

I Zakład Radiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Lublinie  
P.o. kierownika dr hab. Andrzej Drop

ANDRZEJ DROP

### *Ultrasonograficzne środki kontrastowe*

---

Ultrasound contrast agents

Ultrasonografia jest obecnie jedną z najszybciej rozwijających się dziedzin diagnostyki obrazowej. Wprowadzenie badania sonograficznego stanowiło ogromny postęp w rozpoznawaniu zmian ogniskowych w wątrobie. Zmiany ogniskowe o echostrukturze zbliżonej do otaczającego mięszu wątroby mogą ująć uwadze badającego. Podobnie zmiany patologiczne mniejsze niż 1 cm mogą zostać pominięte podczas badania sonograficznego wątroby. Wprowadzenie w ostatnich latach technik dopplerowskich, tj. obrazowania przepływu krwi w naczyniach (Color Doppler i Angio Power Doppler), w znaczny sposób zwiększyło zakres zastosowania USG w diagnostyce medycznej. Techniki dopplerowskie umożliwiły, poprzez dostarczenie nowych danych o patologicznej angiogenezie guzów, uwidocznienie zmian ogniskowych wątroby, określenie unaczynienia guza, diagnostykę różnicową i możliwości terapeutyczne.

Ostatnio coraz częściej zwraca się uwagę na pomocniczą rolę środków kontrastowych stosowanych w sonografii, tzw. echowzmacniaczy, które podobnie jak środki cieniujące stosowane w TK czy MR umożliwiają poprawienie jakości uzyskiwanych obrazów, a tym samym ułatwiają postawienie diagnozy lub ją popierają.

Prace nad zastosowaniem środka cieniującego w ultrasonografii prowadzone są od ponad 20 lat. Po raz pierwszy Gramiak w r. 1968 uzyskał wzmocnienie echogeniczności krwi po podaniu soli fizjologicznej zawierającej pęcherzyki powietrza (9). W następnych latach stosowano podawaną bezpośrednio do serca zieleń indocyjanową (3). Główne ograniczenie tych metod stanowiła wielkość pęcherzyków gazu, utrudniająca im pokonanie włóściczek krążenia płucnego. Poszukiwano środków kontrastowych zdolnych zmienić echogeniczność krwi przy zachowanych jednocześnie stabilnych warunkach zmiennego ciśnienia mikropęcherzyków gazu. Dzięki temu mogą one swobodnie przechodzić przez naczynia mikrokrażenia płucnego i utrzymują się w łożysku naczyniowym w odpowiednio długim czasie do pełnej oceny badanej okolicy (5). Większość środków kontrastowych zwiększają-

cych echogeniczność krwi zbudowana jest z mikropęcherzyków gazu o średnicy poniżej 10  $\mu\text{m}$ , co pozwala na swobodne ich przechodzenie przez kapilary płucne.

Wśród środków kontrastowych USG można wyróżnić trzy generacje (5). Do preparatów pierwszej generacji stosowanych w kontrastowych badaniach USG należą: Albunex (Molecular Biosystems) – nasycona pęcherzykami powietrza albumina ludzka oraz Echovist (Schering) – zawiesina pęcherzyków powietrza w roztworze wodnym D–galaktozy. Są to środki kontrastowe tzw. jednego przejścia, a wywołane przez nie wzmocnienie echa trwa kilkadziesiąt sekund. Mają one zastosowanie głównie w echokardiologii. Środki drugiej generacji są preparatami stabilnymi w warunkach zmiennego ciśnienia mikropęcherzyków gazu. Efekt wzmocnienia echa krwi trwa kilka minut i uzyskany jest przez wprowadzenie substancji stabilizujących pęcherzyki gazu (np. kwasu palmitynowego) lub przez zastosowanie gazów słabo rozpuszczalnych (np. gaz fluorowęglowy).

Po dożylnym podaniu środka kontrastowego możliwe stało się uzyskanie wzmocnienia sygnału dopplerowskiego z naczyń krwionośnych żylnych i tętniczych. Do tej generacji należy Levovist (Schering), który jest preparatem sacharydowym zawierającym mikropęcherzyki w zawiesinie galaktozy (średnica mikropęcherzyków wynosi 2–6  $\mu\text{m}$ ). Innym środkiem jest Echo Gen (Sonus Pharmaceuticals) – emulsja zawierająca gaz fluorowęglowy (7).

Znajdujące się w fazie badań klinicznych środki trzeciej generacji to mikropęcherzyki gazu otoczone fosfolipidami oraz substancjami powierzchniowo czynnymi lub polimeryczne środki kontrastowe oparte na skondensowanych roztworach kwasu asparaginowego, etanolaminy i kwasu dekooinowego (1, 5). Obiecujące będzie połączenie tego typu środków kontrastowych z nowymi technikami kolorowego kodowania przepływu krwi, takimi jak Color Doppler Energy (Power Doppler) (1, 4, 5).

