

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

Kontrastní látky v ultrasonografii

Bakalářská práce

Autor: Dalibor Blecha

Vedoucí práce: prim. MUDr. Zdeněk Chudáček, Ph.D.

V Českých Budějovicích, 15. května 2007

Abstract

Ultrasound contrast agents

Ultrasound method belongs to the most extended and easily available modern investigative diagnostic techniques. It is the step number one in the investigative diagnostic algorithm. The beginning of this method dates back to the early fifties of the twentieth century.

Ultrasound imaging procedures became a significant part of medical diagnostics and replaced invasive methods with more risk factors. While a radiation dose during a CT examination attacks mainly patients, angiography and interventional radiation operations attack also the competent staff on duty. On the contrary, ultrasound methods are safe not only for patients but also for the competent staff. During the fifty years of usage and development there was no noted case of injury to on a patient. The principle ALARA (As Low As Reasonably Achievable) in the diagnostic ultrasound techniques is a precautionary principle. In order to achieve the entire benefit of the radio diagnostic investigations, to meet the principle mentioned above and to determinate the diagnostic conclusion, the ultrasound contrast agents are used. Regarding the growth of a radiation dose on both patients and staff, the modern investigative diagnostic procedures, such as CT and DSA, cannot dispense with using contrast agents and the ultrasound contrast agents based on no usage of radiography come forth.

Ultrasound contrast agents are gaseous microbubbles. The size of these microbubbles differs from 1-10 micrometers that facilitate their penetrating into the systematic and portal bed after the intravenous application. The significant fact for a clinical application of microbubble contrast agents is the longer survival in the blood bed, which is achieved by a stabilization dose. Recently about 6 preparations have been used in the clinical practice. They differ in the carrier and stabilizer of the micro bubbles.

A contrast enhanced imaging can be done in two ways: with destruction or without destruction of microbubbles. The first way causes an enhancement of ultrasound signal from the place saturated with microbubbles at the price of their destruction. To achieve this effect, there is used a mode with a high mechanical index (MI 1 – 1,2), often combined with Doppler's imaging. This procedure is suitable for characterization of

lesions in terms of malignancy or benignity and also for evaluation of lesions in the hepatic parenchyma. The second way without destruction of microbubbles is based on imaging with a low mechanical index (MI 0,1 – 0,4) and a high sensitivity for harmonic frequency. This procedure is suitable for characterization of lesions in all phases of opacification (arterial, portal, late).

With respect to the fact that the usage of ultrasound contrast agents and the development of an „optimal“ contrast agent has not finished, I refer to some limitations and obstacles. Although this process is similar for all contrast agents in all fields of modern imaging methods. At the beginning, the application of ultrasound contrast agents was limited by size of microbubbles and by a short survival period, thereby also ways of application for various clinical examinations. That is why, in the analysis the preparation SonoVue was used because it enables with its structure, physical and chemical features a wider spectrum of application in comparison with other ultrasound contrast agents.

Implementing new findings and observations into a clinical practice is connected with lots of difficulties and obstacles that restrain their success. In the same way as the contrast agents found their application in various modern imaging techniques, the ultrasound contrast agents are also expected to find their place in the ultrasonography. This fact acknowledges my hypothesis and points at application of ultrasound method as the first choice.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma „Kontrastní látky v ultrasonografii“ vypracoval samostatně a použil jen pramenů, které cituji a uvádím v příložené bibliografii.

Souhlasím s použitím práce k vědeckým účelům.

V Českých Budějovicích 15. května 2007

podpis studenta

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval vedoucímu práce, panu primáři MUDr. Zdeňku Chudáčkovi Ph.D., který mi velice pomohl při zpracování této bakalářské práce. Děkuji za možnost získání dostupných informací, zpřístupnění patientských dat a cenné připomínky při závěrečném vypracování.

Abstract

Obsah

Úvod.....	8
1 Současný stav.....	10
1.1 Ultrasonografie.....	10
1.1.1 Fyzikální vlastnosti.....	10
1.1.2 Druhy zobrazení.....	14
1.1.3 Ultrasonografický přístroj.....	16
1.1.4 Ultrasonografické vyšetření.....	18
1.2 Kontrastní látky.....	20
1.2.1 Kontrastní látky pro ultrasonografii.....	20
1.2.1.1 Historie ultrasonografických kontrastních látek.....	21
1.2.1.2 První generace ultrasonografických kontrastních látek.....	22
1.2.1.3 Druhá generace ultrasonografických kontrastních látek.....	25
1.2.1.4 Třetí generace ultrasonografických kontrastních látek.....	27
2 Cíl práce a hypotézy.....	29
3 Metodika práce.....	30
3.1 Ultrasonografický systém Sonoline Antares.....	32
3.2 Ultrasonografická kontrastní látka SonoVue.....	34
3.2.1 Druhy použití.....	36
3.2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení.....	37
3.2.3 Farmakologické vlastnosti.....	38
3.2.3.1 Farmakodynamické vlastnosti.....	38
3.2.3.2 Farmakokinetické vlastnosti.....	40
3.2.4 Kontraindikace.....	40
3.3 Vlastní druhy vyšetření.....	43
3.3.1 Kontrastní ultrasonografie prsu.....	43
3.3.2 Kontrastní ultrasonografie jater.....	43
3.4 Příprava pacienta.....	44
4 Výsledky.....	46
4.1 Kazuistika č. 1.....	46
4.2 Kazuistika č. 2.....	46
4.3 Kazuistika č. 3.....	47
4.4 Kazuistika č. 4.....	47

<i>4.5 Kazuistika č. 5</i>	48
<i>4.6 Kazuistika č. 6</i>	48
<i>4.7 Kazuistika č. 7</i>	49
<i>4.8 Kazuistika č. 8</i>	50
5 Diskuse	52
6 Závěr	54
7 Seznam použité literatury	57
8 Klíčová slova	58
9 Přílohy	

Kontrastní látky v ultrasonografii

Úvod

Ultrasonografie je dnes nejrozšířenější a nejsnáze dostupná vyšetřovací moderní diagnostická zobrazovací metoda. Patří jí proto místo prvního kroku v diagnostickém vyšetřovacím algoritmu. Ultrazvukové diagnostické metody se začaly vyvíjet počátkem padesátých let 20. století.

Ultrazvukové zobrazovací i dopplerovské metody se staly významnou součástí lékařské diagnostiky, kde často nahradily mnohem rizikovější a invazivní metody. Zatímco radiační zátěž u CT vyšetření postihuje především pacienta, v případě angiografie a intervenčních radiologických výkonů se rovněž vztahuje na personál příslušných pracovišť nacházejících se v době výkonu ve vyšetřovně. Přestože jsou ultrasonografické zobrazovací metody bezpečné jak pro pacienta, tak pro vyšetřující personál, neboť během pěti desetiletí používání a vývoje nebyl zaznamenán žádný případ významnějšího poškození pacienta, je rovněž pro diagnostické aplikace ultrazvuku celosvětově doporučován princip ALARA (As Low As Reasonably Achievable), který můžeme označit také jako princip opatrnosti. V české interpretaci zní asi takto: „použitá intenzita, ani doba vyšetření by neměla překročit hodnotu nezbytně nutnou k získání požadované diagnostické informace“. Aby výtěžnost jednotlivých vyšetření v radiodiagnostice byla co nejvyšší a došlo k vyhovění výše zmíněnému principu a přesnějšímu stanovení diagnostického výsledku, napomáhají nám kontrastní látky. Právě na základě nárůstu radiační zátěže, ať již pacientů, tak i personálu u ostatních moderních zobrazovacích metod, jako je CT a DSA, kde se vyšetřovací metody téměř neobejdou bez použití kontrastních látek, vstupuje do popředí použití kontrastních látek v ultrasonografii, jako metody neužívající rentgenového záření. V současné době, rovněž v neposlední řadě, zohledňujeme ekonomické hledisko a v porovnání nákladů všech moderních zobrazovacích metod je ultrasonografické vyšetření stále nejlevnější metodou.

Výše zmíněná problematika dala vznik této bakalářské práci. Cílem práce je tudíž zjistit, zda výtěžnost vyšetření a stanovení diagnózy za přispění kontrastních látek při

ultrasonografii povede k jejich širšímu použití. Teoretická část, ruku v ruce s experimentální částí, má za úkol potvrdit hypotézu, že tak jako kontrastní látky u ostatních zobrazovacích metod jsou nápomocny ke kvalitnějšímu výsledku vyšetření, lze totéž očekávat u kontrastních látek v ultrasonografii.

V teoretické části bude využito v současné době dostupných informací o ultrasonografii, kontrastních látkách a jejich porovnání s vybavením a použitým materiálem při tvorbě studie na ultrasonografickém pracovišti č. 2, RDG oddělení Fakultní nemocnice Plzeň – Bory, vedené primářem MUDr. Z. Chudáčkem Ph.D. Pro experimentální část bude popsáno námi použitých vyšetřovacích metod, soubor vyšetřených pacientů a veškeré zjištěné poznatky v porovnání s ostatními moderními zobrazovacími metodami. Závěrečná část se pokusí o potvrzení vyslovené hypotézy, že diagnostická přesnost kontrastní ultrasonografie převyšuje nativní ultrazvuk a dokonce i spirální CT, a to pod tíhou důkazů zjištěných v obou částech (teoretické i experimentální) bakalářské práce.

1 Současný stav

Abychom se dobrali nějakého výsledku, je potřeba se zpočátku seznámit s problematikou a principem vzájemného propojení ultrasonografie a kontrastních látek pro ni určených.

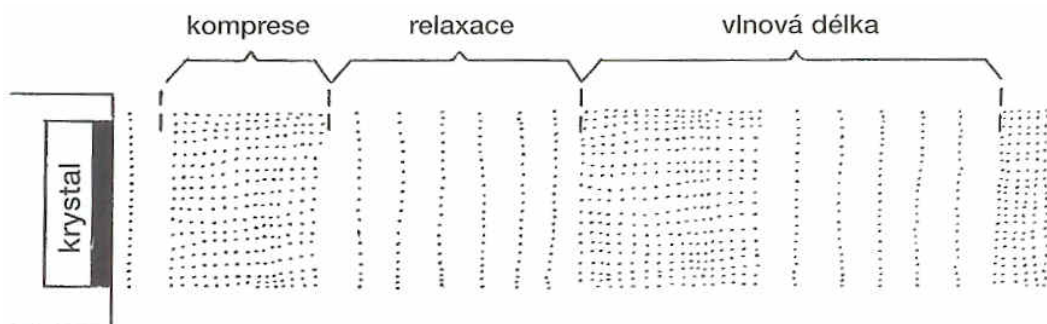
1.1 Ultrasonografie

1.1.1 Fyzikální vlastnosti

Zvuk (tedy vše co kolem sebe slyšíme) je z fyzikálního hlediska podélné mechanické vlnění, které zdravé lidské ucho vnímá ve frekvenčním rozsahu od 20 Hz do 20 000 Hz. Ultrazvukem rozumíme mechanické kmity o frekvenci vyšší než je frekvenční mez slyšitelnosti lidského ucha, tj. vyšší než zmíněných 20 kHz. Pro diagnostické účely se používají vysoké frekvence v megahertzové oblasti (= milióny kmitů za sekundu), obvykle v rozsahu od 2 MHz do 10 MHz.

Mechanickým vlněním rozumíme takové vlnění, jehož nositelem jsou samy částice (molekuly) prostředí, kterým se vlnění šíří (na rozdíl od vlnění elektromagnetického – světla, jehož nositelem jsou fotony, a které se tudíž může šířit i nehmotným prostředím – vakuem). Ultrazvukové kmity se pružným prostředím šíří formou vlnění, v měkkých tkáních a tekutinách lidského těla formou vlnění podélného. Jako podélné označujeme takové vlnění, jehož částice kmitají kolem své rovnovážné polohy ve stejném směru, v jakém se šíří i celé vlnění. Naproti tomu příčné vlnění je charakterizováno kmity kolmými na směr šíření. Takto se ultrazvuk šíří jen v kostech.

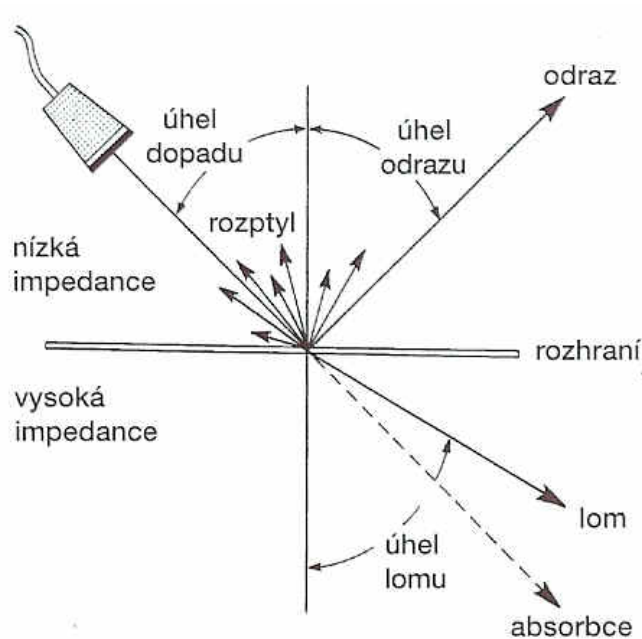
Zvuk a tedy i ultrazvuk, je vlastně periodickým zředováním a zahušťováním prostředí, kterým se šíří (obr. 1).



Obr. 1: Schéma šíření ultrazvuku z piezoelektrického krystalu ultrazvukové sondy, vystihující typické projevy podélného vlnění.

V případě použití sondy s pracovní frekvencí např. 5 MHz tak dojde k periodickému zředění a zahuštění vyšetřované tkáně pětímilionkrát za sekundu.

Pro všechny druhy vlnění, a tedy i pro ultrazvuk, platí následující fyzikální zákony: (obr. 2).



Obr. 2: Schématické znázornění fyzikálních jevů, odehrávajících se při dopadu vlnění na rozhraní dvou prostředí o rozdílné hustotě.

Podle nich se ultrazvukové vlnění při svém šíření:

- *odráží* na makroskopických rozhraních 2 prostředí o různé hustotě, a to tím intenzivněji, čím je hustota obou prostředí rozdílnější,
- *rozptyluje* na mikroskopických rozhraních struktur, které jsou menší, než je jeho vlnová délka,
- *ohýbá* (lomí) na rozhraní 2 prostředí, nedopadá-li na toto rozhraní kolmo,
- *pohlcuje* (absorbuje), to znamená, že ztrácí postupně svou energii při průchodu hmotou. Tuto energii předává ultrazvukové vlnění do okolí ve formě tepelné energie, jejíž množství je v případě interakce diagnostického ultrazvuku s biologickými tkáněmi až na výjimky zanedbatelné. Z fyzikálního hlediska jde o přeměnu organizovaného podélného periodického kmitavého pohybu molekul prostředí (vlnění) na pohyb

molekul, který je zcela chaotický (teplo). Je třeba zdůraznit, že první dvě uvedené vlastnosti vlnění, tj. odraz a rozptyl, tvoří základ zobrazení v ultrasonografii.

Jak již bylo uvedeno, ultrazvuk ke svému šíření potřebuje hmotné prostředí. Rychlost jeho šíření přitom závisí na hustotě daného prostředí, jinak řečeno na tom, jak relativně vzdálené mezi sebou jsou jeho jednotlivé částice, a tedy jak rychle jsou schopny navzájem předávat svůj periodický kmitavý pohyb. Čím je hustota prostředí vyšší, tzn., čím těsnější jsou prostorové vazby mezi jednotlivými částicemi, tím efektivněji a rychleji probíhá přenos kmitů vlnění, a tím je i rychlost šíření vlnění vyšší. Nejrychleji se proto ultrazvuk šíří v prostředí s vysokou hustotou (v pevných látkách – např. kosti, kde rychlost šíření přesahuje 4 000 m/s). Pomaleji se šíří ultrazvuk v kapalinách a materiálech s vysokým obsahem vody (v měkkých tkáních lidského těla průměrnou rychlostí 1 540 m/s), a nejpomaleji v prostředí s malou hustotou (tj. plynech, ve vzduchu rychlostí 330 m/s).

Rychlost šíření ultrazvuku v daném prostředí spolu s jeho hustotou zavádějí veličinu, která kvantitativně popisuje interakci mezi ultrazvukovým vlněním a prostředím. Tato veličina se nazývá impedance a její velikost pro dané prostředí lze vypočítat podle vzorce: $Z = \rho \cdot c$

kde Z = akustická impedance,

ρ = hustota prostředí,

c = rychlost šíření ultrazvukového vlnění v daném prostředí.

Termín impedance označuje jistý druh odporu, který ultrazvukovému vlnění klade prostředí. Impedancí tedy rozumějme tu vlastnost prostředí, která brání vnější síle (vlnění) vytvářet v něm zóny zvýšeného a sníženého tlaku, tzn. podléhat periodickému zředování a zhušťování. Ze vzorce vyplývá, že pevné látky s vysokou hustotou a rychlostí šíření ultrazvuku mají vysokou akustickou impedanci, protože molekuly, ze kterých se skládají, jsou v prostoru rozloženy hustě vedle sebe, a tudíž jejich další stlačování je obtížné a energeticky náročné. Naopak u plynů je impedance velice nízká – až o čtyři řády nižší než u biologických měkkých tkání. A jsou to právě rozdíly v akustické impedanci tkání, které dávají vzniknout různě intenzivním odrazům ultrazvukového vlnění a které jsou podkladem pro tvorbu dvourozměrného ultrazvukového obrazu. Tato skutečnost rovněž vysvětluje, proč ultrazvuk nelze použít k zobrazování kostních nebo vzdušných tkání, jejichž impedance je ve srovnání s impedancí měkkých tkání výrazně odlišná. Výsledkem takového impedančního nepřizpůsobení je téměř úplný odraz veškeré energie ultrazvukového vlnění na

rozhraní mezi měkkotkáňovými a kostními, případně vzdušnými strukturami, což znemožňuje jejich přímé zobrazení.^(3,7)

Podstatou tvorby ultrazvukového obrazu je vysílání ultrazvukového vlnění do vyšetřované oblasti s následnou registrací velkého množství jeho odrazů. Ty obecně vznikají na každém rozhraní dvou různých tkáňových prostředí a liší se mezi sebou:

- a) intenzitou (již víme, že čím větší je rozdíl akustické impedance dvou různých prostředí, tím intenzivnější odraz na jejich rozhraní vzniká),
- b) prostorovou orientací (směrem odkud přicházejí),
- c) časovým zpožděním mezi okamžikem vysílání ultrazvukového impulsu a následnou registrací jeho odrazu.

