

Ultraheliuuring kontrastainega – suure tulevikuga kuvamismeetod

Pilvi Ilves – TÜ hematoloogia-onkoloogiakliinik, TÜ Kliinikumi radioloogiateenistus

kontrastaine, ultraheliuuring, molekulaarkuvamine

Intravenoosse kontrastaine kasutamine ultraheliuuringul on viimastel aastatel maailmas laialt levinud meetod parenhümatoosete elundite uurimisel. Kontrastainega ultraheliuuring on kliinilises kasutuses eeskätt maksakollete diferentsiaaldiagnostikas, et eristada hea- ja pahaloolumulisi koldelisi muutusi. Maksa metastaaside diagnostikas suurendab kontrastaine kasutamine ultraheliuuringu sensitiivsust ja spetsiifilisust võrreldavaks kontrastainega komputertomograafia (KT) ja magnetresonantstomograafia (MRT) uurin-gutega. Suunatud kontrastainega ultraheliuuring on suure potentsiaaliga molekulaarkuvamise meetod, kus kontrastaine mikromullikesi saab kasutada põletiku- ja kasvajarakkude kujutamisel, geenivektorite ja ravimite transportijana.

Ultraheliuuring (UH) on laialdaselt kasutatav, lihtne, odav ja kiire radioloogiline meetod, mis on ohutu nii patsiendile kui ka personalile ja mida saab vajaduse korral kiiresti korrata. Konventsionaalse UHga saab reaajas hinnata elundite anatoomilist ehitust ja koe struktuuri muutusi, kuid see ei ole enamasti nii sensitiivne ja spetsiifiline kui KT- ja MRT-uuring. Et suurendada ultraheliuuringu sensitiivsust ja spetsiifilisust, kasutatakse lisaks konventsionaalsele UH-le doplersonograafiat, mis hindab liikuvate osakeste (vererakkude) liikumiskiirust ja -suunda südame õõntes ja suurtes veresoontes. Verevoolu väikestes veresoontes ja kapillaarides on kahjuks raskem hinnata, kuna signaal verevoolust on liiga nõrk, lisaks segavad koe liikumisartefaktid ja piiratud resolutsioon (ca 0,5–1 mm).

Viimastel aastatel on järjest laiemat kliinilist kasutust leidnud kontrastaine manustamine nii diagnostilise UH käigus kui ka ultraheli kontrolli all toimuvate sekkumiste juhtimisel. 2004. a tehti maailmas ca 135 miljonit ultraheliuuringut, neist ca 0,5% kontrastainega. 2004. a jaanuaris Rotterdamis koostati ka esimesed EFSUMB (Euroopa Ultraheli Seltside Föderatsioon) juhised kontrastainete kasutamiseks sonograafias (1).

Nagu KT, MRT ja konventsionaalse röntgenograafia korral, avab kontrastaine kasutamine täiesti uued võimalused UH rakendamiseks, aidates

parandada kudede eristatavust ning suurendades UH sensitiivsust ja spetsiifilisust. Rahvusvahelises mitmekesuselises uuringus leiti, et kontrastaine kasutamise suurendas maksametastaaside diagnostika täpsuse 81,4%-lt konventsionaalse UH korral 91,2%-ni kontrastainega UH korral, mis on sarnane kolme faasilise kontrastainega KT-uuringu täpsusega (89,2%) (2).

Kontrastainega UH eelised. Sarnaselt kontrastaine kasutamisega KT- ja MRT-uuringutel iseloomustab kontrastainega ultraheli kollet vastavalt vaskularisatsioonile. Kolde kontrasteerumise omadusi kirjeldatakse nagu KT- ja MRT-uuringul erinevates vaskulaarsetes faasides: arteriaalne faas, portaal-venoosne faas ja hilisfaas (vt jn 1 ja 2). Uuring erinevatest vaskulaarsetest faasidest salvestatakse kas üksikute piltide või seeriana. Põhieelis kontrastainega UH kasutamisel on, et ta suudab visualiseerida parenhüümi mikrovaskulatuuri paremini kui KT- ja MRT-uuring.

