

Εισαγωγή στις βασικές αρχές και τις κλινικές εφαρμογές της υπερηχογραφίας με ενισχυτές ηχογένειας

Ι. Μοσχούρης, Α. Παπαδάτου, Γ. Νίκας

Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπερηχογραφία με σκιαγραφικά μέσα (ΥΣΜ) βασίζεται στην χρήση ενισχυτών ηχογένειας, οι οποίοι συνήθως χορηγούνται ενδοφλεβίως. Οι σύγχρονοι ενισχυτές ηχογένειας είναι διαλύματα μικροφουσαλίδων ενός αδρανούς αερίου, με ένα ελαστικό και βιοσυμβατό περίβλημα. Όταν προσπέσει σε αυτές ένα ηχητικό κύμα χαμηλής ισχύος, οι μικροφουσαλίδες πραγματοποιούν μη-γραμμική ταλάντωση και ανακλούν ηχητικά κύματα σε αρμονικές συχνότητες (δηλαδή σε συχνότητες πολλαπλάσιες της συχνότητας της προσπίπτουσας δέσμης). Με τη χρήση ειδικών ψηφιακών τεχνικών, οι αρμονικές συχνότητες που εκπέμπονται από τις μικροφουσαλίδες ανιχνεύονται με μεγάλη ευαισθησία, ενώ οι ηχοανακλάσεις των υπόλοιπων ιστών καταστέλλονται. Έτσι, η παρουσία των μικροφουσαλίδων απεικονίζεται με μεγάλη ακρίβεια και σε πραγματικό χρόνο. Με λίγες εξαιρέσεις, η μικρο- και μακρο-κυκλοφορία των φυσιολογικών οργάνων και των παθολογικών ιστών μπορεί να μελετηθεί με την ΥΣΜ καλύτερα από ότι με τις άλλες υπερηχογραφικές τεχνικές που είναι σήμερα διαθέσιμες. Το κυριότερο πεδίο εφαρμογής της ΥΣΜ είναι η απεικόνιση του ήπατος. Η μέθοδος παίζει σημαντικό ρόλο στην διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (κυρίως σε υπόβαθρο κίρρωσης), στον χαρακτηρισμό ηπατικών βλαβών που ανακαλύπτονται συμπτωματικά, στην παρακολούθηση ογκολογικών ασθενών και στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος ακτινολογικών επεμβατικών τεχνικών για κατάλυση νεοπλασμάτων. Η ΥΣΜ είναι επίσης υποσχόμενη μέθοδος για την διάγνωση ποικίλων παθήσεων του παγκρέατος, σπληνός, του γαστρεντερικού σωλήνα, του ουροποιογεννητικού και αγγειακού συστήματος.

Λέξεις ευρετηρίου: υπερηχογραφία με σκιαγραφικά μέσα (ΥΣΜ), αρμονικές συχνότητες, διάγνωση

Παραπομπή

Ι. Μοσχούρης, Α. Παπαδάτου, Γ. Νίκας, Εισαγωγή στις βασικές αρχές και τις κλινικές εφαρμογές της υπερηχογραφίας με ενισχυτές ηχογένειας. Επιστημονικά Χρονικά 2014;19(2): 100-111.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Τα τελευταία 15 χρόνια εφαρμόζεται με αυξανόμενη συχνότητα στην ακτινολογική απεικόνιση η υπερηχογραφία με σκιαγραφικά μέσα (ΥΣΜ, Contrast-Enhanced Ultrasound, CEUS) ή αλλιώς υπερηχογραφία με ενισχυτές ηχογένειας. Οι ενισχυτές ηχογένειας (ΕΗ), είναι διαλύματα μικροφουσαλίδων που εγχέονται ενδοφλεβίως, και σπανιότερα μέσα

σε φυσικές κοιλότητες του οργανισμού ή ενδαρτηριακώς. Χάρη στις ιδιαίτερες φυσικές ιδιότητές τους, οι ΕΗ αυξάνουν σημαντικά τις ηχοανακλάσεις στο μέσο εντός του οποίου εισάγονται (συνήθως αίμα) και κατά συνέπεια βελτιώνουν την υπερηχογραφική απεικόνιση της μικρο- και μακροκυκλοφορίας [1].

Η ανακάλυψή τους οφείλεται στην τυχαία παρατήρηση του καρδιολόγου Claude Joyner

το 1968, ότι κατά την διάρκεια της αγγειοκαρδιογραφίας, η έγχυση ιωδιούχου σκιαγραφικού στο αορτικό τόξο, προκαλούσε σημαντική, παροδική αύξηση της ηχογένειας εντός του αγγείου κατά την υπερηχογραφική απεικόνιση με M-mode [2]. Στην συνέχεια διαπιστώθηκε ότι αυτή η αύξηση της ηχογένειας, οφειλόταν σε ηχοανακλάσεις από μικροφουσαλίδες αέρα εντός του εγχόμενου διαλύματος και δεν αφορούσε μόνο το ιωδιούχο σκιαγραφικό, αλλά και οποιοδήποτε υγρό χορηγούνταν ενδοαγγειακά και περιείχε μικροφουσαλίδες αέρα. Έτσι, οι πρώτες προσπάθειες για δημιουργία ΕΗ βασιζόταν στην μεταφορά *in vitro* φυσιολογικού ορού υπό πίεση, από μια σύριγγα σε μια άλλη, μέσω ενός συνδετικού *three-way*, με σκοπό να αναμιχθούν τα ίχνη του ατμοσφαιρικού αέρα της κάθε σύριγγας με τον ορό. Μερικοί προσέθεταν και μικρή ποσότητα από το αίμα του ασθενούς για να προκύψει ένα σταθερότερο μείγμα, το οποίο στη συνέχεια χορηγούνταν συνήθως δια του καθετήρα της αγγειοκαρδιογραφίας. Φυσικά, με την τεχνική αυτή δεν ήταν δυνατό να καθοριστεί ακριβώς το μέγεθος και η συγκέντρωση των μικροφουσαλίδων αέρα εντός του μείγματος, ενώ δεν έλειψαν και οι επιπλοκές. Επίσης, αυτές οι μικροφουσαλίδες γρήγορα υφίσταντο ρήξη, παραμένοντας για λίγα μόνο δευτερόλεπτα στην κυκλοφορία, ενώ επίσης, λόγω μεγέθους δεν ήταν δυνατό να περάσουν από τα πνευμονικά τριχοειδή [1]. Ακολούθησαν πολλές έρευνες και εργαστηριακές προσπάθειες, οι οποίες κατέληξαν στην ανάπτυξη των σύγχρονων ΕΗ.

ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΕΝΙΣΧΥΤΩΝ ΗΧΟΓΕΝΕΙΑΣ

Για να μπορεί να δράσει ως ΕΗ(ενισχυτής ηχογένειας), μία ουσία πρέπει να πληροί ορισμένες προϋποθέσεις: Να είναι αδρανής

χημικά, να μπορεί να εγχυθεί ενδοφλέβια, είτε εφάπαξ (*bolus*) είτε σε συνεχή βραδεία έγχυση, να είναι σταθερή και να μη διασπάται κατά τη διάρκεια της διόδου της από την καρδιά και την πνευμονική κυκλοφορία, να παρουσιάζει όσο το δυνατόν ομοιογενή διάμετρο των φουσαλίδων και ομοιογενή ανταπόκριση αυτών στις προσπίπτουσες δέσμες υπερήχων και να παραμένει στην κυκλοφορία για αρκετό ώστε να μπορεί να ανιχνευτεί υπερηχογραφικά. Παρακάτω περιγράφονται οι κυριότερες ιδιότητες των σύγχρονων ενισχυτών ηχογένειας:

Σύσταση: Οι ΕΗ 1^{ης} γενιάς είναι μικροφουσαλίδες αέρος, ενώ οι ΕΗ 2^{ης} γενιάς είναι μικροφουσαλίδες ενός αδρανούς αερίου (συνήθως υπερφθοράνθρακας-perfluorocarbon και εξαφθοριούχο θείο-sulphur hexafluoride) υψηλού μοριακού βάρους, ώστε να εξασφαλίζεται χαμηλή διάχυση μέσα από μεμβράνες, χαμηλή διαλυτότητα στο αίμα και αντοχή στις μηχανικές καταπονήσεις, καθώς οι μικροφουσαλίδες κυκλοφορούν μέσα στα αγγεία [1,3]. Τόσο στους 1^{ης} όσο και στους 2^{ης} γενιάς ΕΗ, οι μικροφουσαλίδες περιβάλλονται από κέλυφος από εύκαμπτο βιοσυμβατό υλικό, (φωσφολιπίδιο, γαλακτόζη, πρωτεΐνη ή πολυμερή), πάχους 10 -200 nm. Το περίβλημα αυτό αυξάνει την σταθερότητα των μικροφουσαλίδων, εμποδίζει τη διάχυση του αερίου στο αίμα και προσδίδει ελαστικότητα, η οποία είναι σημαντική τόσο για την αντοχή, όσο και για την ταλάντωση των μικροφουσαλίδων [3], όπως περιγράφεται παρακάτω.

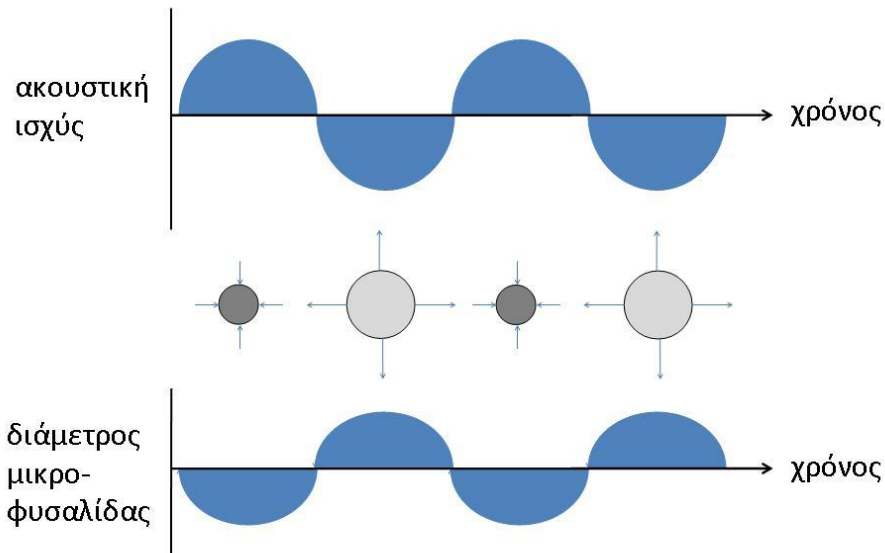
Μέγεθος: Η διάμετρος των φουσαλίδων είναι περίπου 3-5 μm, δηλαδή μικρότερη από αυτή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αυτό το μέγεθος επιτρέπει στις μικροφουσαλίδες να περνούν ελεύθερα μέσα από τα τριχοειδή αγγεία, χωρίς να προκαλούν μικροεμβολικά φαινόμενα (τα

μικρότερα τριχοειδή του ανθρώπου είναι τα αυτά της πνευμονικής κυκλοφορίας, με διάμετρο 7μm). Αντιθέτως, το μέγεθος των μικροφουσαλίδων δεν τους επιτρέπει να διαπερνούν το ενδοθηλίο των αγγείων και να εισέρχονται στον διάμεσο-μεσοκυττάριο χώρο, όπως τα ιωδιούχα ή παραμαγνητικά σκιαγραφικά. Έτσι, οι ΕΗ έχουν αποκλειστικά ενδοαγγειακή κατανομή (blood-pool agents) και εξέρχονται των αγγείων μόνο σε περίπτωση ενεργού αιμορραγίας [1]. Μια ενδιαφέρουσα ιδιότητα ορισμένων ΕΗ είναι ότι φαγοκυτταρώνονται από τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, σαν να είναι ξένα σώματα [4].

