

Propagation ultrasonore dans des gels modélisant les tissus biologiques

A. DUCLOS^a, S. OLLIVIER^{a,c}, C. LAFON^b, J.-C. BÉRA^{b,c}, B. GILLES^{b,c}, PH. BLANC-BENON^a

a. Laboratoire de Mécanique des Fluides et d'Acoustique, CNRS 5509, Université de Lyon, École Centrale de Lyon, 36 Avenue Guy de Collongue, 69134 Écully cedex

b. INSERM, U556, Applications des Ultrasons à la Thérapie, 151 Cours Albert Thomas, Lyon, F-69003

c. Université Lyon 1, Villeurbanne, F-69003

Résumé :

Dans le cadre de l'application à la destruction des tumeurs cancéreuses par ultrasons de forte intensité, nos travaux portent sur l'étude de la propagation des ondes ultrasonores dans des gels qui se comportent comme des tissus biologiques. L'impact des ultrasons de forte intensité sur ces gels se traduit par la création de lésions thermiques. Afin de contrôler et modéliser les mécanismes conduisant à la formation de lésions, une première étape présentée ici consiste à décrire expérimentalement le comportement acoustique et thermique de différents gels en fonction de la fréquence de l'onde acoustique ainsi que de la température.

Abstract :

High intensity ultrasound effects on biological tissue is of great interest in the context of localized tumours treatment. Previous works demonstrate the potential of ultrasound to create thermal lesion in biological tissue or tissue mimicking gels containing proteins. In this work, we use different tissue mimicking gels to describe experimentally both acoustical and thermal properties. This study will allow us to modelize mechanisms which are responsible for lesion due to proteins coagulation.

Mots clés : ultrasons, tissus biologiques, gels fantômes, caractérisation

1 Introduction

L'étude de la propagation des ondes ultrasonores dans des tissus biologiques est un enjeu majeur dans le contexte des applications pour la destruction de tumeurs. Cependant, les tissus considérés peuvent présenter des propriétés différentes et ainsi, conduire à une grande dispersion des résultats lors d'études expérimentales. 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 [2] ont montré la possibilité de créer des lésions thermiques dans des gels de concentrations différentes. 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 première étape consiste à déterminer les caractéristiques acoustiques de différents gels. Des études [3] 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 ici s'inscrit dans ce cadre et vise à étendre ces travaux à l'étude expérimentale 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. De plus, dans la perspective d'une modélisation de la propagation dans ces gels, une attention particulière sera portée sur leurs propriétés thermiques.

La première partie est consacrée à la description de la configuration expérimentale. Dans la deuxième partie, des mesures de température réalisées dans deux gels permettant de déterminer le coefficient de diffusivité thermique sont présentées. Les troisième et quatrième parties montrent respectivement les résultats associés à l'évolution de l'atténuation et de la vitesse de phase en fonction de la température, de la fréquence et de la concentration en BSA.

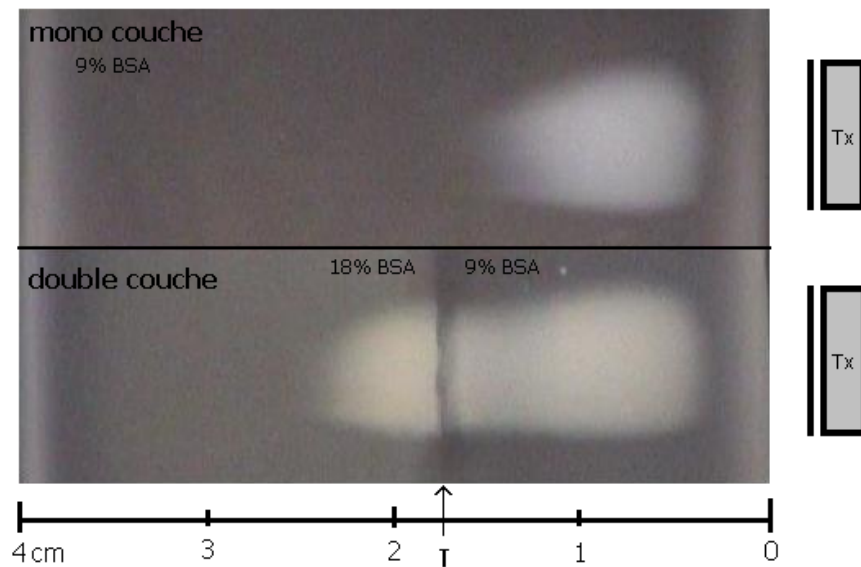


FIG. 1 – Lésions thermiques produites par des ondes ultrasonores dans un gel (9% de BSA) et dans un gel double couche (9 et 18% de BSA).

