شود. با متوسط گیری زمانی از توان ایجاد شده، توان گرمای لزجتی ایجاد شده پیرامون میکروحباب مطابق معادله ی (۸) تعیین می شود. این توان با  $W_{vis}$  نشان داده می شود [۳۰-۳۳].



در معادله‌ی فوق  $\alpha_n$  شاخص تخریب یا همان نرخ تخریب بافت است. در واقع این کمیت لگاریتم طبیعی مولکول‌های سالم در لحظه‌ی اولیه به مولکول‌های آسیب‌دیده در زمان  $t$  است.  $A_f$  عمل‌گر پیش‌نمایی فرکانسی،  $E_a$  انرژی فعال‌سازی،  $R_u$  ثابت جهانی گاز و  $T$  دمای مطلق بافت هستند. به‌منظور محاسبه‌ی کسر مقدار بافت آسیب‌دیده در زمان  $t$  به مقدار کل بافت زیستی از معادله‌ی زیر استفاده می‌شود.  $\theta_d$  در این رابطه نشان‌دهنده‌ی کسر مقدار بافت آسیب‌دیده‌است.

$$\theta_d = 1 - e^{-\alpha_n} \quad (11)$$

برهمن اساس  $\alpha_n$  برابر ۱ به معنای احتمال حدوداً ۶۳ درصدی مرگ سلولی و آستانه‌ی بافت‌مردگی است. به‌عبارت دیگر  $\alpha_n$  برابر ۴/۶ جایی است که  $\theta_d$  تقریباً برابر ۰/۹۹ بوده و به معنای احتمال ۹۹ درصدی فرسایش حرارتی کامل است.

## ۲-۵- مدل فیزیکی

در سیستم درمانی هایفو امواج صوتی از طریق یک مبدل کروی ساطع می‌شوند. آب یا ژل به عنوان ناحیه‌ی اتصال<sup>۲</sup>، ارتباط بین امواج و بافت را برقرار می‌کند [۷]. قسمت سر مبدل<sup>۳</sup> به‌گونه‌ای طراحی شده‌است که امواج پس از نفوذ به درون بافت، در ناحیه‌ی کانونی همگرا می‌شوند. در ناحیه‌ی کانونی، فشار صوتی به بیشینه مقدار خود می‌رسد. مطابق شکل ۱ هندسه‌ی در نظر گرفته‌شده در مقاله‌ی حاضر، بافت زیستی به‌همراه مبدل صوتی است. بافت، استوانه‌ای شکل با شعاع ۴۸/۶ میلی‌متر در نظر گرفته‌شده است. بستر اتصال بافت و مبدل صوتی را آب تشکیل می‌دهد. علت این امر جلوگیری از افزایش دمای پوست بدن و نیز اندازه‌ی سرعت صوت در آب نسبت به هوا است. مبدل صوتی به‌صورت کروی با شعاع دهانه‌ی تابش ۳۵ میلی‌متر، فاصله‌ی کانونی ۶۲/۶۴ میلی‌متر و حفره‌ای به شعاع ۲۰ میلی‌متر است [۱۳]. حد فاصل ناحیه‌ی آب تا سیستم بیولوژیکی برابر ۱۳/۹۱ میلی‌متر است. لویست نیز در ناحیه‌ی کانونی تزریق شده‌است. مجموعه‌ی بافت به‌همراه مبدل صوتی به شکل هم‌محور تنظیم شده‌اند و از مدل دو بعدی متقارن استفاده شده‌است.

$$W_{vis} = 16\pi\mu \langle RR^2 \rangle_t \quad (8)$$

در معادله‌ی (۸)، عمل‌گر  $\langle \rangle_t$  نشان‌دهنده‌ی متوسط‌گیری زمانی است. علاوه‌بر رابطه‌ی (۸)، میکروحباب مکانیسم ایجاد گرمای دومی هم دارد که ناشی از تابش صوتی آن است. بدین صورت که ارتعاشات دیواره‌ی میکروحباب باعث تابش موج صوتی در محیط انتشار می‌شود. به این موج صوتی، موج صوتی ثانویه می‌گویند. زیرا موج صوتی اولیه حاصل از تراگردان صوتی است. این موج صوتی ثانویه دارای انرژی بوده و پس از تابش به‌وسیله‌ی محیط جذب و تبدیل به گرما می‌شود. بر خلاف گرمای ناشی از لزجت که در حجم نسبتاً کمی از محیط اطراف حباب ایجاد می‌شود، گرمای ناشی از تابش صوتی حباب، به فاصله از مرکز میکروحباب و ضریب جذب محیط بستگی دارد. بنابراین کسری از کل صوت تابشی حباب در نقاط مختلف جذب می‌شود. برای محیط با ضریب میرایی مستقل یا موج صوتی تک‌فرکانسی فشار در فاصله‌ی دل‌خواه از مرکز میکروحباب در معرض میرایی نمایی قرار می‌گیرد. معادله‌ی (۹) نحوه‌ی محاسبه‌ی توان گرمایی ناشی از تابش صوتی میکروحباب که با  $W_{sae}$  نشان داده می‌شود را مشخص می‌کند. در معادله‌ی زیر  $\alpha_f$  میرایی فرکانس مستقل<sup>۱</sup> و  $r$  فاصله‌ی شعاعی از دیواره‌ی میکروحباب هستند [۳۲-۳۰].

$$W_{sae} = \frac{4\pi}{\rho c} \langle [\rho R (2\dot{R}^2 + R\ddot{R})]^2 \rangle_t (1 - e^{-2\alpha_f r}) \quad (9)$$

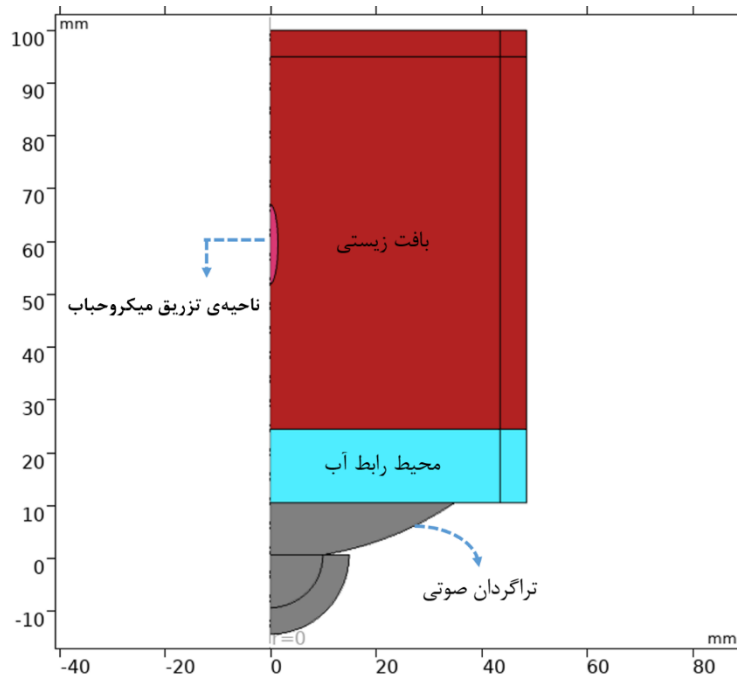
## ۲-۴- معادلات حاکم بر آسیب حرارتی

فرایندهای آسیب حرارتی در سلول‌ها و بافت‌ها معمولاً توسط مدل‌های جنبشی بر اساس یک روند درجه اول تعیین می‌شوند. در این پژوهش روند تخریب بافت زیستی به‌وسیله‌ی مدل آرنیوس مطابق رابطه‌ی (۱۰) تعیین می‌شود [۳۳]. مدل آرنیوس یک توصیف ریاضی بر اساس سینتیک مرتبه اول برای پیش‌بینی بقای سلول پس از قرار دادن سلول‌ها در یک دوره‌ی دمایی خاص است و معمولاً برای پیش‌بینی آسیب حرارتی پس از قرار گرفتن در معرض فرسایش حرارتی استفاده می‌شود [۳۴].

$$\frac{\partial \alpha_n}{\partial t} = \int_0^t A_f e^{\frac{-E_a}{R_u T(t)}} dt \quad (10)$$

2 Coupling medium  
3 Transducer head

1 Frequency independent attenuation



شکل ۱. هندسه‌ی بافت زیستی، مبدل صوتی و ناحیه‌ی تزریق میکروحباب

Fig. 1. Geometry of the biological tissue, the ultrasound transducer, and the area of the microbubbles injection

۲-۶- شرایط اولیه، مرزی و خواص مواد

در شبیه‌سازی توزیع میدان صوت در بافت، به سطح تراگردان صوتی یک دامنه‌ی نوسان عمودی موزون اعمال می‌شود. این نوسان منجر به تولید توان در تراگردان می‌گردد. این شرط مرزی به صورت معادله‌ی (۱۲) خواهد بود [۳۵].

$$-\mathbf{n} \left( -\frac{1}{\rho} (\nabla p) \right) = (i\omega)^2 d_0 \quad (12)$$

در این رابطه  $\mathbf{n}$  بردار عمود بر سطح،  $\rho$  چگالی محیط انتشار صوت،  $p$  فشار صوت،  $i$  یک‌ه‌ی موهمی،  $\omega$  فرکانس زاویه‌ای و  $d_0$  دامنه‌ی نوسان سر تراگردان منبع صوتی است. رابطه‌ی (۱۳) نحوه‌ی تبدیل این نوسان عمودی به توان ورودی تراگردان صوتی را مرتبط می‌سازد. بنابراین بر اساس دامنه‌ی نوسان اعمالی به تراگردان منبع صوتی، امکان کنترل و تنظیم توان و شدت ورودی وجود دارد [۲۵].