Συχνότητα Συντονισμού Οι μικροφουσαλίδες διαθέτουν τη δική τους *ιδιοσυχνότητα*, ένα φάσμα συχνοτήτων, το οποίο όταν συμπέσει με τη συχνότητα των προσπιπτόντων ηχητικών κυμάτων, θα προκαλέσει ταλάντωση (oscillation) των μικροφουσαλίδων. Η ιδιοσυχνότητα εξαρτάται από το μέγεθος και από την ελαστικότητα του κελύφους τους. Σε ηχητικά κύματα χαμηλής ακουστικής ισχύος οι μικροφουσαλίδες αποκρίνονται με γραμμικό τρόπο παράγοντας ανακλάσεις που έχουν την ίδια συχνότητα με το αρχικό κύμα. Είναι ευτυχής σύμπτωση ότι οι συχνότητες συντονισμού των μικροφουσαλίδων βρίσκονται κοντά στις συχνότητες που χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική υπερηχογραφία (περίπου 3 MHz). Οι μικροφουσαλίδες ενός τοπικού ενισχυτή ηχογένειας σκεδάζουν τον ήχο με ισχύ περίπου 10 φορές μεγαλύτερη (140 db) απ' ό,τι τα κύτταρα του αίματος. Στην πράξη, η συγκέντρωση των μικροφουσαλίδων στο αίμα είναι κατά πολύ μικρότερη από αυτή των κυττάρων και η πραγματική αύξηση της ισχύος της σκέδασης είναι πολύ μικρότερη από 140 db, περίπου 20 db [5].

Σκέδαση και Εξασθένηση. Καθώς ο ήχος διαπερνά τους ιστούς και προσπίπτει στις μικροφουσαλίδες, αφενός απορροφάται με αποτέλεσμα την εξασθένηση της ηχητικής δέσμης, αφετέρου σκεδάζεται προς όλες τις κατευθύνσεις και με διάφορες συχνότητες. Η εξασθένηση πρέπει να είναι όσο το δυνατό λιγότερη, ώστε να απεικονίζονται και οι εν τω βάθει δομές, ενώ η σκέδαση πρέπει να είναι υψηλή, ώστε να λαμβάνονται περισσότερα και ισχυρότερα σήματα. Αυτή η σχέση περιγράφεται από το πηλίκο *σκέδασης/εξασθένησης*, το οποίο αποτελεί και έναν δείκτη της αποτελεσματικότητας του ενισχυτή ηχογένειας. Επιηρεάζεται από τεχνικούς παράγοντες όπως η ακουστική ισχύς και η συχνότητα της προσπιπτούσας ηχητικής δέσμης, αλλά και από τα φυσικά χαρακτηριστικά των μικροφουσαλίδων, όπως η ελαστικότητα του κελύφους τους, η διαφορά πυκνότητας μεταξύ αυτών και του περιβάλλοντος μέσου, η διάμετρος τους αλλά και η ομοιομορφία στο μέγεθός τους. Ένας αποτελεσματικός ενισχυτής ηχογένειας έχει υψηλό πηλίκο σκέδασης/εξασθένησης με αυξημένες σκεδαστικές ιδιότητες και χαμηλή εξασθένηση της ηχητικής δέσμης [5].

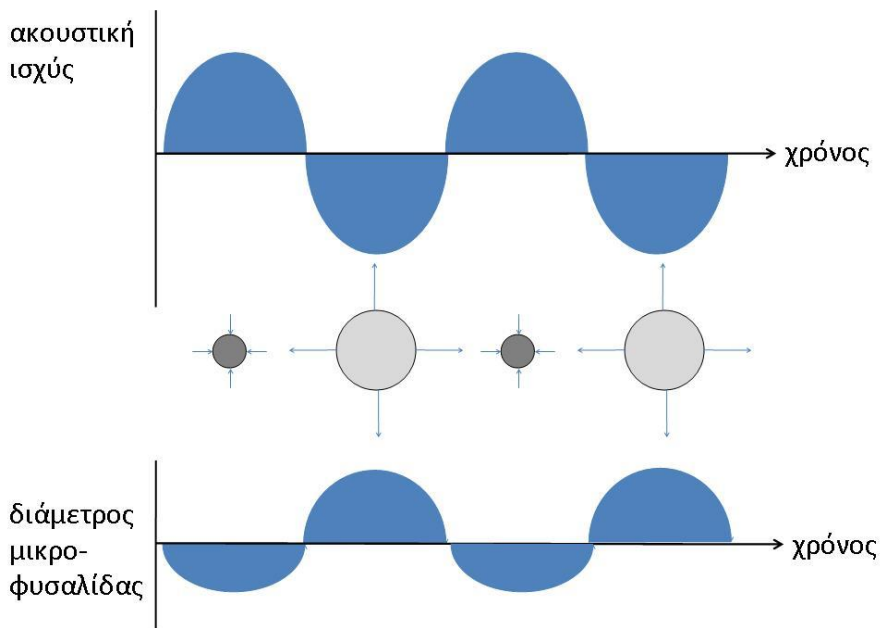
Αλληλεπίδραση με την Προσπίπτουσα Ηχητική Δέσμη. Οι μικροφουσαλίδες συμπεριφέρονται διαφορετικά ανάλογα με την ισχύ της προσπιπτούσας ηχητικής δέσμης, η οποία εκφράζεται, για πρακτικούς και επιστημονικούς λόγους, με τον Μηχανικό Δείκτη (Mechanical Index-MI). Αυτός ορίζεται ως η μέγιστη αρνητική πίεση (P^{-1}), που ασκείται στον ιστό επί του οποίου προσπίπτει η ηχητική δέσμη, δια της τετραγωνικής ρίζας της κεντρικής συχνότητας (F_c) της ηχητικής δέσμης. Δηλαδή, $MI = P^{-1}/\sqrt{F_c}$. Σε ηχητική δέσμη με πολύ χαμηλή ακουστική ισχύ (χαμηλό $MI < 0.05$ [6]), οι μικροφουσαλίδες διαστέλλονται στον ίδιο βαθμό με τον οποίο



Εικόνα 1. Γραμμική απόκριση των μικροφουσαλίδων, όταν η προσπίπτουσα ηχητική δέσμη έχει πολύ χαμηλή ακουστική ισχύ. Οι αυξήσεις της διαμέτρου των μικροφουσαλίδων στην αρνητική ακουστική πίεση είναι ίσες με τις μειώσεις της διαμέτρου των μικροφουσαλίδων στην θετική ακουστική πίεση. Δηλαδή, οι μικροφουσαλίδες διαστέλλονται στον ίδιο βαθμό με τον οποίο συστέλλονται.