Teiseks põhieeliseks on, et kontrastainega UH on reaajas uuring, kus kolde mikrovaskulatuuri kontrasteerumist saab jälgida pidevalt süstimise hetkest kuni kontrastaine kadumiseni uuritavas piirkonnas. KT- ja MRT-uuringul on vaja enne kontrastaine süstimist teada kontrastaine liikumise kiirust uuritavasse elundisse ja määrata pärast kontrastaine süstimist uuringuaeg, mis on eriti oluline veresoonte uurin-



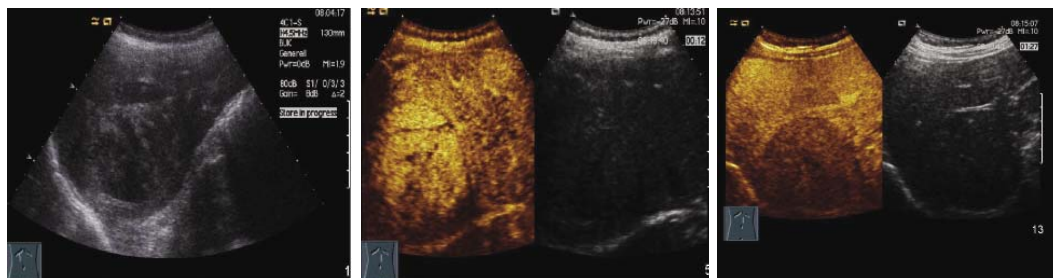
Joonis 1. Kontrastainega KT-uuring maksast hepatotsellulaarse vähi korral: a) natiivuuring; b) uuring arteriaalses faasis; c) uuring portaalvenooses faasis.

gute käigus. Kuna UH kontrastaine on ohutu, saab UH-l kontrastainet uuringu käigus vajaduse korral kasutada korduvalt. Korduv kontrastaine süstimine ei ole tavaliselt võimalik KT-ja MRT-uuringul.

Suureks eeliseks on, et UH-l ei kasuta ioniseerivat kiirgust. Uuringu taluvus on hea: kontrastainega UH puhul ei teki probleemi neerupuudulikkuse või joodiallergia korral ja nendel patsientidel on kontrastainega UH sageli alternatiivseks meetodiks parenhümatossete elundite uurimisel. Kontrastainega UH on lühiaegne võrreldes KT- ja MRT-uuringuga, mis hoiab kokku personali ja aparatuuri tööaega.

Kontrastaine omadused. UH-l kasutatav kontrastaine on mikromullikeste kogum, mida valmistatakse *ex tempore* pulbrilisest ainest ja mille lahust süstitakse patsiendile veeni 2–2,5 ml. Mikromullikesed peavad olema küllalt stabiilsed ja väikesed, et nad veeni süstides suudaksid läbida kopsuvereringet ja satuksid suures vereringes uuritava elundi väikestesse veresoontesse. Sõltumata koostisest on kontrastaine osakeste suurus

tavaliselt 1–4 µm, seega vähem kui erütrotsüütidel. See muudab nad kiiresti liukvaks ka mikrotsirkulatsioonis. Mullikese sees on gaasiline aine (õhk, lämmastik või perfluorosüsiniühendid ehk nn rasked gaasid), mis määrab ära kontrastaine kajaliskuse omadused (3). Rasked gaasid on vees vähem lahustuvad ja lekivad vähem mullikesest välja, mis häiriks kajaliskust ja lühendaks kontrastaine eluiga (4). Gaasiga täidetud kontrastaine mullikestel on stabiliseeriv kest, millest samuti on olemas mullikese eluiga. Kestad koosnevad tavaliselt albumiinist, galaktoosist, lipiididest või polümeeridest (3). Hüdrofiilsed materjalid seotakse immuunsüsteemi poolt kiiremini ja mikromullikeste eluiga ja uuringuaeg lüheneb. Mikromullikeste ühekihiline lipiidkest võib veel olla kaetud polüetüleenglükooliga, mis hoiab ära mullikeste agregatsiooni ja muudab nad mittereaktiivseks, peites neid ajutiselt immuunsüsteemi eest ja võimaldades pikemat uuringuaega (5). KT- ja MRT-uuringul lahkub kontrastaine kiiresti veresoontest ekstratsellulaarsesse ruumi, UH-l kasutatav kontrastaine jääb intravaskulaarsesse



Joonis 2. Kontrastainega UH maksast hepatotsellulaarse vähi korral: a) natiivuuring; b) uuring arteriaalses faasis; c) uuring portaalvenooses faasis.

ruumi. Inertne gaas eritatakse väljahingamisega, osalt hävitatakse retiikuloendoteliaalsete rakkude poolt ja osa mullikesi lõhkeb uuringu käigus.