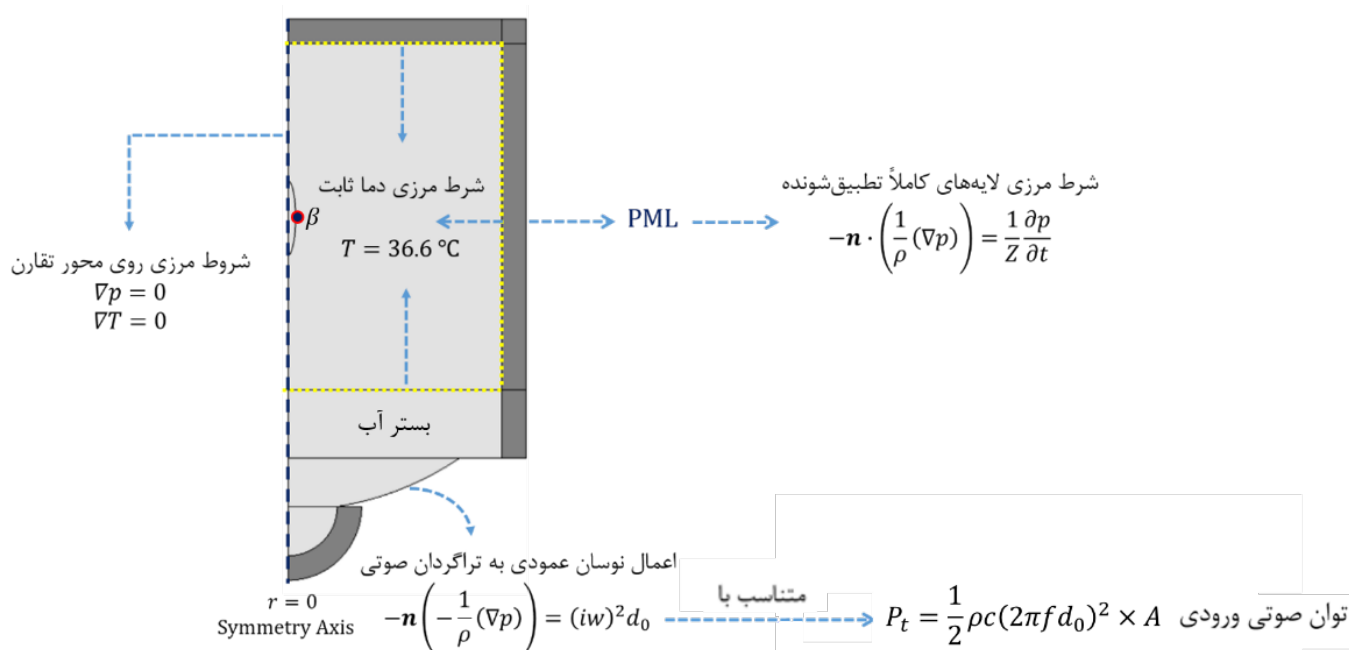
1 Imaginary unit

$$P_t = \frac{1}{2} \rho c (2\pi f d_0)^2 \times A \quad (13)$$

در رابطه‌ی فوق  $f$  فرکانس اعمالی تراگردان،  $P_t$  توان اعمالی منبع صوتی و  $A$  مساحت سر تراگردان است. از آنجایی که شبیه‌سازی حاضر دوبعدی متقارن است، شرط مرزی دیگری که در فیزیک هایدرو به کار می‌رود، شرط مرزی محور تقارن است. این شرط باعث تساوی مشتقات میدان فشار در راستای شعاعی محور تقارن می‌گردد. این شرط از طریق معادله‌ی (۱۴) بیان می‌شود [۳۶].

$$\nabla p = 0 \quad (14)$$

شرط مرزی مهم دیگری که در فیزیک موج صوتی وجود دارد، شرطی است که بر مرزهای جانبی محیط انتشار حاکم است. در واقع محیط انتشار از طریق این مرزهای جانبی، به محیط نامحدود متصل می‌شود. زیرا در شرایط واقعی، موج صوتی نهایتاً وارد محیط دوردست می‌شود و با ازدست‌دادن انرژی خود، دیگر تغییری را در آن ایجاد نمی‌کند. بنابراین در مرزهای جانبی



شکل ۲. شرایط مرزی حاکم بر مساله

Fig. 2. Problem boundary conditions

روابط (۱۶) و (۱۷) به ترتیب شرایط مرزی حاکم بر انتقال حرارت زیستی بیان می‌کنند. در رابطه‌ی (۱۶) معرف دمای عمومی بدن است. شکل ۲ شرایط مرزی حاکم بر مساله را نشان می‌دهد.

$$T = T_b \quad (16)$$

$$\nabla T = 0 \quad (17)$$

برای شرایط اولیه‌ی مساله فشار هایفو صفر و دمای اولیه‌ی بافت زیستی برابر با دمای عمومی بدن در نظر گرفته شده‌است. روابط (۱۸) و (۱۹) به ترتیب نشان‌دهنده‌ی شرایط اولیه گفته شده است. در تحلیل دینامیک میکروحباب، شعاع اولیه‌ی آن  $R$  و سرعت اولیه‌ی دیواره‌ی آن  $\dot{R}_0$  خواهد بود که در ادامه به آن‌ها اشاره می‌شود. در شکل ۲،  $\beta$  نقطه‌ای در فاصله‌ی ۱/۵ میلی‌متری در راستای شعاعی نقطه‌ی کانونی است که برای داده‌برداری در ادامه مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

هندسه‌ی پژوهش حاضر شرایط مرزی به گونه‌ای قرار داده می‌شود که امواج خروجی از بافت به‌طور کامل جذب شده و هیچ بازتابی از آن‌ها به محیط برنگردد. در واقع این مرزها ضریب انتقال یک و ضریب انعکاس صفر دارند. از این شرط مرزی با عنوان شرط مرزی لایه‌های کاملاً جذب یا لایه‌های کاملاً تطبیق‌شونده یاد می‌شود. معادله‌ی (۱۵) بر این شرط مرزی حاکم است [۳۷].

$$-\mathbf{n} \cdot \left( \frac{1}{\rho} (\nabla p) \right) = \frac{1}{Z} \frac{\partial p}{\partial t} \quad (15)$$

در معادله‌ی فوق  $\rho$  چگالی بافت،  $p$  فشار صوتی و  $Z$  مقاومت ظاهری صوتی محیط است که حاصل ضرب سرعت صوت در چگالی محیط است. همچنین در فیزیک انتقال حرارت از شرط مرزی دما ثابت در مرزهای خارجی بافت استفاده شده‌است. این دمای ثابت در واقع همان دمای بدن در حالت طبیعی است. همانند فیزیک هایفو، در این تحلیل نیز هم شرط تساوی مشتقات دما در راستای شعاعی محور تقارن در نظر گرفته شده‌است.

جدول ۱. مقادیر پارامترهای به کار رفته در شبیه‌سازی فیزیکی هایفو، دینامیک میکروحباب، انتقال حرارت زیستی و فرسایش حرارتی

Table 1. The values of parameters used in the simulation of HIFU, microbubble dynamics, bioheat, and thermal ablation physics

مرجع	توضیحات	واحد	مقدار	کمیت
[۳۸]	چگالی بافت زیستی	$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$	۱۰۴۴	$\rho_t$
[۳۹]	چگالی خون	$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$	۱۰۶۰	$\rho_b$
[۲]	چگالی آب	$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$	۱۰۰۰	$\rho_w$
[۴۰]	سرعت صوت در بافت زیستی	$\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$	۱۵۹۵	$c_t$
[۲]	سرعت صوت در آب	$\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$	۱۴۸۰	$c_w$
[۴۱]	ضریب میرایی صوتی بافت زیستی	$\text{dB} \cdot (\text{cm} \cdot \text{MHz})^{-1}$	۰/۷۵	$\alpha_t$
[۴۱]	ضریب میرایی صوتی آب	$\text{dB} \cdot (\text{cm} \cdot \text{MHz})^{-1}$	۰/۰۰۲۲	$\alpha_w$
[۴۲]	ضریب هدایت حرارتی بافت زیستی	$\text{W} \cdot (\text{m} \cdot \text{K})^{-1}$	۰/۵۱۲	$k_t$
[۴۳]	ظرفیت گرمایی ویژه بافت زیستی	$\text{J} \cdot (\text{kg} \cdot \text{K})^{-1}$	۳۶۳۹	$C_t$
[۳۹]	ظرفیت گرمایی ویژه خون	$\text{J} \cdot (\text{kg} \cdot \text{K})^{-1}$	۳۷۷۰	$C_b$
[۴۲]	نرخ خون‌باری بافت	$\text{ml} \cdot \text{m}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}$	۰/۰۰۶۴	$\omega_b$
[۴۴]	دمای عمومی بدن	$^{\circ}\text{C}$	۳۶/۶	$T_b$
[۴۵]	منبع گرمایی ناشی از سوخت‌وساز بدن	$\text{W} \cdot \text{m}^{-3}$	۴۰۰	$Q_{met}$
[۴۶]	انرژی فعال‌سازی بافت زیستی	$\text{MJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	۰/۲۴۹	$E_a$
[۴۶]	عمل‌گر پیش‌نمایی فرکانسی برای بافت زیستی	$\text{s}^{-1}$	$1/0.38 \times 10^{38}$	$A_f$
[۴۶]	ثابت جهانی گازها	$\text{J} \cdot (\text{mol} \cdot \text{K})^{-1}$	۸/۳۱۴	$R_u$
[۲]	سرعت اولیه دیواره‌ی میکروحباب	$\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$	۰	$\dot{R}_0$
[۲۷]	فشار بخار درون میکروحباب	Pa	۲۳۳۰	$p_v$
[۲]	فشار هیدروستاتیکی	Pa	۱۰۱۳۲۵	$p_0$
[۴۷]	ضریب کشش سطحی خون و هوا	$\mu\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$	۴۷۳۵۰	$\sigma$
[۳۲]	لزجت دینامیکی بافت زیستی	$\text{Pa} \cdot \text{s}$	۰/۰۵	$\mu$
[۲]	نسبت ظرفیت گرمایی ویژه	-	۱/۴	$\eta$

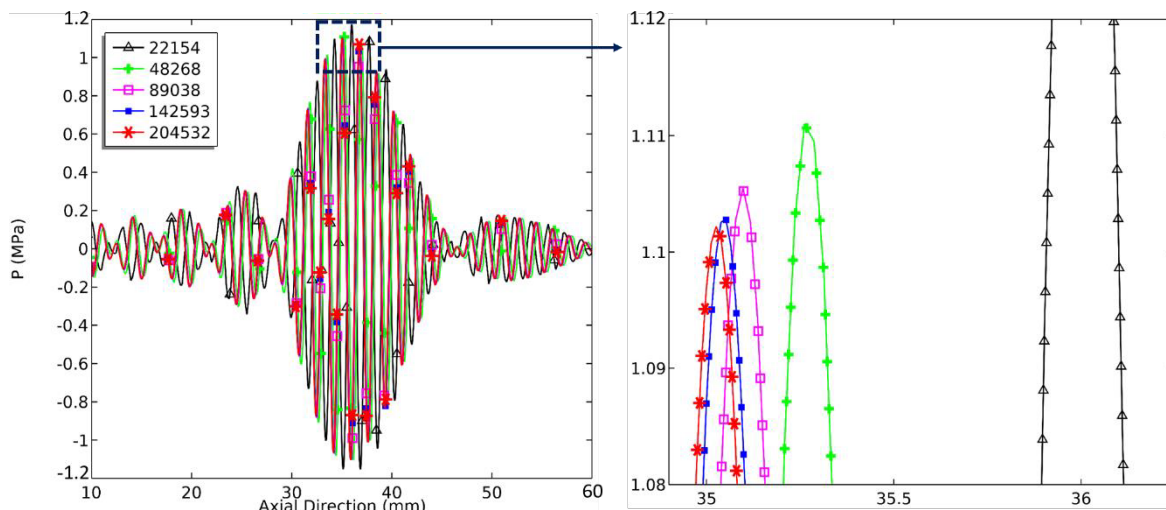
### ۳- روش حل عددی و تولید شبکه‌ی محاسباتی

شبیه‌سازی حاضر مبتنی بر حل معادلات حاکم در چهار حوزه‌ی امواج صوتی، دینامیک میکروحباب، میدان دما و وابستگی نرخ واکنش شیمیایی به دما جهت آسیب حرارتی است. به‌منظور محاسبه‌ی فشار ناشی از امواج مافوق صوت متمرکز شدت‌بالا، از تحلیل پایا در حوزه فرکانس که میدان فشار به دست آمده مستقل از زمان می‌باشد، استفاده شده‌است. از آنجایی که از معادلات خطی هلمهولتز در این مطالعه استفاده شده‌است، می‌توان در

$$p(r, z, 0) = 0 \quad (18)$$

$$T(r, z, 0) = T_b \quad (19)$$

خصوصیات فیزیکی و مقادیر نسبت داده‌شده به کمیت‌های مختلف دخیل در شبیه‌سازی فیزیکی هایفو، انتقال حرارت زیستی و دینامیک میکروحباب به قرار جدول ۱ هستند. در این جدول در ستون توضیحات، شاخص‌های به‌کار گرفته‌شده تبیین شده‌اند.



