



Doctoral Thesis

## Modelling of microbubble dynamics in medical applications

**Author(s):**

Wiedemair, Wolfgang

**Publication Date:**

2013

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-009997564> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH NO. 21404

**MODELLING OF MICROBUBBLE DYNAMICS  
IN MEDICAL APPLICATIONS**

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

DOCTOR OF SCIENCE

presented by

**WOLFGANG WIEDEMAIR**

Dipl.-Ing. Technical Physics  
Graz University of Technology

born on September 11, 1980  
citizen of Austria

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Dimos Poulikakos, examiner  
Prof. Dr. Vartan Kurtcuoglu, co-examiner  
Prof. Dr. Gábor Székely, co-examiner

Zurich, 2013

## **Abstract**

Ultrasound in combination with systemically administered encapsulated microbubbles (MBs) has recently been employed for local opening of the blood-brain barrier and targeted drug delivery. These modalities rely on the dynamic response of MBs to a transient external pressure field for inducing or augmenting mechanical effects. The goal of this thesis is the development of a versatile computational framework (CF) to treat the coupling of ultrasonically excited MBs with fluid flow and structural dynamics on the microscale and to model medically relevant configurations. The CF is based on a combination of fluid-structure coupling and interface tracking on a deformable computational grid and is implemented in an open source platform. This project is concerned with fundamental aspects of MB dynamics and MB interaction as well as with the assessment of induced mechanical parameters on the vasculature in medical treatments. On a fundamental level, the impact of increasing excitation pressure amplitudes on the oscillatory response of MBs is studied and a transition between linear and non-linear behaviour is observed. The interaction of pairs of closely spaced MBs is modelled with special focus on their relative translation. The CF allows a successful reproduction of non-symmetric translatory effects in a viscous fluid as reported from experimental observations. A dependence of translation direction and velocity on excitation frequency, excitation pressure level and degree of confinement inside rigid tubes is established and quantified. The latter aspect is essential to understand the compartment of groups of MBs inside capillary microvessels. The microflow induced by a vibrating MB inside a distensible microvessel is examined. The induced stress levels at the endothelial cell membranes, which are relevant for biomechanical effects and cell damage, are quantified. A viscoelastic shell encapsulating the MB is introduced and allows for shell buckling in compressed states and shell rupture when a critical sustainable tension is surpassed. This thesis includes an extensive study on the impact of red blood cells and cell texturing on the endothelial surface stress distribution in microvessels as well as an assessment of its changes due to MB shell rupture.

## Zusammenfassung

Neue medizinische Anwendungen von gasgefüllten und gekapselten Mikrobubbles (MBs), welche ursprünglich als Ultraschall-Kontrastmittel entwickelt wurden, umfassen die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke und die gezielte Abgabe von medizinischen Wirkstoffen. Diese Technologien beruhen auf mechanischen Effekten welche durch die Wechselwirkung zwischen einem Ultraschallfeld (US) und den darin vibrierenden MBs hervorgerufen werden. Das Ziel dieser Dissertation war die Entwicklung einer vielseitig anwendbaren numerischen Plattform (NP) zur Simulation der dynamischen Kopplung von MBs mit dem umgebenden Fluid und flexiblen Strukturen sowie die Anwendung auf medizinisch relevante Szenarien. Die NP, welche in OpenFOAM implementiert wurde, basiert auf einer Kombination aus Fluid-Struktur-Kopplung und Interface Tracking auf einem deformierbaren Rechengitter. In dieser Arbeit werden sowohl fundamentale Aspekte der Dynamik und Wechselwirkung von MBs als auch deren Interaktion mit Blutgefäßen im Rahmen medizinischer Behandlungen erforscht. Die Auswirkung von steigenden Druckamplituden auf die Vibrationen von MBs werden analysiert und dabei ein Übergang von linearen zu nicht-linearen Schwingungen beobachtet. Die Wechselwirkung von MB-Paaren wird unter spezieller Berücksichtigung von Relativbewegungen der Partner untersucht. Dabei lassen sich in viskosen Fluiden nicht-symmetrische Phänomene, welche bereits aus Experimenten bekannt sind, numerisch reproduzieren. Eine Abhängigkeit der Bewegungsrichtung und Geschwindigkeit der MBs von der US-Anregungsfrequenz, der US-Druckamplitude und einem möglichen Einschluss in engen Kanälen wird festgestellt und quantifiziert. Der letzte Aspekt ist besonders im Hinblick auf ein besseres Verständnis des Verhaltens von MBs in Kapillargefäßen bei medizinischen Behandlungen von Bedeutung. Der durch die Vibrationen von MBs erzeugte mikroskopische Fluss in Kapillargefäßen wird modelliert und die dadurch erzeugten Schubspannungen und Druckschwankungen auf naheliegende Zelloberflächen werden quantifiziert. Derartige mechanische Effekte können biologische Reaktionen auslösen oder aber die Zellen beschädigen. Das Modell ist in der Lage, eine viskoelastische MB-

Hülle mit radiusabhängigen Eigenschaften einzubinden und deren Stauchung sowie ein mögliches Aufbrechen bei zu starken Spannungen zu simulieren. Diese Arbeit umfasst eine ausführliche Untersuchung der Auswirkungen der Präsenz von Roten Blutkörperchen und einer realistischen Zellwand-Morphologie auf die Schub- und Druckspannungsverhältnisse in Kapillargefäßen sowie eine Analyse von deren Veränderung nach dem Aufplatzen der MB-Hülle.