Zda při vyšetření používáme sondu mechanickou či elektronickou nemá vliv, neboť generování ultrazvukového vlnění a registrace jeho odrazů je obdobné. Každá sonda obsahuje polykrystalický ultrazvukový měnič (transducer), který se působením vysokofrekvenčního napětí rozkmitá. Jedná se v podstatě o polarizaci látky tlakem a mluvíme o piezoelektrickém jevu. *Piezoelektrický jev* se projevuje pouze v krystalech, jejichž elementární buňky nemají elektrický střed symetrie. Tento jev objevil a popsal Pierre Curie spolu se svým bratrem Jacquesem v roce 1880, při jejich výzkumech krystalografie. Při mechanickém namáhání (tlak, tah, ohyb, krut) piezoelektrického krystalu se na stlačených plochách objeví elektrické napětí od nekompensovaného náboje.

Frekvence jeho kmitů určuje pracovní frekvenci dané sondy. Kmity měniče jsou zdrojem mechanického vlnění, které je přímým kontaktem s kůží převáděno do hlubších vrstev vyšetřované části těla (za předpokladu eliminace vzduchové vrstvy mezi sondou a kůží, která by tento přenos znemožňovala, z toho důvodu se používá speciální ultrazvukový gel).

Piezoelektrický jev je ale odpovědný i za proces zcela opačný, tzn. je-li piezoelektrický měnič vystaven mechanickému deformování, vzniká na jeho plochách elektrické napětí, které je svojí charakteristikou schopno (po patřičném zesílení a úpravě) podat informaci o síle, která jej způsobila. Piezoelektrický měnič tak pracuje nejen jako vysílač mechanického vlnění o určité frekvenci, ale zároveň i jako přijímač jeho odrazů. Z celkové provozní doby přitom připadá na emitování ultrazvukového vlnění přibližně pouhé 1% z této doby a zbylých 99 % celkového času funguje měnič jako přijímač odraženého vlnění. Ultrazvukové měniče se dnes vyrábějí z moderních materiálů, jako jsou titanáty barya a zirkonia, niobáty.

1.1.2 Druhy zobrazení

Věnujme se nyní detailněji problematice vzniku ultrazvukového obrazu. Ultrazvukový měnič vysílá mnohokrát za sekundu velmi krátké impulsy, jejichž úhnný svazek je sondou vyzařován v jedné rovině. Jak ultrazvukové vlnění prostupuje do hloubky vyšetřované tkáně, dochází na každém akustickém rozhraní k odrazu části jeho energie. Podíl odražené energie je tím větší, čím je rozdíl v akustické impedanci dvou sousedních prostředí vyšší. Mezním příkladem je akustické rozhraní tkáň – kost, kde je míra akustického nepřizpůsobení taková, že veškerá energie ultrazvukového svazku se na tomto rozhraní odrazí a vytvoří velmi silný odraz (echo); naopak za toto rozhraní se ultrazvukové vlnění již nerozšíří (akustický stín). Nutno dodat, že na tvorbě ultrazvukového obrazu se nepodílejí pouze silné odrazy z velkých ploch tkáňových rozhraní, ale významnou měrou i drobný rozptyl vlnění na akustických rozhraních struktur, jejichž velikost je menší než vlnová délka ultrazvukového svazku, což jsou řádově desítky milimetru. Ačkoliv je intenzita vlnění rozptýleného na těchto submilimetrových strukturách pochopitelně velmi malá, je pro svou mnohočetnost ve svém úhrnu velmi důležitou komponentou při tvorbě ultrazvukového obrazu, ve kterém se podílí především na vykreslení vnitřní struktury homogenních orgánů.

Protože ultrazvukové vlnění při svém průniku tkáněmi postupně ztrácí energii (je nejen odraženo, ale i absorbováno), je intenzita odrazů přicházející z větších hloubek (s větším časovým zpožděním), postupně nižší a nižší. Aby bylo tento jev možné eliminovat, tzn., aby intenzita odrazů odpovídala výhradně akustickým vlastnostem prostředí a nebyla závislá na vzdálenosti zobrazovaných struktur od sondy, jsou ultrazvukové přístroje vybaveny funkcí, která ztráty ultrazvukového vlnění při prostupu tkáněmi kompenzuje. Nazývá se časově závislé zesílení, a jejím úkolem je progresivně zesilovat slábnoucí odrazy z hlubších vrstev tkáňového řezu tak, aby identické struktury byly zobrazeny stejně, bez ohledu na to, v jaké vzdálenosti od sondy se nacházejí.

Vznik ultrazvukového obrazu závisí z technického hlediska na schopnosti přístroje správně registrovat směr, intenzitu a časové zpoždění jednotlivých odrazů přicházejících z vyšetřované tkáně. Za předpokladu, že rychlost šíření ultrazvuku v měkkých tkáních je zhruba konstantní (1 540 m/s) a při znalosti časového intervalu mezi vysláním ultrazvukového impulsu a příjmem jeho odrazu, lze snadno vypočítat, z jaké hloubky daný odraz přichází. Známe-li i jeho směr, jsme již schopni poměrně

přesně určit polohu zdroje tohoto odraženého signálu, a tedy konkrétního tkáňového rozhraní. Rovněž víme, že čím větší je rozdíl impedancí na tomto tkáňovém rozhraní, tím silnější odraz (echo) přístroj registruje. Po patřičném elektronickém zpracování je pak jednotlivý odraz prezentován na monitoru přístroje jako bod uvnitř sektoru sondy a jeho:

- poloha v horizontálním (pravolevém) směru závisí na směru, ze kterého ultrazvukový odraz přišel,
- poloha ve vertikálním směru (tj. hloubka, ze které odraz pochází) závisí na zpoždění, se kterým byl odraz registrován,
- intenzita (jas) je úměrná intenzitě odrazu

Tento způsob dvourozměrného zobrazení se nazývá *B-záznam* (B mode, kde B značí Brightness = jas). Čím intenzivnější odraz ultrazvukový měnič z daného směru a hloubky zaznamená, tím světlejší bod je dané struktury na monitoru přístroje přiřazen. Takové struktury, které ultrazvukové vlnění dobře odrážejí, nazýváme echogenními a jsou zobrazovány světle šedě až bíle. Naopak struktury, které ultrazvuk pouze propouštějí a vůbec neodrážejí (kapaliny), jsou zobrazovány černě a nazýváme je anechogenními. B-záznam je nejběžnějším způsobem ultrazvukového zobrazování pro svoji schopnost kvalitního zobrazení morfologie v reálném čase a pro možnost kombinace s cíleným dopplerovským vyšetřením.

Zvláštním typem záznamu, který byl vyvinut především pro potřeby kardiologických vyšetření, je takzvaný *M-záznam* (M mode, kde M značí Motion = pohyb). Někdy označovaný též jako *TM-záznam* (z anglického Time Motion scan – v čase pohyblivý záznam). Vychází v podstatě z B-záznamu, při kterém jsou odrazy jediného paprsku kontinuálně rozepisovány podél časové osy. Pohybující se struktury, které odrážejí ultrazvukové vlnění, lze pomocí M-záznamu sledovat tak, že jim odpovídající odrazy mění vůči časové základně svoji polohu.

Na počátku vývoje ultrazvukových diagnostických metod byly odrazy od tkáňových struktur zpracovávány analogově. Odraz (echo) ultrazvukového signálu byl v elektroakustickém měniči přeměněn na elektrický signál, který byl jako takový dále zpracován a zobrazen. K jeho zobrazení bylo potřeba použít speciálních obrazovek (paměťových, konvertorových). Současné ultrazvukové přístroje zpracovávají zachycené signály na principu počítačové technologie. Analogovou část přístroje tvoří jen detekční systém, tj. vznik ultrazvukového signálu elektrickým buzením

piezoelektrického měniče, zachycení jeho odrazu a přeměna v elektrický signál. Následuje analogově digitální převodník, který převede elektrický signál do číselné podoby, v níž je dále zpracován a zobrazen. Výhoda počítačové technologie spočívá především v široké možnosti programování. Mohou se naprogramovat optimální podmínky pro jednotlivá vyšetření (processing), nebo později dodatečně upravovat zachycený obraz (postprocessing). Další výhodou tohoto způsobu zpracování je možnost ukládání obrazu na zvolená paměťová media (S-VHS, CD, DVD, magnetooptické disky) nebo jeho přenos v rámci intranetové, či internetové sítě, čehož bylo s výhodou využito v praktické části této bakalářské práce. A tím se vlastně dostáváme k jednotlivým částem, z nichž se ultrazvukový přístroj sestává a které jsou jeho nezbytnou součástí.^(3,7)

1.1.3 Ultrasonografický přístroj

Ultrazvukový diagnostický přístroj (ultrasonograf, echograf) je zařízení sloužící k vytváření tomografických obrazů vyšetřované tkáně na základě různé odrazivosti jednotlivých tkáňových struktur.

Ultrasonograf se skládá z těchto základních součástí:

- vyšetřovacích sond
- elektronických obvodů, nutných pro buzení piezoelektrických elementů sondy a pro zpracování zachycených odrazů do podoby obrazu
- zobrazovací jednotky (obrazovky)
- záznamových jednotek

Vyšetřovací sondy prošly složitým vývojem od jednoměničových sond u nejstarších přístrojů až po mnohaměničové sondy s analogově digitálními převodníky u přístrojů současných.

Podle geometrického tvaru vytvořeného obrazu rozlišujeme sondy zobrazující *sektorově* a *pravoúhle*. Sektorového záběru lze dosáhnout dvěma způsoby: mechanicky a elektronicky. Mechanické sektorové systémy (historicky starší) využívají mechanického pohybu jednoho nebo několika měničů. Pohyb měničů může být buď rotační, nebo kývavý. Mechanické sektorové sondy pracují s obrazovou frekvencí 15 – 60 snímků za sekundu, s úhlem rozevření 90° a s hustotou maximálně 200 řádků. Velkou předností sektorového způsobu zobrazení je možnost sejmut celý akustický řez vyšetřované oblasti z poměrně malé vstupní plochy (akustického okna). To je důležité

zvláště při transtorakálním vyšetřování srdce nebo při vyšetřování jaterní krajiny z mezižebních prostorů. V poslední době zcela převládají sektorové sondy, u nichž je ultrazvukový svazek vychylován elektronicky. Tyto sondy jsou multielementové, což znamená, že se skládají z většího počtu elementárních měničů a sektorového vychýlení se dosahuje buzením těchto měničů elektrickými impulsy s určitým fázovým zpožděním. Pravoúhlé zobrazení poskytují lineární sondy. Jsou tvořeny systémem velkého počtu miniaturních měničů uspořádaných do souvislé řady. Lineární sondy vyšších kmitočtů se používají především pro vyšetřování povrchových orgánů a v kombinaci s dopplerovskými moduly pro vyšetřování cév. Kombinaci obou uvedených způsobů zobrazení představují konvexní sondy. Uspořádáním elementárních měničů odpovídají lineární sondě, konvexní tvar plochy s měniči však poskytuje obraz, který odpovídá sektorovému záběru. Na rozdíl od skutečných elektronických sektorových sond jsou konvexní sondy konstrukčně jednodušší a tím i levnější. Existují ještě další modifikace v uspořádání měničů. Jednou z nich je uspořádání měničů v podobě mezikružít. Přístroje podle velikosti a kvality mají jeden nebo více konektorů pro připojení sond. Každá sonda má stranové označení, které pro správnou orientaci obrazu musí souhlasit s polohou značky na obrazovce. Přepínání jednotlivých sond se děje buď mechanicky pomocí tlačítek, nebo automaticky podle zvoleného druhu vyšetření.

Umístění jednotlivých ovládacích prvků na panelu přístroje se liší podle jednotlivých výrobců i typu přístroje a je detailně uvedeno v uživatelském manuálu. V tomto odstavci budou uvedeny jen ty prvky, které mají rozhodující význam pro kvalitu obrazu. V centru zorného pole vyšetřujícího je obrazovka, kolem ní, a především pod ní, jsou umístěny jednotlivé ovládací prvky v podobě tlačítek, otočných prvků a klávesnice.

Zvýšený útlum odrazů přicházejících z hlubších vrstev tkáně vede k tomu, že při stejném zesílení odrazů je blízká oblast obrazu přesvětlena, zatím co vzdálená oblast je tmavá. Žádnou z těchto oblastí nelze bez kompenzace zesílení (snížení zesílení odrazů z blízké oblasti a zvýšení zesílení ze vzdálené oblasti) správně posoudit. Ke kompenzaci tohoto zesílení slouží prvky TGC (time gain compensation). Některé špičkové přístroje mají zabudován program pro automatickou kompenzaci zesílení, většinou se však kompenzace nastavuje nebo upravuje ručně pomocí regulačních prvků. Tyto prvky bývají umístěny buď po straně obrazovky, nebo na pravé straně ovládacího panelu. U jednodušších, většinou přenosných přístrojů, je možná kompenzace jen ve dvou

oblastech: blízké (near) a vzdálené (far). U přístrojů střední a vyšší třídy bývá celá hloubka obrazu rozdělena do většího počtu samostatně regulovatelných kompenzačních pásů. Velmi významným regulačním prvkem je kulový ovladač (trackball). Je to multifunkční prvek, který podle zvolené funkce ovládá pohyb na obrazovce (pohybuje značkami kaliperu, mění polohu a velikost barevného sektoru, pohybuje vzorkovacím objemem u pulsního dopplerovského zobrazování apod.). Běžnou součástí ovládacího panelu je klávesnice. S její pomocí se zadává jméno a identifikační údaje pacienta, provádí popis obrazu a další specifické funkce. Nedílnou součástí jsou tlačítka pro manipulaci s obrazem (zdvojení, zvětšení, zmrazení) a tlačítka ovládající videotiskárnu a videorekordér. Dynamický záznam celého vyšetřovacího postupu umožňuje videozáznam pomocí videorekordéru. Výhoda videozáznamu spočívá v opakované možnosti přehrání, dodatečného zhodnocení, použití ve výuce.

Ultrazvukový obraz vyšetřované oblasti představuje ve své podstatě mapu strukturních prvků o různé akustické impedanci ve zvolené rovině. Rozdíly v akustické impedanci určují stupeň odrazivosti dané tkáně. Rozlišujeme struktury hyperechogenní (silně odrazivé), hypoechogenní (slabě odrazivé) a anechogenní (bez odrazových struktur). Pokud nemá vyšetřující dostatek zkušeností s hodnocením patologických echogramů, omezí se na popis echogenity jednotlivých struktur, jejich velikosti a polohy.

1.1.4 Ultrasonografické vyšetření

Ultrasonografické vyšetření s použitím kontrastních látek se částečně liší od klasického a bude popsáno v praktické části. Proto způsob provedení vyšetření bude prozatím zmíněn pouze okrajově.

Volba vyšetřovací frekvence je jistým kompromisem. Se zvyšující se frekvencí stoupá sice rozlišovací schopnost, ale zvyšuje se současně útlum ultrazvuku, který omezuje zachycení odrazů z větší hloubky. Pro vyšetření tkání a orgánů uložených ve větší hloubce (v abdominální diagnostice a v porodnicko-gynekologické diagnostice) se používá sond o nižších kmitočtech (2,5 – 5 MHz), a to nejčastěji sektorových nebo konvexních. Pro vyšetření povrchových orgánů se používá sond o vyšších kmitočtech (7,5 – 12 MHz), nejčastěji v lineárním uspořádání. Oční a angiologická diagnostika využívá speciálních sond o velmi vysokých kmitočtech (až do 40 MHz). Důležitá je správná stranová orientace sondy. Levý okraj sondy musí odpovídat levé straně

obrazovky. Přesvědčíme se o tom přiložením prstu na okraj sondy. Při správné orientaci se obraz objeví na levém okraji obrazovky.

Ultrazvuková diagnostika spočívá ve vytváření akustických řezů vyšetřované oblasti. Tyto řezy jsou vedeny nejčastěji ve třech hlavních směrech: podélně, příčně, šikmo. Podélné řezy jsou vedeny buď v rovině sagitální, nebo frontální. Průřezový charakter řezu vyžaduje dobrou topograficko-anatomickou orientaci. Přitom je nutno vzít v úvahu tyto dvě hlavní zásady: u příčného řezu se pravá strana vyšetřované oblasti zobrazuje na levé straně obrazovky (jako bychom rovinu řezu pozorovali od nohou pacienta) a u podélného řezu se na levé straně obrazovky zobrazuje kraniální (proximální) strana vyšetřované oblasti (jako bychom rovinu řezu pozorovali z pravé strany pacienta).

O každém vyšetření je třeba sepsat nález (záznam), který musí obsahovat echografický popis vyšetřované oblasti a odpověď na položenou diagnostickou otázku. Není-li nález jednoznačný, vysloví se v závěru jen podezření s návrhem buď vyšetření opakovat, nebo použít jiné zobrazovací metody.

Úspěšnost ultrazvukové diagnostiky je vázána jednak na vyšetřovací techniku, jednak na interpretaci získaných obrazů. U současných technicky dokonalých přístrojů s digitálním zpracováním obrazu, které optimalizují obrazy a do značné míry omezují vznik artefaktů, jsou nedostatečné odborné znalosti a zkušenosti vyšetřujícího lékaře hlavní příčinou diagnostických nepřesností či omylů. Na rozdíl od ostatních moderních zobrazovacích metod, kde obraz vytvoří přístroj podle zvoleného programu, u ultrasonografie se na tvorbě obrazu podílí významnou měrou sám lékař manipulací s vyšetřovanou sondou. Vyžaduje to jednak značnou manuální zručnost, jednak dobré odborné a technické znalosti. Hlavní nedostatky, s nimiž se u lékařů začínajících ultrazvukovou diagnostiku setkáváme, lze shrnout do následujících bodů: nedostatečné znalosti topografické anatomie (sonoanatomie), neznalost mechanismu zobrazovacího procesu, neznalost obsluhy přístroje, nedostatečná zručnost při manipulaci s vyšetřovací sondou. Představa některých lékařů, že k vyšetřování ultrazvukem stačí manuál přístroje a atlas ultrasonogramů příslušné oblasti, je neúplná. V ultrasonografii stejnou hodnotu jako odborné vědomosti má manuální zručnost při vlastním vyšetření a dobrá prostorová představivost. Jen vyváženost obou těchto vlastností vede ke správné interpretaci ultrasonogramů a k omezení falešně negativních i falešně pozitivních nálezů, snižujících věrohodnost ultrasonografie jako diagnostické metody.⁽⁷⁾ A právě k ještě vyšší výtěžnosti a správnému určení diagnózy mají posloužit kontrastní látky.