شکل ۳. تغییرات فشار صوتی بر روی محور تقارن با ۵ اندازه‌ی شبکه‌ی مختلف به‌همراه بزرگ‌نمایی حوزه‌ی کانونی برای مطالعه استقلال از شبکه

Fig. 3. Acoustic pressure variations on the axial direction with 5 different grid sizes and Magnification of the focal domain for the study of grid independence

هم میکروحباب تزریق می‌گردد و هم تغییرات فشار صوتی شدید است، از یک شبکه‌بندی کوچک‌تر نسبت به سایر بخش‌های محیط استفاده شده‌است. از همین روی شبکه‌بندی هندسه به‌وسیله‌ی معیار طول موج مورد بررسی قرار گرفته‌است. فشار هایفو به‌عنوان متغیر مورد بررسی برای استقلال از شبکه انتخاب شده‌است. عناصر<sup>۲</sup> مورد استفاده مثلثی مرتبه‌ی دو هستند. به کمک معادله‌ی (۲۰) طول موج را حساب کرده و با تقسیم آن بر عددی مانند  $n$ ، در هر طول موج  $n$  شبکه وجود خواهد داشت. در شبیه‌سازی حاضر برای ناحیه‌ی نیم‌بیضی از معیار طول موج صوتی در بافت زیستی و برای سایر نواحی از معیار طول موج صوتی در آب استفاده شده‌است [۳۶].

$$\lambda = \frac{c}{f} \quad (20)$$

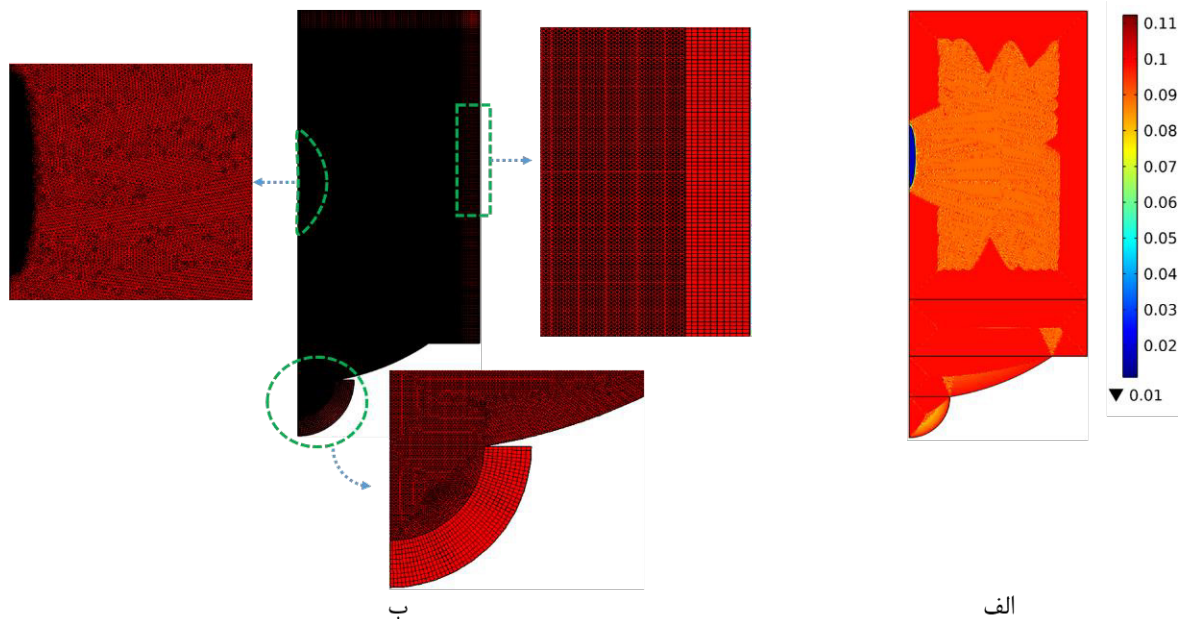
با استفاده از این معیار، شبکه‌بندی مساله در شرایط فرکانس کاری ۱ مگاهرتز با ۵ شبکه‌ی مختلف به اندازه‌ی  $\frac{\lambda}{40}$ ،  $\frac{\lambda}{30}$ ،  $\frac{\lambda}{20}$ ،  $\frac{\lambda}{15}$  و  $\frac{\lambda}{10}$  برای درون ناحیه‌ی کانونی و اندازه‌ی  $\frac{\lambda}{2}$ ،  $\frac{\lambda}{3}$ ،  $\frac{\lambda}{4}$  و  $\frac{\lambda}{5}$  برای سایر نواحی بافت انجام شده و فشار صوتی بر روی محور تقارن در راستای  $z$  به‌عنوان متغیر اصلی در نظر گرفته شده‌است. شکل ۳ تغییرات فشار بر روی محور تقارن را برای این ۵ شبکه‌بندی مختلف نشان می‌دهد. برای بررسی

این مطالعه فرض نمود که فرکانس پاسخ به صورت نوسانی و هم فرکانس با فرکانس تحریک باشد. در ادامه برای بررسی دینامیک میکروحباب نیز، یک کد عددی برای حل معادلات حاکم بر تغییر شعاع میکروحباب و استخراج منابع گرمایی مرتبط با آن در نرم افزار ویژوال استودیو نسخه‌ی ۲۰۱۷ با زبان برنامه‌نویسی فرترن ارائه شده‌است. معادله‌ی دیفرانسیل معمولی مرتبه‌ی دوم کالر-مکس از طریق روش عددی رانگ-کوتا کش-کارپ در این کد حل شده‌است.

در نهایت برای محاسبه‌ی افزایش دمای حاصل از تابش هایفو و نوسانات میکروحباب در محیط بافت زیستی و فرسایش حرارتی ایجادشده، از نرم افزار تجاری کامسول نسخه‌ی ۵/۶ با گام زمانی ۰/۰۲ ثانیه، استفاده شده است. از طریق جفت کردن نتایج دو نرم‌افزار با یک‌دیگر داده‌های هر مرحله با هم مرتبط می‌گردند. شبیه‌سازی حاضر به کمک یک سیستم پردازش گرای.ام. دی رایزن<sup>۱</sup> با مشخصات ۱۶ پردازشگر، ۳۷۰۰ مگاهرتز سرعت پردازش و ۱۶ گیگابایت حافظه‌ی موقت انجام شد.

برای حل دقیق معادلات حاکم بر انتشار هایفو در بافت زیستی، باید ابعاد شبکه‌ی<sup>۲</sup> محاسباتی به قدری کوچک باشند که نفوذ و حرکت موج به خوبی برآورد گردد. برای همین منظور باید یک طول موج صوتی در چند شبکه از فضای محاسباتی تقسیم شود. برای حل دقیق مساله در ناحیه‌ی کانونی که

1 AMD Ryzen  
2 Grid



شکل ۴. شبکه‌بندی مساله‌ی پژوهش حاضر با مجموع ۱۴۲۵۹۳ شبکه (الف) ابعاد شبکه (ب) شبکه‌ی محاسباتی

Fig. 4. Meshing of the present study with a total of 142593 elements (a) Mesh size, (b) Computational grid

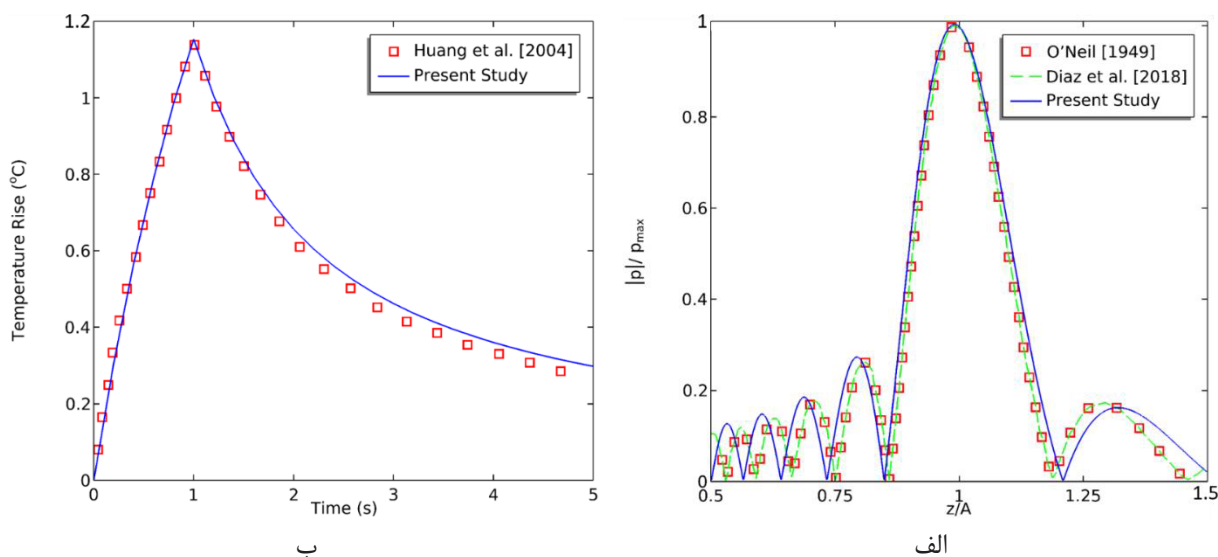
#### ۴- نتایج

##### ۴-۱- اعتبارسنجی میدان هایفو

برای درستی حل عددی روابط مربوط به فیزیک هایفو، روش عددی حاضر به کمک نرم‌افزار کامسول با نتایج تحلیلی حل معادله‌ی انتشار خطی موج توسط اُنیل [۴۸] و نیز پژوهش عددی دیاز و همکاران [۱] مقایسه شده‌است. مدل اُنیل محدود به نواحی نزدیک به مبدل بوده که از انتگرال دوگانه استفاده شده‌است. در شبیه‌سازی عددی دیاز و همکاران [۱] اندازه‌ی بستر آب و بافت زیستی در راستای شعاعی ۴۰ میلی‌متر، ارتفاع بستر آب و بافت زیستی به ترتیب ۴۰ و ۷۰ میلی‌متر، شعاع دهانه‌ی تابش تراگردان صوتی ۳۲ میلی‌متر، فاصله‌ی کانونی آن ۶۲/۶ میلی‌متر و فاقد حفره درون آن است. فرکانس اعمالی تراگردان کروی ۱/۰۶ مگاهرتز و فشار ورودی تراگردان ۰/۵ مگاپاسکال است. شکل ۵ الف مقایسه‌ی توزیع فشار مطلق صوتی بی‌بعد شده دیاز و همکاران [۱] و حل تحلیلی معادله‌ی انتشار خطی موج اُنیل با حل عددی حاضر است که بیان‌گر تطبیق مطلوب نتایج است. اختلاف فاز موجود در نتایج به دلیل تفاوت در روش حل عددی است. چرا که مقاله‌ی مرجع [۱] از روش تفاضل محدود و مطالعه‌ی حاضر بر مبنای

