



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ  
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
σε συνεργασία με το  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI GENOVA



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

*"Η χρήση σκιαγραφικών στον αγγειακό  
υπέρηχο, μία ερευνητική μέθοδος  
ή επόμενη σημαντική εξέταση εκλογής"*

**ΓΕΩΡΓΑΝΟΥ ΛΑΜΠΡΙΝΗ**



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ  
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
σε συνεργασία με το  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI GENOVA



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

*"Η χρήση σκιαγραφικών στον αγγειακό υπέρηχο, μία  
ερευνητική μέθοδος ή επόμενη σημαντική εξέταση εκλογής"*

υπό

**ΓΕΩΡΓΑΝΟΥ ΛΑΜΠΡΙΝΗ**

Τεχνολόγου Ραδιολογίας- Ακτινολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διακρατικού Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης  
*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση  
των αγγειακών παθήσεων»*

Λάρισα, 2017



## **Επιβλέπων:**

**Δρ. Νικόλαος Ι. Ρούσας**, *Αγγειοχειρουργός Επιμελητής Β' Π.Γ.Ν. Λάρισας.*

## **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. **Δρ. Νικόλαος Ι. Ρούσας**, *Αγγειοχειρουργός Επιμελητής Β' Π.Γ.Ν. Λάρισας.*
2. **Δρ. Μιλτιάδης Λαζαρίδης**, *Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης.*
3. **Δρ. Χρήστος Καραθάνος**, *Αγγειοχειρουργός Επικ. Επιμελητής, Αγγειοχειρουργική Κλινική Π.Γ.Ν. Λάρισας.*

## **Αναπληρωματικό μέλος:**

**Δρ. Θωμάς Τέγος**, *Επικ. Καθηγητής Νευρολογίας Α' Νευρολογική Κλινική ΑΧΕΠΑ, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.*



## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Πριν ακόμα ξεκινήσει η παρουσίαση του θεωρητικού μέρους, θα ήθελα να αναφέρω και να ευχαριστήσω τους ανθρώπους, οι οποίοι με τη βοήθειά τους οδήγησαν στην ολοκλήρωση της συγγραφή της παρούσας εργασίας.

Πρώτα από όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Ρούσα Νικόλαο για την άψογη συνεργασία, τις ουσιώδεις συμβουλές και τη συνεχή υποστήριξη και καθοδήγησή που μου παρείχε σε όλο το χρονικό διάστημα της συνεργασίας μας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, τη βιβλιοθήκη του Πανεπιστημίου και πιο ειδικά το Τμήμα Ιατρικής για την κατάρτιση γνώσεων που μου προσέφερε καθώς και την εμπειρία σε πράξη.

Με εκτίμηση,

Γεωργάνου Λαμπρινή



*«Όταν εξαλείψετε το αδύνατο, οτιδήποτε παραμένει, όσο και αν είναι απίθανο,  
πρέπει να είναι η αλήθεια».*

*Arthur Conan Doyle, 1859-1930, Άγγλος συγγραφέας  
(δια στόματος Sherlock Holmes)*





## Περίληψη

Οι απεικονιστικές μέθοδοι αποτελούν ένα σπουδαίο κομμάτι της διάγνωσης ποικίλων παθήσεων. Μία από τις πιο σύγχρονες μεθόδους ιατρικής απεικόνισης είναι και η χρήση σκιαγραφικών μέσων στον αγγειακό υπέρηχο. Ύστερα από πολλά χρόνια ανακαλύψεων και ιατρικών επιτευγμάτων, παύει να αποτελεί ένα απλό ερευνητικό εργαλείο και η επιλογή της ως εξέταση στην κλινική πράξη καθίσταται πλέον αναγκαία.

Σκοπός της παρούσας συγγραφής είναι, αρχικά, η διερεύνηση των χαρακτηριστικών και των εφαρμογών των σκιαγραφικών στον αγγειακό υπέρηχο και μέσω της σύγκρισης της με συναφείς απεικονιστικές μεθόδους, η ανάδειξή της. Ύστερα από συνεχή αναζήτηση υπάρχουσας βιβλιογραφίας, καθώς και μελέτη υλικού σε βάσεις δεδομένων, παρουσιάζονται βασικές έννοιες και αρχές των σκιαγραφικών μέσων υπερήχων. Στη συνέχεια, αναλύονται και συγκρίνονται με άλλες μεθόδους απεικόνισης, εξετάζοντας τις αντενδείξεις και τα θετικά και αρνητικά αποτελέσματα που μπορεί να επιφέρει η συγκεκριμένη εξέταση.

Ακολουθούν τα συμπεράσματα σε σχέση με την θέση του CEUS στην καθημερινή κλινική πράξη, κατευθυντήριες οδηγίες και μελλοντικοί προσανατολισμοί αυτής της εξέτασης. Αναφέρονται, τέλος, οι διάφοροι περιορισμοί που μπορεί να προκύπτουν και δίδεται τροφή για περαιτέρω έρευνα. Τελικά, το βέβαιο είναι ότι η χρήση σκιαγραφικών στον αγγειακό υπέρηχο δεν είναι πρόταση, αλλά επιλογή υπεροχής.

Λέξεις-Κλειδιά: σκιαγραφικά μέσα, υπέρηχος, μικροφουσαλίδες, αγγείο

## **Abstract**

The imaging examinations constitute a huge part of various diseases' diagnosis. One of the most contemporary methods of imaging examinations, is the use of contrast media of vascular ultrasound. After many years of findings and medical accomplishments, it does not constitute a simple research tool, anymore, but instead, its choice as medical examination is more than essential.

The aim of this specific paper is, first of all, the investigation of the characteristics and applications that the contrast media have in vascular ultrasound and by contrasting it with similar imaging examinations, its designation. After continuous research of already existing literature, as well as study of material I relevant database, there are presented basic notions and principles of the imaging examinations in ultrasound. Afterwards, they are analyzed, examined and compared to other imaging methods, weighing the positive and negative results or contraindication that may be induced.

Following, some conclusions are presented, relevant to the position of CEUS in the daily medical act, guidelines, instructions and the future directions of this examination. Finally, in this paper, are given limitations that may occur and is given food for thought for further research around this area. Ultimately, it is certain that the use of contrast agents in vascular ultrasound is not just a suggestion, but simultaneously a dominant choice.

Keywords: contrast agents, CEUS, microbubbles, vascular

## Πίνακας Περιεχομένων

<b>Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....</b>	<b>13</b>
1.1 Ιστορική αναδρομή.....	13
1.1.1 Ανατομία Αγγείων .....	13
1.1.2 Υπέρηχος .....	14
1.1.3 Σκιαγραφικές Ουσίες Υπερήχων .....	14
1.2 Βασικές Αρχές των Υπερήχων.....	15
1.3 Βασικές Αρχές των UCA .....	16
1.4 Κατηγοριοποίηση των UCA .....	18
<b>Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία .....</b>	<b>20</b>
2.1 Στόχος.....	20
2.2 Διερεύνηση Βιβλιογραφίας.....	20
<b>Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα .....</b>	<b>22</b>
3.1 Οφέλη και Μειονεκτήματα των UCA.....	22
3.2 Ανεπιθύμητες Ενέργειες των UCA .....	23
3.3 Απεικονιστικές Εξετάσεις Αγγείων .....	25
3.3.1 Αξονικός Τομογράφος .....	26
3.3.2 Μαγνητικός Τομογράφος .....	26
3.3.3 Αγγειογράφος.....	28
3.4 Κλινικές Εφαρμογές του CEUS .....	30
3.5 Εφαρμογές του CEUS και παιδί.....	37
<b>Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....</b>	<b>38</b>
4.1 Το CEUS ως εξέταση επιλογής.....	38
4.1.1 CEUS και Καρωτίδα .....	38
4.1.2 CEUS και Σπλαχνική Κυκλοφορία.....	39
4.2 Το CEUS ως εξέταση προτίμησης Εξεταζόμενων.....	40

4.3 CEUS και Μελλοντικές Εφαρμογές .....	41
4.4 Συμπεράσματα .....	41
<b>Κεφάλαιο 5 Σύνοψη Διατριβής.....</b>	<b>42</b>
<b>Βιβλιογραφία .....</b>	<b>43</b>

# Κεφάλαιο 1

## Εισαγωγή

Η αλματώδης ανάπτυξη των ποικίλων απεικονιστικών τεχνικών έχει οδηγήσει σε ένα μεγάλο αριθμό εξετάσεων που χρησιμοποιούνται για τη διερεύνηση των διαφόρων νοσολογικών οντοτήτων [1]. Η χρήση σκιαγραφικών ουσιών στον αγγειακό υπέρηχο αποτελεί μια από τις πιο σύγχρονες και υποσχόμενες μεθόδους απεικόνισης αγγειακών παθήσεων και έχουν κυρίαρχο ρόλο στην πρόγνωση και διάγνωση τους. Δεν θα μπορούσαμε ωστόσο να κατανοήσουμε σε βάθος την αξία τους και να συνεισφέρουμε στο μέλλον εάν δεν αναφερόμασταν στα βήματα που έκανε ο άνθρωπος, ο οποίος μελετώντας την ίδια του τη φύση σήμερα δύναται να γνωρίζει τη λειτουργία του αγγειακού του συστήματος, να την οπτικοποιεί και να τη μεταδίδει.