1.2 Kontrastní látky

V dnešní rentgenové diagnostice, kam i ultrasonografie náleží, se neobejdeme bez použití kontrastních látek. Původním (dnes ještě stále nejzákladnějším) dělením kontrastních látek zůstává rozdělení do dvou skupin na pozitivní a negativní. A to vzhledem k jejich povaze při absorpci rentgenového záření v různých částech těla a tkání, čímž zvyšují nebo snižují kontrast výsledného obrazu. K diagnostickému využití musí kontrastní látky dosáhnout odlišné koncentrace v různých tkáních a orgánech.

Pozitivní kontrastní látky svojí zvýšenou absorpcí rentgenového záření zvyšují výsledný kontrast (baryové nebo jodové kontrastní látky). Oproti tomu negativní kontrastní látky svou sníženou absorpcí rentgenového záření celkový výsledný kontrast snižují (vzduch, plyny, CO₂). Právě proto, že kontrastní látky pro ultrasonografii obsahují plynové mikrobubliny bývají zahrnovány mezi negativní kontrastní látky. To je ovšem chybné začlenění, protože plynové kontrastní látky se chovají jinak při rentgenovém záření a odlišně při použití ultrasonografie. Ultrasonografické kontrastní látky obsahující plynové mikrobubliny rezonují s dopadajícím ultrazvukovým vlněním, čímž zvyšují intenzitu odrazů a tím i zvyšují kontrast.

Proto bych kontrastní látky pro ultrasonografii nepřičítal mezi klasické kontrastní látky (ať již pozitivní, či negativní), ale vzhledem k rozvoji diagnostického oboru a jeho směru nad rámec rentgenového záření, bych ponechal základní dělení kontrastních látek na 3 skupiny:

- kontrastní látky pro rentgenové záření
- kontrastní látky pro magnetickou rezonanci
- kontrastní látky pro ultrasonografii

1.2.1 Kontrastní látky pro ultrasonografii

Jak již bylo zmíněno, kontrastní látky pro ultrasonografii jsou plynové mikrobubliny. Velikost mikrobublin se liší od 1 – 10 mikrometrů, což umožňuje jejich průnik do systémového i portálního řečiště po intravenózní aplikaci. Rozhodující podmínkou pro klinické použití mikrobublinových kontrastních látek je jejich déleodobé přetrvávání v krevním řečišti, čehož je dosahováno pomocí stabilizačních směsí. V současné době je ve světě v klinické praxi používáno okolo 6 preparátů. Jednotlivé přípravky se liší nosičem a stabilizátory mikrobublin.

1.2.1.1 Historie kontrastních látek v ultrasonografii

První zmínka o použití ultrasonografických kontrastních látek nás zavádí do roku 1968 a to na Rochesterskou univerzitu do Spojených států za Dr. Raymondem Gramiakem. Raymond Gramiak se narodil 23. března 1924 ve Philadelphii. Během jeho vojenské služby se zapsal do předinženýrského programu na univerzitě v Princetonu, a poté se přehlásil do předlékařského programu. Lékařskou fakultu navštěvoval na univerzitě v Rochesteru a lékařskou praxi dokončil v městské nemocnici v Baltimoru. Po vojenském nasazení se vrátil na univerzitu v Rochesteru provozovat radiologickou stáž. Po osmileté soukromé praxi se roku 1966 vrací na univerzitu, kde jeho zájem o ultrasonografii začíná souborem a tvorbou echografických jednotek připojených k paměti osciloskopu k demonstraci obrazů v B-modu a M-modu. Získával a používal tato data, která byla zobrazena v pohyblivém formátu pro porovnání s echokardiografickými nálezy z klinické praxe kolegů kardiologů. Některé jeho novinky zahrnovaly originální echokardiografické techniky k vyšetřování kořene aorty, popis idiopatické hypertrofické subaortální stenózy, obraz normální a postižené srdeční chlopně a detekci časného infarktu myokardu s analýzou ve stupni šedi. Jeho spolupráce s elektroinženýrskými profesory vyústila v brzké použití počítačů k tvorbě a analýze ultrazvukových obrazů. Objevil a zavedl použití mikrobublin jako ultrasonografických kontrastních látek pro kardiologické potřeby. Aplikoval protřepaný fyziologický roztok do ascendentní aorty a odtud do srdečních komor během echokardiografického vyšetření a sledoval nabarvení levé komory srdeční. Silné ozvy produkované uvnitř srdce byly způsobeny akustickou neshodou mezi volnými mikrobublinami vzduchu fyziologického roztoku a okolní krví. Nevýhodou těchto mikrobublin byl rychlý únik vzduchu z tenkých bublinových obalů do krve a jejich následné rozpuštění. V důsledku toho, že malé bubliny byly schopné průchodu skrz kapilární řečiště, nepřežívaly dlouho pro jejich záznam právě z důvodu rozptýlení vzduchu v krvi. Mimo zmíněných směsí solných roztoků byly zkoušeny také peroxid vodíku, indocyaninové zelené barvivo i jodové kontrastní látky. Komerční vývoj ultrasonografických kontrastních látek započal v osmdesátých letech 20. století největším úsilím o stabilizaci mikrobublin.

Současný vývoj generací:

- 1. generace ultrasonografických kontrastních látek – *non – transpulmonary* (Albunex, Levovist, Sonazoid)
- 2. generace ultrasonografických kontrastních látek – *transpulmonary vascular* s poločasem životnosti < než 5 minut (Optison, SonoGen, SonoVue)
- 3. generace ultrasonografických kontrastních látek – *transpulmonary vascular* s poločasem životnosti > než 5 minut (EchoGen)

K průchodu skrz plicní kapiláry a následně do systémového oběhu, musí být mikročástice v průměru menším než 10 mikrometrů. Bubliny vzduchu v této velikosti přetrvávají v roztoku pouze krátký čas, příliš krátký než aby byly využity systémovým cévním oběhem. První vyvinutou ultrasonografickou kontrastní látkou byl Echovist z roku 1982, který umožňoval kontrastní nabarvení pravého srdce. Další echogenní kontrastní látkou byl teplem opracovaný 5 % lidský albumin obsahující bubliny vzduchu. Byl schopen transpulmonárního průniku, ale často selhával při adekvátním zobrazení levého srdce. Albunex a Levovist využívaly vzduch jako plynnou část mikrobublin. V devadesátých letech 20. století byly vyvinuty novější látky s fluorouhlíkatým plynem na jedné straně a albuminem, surfaktanty, lipidy nebo polymery jako obalem na straně druhé. To umožňuje zvýšit životnost makrosfér. Tyto malé, více stabilní mikrobublinové kontrastní látky a zlepšení ultrazvukových technologií má za následek širší rozsah aplikací, včetně vyšetření perfuze myokardu.⁽¹¹⁾

1.2.1.2 První generace ultrasonografických kontrastních látek

První generace ultrasonografických kontrastních látek neprocházela plicním řečištěm, a proto byla limitována na žilní řečiště a dutiny pravého srdce po intravenózní aplikaci. Do první generace ultrasonografických kontrastních látek patří Albunex (licencován ve Spojených státech), v Evropě veden jako Infoson, dále Levovist a také Sonazoid.

Albunex, Infoson

Používány hlavně k hodnocení srdce. Jedná se o stejné kontrastní látky séra lidského albuminu. Infoson je licencován a vyráběn v Evropě, zatímco Albunex ve Spojených státech. Vzduchem naplněné mikrobubliny s obalem denaturovaného albuminu byly prvními kontrastními látkami. Srdeční spojky a chlopňové regurgitace jsou často vyšetřovány barevným dopplerovským zobrazováním. Za použití Infosonu jsou lépe zobrazovány, ale tato kontrastní látka je citlivá na tlak a rychle rozbíjena ultrasonografickými echy, a z výše uvedených důvodů nedokáže necirkulovat. Tato nízká efektivnost a jednocestný průchod limituje její klinické použití.

název	Albunex, Infoson
výrobce	Mallinckrodt inc.
indikace	echokardiografie
aplikace	intravenózní
typ	mikrobubliny
stabilizátor obalu	albumin
plyn	vzduch

Levovist

Kontrastní látka, která po podání do periferní žíly vede k přechodnému zesílení ultrazvukového odrazu od srdečních komor a krevních cév. Zesílení způsobují vzduchové bubliny velikosti mikronů vznikající po rozpuštění galaktozových granulí ve vodě. Díky přípravku kyseliny palmitové zůstávají bubliny několik minut stabilní během průchodu plicními cévami, srdcem a následným krevním řečištěm. Poté jsou rozptýleny krevním proudem. Po aplikaci do močového měchýře při kontrastní ultrazvukové cystografii dojde k zesílení odrazu ultrazvuku od obsahu močového měchýře. Detekce echogenně značené tekutiny z močového měchýře v močovodech nebo ledvinné pánvičce je důkazem vesico-uretrálního reflexu. Průměrná doba využitelného signálu je asi 9,5 minuty. Stabilita mikrobublin není ovlivněna změnami pH v rozmezí od 5 – 9. Používá se u jedno a dvourozměrného zobrazení krevního proudu u pacientů s nedostatečnou intenzitou Dopplerovského signálu, kontrastní echokardiografie, diagnostika vesico-uretrálního reflexu u dětí pomocí kontrastní

ultrazvukové cystografie (mikční cystosonografie), vyšetření jater k hodnocení tkáňových a orgánově specifických lézí.

název	Levovist
výzkumný název	SHU508A
výrobce	Schering AG
indikace	echokardiografie, vaskulární sonografie, cystosonografie
aplikace	intravenózní, intrakavitální
typ	mikrobubliny
obal	galaktóza, kyselina palmitová
plyn	vzduch
velikost mikrobublin	95% < 10 µm

Sonazoid

Sonazoid je ultrasonografická kontrastní látka sestávající ze stabilizovaných mikrobublin plynu ve vodné suspenzi. Sonazoid překonal problémy ve stálosti kontrastních látek první generace a dokáže vytvářet obrázky perfúze myokardu. Myokardiální zobrazování za pomoci ultrasonografických kontrastních látek dovoluje diagnostiku chronických srdečních onemocnění a zhodnocení koronárních arterií.

název	Sonazoid
výzkumný název	NC100100
výrobce	Amersham Health
indikace	myokardiální zobrazování
aplikace	intravenózní
typ	mikrobubliny
obal	lipidy
plyn	perfluorobutan

1.2.1.3 Druhá generace ultrasonografických kontrastních látek

Kontrastní látky druhé generace jsou dostatečně malé a stálé k průniku do systémového oběhu a zvyšují dopplerovský signál v různých cévách po intravenózní aplikaci. Kontrastní látky druhé generace mají krátkou životnost. Kontrastní efekt končí v několika minutách.

Optison

Optison je transpulmonální echokardiografická kontrastní látka složená z mikrosférických částic teplem zpracovaného lidského albuminu obsahující perflutren. Tyto částice jsou suspendovány v 1 % roztoku lidského albuminu. Optison se používá u pacientů s prokázaným, či suspektním kardiovaskulárním onemocněním. Mikročástice prostupují plicním oběhem a vyplňují levé srdeční dutiny. Pak se mohou diagnostikovat jak okraje endokardu levé komory srdeční, tak abnormální pohyblivost srdeční stěny. Optison by se měl používat pouze v těch případech, kdy vyšetření bez kontrastu nevede k jednoznačnému závěru. Podává se cestou nitrožilní injekce tak, aby se mikročástice dostaly do srdečních dutin a vyplnily levou komoru. Doporučená dávka činí 0,5 – 3 ml na pacienta. Dávka 3 ml je většinou postačující, ale u některých pacientů je potřeba tuto dávku zvýšit. Ta by neměla přesáhnout 8,7 ml na jednotlivce. Trvání užitečného zobrazovacího času činí 2,5 – 4,5 minuty při dávce 0,5 – 3 ml. Při přípravě kontrastní látky před aplikací do periferní žíly je třeba vyvarovat se tlakových výkyvů v lahvičce, což může vést k narušení mikročástic a ztrátě kontrastního účinku.

název	Optison
výrobní název	FS069
výrobce	Molecular Biosystems Inc.
indikace	echokardiografie se zaměřením na levou komoru srdeční
aplikace	intravenózní
typ	mikrobubliny
obal	albumin
plyn	oktafluoropropan

SonoGen

SonoGen je záporně nabitá 2% perfluorouhlíkatá emulze nedostatečně vyvinutá jako transpulmonální myokardiální kontrastní látka. Mikrobubliny SonoGenu mají sníženou přilnavost k zápornému náboji vnitřní výstelky cév a mají tak teoretické předpoklady k poskytnutí vyšší výtěžnosti a bezpečnosti díky delšímu přetrvávání a zlepšenému kontrastu tkání v porovnání s fluorouhlíkatými kontrastními látkami první generace.

název	SonoGen
výzkumný název	QW7437
výrobce	Sonus Pharmaceuticals
indikace (ve stadiu výzkumu)	echokardiografie
aplikace	intravenózní
typ	mikrobubliny
obal	surfaktant
plyn	dodekafluoropentan
velikost mikrobublin	93% < 10 µm

SonoVue

Kontrastní látka druhé generace navržená a uzpůsobená s ohledem na odolnost vůči tlaku. SonoVue je určen k ultrazvukovému snímání a jeho cílem je zvýšit echogenitu krve, která má za následek zlepšení poměru signálu a šumu. A protože tato kontrastní látka byla použita při studii, vzhledem k jejímu širokému spektru indikací a způsobů využití při různých vyšetřeních, bude podrobněji popsána v praktické části.

název	SonoVue
výzkumný název	BR1
výrobce	Bracco
indikace	echokardiografie, vyšetření makrovaskulatury, vyšetření mikrovaskulatury
aplikace	intravenózní
typ	mikrobubliny
obal	lipidy (Macrogol 4000, kyselina palmitová)
plyn	sulfurhexafluorid
velikost mikrobublin	99% < 11 µm

1.2.1.4 Třetí generace ultrasonografických kontrastních látek

Kontrastní látka třetí generace je více echogenní a stabilní, čímž dovoluje zesílit echogenitu v zobrazení B-modem. Tyto mikrobubliny takto mohou ukazovat perfúzi i v tak obtížné oblasti jako je myokard.

EchoGen

EchoGen je fluorouhlíkatá kontrastní látka třetí generace (dodekafluoropentan) sestávající z mikrobublin stabilizovaných v koloidní emulzi (perflenapent) v posunuté fázi. Fáze posunu v ultrasonografii popisuje, kde dochází u zvukové vlny ke změně jejího cyklu. Různé vlny oscilují na různé frekvenci, takže čas není často přiměřenou mírou fáze. Fázový posun je rozdíl ve fázi nebo časové desynchronizaci špiček zvukové vlny podél skenovací linie. EchoGen nepotřebuje žádnou speciální přípravu, přestavení nebo rozmrazování. Perflenapentová emulze by měla představovat signifikantní výhodu

ultrasonografických kontrastních látek danou efektivní a dlouhotrvající opacifikací levé komory a zvýrazněním hranic endokardu. Déledobá vytrvalost kontrastního efektu dovoluje vyšetření v mnohačetných echokardiografických projekcích, stejně jako zobrazení a lokalizaci defektu v perfúzi myokardu v klidu, jako negativně kontrastní efekt.⁽¹¹⁾

název	EchoGen
výzkumný název	QW3600
výrobce	Sonus Pharmaceuticals
indikace	echokardiografie
aplikace	intravenózní
typ	mikrobubliny
obal	-
plyn	dodekafluoropentan

2 Cíl práce a hypotézy

Cílem této práce je zjistit, zda výtěžnost vyšetření a stanovení diagnózy za přispění kontrastních látek v ultrasonografii povede k jejich širšímu použití. Rovněž se pokusím o zhodnocení výsledků z více úhlů pohledu, ať již stran zdravotnického personálu, pacientů a všech ostatních zainteresovaných osob ve zdravotnicko sociální společnosti.

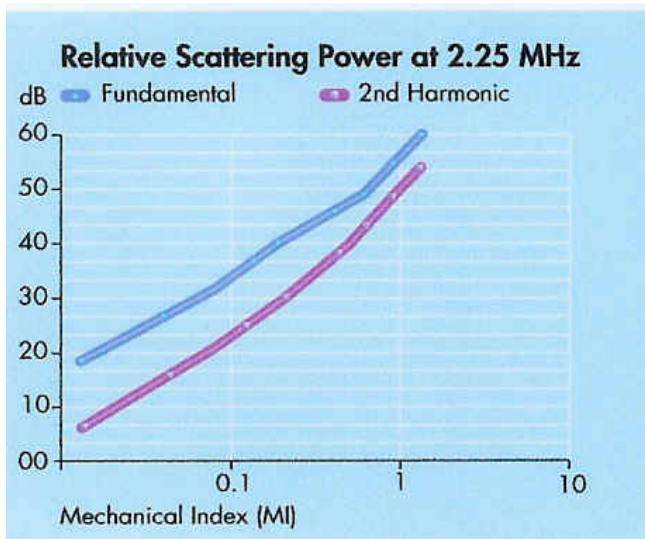
K potvrzení vyslovené hypotézy, že tak jako kontrastní látky u ostatních zobrazovacích metod jsou nápomocny ke kvalitnějšímu výsledku vyšetření, totéž předpokládám, že lze očekávat u kontrastních látek v ultrasonografii. A pokusím se ke zdárnému cíli dojít za přispění veškerých dostupných informací společně se získanými výsledky uvedenými v této bakalářské práci. Od vzniku veškerých moderních zobrazovacích diagnostických metod by měl stále platit algoritmus volby vyšetření: prostý snímek – ultrasonografie – CT (computerová tomografie) – DSA (digitální subtrakční angiografie) – MR (magnetická rezonance) a vzhledem k tomu, že u všech zmíněných diagnostických metod napomáhají kontrastní látky a dnes si lze těžko představit nějaké vyšetření bez jejich pomoci, proč jich rovněž nevyužít v ultrasonografii.

3 Metodika práce

Moderní ultrazvukové přístroje musí být jednak schopny pracovat s různým přednastavením intenzity vlnění tak, aby mikrobubliny buď dlouho přetrvávaly (nízký mechanický index MI), nebo naopak byly rychle rozbity (vysoký mechanický index MI).