Wśród środków kontrastowych stosowanych doustnie wprowadzono do badań ultrasonograficznych preparat Sono Rx. Jest to pokryta simeticonem celuloza. Zastosowanie tego środka powoduje przemieszczanie gazów jelitowych, a przez to zmniejszenie ilości artefaktów związanych z ich obecnością. Ułatwia to obrazowanie zmian ogniskowych położonych w obrębie trzustki, żołądka i dwunastnicy.

Jednym z nowych kierunków rozwoju ultrasonografii jest zastosowanie substancji cechujących się powinowactwem tkankowym, tzw. środków organospecyficznych. Wiąże się z tymi rodnikami kontrastowymi duże nadzieje w diagnostyce zmian ogniskowych wątroby. Obecnie prowadzi się badania kliniczne nad środkami o powinowactwie z komórkami układu siateczkowo–śródbłonkowego. Są to środki kontrastowe zawierające związki perfluorowe. Są one wysoce echogeniczne. Podawane są 24–48 godz. przed badaniem i wychwytywane przez komórki układu siateczkowo–śródbłonkowego (w wątrobie przez komórki Kupffera). Ob-

szary nie zawierające prawidłowych komórek widoczne są jako pola echoujemne w stosunku do wzmocnionego otaczającego miększu wątroby. Do środków tych należą: Imagent US (Aliance Pharmaceuticals) – preparat złożony z substancji buforowych i perfluoroheksanu jak też Cavisomes (Schering), tj. roztwór ulegający biodegradacji polimerycznych mikrosfer wybiórczo wychwytywanych przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego i wyzwalający efekt nazywany indukowaną emisją akustyczną (induced acoustic emission).

Równoległe z badaniami nad środkami kontrastowymi prowadzone są badania i prace nad nowymi technikami obrazowania w ultrasonografii. Jedną z nich jest obrazowanie harmoniczne. W metodzie tej wykorzystuje się własności mikropęcherzyków gazu znajdujących się w polu akustycznym do generowania fali akustycznej o przewidywanej częstotliwości, poprzez eliminację szumu dopplerowskiego pochodzącego od tkanek. Metoda ta umożliwia pomiar perfuzji krwi przez dany narząd oraz obserwowanie pól przepływu krwi (5, 7). Pozwoli to w przyszłości na rejestrowanie niskich prędkości z naczyń o małej średnicy z jednoczesnym eliminowaniem artefaktów. Zadaniem USG po podaniu środków kontrastowych jest też ocena nieprawidłowych, powstających w procesie neovaskularyzacji naczyń krwionośnych w zmianach nowotworowych pierwotnych i przerzutach oraz określenie wzoru w naczyniach zmian zapalnych i zmian ogniskowych łagodnych.

W ostatnich latach powstaje wiele prac przedstawiających doświadczenia kliniczne związane ze stosowaniem ultrasonograficznych środków kontrastowych w diagnostyce zmian ogniskowych wątroby. Do czasu wprowadzenia do diagnostyki zmian ogniskowych wątroby drugiej generacji środków cieniujących wzmocnienie echa wiązało się z koniecznością podania środka kontrastowego bezpośrednio do naczyń zaopatrujących wątrobę. Celem lepszego uwidocznienia zmian ogniskowych zastosowano sól fizjologiczną zawierającą pęcherzyki CO<sub>2</sub>, podawaną do tętnicy wątrobowej lub tętnic zaopatrujących obszar guza. Metoda ta umożliwia wykrywanie nawet bardzo małych raków wątrobowo-komórkowych, była to jednak metoda wysoce inwazyjna. W obecnie stosowanych badaniach ultrasonograficznych wprowadzenie śr.c. umożliwia ich podanie w trakcie rutynowego badania klinicznego, oczywiście z zastosowaniem kolorowego obrazowania dopplerowskiego. Wyniki badań są obiecujące. Procent wykrywanych zmian wyraźnie zwiększa się po zastosowaniu śr.c. jak też użycie kontrastu pozwala na uwidocznienie naczyń niewidocznych w obrazowaniu klasycznym. Ponadto naczynia widoczne w obrazowaniu konwencjonalnym są znacznie lepiej widoczne i łatwiejsze do oceny po podaniu środka kontrastującego. Podkreślają to liczne prace autorów japońskich, włoskich i angielskich (1, 4, 6, 7, 8). Badacze ci stwierdzają dużą przydatność stosowanych środków kontrastowych w diagnostyce różnicowej