### 1.1 Ιστορική αναδρομή

#### 1.1.1 Ανατομία Αγγείων

Από τους ανθρώπους των σπηλαίων και τον «μάγο» των πρώτων πολιτισμών[2], η θεραπεία έφτασε στον Αιγύπτιο ιατρό, χωρίς όμως να διαχωρίζει τους μύες, τα νεύρα, τις φλέβες και τις αρτηρίες. Χρησιμοποιούσε βότανα και ουσίες σε συγκεκριμένες ώρες τη ημέρας και ανάλογα με τη θέση των αστερισμών [3].

Τον 6ο αι. π.Χ., ο Ιπποκράτης έκανε πρώτος λόγο για το ιστορικό, τη διάγνωση και τη θεραπεία. Υποστήριξε ότι η παρατήρηση και η καταγραφή των συμπτωμάτων πρέπει να αποτελεί τη βάση για κάθε διάγνωση και διαχώρισε τους ασθενείς με βάση το φύλο [4],[5]. Λίγο αργότερα, ο Ηρόφιλος επινόησε μια μικρή κλεψύδρα, με τη βοήθεια της οποίας μελέτησε με ακρίβεια το σφυγμό και την αναπνοή σε συσχετισμό με τις μεταβολές που επέρχονται στα αγγεία κατά τη φάση της εισπνοής και της εκπνοής.

Κατά τη Ρωμαϊκή εποχή ο ιατρός Γαληνός θεωρεί ότι οι αρτηρίες συστέλλονται και διαστέλλονται ανεξάρτητα από την καρδιά [6],[7] και το 1628 ο William Harvey αποδεικνύει ότι το αίμα κυκλοφορεί μέσα στα αγγεία με τη βοήθεια της καρδιάς [8],[9].

Αρχές του 20ου αιώνα, οι νευρολόγοι Adams και ο Fisher περιγράφουν τα ευρήματα από την απόφραξη της καρωτίδας, που πήρε το όνομά της από την Ελληνική λέξη Καρός ή Κάρος που σημαίνει Βαθύς Ύπνος [10],[11].

Σήμερα γνωρίζουμε ότι τα αγγεία του σώματος ανθρώπινου σώματος είναι ο φυσικός σωλήνας του σώματος μέσα στον οποίο ρέει αίμα για να φτάσει σε κάθε τμήμα του οργανισμού και έχουν περίπου συνολικό μήκος 96.000 χιλιόμετρα ή αλλιώς 2,5 φορές την περίμετρο της γης [12].

### 1.1.2 Υπέρηχος

Η Βίβλος αναφέρει ότι τα τείχη της Ιεριχούς έπεσαν από τον εκκωφαντικό θόρυβο πολλών σαλπίγγων [13].

Στη μυθολογία, η Ηχώ ήταν η νύμφη που στερήθηκε την ομιλία της από την Ήρα που την καταδίκασε να είναι «Αντιφωνήτρα». Άλλη εκδοχή φέρει την Ηχώ απογοητευμένη να κατατρώει το κορμί της μέχρι που απέμεινε μόνο το βουητό της φωνής της, επαναλαμβάνοντας τις τελευταίες τις λέξεις. Γι' αυτό την Ηχώ όλοι την ακούνε, αλλά κανένας δεν τη βλέπει. Οι υπέρηχοι προκαλούν τη «σύγχρονη Ηχώ» [14],[15].

Το 1700 περίπου, ο Lazzaro Spallanzani παρατήρησε πως οι νυχτερίδες βασίζονταν στον ήχο, όχι στην όρασή τους όταν πετάνε, παράγοντας σήματα υψηλών συχνοτήτων [16],[17].

Το 1883, η «σφυρίχτρα», μια συσκευή η οποία λειτουργούσε με ατμοσφαιρική πίεση, έδινε τεχνητά το υπερηχογράφημα. Αργότερα, το 1942 ο Dr. Karl Theodore Dussik ψυχίατρος στην Αυστρία, προσπαθώντας να εντοπίσει τους εγκεφαλικούς όγκους με έναν εκπομπό υπερήχων σε έναν δέκτη υπερήχων πραγματοποίησε μια τεχνική μετάδοσης. Το ονόμασε "hyperphonography" [18]. Το 1961 εφαρμόζονται οι υπέρηχοι στη διάγνωση των παθήσεων των αρτηριών από τον Franklin με εκτίμηση μόνο της συστολικής ταχύτητας στο εξεταζόμενο αγγείο.[19]. Σταδιακά, η απεικόνιση των υπερήχων έγινε πραγματικότητα (1982), με δυνατότητα απεικόνισης του τοιχώματος της αρτηρίας [20]. Από εκείνο το σημείο κι έπειτα, εμφανίστηκε η 3-D υπερηχοτομογραφία, η διαγνωστική ιατρική υπερηχοτομογραφία έγινε αναπόσπαστο κομμάτι στο Διεθνή Διαστημικό Σταθμό και το 2013 πια, μετατροπέας δύναται να συνδεθεί με smartphones και tablets και έτσι ο υπέρηχος αποκτάει φορητότητα [21],[22].

### 1.1.3 Σκιαγραφικές Ουσίες Υπερήχων

Μετά την ανακάλυψη των ακτινών X, προέκυψε η ανάγκη για την καλύτερη σκιαγράφιση των οργάνων του ανθρωπίνου σώματος.

Το 1968,ο Claude Joyner κατά την έγχυση ιωδιούχου σκιαγραφικού στο αορτικό τόξο, παρατήρησε παροδική αύξηση της ηχογένειας εντός του αγγείου με απεικόνιση B-mode που οφειλόταν σε ηχοανακλάσεις από μικροφυσαλίδες αέρα εντός του εγγεόμενου διαλύματος. Οι πρώτες προσπάθειες υπερηχογραφικής σκιαγράφισης βασιζόταν στην μεταφορά in vitro φυσιολογικού ορού υπό πίεση, από μια σύριγγα σε μια άλλη, με σκοπό να αναμιχθούν τα ίχνη του ατμοσφαιρικού αέρα της κάθε σύριγγας με τον ορό, ίσως και μικρή ποσότητα από το αίμα του ασθενούς για να προκύψει ένα σταθερότερο μείγμα, το οποίο στη συνέχεια χορηγούνταν συνήθως δια του καθετήρα. Δεν ήταν δυνατό όμως να καθοριστεί ακριβώς το μέγεθος

και η συγκέντρωση των μικροφουσαλίδων εντός του μείγματος, ενώ δεν έλειψαν και οι επιπλοκές. Επίσης, οι μικροφουσαλίδες γρήγορα υφίσταντο ρήξη, παραμένοντας για λίγα δευτερόλεπτα στην κυκλοφορία και λόγω μεγέθους δεν ήταν δυνατό να περάσουν από τα πνευμονικά τριχοειδή. Ακολούθησαν πολλές εργαστηριακές προσπάθειες, οι οποίες κατέληξαν στην ανάπτυξη των σύγχρονων σκιαγραφικών υπερήχων [23].

Το 1968, οι Gramiak και Hshah δημοσίευσαν την πρώτη εργασία για τα Ultrasound Contrast Agents (UCA). Περίπου τριάντα χρόνια αργότερα τα πρώτα UCA είναι στο εμπόριο (Optison, SonoVue.). Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου έρευνας, πολλοί παράγοντες αντίθεσης δοκιμάστηκαν, όπως ανακινούμενα με το χέρι διαλύματα, στερεά, υγρά ή αέρια σωματίδια. Η ανωτερότητα των αέριων σωματιδίων αναδείχθηκε [24].

Το 2004 η European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) για πρώτη φορά εισήγαγε τις πρώτες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη χρήση των παραγόντων αντίθεσης στον υπέρηχο [25] και το 2014 πρώτη φορά η U.S. Food and Drug Administration (FDA) εγκρίνει τη χρήση Σκιαγραφικών Ουσιών Υπερήχων για την απεικόνιση ήπατος σε ενήλικες [26].

## 1.2 Βασικές Αρχές των Υπερήχων

Η χρήση των υπερήχων αποτελεί μια πολύ χρήσιμη μέθοδο για την ιατρική διαγνωστική, αφού επιτρέπει την απεικόνιση εσωτερικών δομών του ανθρώπινου ιστού. Η επαρκής γνώση των διαδικασιών που συνδέονται με την παραγωγή, διάδοση και ανίχνευση υπερηχητικών κυμάτων είναι απαραίτητη για τη κατανόηση των διάφορων τεχνικών απεικόνισης, όπως αυτής των σκιαγραφικών στον αγγειακό υπέρηχο.

Οι υπέρηχοι, όπως και οι ακτίνες X, είναι κύματα που μεταφέρουν ενέργεια στο χώρο με μια χαρακτηριστική ταχύτητα. Στην περίπτωση των ακτινών X, οι οποίες μεταφέρουν ηλεκτρομαγνητική ενέργεια και μέσα στο κενό, η ταχύτητα διάδοσης είναι η γνωστή ταχύτητα του φωτός ( $c = 3 \times 10^8$  m/sec). Οι υπέρηχοι δεν είναι τίποτα άλλο παρά ακουστικά κύματα με συχνότητες μεγαλύτερες από εκείνες στις οποίες είναι ευαίσθητο το ανθρώπινο αυτί (συχνότητες μεγαλύτερες των 20 kHz) και διαφέρουν από τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα στο ότι για τη μεταφορά ενέργειας στο χώρο απαιτείται κάποιο μέσο διάδοσης. Η ταχύτητα διάδοσης των υπερήχων ( $c$ ), και του ήχου γενικότερα, είναι συνάρτηση της πυκνότητας ( $\rho$ ) και της ελαστικότητας όγκου ( $K$ ) του μέσου διάδοσης. Συγκεκριμένα:  $c = (K/\rho)$ .