Mechanický index je předběžný výpočet maximální amplitudy tlakové vlny ve tkáni. Je indikátorem pravděpodobnosti možných mechanických bioefektů. Mechanický index ultrazvukového paprsku se rovná negativnímu akustickému tlaku v ultrazvukovém poli a je užíván k úpravě výstupního signálu ultrasonografických kontrastních látek a k vyvolání rozdílných odpovědí mikrobublin. Mechanický index je definován vrcholem dekompresního tlaku (negativní tlak) dělený druhou odmocninou ultrazvukové frekvence. Ultrasonografické regulace dovolují mechanický index až do 1,9 pro všechny druhy použití kromě očního (max. 0,23). Užívané rozmezí bývá v rozsahu 0,05 až 1,9. Při nízkém akustickém výkonu je akustická odpověď považována za lineární. Při mechanickém indexu ($MI < 0,2$) podstupují mikrobubliny kmitání s kompresí a dekompresí, které jsou identické co do amplitudy a není vytvářen žádný speciální kontrastní signál. Mikrobubliny působí jako silně rozptylující objekt, díky rozdílům v impedanci mezi vzduchem a tekutinou, a akustická odpověď je optimální při rezonanční frekvenci mikrobublin. Při vyšším akustickém výkonu ($MI 0,2 - 0,5$) se objevují nelineární oscilace především u mikrobublin podstupujících dekompresi, která je větší než komprese. Ultrazvukové vlny se vytvářejí jako harmonické frekvence. Harmonické odpovědi jsou odlišné od základní vlny (základní frekvence) a mají buď subharmonickou odpověď (polovina základní frekvence), harmonickou odpověď (zahrnuje 2. harmonickou odpověď, což odpovídá dvojnásobku základní frekvence) a ultraharmonickou odpověď (získanou při 1,5 či 2,5 násobku základní frekvence). Tyto kontrastně zvýrazněné ultrasonografické signály jsou specifické pro jednotlivé typy mikrobublin. Při vysokých akustických výkonech ($MI > 0,5$) začíná destrukce mikrobublin s emisí dočasných vysokointenzivních signálů velmi bohatých u nelineárních komponent. Intermitentní zobrazování se stává potřebou, aby bylo možné znovu naplnit kapiláry čerstvými mikrobublinami. Destrukce mikrobublin nastane do určité míry ve všech mechanických ukazatelích. Mechanický index (MI v rozmezí mezi 0,8 až 1,9) vede k velké destrukci mikrobublin. Výstupní signál je jedinečný pro kontrastní látky.

Druhou podmínkou je schopnost snímání vyšších harmonických frekvencí. Tento zobrazovací režim, používaný i bez použití kontrastních látek, snímá násobky základní nosné frekvence. Při kontrastním vyšetření je používána metoda pulsní inverze, která potlačuje frekvenci základní, a zůstávají pouze frekvence harmonické. Mikrobubliny rezonují na základě ultrazvukového signálu se specifickou frekvencí závisící na průměru mikrobublin. Nicméně hlavní rezonanční frekvence není jedinou frekvencí mikrobublin, ale spoustou frekvencí emitovaných ze základní frekvence. Tyto harmonické frekvence mají klesající intenzitu, ale druhá frekvence, známá jako 2. harmonická, je ještě stále dostatečně výrazná pro použití k diagnostickým účelům (obr. 3). Teoretickou výhodou harmonických frekvencí nad základní je, že pouze mikrobubliny kontrastních látek rezonují na harmonických frekvencích, zatímco okolní tkáň nerezonují, nebo je jejich harmonická rezonance velmi malá.



Obr. 3: Relativní intenzita rozptylu při 2.25 MHz (odpověď na základní a 2. harmonickou frekvenci SonoVue jako funkce mechanického indexu).

Odstranění základní frekvence je dosahováno pomocí dvou pulsů s opačnou fází vlnění. Při jejich součtu pak nastává jejich negace, naopak vyšší harmonické frekvence získané z obou pulsů se potencují.

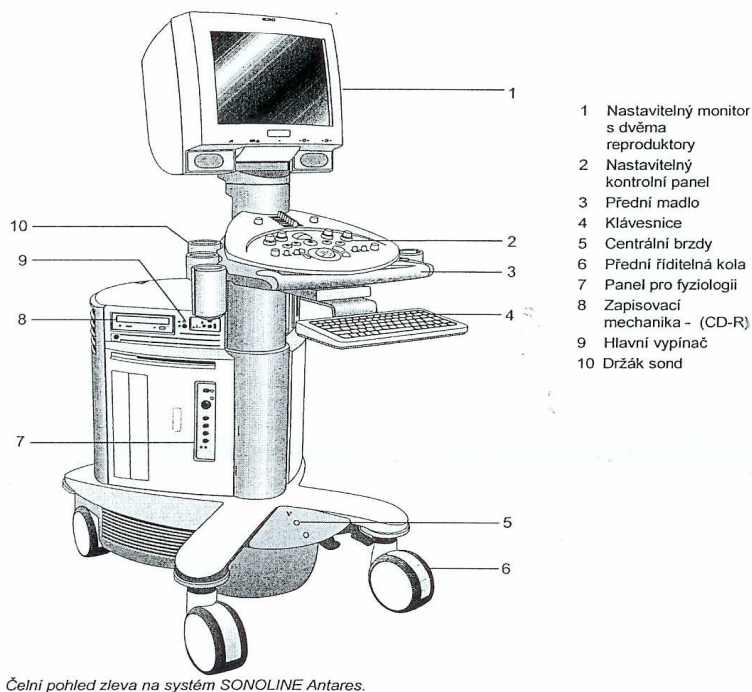
Jak již bylo zmíněno, kontrastní vyšetření můžeme provádět dvěma základními způsoby: s destrukcí nebo bez destrukce mikrobublin. Při první dochází ke zvýšení ultrazvukového signálu z místa nasyceného mikrobublinami za cenu jejich zničení.

K tomu je používán mód s vysokým mechanickým indexem (MI 1 – 1,2) často v kombinaci s dopplerovským zobrazením. Postup je vhodný k charakterizaci ložiska ve smyslu malignity či benignity, rovněž tak ke zhodnocení počtu lézí v jaterním parenchymu. Druhá vyšetřovací metoda bez destrukce mikrobublin je založena na zobrazování s nízkým mechanickým indexem (MI 0,1 – 0,4) a s vysokou senzitivitou pro harmonické frekvence. Tento postup je vhodný k charakterizaci ložisek ve všech fázích opacifikace (arteriální, portální, pozdní).⁽²⁾

V následující části bude popsán způsob získávání dat a poznatků z jednotlivých vyšetření provedených na pracovišti radiodiagnostického oddělení ve Fakultní nemocnici v Plzni. Jednotlivá vyšetření byla prováděna na ultrasonografickém pracovišti č. 2 (viz příloha č. 1) na systému SONOLINE Antares a za použití kontrastní látky pro ultrazvukové vyšetření SonoVue od firmy Bracco.

3.1 Ultrasonografický systém SONOLINE Antares

SONOLINE Antares je digitální širokopásmový ultrazvukový systém s vysokým rozlišením. Umožňuje práci v 2D, M-modu, pulzním, barevném a energetickém dopplerovském režimu. Systém využívá širokopásmové, multifrekvenční měniče (sondy) a špičkový obrazový systém (obr. 4).



Obr. 4: Ultrasonografický systém SONOLINE Antares.

Konfigurace

SONOLINE Antares Ultrasound Imaging Systém – konvexní, lineární, endokavitální sondy, Ensemble Tissue Harmonic Imaging (THI), CD-R mechanika, pevný disk, příslušenství pro biopsie, DICOM software.

Standardně je ultrazvukový systém SONOLINE Antares vybaven takto:

Ovládací panel – prosvětlené ovládací prvky a klávesy, výškově nastavitelný ovládací panel a monitor pro práci vstoje i vsedě, jazykově specifická klávesnice s funkčními klávesami, design ovládacího panelu vhodný pro práci leváků i praváků.

Operační systém – multi-jazyková podpora, uživatelem definovatelná přednastavení, uživatelem definovatelné druhy vyšetření – až 10 nastavení vyšetřovacích, sondových a obrazových přednastavení pro každý typ vyšetření, podpora DICOM komunikace.

Výkon procesoru – integrovaný multidimenzionální obrazový procesor Crescendo, konfigurovatelný hardware pro zpracování obrazu umožňující snadné rozšíření a inovace v dalších verzích.

15 – palcový (38 cm) barevný monitor s vysokým rozlišením – 75 Hz displej (PAL), 60 Hz (NTSC), náklon 10° vzhůru a 8,5° dolů, natáčení o 180°, nastavitelná výška, regulace jasu, kontrastu, odmagnetování, vestavěné stereoreproduktory, progresivní sken, kompatibilní s VESA standardy pro úsporu energie.

Mobilita – nastavitelná výška monitoru a ovládacího panelu, centrální brzdy, otočný podvozek s tlumením nárazů, kompaktní design, široké madlo pro dobrou manévrovatelnost.

Technologie sond – širokopásmové MultiHertz multifrekvenční měniče a nová generace měničů Multi-D Array, zobrazení v lineárním, sektorovém, fázově řízeném a trapezoidálním formátu, rozsah frekvencí od 2,0 do 13,0 MHz, tři porty pro připojení sond, 360-pinové konektory, elektronická volba sond, lehké a ergonomické sondy s kabely SuppleFlex.

Uživatelská připojení – zapisovací mechanika (CD-R) pro archivaci patientských obrazových dat, připojení až tří dokumentačních zařízení, komunikační porty USB a RS-232 pro síťové nebo servisní připojení.

Operační režimy – jednoduchý režim (2D, M, color, power, pulzní spektrální doppler), kombinované režimy (2D/M, 2D/spektrální doppler, 2D/color, 2D/power, 2D/spektrální doppler/color, 2D/spektrální doppler/power).

2D parametry zobrazení – nastavení velikosti obrazového pole (FOV), 256 stupňů šedi, až 16 možností zvětšení obrazu v reálném, zmraženém a v CINE zobrazení, hloubka zobrazení 0,25 cm až 28 cm, kapacita CINE paměti až 30 sekund, obrazová frekvence 2D modu až 500 fps (obrázků za sekundu), až 5 pracovních frekvencí pro jednu sondu, fázové řízení sektoru, zesílení od -20 dB až do 60 dB, dynamický rozsah od 30 dB až do 70 dB, harmonické zobrazení.

M-mod – nezávislé nastavení: gate position, gate size, sweep speed, zesílení od -20 dB až do 60 dB, dynamický rozsah od 30 dB až do 70 dB, rychlost rozepisování záznamu 25, 50, 100, 150, 200, až 5 pracovních frekvencí, 4 volby funkce zvýraznění kontur, 7 šedých a 12 kolorizovaných map, CINE smyčka: paměť na 25 sekund záznamu.

Měření a zprávy – jsou dostupné v reálném i zmraženém obrazu a v CINE smyčkách.

Obecné funkce – 6 sad kaliperů, vzdálenost, elipsa, stopa, úhel, plocha, obvod, stenóza, poměr, objem.

2D měření – vzdálenost, hloubka, obvod, plocha, objem a stenóza, průtok.

M-mod měření – vzdálenost, srdeční frekvence, strmost.

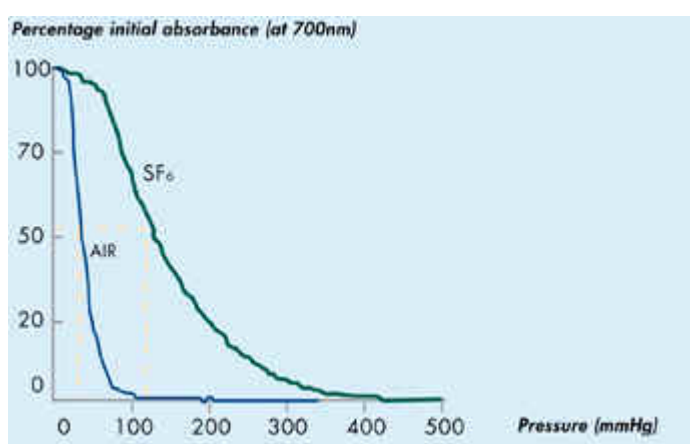
Použití – SONOLINE Antares nabízí sadu následujících aplikací: abdominální (renální), porodnický, gynekologický, malé části, muskuloskeletální/ povrchový muskuloskeletální, vaskulární, digitální, urologický.

Obrazový displej - obrazový 15 palců, 256 stupňů šedi, 256 barevných odstínů, pozitivní a negativní polarita obrazu, velikost obrazového pole podle frekvence (2,5 MHz = 6 až 24 cm, 5 MHz = 2 až 24 cm, 7,5 MHz = 2 až 14 cm, 10 MHz = 1 až 10 cm, 12 MHz = 1 až 6 cm) závislé na použité sondě, levoprává nebo pravolevá orientace obrazu, normálně nebo vzhůru nohama, lineární, sektorový, trapezoidální, řízený lineární formát obrazu, vertikální i horizontální posuv pozice obrazu, výstupní akustický výkon zobrazen v %, pre-processing - zvýraznění kontur ve 4 krocích, dynamický rozsah, post-processing – 8 šedých kompresních map modifikovatelných uživatelem, dynamický rozsah, zooming, zobrazení – záznamová oblast 800 x 600 pixelů, centimetrová škála, formulář pro registraci pacienta – jméno pacienta, název instituce, jméno lékaře.

3.2 Ultrasonografická kontrastní látka SonoVue

SonoVue představuje diagnostickou kontrastní látku druhé generace pro ultrazvuková vyšetření, obsahující sulfur hexafluorid, a to ve formě plynu v hlavičce lahvičky, kterou je před použitím potřeba protřepat, aby se rekonstitucí s fyziologickým

roztokem vytvořila vodní disperze mikrobublinek, stabilizovaných lipidy, vhodná k injekční aplikaci. Přípravek byl vyvinut k použití při ultrazvukovém snímání za účelem zvýšení echogenity krve, která má za následek zlepšení poměru signálu a šumu, a to díky jeho vyšší odolnosti vůči tlaku v porovnání s ostatními ultrasonografickými kontrastními látkami, jejichž plynnou složkou je vzduch. Je důležité vědět, že mikrobubliny musí odolat nejen změnám v hemodynamických tlacích, ale též akustickým tlakům vyvinutých ultrazvukovou sondou. Graf ukazuje rozdílnou odolnost mikrobublin složených z fluoridu sírového a vzduchu vůči tlaku (obr. 5).⁽⁸⁾



Obr. 5: Porovnání odolnosti mikrobublin vůči tlaku v závislosti na složení plynné složky (air – vzduch, SF₆ – fluorid sírový).

Odolnost mikrobublin SonoVue vůči tlaku je vyložena pomocí kritického tlaku. Kritický tlak (P_c) je definován jako tlak, při němž je rozbito 50% mikrobublin. Je zjištěno, že kritický tlak pro mikrobubliny vzduchu je 43 mmHg, zatímco kritický tlak pro fluorid sírový SF₆ je roven 127 mmHg. Tento rozdíl může být vyložen jednak vysokou molekulární vahou a nízkou rozpustností fluoridu sírového ve vodě v porovnání se vzduchem.

plyn	rozpustnost ve vodě	molekulární váha	kritický tlak P_c
vzduch	0,0167	29	43
fluorid sírový	0,005	146,1	127

V závislosti na frekvenci a amplitudě (mechanický index MI) ultrazvukové vlny mohou mikrobubliny tohoto přípravku opakovaně odrážet příslušnou vlnu aniž by se

změnila (nízký mechanický index) a hovoříme o kontinuálním zobrazování. Na druhé straně mohou být mikrobubliny SonoVue rozrušeny příslušnou vlnou, čímž dojde ke vzniku přechodné odpovědi, tj. vysoká základní echa následovaná postupně se snižující odrazivostí, díky rozrušení plynu (vysoký mechanický index), a hovoříme o intermitentním zobrazování. Mikrobubliny SonoVue jsou velice flexibilní, proto vykazují značnou harmonickou odpověď, dokonce při velmi malém mechanickém indexu, zatímco tkáň těla nebo jiné mikrobubliny s pevnějším obalem se tak nechovají. Se zvyšujícím se mechanickým indexem také roste druhá harmonická odpověď SonoVue a je srovnatelná se základní odpovědí. Ovšem rychlost destrukce se rovněž zvyšuje s narůstáním mechanického indexu, takže optimální užitková oblast je kolem nízkých až středních hodnot mechanického indexu.

Díky těmto fyzikálně chemickým vlastnostem je spektrum použití tohoto přípravku daleko větší než u ostatních ultrasonografických kontrastních látek.⁽⁸⁾

3.2.1 Druhy použití

Konkrétní indikace se týkají echokardiografie a dopplerovského vyšetření makrovaskulatury a mikrovaskulatury, a to u pacientů, u nichž vyšetření bez použití kontrastního zvýraznění nepřináší jednoznačný výsledek.

Součástí klinického vývoje přípravku SonoVue, než byl uvolněn pro využití v praxi, bylo studium 1573 subjektů a pacientů, přičemž u 1419 z nich byl aplikován přípravek SonoVue a u zbývajících 154 aktivní srovnávací látka nebo placebo. Souhlasný výsledek vycházel z 8 klinických studií u více než 1300 pacientů, které zkoumaly účinnost této kontrastní látky u echokardiografie v B-modu, u dopplerovského snímkování velkých cév (mozkových arterií, karotid či periferních arterií, břišních a ledvinových arterií) a dopplerovského vyšetřování vaskulatury ložiskových parenchymálních lézí (mikrovaskulatury). U echokardiografie byla spolu s primárními cíli, tj. ohraničením endokardu a opacifikace levé komory srdeční, hodnoceny dle škály viditelnosti, hodnocena také doba trvání využitelného kontrastu. U ostatních indikací bylo ke zhodnocení zlepšení kvality ultrazvukových obrazů použito posuvné měřítko. Tyto studie ukázaly, že přípravek SonoVue poskytuje znatelné navýšení intenzity signálu v hodnotě více než 2 minut u echokardiografie v B-modu, a 3 až 8 minut u dopplerovského vyšetření makrovaskularity a mikrovaskularity.

Echokardiografie – SonoVue je transpulmonální echokardiografická kontrastní látka k použití u pacientů s podezřením nebo s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním k zvýraznění srdečních dutin a ke zvýraznění hranice endokardu levé komory srdeční.