دقیق‌تر موضوع، بزرگ‌نمایی تغییرات فشار در محدوده‌ی کانونی به نمایش درآمده‌است. نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهد که حل مساله با شبکه‌بندی  $\frac{1}{30}$  برای درون ناحیه‌ی کانونی و  $\frac{1}{5}$  برای سایر نواحی بافت با مجموع ۱۴۲۵۹۳ شبکه که در آن اندازه‌ی کوچکترین المان در ناحیه‌ی کانونی ۰/۱۱ میلی‌متر و اندازه‌ی بزرگترین المان در بافت برابر ۰/۱۱۲ میلی‌متر است، بهترین شرایط ممکن را داراست. زیرا نتایج این حالت در مقایسه با حالت پنجم که شبکه‌ی ریزتری دارد، با کمتر از ۰/۰۵ اختلاف، مشابه بوده و نیازی به شبکه‌بندی با ۲۰۴۵۳۲ المان نخواهد بود. نکته‌ی قابل ذکر دیگر آن‌که نواحی‌ای که در فیزیک هایفو شرط مرزی دوردست بر آن‌ها حاکم است، به دلیل عدم وجود تغییرات اساسی فشار، با شبکه‌ی درشت‌تری به صورت غیریکنواخت با ضریب رشد ۱/۱ گسسته شده‌اند. شکل ۴ الف نمایشی از اندازه‌ی المان‌های به‌کار برده شده در شبکه‌بندی هندسه‌ی حاضر پس از استقلال از شبکه و شکل ۴ ب نیز نحوه‌ی گسسته‌سازی آن را برای حل مساله نشان می‌دهد. در این شکل بزرگ‌نمایی محدوده‌ی تراگردان صوتی، درون بافت زیستی، ناحیه‌ی کاملاً تطبیق‌شونده و قسمت تزریق میکروحباب که با شبکه‌ی بسیار ریزتری صورت گرفته‌است، مشخص شده‌اند.





شکل ۵. اعتبارسنجی میدان هایفو (الف) مقایسه‌ی تغییرات فشار مطلق صوتی در پژوهش حاضر با نتایج تحلیلی انتگرال آنیل [۴۸] و شبیه‌سازی عددی دیاز و همکاران [۱]. (ب) مدل محاسباتی برای افزایش دما در نقطه‌ی کانونی به عنوان تابعی از زمان در مقایسه با هوآنگ و همکاران [۱۳].

Fig. 5. Validation of HIFU field (a) The comparison of the normalized pressure profiles of the present study by O'Neil's [48] exact solution and Diaz et al. [1] numerical simulation. (b) Computational model for temperature rise at the focal point as a function of time compared to the results of Huang et al. [13].

میکروحوباب یا همان صوت ثانویه، معادله‌ی (۴) به صورت عددی و به کمک روش کش-کارپ-رانگ-کوتا حل می‌گردد. سپس از طریق معادلات (۱۳) و (۱۴) میزان توان گرمایی مرتبط با نوسان میکروحوباب استخراج می‌گردد. مطابق مقاله‌ی مرجع [۳۲] میزان گرمای ناشی از نوسان میکروحوباب در بافت و گرمای تابش صوتی آن در دامنه‌ی فشار صوتی بیشینه‌ی ۲/۸ مگاپاسکال به دست آمده است. برای اعتبارسنجی کد عددی نوشته شده، ناپایداری میکروحوباب در شعاع‌های اولیه‌ی مختلف از ۰/۱ تا ۵۰ میکرومتر و لزجت ۰/۱ پاسکال در ثانیه بررسی شده است. شکل ۶ مقایسه‌ی نتایج پژوهش حاضر با پژوهش مرجع [۳۲] را نشان می‌دهد. نتایج به طور محسوس نشان می‌دهد که چشمه‌ی گرمایی ناشی از تابش صوتی میکروحوباب، صرف نظر از لزجت محیط، به شعاع اولیه‌ی میکروحوباب بستگی دارد و با افزایش آن، بیشتر می‌شود.

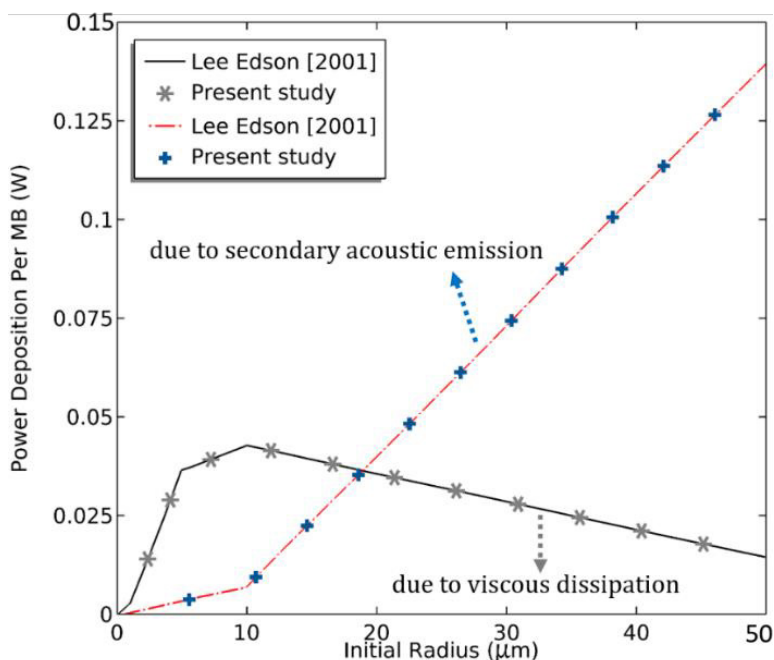
#### ۴-۳- میدان صوتی

به منظور محاسبه‌ی توزیع میدان صوتی تولید شده به وسیله‌ی هایفو، معادله‌ی هلمهولتز (۸) به صورت عددی حل می‌گردد. در پژوهش حاضر سه فرکانس کاری رایج کلینیکی ۱، ۲ و ۳ مگاهرتز در توان‌های مختلف

روش اجزا محدود حل را انجام داده‌اند. در شکل ۵الف،  $z$  راستای طولی و همان مقدار ۶۲/۶ میلی‌متر است.

برای بررسی صحت تعیین گرمای ناشی از هایفو، روش حل عددی مطالعه‌ی حاضر با پژوهش هوآنگ و همکاران [۱۳] مقایسه شده است. هندسه‌ی پژوهش مرجع مشابه هندسه‌ی مطالعه‌ی حاضر بوده و شرایط حاکم بر تراگردان صوتی به گونه‌ای است که فشار هایفو در نقطه‌ی کانونی برابر ۱/۱۱ مگاپاسکال و فرکانس کاری آن ۱ مگاهرتز است. در این مطالعه دستگاه مولد صوتی به مدت ۱ ثانیه روشن و بافت در تماس با هایفو بوده است. سپس دستگاه خاموش شده و ارتباط موج صوتی با بافت زیستی قطع می‌گردد. در واقع گرمایش بافت طی ۱ ثانیه و خنک کاری آن برای ۴ ثانیه مورد بررسی قرار گرفته است. شکل ۵ب نحوه‌ی تغییرات افزایش دما در پژوهش حاضر و هوآنگ و همکاران [۱۳] را نشان می‌دهد که از تطابق کامل با بیشینه‌ی خطای کمتر از ۰/۱ درصدی حکایت دارد.

۴-۲- اعتبارسنجی کد عددی محاسبه‌ی گرمای ناشی از نوسان میکروحوباب جهت بررسی صحت محاسبه‌ی گرمای ناشی از ارتعاش دیواره‌ی میکروحوباب در محیط لزج و نیز تعیین گرمای ناشی از تابش صوتی



شکل ۶. مقایسه‌ی چشمه‌ی گرمایی ناشی از نوسان میکروحباب در معرض میدان صوتی با فرکانس ۱ مگاهرتز و فشار کانونی ۲/۸ مگاپاسکال به عنوان تابعی از شعاع اولیه‌ی میکروحباب و لزجت بافت با نتایج مرجع [۳۲].

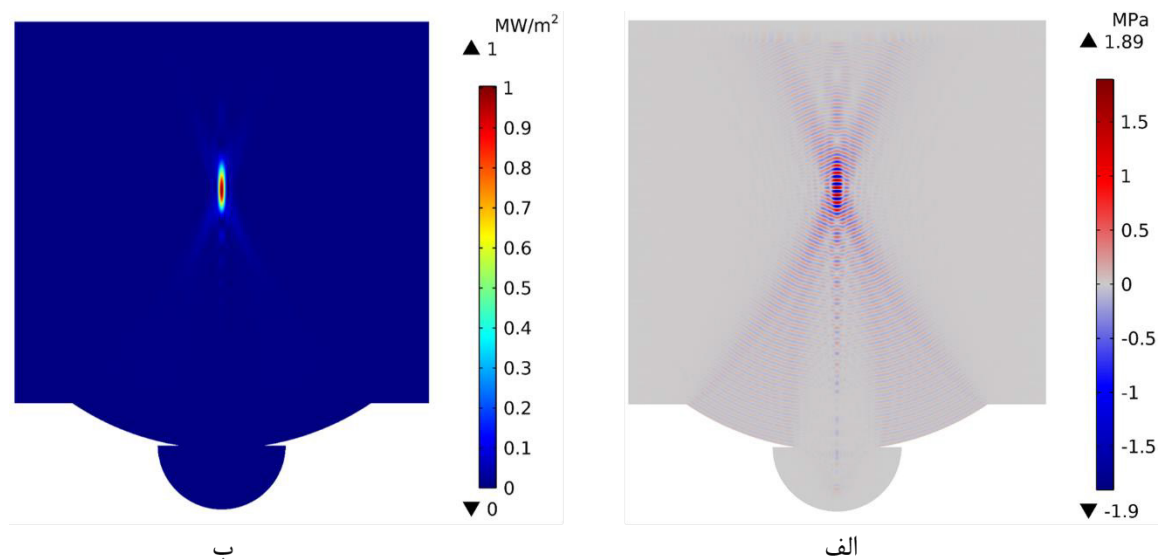
**Fig. 6. Comparison of the simulated heat source by a single microbubble when exposed to 1 MHz HIFU at 2.8 MPa focal pressure amplitude as a function of microbubble initial radius and tissue viscosity with the results of ref. [32].**

کار می‌کند. همچنین این شدت صوتی  $10/0.3$  برابر بیشینه شدت تولید شده توسط تراگردان با توان ۱ وات در همان فرکانس مذکور است. براساس داده‌های جدول ۲ در توان ثابت تراگردان صوتی، با افزایش فرکانس نیز فشار و شدت هایفو افزایش می‌یابد. علت این امر کاهش فاصله‌ی دو قله‌ی متوالی موج است که با افزایش فرکانس کاهش می‌یابد. به‌طور مثال بیشینه‌ی فشار هایفوی ایجاد شده در توان ثابت ۱۰ وات توسط تراگردان با فرکانس ۳ مگاهرتز،  $51/12$  درصد بیشتر از تراگردان با فرکانس ۲ مگاهرتز است. همچنین این فشار  $2/98$  برابر فشار ایجاد شده به‌وسیله‌ی تراگردان با فرکانس ۱ مگاهرتز در همان توان مشابه می‌باشد.