Παρακάτω παρατίθενται τυπικές ταχύτητες υπερήχων σε διάφορα βιολογικά και άλλα υλικά [27]

ΥΛΙΚΟ	TACHYTHTA (m/sec)
Αέρας	331
Λίπος	1450
Λάδι(castor)	1500
Νερό(50°C)	1540
Μαλακοί ιστοί	1540



Ήπαρ	1550
Αίμα	1570
Μυς	1585
Οστά (κρανίο)	4080
Χαλαζίας (quartz)	5740
Αλουμίνιο	6400

Οι υπέρηχοι, όπως όλα τα κύματα, χαρακτηρίζονται από ορισμένες παραμέτρους. Εκτός από την ταχύτητα διάδοσης που προαναφέραμε, που είναι χαρακτηριστική του μέσου διάδοσης, οι παράμετροι αυτές είναι η συχνότητα, η περίοδος, το μήκος κύματος, το πλάτος κύματος και η ένταση. Η συχνότητα, η περίοδος, το πλάτος κύματος και η ένταση εξαρτώνται από την πηγή των υπερήχων, το μήκος κύματος εξαρτάται τόσο από την πηγή των υπερήχων όσο και από το μέσο διάδοσης [28].

### 1.3 Βασικές Αρχές των Ultrasound Contrast Agents (UCA)

Γενικά, οι σκιαγραφικές ουσίες αποτελούν χημικές ενώσεις, οι οποίες χορηγούνται για διαγνωστικούς σκοπούς, για την απεικόνιση ορισμένων περιοχών του ανθρώπινου σώματος λόγω της ιδιότητάς τους να δημιουργούν οπτική αντίθεση μεταξύ του οργάνου μέσα στο οποίο βρίσκονται και των γύρω ιστών.

Στην υπερηχογραφία μπορούν να χορηγηθούν σκιαγραφικές ουσίες για να βελτιώσουν ή να αυξήσουν τη διαγνωστική απόδοση. Οι σύγχρονοι ενισχυτές ηχογένειας είναι διαλύματα μικροφουσαλίδων ενός αδρανούς αερίου, με ένα ελαστικό και βιοσυμβατό περίβλημα στο οποίο όταν προσπέσει ένα ηχητικό κύμα χαμηλής ισχύος, οι μικροφουσαλίδες πραγματοποιούν μη-γραμμική ταλάντωση και ανακλούν ηχητικά κύματα σε αρμονικές συχνότητες, δηλαδή σε συχνότητες πολλαπλάσιες της συχνότητας της προσπίπτουσας δέσμης. Με τη χρήση ειδικών ψηφιακών τεχνικών, οι αρμονικές συχνότητες που εκπέμπονται από τις μικροφουσαλίδες ανιχνεύονται με μεγάλη ευαισθησία, ενώ οι ηχοανακλάσεις των υπόλοιπων ιστών καταστέλλονται. Έτσι, η παρουσία των μικροφουσαλίδων απεικονίζεται με μεγάλη ακρίβεια και σε πραγματικό χρόνο.

Χαρακτηριστικά, οι μικροφουσαλίδες συμπεριφέρονται διαφορετικά ανάλογα με την ισχύ της προσπίπτουσας ηχητικής δέσμης, η οποία εκφράζεται με τον Μηχανικό Δείκτη (Mechanical Index-MI). Σε χαμηλό MI, οι μικροφουσαλίδες διαστέλλονται και συστέλλονται παράγοντας ήχους που έχουν ίδια συχνότητα με την αρχική προσπίπτουσα δέσμη, η επονομαζόμενη γραμμική ανταπόκριση. Στους ιστούς, τα σήματα που προκύπτουν είναι ισχυρότερα λόγω της υψηλότερης ακουστικής αντίστασής τους σε σχέση με τους γύρω, ταλαντώνοντας και ανακλώντας μη γραμμικά τον ήχο.

Οι μικροφουσαλίδες χάρη στο αέριο περιεχόμενό τους, διαστέλλονται ευκολότερα από ότι συστέλλονται, γιατί η συστολή απαιτεί περισσότερη ενέργεια. Έτσι, η μεταβολή μεγέθους τους είναι ασύμμετρη, με μεγαλύτερες αυξήσεις παρά μειώσεις της διαμέτρου, με αποτέλεσμα η παραγόμενη από την ταλάντωση των μικροφουσαλίδων ηχητική δέσμη να διαφέρει από την αρχική. Συγκεκριμένα, παράγονται ήχοι με συχνότητα ίση με την αρχική, αλλά και με συχνότητες

πολλαπλάσιες της αρχικής, οι οποίες ονομάζονται αρμονικές συχνότητες. Στην πράξη, αξιοποιείται η δεύτερη αρμονική συχνότητα, δηλαδή η διπλάσια της προσπίπτουσας συχνότητας. Οι υπόλοιπες εκπεμπόμενες αρμονικές δεν μπορούν να ανιχνευθούν με την τρέχουσα τεχνολογία των υπερηχοτομογράφων. Τέλος, σε ακόμη υψηλότερη ισχύ της ακουστικής δέσμης, παρατηρείται ρήξη των μικροφουσαλίδων και έντονη, αλλά παροδική αύξηση του ακουστικού σήματος που εκπέμπεται από αυτές.

Στην κλινική πράξη γίνεται συνήθως συνεχής απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο, με χαμηλό MI ώστε να ελαχιστοποιείται η ρήξη των μικροφουσαλίδων, να παρατείνεται η παραμονή τους στην κυκλοφορία και να είναι εφικτή η ανίχνευσή τους έως και 5 λεπτά μετά την ενδοφλέβια έγχυσή τους [24],[29],[30].

Πρόκειται για μία εξέταση υψίστης χρησιμότητας, ειδικά όταν πρόκειται για απεικόνιση αγγείων με χαμηλό όγκο ροής, αφού τα ερυθρά αιμοσφαίρια σκεδάζουν ελάχιστα τους υπερήχους, με υψηλή εξασθένιση σήματος, που το υπό μελέτη αγγείο καλύπτεται από οστά ή λιπώδη ιστό, και με χαμηλή ταχύτητα ροής.[31]

Οι παράγοντες αντίθεσης υπερήχων έχουν εγκριθεί σε περισσότερες από 70 χώρες για χρήση στη διάγνωση ανωμαλιών της καρδιάς, του ήπατος, του γαστρεντερικού σωλήνα, των νεφρών και άλλων συστημάτων οργάνων. [32]

#### Overview of commercially available ultrasound contrast agents

Contrast agent	Manufacturer	Shell	Gas
Definity	Lantheus medical imaging	Lipid	Octafluoropropane
Levovist	Schering AG	Galactose	Air
Optison	GE healthcare	Albumin	Octafluoropropane
SonoVue	Bracco diagnostics	Lipid	Sulfurhexafluoride
Sonazoid	GE healthcare	Lipid	Perfluorocarbon

[33]

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με την Ελληνική Ακτινολογική Εταιρεία, τα υπάρχοντα αυτή τη στιγμή σκιαγραφικά που είναι εγκεκριμένα για χορήγηση στις διάφορες ακτινολογικές εξετάσεις ταξινομούνται σε 6 διαφορετικές κατηγορίες για τους διαφορετικούς τομείς της Ακτινολογικής Απεικόνισης. Σε κάθε τομέα αναφέρονται οι δραστικές ουσίες, οι εμπορικές ονομασίες και οι δοσολογίες με βάση τις συσκευασίες που κυκλοφορούν στη χώρα μας. Στην παρούσα εργασία, η έμφαση δίνεται στη χρήση σκιαγραφικών στην υπερηχοτομογραφία, επομένως παρακάτω δίνονται οι αντίστοιχες ενδείξεις.

Σκιαγραφική ουσία υπερήχων που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο καρδιάς, ήπατος, μαστού και αγγείων με βάση την Ελληνική Ονοματολογία των Ακτινολογικών εξετάσεων [3].

ΚΩΔΙΚΟΣ	ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΠΡΑΞΕΩΝ	ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΟ ΟΝΟΜΑ	ΔΟΣΗ ΣΕ ml
K513979.5	ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΜΕ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΕΓΧΥΣΗ ΜΙΚΡΟΦΥΣΑΛΛΙΔΩΝ	ΕΞΑΦΘΟΡΙΟΥΧΟ ΘΕΙΟ	SonoVue	2,4- 4,8

Αυτά τα φαρμακευτικά σκευάσματα ανήκουν στον θετικό κατάλογο συνταγογραφούμενων φαρμάκων της παραγράφου 1 του άρθρου 12 του Ν. 3816/2010, όπως αυτός καταρτίστηκε από την αρμόδια Ειδική Επιτροπή Κατάρτισης του Θετικού Καταλόγου του Υπουργείου Υγείας. Το σκεύασμα είναι καταχωρημένο στην ηλεκτρονική συνταγογράφηση ([www.e-prescription.gr](http://www.e-prescription.gr)) [34].

#### ■ Ενέσιμη διασπορά

Κωδικός	Όνομα	K	N.T.	X.T.	A.T.	Διανομέας
23565.01.01	OPTISON INJ.AIR.MI 5-8x10(8)/ML VIALx3ML	✓	58,59 €	67,35 €	91,33 €	GE Healthcare A.S.

Κωδικός	Όνομα	K	N.T.	X.T.	A.T.	Διανομέας
24710.01.02	SONOVUE PS.INJ.SUS 8μL/ML BTx1VIAL (powder)+ 1pf.syr.x5ml solv+Mini-Spike 6/8(σύστημα μεταφοράς) 1pf.syr.x5ml solv+Mini-Spike 6/8(σύστημα μεταφοράς)	✓	49,03 €	56,36 €	76,42 €	Bracco International B.V.