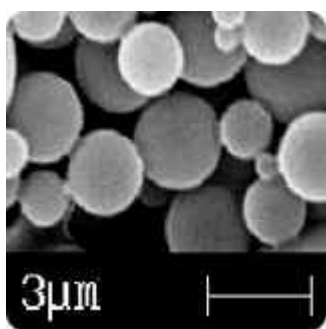
Vyšetření makrovaskulatury – SonoVue zvyšuje přesnost při detekci nebo vyloučení abnormalit mozkových tepen a extrakraniálního průběhu karotidy nebo periferních tepen tak, že zlepšuje koeficient signál-šum dopplerovského vyšetření. Tato kontrastní látka zvyšuje kvalitu znázornění průtoku krve při dopplerovském vyšetření a délku klinicky užitečného zvýšení signálu při vyšetření portální žíly.

Vyšetření mikrovaskulatury – SonoVue zlepšuje zobrazení cévního systému jaterních a prsních lézí ve všech fázích opacifikace.

Tento přípravek by měl být podáván pouze lékaři se zkušeností v diagnostickém zobrazování.^(4,8)

3.2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden mililitr obsahuje 8 μl mikrobublin sulfuris hexafluoridum. Po rozpuštění dle pokynů obsahuje 1 ml výsledné disperze 8 μl fluoridu sírového v mikrobublinách, což odpovídá 45 μg . Průměrná velikost mikrobublin dosahuje 2,5 μm , a 99% jich je menších než 11 μm (obr. 6).



Obr. 6: Obrázek mikrobublin v elektronovém mikroskopu.

Seznam pomocných látek – prášek: Macrogol 4000, distearoylfosfatidylcholin, dipalmitoylfosfatidylglycerol sodný, kyselina palmitová. *Rozpouštědlo* – injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml. Studie inkompatibility nejsou k dispozici, a proto SonoVue by neměl být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky kromě poskytnutého rozpouštědla.

Doba použitelnosti – 2 roky, chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci byla prokázána na dobu 6 hodin. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Druh obalu a velikost balení – Balení 01 (s integrálním Bio-Set přenosovým systémem): 25 mg suchého, lyofilizovaného prášku v atmosféře fluoridu sírového v bezbarvé injekční lahvičce ze skla typu I, s elastomerovým uzávěrem a integrovaným přenosovým systémem. Přeplněná injekční stříkačka ze skla typu I obsahující 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

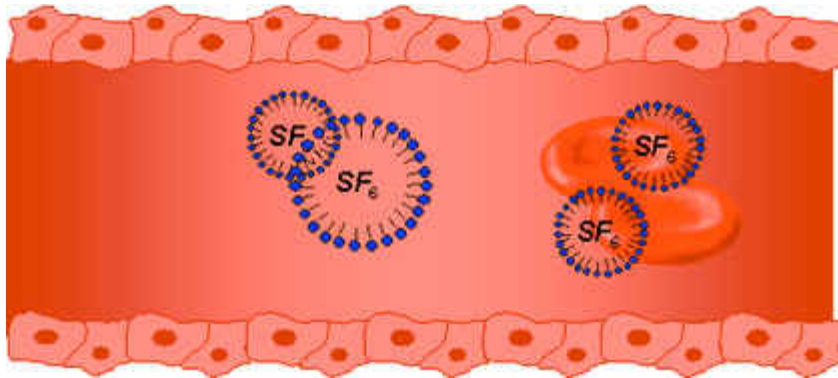
Balení 02 (s odděleným MiniSpike přenosovým systémem): 25 mg suchého, lyofilizovaného prášku v atmosféře fluoridu sírového v bezbarvé injekční lahvičce ze skla typu I, s elastomerovým uzávěrem. Oddělený přenosový systém. Přeplněná stříkačka ze skla typu I obsahující 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). My jsme používali při tvorbě studie balení 02 (s odděleným MiniSpike přenosovým systémem). SonoVue by měl být podán okamžitě injekcí do periferní žíly. Po rekonstituci se získá homogenní mléčně bílá tekutina. Jestliže se v ní nacházejí pevné částice lyofilizátu nebo suspenze není homogenní, měl by být přípravek zlikvidován. Pokud není přípravek použit okamžitě po rekonstituci, mikrobublinová disperze by měla být před nabráním do injekční stříkačky znovu protřepána. Chemická a fyzikální stabilita mikrobublinové disperze byla prokázána po dobu 6 hodin. Injekční lahvička je určena pouze pro jedno vyšetření. Všechna nepoužitá disperze zbývající po ukončení vyšetření nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.⁽⁴⁾

3.2.3 Farmakologické vlastnosti

3.2.3.1 Farmakodynamické vlastnosti

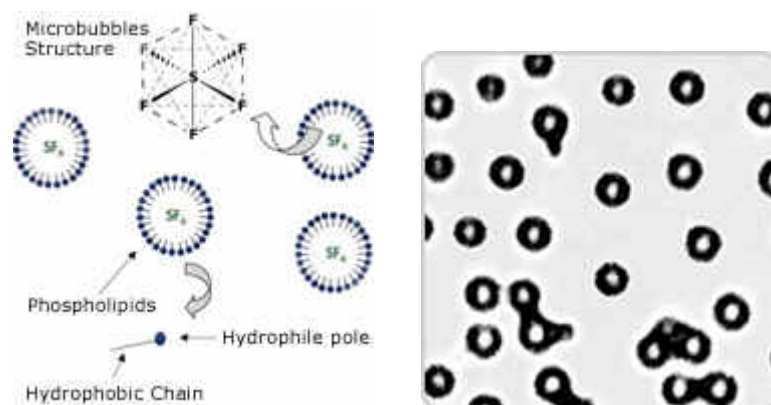
Přídavek 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného k lyofilizovanému prášku následným prudkým protřepáním má za následek tvorbu mikrobublin fluoridu sírového. Mikrobubliny mají průměr přibližně 2,5 µm, přičemž 90% má průměr menší než 6 µm a 99% má průměr menší než 11 µm. Jeden mililitr SonoVue obsahuje 8 µl mikrobublin. Styčná plocha mezi bublinkou fluoridu sírového a vodným médiem funguje jako reflektor ultrazvukových paprsků, což zlepšuje echogenitu krve a zvyšuje kontrast mezi

krví a okolní tkání. Rozdílnost v akustické impedanci mezi krví a mikrobublinami fluoridu sírového je až 100 milionkrát vyšší ve prospěch fluoridu sírového (obr. 7).



Obr. 7: Schématické znázornění rozdílnosti akustické impedance krve a mikrobublin fluoridu sírového (100 milionkrát vyšší odrazivost SF_6 než krve).

Intenzita odraženého signálu závisí na koncentraci mikrobublin a frekvenci ultrazvukového paprsku. V navržených klinických dávkách SonoVue způsobil význačné zvýšení intenzity signálu na déle než 2 minuty pro B-mod zobrazování v echokardiografii a na 3 až 8 minut pro zobrazení makrovaskulatury a mikrovaskulatury. Fluorid sírový je inertní, neškodný plyn, těžko rozpustný ve vodných roztocích (obr. 8).^(4,8)



Obr. 8: Schématické molekulární znázornění mikrobublin SF_6 .

3.2.3.2 Farmakokinetické vlastnosti

Celkové množství fluoridu sírového podané v klinické dávce je extrémně nízké (mikrobubliny ve 2 ml dávky obsahují 16 μ l plynu). Fluorid sírový se rozpouští v krvi a je následně vydechován. Po jednotlivé nitrožilní injekci 0,03 nebo 0,3 ml SonoVue/kg (přibližně 1 až 10 ti násobek maximální klinické dávky) lidským dobrovolníkům byl fluorid sírový rychle eliminován. Průměrný terminální poločas byl 12 minut (rozsah 2 až 33 minut). Více než 80% podaného fluoridu sírového bylo prokázáno ve vydechovaném vzduchu během 2 minut a téměř 100% po 15 minutách. U pacientů s difúzní intersticiální plicní fibrózou bylo prokázáno ve vydechovaném vzduchu průměrně 100% fluoridu sírového a terminální poločas byl podobný poločasu změřenému u zdravých dobrovolníků.

3.2.4 Kontraindikace

SonoVue by neměl být podáván pacientům se známou přecitlivělostí na fluorid sírový nebo kteroukoli složku přípravku. SonoVue je kontraindikováno pro použití u pacientů s čerstvým akutním koronárním syndromem nebo klinicky nestabilní ischemickou chorobou srdeční včetně vyvíjejícího se nebo probíhajícího infarktu myokardu, typickou klidovou anginou pectoris během posledních 7 dnů, významným zhoršením kardiálních symptomů během posledních 7 dnů, nedávnou intervencí na koronárních tepnách, nebo jinými faktory naznačujícími klinickou nestabilitu (čerstvé zhoršení EKG nálezu, laboratorní nebo klinické nálezy), akutním srdečním selháním, stupněm III/IV srdečního selhání nebo těžkými arytmiemi. SonoVue je kontraindikován u pacientů se známou existencí pravo-levých zkratů, s těžkou plicní hypertenzí (plicní arteriální tlak > 90 mm Hg), nekontrolovanou systémovou hypertenzí a u pacientů se syndromem dechové tísně dospělých. Bezpečnost a efektivnost přípravku není stanovena u těhotných a kojících žen, proto by SonoVue neměl být podáván během těhotenství a kojení.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití – EKG by mělo být monitorováno podle klinické indikace u vysoce rizikových pacientů. Je třeba zdůraznit, že zátěžová echokardiografie, která může imitovat ischemickou příhodu, může potencionálně zvýšit riziko užití SonoVue. Proto, má-li být přípravek užit ve spojitosti se zátěžovou echokardiografií, pacient musí být ve stabilním stavu, ověřeném chyběním bolesti na hrudi nebo změnami EKG nálezu během dvou předchozích dnů. Kromě toho EKG a krevní tlak by měly být monitorovány během kontrastní SonoVue echokardiografie

s farmakologickou zátěží (např. s dobutaminem). Péči je potřeba věnovat pacientům s ischemickou chorobou srdeční, protože alergoidní a vasodilatační reakce mohou u těchto pacientů vést k ohrožení života. Musí být dostupné vybavení neodkladné péče a personál vyškolený pro jeho použití. Opatrnost se doporučuje, je-li SonoVue podáván pacientům klinicky významným plicním onemocněním, včetně těžké chronické obstrukční plicní nemoci. Doporučuje se, aby pacient byl během podání přípravku a následně nejméně 30 minut pod bedlivým dohledem zdravotnického personálu. Počet pacientů s následujícími potížemi, kteří byli vystaveni působení SonoVue v klinických studiích, je omezený, a proto se doporučuje opatrnost, pokud je tento přípravek podáván pacientům s: akutní endokarditidou, protetickými chlopněmi, akutním systémovým zánětem nebo sepsí, stavy zvýšené srážlivosti nebo nedávnou trombembolií a ledvinovým nebo jaterním onemocněním v konečném stadiu. Rovněž přípravek není vhodný k použití u pacientů s umělou plicní ventilací a pacientů s nestabilními neurologickými poruchami.

Interakce s jinými léčivými přípravky – žádné specifické interakční studie nebyly provedeny. V klinických studiích u pacientů, jimž byly podány různé kategorie nejběžnějších dlouhodobě užívaných léků, nebyly nalezeny žádné jasné spojitosti s ohledem na výskyt nežádoucích účinků.

Těhotenství a kojení – klinická data na potvrzených těhotenstvích nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují žádné škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Těhotným ženám by měl být přípravek předepisován s opatrností. Není známo, zda je fluorid sírový vylučován do lidského mléka. Z toho důvodu by SonoVue měl být podáván s opatrností kojícím ženám.

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje – na základě farmakokinetických a farmakodynamických profilů se předpokládá, že přípravek nemá žádný nebo jen nepatrný vliv schopnost řídit nebo ovládat stroje.

Nežádoucí účinky – nežádoucí účinky hlášené u SonoVue byly obecně nezávažné, přechodné a odezněly samovolně bez následků. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly bolest hlavy (2,3%), bolest v místě vpichu injekce (1,4%) a reakce v místě vpichu injekce jako krevní výron, pálení a změněná citlivost v místě vpichu injekce (1,7%). Zaznamenány byly změny na EKG, změny krevního tlaku a některých hodnocených laboratorních parametrů, ty však nebyly považovány za klinicky významné. Nežádoucí účinky zaznamenané u 1788 dospělých pacientů v klinických studiích byly následující.

Tělesný systém	Časté (>1/100, <1/10)	Méně časté (>1/1000 až <1/100)
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperglykémie
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Změněná citlivost, závratě, nespavost, zvláštní chuť
Oční poruchy		Rozostřené vidění
Cévní poruchy		Vazodilatace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Faryngitida, sinusová bolest
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost	Bolesti břicha
Poruchy kůže a podkoží		Svědění, erytematózní vyrážka
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně		Bolesti zad
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Bolesti v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce včetně krevního výronu, pálení a změněné citlivosti v místě vpichu	Bolest na hrudi, nespecifikovaná bolest, asténie

Post marketing

Hlášeny byly vzácné případy připomínající přecitlivělost po injekci SonoVue jako jsou: kožní erytém, bradykardie, hypotenze, anafylaktický šok. V některých z uvedených případů u pacientů trpících onemocněním věnčitých tepen, bradykardie a hypotenze byly doprovázeny ischemií nebo infarktem myokardu. Ve velmi vzácných případech byly hlášeny smrtelné následky v časové souvislosti s podáním SonoVue. Všichni tito pacienti byli vysoce rizikováni kvůli závažným srdečním komplikacím, což mohlo vést k smrtelným následkům. Vzhledem k tomu, že dosud neexistují případy předávkování, objektivní ani subjektivní příznaky předávkování nejsou identifikovány. Dávky až do 56 ml přípravku byly podávány zdravým dobrovolníkům v klinické studii 1. fáze, aniž byly hlášeny vážné nežádoucí účinky. Pacient by v případě předávkování měl být sledován a léčen symptomaticky.⁽⁴⁾

3.3 Vlastní druhy vyšetření

Do studie jsou zahrnuty 2 druhy vyšetření, a to kontrastní ultrasonografické vyšetření prsu a jater. Celkem bylo vyšetřeno 8 pacientů, z čehož byly 3 vyšetření prsu a 7 vyšetření jater.

3.3.1 Kontrastní ultrasonografie prsu

V důsledku nízké hodnoty pozitivních předpovědí, jak fyzikálních vyšetření a abnormálních mammogramů, je velká většina pacientů odeslána k excisi s benigním procesem prsu. Ultrasonografie je obvykle užívána k charakterizaci prsních lézí velmi často po neuzavřeném mammografickém nálezu. V tomto případě Dopplerovské vyšetření vaskularizace léze poskytuje dodatečně užitečné informace. Ve studiích vedených během klinického vývoje se prokázalo, že přípravek SonoVue zlepšuje posouzení vaskularizace prsní léze Dopplerovské ultrasonografie, což vede k přesnější charakterizaci ložiska.

3.3.2 Kontrastní ultrasonografie jater

Ve studiích kontrastní ultrasonografie jater bylo prokázáno výrazné zlepšení detekce a charakterizace ložiskových lézí ve vztahu k základnímu vyšetření. Směrnice pro použití kontrastních látek v ultrasonografii jater publikované Evropskou federací společnosti pro ultrasonografii v medicíně a biologii (EFSUMB – European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology), se závěry Evropské asociace pro

studium jater z monotematické konference z roku 2005 ohledně hepatocelulárního karcinomu a praktické dokumenty vydané Americkou asociací pro studium jaterního onemocnění uznaly klinickou důležitost metody kontrastní ultrasonografie, a následně zavedly náležitě změny do diagnostických protokolů v zobrazování jater.

Tyto směrnice doporučují použití kontrastní ultrasonografie k diagnóze benigních ložiskových lézí necharakteristických při základním vyšetření. Tento postup je založen na schopnosti kontrastní ultrasonografie pozorně vyhodnotit vaskularizaci lézí. De facto lézí, které jsou častěji předmětem nahodilých nálezů (hemangiomy, ložisková uzlinovitá hyperplasie) vykazující typický vzhled v kontrastní ultrasonografii, který je velmi podobný jako při kontrastním vyšetření za pomoci CT nebo magnetické rezonance. Stává se, že ve většině jaterních lézí náhodně nalezených při základním vyšetření, umožňuje rychlou a přesnou detekci typického vzhledu při kontrastní ultrasonografii, eventuelně vyhnutí potřeby komplexnějších a nákladnějších vyšetření.⁽⁹⁾

Použití kontrastní ultrasonografie umožňuje sledování účinnosti onkologické léčby při jaterním postižení, a to při různých způsobech terapie (chemoterapie nebo obrazem řízenou tumorózní perkutánní ablaci jater). Kontrastní ultrasonografie je extrémně účinná při detekci intratumorózního cévního zásobení v reálném čase. Absence kontrastního zvýraznění odráží nepřítomnost tumorózního cévního zásobení a má za následek nekrózu, zatímco ložiskové nabarvení oblasti v odstraněné části zobrazuje přítomnost reziduálního tumoru. V dřívější době bylo CT nejběžnější používanou metodou k určení účinnosti léčby. Současné studie ukazují, že kontrastní ultrasonografie má stejnou senzitivitu při detekci reziduálních jaterních lézí.

3.4 Příprava pacienta

Pacient přichází na vyšetření připraven stejně jako na ostatní vyšetření používající kontrastní látku. Donese žádanku, kde musí být vyplněna alergická anamnéza. Již by měl být poučen od ošetřujícího lékaře. Je zapotřebí dbát zvláštní opatrnosti v případě, že pacient trpí závažným plicním onemocněním, dechovou nedostatečností, má umělou plicní ventilaci nebo umělé srdeční chlopně vzhledem k průchodu mikrobulin kontrastních látek skrz plicní kapiláry, a tím k průniku do velkého oběhu. Pokud nemá z oddělení zavedenou růžovou kanylu velikosti 20 Gauge, nebo přichází-li ambulantně, je mu zavedena těsně před vyšetřením na našem sonografickém pracovišti.

My jsme používali přípravek SonoVue v balení 02 (s odděleným MiniSpike přenosovým systémem – obr. 9). Přesný způsob přípravy dle příbalového letáku (viz příloha č. 2).



Obr. 9: Balení 02 přípravku SonoVue s odděleným MiniSpike systémem.