συστέλλονται και παράγουν ήχους που έχουν την ίδια συχνότητα με την αρχική προσπίπτουσα δέσμη (Εικόνα 1). Αυτή ονομάζεται γραμμική ανταπόκριση. Με τον ίδιο τρόπο αντανακλούν τον ήχο και οι διάφοροι ιστοί, τα σήματα ωστόσο που προκύπτουν από τις μικροφουσαλίδες είναι ισχυρότερα, (έως και 27dB στο έγχρωμο και φασματικό Doppler), λόγω της υψηλότερης ακουστικής αντίστασής τους από τους γύρω ιστούς. Με αύξηση της ακουστικής ισχύος ($MI=0.05-0.3$ [6,7]) οι μικροφουσαλίδες αρχίζουν να ταλαντώνονται και να ανακλούν μη γραμμικά τον ήχο (non-linear oscillation): Καθώς τα ηχητικά κύματα προσπίπτουν σ' αυτές, οι μικροφουσαλίδες συστέλλονται και διαστέλλονται. Ωστόσο, οι μικροφουσαλίδες χάρη στο αέριο περιεχόμενό τους, διαστέλλονται ευκολότερα απ'ότι συστέλλονται, γιατί η συστολή απαιτεί περισσότερη ενέργεια. Έτσι, η μεταβολή μεγέθους των μικροφουσαλίδων είναι

ασύμμετρη, με μεγαλύτερες αυξήσεις παρά μειώσεις της διαμέτρου, με αποτέλεσμα η παραγόμενη από την ταλάντωση των μικροφουσαλίδων ηχητική δέσμη να διαφέρει από την αρχική (Εικόνα 2). Συγκεκριμένα, παράγονται ήχοι με συχνότητα ίση με την αρχική, αλλά και με συχνότητες πολλαπλασίες της αρχικής, οι οποίες ονομάζονται αρμονικές συχνότητες. Στην πράξη, αξιοποιείται η 2^η αρμονική συχνότητα (δηλαδή η διπλάσια της προσπίπτουσας συχνότητας). Οι υπόλοιπες εκπεμπόμενες αρμονικές δεν μπορούν να ανιχνευθούν με την τρέχουσα τεχνολογία των υπερηχοτομογράφων. Τα σύγχρονα μηχανήματα υπερήχων εκμεταλλεύονται την παραγωγή των αρμονικών συχνοτήτων για την απεικόνιση με ΕΗ, όπως περιγράφεται παρακάτω. Τέλος, σε ακόμη υψηλότερη ισχύ της ακουστικής δέσμης, παρατηρείται ρήξη των μικροφουσαλίδων και έντονη, αλλά παροδική αύξηση του ακουστικού σήματος



Εικόνα 2. Μη γραμμική απόκριση των μικροφουσαλίδων, όταν η προσπίπτουσα ηχητική δέσμη έχει χαμηλή ακουστική ισχύ, υψηλότερη όμως από αυτήν που προκαλεί γραμμική ανταπόκριση. Οι αυξήσεις της διαμέτρου των μικροφουσαλίδων στην αρνητική ακουστική πίεση είναι μεγαλύτερες από τις μειώσεις της διαμέτρου των μικροφουσαλίδων στην θετική ακουστική πίεση. Δηλαδή, οι μικροφουσαλίδες διαστέλλονται σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι συστέλλονται.

που εκπέμπεται από αυτές [1]. Στην κλινική πράξη γίνεται συνήθως συνεχής απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο, με χαμηλό MI (0.05-0.15), ώστε να ελαχιστοποιείται η ρήξη των μικροφουσαλίδων, να παρατείνεται η παραμονή τους στην κυκλοφορία και να είναι εφικτή η ανίχνευσή τους έως και 5 λεπτά μετά την ενδοφλέβια έγχυσή τους.

Σταθερότητα και Παραμονή Ενισχυτών στην Κυκλοφορία. Διάφορα χαρακτηριστικά του κελύφους και του περιεχόμενου αερίου των μικροφουσαλίδων επηρεάζουν το χρόνο παραμονής τους στην αιματική κυκλοφορία και άρα το διαθέσιμο χρόνο για να πραγματοποιηθεί η υπερηχογραφική εξέταση. Η διαλυτότητα του κελύφους στο νερό και το αίμα πρέπει να είναι χαμηλή, ώστε να διατηρείται ακέραιο για περισσότερο χρόνο. Επίσης ως συστατικό του χρησιμοποιούνται

επιφανειοδραστικοί παράγοντες, ώστε να μειωθεί η επιφανειακή τάση, ένα φαινόμενο που επιτείνει την καταστροφή των φουσαλίδων. Το περιεχόμενο αέριο από την άλλη παρουσιάζει χαμηλή διαλυτότητα στο αίμα, ένα χαρακτηριστικό που συμβάλει στο να δημιουργούνται οσμωτικές πιέσεις που περιορίζουν τη διάχυση του αερίου από τη μικροφουσαλίδα. Ο ρυθμός μείωσης της διαμέτρου των φουσαλίδων που συνδέεται και με το ρυθμό εξαφάνισής τους περιγράφεται από το συντελεστή διάχυσης και το συντελεστή Ostwald. Όσο μικρότεροι είναι αυτοί οι συντελεστές, τόσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος παραμονής των μικροφουσαλίδων στην κυκλοφορία [5, 8].

Οι κυριότεροι ΕΗ οι οποίοι έχουν εγκριθεί για κλινική χρήση στον άνθρωπο παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1 Οι κυριότεροι ενισχυτές ηχογένειας με κλινική χρήση.