2 Configuration expérimentale

L'objectif de l'expérience consiste à déterminer le coefficient de diffusivité thermique, l'atténuation et la vitesse des ondes ultrasonores dans différents gels. 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 les deux grandeurs recherchées. Les paramètres choisis pour l'étude sont présentés dans le tableau 1.

Concentrations en BSA considérées	0, 3, 7, 9, 12 et 15%
Domaine de fréquence	5 à 11 MHz
Domaine de température	20°C à 60°C (par palier de 10°C)

TAB. 1 – Paramètres choisis pour l'étude des variations de l'atténuation et de la vitesse de phase.

3 Diffusivité thermique

Les mesures sont réalisées pour des températures allant de 20°C (température ambiante) à 60°C (température de dénaturation des protéines de BSA). Une fois le gel introduit dans la cuve à eau, il faut un certain temps pour que sa température soit égale à celle de l'eau. Le temps caractéristique nécessaire à l'homogénéisation de la température dans le gel est lié au coefficient de diffusivité thermique du gel. Les deux figures suivantes montrent les temps mesurés pour une élévation de 7°C pour des gels de concentration 3 et 15% de BSA. Ces mesures ont été réalisées à plusieurs paliers de température. Les incertitudes, illustrées par des barres d'erreurs sur la figure, proviennent principalement d'une imprécision sur la position de la sonde à l'intérieur du gel.

Dans le cas unidimensionnel et à une distance L fixée, l'évolution de la température T à l'intérieur d'un gel donné obéit à l'équation,

$$\frac{dT}{dt} + \frac{\nu_{gel}}{L^2} T = 0, \quad (1)$$

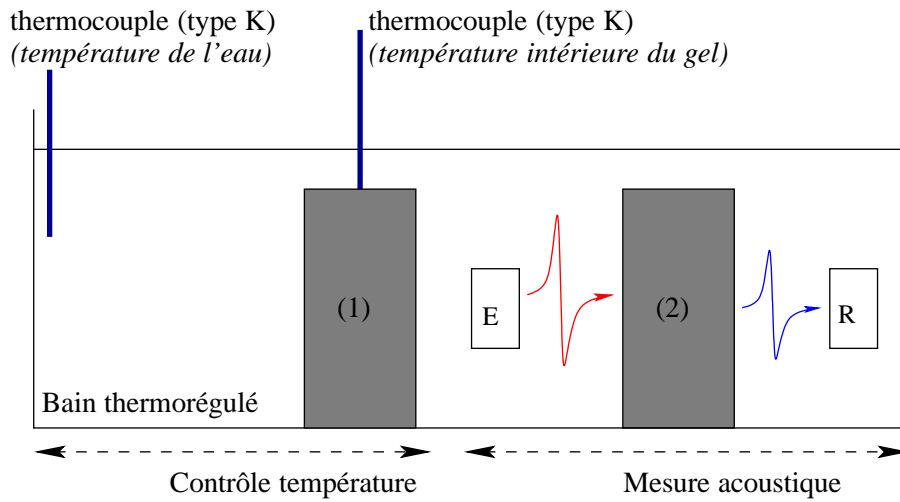


FIG. 2 – La partie “contrôle température” à gauche montre les éléments nécessaires à la mesure de la température dans la cuve et dans le gel de référence (1). La partie “mesure acoustique” permet d’obtenir l’atténuation et la vitesse à l’aide deux transducteurs identiques (émetteurs (E) et récepteurs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

où ν_{gel} , exprimée en $[m^2/s]$ représente la diffusivité thermique du gel. La température, solution de cette équation, suit une loi exponentielle de la forme $\exp(-(\nu_{gel}/L^2)t)$. Un ajustement numérique sur les données expérimentales obtenues pour $L = 10\text{ mm}$ (traits discontinus sur les figures 2 (a) et (b)) permet alors de déterminer les coefficients de diffusivité thermique des deux gels. Le gel contenant 3% de BSA présente une diffusivité thermique de $\nu_3 = 2.6 \pm 0.5 \times 10^{-7}\text{ m}^2/s$ et celui, contenant 15% de BSA, $\nu_{15} = 3.4 \pm 0.5 \times 10^{-7}\text{ m}^2/s$. Ces valeurs sont proches de celles de la littérature pour différents tissus ou fantômes [4, 5, 6].