Σύμφωνα με πρόσφατη δημοσίευση στο International Journal of Cardiovascular Imaging, η συνιστώμενη δόση των σκιαγραφικών υπερήχων είναι η εξής [35]:

Formulation	Shell	Gas	Concentration ( $\text{mL}^{-1}$ )	Mean Diameter ( $\mu\text{m}$ )	Recommended Dose*	Reference
Optison	Albumin	$\text{C}_3\text{F}_8$	$5.0\text{--}8.0 \times 10^8$	3.0–4.5	0.5 mL	(Optison-Prescribing-Information)
Definity	Lipid	$\text{C}_3\text{F}_8$	$1.2 \times 10^{10}$	1.1–3.3	10 $\mu\text{L/kg}$	(Definity-Prescribing-Information)
PESDA	Dextrose albumin	$\text{C}_4\text{F}_{10}$	$6.5 \times 10^8$	2.5–4.9	2.5–10 ( $\mu\text{L/kg}$ )	(Porter <i>et al.</i> , 1996)

\* bolus intravenous injection into peripheral vein.

## 1.4 Κατηγοριοποίηση των UCA

Υπάρχει μια ποικιλία παραγόντων αντίθεσης μικροφουσαλίδων. Οι μικροφουσαλίδες διαφέρουν ως προς την μεμβράνη- κελύφος τους, τον πυρήνα του αερίου και ως προς το εάν στοχεύουν ή όχι.

Η επιλογή του υλικού του κελύφους καθορίζει πόσο εύκολα αποκτάται η μικροφουσαλίδα από το ανοσοποιητικό σύστημα. Ένα πιο υδρόφιλο υλικό τείνει να απορροφάται πιο εύκολα, πράγμα που μειώνει τον χρόνο παραμονής των μικροφουσαλίδων στην κυκλοφορία, μειώνοντας τον διαθέσιμο χρόνο για απεικόνιση. Επίσης επηρεάζει τη μηχανική ελαστικότητα των μικροφουσαλίδων. Τα χαρακτηριστικά ελαστικότητας έχουν ως αποτέλεσμα την μαγνήτιση της φουσαλίδας με το κύμα υπερήχων και την παραγωγή αυξημένης ποσότητας αρμονικού σήματος. Όσο πιο ελαστικό είναι το υλικό, τόσο πιο υψηλή ακουστική ενέργεια μπορεί να αντέξει η μικροφουσαλίδα πριν από την έκρηξη. Επί του παρόντος, τα κελύφη μικροφουσαλίδων αποτελούνται από αλβουμίνη, γαλακτόζη, λιπίδια ή πολυμερή.

Η πρώτη γενιά σκιαγραφικών ουσιών χαρακτηρίζεται από σκληρή εξωτερική μεμβράνη και το περιεχόμενο της φουσαλίδας είναι αέρας. Η δεύτερη γενιά χαρακτηρίζεται από ελαστική μεμβράνη και το αέριο περιεχόμενο διαφορετικής

φύσης ώστε αντέχουν περισσότερη διάρκεια στην κυκλοφορία χάρη στη μειωμένη διάχυση τους [36].

Ο πυρήνας του αερίου είναι το πιο σημαντικό μέρος της αντίθεσης υπερήχων διότι καθορίζει την ηχογένεια. Οι πυρήνες αερίου μπορεί να αποτελούνται από αέρα ή βαρέα αέρια όπως ο υπερφθοράνθρακας ή το άζωτο. Τα βαρέα αέρια είναι λιγότερο υδατοδιαλυτά, επομένως είναι λιγότερο πιθανό να διαρρεύσουν από τη μικροφουσαλίδα και συνεπώς διαρκούν περισσότερο στην κυκλοφορία [36], [37].

Οι μη στοχευμένες μικροφουσαλίδες εγχέονται ενδοφλεβίως και παραμένουν στη συστηματική κυκλοφορία για ορισμένο χρονικό διάστημα, όπου κατευθύνονται τα υπερηχητικά κύματα στην περιοχή ενδιαφέροντος. Το αέριο αποβάλλεται από τους πνεύμονες με την εκπνοή σε 10-15min μετά τη χορήγηση, ενώ οι σταθεροποιητικοί παράγοντες φιλτράρονται από τους νεφρούς και απομακρύνονται από το ήπαρ.

Οι στοχευμένες μικροφουσαλίδες ταξιδεύουν μέσω του κυκλοφορικού συστήματος βρίσκοντας τελικά τους αντίστοιχους στόχους όπου και δεσμεύονται ειδικά. Οι εφαρμογές τους είναι ακόμα υπό κλινική ανάπτυξη και θα γίνει αναφορά στη συνέχεια [38].

## Κεφάλαιο 2

### Μεθοδολογία

#### 2.1 Στόχος

Για τη συγγραφή της παρούσας εργασίας ακολουθήθηκε μια σειρά ενεργειών, σχετικών με την ανασκόπηση ελληνικής και διεθνούς βιβλιογραφίας. Η εργασία αυτή βασίζεται, κυρίως, σε αποτελέσματα ηλεκτρονικής αναζήτησης. Πιο συγκεκριμένα, περιλαμβάνει ηλεκτρονική βιβλιογραφική αναζήτηση άρθρων, μελετών και συγγραμμάτων. Αρχικά, η διαδικασία αναζήτησης ξεκίνησε με λέξεις-κλειδιά, σχετικές με το θέμα. Η αναζήτηση ξεκίνησε στην ελληνική γλώσσα και συνεχίστηκε με την αγγλική, καθώς τα αποτελέσματα ήταν περισσότερα. Ως κύρια πηγή μελέτης λειτούργησε η PubMed και χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά όπως “ultrasound contrast agents”, “CEUS”, “microbubbles”, “vascular” και συνδυασμοί αυτών. Τα αποτελέσματα ήταν πολυάριθμα, αγγίζοντας τα 23.000, ειδικά όταν γινόταν χρήση της λέξης-κλειδιού “ultrasound”, γι’ αυτό και ήταν ανάγκη να περιοριστούν. Ο περιορισμός πραγματοποιήθηκε ύστερα από χρήση λέξεων-κλειδιών πιο κοντά στον τίτλο της εργασίας. Για παράδειγμα, μία επιλογή ήταν “contrast agents in vascular ultrasound”. Έτσι, αναζητώντας άρθρα με διαφορετικούς συνδυασμούς των λέξεων-κλειδιών, μελετήθηκαν 1.590 άρθρα. Αρχικά, γινόταν η βασική διαλογή βάση τίτλου. Στη συνέχεια, μελετήθηκαν οι περιλήψεις και τα συμπεράσματα των άρθρων. Τέλος, όπου υπήρχε επαρκής συνάφεια με το θέμα και κρινόταν κατάλληλο, γινόταν διεξοδική μελέτη όλου του άρθρου και τελικά χρήση στοιχείων και πορισμάτων αυτού.

#### 2.2 Διερεύνηση Βιβλιογραφίας

Από τα 1.590 άρθρα, με φθίνουσα σειρά, 444 αφορούσα τη σχέση του CEUS με αξονική και μαγνητική τομογραφία, αγγειογραφία και συμβατικό υπερηχογράφημα, 432 αφορούσαν το ήπαρ, 146 τους νεφρούς, 125 τη σχέση του CEUS με άλλες απεικονιστικές μεθόδους, 70 το μαστό, 70 το θυροειδή, 69 τα guidelines, 65 την καρωτίδα, 58 το ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, 36 το πάγκρεας, 22 την ιστορική αναδρομή, , 20 τον συντελεστή κόστος- αποτελεσματικότητα, 17 τη νόσο Crohn, 10 την αρτηριοφλεβική (A-V) επικοινωνία, 3 το ενδοκράνιο Doppler και 3 την προτίμηση των ασθενών. Απορρίφθηκαν πολλά άρθρα λόγω επαναληψιμότητας περιεχομένου ή παλαιότητας δημοσίευσης. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν στο σύνολο 164 βιβλιογραφικές πηγές, εκ των οποίων οι 116 είχαν προέλευση την PubMed.

#### Διάγραμμα των μελετών κατά τη διαδικασία της ανασκόπησης

Τίτλοι και περιλήψεις που βρέθηκαν και ερευνήθηκαν (n=1.590)

Μη σχετικά που αποκλείστηκαν (n=1.426)

Άρθρα σχετικά με το θέμα που χρησιμοποιήθηκαν (n=164)

• Άρθρα γενικών πληροφοριών (n=62)

-Ιστορική Αναδρομή (n=22)

- Βασικές αρχές και γενικά χαρακτηριστικά (n=28)
- Ανεπιθύμητες ενέργειες- Ασφάλεια (n= 19)
- Άρθρα σχετικά με τις κλινικές εφαρμογές (n=59)
- Άρθρα σχετικά με τη σύγκριση CEUS με άλλες εξετάσεις (n=24)
- Άρθρα σχετικά με την ισορροπία κόστους-αποτελεσματικότητας (n=3)
- Άρθρα σχετικά με τις κατευθυντήριες οδηγίες και το μέλλον (n=12)
- Άρθρα σχετικά με την προτίμηση των ασθενών (n=2)
- Άρθρα σχετικά με τα παιδιά (n=2)

## Κεφάλαιο 3

### Αποτελέσματα

#### 3.1 Οφέλη και Μειονεκτήματα των UCA

Σύμφωνα με το International Contrast Ultrasound Society (ICUS), η χρήση σκιαγραφικών στον αγγειακό υπέρηχο είναι μία μέθοδος ακριβής, αξιόπιστη, ασφαλής και δεν χρησιμοποιεί ούτε ιονίζουσα ακτινοβολία όπως χρησιμοποιείται στην SPECT, CT, PET, αγγειογραφία και ακτίνες-X [39], ούτε ιωδιούχα σκιαγραφικά και συνεπώς δεν παραμονεύει ο κίνδυνος της νεφροτοξικότητας [40]. Δεν περιέχουν επίσης χρωστική ουσία [41] και είναι μη τοξικά [42].