Όνομα (Εταιρία)	Περιεχόμενο αέριο	Κέλυφος	Εφαρμογές
Levovist (Schering)	αέρας	γαλακτόζη παλμιτικό οξύ	και καρδιά, κοιλία, διακρανιακό Doppler
Luminity (Bristol-Myers)	εξαφθοριούχο θείο	λιπδικό	Καρδιά
SonoVue (Bracco)	εξαφθοριούχο θείο	φωσφολιπδικό	καρδιά, αγγεία, κοιλία
Optison (GE Healthcare)	οκταφθοροπροπάνιο	αλβουμίνη	Καρδιά
Sonazoid (GE Healthcare)	υπερφθοροβουτάνιο	λιπδικό	καρδιά, ήπαρ

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΩΝ ΕΝΙΣΧΥΤΩΝ ΗΧΟΓΕΝΕΙΑΣ

Οι μικροφουσαλίδες αναμειγνύονται με τα συστατικά του αίματος, δημιουργώντας έτσι εντός του αγγείου πολλαπλές διαχωριστικές ιστούς και τη συνολική του απεικόνιση. Το φαινόμενο αυτό γίνεται αντιληπτό κατά τη συνήθη (B-mode) απεικόνιση των μεγάλων αγγείων, αλλά δεν μπορεί να εξασφαλίσει ικανοποιητική σκιαγράφιση μικρότερων αγγείων ή του παρεγχύματος οργάνων [1].

Οι μικροφουσαλίδες των ΕΗ χρησιμοποιούνται επίσης σε συνδυασμό με την έγχρωμη Doppler υπερηχογραφία για την ενίσχυση των σημάτων Doppler και τη βελτίωση του λόγου σήμα-προς-θόρυβος (signal-to-noise ratio). Η τεχνική είναι γνωστή ως “doppler rescue” και αποδεικνύεται χρήσιμη όταν τα αρχικά σήματα Doppler είναι εξαιρετικά ασθενή, (π.χ

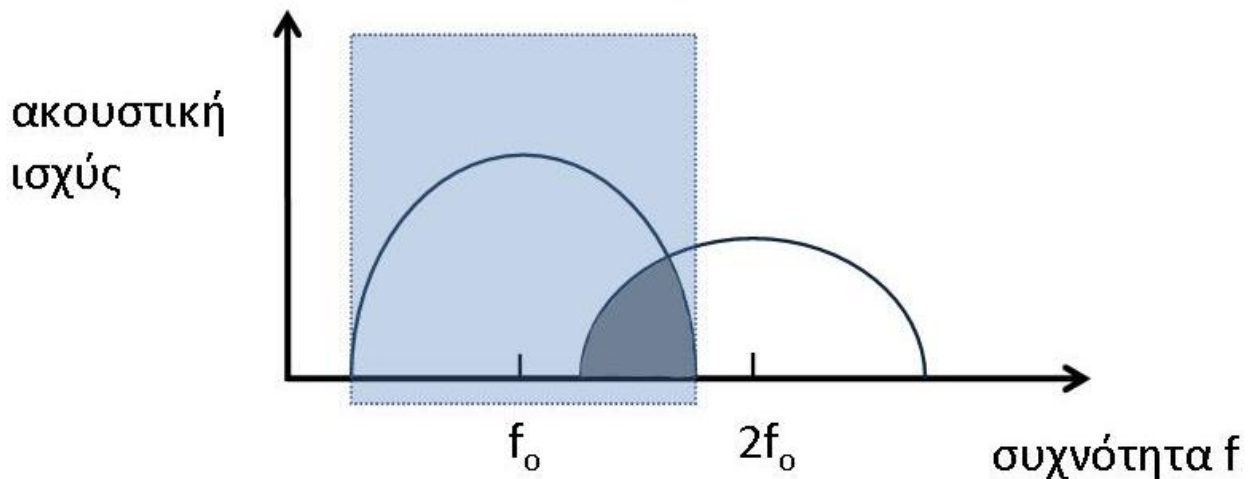
επιφάνειες με διαφορετική μεταξύ τους ακουστική αντίσταση (acoustic impedance), γεγονός που αυξάνει την ένταση των ηχητικών ανακλάσεων από το αγγείο, βελτιώνοντας την αντίθεση του με τους γύρω

λόγω εν τω βάθει εντόπισης των αγγείων, ακατάλληλου ακουστικού παραθύρου κλπ). Η τεχνική “doppler rescue” χρησιμοποιείται για την υποβοήθηση του διακρανιακού Doppler, της διερεύνησης της στένωσης νεφρικής αρτηρίας, του TIPS κ.λπ. [1].

Όμως οι κυριότερες σύγχρονες εφαρμογές των ΕΗ, βασίζονται σε ειδικές ψηφιακές τεχνικές, με τις οποίες ανιχνεύονται οι αρμονικές συχνότητες που προκύπτουν από τη μη γραμμική ταλάντωση των μικροφουσαλίδων, ενώ καταστέλλονται οι ηχοανακλάσεις από τους υπόλοιπους ιστούς. Οι βασικές τεχνικές με τις οποίες επιτυγχάνεται αυτό είναι:

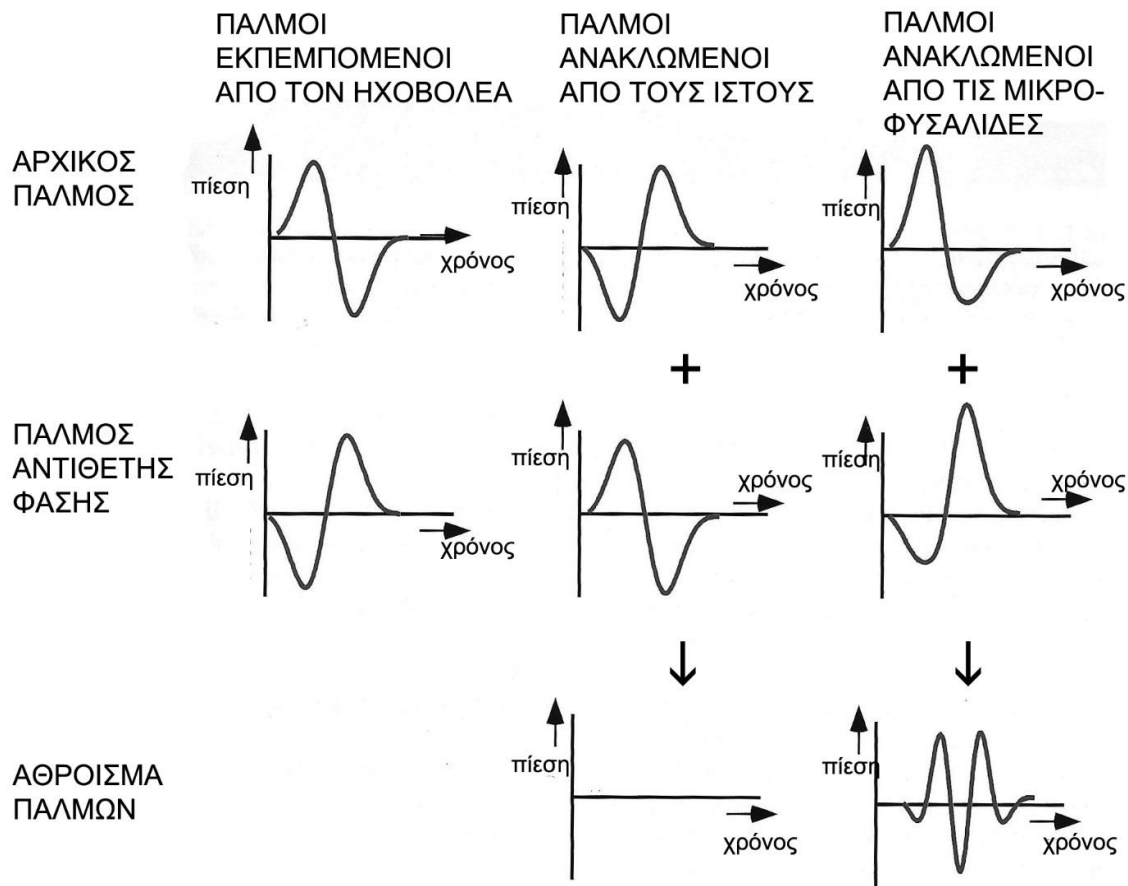
- *Αρμονική απεικόνιση B-mode με φίλτρο υψηλής ροής.*

Με την χρήση κατάλληλου ψηφιακού φίλτρου, καταστέλλονται οι βασικές συχνότητες από τους περιβάλλοντες ιστούς και ανιχνεύονται μόνο οι αρμονικές συχνότητες από τις μικροφουσαλίδες (Εικόνα 3). Συνήθως χρησιμοποιείται βασική συχνότητα κοντά στα 2MHz, οπότε η 2^η αρμονική της είναι της τάξης των 4MHz. Η τεχνική δεν στερείται περιορισμών: Για να διακριθούν αποτελεσματικά οι αρμονικές συχνότητες από τις αρχικές, η δέσμη του ηχοβολέα θα πρέπει να έχει περιορισμένο εύρος συχνοτήτων (εικ. 3) πράγμα που είναι εις βάρος της χωρικής διακριτικής ικανότητας. Ένα επιπρόσθετο πρόβλημα είναι ότι αρμονικές συχνότητες προέρχονται όχι μόνο από τις μικροφουσαλίδες, αλλά σε ένα μικρό ποσοστό, και από τους στατικούς ιστούς, λόγω της διαφορετικής ταχύτητας διάδοσης του ήχου ανάλογα με την πυκνότητα του μέσου στο οποίο διαδίδεται [1, 3]. Στην φάση της θετικής πίεσης του ηχητικού κύματος, οι στατικοί ιστοί υφίστανται μια έστω και ελάχιστη αύξηση της πυκνότητάς τους που συνοδεύεται από ταχύτερη διάδοση των ηχητικών κυμάτων. Στην φάση της αρνητικής πίεσης του ηχητικού κύματος, οι στατικοί ιστοί υφίστανται μια έστω και ελάχιστη μείωση της πυκνότητάς τους που προκαλεί ελαφρώς βραδύτερη διάδοση των ηχητικών κυμάτων. Έτσι στην βασική συχνότητα που επιστρέφει από τους ιστούς, προστίθενται και αρμονικές, οι οποίες «επιμολύνουν» τις αρμονικές συχνότητες που εκπέμπουν οι μικροφουσαλίδες και μειώνουν το λόγο σήμα/θόρυβο. Το φαινόμενο είναι εντονότερο στην απεικόνιση με υψηλό μηχανικό δείκτη. Η ένταση της αρχικής ηχητικής δέσμης επιλέγεται να είναι υψηλή τόσο ώστε να μπορεί να παράγει σήματα 2^{ης} αρμονικής από τις μικροφουσαλίδες, όχι όμως τόσο ώστε να τις καταστρέφει, ή να παράγει ισχυρά αρμονικά σήματα από τους περιβάλλοντες ιστούς [5]. Σημειώνεται ότι, αν και οι αρμονικές συχνότητες που εκπέμπονται από τους ιστούς είναι ανεπιθύμητες για την ανίχνευση των μικροφουσαλίδων, είναι χρήσιμες στην χωρίς σκιαγραφικά υπερηχογραφία για βελτίωση της απεικόνισης και μείωση των artifacts πλαγίων λοβών (sidelobe artifacts) και των πολλαπλών ηχοανακλάσεων (reverberations).



Εικόνα 3. Ανάδειξη των αρμονικών συχνοτήτων με τη χρήση φίλτρου. Οι βασικές συχνότητες (f_0) που ανακλώνται από τους ιστούς καταστέλλονται με τη χρήση κατάλληλου φίλτρου (μπλε παραλληλόγραμμο), και παραμένουν οι αρμονικές συχνότητες ($2f_0$) που εκπέμπονται από τις μικροφουσαλίδες. Αναπόφευκτα όμως υπάρχει μια μερική επικάλυψη των βασικών και αρμονικών συχνοτήτων που συμβολίζεται από την γκριζα περιοχή. Η επικάλυψη είναι μικρότερη, όσο μικρότερο είναι το εύρος των εκπεμπομένων συχνοτήτων από τον ηχοβολέα, αλλά αυτό είναι εις βάρος της χωρικής διακριτικής ικανότητας.