Lisaks veresoonde süstimisele võib ultraheliuuringul kontrastaineid kasutada õõnesiseselt: neid võib süstida põide, et hinnata vesikoureteraalset refluksi, või emakasse, et hinnata munajuhade läbitavust.

Kontrastainega UH tööpõhimõte. Kontrastaine veeni süstides tsirkuleerivad mullikesed mõne minuti vereringes. Mullikeste sees olev gaasiline aine määrab ära aine kajaliskuse omadused, kesta-valikust oleneb mullikeste mehaaniline elastsus ultraheliväljas: mida elastsem on materjal, seda rohkem akustilist energiat ta suudab ilma purunemata taluda (4). Kui mikromullikesed satuvad uuritavas piirkonnas kõrgsagedusliku ultraheli laine teele, surutakse mullikest kokku ja see hakkab ostsilleerima, peegeldades tagasi iseloomuliku kaja. Kaja on tugevas kontrastsuses ümbritseva koega, kuna koe ja mikromullikeste kajaliskus erinevad tugevalt. Mikromullikesed võivad põhjustada rohkem kui 300-kordse kaja tugevnemise kontrastainega piirkondades. Ultraheliaparaat muudab kontrastainest saadava tugeva kajasignaali kontrastist saadud sonogrammiks. Uuringuks on vaja spetsiaalset tarkvara, mis loob kujutise mikromullikeste kontsentratsioonist, mitte koe kajaliskuse omadustest nagu konventsionaalse UH korral.

Põhiline mehhanism signaali tugevnemiseks on peegeldumine, mulli resonants ja mulli ruptuur (6). Need mehhanismid sõltuvad ultraheli akustilisest võimsusest, mida väljendab mehaaniline indeks (MI). Madala MI korral ($MI < 0,1$) on iga mikromullike punktikujuline ultraheli tagasipeegeldaja. Keskmise MI ($MI 0,1 - 0,5$) korral hakkavad gaasimullikesed tugevalt ostsilleerima sagedusega, mis on lähedane resonantsagedusele. Suure akustilise võimsuse korral ($MI > 0,5$) põhjustab ultraheli mullikese rebendi, mille tulemusena tekib mööduv tugev suureamplituudiline signaalspekter, mida nimetatakse ka indutseeritud või stimuleeritud akustiliseks emissiooniks.

Kontrastainete areng (3). I põlvkonna kontrastained. Echovist® on Scheringi firma

toode, mis on kasutusel 1980. aasta lõpust. Veeni süstides see kopsuringet ei läbi, kasutatakse hüsterosalpingograafias ja venoosse süsteemi uurimiseks.

II põlvkonna kontrastained. Levovist® on Scheringi firma toode 1996. aastast. Aine koosneb õhumullikestest koos galaktoosi/palmitiinhappe surfaktandiga ning läbib küll kopsuringet, kuid mullikesed lagunevad enne, kui nad jõuavad parenhümatoosetesse elunditesse. Ainet kasutatakse eelkõige südameõõnte ja suurte veresoonte uuringutel ning vesikoureteraalse refluksi uuringutel lastel.

III põlvkonna kontrastained. SonoVue® on Bracco firma toode 2001. aastast ning Eestis on lubatud seda kasutada. Aineks on väävelheksafluoriid koos fosfolipiidkestaga. Kasutatakse kardialsete, suurte veresoonte, parenhümatoosete elundite, eeskätt maksa, põrna, neerude, kõhunäärme, eesnäärme ja rinna koldeliste muutuste uuringul. Optison® on firma GE Healthcare toode 1998. aastast. Oktafluoropropaani ehk perfluteeni koos albumiinist kestadega kasutatakse kardioloogilistel uuringutel.