Ο υπέρηχος είναι ευρέως διαθέσιμος, βολικός και εύκολος στη χρήση. Παρέχει φορητότητα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κλίνη του ασθενούς, παρέχει δυναμικό έλεγχο για την πρόληψη και τη συνεχή παρακολούθηση της περιθάλησής του. Πρόκειται για εξέταση ευρείας, διεθνούς αποδοχής [43].

Όπως υπογραμμίζουν οι Villalobos και Prada (2012) , είναι μια εξέταση που γίνεται σε πραγματικό χρόνο και συνεπώς προλαβαίνει τις γρήγορες αλλαγές [44]. Πρόκειται για μία μη επεμβατική μέθοδο κατά την οποία δεν απαιτείται αναισθησία ή καταστολή, όπως μπορεί να απαιτείται με CT, MRI ή αγγειογραφία, μειώνοντας ταυτόχρονα το συνολικό κόστος. Είναι πιο οικονομική εξέταση σε σχέση με άλλες εναλλακτικές εξετάσεις [45] και χρήζει φθηνότερου εξοπλισμού.

Προσφέρει την επανάληψη χωρίς την επιβάρυνση του ασθενούς και απλοποιεί την ακριβή πλοήγηση της βελόνας κατά τη διάρκεια μιας παρέμβασης [46].

Το CEUS έχει πολύ καλό συντελεστή κόστους-οφέλους (cost-effective), πολύ καλύτερο σε σύγκριση με άλλες απεικονιστικές εξετάσεις για το ίδιο διαγνωστικό αποτέλεσμα. Σύμφωνα με άρθρο των κ. Παπαντωνίου και κ. Βαγιανού, άλλωστε, ο υπέρηχος προτείνεται σαν αποτελεσματικό διαγνωστικό εργαλείο σε οποιαδήποτε βαθμίδα του συστήματος περιθάλησής και μπορεί να δρα εύκολα και αποκεντρωμένα χωρίς ειδικές και ακριβές νοσηλευτικές υποδομές [47]. Οι Romanini και Passamont σε μελέτη τους, ήδη από το 2007, υποστηρίζουν ότι τόσο για το Εθνικό Σύστημα Υγείας όσο και για τη Νοσοκομειακή Μονάδα , το CEUS προσφέρει σημαντικό όφελος [48].

Οι Horppman, Rao, και η υπόλοιπη ομάδα τους, ως προς τον υπέρηχο ως εκπαιδευτικό εργαλείο, παρατηρούν το 2009 ότι οι σπουδαστές είναι σε θέση να μελετήσουν τη λειτουργία των ζώντων οργάνων, να ενισχύσουν δεξιότητες φυσικής εξέτασης και να εκπαιδευτούν ακόμα και εξ' αποστάσεως αποτελεσματικότερα μέσω του υπέρηχου [49].

Σύμφωνα με δύο μελέτες, των Menichini, Sessa, Trinci, Galluzzo, Miele που πραγματοποιήθηκε σε 73 ασθενείς και των Sessa, Trinci, Ianniello, Menichini, Galluzzo, Miele σε 256 ασθενείς, σημαντική δυνατότητα του CEUS είναι η ανίχνευση και ταξινόμηση ενεργούς αιμορραγίας σε κοιλιακό τραύμα γιατί παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία. Για αυτό θα πρέπει να είναι η πρώτη και βασική εξέταση επιλογής όταν έγκειται περίπτωση αυτής [50], [51].

Ωστόσο, το CEUS έχει ορισμένους περιορισμούς που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Μερικοί από αυτούς είναι το κόστος των μέσων αντίθεσης, η ανάγκη για σαρωτές με ειδικό λογισμικό, οι μεγαλύτεροι χρόνοι εξέτασης, σε σχέση με το απλό υπερηχογράφημα και η έλλειψη πανοραμικής εικόνας. Επίσης, ο υπέρηχος, ενίοτε, δεν επιτρέπει τον πλήρη έλεγχο κάποιων ανατομικών δομών λόγω προβλημάτων



όπως η ανατομική θέση ορισμένων οργάνων, οι παχύσαρκοι ασθενείς, ένα λιπώδες όργανο. Η χρήση σκιαγραφικού, επιπλέον, απαιτεί την παρουσία δύο χειριστών και ειδικό εξοπλισμό. Οι Mehta, Lee, Taha, Avgerinos, Chaer σε έρευνά τους σημείωσαν ότι η εμπειρία και η άρτια εκπαίδευση του χειριστή είναι καθοριστικές [52].

Το 2015, οι Minami και Kudo παρατηρούν ότι οι μικροφουσαλίδες, ακόμα και οι δεύτερης γενιάς, δεν διαρκούν πολύ στην κυκλοφορία, είτε επειδή απορροφώνται από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος είτε από το ήπαρ ή τον σπλήνα [53]. Επίσης, ο Klibanov υποστηρίζει ότι ο υπέρηχος παράγει θερμότητα καθώς η συχνότητα αυξάνεται, οπότε η υπερηχητική συχνότητα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά [54].

Τέλος, σύμφωνα με τους Yanagisama, Morivasu και την ομάδα τους, υπάρχουν ενδείξεις ότι το σκιαγραφικό υπερήχων λαμβάνεται παθητικά από μακροφάγα, όπως τα Kupffer στο ήπαρ. Το ποσοστό δε της φαγοκυττάρωσης φέρει να σχετίζεται με τα συστατικά του κελύφους τους [55].

Κατά τη διάρκεια εξέτασης υπερήχων με χρήση σκιαγραφικών ουσιών έγκειται κίνδυνος αντίδρασης του οργανισμού. Ωστόσο, όπως φαίνεται και στον πίνακα που παρατίθεται, είναι αρκετά χαμηλός σε σχέση με τους κινδύνους που συνδέονται με άλλες μεθόδους απεικόνισης [56]. Θα πρέπει να γίνεται προσεκτική επιλογή σκιαγραφικού προϊόντος και να ακολουθούνται σωστά οι κατευθυντήριες οδηγίες.

Major Adverse Events With Common Cardiovascular Tests		
Procedure	Adverse Event(s)	Risk
Coronary angiography	Death	1/1,000
Dobutamine stress test	MI, VF	1/2,000
Exercise stress test	MI or death	1/2,500
SPECT (nuclear) exam or radionuclide ventriculography	Fatal malignancy	1/1,000 - 1/10,000
Iodinated contrast agents	Life-threatening reactions (potential or immediate)	HO - 1/500 LO - 1/5,000
Ultrasound contrast agents	Anaphylactoid reaction Severe fatal allergic reaction	1/15,000 1/500,000

### 3.2 Ανεπιθύμητες Ενέργειες των UCA

Οι παράγοντες αντίθεσης υπερήχων, σύμφωνα με την European Federation of Societies in Ultrasound and Medicine (EFSUMB), σήμερα είναι εγκεκριμένοι για κλινική χρήση και η χρήση τους έχει αποδειχθεί ότι είναι γενικά ασφαλής και δεν φέρουν κίνδυνο νεφροτοξικότητας, σε αντίθεση με το ιωδιωμένο σκιαγραφικό μέσο ή το μέσο γαδολίνιου. Δεν αλληλοεπιδρούν επίσης με τον θυροειδή αδένα [57]. Οι Nanda και Carstensen υποστηρίζουν ότι η έγχυση ενός αερίου στην κυκλοφορία μπορεί να φαίνεται δυνητικά επικίνδυνη, αλλά η εκτεταμένη κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι ο μικρός όγκος αέρα ή αερίου που δίνεται (κάτω από 200 μl) δεν είναι επικίνδυνος [58].

Σε γενικές γραμμές μπορούν να χορηγηθούν στην κυκλοφορία του αίματος με ένεση (ενδοαγγειακή χρήση) ή να ενσταλαχθούν σε σχεδόν οποιαδήποτε προστιτή



σωματική κοιλότητα (ενδοκοιλιακή χρήση), είτε μεμονωμένα είτε συγχρονισμένα [59]. Ο τρόπος χορήγησής, η δοσολογία και η γνώση του ιστορικού των ασθενούν αποτελούν μια σοβαρή ιατρική πράξη που χρήζει προσοχής και εξειδικευμένων γνώσεων ειδάλλως, είναι πιθανό να προκληθούν μέχρι και σοβαρές συνέπειες.

Συγκεκριμένα, η χρήση τους στην υπερηχοκαρδιογραφία [60],[61] έχει βρεθεί ότι είναι καλά ανεκτή και ασφαλής σε ασθενείς τόσο σε κρίσιμη όσο και σε μη κρίσιμη νόσο [62].