• **Απεικόνιση με αναστροφή παλμού/ αντίθετης φάσης (Pulse inversion/Phase inversion imaging).** Εκπέμπονται από τον ηχοβολέα δύο ηχητικοί παλμοί, ο ένας αμέσως μετά τον άλλο, εκ των οποίων ο δεύτερος έχει διαφορά φάσης 180° σε σχέση με τον πρώτο. Ο ηχοβολέας ανιχνεύει και αθροίζει τις ηχοανακλάσεις που προκαλούνται από τους δύο αυτούς παλμούς (Εικόνα 4). Οι ηχοανακλάσεις από τους στατικούς ιστούς, που υφίστανται γραμμική ταλάντωση, βρίσκονται επίσης σε διαφορά φάσης 180° και έτσι το άθροισμα τους είναι μηδέν. Αντιθέτως, οι ηχοανακλάσεις που προέρχονται από τις μικροφουσαλίδες, δεν αλληλοαναιρούνται, επειδή προέρχονται από τη μη-γραμμική ταλάντωση των μικροφουσαλίδων και επομένως δεν βρίσκονται σε διαφορά φάσης 180° μεταξύ των [9]. Με τη μέθοδο αυτή παράγεται ηχητικό σήμα από τις μικροφουσαλίδες, αλλά όχι από τους ιστούς. Επίσης δεν υπάρχει λόγος για περιορισμένο εύρος συχνοτήτων της ηχητικής δέσμης, όπως στην αρμονική απεικόνιση με φίλτρο. Αντιθέτως, όλο το εύρος συχνοτήτων του ηχοβολέα μπορεί να αξιοποιηθεί και έτσι εξασφαλίζεται υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα [10]. Ακόμη, χάρη στην υψηλή ευαισθησία της μεθόδου στην ανίχνευση των μικροφουσαλίδων, αυτή συνδυάζεται αποτελεσματικά με μεθόδους απεικόνισης με χαμηλό μηχανικό δείκτη.



Εικόνα 4. Θεωρητική βάση της απεικόνισης αντίθετης φάσης. Από τον ηχοβολέα εκπέμπεται ο αρχικός παλμός και αμέσως μετά ένας παλμός με 180° διαφορά φάσης σε σχέση με τον αρχικό. Η απάντηση των ιστών στους δύο αυτούς παλμούς είναι δύο παλμοί, οι οποίοι επίσης ευρίσκονται σε διαφορά φάσης 180° και αλληλοαναιρούνται. Αντίθετα, οι παλμοί που ανακλώνται από τις μικροφουσαλίδες, λόγω της μη-γραμμικής ταλάντωσής τους, δεν βρίσκονται σε διαφορά φάσης 180° και έτσι το άθροισμα αυτών είναι όχι 0, αλλά ανιχνεύσιμο σήμα.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Το φάσμα των εφαρμογών της ΥΣΜ στην ακτινολογική απεικόνιση είναι ευρύ και συνεχώς αυξανόμενο. Στα περισσότερα κέντρα η μέθοδος εφαρμόζεται κυρίως για τη μελέτη εστιακών ηπατικών αλλοιώσεων, και στο πλαίσιο αυτό, η συμβολή της ΥΣΜ θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική για την διάγνωση του ΗΚΚ σε κίρρωτικούς ασθενείς, τον χαρακτηρισμό εστιακών ηπατικών αλλοιώσεων που αποτελούν τυχαία ευρήματα του απλού υπερηχογραφικού ελέγχου, τον έλεγχο για μεταστάσεις σε ογκολογικούς ασθενείς και την καθοδήγηση και εκτίμηση του αποτελέσματος επεμβατικών ακτινολογικών μεθόδων [12]. Για τις εξωηπατικές εφαρμογές της μεθόδου [7], αναφέρονται επιγραμματικά τα εξής:

Πάγκρεας: Διάκριση των συμπαγών (αγγειούμενων) από τα υδαρή και νεκρωτικά (μη αγγειούμενα) στοιχεία μιας βλάβης. Διαφοροδιάγνωση ψευδοκύστεων από κυστικούς παγκρεατικούς όγκους. Βελτίωση της ανάδειξης των ορίων μιας βλάβης και της σχέσης της με τα παρακείμενα αγγεία.

Γαστρεντερικός σωλήνας: Εκτίμηση της δραστηριότητας της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.

Σπλην: Χαρακτηρισμός εστιακών αλλοιώσεων ή ανομοιογένειας του σπληνικού παρεγχύματος, όταν αυτό δεν μπορεί να γίνει με την απλή υπερηχογραφική εξέταση. Επιβεβαίωση σπληνικού εμφράκτου. Διάγνωση επικουρικού σπληνός ή σπληνώσεως. Ανίχνευση σπληνικών βλαβών σε ογκολογικούς ασθενείς, όταν οι άλλες μέθοδοι αντενδείκνυνται ή δεν καταλήγουν σε σίγουρη διάγνωση.

Νεφρός: Διάγνωση αγγειακής αιτιολογίας βλαβών, όπως νεφρικό έμφρακτο και

φλοιώδης νέκρωση. Διαφοροδιάγνωση συμπαγών από κυστικές βλάβες, όταν αυτή δεν μπορεί να γίνει με βεβαιότητα στον απλό υπέρηχο. Διάγνωση νεφρικών ψευδοόγκων. Χαρακτηρισμός και παρακολούθηση άτυπων νεφρικών κύστεων. Εκτίμηση του αποτελέσματος της διαδερμικής θεραπείας νεφρικών όγκων.

Κυστεο-ουρητηρική παλινδρόμηση:

Διάγνωση αυτής και προληπτικός έλεγχος σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Παρακολούθηση μετά από θεραπεία.