Kontrastaine kõrvaltoimed. Kõrvaltoimete sagedus on suhteliselt väike võrreldes KT- ja MRT-uuringul kasutatavate kontrastainetega, sest nad ei ole nefro- ega kardiotoksilised. Oluliselt vähem on allergilisi reaktsioone ja need on kerged võrreldes joodi sisaldavate kontrastainetega, mille korral esineb raskeid eluohtlikke allergilisi reaktsioone. Kerged kõrvaltoimed kontrastainega UH-l esinevad alla 5%-l patsientidest (7), enamasti väljenduvad need tundlikkuse häiretena süstekohal, maitsehäire, peavalu, õhetuse ja kuumustundena.

Üldise toksilisuse ja reproduktsiooniefektide uuringud ei ole näidanud kontrastaine riske inimesele. Loomkatsetel pole täheldatud kahjulikku toimet loote arengule. Enam kasutatav SonoVue® ei lähe emapiima, kuid kuna uuringuid on tehtud vähe, võiks uuringutega rasedatel, imetavatel emadel ja lastel olla ettevaatlik. Uuringuid koostoitest teiste ravimitega pole tehtud, kuid kliinilises praktikas pole negatiivseid koostoimeid teiste ainetega

täheldatud. Üledoseerimise kliinilisi juhte pole täheldatud. I faasi kliinilistes uuringutes on süstitud vabatahtlikele 56 ml kontrastainet SonoVue® ilma et kõrvaltoimeid oleks ilmnenud. Tavaliselt kasutatakse ühel uuringul 2–4 ml kontrastainet.

Kuna kliinilisi uuringuid on veel vähe, tuleks olla ettevaatlik patsientidega, kellel esineb raske kardialne puudulikkus, raske pulmonaalne hüpertensioon, ravile halvasti alluv hüpertensioon, äge kardialne haigus (infarkt, äge endokardiit) eelneva 7 päeva jooksul või on äsja tehtud südame pärgarterite uuring.

Teoreetiliselt on võimalikud ultraheli bioefektid, kus gaasimullikesi ultraheliga mõjutades mikroveresooned ruptuureuvad. Oluline võib selline bioefekt olla silmauuringutel, aju väikeste veresoonte uuringutel, vastündinute väikestel veresoontel. Aju mikrovaskulaatori võimalikku kahjustust on uuritud loomkatsetes transkraniaalse UHga, kuid kahjulikke toimeid ei leitud (8).

Kliiniline kasutamine. Kontrastainega UH on kliinilises praktikas laialdaselt kasutusel parenhümatoomsete elundite koldeliste muutuste diferentsiaaldiagnostikas, eeskätt pahaloomuliste kasvajaate diagnoosimisel maksas, aga ka neerudes, munasarjades, pankreases, eesnäärmes ja rinnas. Kontrastainet kasutatakse, kui tavaline UH ei luba teha selgeid järeldusi parenhümatoomse elundi muutuste iseloomust. Kontrastainega UH on lisauuring ebaselge KT või MRT korral või siis, kui ka tsütoloogia/histoloogia ei ole selget diagnoosi andnud kolde iseloomust.

Kontrastaine kasutamine **maksa koldeliste muutuste diagnostikas** on praegu kõige levinum kontrastaine kasutusala UHdes. Maksakoe kontrasteerumisel eristatakse kolme faasi:

- Arteriaalne faas: koe kontrasteerumine maksarterist tuleva kontrastainega, mis algab 10–20 s pärast kontrastaine süstimist ja kestab 10–15 s.
- Portaalvenoosne faas kestab kuni 2 min pärast süstimist.
- Hilisfaas kestab 4–6 min pärast süstimist.

Kolde iseloomuliku kontrasteerumise korral saab suure tõenäosusega diferentsiaaldiagnoosida

maksa healoomulisi koldeid pahaloomulistest. Ebatüüpilise kontrasteerumise korral on vajalikud lisauuringud teiste radioloogiliste meetoditega ja/või biopsia.