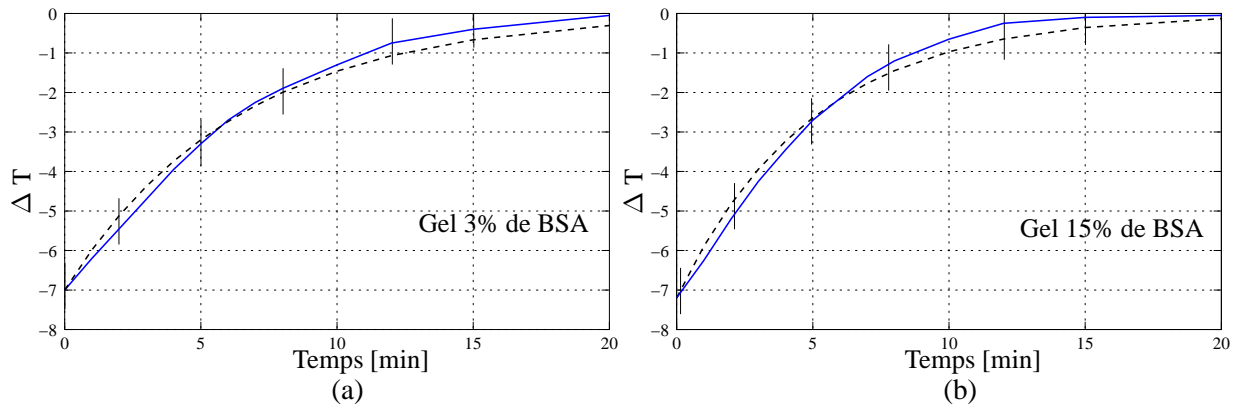


FIG. 3 – Évolution de la température à l’intérieur de deux gels de concentration 3% (a) et 15% (b). Les courbes en trait continu représentent les mesures expérimentales. Les courbes en trait discontinu proviennent d’un ajustement numérique obtenu en utilisant la relation (1). Les incertitudes indiquées proviennent d’une imprécision sur la position du thermocouple dans le gel de référence.

4 Atténuation

Pour chaque palier de température, un signal ultrasonore est émis à l’aide d’un générateur d’impulsions Sofra-nel et acquis au niveau du récepteur (cf. figure 2). Un signal de référence en absence d’échantillon est d’abord enregistré. Une fois l’échantillon introduit, un second signal est acquis. La comparaison de ces deux signaux dans le domaine de Fourier permet de déterminer le coefficient d’atténuation des ondes ultrasonores traversant les différents gels.

Les coefficients d'atténuation mesurés sont présentés pour les six gels en fonction de la fréquence et pour des températures de 30°C et 60°C sur les figures 4. Les deux figures montrent 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 [3] dans un domaine de fréquence allant de 1 à 5 MHz. Le tableau 2 donne la valeur des coefficients d'atténuation rapportée à la fréquence (exprimée en $Np/cm/MHz$) pour les quatre paliers de température.

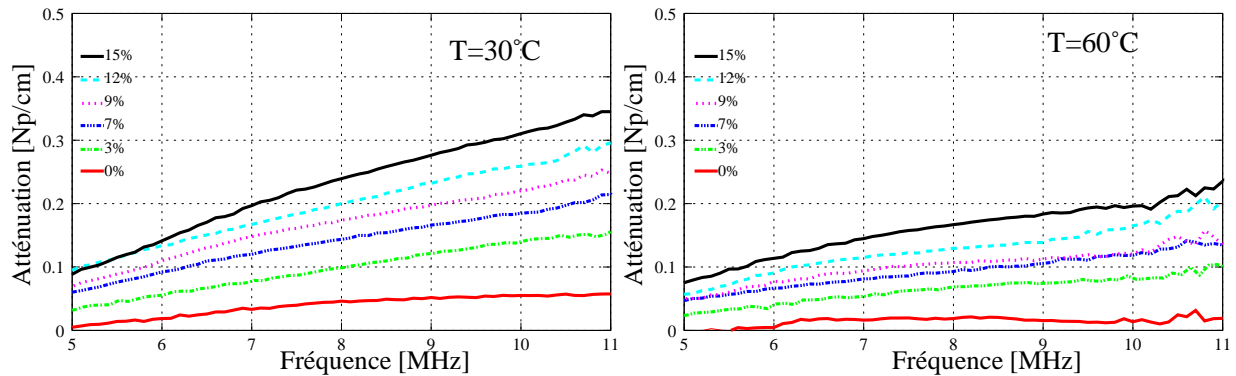


FIG. 4 – Coefficients d'atténuation en fonction de la fréquence pour six concentrations différentes à des températures de 30°C et 60°C.