Οι τρέχουσες συστάσεις της FDA δηλώνουν ότι εάν ένας ασθενής έχει ασταθή καρδιοπνευμονική πάθηση ή πνευμονική υπέρταση, θα πρέπει να έχει καρδιοαναπνευστική παρακολούθηση για 30 λεπτά μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού παράγοντα [63]. Σε περίπτωση σοβαρού συμβάματος, επιβάλλεται η διαχείριση οξείας ανεπιθύμητης αντίδρασης. Τα έντυπα συγκατάθεσης είναι απαραίτητα.

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΗΣ  
Δ.Υ.Π.Ε.  
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
ΚΑΙΝΟΥΠΟΛΙΤΣΗΜΑ:  Αρ. Πρωτ. Ασθ:   
Θάλαμος:  Κλίμα:

**ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

**ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

Επώνυμο:  Όνομα:  Περίληψη:   
 Ημερ:  Διεθνήσις:  Τηλ:

**ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΠΑΡΕΣΤΑΤΟΥ ΤΗΣ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ**

Ο Είς ο ασθής:  Συγγής:  Βοηθός συγγέσις:   
 Επώνυμο:  Όνομα:  Τηλέφωο:   
 Απία μεθ' αρίθμης του αίμα του ασθούς:

**ΕΝΑΓΩΣΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ**

Ο υπογράψων, έχωντας πλήρη συνείδηση και κατανοώντας πλήρως το νόημα και το περιεχόμενο των εισηγώνων που δίδωνται σχετικά με την αναγκαότητα, το σκοπό, τη φύση, την τρόπο διεύργησις, τας πιθανάς επιπλοκάς ή απειθλήμιας ενήργησις της συγκατάθεσης από τους διεύργησις ιατρούς διεύργησις ή διεύργησις πρέβησις:

Δηλώνω ότι δίνω ανεπιθλήμιας τη συγκατάθεση μου στους διεύργησις ιατρούς:

Ονακαταπύνημα ιατρού:

Ονακαταπύνημα ιατρού:

1. Να προσφωρώνται στη διεύργησις της πορσώνου διεύργησις ή διεύργησις πρέβησις εκτός και της εθής παρήβησις η οποία κριθεί αναγκαία κατά τη διεύργησις αυτής.
2. Να μου χορηγηθεί έρσων οποιασδήποτε, οποιασδήποτε αίλου ανασθηρία ή ήλιο κατασθηλία.
3. Να μου χορηγηθεί αίμα ή προϊόντα του αίματος που μπορεί να απαιτηθούν κατά την έρση των διεύργησις ιατρού.
4. Να γίνωνται οι έρσησις που απαιτούνται στους ιστούς μου θα αφωρσώνων.
5. Να γίνω φωτογράφηση ή βιντοκατέγραψη της επέβησις για λόγους αποδωσις ή έρσις και ανακαταπύνημα για την παρκοκωίθησις της επέβησις από φωτρήσις ή άλλους γωρσούς, για αποδωσις λόγους.

**ΠΛΗΡΟΦΩΡΗΣΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΞΗ**

Είδος έρσησις πρέβησις - επωρσώνησις - σκωσις:

Υπόδος διεύργησις:

Πιθόνες επιπλοκάς:

Πιθόνες επιπλοκάς από την επωρσώνησις (ανάλογα με την έρσησις):  
 (α) Επιπλοκάς από το αναπνευστικό και το καρδιολογικό σύστημα, που μπορεί να φθάσουν μέχρι το ενδοεργένο θάνατο.  
 (β) Φωρσολογικές επιπλοκάς ή επιπλοκάς από τη χορήγηση αίματος.  
 (γ) Επιπλοκάς από πιθανούς τραυματισμούς των νεύρων ή λογώνων από την παρήγηση ανασθησίας.  
 (δ) Το ενδοεργένο τραυματισμού των θενών, των φωνητικών χορών ή της τριχόσις από την παρκοκωίθησις που αναπνευστικού σκωσις.

Ημερ:  Υπογραφή ασθής  Υπογραφή συγγέσις ή άλλου συγγέσις

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΣ (ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΣ) - Τ.Ε. - (ΥΠΟΔ) - ΤΗΛ. - FAX

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ-ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ [64].

Σύμφωνα με την Contrast Media Safety Committee (CMSC) of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) [65] και τα πρότυπα του Intersocietal Accreditation Commission (IAC) τα ανεπιθύμητα συμβάντα μετά από ενισχυτές ηχογένειας είναι συνήθως δευτερεύοντα όπως πονοκέφαλος, ναυτία, αλλοιωμένη γεύση, αίσθηση θερμότητας και υποχωρούν μόνα τους. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να μην σχετίζονται με τους παράγοντες αντίθεσης με υπερήχους. Ο Thomsen το 2012 επισημαίνει ότι πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι το άγχος του

ασθενούς μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου (Lalli effect) και ότι όταν ένα νέο μέσο αντίθεσης εισάγεται για πρώτη φορά στον οργανισμό, οι δυσμενείς επιδράσεις τείνουν να είναι υπερβολικές (Weber Effect) [66].

Μελέτη του Haar δείχνει ότι αλλεργικές αντιδράσεις εμφανίζονται σπάνια και μπορεί να είναι ή να μην είναι πραγματικές και λόγω έγχυσης σκιαγραφικού. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά. Οι πιο σοβαρές οξείες αντιδράσεις είναι σπάνιες και είναι παρόμοιες με εκείνες μετά από παράγοντες που βασίζονται σε ιώδιο και γαδολίνιο [67]. Η συχνότητα εμφάνισης τους είναι χαμηλότερη σε σχέση με αυτή των ιωδιούχων σκιαγραφικών.

Αν και δεν υπάρχουν αποδεδειγμένες ενδείξεις από την κλινική χρήση [68], έχει παρατηρηθεί σε διάφορα βιολογικά πειραματικά συστήματα, η εμφάνιση του φαινομένου «σπηλαίωσης», δηλαδή βλάβης σε μικροαγγειακό επίπεδο (μικροαγγειακή ρήξη και πετέχεια αιμορραγία) που προκαλεί μεταβολές θερμοκρασίας και πίεσης στην περιοχή, και συνεπώς, συσσώρευση αιμοπεταλίων, καταστροφή ενδοθηλίου, καρδιακές αρρυθμίες και διακοπή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού [69].

Ο Miller αναφέρει, επίσης, ότι σε μελέτες σε ζώα έχουν παρατηρηθεί μικροαγγειακές διαρροές, θάνατος καρδιομυοκυττάρων και αιμορραγία τριχοειδούς σπειράματος [70].

Αντενδείξεις για τη χρήση Σκιαγραφικών Μέσων Υπερήχων αποτελούν η γνωστή στεφανιαία νόσος, η κλινικά ασταθής ισχαιμική καρδιοπάθεια, η τυπική στηθάγχη σε ηρεμία εντός 7 ημερών από την εξέταση, η πνευμονική υπέρταση, η σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III-IV) [65], οι σοβαρές αρρυθμίες, η βαλβιδοπάθεια, η τοποθέτηση καρδιακής βαλβίδας, η κύηση και η γαλουχία. Επίσης θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση τους 24 ώρες πριν από την εξωσωματική θεραπεία με κρουστικό κύμα [69].

Για μείωση κινδύνου ανεπιθύμητου συμβάντος, προτείνεται έλεγχος για δυσανεξία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του παράγοντα αντίθεσης, χρήση του χαμηλότερου επιπέδου ακουστικής εξόδου και συντομότερου χρόνου σάρωσης [65].

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESUR, ο εξοπλισμός που πρέπει να είναι στην εξέταση είναι οξυγόνο, αδρεναλίνη (1: 1.000), αντισταμινικό κατάλληλο για ένεση, ατροπίνη, ενδοφλέβια υγρά, φυσιολογικός ορός ή διάλυμα Ringer, αντισπαστικά φάρμακα (διαζεπάμη), σφυγμόμετρο και συσκευή απλής εισπνοής στο στόμα [65].

### 3.3 Απεικονιστικές Εξετάσεις Αγγείων

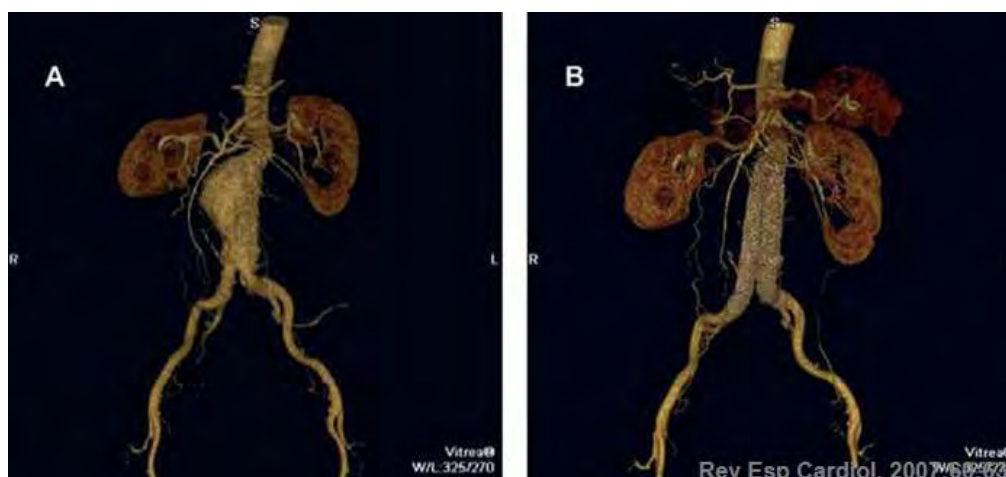
Η αξονική τομογραφία (CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI) και η αγγειογραφία (DSA) αποτελούν τις βασικότερες απεικονιστικές μεθόδους για την εντόπιση αγγειακών παθήσεων. Παρακάτω, γίνεται αναφορά στα κύρια χαρακτηριστικά τους ως πιθανές εξετάσεις εκλογής.