Po rekonstituci je SonoVue homogenní, mléčně bílá disperze. Jestliže se v ní nacházejí pevné částice nebo není disperze homogenní, musí být přípravek zlikvidován. Pokud není přípravek použit okamžitě po rekonstituci, disperze by měla být před nabráním do injekční stříkačky znovu protřepána. Kontrastní látka je podána injekčně do žíly za pomoci zavedené kanyly obvykle v oblasti předloktí. Objem, který je podán, závisí na části těla, která je vyšetřována. Obvyklá dávka činí 2 – 2,4 ml disperze. Tato dávka může být opakována. Injekci podává zdravotní personál dohlížející na pacientovo vyšetření. Dávka je stejná pro dospělé i starší pacienty. Pacient zůstává sledován ještě 30 minut po vyšetření.

4 Výsledky

Do studie je zahrnuto 8 pacientů s průměrným věkem 56 let, v rozmezí od 46 do 70 let. Bylo vyšetřeno 5 žen a 3 muži. Z toho byli 3 kontrastní ultrasonografická vyšetření prsu a 7 kontrastních vyšetření jater.

4.1 *Kazuistika č. 1 – kontrastní ultrasonografie prsu*

46letá pacientka, vzhledem k rodinné anamnéze, doporučena gynekologem k mammografickému vyšetření. Na levém prsu na hranici horního kvadrantu nalezen ostře ohraničený, homogenní, lehce nepravidelný útvar velikosti 23 mm s několika tečkovitými kalcifikacemi. Byla doporučena ultrasonografická korelace, jež byla provedena bezprostředně v jednom sezení, vzhledem ke screeningovému vyšetření. Vlevo na rozhraní horního kvadrantu nalezen hypoechogenní, ohraničený útvar velikosti 22 x 11 x 19 mm vzhledu fibroadenom. Doporučeno nezbytné ultrasonografické sledování a při změně velikosti doporučeno ověření biopsií QuickCore jehlou. Proto byla kontrolní ultrasonografie provedena za pomoci kontrastní látky. Kontrastní ultrasonografie prsu vlevo provedena v oblasti ložiska na rozhraní horního kvadrantu. Podány celkově 2 ml echokonstrastní látky SonoVue intravenózně. V ložisku nalezeny ve všech fázích vyšetření, při použití nízkého i vysokého mechanického indexu pouze nízkoprůtokové cévy v periferii. Nález má benigní charakter. Pacientka ušetřena bioptického vyšetření a dochází pouze na pravidelné ultrasonografické kontroly. Poslední z nich se stejným závěrem. Vlevo v horním zevním kvadrantu při střední čáře neměnný, vaskulární fibroadenom velikosti 22 x 11 x 19 mm.

4.2 *Kazuistika č. 2 – kontrastní ultrasonografie prsu a jater*

52letá pacientka, vyšetřená mammograficky při screeningovém vyšetření vzhledem k užívání hormonální substituční terapie a rodinné anamnéze. V pravém dolním zevním kvadrantu nalezen ostře ohraničený útvar nepravidelné sytosti a velikosti 20 mm s četnými, nepravidelnými kalcifikacemi ve svém centru. Doplněna ultrasonografie v jedné době s potvrzením popsaného nálezu vpravo v dolním zevním kvadrantu, jako hyperechogenní útvar lehce nepravidelného tvaru o velikosti 17 x 14 x 13 mm s kalcifikacemi. Vyřčena hypotéza o možnosti fibroadenom, ale vzhledem k tvaru a velikosti ložiska doporučena a objednána punkce QuickCore jehlou. Vzhledem k nespolupráci s pacientkou vyšetření provedeno až po půl roce. Provedena

ultrasonografie pravého prsu a následná biopsie QuickCore jehlou solidní léze velikosti 17 x 14 mm v dolním zevním kvadrantu. Odebrány vzorky z centra léze. Pacientce byla posléze rovněž provedena kontrastní monografie prsu vpravo. Vyšetřeno ložisko popsané dříve v dolním zevním kvadrantu pravého prsu. Odezva na aplikaci kontrastní látky v časné arteriální, i dalších fázích svědčí jen pro nízkoprůtokovou periferní vaskularizaci v ložisku. Maligní atributy nezjištěny. Doporučeno sledování ložiska klasickou ultrasonografií v B-modu. Výsledky histologie potvrdily výše zmíněnou hypotézu a bylo zachyceno fibrózní ložisko, jež svou stavbou odpovídalo fibroadenommu. Jako vedlejší produkt podání ultrasonografické kontrastní látky byla vyšetřena oblast jater. Patologické změny nezjištěny.

4.3 Kazuistika č. 3 – kontrastní ultrasonografie prsu a jater

60letá pacientka odeslána z mammologické poradny k ultrasonografickému vyšetření s podáním kontrastní látky k bližší specifikaci hmatné rezistence v oblasti pravého prsu. Celkově aplikovány 2 ml kontrastní látky intravenózně. Ložisko velikosti asi 4,5 cm v horním zevním kvadrantu vpravo je bez výraznější vaskularizace, ovšem v mastopaticky změněném terénu nepřináší výraznější diagnostický efekt, a vzhledem k ostatním ukazatelům nelze vyloučit malignitu. Doporučeno označení ložiska drátkem pod ultrasonografickou kontrolou a chirurgická excise. Následná biopsie z rezistence horního zevního kvadrantu pravého prsu zpracována v celém rozsahu a v zaslaném materiálu nebyly nalezeny maligní nádorové struktury. Jako vedlejší produkt aplikace kontrastní látky byla opět provedena ultrasonografie jater. Patologické změny nezjištěny, přestože kontrastní vyšetření umožňuje vyloučit i velmi drobná patologická ložiska v jaterním parenchymu.

4.4 Kazuistika č. 4 – kontrastní ultrasonografie jater

49letá pacientka, s agresivní formou karcinomu prsu s již ozřejmenými osteolytickými metastázami v obratlovém těle Th 7. Při kontrolním CT vyšetření jater jsou vidět známky ložiska asi 10 mm velkého, které se jeví jako neostře ohraničená hypodenze zhruba 10 mm pod povrchem jater dorzálně, které se po podání kontrastní látky postupně vysycuje, takže rozdíl mezi parenchymem a ložiskem v jeho denzitě postupně zaniká. Za 3 minuty po aplikaci kontrastní látky již není ložisko prakticky detekovatelné. Nález nevylučuje přítomnost hemangiomu, ale vzhledem k prvotní diagnóze pacientky (agresivní forma karcinomu prsu) nelze vyloučit, že na postupném

nabarvení ložiska se podílí jeho vaskularizace při neoangiogenezi. Proto doporučeno ověření ložiska biopticky pod CT nebo ultrasonografickou kontrolou. Při ultrasonografickém vyšetření jater popsáno 13,6 mm velké hypoechogenní, ohraničené ložisko kulovitěho tvaru bez reakce v okolí. Proto provedena ještě ultrasonografie jater s podáním 3 ml přípravku SonoVue. Nález svědčí pro relativně časně vysycení ložiska kontrastní látkou, probíhající od periferie do centra. Nejde o vysycení kompletní, střed ložiska zůstává slabě nekontrastní. Ložisko se tedy nechová jako typická metastáza. Uvažujeme o hemangiomu. Totéž potvrzeno nedávným vyšetřením za pomoci PET – CT s výsledkem. Játra nezvětšena, normální denzity. Viabilní ložiska metastáz v rozsahu vyšetření v oblasti jaterního parenchymu neprokázána.

4.5 Kazuistika č. 5 – kontrastní ultrasonografie jater

70letý pacient s generalizovaným karcinomem sigmoidu do jater. Provedeno ultrasonografické vyšetření břicha s následujícím nálezem. Vícečetné jaterní metastázy hypoechogenního vzhledu, mírně cévnaté, největší je ventrálně na povrchu levého laloku jaterního o velikosti 36 mm. Postihují disperzně oba laloky jaterní, viditelně jsou v počtu osmi, spíše však bude skutečný počet mikrometastáz větší (můžeme provést ještě verifikaci kontrastním ultrasonografickým vyšetřením, které bude jistě v tomto směru více výpovědné než CT). Po vzájemné konzultaci provedeno ultrasonografické vyšetření jater s podáním kontrastní látky, vzhledem k vedlejším klinickým potížím a chronickému postižení ledvin, místo klinikem původně žádaného CT. Intravenózně aplikováno celkově 2 ml SonoVue bez komplikací. Nález se výrazněji neliší od nativního vyšetření, další ložiska neprokázána. Pacient se subjektivně cítí bez výraznějších obtíží.

4.6 Kazuistika č. 6 – kontrastní ultrasonografie jater

58letý pacient v péči plicní kliniky pro náhle vzniklé dýchací obtíže. Při CT vyšetření plic a mediastina v roce 2004 nezachyceny zřetelné ložiskové změny v plicním parenchymu. Jako vedlejší nález popsáno v zachycené oblasti zesílení stěny žaludku a vzhled až tumorózní infiltrace těla žaludku. Doporučeno pacienta ještě vyšetřit gastrokopií. Při ultrasonografii břicha popsáno mezi slezinou a pankreatem 11 cm velké ložisko, nepravidelné echogenity vzhledu tumorózní expanze. Vzhledem k normálnímu nálezu na žaludku z provedené gastrokopie, vysloveno podezření původu ložiska z nadledviny vlevo, či kaudy pankreatu. Další tumorózní expanze na

pravé ledvině. Při endosonografii žaludku, vlevo od páteře dorzálně od těla žaludku narážíme na 8 cm velký, solidní tumor, centrálně nejspíš nekrotický, málo vaskulární, diseminovaný do perigastrických uzlin. Z nálezu však jednoznačně nevyplývá, zda vychází ze žaludku nebo jiné části gastrointestinálního traktu (příčný tračník?). Střevní tumor je vysoce pravděpodobný. Zachycené části jater bez metastáz. Doplněno CT vyšetření žaludku v hypotonii. Nález je vysoce podezřelý z exgastricky uloženého tumoru o velikosti 8,5 x 7,5 x 7 cm, který může být uzlinového původu, nevylučujeme však ani návaznost na tračník. V okolí žaludku podezření na zmnožené i zvětšené uzliny, zřejmě při generalizaci základního onemocnění. Navíc 2,5 cm velká expanze pravé ledviny v. s. Grawitzův tumor. Provedena explorativní laparotomie pro inoperabilní tumor gastrointestinálního traktu. Dle chirurga, adenokarcinom transversa s prorůstáním do retroperitonea. Po roce kontrolní CT břicha nově zjistilo metastatické postižení pravého jaterního laloku. Provedena břišní aortografie a následné zavedení katetru do arteria hepatica k zahájení paliativní monochemoterapie. Vzhledem k progresi při nativní ultrasonografii doporučeno provedení kontrolní ultrasonografie s podáním kontrastní látky k ozřejmění efektu lokální chemoterapie. Vyšetření jater s aplikací kontrastní látky přineslo tento závěr. Nález jednoznačně svědčí pro reziduální výraznou vaskularizaci periferie všech jaterních ložisek. V jejich centru je prokazatelně nekróza až kolikvace, směrem do periferie následuje méně prokrvená tkáň, vlastní periferie je cévnatá velmi výrazně. Původní parenchym jater je dobře prokrvený, cévy jsou průchodné v portální i žilní fázi. Závěr: neúplný efekt lokální chemoterapie prakticky ve všech jaterních ložiscích. Doporučeno zvážit indikaci chemoembolizace. Pacient následně vzhledem ke zhoršení stavu léčen již pouze symptomaticky a přes veškerou snahu nakonec 2 měsíce poté umírá. Jako příčina smrti uvedena generalizace základního onemocnění.

4.7 Kazuistika č. 7 – kontrastní ultrasonografie jater

50letý pacient přichází pro bolesti v epigastriu. Při základním ultrasonografickém vyšetření zjištěno nejméně 6 hypoechogenních metastáz v rozsahu 15 – 35 mm. Při následném CT vyšetření popsány vícečetné metastázy v játrech, metastatické postižení lymfatických uzlin v oblasti porta hepatis a tumor v oblasti Vaterské papily. Byla provedena chirurgická explorativní laparotomie, excize jater, založení cholecystojejunooanastomózy a gastroenteroanastomózy pro inoperabilní tumor Vaterské papily. Po 4 měsících dochází k progresi nálezu v oblasti jaterních metastáz dle CT

vyšetření, proto provedena břišní aortoangiografie a zavedení katetru do arteria hepatica communis, a poté zavedení mikrokatetru do arteria gastroduodenalis a pokus o její embolizaci k zamezení reflexu cytostatika do této tepny. Vzhledem k anatomickým důvodům (mimořádná vinutost arteria hepatica communis) se nezdařilo zavedení permanentního port – katetru. Proto z třísla umístěn mikrokatestr do arteria hepatica propria. Kontrastní látka při nástřiku odchází pouze do obou větví arteria hepatica. Doporučeno každodenní snímkování ústí mikrokatetru před aplikací cytostatik. Po ukončení třetí série monochemoterapie provedeno ultrasonografické vyšetření s podáním kontrastní látky (viz příloha č. 3). Nález svědčí pro dobrý efekt lokální terapie, vaskularizace metastáz je minimální, soustředěná především na velké centrální cévy, zatímco periferie ložisek je zcela vaskulární. Další kontrolní kontrastní ultrasonografie se doporučuje po dokončení lokální chemoterapie.

4.8 Kazuistika č. 8 – kontrastní ultrasonografie jater

64letá pacientka s metastatickým postižením jater a skeletu při základním postižení levé ledviny pro karcinom. Vzhledem k nesrovnalostem mezi základním ultrasonografickým vyšetřením a CT vyšetření doporučena ultrasonografie s použitím kontrastní látky. Při základním ultrasonografickém vyšetření popsána 35 mm velká metastáza v levém laloku jaterním. Ostatní ložiska popsána při CT vyšetření nejsou sonograficky přesvědčivá. Rovněž jejich počet, velikost a charakter je v rozporu s peroperační ultrasonografií provedené při explorativní laparotomii. Vzhledem k peroperační ultrasonografii (popsáno až 7 metastatických ložisek) bylo ustoupeno od resekce jater a provedena pouze biopsie. Punkční vzorek histologicky prokázal metastatickou nádorovou infiltraci. Pro odlišnost počtu ložisek a nejasnosti jejich charakteru provedena kontrastní ultrasonografie (viz příloha č. 4). Závěr: 35 mm velké ložisko v levém laloku jaterním se chová jako vysoce cévnatá metastáza. Další dvě ložiska o velikosti 8 a 22 mm uložená v pravém laloku jaterním mají charakter cyst.

Stručný přehled kazuistik

K	P	V	NÚ	DV	Důvod vyšetření	Závěr
1.	Ž	46	0	P	Mammografie – homogenní, ostře ohraničený, lehce nepravidelný útvar s kalcifikacemi.	P – benigní ložisko
2.	Ž	52	0	P, J	Mammografie – ostře ohraničený útvar nepravidelné sytosti s kalcifikacemi.	P – benigní ložisko, potvrzeno biopsií J – bez patologického postižení
3.	Ž	60	0	P, J	Z mammologické poradny – hmatná rezistence.	P – ložisko bez vaskularizace, biopsií rovněž nenalezeny maligní struktury J – bez patologického postižení
4.	Ž	49	0	J	Určení charakteru jaterního ložiska nalezeného při CT vzhledem k prvotní diagnóze karcinomu prsu.	J – vyloučeno metastatické ložisko, potvrzeno PET-CT
5.	M	70	0	J	Určení rozsahu jaterních metastáz pro nemožnost provedení CT pro chronické postižení ledvin.	J – nález se neliší od nativní ultrasonografie
6.	M	58	0	J	Zjištění účinku lokální chemoterapie pro metastatické postižení jater.	J – reziduální vaskularizace všech metastatických ložisek, neúplný efekt lokální chemoterapie
7.	M	50	0	J	Zjištění účinku lokální chemoterapie pro metastatické postižení jater.	J – minimální vaskularizace metastatických ložisek, dobrý efekt lokální chemoterapie
8.	Ž	64	0	J	Určení charakteru jaterních ložisek.	J – potvrzeno metastatické ložisko, další 2 ložiska jsou cysty.
	5Ž 3M	56	0	3P 7J	Určení charakteru ložisek.	Ve všech případech správné určení charakteru ložiska.

K – kazuistika, P – pohlaví (Ž – žena, M – muž), V – věk, NÚ – nežádoucí účinky, DV – druh vyšetření (J – játra, P – prsa)

5 Diskuse

V předcházející kapitole jsou uvedeny soubory jednotlivých vyšetření a statistické údaje z nich sestavené. Na tomto místě rozbor pokračuje srovnáním s údaji a zjištěnými závěry jiných studií převzatých z článků v odborných časopisech a internetu.

Zde bohužel vyvstává snad jediný problém, který ovšem z celkového pohledu a konečného hlediska nemá vliv na výsledek práce, a tím je relativně malý soubor ve studii. Vzhledem k tomu, že použití kontrastních látek v ultrasonografii a vývoj „optimální“ kontrastní látky není ještě plně dokončen, narážím na některá omezení a překážky. Ovšem touto cestou si snad prošly kontrastní látky ve všech odvětvích moderních zobrazovacích metod. V začátcích bylo využití kontrastních látek v ultrasonografii limitováno velikostí mikrobublin a krátkou dobou přežívání, a tím i způsobem použití pro jednotlivá vyšetření. Přestože bylo docíleno jejich déledobého přetrvávání v krevním řečišti, jejich doménou stále zůstává echokardiografie. Proto byla studie provedena s přípravkem SonoVue, který svým složením a fyzikálně chemickými vlastnostmi umožňuje širší spektrum použití oproti ostatním ultrasonografickým kontrastním látkám. Díky svým akustickým unikátnostem může být užito jak pro destruktivní kontrastní zobrazování (vysoký mechanický index – intermitentní zobrazování) a pro konzervativní kontrastní zobrazování (nízký mechanický index – kontinuální zobrazování). Proto přináší možnost vyšetření makrocirkulace – zvyšuje přesnost při detekci nebo vyloučení abnormalit mozkových tepen a extrakraniálního průběhu karotidy nebo periferních tepen, nebo mikrocirkulace – zlepšuje zobrazení cévního systému jaterních a prsních lézí a jejich přesnější charakterizaci.^(1,8) Za pomoci primáře radiodiagnostického oddělení FN Plzeň – Bory MUDr. Z. Chudáčka Ph.D. bylo vyšetřeno 8 pacientů (viz kapitola číslo 4). V porovnání s multicentrickými studii prováděnými v zahraničí zajisté malé množství pacientů, ale na druhou stranu dostačující k potvrzení hypotézy, že kontrastní látky v ultrasonografii převyšují nativní ultrazvuk. Srovnávacím důkazem jsou studie na Univerzitě v Tübingenu (Německo), kde bylo vyšetřeno 124 pacientů s postižením jater k diferenciaci mezi benigní a maligní lézí. Oproti ultrasonografii bez použití kontrastní látky a s jejím následným nitrožilním podáním vzrostla senzitivita ze 78% na 100% a specificita z 23% na 92%.⁽⁶⁾ Další studie se týkala diagnózy z hlediska ischemického postižení intraabdominálních orgánů. Ischemické postižení bylo zjištěno za pomoci CT vyšetření na 12 orgánech a posléze vyšetřeno za užití ultrasonografie bez kontrastní látky a s jejím použitím.