Όσχεο: Μελέτη της αγγείωσης εστιακών βλαβών του όρχεως. Ανάδειξη περιοχών που στερούνται αγγείωσης μετά από τραύμα όρχεως. Διάγνωση τμηματικού εμφράκτου όρχεως.

Κλειστό κοιλιακό τραύμα: Εναλλακτικά της υπολογιστικής τομογραφίας, σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, με μέσης βαρύτητας τραύμα, περιορισμένο στην κοιλιακή χώρα. Παρακολούθηση τραυματιών που αντιμετωπίζονται συντηρητικά.

Αγγεία: Διαφοροδιάγνωση πλήρους απόφραξης από υψηλού βαθμού στένωση της έσω καρωτίδας. Βελτίωση της απεικόνισης των καρωτίδων σε τεχνικά δύσκολες εξετάσεις. Μελέτη της νεοαγγείωσης των καρωτιδικών πλακών. Διάγνωση και παρακολούθηση ενδοδιαφυγών, μετά από ενδοαγγειακή αποκατάσταση ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής.

Ενδοκράνια αγγεία: Βελτίωση της απεικόνισης, όταν το απλό διακρανικό Doppler είναι ανεπαρκές.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι ΕΗ έχουν αποδειχθεί ασφαλείς και καλώς ανεκτοί στη χρήση τους, με σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συχνότερα αναφερόμενες εξ αυτών είναι ήπιες και παροδικές τοπικές αντιδράσεις, όπως αίσθημα θερμότητας, άλγος και ερεθισμό κατά την ενδοφλέβια έγχυση. Σπανιότερα έχουν αναφερθεί κεφαλαλγία, έμετοι, αίσθημα ζάλης και λιποθυμίας, επεισόδια υπότασης ή υπέρτασης, πόνος στο στήθος και αίσθημα κνησμού. Πρόκειται για αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, οι οποίες, σε μελέτες για

κοιλιακές εφαρμογές των ΕΗ, σπάνια (<0.01%) είναι σοβαρές [13]. Δεν έχει παρατηρηθεί με τους ΕΗ νεφροτοξικότητα καρδιοτοξικότητα ή εγκεφαλοτοξικότητα, γεγονός που επιτρέπει τη χρήση τους σε ασθενείς με καρδιολογικά προβλήματα αλλά και με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, όπου η χρήση των ιωδιούχων σκιαγραφικών είναι περιορισμένη. Χωρίς να αποτελεί αντένδειξη, συνιστάται ωστόσο να γίνεται με επιφύλαξη η χορήγησή τους σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια και διάχυτη διάμεση πνευμονική ίνωση [8,11].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cosgrove D, Eckersley R. Contrast-Enhanced Ultrasound: Basic Physics and Technology Overview. In: Lencion R (ed) *Enhancing the Role of Ultrasound with Contrast Agents*. Springer-Verlag Italia, 2006:3-12
2. Gramiak R, Shah PM (1968) Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968; 3:356-366
3. Quaia E. Contrast-specific ultrasound techniques. *Radiol Med*. 2007;112:473-90.
4. Blomley MJ, Albrecht T, Cosgrove DO, et al. Improved imaging of liver metastases with stimulated acoustic emission in the late phase of enhancement with the US contrast agent SH U 508A: early experience. *Radiology*. 1999;210:409-16.
5. Correas JM, Bridal L, Lesavre A et al. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol* 2001;11:1316-1328
6. Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, et al. Contrast echocardiography: current and future applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:331-342.
7. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med*. 2012;33:33-59.
8. Wilson SR., Burns PN. Microbubble-enhanced US in Body Imaging: what role? *Radiology* 2010;257: 24-39.
9. Solbiati L, Martegani A, Leen E, Correas JM, Burns PN, Becker D. Contrast-enhanced Ultrasound of Liver Diseases. Springer-Verlag New York, 2003:1-25

10. Burns PN, Wilson SR, Simpson DH. Pulse inversion imaging of liver blood flow: improved method for characterizing focal masses with microbubble contrast. *Invest Radiol.* 2000 ;35:58-71.
11. Jakobsen J.Å., R. Oyen, H.S. Thomsen, and S.K. Morcos. Safety of ultrasound contrast agents. *Eur. Radiol.* 2005;15: 941-945.
12. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver--update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med.* 2013;34:11-29.
13. Piscaglia F, Bolondi L; Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol.* 2006 ;32:1369-1375.

Introduction to the basic principles and clinical applications of contrast-enhanced ultrasonography

H. Moschouris, A. Papadatou, G. Nikas

Department of Radiology, "Tzaneion" General Hospital, Piraeus, Greece

ABSTRACT

Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) is based on the application of echoenhancers, which are usually administered intravenously. Modern echo enhancers are suspensions of microbubbles of an inert gas with an elastic biocompatible cover. When insonated at low acoustic power, the microbubbles undergo non-linear oscillation and return pulses of harmonic frequencies (namely, multiples of the fundamental frequency). With dedicated, contrast-specific digital techniques the harmonic signals emitted from the microbubbles are detected with high sensitivity, while linear signals from the background tissues are cancelled. Thus, the presence of microbubbles can be accurately depicted in real time. With few exceptions, both normal and pathologic macro- and in micro-circulation can be studied with CEUS more efficiently than with any other currently available ultrasonographic technique. The majority of clinical applications of CEUS are related to the liver. CEUS plays a vital role in the diagnosis of hepatocellular carcinoma, (particularly in the context of cirrhosis), in the characterization of incidentally discovered liver lesions, in the screening of oncologic patients for liver metastases and as a monitoring tool of percutaneous interventions for tumor ablation. There is also an emerging role of CEUS in the diagnosis of various pancreatic, splenic, gastrointestinal, urogenital and vascular disorders.

Keywords: Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS), harmonic frequencies, diagnosis

Citation

H. Moschouris, A. Papadatou, G. Nikas. *Introduction to the basic principles and clinical applications of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS)*. *Scientific Chronicles* 2014;19(2): 100-111.

Συγγραφέας επικοινωνίας

Ιπποκράτης Μοσχούρης, E-mail: hipmosch@gmail.com