### 3.3.1 Αξονικός Τομογράφος

Ο αξονικός τομογράφος αν και είναι μία αξιόπιστη, ακριβής, μη επεμβατική εξέταση, έχει κύρια μειονεκτήματα την ενδοφλέβια χορήγηση σημαντικής δόσης ιωδιούχου σκιαγραφικού, την έκθεση του εξεταζόμενου σε ιονίζουσα ακτινοβολία και την αντένδειξή της σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αλλεργία στο ιώδιο και σε εγκύους [71]. Για αυτό, χρειάζεται ειδική προετοιμασία με κορτιζόνη σε ασθενείς με αλλεργίες και διακοπή μεταφορμίνης σε ασθενείς με ζαχαρώδη διαβήτη [72].

Είναι δύσκολα επαναλαμβανόμενη εξέταση, δεν είναι πάντα διαθέσιμη, το κόστος είναι αρκετά υψηλό και δεν απεικονίζει καλά τα μαλακά μόρια.

Η διαγνωστική ποιότητα της CT στεφανιογραφίας μπορεί να υποβαθμιστεί από σφάλματα, από έντονα ασβεστωμένες αθηρωματικές πλάκες, χειρουργικά clips, στερνικά σύρματα και stents. Επίσης, ασθενείς με υψηλή τιμή ασβεστίου στο τοίχωμα των στεφανιαίων αρτηριών δεν μπορούν να μελετηθούν αξιόπιστα με αγγειογραφία. CT [73].

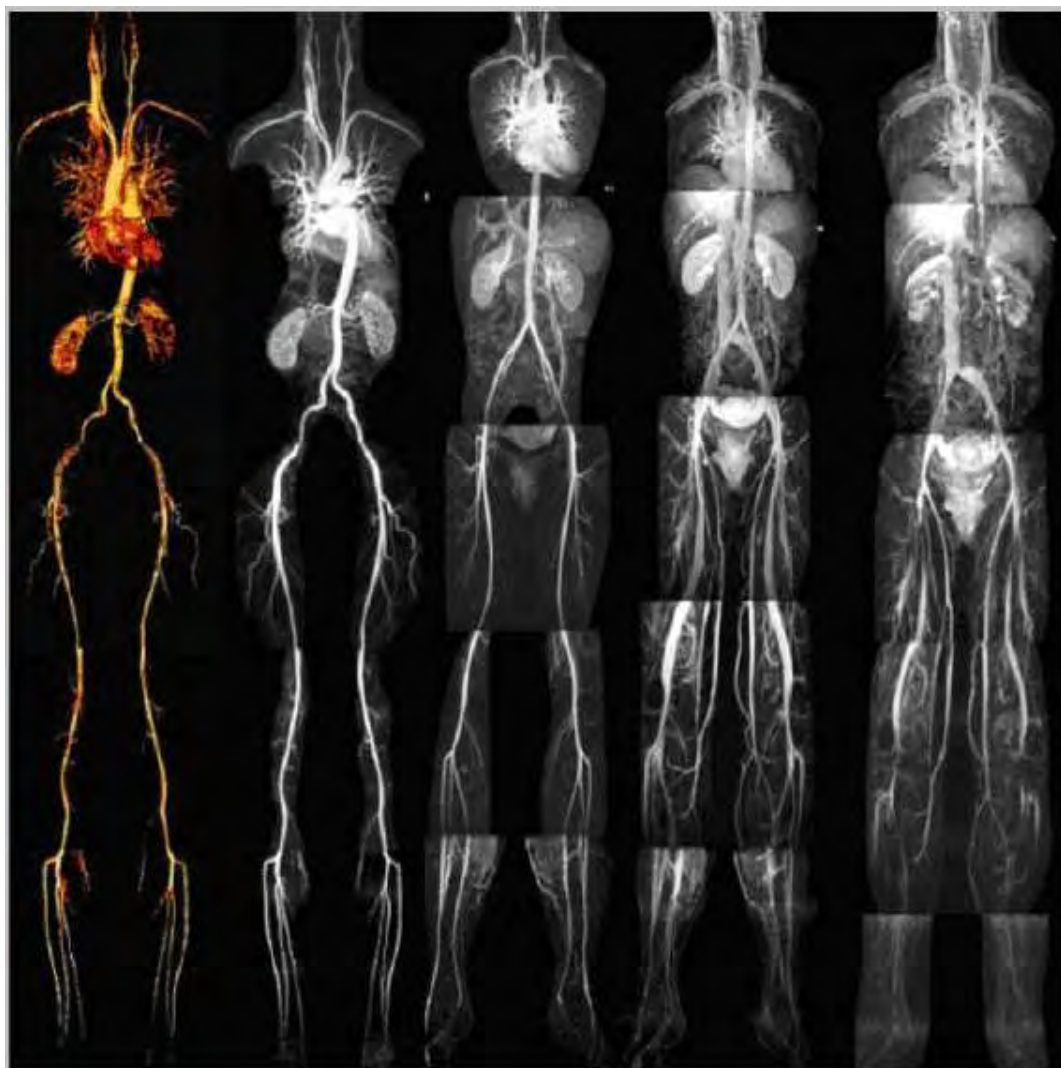


3D CT ανευρύσματος κοιλιακής αορτής [74]

### 3.3.2 Μαγνητικός Τομογράφος

Κατά την εξέταση με μαγνητικό συντονισμό, δεν υπάρχει έκθεση του ασθενούς και του ιατρικού προσωπικού σε ιονίζουσα ακτινοβολία (ακτίνες X ή γ). Είναι εξέταση ασφαλής, αναίμακτη και μη επεμβατική. Διαθέτει πολύ υψηλή διακριτική ικανότητα, πολύ κάτω του χιλιοστομέτρου. Επιτρέπει την τρισδιάστατη απεικόνιση σε κάθε κατεύθυνση χωρίς να χρειάζεται να μετακινηθεί ο ασθενής, καθώς και απεικόνιση των μεγάλων αγγείων με ακρίβεια και επαναληψιμότητα στις μετρήσεις. Οι σκιαγραφικές ουσίες γαδολίνιου που χρησιμοποιούνται δεν είναι νεφροτοξικές. Επίσης υπάρχουν και μικροί μαγνητικοί τομογράφοι για απεικόνιση συγκεκριμένων ανατομικών δομών. Είναι προτιμότερη εξέταση για παιδιά και εγκύους (13 ως 40 εβδομάδων μόνο).

Μολαταύτα, υπάρχουν ορισμένοι ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε μαγνητική τομογραφία. Απόλυτη αντένδειξη είναι η ύπαρξη μόνιμου ή προσωρινού βηματοδότη, εμφυτευμένου απινιδωτή, ενδοκρανιακών clip, καθώς και άλλων εμφυτευμένων μεταλλικής φύσεως μη συμβατών με το πεδίο [75]. Επίσης, δεν είναι χωρικά κατάλληλη διαδικασία για όλους τους εξεταζόμενους και δεν ενδείκνυται για κλειστοφοβικούς. Ο δυνατός θόρυβος κατά τη διάρκεια της εξέτασης, η απαραίτητη ακινησία των ασθενών για αρκετό χρονικό διάστημα (περίοδους από 20 έως 90 λεπτά), τα σοβαρά τεχνητά σφάλματα που δύναται να προκύψουν και το υψηλό κόστος της εξέτασης αποτελούν περιορισμούς σημειωταίους.



Ολόσωμη αγγειογραφία MRI[76]

Ως προς τον τεχνολόγο και τον ιατρό, η αφθονία εφαρμογών και η απαίτηση σύνθετης γνώσης φυσικών παραμέτρων, υπολογιστών, φυσιολογίας και ανατομίας, η μεγάλη χρονική διάρκεια εκτέλεσης ορισμένων ακολουθιών και η επεξεργασία των εικόνων καθιστά σχετικά δύσκολη την εφαρμογή του. Επιπλέον, οι συσκευές και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιούνται έχουν υψηλό κόστος αγοράς και συντήρησης [77].