Maksa sõeluuringud kroonilise hepatiidi või maksatsirroosi haigel peavad sisaldama kontrastainega uuringut (1). Maksa UH metastaaside välistamiseks melanoomi, rinnavähi ja kolorektaalse vähi korral peaks sisaldama kontrastainega uuringut, isegi kui esialgne UH ei näita metastaaside olemasolu. Rahvusvahelises mitmekeskuselises uuringus leiti, et kontrastaine kasutamisel visualiseerusid 31,4%-l patsientidest maksas uued metastaasikoldeid (2). Eeliseks on väikeste (alla 5 mm) kollete avastamine, mis ei tule nähtavale kontrastainega KT või konventsionaalse UH käigus. Kontrastainega peaks uurima maksa enne, kui tehakse otsus maksa reseksiooniks üksikute metastaaside korral, et välistada väikeste metastaaside olemasolu. Kontrastainega UH parandab kolde visualiseeritavust juhtudel, kui kolle on nähtav KT, kuid mitte UH- ja ultraheli kontrolli all on vaja koldest võtta biopsia. Kontrastaine kasutamine on vajalik ravitulemuste hindamisel radioablatsiooni käigus ja selle järel. Radioablatsiooni kasutatakse maksa üksikute pahaloomuliste koldeliste muutuste raviks, kui patsienti ei saa kirurgiliselt ravida või otsustatakse muul põhjusel radioloogilise sekkumise kasuks.

Maksa healoomulistel muutustel on tüüpiline kontrasteerumine (9), mis on eriti oluline väikeste kollete diferentsiaaldiagnostikas. KTs on raske eristada hea- ja pahaloomulist kollet, kui kolle on alla 0,5–1 cm. Tsüst ei kontrasteeru ei arteriaalses, portaalvenooses ega hilisfaasis selgesti eristudes normaalsest koest. Hemangioomile on iseloomulik nagu KT ja MRT korral varane perifeerne nodulaarne kontrasteerumine, progresseeruv tsentripetaalne täitumine ja hilisfaasis kolde lõplik täitumine, kajarikkaks muutumine. Fokaalse nodulaarse hüperplaasia korral tekib varases arteriaalses faasis kolde tsentrifugaalne täitumine, hilisarteriaalses faasis kolle kontrasteerub homogeenselt, portaalvenooses faasis jääb kolle

võrreldes normaalse maksa koega kajarikkaks, hilisfaasis muutub kolle isoehhogeenseks.

Maksa pahaloomulisele kasvajale ja metastasile on tüüpiline kontrasteerumine, mis iseloomustab neovaskularisatsiooni kasvajakoes (10). Pahaloomulisele koldele on UH-l iseloomulik tugev varane kontrasteerumine arteriaalses faasis, kiire kontrastaine lahkumine koldest, portaalvenooses ja hilisfaasis jääb kolle tüüpiliselt kajavaeseks. Kontrasteerumine on UH-l ja KT-uuringul sarnane (vt jn 1 ja 2).

Kontrastainega UHd võrreldi 694-l fokaalsete maksa muutustega patsiendil kontrastainega KTga, seejuures saadi 94,5%-l juhtudest kontrastainega UHga ja kontrastainega KTga sama diagnoos. Ainult 38 patsiendil (5,5% juhtudest) saadi kontrastainega UHga ja kontrastainega KTga eri diagnoos, 1/3-l neist kinnitas biopsia UH diagnoosi ja 2/3-l kinnitas biopsia KT diagnoosi (11).

Vähiravi tulemust hinnatakse tavaliselt metastaaside/tuumori suuruse muutuse alusel UH, KT, MRT meetodil. Tuumori struktuuri ja metabolismi saab hinnata positronemissioon-tomograafiaga (PET), mis on kallis ja suhteliselt vähe kättesaadav uuring. Ravi käigus väheneb tuumori vaskularisatsioon, mida on võimalik hinnata kontrastainega UH käigus enne, kui tuumori enda suurus muutub (12). Oluline on selline vähiravi tulemuse hindamine neerurakulise vähi, hepatotsellulaarse vähi, melanoomi ja gastrointestinaalsete tuumorite korral. Kontrastuuring aitab välja selgitada vähiravile vastaja ja mitte-vastaja ning see väldib pikkade kallite ravikuuride tegemist, ilma et oleks teada, kas ravi on tõhus. Uute vähiravimite väljatöötamisel aitab kontrastainega UH leida nende antiangiogeenset toimet.