Nativní ultrazvuk odhalil ischemické postižení pouze ve třech případech, zatímco ultrasonografie s podáním kontrastní látky určila definitivní diagnózu v deseti případech a ve zbylých dvou jako slučitelnost s ischemií.⁽⁵⁾ Aby nebylo zohledňováno pouze lékařské hledisko, protože lékař je ten, kdo ručí za vyslovení diagnózy, zmíním ještě další studii týkající se bezpečnosti přípravku SonoVue při vyšetření břicha. Tato studie proběhla pod záštitou Univerzity v Bologni (Itálie) od prosince 2001 do prosince 2004. Bylo popsáno 23 188 vyšetření v 28 centrech v Itálii a zjišťovány nežádoucí účinky. Nebyl zaznamenán žádný případ umrtí. Nežádoucí účinky byly hlášeny ve 29 případech, z nichž pouze dva vystupňovaly v těžší reakci. Zbylých 27 bylo popsáno jako mírné ve 23 případech, tři střední a jeden těžší. V této studii bylo prokázáno, že ultrasonografická kontrastní látka SonoVue má dobrý bezpečnostní profil při abdominálních vyšetřeních, s nižším poměrem výskytu nežádoucích účinků jako kontrastní látky pro ostatní zobrazovací metody.⁽¹⁰⁾ Ve výsledcích této bakalářské práce jsou brána v potaz všechna výše zmíněná hlediska a popsány zjištěné údaje.

6 Závěr

Zavádění nových objevů a poznatků do klinické praxe nese celou řadu obtížností a překážek na cestě ke zdárnému konci. Stejně jako si našly uplatnění kontrastní látky v ostatních moderních zobrazovacích metodách, totéž očekávám u kontrastních látek v ultrasonografii, což vlastně dává za pravdu vyřčené hypotéze. Je sice pravdou, že většina ultrasonografických kontrastních látek je určena pro echokardiografická vyšetření z důvodu jejich neprostupnosti plicním oběhem. Ovšem vývoj pokračuje dál a tato omezení se začínají překonávat. Stejně jako výroba přípravků bez použití lidského albuminu, který byl součástí prvních ultrasonografických kontrastních látek, a tím také dochází ke snižování rizika z možných následků infekčního onemocnění. Jak bylo též popsáno ve výsledcích a diskuzi ohledně ultrasonografických kontrastních látek jsou jejich kladné i záporné stránky srovnatelné s kontrastními látkami ostatních moderních zobrazovacích metod, a ty si cestu na pole působnosti ve zdravotnictví našly. Abych dostal svému slibu, pokusím se podívat na kladné hodnocení použití kontrastních látek v ultrasonografii ze všech úhlů pohledu, od zdravotnického personálu, k nejdůležitější části kterou je pacient, až po širokou zdravotně sociální společnost (jež zahrnuje představitele ostatních klinických oborů, vedení nemocnic až po Ministerstvo zdravotnictví – do jehož kompetence vše spadá).

Vše je názorně shrnuto do závěrečné tabulky a zahrnuje údaje týkající se možnosti radiační zátěže, dostupnosti zobrazovacích modalit, a tím i délky objednávacích termínů a ceny jednotlivých vyšetření v porovnání s ostatními moderními zobrazovacími metodami. Ceny přístroje jsou pouze orientační, kódy výkonů a ceny kontrastních látek jsou uvedeny ke dni 1. 4. 2007.

To vše jednoznačně poukazuje na použití ultrasonografie jako první volby. Bohužel praxe bývá jiná, a to z mnoha důvodů. Hlavní problém vidím v komunikativnosti mezi klinickými odděleními a doposud ne zcela zažitým zaváděním atomového zákona do praxe a dodržováním optimalizace ochrany před zářením. Základním legislativním rámcem pro práci s ionizujícím zářením je v současné době tzv. „Atomový zákon“ – zákon č. 13/2002 Sb., o mírovém využívání jaderné energie a ionizujícího záření a související vyhlášky SÚJB č. 307/2002 Sb. o radiační ochraně. Cílem radiační ochrany je zajistit, aby velikost individuálních dávek, počet ozářených osob a pravděpodobnost ozáření tam, kde není prakticky jisté, že k němu dojde, byly tak nízké, jak toho lze rozumně dosáhnout při respektování hospodářských a sociálních hledisek. Bohužel stále

ne zřídka se stává, že klinik ve snaze o zjištění co nejpřesnější diagnózy a neznalosti v současné době dostupných možností moderní ultrasonografie, odesílá pacienta na CT, či MR a opomíjí tak standardní algoritmus: prostý snímek – ultrasonografie – CT (computerová tomografie) – MR (magnetická rezonance). Z mého pohledu by bylo vhodnější rozšíření tohoto algoritmu o ultrasonografii s kontrastními látkami vzhledem k radiační zátěži pacienta, výtěžnosti a stanovení finální diagnózy, celkové ceně vyšetření vzhledem k dostupnosti ostatních moderních zobrazovacích modalit, včetně jejich pořizovacích nákladů a nároků na obslužnost a v neposlední řadě většímu začlenění pacienta v rozhodování o svém zdraví, a tím rovněž v možnosti volby výběru způsobu vyšetřování. Nevýhodou ultrasonografie stále zůstává její značná závislost na subjektu vyšetřujícího.

Vzájemné srovnání moderních zobrazovacích metod s použitím kontrastních látek

	Kontrastní ultrasonografie (SonoVue)	Kontrastní CT (Omnipaque)	Kontrastní MR (Magnevist)
Radiační zátěž	+ NE	0 ANO	+ NE
Cena přístroje (orientační)	++ 7 miliónů Kč	+ 30 – 40 miliónů Kč	0 40 – 50 miliónů Kč
Dostupnost a s tím spojená délka termínů	++ 5 – 7 dní	+ 2 – 4 týdny	0 8 – 10 týdnů
Cena vyšetření (dle výkonů)	++ 09135 – 162 bodů nebo 89513 – 326 bodů	+ 89 617 – 1265 bodů a 89619 – 1154 bodů	0 89 715 – 4956 bodů
Cena kontrastní látky	0 Orientační cena 4 350 Kč, maximální úhrada pojišťovnou 2 300 Kč.	++ Orientační cena 1 570 Kč, maximální úhrada pojišťovnou 1 000 Kč.	+ Orientační cena 1 800 Kč, maximální úhrada pojišťovnou 1 150 Kč.
Souhrn	+++++	++++	++

09135 – vyšetření pouze jednoho orgánu v několika rovinách (ultrasonografie prsu)

89513 – ultrasonografické vyšetření horní poloviny břicha

89617 – CT vyšetření kteréhokoliv orgánu s aplikací kontrastní látky

89619 – CT vyšetření těla s podáním kontrastní látky per os

89715 – MR zobrazování břicha

7 Seznam použité literatury

1. Calliada, F., Campani, R., et al. Ultrasound contrast agents: basic principles. European journal of radiology. Ireland: 1998, roč. 27, č. 2, str. 157-160. ISSN 0720-048X.
2. Eliáš, P., Ungermann, L. Novinky v ultrasonografii jater – kontrastní dynamické vyšetření. <http://ceska-hepatologie.cz/editor/genhtml.pl?loc=hepatologie&table=kv09b>, 16. 9. 2006
3. Eliáš, P., Žižka, J. Dopplerovská ultrasonografie. 1. vydání. Hradec Králové: Nucleus, 1998, 251 s. ISBN 80-901753-5-X.
4. EMEA: European Public Assessment Report, <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/sonovue/sonovue.htm>, 20. 8. 2006
5. Herbay, A. von, Schick, D., et al. Low – MI – sonography with the contrast agent SonoVue in the diagnosis of infarction of the spleen, kidney, liver and pancreas. Ultraschall in der Medizin. Germany: 2006, roč. 27, č. 5, str. 445-450. ISSN 0172-4614.
6. Herbay, A. von, Vogt, C., et al. Real – time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions. Journal of ultrasound in medicine. United States: 2004, roč. 23, č. 12, str. 1557-1568. ISSN 0278-4297.
7. Hrazdíra, I. Stručné repetitorium ultrasonografie. http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141_1606.html, 2. 11. 2006
8. Initios Medical AB: SonoVue, http://www.initios.com/index.cfm/sv/produkter/ultraljud/produktinfo_sv/, 11. 1. 2007
9. Lencioni, R. Clinical management of focal liver lesions: The Key role of real time CEUS, US symposium. Vídeň 12. 3. 2007
10. Piscaglia, F., Boloni, L. The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23 188 investigations. Ultrasound in medicine & biology. England: 2006, roč. 32, č. 9, str. 1369-1375. ISSN 0301-5629.
11. US - TIP: UltraSound Technology Information Portal, <http://www.us-tip.com/serv1.php?type=db1&dbs=Second%20Generation%20USCA>, 20. 8. 2006

8 Klíčová slova

Kontrastní látky v ultrasonografii

Mechanický index

Mikrobubliny

Ultrasonografie

Ultrazvuk

9 Přílohy

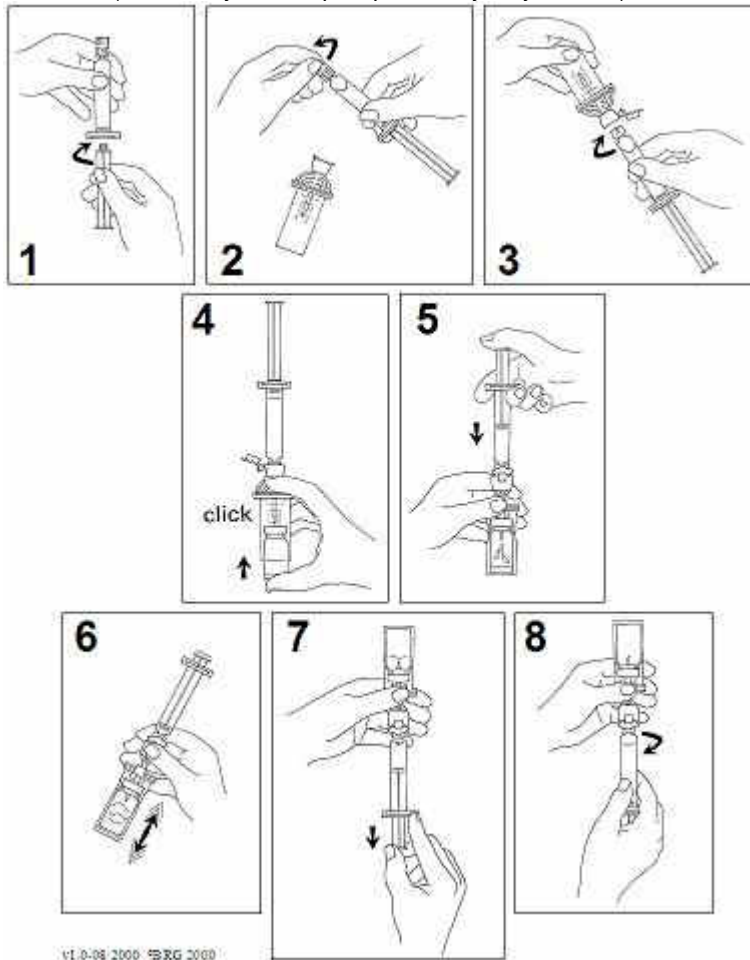
Příloha č. 1: Ultrasonografický systém SONOLINE Antares



Ultrasonografický systém SONOLINE Antares na sonografickém pracovišti č. 2 FN
Plzeň – Bory

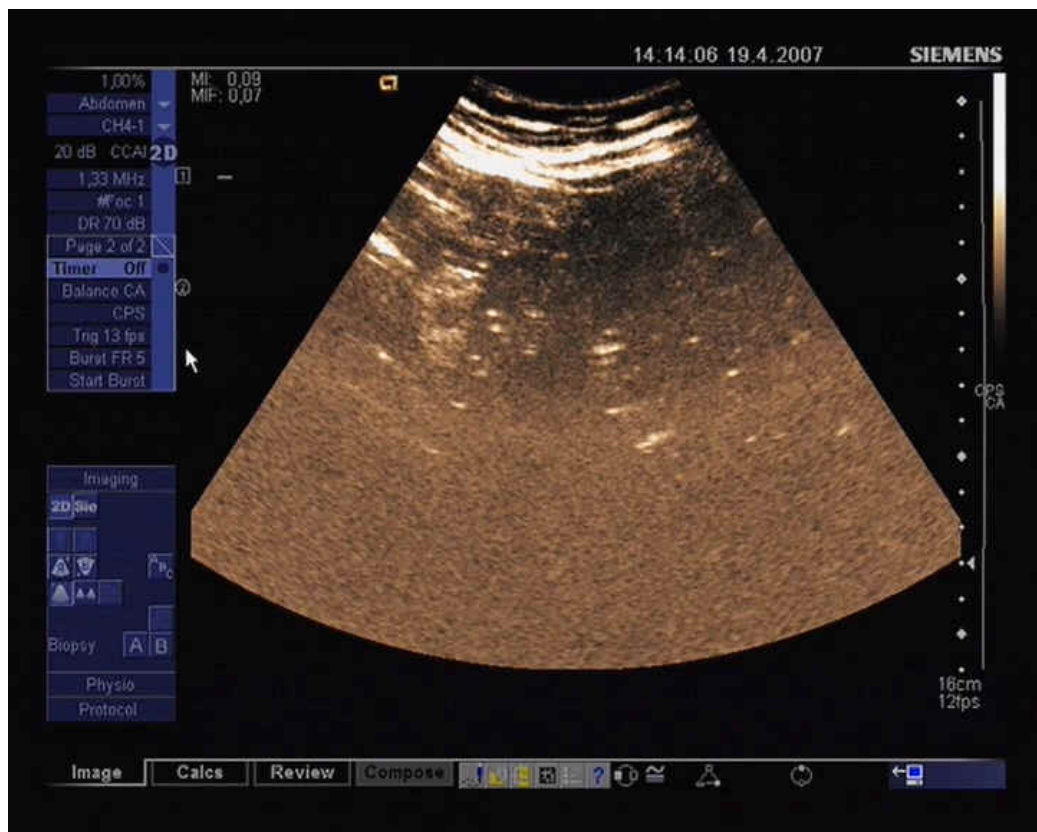
Příloha č. 2: Způsob přípravy přípravku SonoVue dle příbalového letáku

Balení 02 (s odděleným MiniSpike přenosovým systémem)



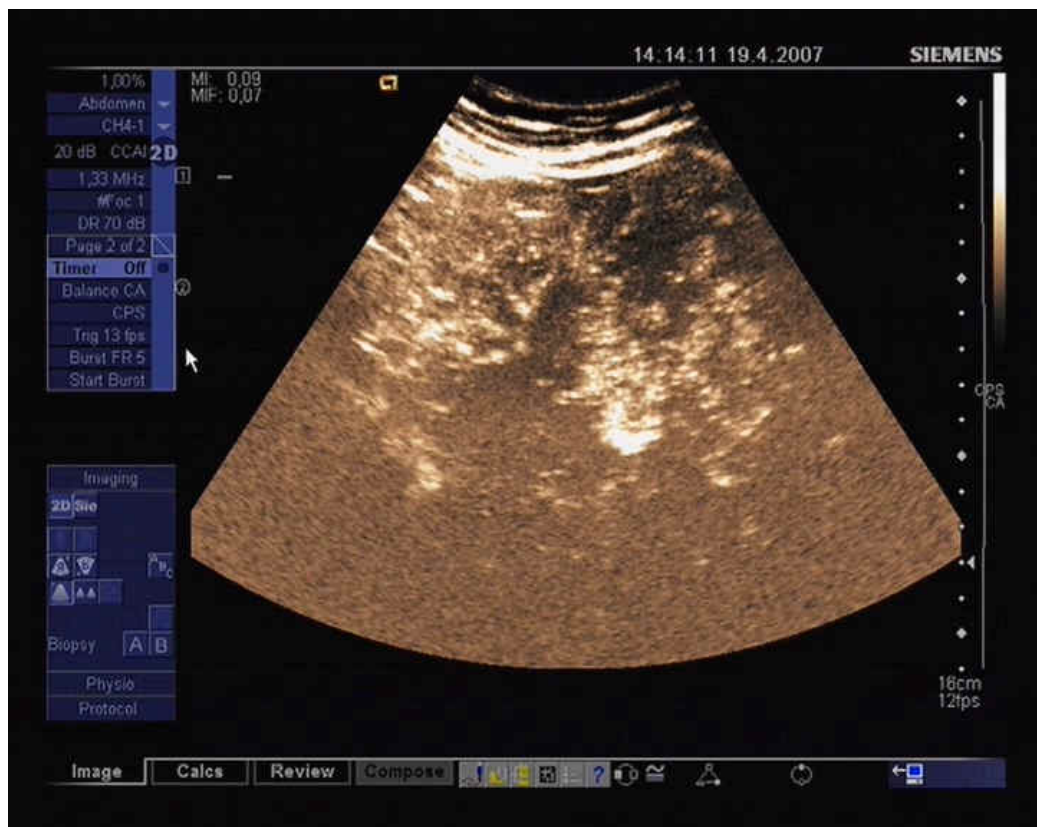
1. Připojte táhlo pístu na injekční stříkačku našroubováním ve směru hodinových ručiček.
2. Otevřete blistr MiniSpike přenosového systému a odstraňte víčko injekční stříkačky.
3. Otevřete kryt přenosového systému a připojte injekční stříkačku na přenosový systém našroubováním ve směru hodinových ručiček.
4. Odstraňte ochranný disk Flipcap z injekční lahvičky. Vsuňte injekční lahvičku lehce do průhledné objímky přenosového systému a silným zatlačením zabezpečte injekční lahvičku na místě.
5. Vyprázdněte obsah injekční stříkačky do injekční lahvičky stlačením táhla pístu.
6. Prudce protřepávejte po 20 sekund, aby byl veškerý obsah injekční lahvičky promíchán (změnil se na mléčnou tekutinu).
7. Převraťte systém a opatrně naberte SonoVue do injekční stříkačky.
8. Odšroubujte injekční stříkačku od přenosového systému.