Température [°C]	30	40	50	60
Atténuation gel 0% ($\times 10^{-2}$ [$Np/cm/MHz$])	0.5	0.4	0.3	0.2
Atténuation gel 3% ($\times 10^{-2}$ [$Np/cm/MHz$])	1.1	1.0	0.9	0.7
Atténuation gel 7% ($\times 10^{-2}$ [$Np/cm/MHz$])	1.7	1.4	1.3	1.1
Atténuation gel 9% ($\times 10^{-2}$ [$Np/cm/MHz$])	1.9	1.7	1.5	1.1
Atténuation gel 12% ($\times 10^{-2}$ [$Np/cm/MHz$])	2.3	1.9	1.8	1.5
Atténuation gel 15% ($\times 10^{-2}$ [$Np/cm/MHz$])	2.7	2.3	1.8	1.8

TAB. 2 – Coefficients d'atténuation 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.

5 Vitesse de phase

Parallèlement aux résultats précédents, 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 ainsi obtenues sont présentées sur les figures 5 pour les six gels en fonction de la fréquence à 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. La célérité des ondes ultrasonores dans l'eau est calculée en utilisant la relation de Marczak [7] valable de 0°C à 95°C à pression atmosphérique. D'après cette relation, à des températures de 30°C et 60°C, les célérités dans l'eau sont respectivement de 1509 et 1551 m/s. Les figures 6 représentent la variation de la vitesse de phase dans les gels en fonction de la concentration en BSA et de la température à une fréquence de 8 MHz (correspondant au centre du domaine de fréquence considéré). Les vitesses présentent la même allure pour les autres fréquences.

6 Conclusion

Le travail présenté ici a permis de déterminer les propriétés thermiques et acoustiques de différents gels dans un large domaine de fréquence et pour des températures différentes. L'impact de la concentration en BSA

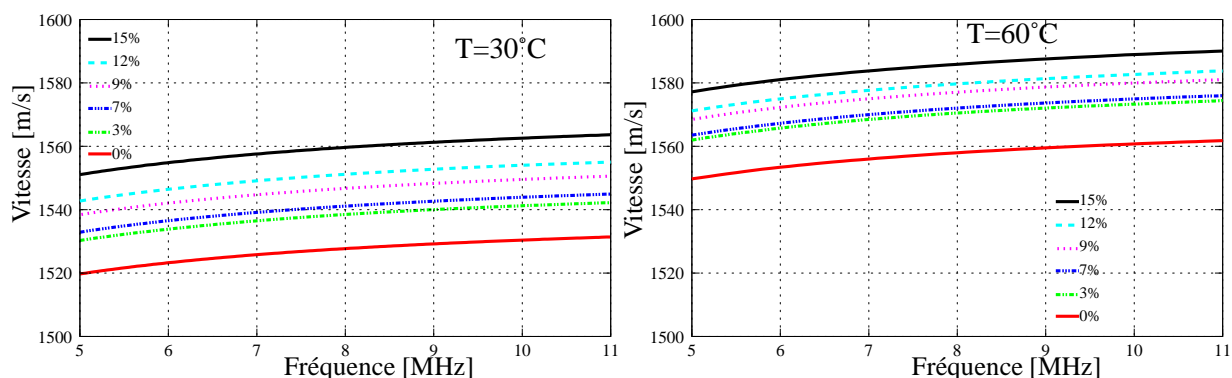


FIG. 5 – Vitesse de phase en fonction de la fréquence pour six concentrations différentes et à des températures de 30°C et 60°C.