zmian ogniskowych wątroby i w ocenie postępowania leczniczego. Leen i wsp. sugerują, iż przerzuty raka jelita grubego do wątroby dają charakterystyczne brzeżne i obwodowe wzmocnienie sygnału dopplerowskiego po podaniu Levovistu (6). Maresca i wsp. podkreślają znaczenie śr.c. w diagnostyce zmian łagodnych i złośliwych (7). Autorzy ci poddali badaniu USG z kontrastem 74 pacjentów z różnego rodzaju zmianami ogniskowymi wątroby. Zarówno rak wątrobowo-komórkowy, rak z dróg żółciowych, jak i gruczolaki i ogniska hyperplazji guzkowej dobrze korelowały z uzyskanymi wzmocnieniami obrazu pól i prawidłowego miąższu wątroby. Wszyscy autorzy zgodnie podkreślają jednak, że należy w swojej ocenie oprzeć się na wielośrodkowych badaniach i dużym materiale klinicznym. Podanie kontrastu może wnieść wiele dodatkowej informacji do diagnostyki naczyń wątrobowych, tj. uwidocznienie zakrzepicy lub okluzji żyły wrotnej (2). Miejsce ultrasonograficznych zmian ogniskowych wątroby nie jest jeszcze w pełni i do końca określone. Środki kontrastowe na pewno umożliwiają lepsze uwidocznienie zmian izoechogenicznych w klasycznym obrazowaniu ultrasonograficznym i zmian małych trudno wykrywalnych.

Powszechnie podkreślanymi zaletami badania USG, poza jego dużą wartością diagnostyczną, jest niski koszt, krótki czas badania i całkowita nieinwazyjność. Wprowadzenie środków kontrastowych likwiduje te zalety. Koszt badania będzie wyższy o cenę tych środków, rejestrację badania na papierze kolorowej drukarki, ponadto czas badania wydłuży się średnio do około 30 min. Konieczność wkłucia do żyły, założenia cewnika, przez który podaje się środek kontrastowy, powoduje, że badanie staje się inwazyjne. Ponadto wiele środków kontrastowych jest rozтворami hiperosmolarnymi, co czyni je preparatami mogącymi wywołać reakcje uboczne.

Przeciwwskazaniami do ich podania są też galaktozemia oraz ciężka niewydolność nerek i wątroby. Wskazania do zastosowania śr.c. używanych w USG będą się rozszerzały z chwilą wprowadzenia do diagnostyki nowych kontrastów. Z wielu opracowań na ten temat wynika, że około 15% wykonywanych obecnie badań będzie miało uzasadnione wskazania do powtórzenia po podaniu śr.c., co oznacza, że co 5–6 badanie USG będzie wymagało ponownej weryfikacji.

## PIŚMIENNICTWO

1. Angeli E. i wsp.: Enhanced colour Doppler of hepatocellular carcinoma: clinical experience with a new intravenous contrast agent. *Radiology*, 189, 286, 1993.
2. Braunschweig R. i wsp.: Echo-enhanced liver and portal system ultrasound imaging with Levovist. *Angiology*, 47, 23, 1996.
3. Feigenbaum H. i wsp.: Identification of ultrasound echoes from the left ventricle by the use of intracardiac injections of indocine green. *Circulation*, 41, 615, 1970.
4. Fujimoto M. i wsp.: Colour Doppler sonography of hepatic tumorus with a Galactose-based contrast agent: corelation with angiographic findings. *AJR*, 163, 1099, 1994.
5. Goldberg B.B. i wsp.: Ultrasound contrast agents: a review. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 20/4, 319, 1994.
6. Leen E. i wsp.: Hepatic tumours: improved sensitivity of colour Doppler imaging using SH-U 508 A. *Gastroenterology*, 104, A936, 1993.
7. Maresca G. i wsp.: Colour Doppler Ultrasonography in the differential diagnosis of local hepatic lesions. The SH-U 508 A (Levovist) experience. *La Radiologia Medica*, 87, 41, 1994.
8. Matsua Y. i wsp.: US contrast enhancement with CO2 microbubbles. *Radiology*, 161, 701, 1986.
9. Schlief R. i wsp.: Ultraschallkontrastmittel auf Galaktose-Basis: Grundlegende Eigenschaften und Ergebnisse Klinischer Prüfungen. *Jarhbuch der Radiologie*, 259, 265, 1991.

Otrz.: 1997.11.29

## SUMMARY

The article discusses the achievements in ultrasound diagnostics with of contrast agent. Agents which change echogenicity of blood and organ-specific agents as well as three generations of contrast medium were shown. The significance of applied contrast medium in differential diagnostics of hepatic focal lesion was indicated.