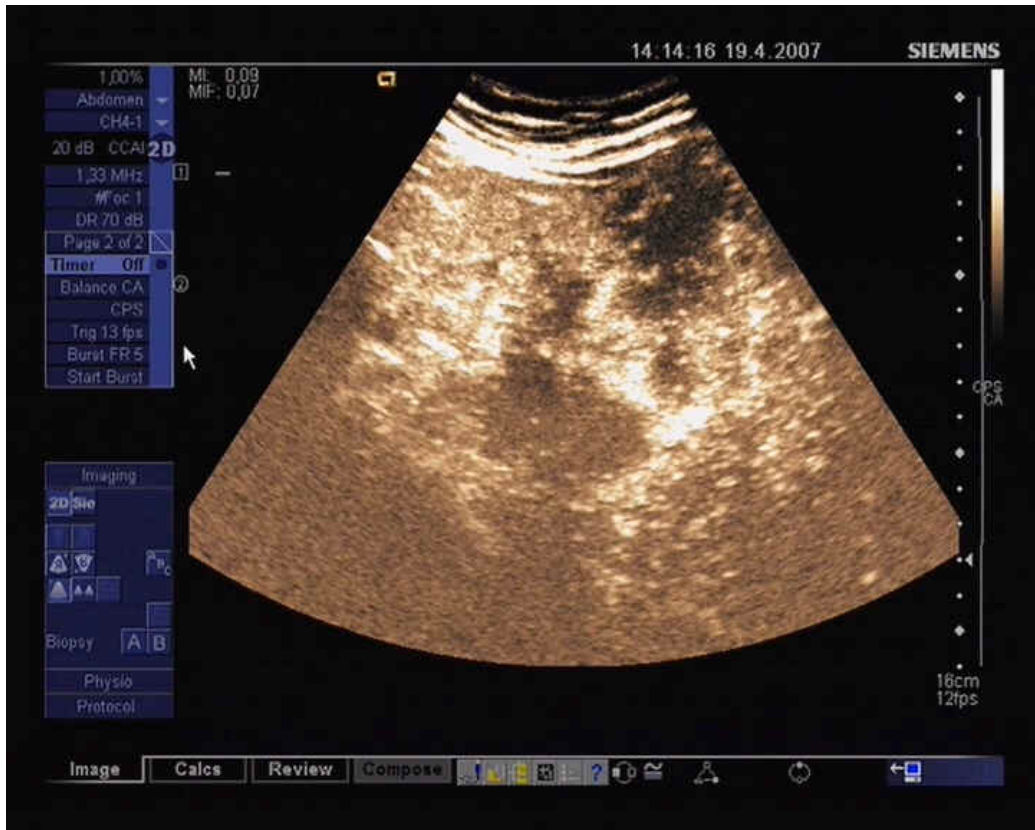
Příloha č. 3: Kazuistika č. 7



a)

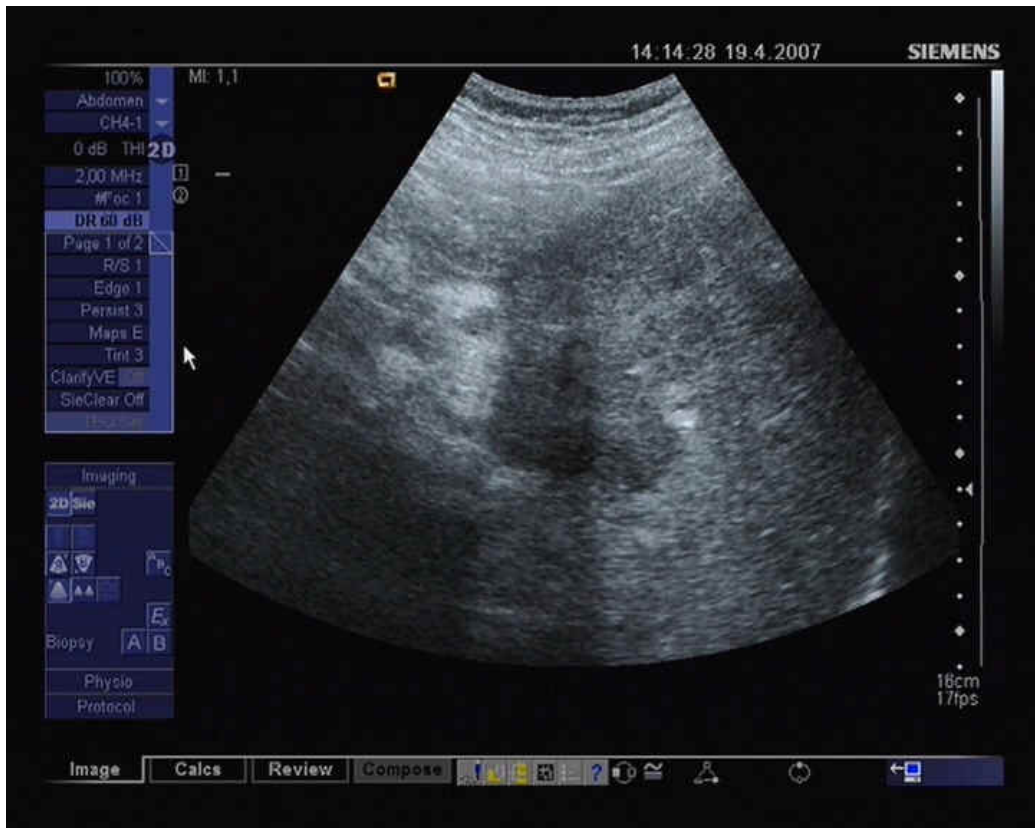
b)

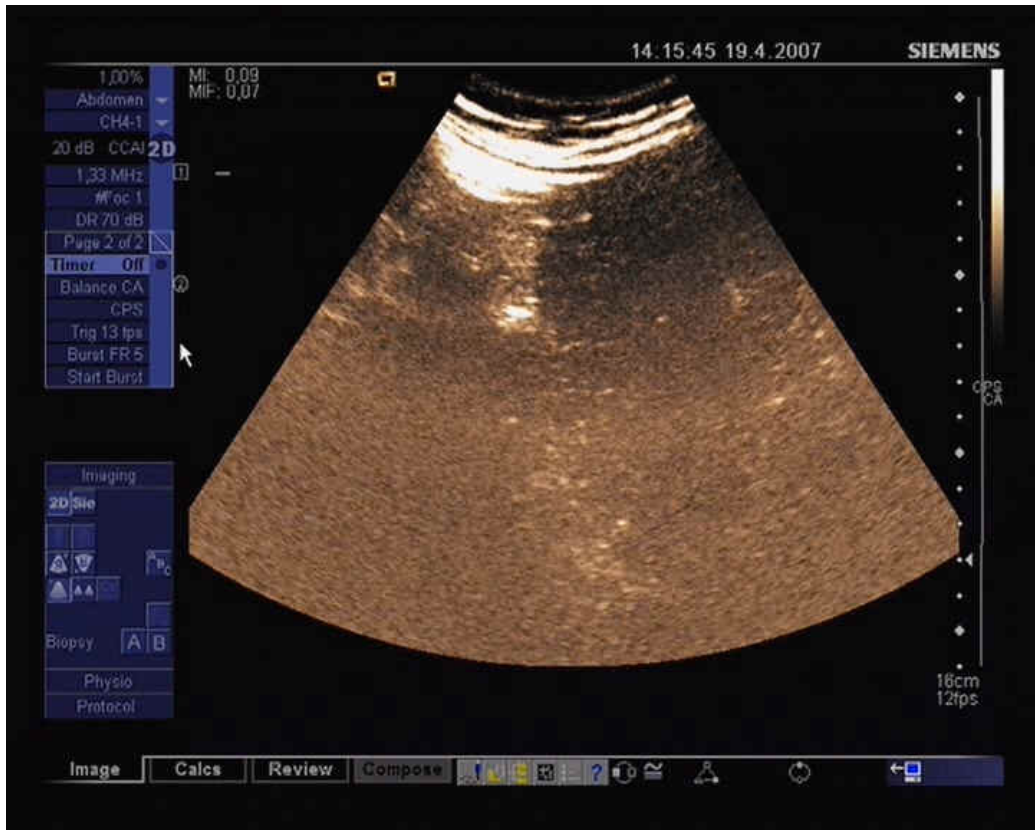




c)

d)

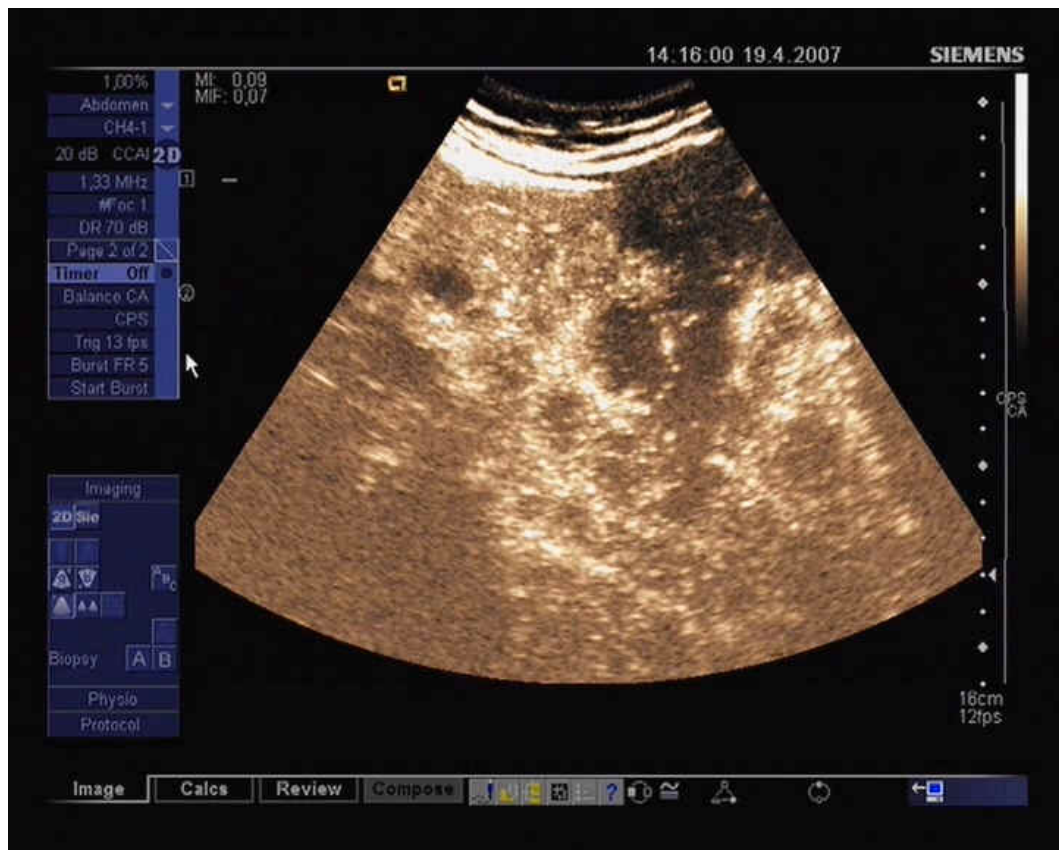




e)

f)



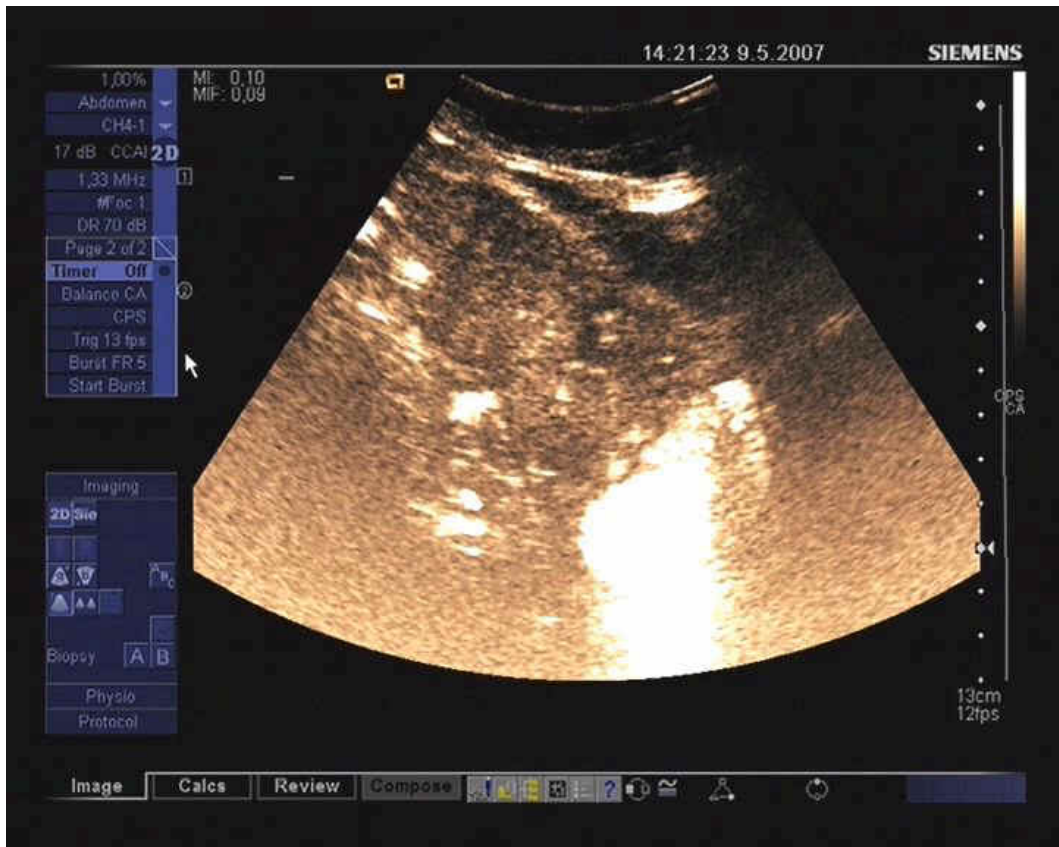


g)

Kazuistika č. 7

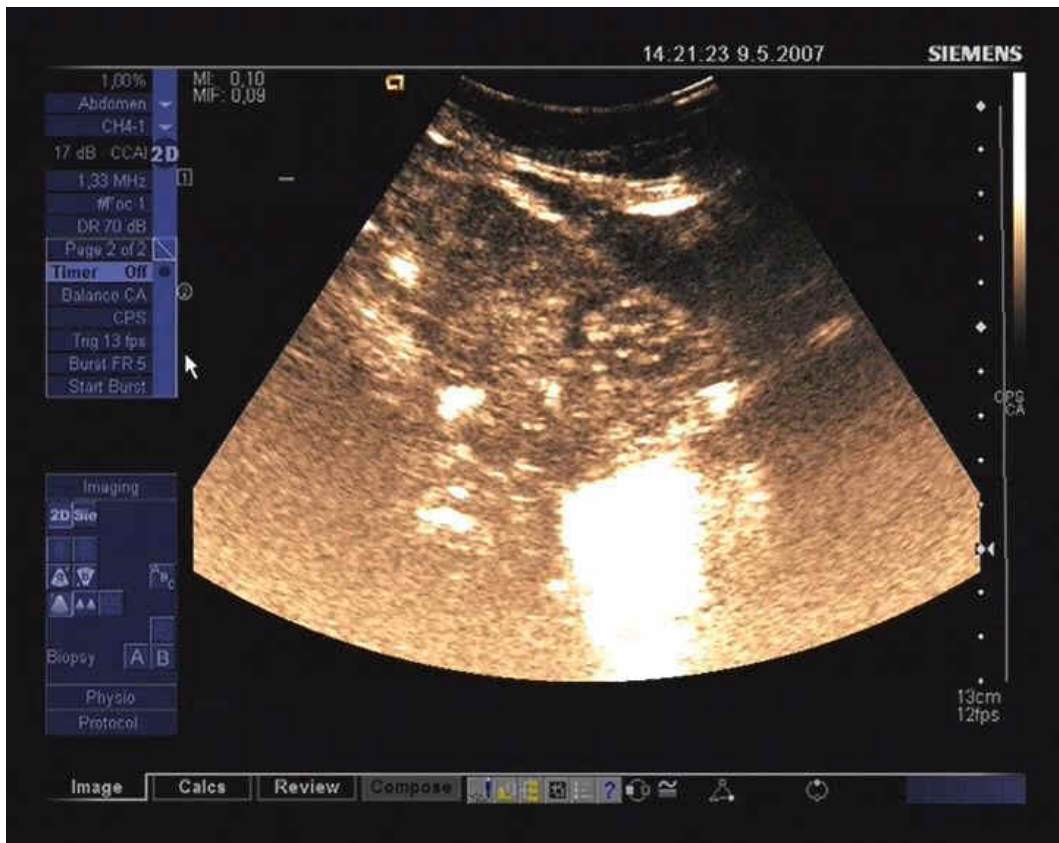
Ultrasonografické vyšetření jater po lokální chemoterapii. Postupné plnění jaterního parenchymu po podání ultrasonografické kontrastní látky s minimální vaskularizací metastáz (obrázky a, b, c). Poté došlo k destrukci mikrobublin SonoVue pomocí přepnutí sondy na vysoký mechanický index (obrázek d) a „vyčištění“ parenchymu od mikrobublin. Poté následuje jejich opětovné natékání v parenchymatózní fázi (obrázky e, f, g). Nález svědčí pro dobrý efekt lokální terapie, vaskularizace metastáz je minimální soustředěná především na velké centrální cévy, zatímco periferie ložisek je zcela vaskulární.

Příloha č. 4: Kazuistika č. 8



a)

b)





c)

d)





e)

f)





g)

Kazuistika č. 8

Ultrasonografické vyšetření jater vzhledem k nejasnému charakteru a počtu ložisek mezi nativní ultrasonografií a CT vyšetřením. Metastatické ložisko velikosti 35 mm s postupnou vaskularizací po intravenózní aplikaci kontrastní látky (obrázky a, b, c, d, e). Zbylá 2 ložiska (obrázky f, g) mají charakter cyst.