Optisoni® ja Levovisti® kasutatakse **ehhokardiograafias**. Mikromullikesed suurendavad kontrastsust endokardi hindamisel. Kontrastaine aitab hinnata koe struktuuri südameseina õhenemise, paksenemise või ebaregulaarsuse korral.

Kontrastaine kasutamine neerude UHs. Meetod on oluline vähese vaskularisatsiooniga neerukollete iseloomustamisel nagu tsüstid, abstsessid, infarktid, lokaalsed isheemilised alad

ja neovaskularisatsioonikolDED. Kui tsüste on tavaliselt UHga kerge leida, siis abstsessid on sageli muu neerukoega isoehhogeensed. Neerutransplantatsiooni korral on võimalikud rohked postoperatiivsed komplikatsioonid. Esialgused tööd on näidanud, et kontrastainega UH-l on eeliseid võrreldes konventsionaalse ja dopersonograafiaga äratõukereaktsioonide iseloomu hindamisel neerutransplantatsiooni järel (13).

Kontrastainega ultraheliuuring kinnise kõhutrauma korral. Suure energia toimest põhjustatud trauma (nt autoavarii) võib põhjustada suurte veresoonte kahjustuse ja eluohtliku verejooksu, mis visualiseeruvad hästi KTs. Väikese energia toimet tekkinud traumad (sporditraumad, kukkumised mänguväljakutel, ratsutamisel) võivad samuti põhjustada olulisi vigastusi neerudes, maksas ja põrnas. Kontrastainega KT on praegu valikmeetod parenhümatoomsete elundite vigastuse välistamiseks, sageli on vaja uuringut hiljem korjata, kui esimene uuring oli negatiivne. Mõeldes kiirgusdoosile KT-uuringul, kontrastaineallergia võimalusele ja narkoosi vajadusele väikelapsel, ei ole uuring ohutu. Kontrastainega UH võib olla potentsiaalselt kasutatav parenhüümilatseratsioonide ja hematoomide diagnostikas ja jälgimises, olles sensitiivsem kui KT väikeste avaskulaarsete alade avastamisel maksas, põrnas ja neerudes (14).

Kontrastainega ultraheliuuringul paraneb **eesnäärmevähi avastamine**. Oluline on kontrastaine kasutamine suunatud biopsiate tegemisel ja vähi staadiumi määramisel. Kontrastaine kasutamine aitab kaasa maliigsete protsesside eristamisele munasarjades ja rindades. Emakakaela-vähi korral on kontrastaine kasutamine oluline kemoteraapia jälgimisel, andes võimaluse eristada patsiente, lähtudes nende heast või halvast vastusest kemoteraapiale.

Kontrastaine kasutamine reumatoidartriidi korral aitab kaasa haiguse aktiivsuse hindamisel ja suurendab UH sensitiivsust, hinnates intraartikulaarset ja peritendinoosset vaskularisatsiooni (15).

Kontrastainega ultraheliuuringu uued rakendused

Kontrastainega UH suurim potentsiaal on ilmselt suunatud kontrastaine kasutamisel ultraheliuuringutes. Kontrastainega UH on üks molekulaarkuvamise meetodeid, kus molekulaarsel tasandil toimuvaid protsesse visualiseeritakse UHga pärast suunatud kontrastaine manustamist. Ligandide ja suurte molekulide liitmine mikromullikestega annab võimaluse molekulaarse kujutise loomiseks, ravimite viimiseks soovitud kohta ja geeniteraapia suunamiseks (16).

Suunatud kontrastainega UH-l saadakse kujutis ainult siis, kui mikromullikestele on lisatud ligand, mis seob spetsiifilisi retseptoreid uuritavas märklaud-rakurühmas. See annab võimaluse, et mikromullikeste kompleks seostub selektiivselt haigusest kahjustatud või anomaalsesse piirkonda, kus asuvad spetsiifiliste retseptoritega rakud, näiteks põletikurakud, vähirakud. Ligandid võivad olla näiteks monoklonaalsed antikehad, mida on saadud loomsetest rakukultuuridest ning mis seostuvad retseptorite ja molekulidega teatud märklaudrakkudes.