#### ۴-۴- میدان دما

در این بخش جهت محاسبه‌ی میدان دما، با در نظر گرفتن پدیده‌ی خون‌باری، سوخت‌وساز بافت، تزریق میکروحباب و تابش هایفو معادله‌ی انتقال حرارت زیستی پنس مطابق رابطه‌ی (۱۱) حل می‌گردد. مقدار حرارت جذب شده ناشی از انتشار هایفو طبق معادله‌ی (۱۲) محاسبه و به‌عنوان پارامتر چشمه در معادله‌ی (۱۱) قرار می‌گیرد. برای محاسبه‌ی توان گرمایی ناشی

کاری ۱، ۵ و ۱۰ وات مورد بررسی قرار گرفته‌است [۳۵ و ۳۶]. شکل ۷الف و ب به‌ترتیب میدان فشار هایفو و شدت صوتی را درون دامنه‌ی حل برای فرکانس اعمالی ۱ مگاهرتز و توان ۵ وات نشان می‌دهد. همان‌طور که انتظار می‌رفت امواج هایفو در ناحیه‌ی هدف متمرکز شده و بیشینه‌ی فشار صوتی در ناحیه‌ی کانونی رخ داده‌است. مطابق با نتایج به‌دست‌آمده در شکل ۹الف تراگردان تحت شرایط کاری مذکور، بیشینه فشار  $1/89$  مگاپاسکال را در ناحیه‌ی کانونی ایجاد می‌کند. همچنین شدت صوتی توزیع شده در بافت نشان می‌دهد که تجمع انرژی صوتی در ناحیه‌ی کانونی است و به سایر قسمت‌های سالم بافت اعمال نمی‌شود. بیشینه شدت صوتی در نقطه‌ی کانونی برابر ۱ مگاوات بر متر مربع است که در شکل ۹ب مشخص شده‌است. در ادامه جهت بررسی اثر شرایط کاری مختلف تراگردان بر بیشینه فشار و شدت صوتی، نتایج مربوط به آن در سایر فرکانس‌ها و توان‌ها مطابق جدول ۲ لیست شده‌اند. نتایج نشان می‌دهد که در یک فرکانس ثابت، با افزایش توان، بیشینه‌ی فشار و شدت هایفو نیز افزایش می‌یابد. به‌عنوان نمونه بیشینه‌ی شدت هایفو در فرکانس ثابت ۳ مگاهرتز زمانی که توان تراگردان ۱۰ وات است، دو برابر حالتی است که تراگردان با توان ۵ وات



شکل ۷. توزیع میدان صوتی در حالتی که تراگردان در شرایط کاری ۱ مگاهرتز و ۵ وات تنظیم شده است. (الف) توزیع فشار هایفو در بافت زیستی (ب) توزیع شدت هایفو در بافت زیستی.

Fig. 7. Acoustic field distribution in the case where the transducer is set at 1 MHz and 5 W operating conditions. (a) HIFU pressure distribution in biological tissue (b) HIFU intensity distribution in biological tissue.

### جدول ۲. بیشینه‌ی فشار و شدت هایفو در فرکانس و توان کاری مختلف

Table 2. The maximum pressure and intensity of HIFU in different working frequency and power

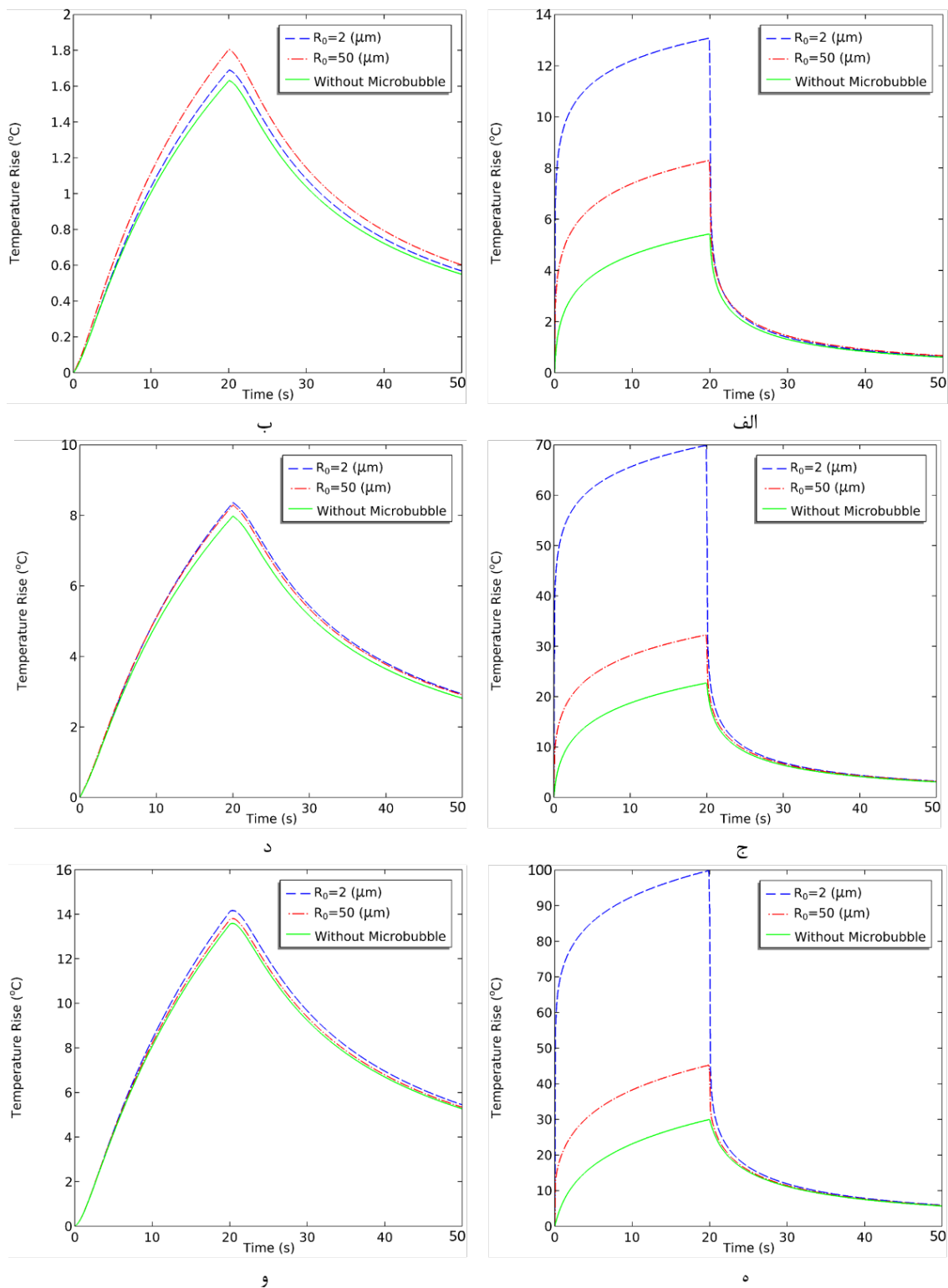
فرکانس ۳ مگاهرتز		فرکانس ۲ مگاهرتز		فرکانس ۱ مگاهرتز		توان (وات)
$I$ ( $MW \cdot m^{-2}$ )	$ p_{max} $ (MPa)	$I$ ( $MW \cdot m^{-2}$ )	$ p_{max} $ (MPa)	$I$ ( $MW \cdot m^{-2}$ )	$ p_{max} $ (MPa)	
۱/۷۸	۲/۵۴	۰/۷۹	۱/۶۸	۰/۲۰	۰/۸۵	۱
۸/۹۳	۵/۶۸	۳/۹۷	۳/۷۶	۱/۰۰	۱/۹۰	۵
۱۷/۸۶	۸/۰۴	۷/۹۵	۵/۳۲	۲/۰۱	۲/۶۹	۱۰

[۵۰] حل می‌گردند تا همه‌ی جوانب دمایی در بافت مشخص گردد. شکل ۸ افزایش دمای بافت زیستی را در حالت‌های مختلف بدون میکروحباب و در حضور میکروحباب با شعاع‌های اولیه‌ی متفاوت نشان می‌دهد. جهت بررسی افزایش دمای ایجادشده ناشی از تابش هایفو و نوسان میکروحباب، نتایج دو نقطه‌ی کانونی و نقطه‌ی  $\beta$  که ۱/۵ میلی‌متر در راستای شعاعی با نقطه‌ی کانونی فاصله دارد، در شرایط کاری مختلف گزارش شده‌اند.

شکل ۸ الف و ب مربوط به شرایط کاری ۱ وات و ۳ مگاهرتز است. مطابق جدول ۲ تحت چنین شرایطی، بیشینه فشار صوتی در نقطه‌ی کانونی به ۲/۵۴ مگاپاسکال می‌رسد. تحت چنین دامنه‌ی فشاری، میکروحباب شروع

از تزریق میکروحباب، ابتدا رابطه‌ی (۹) حل و پس از تعیین مقادیر مربوط به شعاع، سرعت و شتاب دیواره‌ی میکروحباب، از طریق معادلات (۱۳) و (۱۴) گرمای ناشی از لزجت و تابش صوتی میکروحباب به دست آمده و به عنوان ترم چشمه‌ی حرارتی در معادله‌ی انتقال حرارت زیستی پهنس اضافه می‌گردد. در این مطالعه از دو شعاع اولیه‌ی متفاوت ۲ و ۵۰ میکرومتر استفاده شده است تا تأثیر اندازه‌ی اولیه‌ی میکروحباب بر گرمای استخراج شده بررسی گردد.

به منظور مطالعه‌ی انتقال حرارت در بافت براساس عمل کرد کلینیکی، امواج هایفو به مدت ۲۰ ثانیه [۴۹] بر بافت تابیده می‌شود و بعد از آن قطع می‌گردد. معادلات حاکم بر انتقال حرارت زیستی برای مدت زمان ۵۰ ثانیه



شکل ۸. افزایش دمای بافت زیستی نسبت به زمان برای  $20$  ثانیه تابش و  $30$  ثانیه فرایند خنک کاری. سمت راست نقطه‌ی کانونی و سمت چپ نقطه‌ی  $\beta$  در شرایط کاری (الف) و (ب)  $1$  وات و  $3$  مگاهرتز، (ج) و (د)  $5$  وات و  $2$  مگاهرتز و (ه) و (و)  $10$  وات و  $1$  مگاهرتز.

Fig. 8. Temperature increase of biological tissue with respect to time for 20 seconds of irradiation and 30 seconds of the cooling process. The right side is the focal point, and the left side is the  $\beta$  point in working conditions (a) and (b) 1 W and 3 MHz, (c) and (d) 5 W and 2 MHz and (e) and (f) 10 W and 1 MHz.