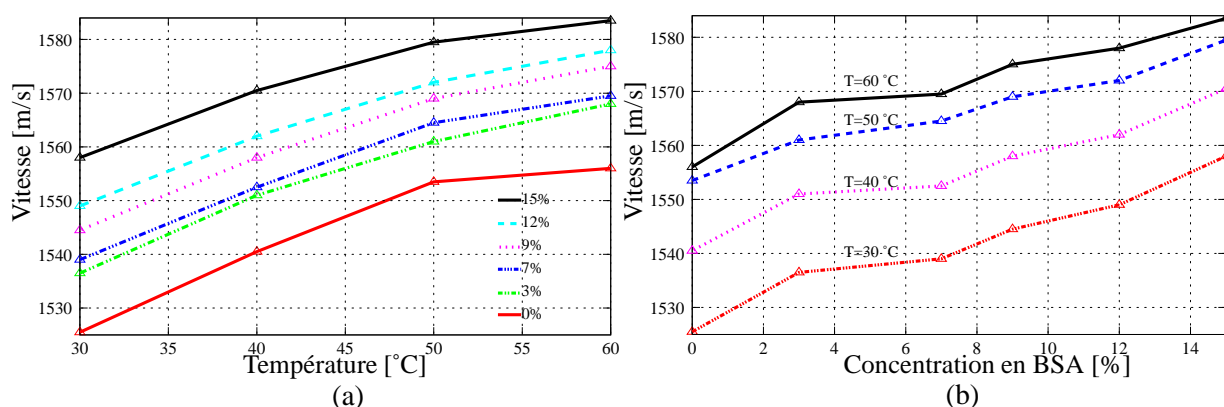


FIG. 6 – Vitesse de phase en fonction (a) de la température et (b) de la concentration en BSA pour une fréquence de 8 MHz.

sur la variation du coefficient de diffusivité thermique s'avère relativement faible. Il en est de même pour la vitesse de phase qui présente une variation inférieure à 5% entre le gel contenant 15% de BSA et celui qui n'en contient pas. Par contre, le coefficient d'atténuation est particulièrement sensible à la concentration ainsi qu'à la température.

L'intérêt de cette étude repose d'une part, sur la description du comportement des coefficients d'atténuation et de la vitesse de phase en fonction de la température dont la connaissance permettra de décrire la propagation ultrasonore [8]. D'autre part, les mécanismes à l'origine de la création des lésions thermiques proviennent d'échauffement locaux dans les tissus ou dans les gels fantômes. La description de ces mécanismes requiert la connaissance des propriétés thermiques des différents gels considérés. Leur évolution, d'un point thermique, peut ensuite être considérée par l'intermédiaire de l'équation de propagation de la chaleur dans les tissus biologiques [9]. Des simulations numériques utilisant les données expérimentales présentées dans le cadre de ce travail permettraient de décrire le comportement des gels d'un point de vue acoustique et thermique dans le but de contrôler, à long terme, la création de lésions thermiques.

Remerciements

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

Références

- [1] BOUCHARD L. and BRONSKILL M. Magnetic resonance imaging of thermal coagulation effects in a phantom for calibrating thermal therapy. *Med. Phys.*, 27, 1141–1145, 2000.
- [2] LAFON C., MURILLO-RINCON A., GOLDENSTEDT C., CHAPELON J.-Y., MITHIEUX F., OWEN N., and 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*, 49(2), 172–8, 2009.

- [3] LAFON C., ZDERIC V., NOBLE M., YUEN J., KACZKOWSKI P., SAPOZHNIKOV O., CHAVRIER F., CRUM L., and VAEZY F. Gel phantom for use in high-intensity focused ultrasound dosimetry. *Ultrasound in Med. and Biol.*, 31(10), 1383–1389, 2005.
- [4] YONGCHEN S., YANWU D., JIE T., and ZHENSHENG T. Ultrasonic propagation parameters in human tissues. *IEEE*, pages 905–908, 1986.
- [5] DUCK F. *Physical Properties of Tissue*. Academic, New York, 1990.
- [6] HUANG J., GLYNN HOLT R., CLEVELAND R., and ROY R. Experimental validation of a tractable numerical model for focused ultrasound heating in flow-through tissue phantoms. *J. Acoust. Soc. Am.*, 116(4), 2451–2458, 2004.
- [7] MARCZAK W. Water as a standard in the measurements of speed of sound in liquids. *J. Acoust. Soc. Am.*, 102(5), 2276–2779, 1997.
- [8] HAMILTON M. and MORFEY C. *Nonlinear Acoustics*. edited by M.F. Hamilton and D.T. Blackstock Academic, San Diego, 1998.
- [9] PENNES H. Analysis of tissue and arterial blood temperature in resting human forearm. *J. Appl. Physiol.*, 1, 93–122, 1948.