Mikromullikesed koos ligandiga süstitakse väikese boolusena veeni, need leiavad tsirkulatsioonis oma sihtmärgi ja seostuvad spetsiifiliselt märklaudrakuga. Kui piisav kogus mikromullikesi on seostunud, hakkab kontrastaine ultraheliväljas otsisilleeruma. Spetsiifiline kaja on tugevas kontrastis ümbritseva koe kajalisusega ja mikromullikeste asukoht tuleb avalikuks (5).

Suunatud kontrastainega UH potentsiaalne kasutamine

1. Haigustel, kus on oluline osa põletikureaktsioonil, nagu Crohni tõve, reumatoidartriidi ja ateroskleroosi korral võib veresoontes leida spetsiifilisi retseptoreid, mida saab kontrastainega visualiseerida. Põletiku aktiivsuse hindamine aitab kaasa ravi juhtimisele.
2. Vähirakkudel on spetsiifilised retseptorid, mis soodustavad uute veresoonte teket. Kui mikromullikesed seotakse spetsiifilise ligandiga, võivad nad identifitseerida vähiretseptorite olemasolu piirkonnas.

3. Geenivektorid. Vektor DNA võib seostada mikromullikestega, millele lisatakse ligand seostumiseks spetsiifilise retseptoriga. Ultraheli võib kasutada, et mikromullikesed lõhkeksid retseptoritega seostudes. Jõud, mis paneb mullikesi lõhkema, võib ajutiselt muuta rakkude permeaablust ja lubada DNA-l kergemini siseneda rakkudesse.

4. Ravimite vektorid. Ultraheli on muutumas ravimite suunatud transpordi vahendiks. Mikroosakeste lipiidkesta võib lisada ravimeid, lisaks on mikromullikestel rakutüübile spetsiifilised ligandid. Mikromullikesed kannavad spetsiifilist ravimit ja nende abil saab ka kindlaks teha, et ravim tõesti uuritavasse piirkonda jõuab. Ultraheli toimel võib suureneda rakkude permeaablus ja vähirakud võivad muutuda kemoterapia suhtes tundlikumaks.

Molekulaarkuvamise eelised suunatud kontrastainega UH-l (5)

1. Ultraheliuuringuga on molekulaarkuvamine ohutum kui teiste molekulaarkuvamise meetoditega nagu radionukliidide kasutamisega, kuna UH ei kasuta ioniseerivat kiirgust.
2. Alternatiivsed molekulaarkuvamise meetodid nagu MRT ja PET on kallimad, rohkem personali tööaega nõudvamad ja vähem kättesaadavad.
3. Kuna mikromullikesed tekitavad tugeva signaali, on molekulaarkuvamisel kasutatavat ainet vaja süstida väga vähe, vaja on mikrogramme, samal ajal kui näiteks MRTs kasutatakse kontrastainet milligrammides.

Suunatud kontrastainega UH puudused

1. Kasutatavad ligandid võivad olla immunogeenised, kuna prekliinilistes eksperimentides kasutatavad ligandid on saadud enamasti loomsetest kultuuridest (5).
 2. Mikromullikeste eluiga on lühike.
 3. Mikromullikeste adhesiooni efektiivsus meid huvitava molekulaarse märklauga on väike või läheb mikromullike sihtmärgist kiiresti lahku.
- Mikromullikeste efektiivsuse suurendamiseks kasutatakse kaksikligande, kus üks ligand on suure sidumiskiirusega, teisel on aeglasem äratõuke-

kiirus (17). Mikromullikesi on võimalik adhesiooni tugevdamiseks suunata samaaegselt kahe erineva retseptori juurde (18). Madal mikromullikeste adhesioon on üks peamisi põhjusi, miks suure potentsiaaliga suunatud kontrastainega UH on praegu veel prekliinilises faasis.

Kontrastainega UH on kliiniliselt kasutatav meetod eeskätt pahaloomuliste kasvaja diagnostikas, mis on praeguseks maailmas laialt levinud eeskätt maksakollete diferentsiaaldiagnostikas. Suunatud kontrastainega UH on paljulubav meetod haiguste diagnostikas, geeniteraapias ja ravimite transpordis.