باشد که میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۵۰ میکرومتر تزریق می‌گردد. شکل ۸ نشان می‌دهد که با اعمال توان ۱۰ وات و فرکانس ۱ مگاهرتز، اختلاف بیشینه دمای نقطه‌ی کانونی زمانی که میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۲ میکرومتر تزریق می‌شود، ۵۴/۶۳ درجه‌ی سانتی‌گراد بیشتر از حالتی است که میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۵۰ میکرومتر تزریق می‌شود. علت این امر آنست که گرمای ناشی از لزجت برخلاف گرمای ناشی از تابش صوتی ماهیت نقطه‌ای دارد. در این حالت گرمای ناشی از لزجت برای میکروحباب ۲ میکرومتری ۲/۴۱ برابر میکروحباب ۵۰ میکرومتری است. دمای نقطه‌ی کانونی بدون در نظر گرفتن فعالیت میکروحباب، ۲۹/۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد است که ۳/۳۳ برابر کمتر از شرایط تزریق میکروحباب با شعاع ۲ میکرومتر است. شکل ۸و نیز افزایش دمای نقطه‌ی  $\beta$  را بیان می‌کند که در هر سه حالت مقادیر نزدیک به یک‌دیگر هستند. نتیجه‌ی بسیار مهمی که از مجموعه‌ی شبیه‌سازی‌های صورت‌گرفته می‌توان استنباط کرد اینست که تزریق میکروحباب به‌طور محسوسی دمای ناحیه‌ی تزریق را افزایش می‌دهد. اما بخشی از بافت که از محل تزریق فاصله دارند، دمای آن متأثر از نوسان میکروحباب نبوده و تنها ناشی از تابش هایفو افزایش دما دارد.

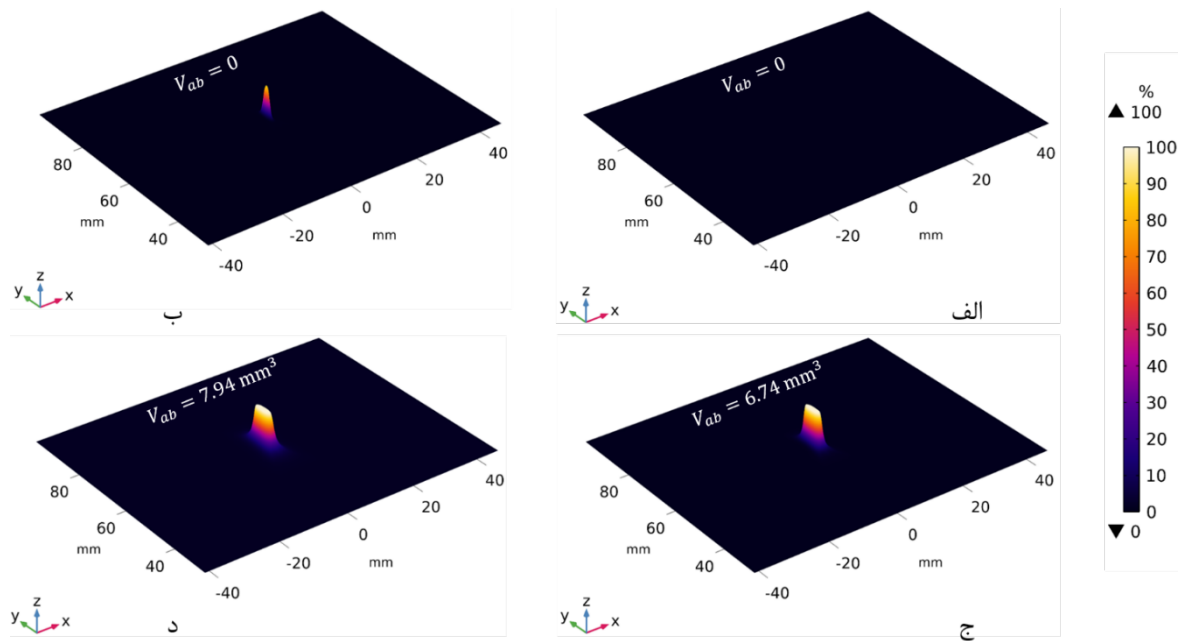
#### ۴-۵- فرسایش حرارتی

هدف مطالعه‌ی حاضر افزایش حجم فرسایش حرارتی بافت به‌وسیله‌ی تعامل امواج هایفو با میکروحباب است. در همین راستا به‌منظور تحلیل بافت‌مردگی، کمیت‌های  $t^*$  و  $V_{ab}$  تعریف می‌گردند.  $t^*$  شروع زمانی است که بافت برای اولین لحظه بخشی از آن به‌طور کامل دچار واکنش شیمیایی برگشت‌ناپذیر می‌شود. معیار این استدلال،  $\theta_d$  یا همان کسر بافت آسیب‌دیده است. زمانی که  $\theta_d$  ناحیه‌ای از بافت برابر ۱ باشد، به این معنی است که بافت به‌طور کامل و ۱۰۰٪ دچار بافت‌مردگی شده‌است.  $V_{ab}$  نیز شاخص حجم بافت آسیب‌دیده‌است. هم‌چنین حجم بافت آسیب‌دیده در زمان نهایی استخراج شده‌است تا تأثیر سازوکارهای مختلف انتقال حرارت به روشنی آشکار گردد. به‌همین منظور زمان تابش هایفو بر بافت زیستی ۲۰ ثانیه [۷] و ۳۰ ثانیه‌ی بعدی به‌جهت کنترل بافت بیمار مورد ارزیابی قرار گرفته‌است تا مجموعاً مدت زمان شبیه‌سازی ۵۰ ثانیه باشد.

شکل ۹ نتایج حاصل از حل معادلات (۱۵) و (۱۶) را برای حالت بدون میکروحباب در شرایط کاری فرکانس ۲ مگاهرتز و ۱۰ وات در زمان‌های مختلف نشان می‌دهد. متغیر مورد نظر در کانتور شکل ۱۱ کسر مقدار بافت آسیب‌دیده است که کمیتی بی بعد است. بر این اساس شکل ۹الف بیان

به نوسان کرده و از طریق دو سازوکار انتقال حرارت ناشی از لزجت و تابش صوتی میکروحباب باعث افزایش دمای بافت می‌گردد. برای میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۲ میکرومتر اندازه‌ی توان گرمایی ناشی از لزجت برابر ۲/۳۶ میلی‌وات و توان گرمایی ناشی از تابش صوتی برابر ۰/۱۰ میلی‌وات است. در حالی که تحت شرایط کاری مشابه، برای میکروحبابی با شعاع اولیه‌ی ۵۰ میکرومتر، توان گرمایی ناشی از لزجت و تابش صوتی میکروحباب به‌ترتیب برابر ۰/۸۰ میلی‌وات و ۱۱۰ میلی‌وات است. همان‌طور که در شکل ۸الف مشخص است، دمای بافت زیستی در نقطه‌ی کانونی با تزریق میکروحبابی با شعاع اولیه‌ی ۲ میکرومتر به ۱۳/۰۶ درجه‌ی سانتی‌گراد می‌رسد. این در حالی است که نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهد که در صورت تزریق میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۵۰ میکرومتر، دمای این نقطه ۸/۲۸ درجه‌ی سانتی‌گراد خواهد بود. هم‌چنین برای شرایطی که میکروحبابی تزریق نشده‌است، این دما برابر ۵/۴۲ درجه‌ی سانتی‌گراد است. با توجه به ماهیت و ابعاد میکروحباب، به‌منظور بررسی تأثیر فعالیت میکروحباب در سایر نواحی بافت، مطابق شکل ۸ب دمای نقطه‌ی  $\beta$  نیز مورد بررسی قرار گرفته‌است. یافته‌ها نشان می‌دهد که اگرچه دمای نقطه‌ی کانونی در حالت تزریق میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۲ میکرومتر بیشتر است، اما با توجه به معادله‌ی (۱۴) و اندازه‌ی بزرگتر گرمای ناشی از تابش صوتی میکروحباب و ماهیت فاصله‌ای آن، دمای نقطه‌ی  $\beta$  با حضور میکروحباب به شعاع اولیه‌ی ۵۰ میکرومتر، ۰/۱۲ بیشتر از حالت ۲ میکرومتر و ۰/۱۷ بیشتر از حالت بدون میکروحباب است.

با تغییر شرایط کاری تراگردان صوتی به ۵ وات و ۲ مگاهرتز، بیشینه فشار حاصل‌شده ۳/۷۶ مگاپاسکال خواهد بود. این فشار صوتی باعث ایجاد توان گرمایی لزجی و تابشی به‌ترتیب ۱۵/۲ میلی‌وات و ۲/۸۵ میلی‌وات برای میکروحبابی با شعاع اولیه‌ی ۲ میکرومتر می‌شود. میکروحبابی با شعاع اولیه‌ی ۵۰ میکرومتر نیز توان گرمایی لزجی و تابشی به‌ترتیب ۲/۹۶ میلی‌وات و ۱۷۰ میلی‌وات تولید می‌کند. طبق شکل ۸ج دمای نقطه‌ی کانونی در حالت تزریق حباب با شعاع اولیه‌ی ۲ میکرومتر ۲/۱۶ برابر بیشتر از نمونه‌ای با تزریق میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۵۰ میکرومتر و ۳/۰۸ برابر بیشتر از حالت بدون میکروحباب است. شکل ۸د نیز افزایش دمای نقطه‌ی  $\beta$  را برای شرایط کاری مذکور نشان می‌دهد. همان‌طور که مشخص است با افزایش فاصله از نقطه‌ی تزریق میکروحباب، توزیع دمای هر سه حالت با اختلاف دمای کمتر از ۰/۳ درجه‌ی سانتی‌گراد مشابه یک‌دیگرند. قابل ذکر است که بر اساس انتقال حرارت هدایتی، افزایش دمای ناشی از نوسان میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۲ میکرومتر باعث می‌شود تا دمای نقطه‌ی  $\beta$  بیشتر از حالتی



شکل ۹. کانتور آسیب دمایی در ناحیه‌ی تزریق میکرو حباب در فرکانس و توان اعمالی ۲ مگاهرتز و ۱۰ وات در زمان‌های مختلف (الف)  $t = 0$  s، (ب)  $t = 5$  s، (ج)  $t = 20$  s، (د)  $t = 50$  s.

Fig. 9. The temperature damage contour in the microbubble injection area at the applied frequency and power of 2 MHz and 10 W at different times (a)  $t = 0$  s, (b)  $t = 5$  s, (c)  $t = 20$  s, and (d)  $t = 50$  s.

ثانیه گزارش شده‌است. به نحوی که ۲۰ ثانیه مربوط به تابش هایفو و ۳۰ ثانیه فرایند خنک‌سازی بافت است. نتایج جدول ۳ که مربوط به حالت بدون تزریق میکرو حباب است، بیان می‌دارد که در فرکانس‌های ۱ و ۲ مگاهرتزی، تحت توان‌های ۱ و ۵ وات، در مدت زمان تابش ۲۰ ثانیه، امکان بافت‌مردگی کامل وجود ندارد. این در حالیست که در شرایط اعمالی ۳ مگاهرتز و توان ۵ وات آسیب حرارتی در حجم بسیار کوچکی به‌وقوع می‌پیوندد. همان‌طور که مشخص است افزایش توان کاری به ۱۰ وات باعث افزایش حجم ناحیه‌ی فرسایش‌یافته می‌شود. به‌گونه‌ای که این حجم در فرکانس‌های ۱، ۲ و ۳ مگاهرتز به‌ترتیب برابر ۲/۳۵، ۷/۹۴ و ۹/۸۳ میلی‌متر مکعب است. یکی دیگر از نتایج این جدول اینست که زمان شروع آسیب حرارتی کامل ناحیه‌ی تومور در شرایط کاری ۳ مگاهرتز و توان ۱۰ وات ۴۴/۵۷ درصد زودتر از شرایط کاری ۲ مگاهرتز و ۱۰ وات اتفاق می‌افتد.

جدول ۴ مربوط به فرسایش حرارتی در حضور تزریق میکرو حباب با شعاع اولیه‌ی ۲ میکرومتر است. این جدول نشان می‌دهد که برخلاف حالت بدون میکرو حباب، امکان وقوع بافت‌مردگی در ناحیه‌ی تزریق شده تحت اثرات گرمایی نوسان میکرو حباب در شرایط کاری ۱ و ۲ مگاهرتز در توان ۵ وات نیز وجود دارد. بر اساس این جدول، در شرایط اعمالی ۱،

می‌دارد که ۱ ثانیه پس از تابش هایفو هیچ حجمی از بافت دچار فرسایش حرارتی نشده‌است. شکل ۹ب نیز ۵ ثانیه بعد از تابش هایفو را نشان می‌دهد که میزان بافت‌مردگی برابر صفر است. اما با افزایش زمان تابش بخشی از بافت دچار واکنش برگشت‌ناپذیر می‌گردد. همان‌طور که در شکل ۹ج مشاهده می‌شود، با ۲۰ ثانیه تابش هایفو، حجم بافت‌مردگی ایجاد شده به ۶/۷۴ میلی‌متر مکعب می‌رسد. در این زمان تابش هایفو بر بافت قطع شده و انتقال حرارت تا زمان ۵۰ ثانیه مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. نتیجه موبد این مطلب است که اگرچه بعد از ۲۰ ثانیه تابش هایفو قطع می‌گردد، اما با گذر زمان از ۲۰ به ۵۰ ثانیه، بر اساس سازوکارهای انتقال حرارتی هدایت، حجم ناحیه‌ی سوختگی بیشتر شده و به ۷/۹۴ میلی‌متر مکعب می‌رسد که در شکل ۹د مشخص شده‌است.

به‌منظور مطالعه‌ی تأثیر توان و فرکانس اعمالی تراگردان صوتی و نیز نوسان میکرو حباب بر فرسایش حرارتی بافت، مجموعه‌ای از شبیه‌سازی‌ها صورت گرفته‌است که نتایج آن برای سه حالت مختلف بدون میکرو حباب، تزریق میکرو حباب با شعاع اولیه‌ی ۲ و ۵۰ میکرومتر مطابق جداول ۳ الی ۵ فهرست شده‌اند. در این جدول میزان حجم ناحیه‌ی بافت‌مردگی در زمان ۵۰



جدول ۳. میزان بافت‌مردگی حاصل از چشمه‌ی گرمایی هایفو بدون تزریق میکروحباب

Table 3. The amount of ablated tissue resulting from HIFU thermal source without microbubble injection

$V_{ab}$ (mm <sup>۳</sup> )	$t^*$ (s)	$\theta_d$ (%)	$P_t$ (W)	$f$ (MHz)
-	-	<۱۰۰	۱	
-	-	<۱۰۰	۵	۱
۲/۳۵	۱۶/۳۷	۱۰۰	۱۰	
-	-	<۱۰۰	۱	
-	-	<۱۰۰	۵	۲
۷/۹۴	۶/۱۷	۱۰۰	۱۰	
-	-	<۱۰۰	۱	
۰/۰۴	۱۸/۰۷	۱۰۰	۵	۳
۹/۸۳	۳/۴۲	۱۰۰	۱۰	

جدول ۴. میزان بافت‌مردگی حاصل از چشمه‌ی گرمایی هایفو با تزریق میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۲ میکرومتر

Table 4. The amount of ablated tissue resulting from HIFU thermal source by microbubble injection with an initial radius of 2  $\mu$ m

$V_{ab}$ (mm <sup>۳</sup> )	$t^*$ (s)	$\theta_d$ (%)	$P_t$ (W)	$f$ (MHz)
-	-	<۱۰۰	۱	
۰/۰۰۸	۹/۸۸	۱۰۰	۵	۱
۴/۶۱	۰/۳۶	۱۰۰	۱۰	
-	-	<۱۰۰	۱	
۰/۲۵	۱/۲۹	۱۰۰	۵	۲
۱۱/۰۰	۰/۰۵	۱۰۰	۱۰	
-	-	<۱۰۰	۱	
۰/۶۱	۰/۳۶	۱۰۰	۵	۳
۱۳/۶۲	۰/۱۵	۱۰۰	۱۰	

میکرومتر، امکان وقوع بافت‌مردگی در ناحیه‌ی تومور تحت اثرات گرمایی پدیده‌ی حباب‌زایی در شرایط کاری ۲ مگاهرتز در توان ۵ وات وجود دارد. بر اساس این جدول، حجم بافت آسیب‌دیده در شرایط کاری ۳ مگاهرتز و ۱۰ وات برابر ۱۳/۴۹ درصد است که ۰/۹۶ درصد کمتر از حالت وجود میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۲ میکرومتر و ۳۷/۲۳ درصد بیشتر از حالت بدون میکروحباب است. همچنین براساس جدول ۵ زمان شروع فرایند واکنش شیمیایی تخریب بافت زیستی در این حالت دیرتر از حالت ۲ میکرومتری است.

۲ و ۳ مگاهرتز و ۱۰ وات، چشمه‌های گرمایی ناشی از لزجت و تابش صوتی ثانویه، باعث افزایش حجم بافت‌مردگی در ناحیه‌ی تومور به‌ترتیب ۹۶/۱۷، ۳۸/۵۳ و ۳۸/۵۵ درصد بیشتر از حالت بدون تزریق میکروحباب شده‌است. همچنین زمان آغاز آسیب حرارتی در حالت با میکروحباب به‌طرز قابل محسوسی نسبت به حالت بدون حباب کاهش داشته‌است و ناحیه‌ی کانونی زودتر دچار آسیب شده‌است. جدول ۵ نیز نتایج فرسایش حرارتی در حضور میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۵۰ میکرومتر را دربر دارد. نتایج این جدول بیان می‌کند که مشابه حالت تزریق میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۲

جدول ۵. میزان بافت‌مردگی حاصل از چشمه‌ی گرمایی هایفو با تزریق میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۵۰ میکرومتر

Table 5. The amount of ablated tissue resulting from HIFU thermal source by microbubble injection with an initial radius of 50  $\mu\text{m}$

$V_{ab}$ ( $\text{mm}^3$ )	$t^*$ (s)	$\theta_d$ (%)	$P_t$ (W)	$f$ (MHz)
-	-	<100	۱	
-	-	<100	۵	۱
۳/۱۱	۸/۴۸	۱۰۰	۱۰	
-	-	<100	۱	
۰/۰۰۸	۱۶/۲۸	۱۰۰	۵	۲
۹/۴۱	۲/۸۶	۱۰۰	۱۰	
-	-	<100	۱	
۰/۲۵	۸/۲۰	۱۰۰	۵	۳
۱۳/۴۹	۱/۲۴	۱۰۰	۱۰	

## ۵- نتیجه‌گیری

در این پژوهش به‌منظور مطالعه‌ی افزایش دمای حاصل از برهم‌کنش میدان صوتی با ماده‌ی حاجب لوویست در ناحیه‌ی کانونی، اثرات گرمایی نوسانات دیواره‌ی میکروحباب تحت تأثیر انتشار خطی امواج مافوق صوت در شیوه‌ی درمانی هایفو مورد بررسی قرار گرفته‌است. برای حل معادلات حاکم بر انتقال حرارت، معادله‌ی انتقال حرارت زیستی پنس به‌کار گرفته شد که در آن تأثیر شبکه‌ی خون‌یاری بافت و سوخت‌وساز آن لحاظ و چشمه‌های گرمایی ناشی از هایفو، نوسان میکروحباب در محیط لزج و تابش صوتی ثانویه میکروحباب به معادله‌ی پنس اضافه گردید. در نهایت به‌عنوان یک نتیجه از شبیه‌سازی انجام‌شده، به‌کمک معادله‌ی آرنیوس میزان بافت‌مردگی ایجادشده در بافت مورد ارزیابی قرار گرفته‌است.

با تزریق میکروحباب و نوسان آن تحت تأثیر میدان فشار هایفو، افزایش فرکانس و توان اعمالی باعث افزایش مقدار منابع گرمایی ناشی از لزجت و تابش صوتی حباب می‌شود. هنگامی که میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۵۰ میکرومتر تزریق می‌گردد، توان گرمایی ناشی از لزجت و تابش صوتی میکروحباب با تغییر دامنه‌ی فشار از ۲/۵۴ مگاپاسکال به ۸/۰۴ مگاپاسکال، به‌ترتیب ۱۰/۰۳ و ۷/۸۱ برابر می‌گردد. این شبیه‌سازی نشان داد که توان گرمایی ناشی از تابش صوتی میکروحباب، به‌طور مستقیم به شعاع اولیه‌ی حباب بستگی دارد. به‌گونه‌ای که در دامنه‌ی فشار ۵/۳۲ مگاپاسکال، مقدار توان گرمایی ناشی از تابش صوتی میکروحباب، برای میکروحبابی با شعاع

اولیه‌ی ۵۰ میکرومتر ۱۹/۸۷ برابر حبابی با شعاع اولیه‌ی ۲ میکرومتر است. تأثیر تزریق میکروحباب در افزایش دمای بافت زیستی به‌طرز چشم‌گیری محسوس است. در دامنه‌ی فشار ۳/۷۶ مگاپاسکال، دمای بافت در نقطه‌ی کانونی، برای حالتی که تزریق میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۲ میکرومتر رخ می‌دهد، به ۱۰۶/۴۹ درجه‌ی سانتی‌گراد می‌رسد. در صورتی که میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۵۰ میکرومتر تزریق گردد، دمای بافت را به ۶۸/۸۵ درجه‌ی سانتی‌گراد می‌رساند. این در حالی است که در شرایط مشابه بدون تزریق میکروحباب، دمای بافت در این نقطه ۵۹/۲۷ درجه‌ی سانتی‌گراد است. در نهایت به‌وسیله‌ی مدل آرنیوس حجمی از بافت که دچار آسیب حرارتی و بافت‌مردگی شدند، مشخص شده‌است. بر همین اساس، ۱۳/۶۲ میلی‌متر مکعب از حجم بافت، طی تابش ۲۰ ثانیه‌ای هایفو خنک‌سازی ۳۰ ثانیه‌ای در شرایط کاری فرکانس ۳ مگاهرتز و توان ۱۰ وات ضمن وجود چشمه‌های گرمایی ناشی از حضور میکروحباب با شعاع اولیه‌ی ۲ میکرومتر دچار بافت‌مردگی شده‌است. این مقدار برای وجود میکروحبابی با شعاع اولیه‌ی ۵۰ میکرومتر برابر ۱۳/۴۹ میلی‌متر مکعب و برای شرایط بدون حضور میکروحباب برابر ۹/۸۳ میلی‌متر مکعب است. همچنین مشخص شد که وجود میکروحباب عاملی در تسریع شروع زمان بافت‌مردگی است. به‌طور کلی افزایش توان کاری، افزایش زمان تابش هایفو و وجود پدیده‌ی تزریق میکروحباب به‌عنوان سه عامل اصلی در بافت‌مردگی ناحیه‌ی کانونی هستند.