Kirjandus

1. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall Med* 2004;25:249–56.
2. Dietrich CF, Kratzer W, Strobe D, et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2006;12:1699–705.
3. Lindner JR. Microbubbles in medical imaging: current applications and future directions. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:527–32.
4. McCulloch MC, Gresser S, Moos J, et al. Ultrasound contrast physics: a series on contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;3:959–67.
5. Klibanov AL. Ligand-carrying gas-filled microbubbles: ultrasound contrast agents for targeted molecular imaging. *Bioconjug Chem* 2005;16:9–17.
6. Greis G. Technical review of contrast-enhanced ultrasonography. In: *Contrast-enhanced ultrasound in general imaging*. Milan: Springer Verlag; 2005. p.1–9.
7. Cosgrove D, Eckersley R. Contrast-enhanced ultrasound: basic physics and technology overview. In: Lencioni R, ed. *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents*. Milan: Springer Verlag; 2006. p.3–14.
8. Haggag KJ, Russell D, Walday P, et al. Air-filled ultrasound contrast agents do not damage the cerebral microvasculature or brain tissue in rats. *Invest Radiol* 1998;33:129–135.
9. Sidhu PS. Characterization of benign focal liver lesions. In: *Contrast-enhanced ultrasound in general imaging*. Milan: Springer Verlag; 2005. p.15–24.
10. Lencioni R. Characterization of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. In: *Contrast-enhanced ultrasound in general imaging*. Milan: Springer Verlag; 2005. p.25–9.
11. Solbiati L. Contrast-enhanced ultrasound in focal liver disease. *Materials of the ECR 2006*; Vienna, Austria.
12. Krix M. Quantification of enhancement in contrast ultrasonography: a tool for monitoring of therapies in liver metastases. *Eur Radiol Suppl* 2005;E104–E108.
13. Fischer T, Dieckhöfer J, Mühler M, et al. The use of contrast-enhanced US in renal transplant: first results and potential clinical benefit. *Eur Radiol Suppl* 2005;E109–E116.
14. Thorelius L. Contrast-enhanced ultrasound in low-energy blunt abdominal trauma. In: Lencioni R, ed. *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents*. Milan: Springer Verlag; 2006. p.193–204.
15. Klauser AS. Value of contrast-enhanced ultrasound in rheumatic disease. *Eur Radiol Suppl* 2005;E117–E122.
16. Lankford M, Behn CZ, Yeh J. Effect of microbubble ligation to cells on ultrasound signal enhancement: implication for targeted imaging. *Invest Radiol* 2006;41:721–8.
17. Eniola AO, Hammer DA. In vitro characterization of leukocyte mimetic for targeting therapeutics to the endothelium using two receptors. *Biomaterials* 2005;26:7136–44.
18. Weller GE, Villanueva FS, Tom EM, et al. Targeted ultrasound contrast agents: in vitro assessment of endothelial dysfunction and multi-targeting to ICAM-1 and sialyl Lewis(x). *Biotechnol Bioeng* 2005;92:780–8.

Summary

Ultrasound with contrast agents – a promising imaging technique

Contrast-enhanced ultrasound (CEU) is the application of specific contrast agents during ultrasonography. Ultrasound contrast agents are gas-filled microbubbles that are administered intravenously to the systemic circulation. Microbubbles have a high degree of echogenicity which can produce a unique sonogram with high difference in echogenicity between the microbubbles and the tissues in surroundings. CEU is widely used in clinical practice to image perfusion

in the microvasculature in different parenchymatous organs.

Targeting ligands that bind to specific receptors, characteristic of intravascular diseases, can be conjugated to microbubbles. Ligands enable the microbubble complex to bind with specific receptors and accumulate selectively in areas of interest. This form of molecular imaging, known as targeted contrast-enhanced ultrasound, will only generate a strong ultrasound signal if

targeted microbubbles bind specific receptors in the area of interest. Targeted contrast-enhanced ultrasound can potentially have applications in clinical practice imaging cells of intravascular inflammation and cancer cells. Microbubbles can be vectors for gene delivery and targeted transporters to deliver drugs to specific cells. Low

targeted microbubble adhesion efficiency is one of the main reasons that targeted contrast-enhanced ultrasound has remained in the preclinical development stage. The targeted contrast-enhanced ultrasound technique is currently under preclinical research and development but has high potential in molecular imaging.

Pilvi.Ilves@kliinikum.ee