- vessels, *Physics in Medicine & Biology*, 52(12) (2007) 3493.
- [11] M. Marinova, M. Rauch, M. Mücke, R. Rolke, M.A. Gonzalez-Carmona, J. Henseler, H. Cuhls, L. Radbruch, C.P. Strassburg, L. Zhang, High-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic carcinoma: evaluation of feasibility, reduction of tumour volume and pain intensity, *European radiology*, 26(11) (2016) 4047-4056.
- [12] J.E. Kennedy, High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours, *Nature reviews cancer*, 5(4) (2005) 321-327.
- [13] J. Huang, R.G. Holt, R.O. Cleveland, R.A. Roy, Experimental validation of a tractable numerical model for focused ultrasound heating in flow-through tissue phantoms, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 116(4) (2004) 2451-2458.
- [14] M. Sadeghi-Goughari, S. Jeon, H.-J. Kwon, Enhancing thermal effect of focused ultrasound therapy using gold nanoparticles, *IEEE Transactions on NanoBioscience*, 18(4) (2019) 661-668.
- [15] J.-J. Li, G.-L. Xu, M.-F. Gu, G.-Y. Luo, Z. Rong, P.-H. Wu, J.-C. Xia, Complications of high intensity focused ultrasound in patients with recurrent and metastatic abdominal tumors, *World journal of gastroenterology: WJG*, 13(19) (2007) 2747.
- [16] H. Furusawa, K. Namba, S. Thomsen, F. Akiyama, A. Bendet, C. Tanaka, Y. Yasuda, H. Nakahara, Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: reliability and effectiveness, *Journal of the American College of Surgeons*, 203(1) (2006) 54-63.
- [17] S.B. Devarakonda, M.R. Myers, M. Lanier, C. Dumoulin, R.K. Banerjee, Assessment of gold nanoparticle-mediated-enhanced hyperthermia using MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation procedure, *Nano letters*, 17(4) (2017) 2532-2538.
- [18] K. Kaczmarek, T. Hornowski, M. Kubovcikova, M. Timko, M. Koralewski, A. Józefczak, Heating Induced by Therapeutic Ultrasound in the Presence of Magnetic Nanoparticles, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10 (2018).
- [1] M.A. Diaz, M.A. Solovchuk, T.W. Sheu, A conservative numerical scheme for modeling nonlinear acoustic propagation in thermoviscous homogeneous media, *Journal of Computational Physics*, 363 (2018) 200-230.
- [2] W.Y. Tey, H. Alehossein, Z. Qin, K.M. Lee, H.S. Kang, K.Q. Lee, On stability of time marching in numerical solutions of rayleigh-plesset equation for ultrasonic cavitation, in: *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, IOP Publishing, 2020, pp. 012117.
- [3] T.J. Mason, Developments in ultrasound—non-medical, *Progress in biophysics and molecular biology*, 93(1-3) (2007) 166-175.
- [4] in: I.A.R.C, World Health Organization, <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype>, 2021.
- [5] S. Vaezy, M. Andrew, P. Kaczkowski, L. Crum, Image-guided acoustic therapy, *Annual review of biomedical engineering*, 3(1) (2001) 375-390.
- [6] S. Chatillon, R. Loyet, L. Brunel, F. Chavrier, N. Guillen, S. Le Berre, Applications of intensive HIFU simulation based on surrogate models using the CIVA HealthCare platform, in: *Journal of Physics: Conference Series*, IOP Publishing, 2021, pp. 012007.
- [7] Z. Izadifar, Z. Izadifar, D. Chapman, P. Babyn, An introduction to high intensity focused ultrasound: systematic review on principles, devices, and clinical applications, *Journal of clinical medicine*, 9(2) (2020) 460.
- [8] G.t. Haar, *Physics today*, ACOUSTIC SURGERY, 54, no. 12 (2001) 29-34.
- [9] E.A. Stewart, W.M. Gedroyc, C.M. Tempany, B.J. Quade, Y. Inbar, T. Ehrenstein, A. Shushan, J.T. Hindley, R.D. Goldin, M. David, Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique, *American journal of obstetrics and gynecology*, 189(1) (2003) 48-54.
- [10] P. Hariharan, M.R. Myers, R.K. Banerjee, HIFU procedures at moderate intensities—effect of large blood

- tissue properties on temperature elevation and lesions during HIFU scanning therapy: Numerical simulation, *Chinese Physics B*, 29(3) (2020) 034305.
- [30] C.H. Farny, R.G. Holt, R.A. Roy, The correlation between bubble-enhanced HIFU heating and cavitation power, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 57(1) (2009) 175-184.
- [31] C. Coussios, C. Farny, G. Ter Haar, R. Roy, Role of acoustic cavitation in the delivery and monitoring of cancer treatment by high-intensity focused ultrasound (HIFU), *International journal of hyperthermia*, 23(2) (2007) 105-120.
- [32] P.L. Edson, The role of acoustic cavitation in enhanced ultrasound-induced heating in a tissue-mimicking phantom, Boston University, 2001.
- [33] M. Sannyal, A.M.M. Mukaddes, Numerical Investigation of Tissue-Temperature Controlled System in Thermal Ablation: A Finite Element Approach, *Journal of Applied and Computational Mechanics*, 7(3 (In Progress)) (2021) 1826-1835.
- [34] M. Sherar, J. Moriarty, M. Kolios, J. Chen, R. Peters, L. Ang, R. Hinks, R. Henkelman, M. Bronskill, W. Kucharczyk, Comparison of thermal damage calculated using magnetic resonance thermometry, with magnetic resonance imaging post-treatment and histology, after interstitial microwave thermal therapy of rabbit brain, *Physics in Medicine & Biology*, 45(12) (2000) 3563.
- [35] P. Namakshenas, A. Mojra, Numerical study of non-Fourier thermal ablation of benign thyroid tumor by focused ultrasound (FU), *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 39(3) (2019) 571-585.
- [36] P. Namakshenas, A. Mojra, Microstructure-based non-Fourier heat transfer modeling of HIFU treatment for thyroid cancer, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 197 (2020) 105698.
- [37] P. Gupta, A. Srivastava, Numerical analysis of thermal response of tissues subjected to high intensity focused ultrasound, *International Journal of Hyperthermia*, 35(1) (2018) 419-434.
- [38] M.S. Canney, V.A. Khokhlova, O.V. Bessonova, [19] D. Kessel, R. Jeffers, J. Fowlkes, C. Cain, Porphyrin-induced enhancement of ultrasound cytotoxicity, *International journal of radiation biology*, 66(2) (1994) 221-228.
- [20] M. Sadeghi-Goughari, S. Jeon, H.-J. Kwon, Analytical and Numerical Model of High Intensity Focused Ultrasound Enhanced with Nanoparticles, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 67(11) (2020) 3083-3093.
- [21] Y. Kaneko, T. Maruyama, K. Takegami, T. Watanabe, H. Mitsui, K. Hanajiri, H. Nagawa, Y. Matsumoto, Use of a microbubble agent to increase the effects of high intensity focused ultrasound on liver tissue, *European radiology*, 15(7) (2005) 1415-1420.
- [22] A. Clark, S. Bonilla, D. Suo, Y. Shapira, M. Averkiou, Microbubble-Enhanced Heating: Exploring the Effect of Microbubble Concentration and Pressure Amplitude on High-Intensity Focused Ultrasound Treatments, *Ultrasound in Medicine & Biology*, 47(8) (2021) 2296-2309.
- [23] M. Wang, Y. Lei, Y. Zhou, High-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation by the frequency chirps: Enhanced thermal field and cavitation at the focus, *Ultrasonics*, 91 (2019) 134-149.
- [24] A. Gnanaskandan, C.-T. Hsiao, G. Chahine, Modeling of microbubble-enhanced high-intensity focused ultrasound, *Ultrasound in medicine & biology*, 45(7) (2019) 1743-1761.
- [25] R.S. Cobbold, *Foundations of biomedical ultrasound*, Oxford university press, 2006.
- [26] C. Multiphysics, *Acoustic Module—User's Guide*, (fall 2020).
- [27] U. Parlitz, V. Englisch, C. Scheffczyk, W. Lauterborn, Bifurcation structure of bubble oscillators, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 88(2) (1990) 1061-1077.
- [28] H.H. Pennes, Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm, *Journal of applied physiology*, 1(2) (1948) 93-122.
- [29] X. Zou, H. Dong, S.-Y. Qian, Influence of dynamic

- APPLICATION OF DIFFERENT PARAMETERS FOR SELECTING NORMAL AND ABNORMAL SKIN CHARACTERISTICS IN DETERMINATION OF PRAKRITI IN INFANTS, *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, 6 (2015) 161-168.
- [45] K.M. Shurrab, M. Sayem El-Daher, Simulation and Study of Temperature Distribution in Living Biological Tissues under Laser Irradiation, *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 5(3) (2014) 135-139.
- [46] J. Wang, Simulation of Magnetic Nanoparticle Hyperthermia in Prostate Tumors, Johns Hopkins University, Department of Mechanical Engineering, Baltimore, Maryland, 1 (2014) 1-47.
- [47] V. Tesař, Microbubble generation by fluidics, Part II: Bubble formation mechanism, *Proc. of Colloquium Fluid Dynamics*, (2012) 1-20.
- [48] H. O'Neil, Theory of focusing radiators, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 21, no. 5 (1949) 516-526.
- [49] A. Abdolhosseinzadeh, A. Mojra, K. Hooman, A porous medium approach to thermal analysis of focused ultrasound for treatment of thyroid nodules, *Applied Acoustics*, 182 (2021) 108236.
- [50] M. Mohammadpour, B. Firoozabadi, High intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of porous liver: Numerical analysis of heat transfer and hemodynamics, *Applied Thermal Engineering*, 170 (2020) 115014.
- M.R. Bailey, L.A. Crum, Shock-induced heating and millisecond boiling in gels and tissue due to high intensity focused ultrasound, *Ultrasound in medicine & biology*, 36(2) (2010) 250-267.
- [39] D. Toghraie, N. Nasajpour-Esfahani, M. Zarringhalam, N. Shirani, S. Rostami, Blood flow analysis inside different arteries using non-Newtonian Sisko model for application in biomedical engineering, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 190 (2020) 105338.
- [40] T.D. Mast, Empirical relationships between acoustic parameters in human soft tissues, *Acoustics Research Letters Online-arlo - ACOUST RES LETT ONLINE-ARLO*, 1 (2000).
- [41] H. Shankar, Paul S. Pagel, David S. Warner, Potential Adverse Ultrasound-related Biological Effects: A Critical Review, *Anesthesiology*, 115(5) (2011) 1109-1124.
- [42] S. Tungjitkusolmun, S.T. Staelin, D. Haemmerich, T. Jang-Zern, C. Hong, J.G. Webster, F.T. Lee, D.M. Mahvi, V.R. Vorperian, Three-dimensional finite-element analyses for radio-frequency hepatic tumor ablation, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 49(1) (2002) 3-9.
- [43] S. gharloghi, M. Gholami, A. Haghparast, V. Dehlaghi, Numerical Study for Optimizing Parameters of High-Intensity Focused Ultrasound-Induced Thermal Field during Liver Tumor Ablation: HIFU Simulator, *Iranian Journal of Medical Physics*, 14(1) (2017) 15-22.
- [44] N. Srivastava, S. Gehlot, S. Singh, B. Singh,

چگونه به این مقاله ارجاع دهیم

G. Heidarinejad, A. Mojra, H. Azizi Sormoli, Numerical Study of Microbubble Dynamics Subjected to Ultrasound and Its Effect on Thermal Ablation of Biological Tissue, *Amirkabir J. Mech Eng.*, 54(11) (2023) 2561-2582.

DOI: 10.22060/mej.2023.21626.7480