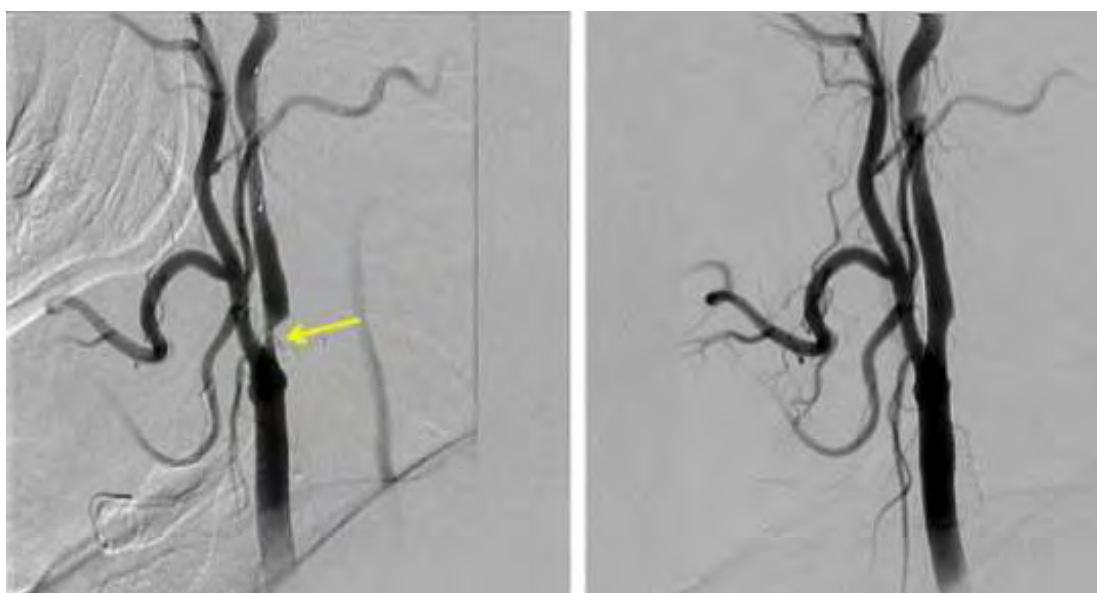
Η Ευρωπαϊκή επιτροπή Procedures and Practical Guide (PRAG) τον Μάρτιο του 2017 αποφάσισε με οδηγίες της να χορηγούνται τα σκιαγραφικά γαδολινίου που ανήκουν στην κατηγορία των μακροκυκλικών ουσιών γιατί παρατηρήθηκε ότι



μικροποσότητες γαδολινίου εναποτίθενται στην ωχρά σφαίρα και στον οδοντωτό πυρήνα του εγκεφάλου, χωρίς όμως η εναπόθεση αυτή να συνδέεται με την εμφάνιση κάποιας νόσου, δυσλειτουργίας ή οιασδήποτε κλινικής εκδήλωσης. Το φαινόμενο αυτό ονομάστηκε κατακράτηση γαδολινίου (Retention).

### 3.3.3 Αγγειογράφος

Πρόκειται για μία αξιόπιστη εξέταση που προσφέρει τη δυνατότητα επέμβασης και παρακολούθησης ροής αίματος σε αρτηριακή, τριχοειδική και φλεβική φάση με υψηλή χωρική και χρονική ανάλυση. Δεν παύει να είναι όμως μία επεμβατική μέθοδος, με κίνδυνο αγγειακού τραυματισμού και εγκεφαλικού επεισοδίου που χρησιμοποιεί ιωδιούχα σκιαγραφικά και ιονίζουσα ακτινοβολία.



DSA έσω καρωτίδας πριν και μετά από τοποθέτηση stent [78]

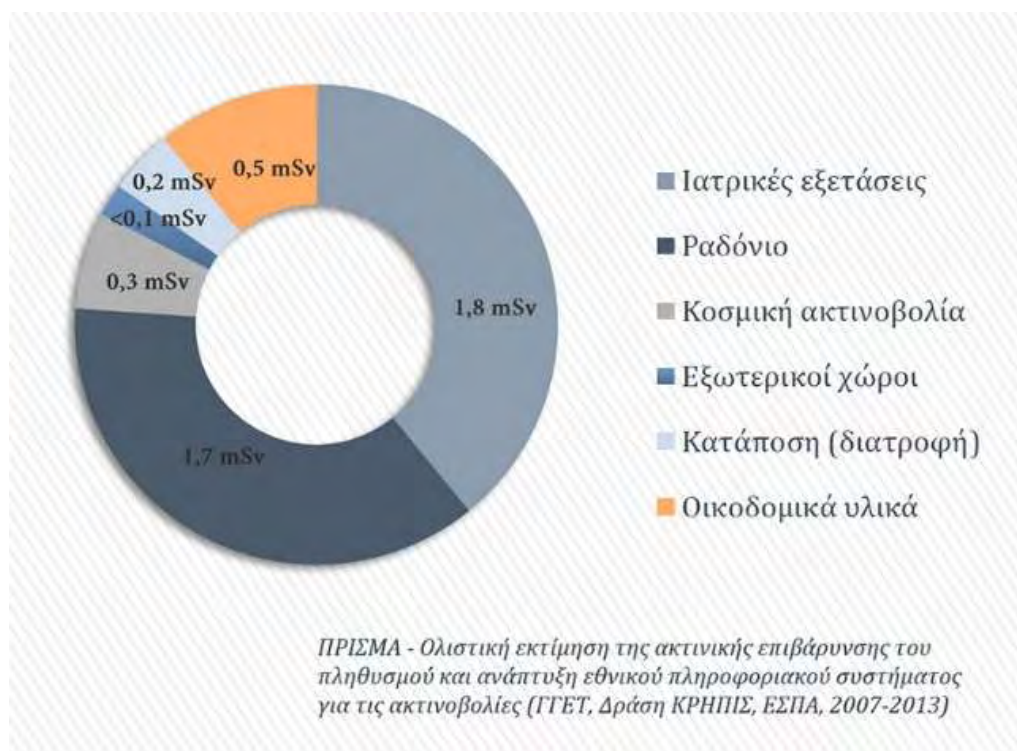
Συγκεντρωτικά, όλες οι μορφές διαγνωστικής απεικόνισης μπορεί να είναι χρήσιμα εργαλεία για τη διάγνωση της νόσου και την παροχή ιατρικής φροντίδας και ιατρικά οφέλη μπορεί να αντισταθμίζουν τους κινδύνους που απορρέουν. Εύλογα, λοιπόν, οι επαγγελματίες υγείας υποχρεούνται να παρέχουν καθοδήγηση σχετικά με την εφαρμογή της σωστής διαγνωστικής εξέτασης και να λαμβάνουν υπόψη τους σχετικούς εγγενείς κινδύνους.

Σύμφωνα με την Joint Commission, η οποία πιστοποιεί τα προγράμματα υγειονομικής περίθαλψης στις ΗΠΑ, η έκθεση στην ακτινοβολία από τη διαγνωστική απεικόνιση μπορεί να αυξήσει μακροπρόθεσμα τον κίνδυνο καρκίνου, ακόμη και σε μικρά ποσοστά και είναι συσσωρευτική κατά τη διάρκεια ζωής ενός ατόμου. Επισημαίνει, επίσης, ότι η έκθεση αυτή έχει σχεδόν διπλασιαστεί τις δύο τελευταίες δεκαετίες με τον παραπέμπων ιατρό να μη γνωρίζει πότε ο ασθενής ακτινοβολήθηκε τελευταία φορά ή το πόσο ακτινοβολία έλαβε. Για αυτό, προτείνει η απεικόνιση με υπερήχους, συμπεριλαμβανομένων των σκιαγραφικών υψηλής αντίθεσης, να

προτιμάται, εφόσον θα παρέχει παρόμοιες διαγνωστικές πληροφορίες με τις διαγνωστικές εξετάσεις που κάνουν χρήση ακτινοβολίας.

Ενδεικτικά, τα Ευρωπαϊκά Επίπεδα Ασφαλείας για τον γενικό πληθυσμό δέχονται ως ασφαλή την ετήσια έκθεση σε ακτινοβολία έως 1 mSv. Σε ευαίσθητες ομάδες, παιδιά και εγκύους, επεισέρχεται η αρχή της «χαμηλότερης αναγκαίας δόσης» (ALARA – As Low As Reasonably Achievable) [79].

Η Ελληνική Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας (ΕΕΑΕ), με το έργο «ΠΙΣΜΑ - Ολιστική εκτίμηση της ακτινικής επιβάρυνσης του πληθυσμού και ανάπτυξη εθνικού πληροφοριακού συστήματος για τις ακτινοβολίες» που υλοποιήθηκε την περίοδο 2012-2015 έρχεται να μας αποδείξει ότι οι ιατρικές εξετάσεις αποτελούν την κύρια πηγή έκθεσης του πληθυσμού σε ακτινοβολία.



Ο παρακάτω πίνακας δίνει τη διάσταση του κινδύνου της ακτινοβολίας από διαδικασίες ιατρικής απεικόνισης ώστε να μας αφυπνίσει για την συνετή χρήση της [80].

<b>Η Διάσταση της Ακτινοβολίας</b>			
<b>Διαδικασία Ιατρικής Απεικόνισης</b>	<b>Χρόνος περιβαλλοντικής ακτινοβολίας που ισοδυναμεί με την ποσότητα ακτινοβολίας από τη διαδικασία</b>	<b>Χρόνος πτήσης που αναλογεί σε ακτινοβολία που ισοδυναμεί με την ποσότητα ακτινοβολίας από τη διαδικασία</b>	<b>Αυξημένος κίνδυνος θανάτου από καρκίνο λόγω της ακτινοβολίας από τη διαδικασία</b>
Ακτινογραφία Θώρακος	3 ημέρες	7 ώρες	1 στο 1,3 εκ.
Κοιλιακή ακτινογραφία	3 μήνες	230 ώρες	1 στις 36,000
Μαστογραφία	2 μήνες	130 ώρες	1 στις 63,000
CT Κεφαλιού	10 μήνες	670 ώρες	1 στις 13,000
CT Θώρακα	3.3 χρόνια	2,700 ώρες	1 στις 3,100
Σάρωση (scan) οστών	1.7 χρόνια	1,300 ώρες	1 στις 6,300
Κλύσμα με Βάριο	3 χρόνια	2,300 ώρες	1 στις 3,600
Πολύπλοκη Αγγειογραφία: Εμβολισμός Πυελικής Φλέβας	25 χρόνια	20,000 ώρες	1 στις 420

### 3.4 Κλινικές Εφαρμογές του CEUS

Η διαγνωστική και θεραπευτική χρησιμότητα του CEUS (Contrast Enhanced Ultrasound) και η χρήση του έχει αυξηθεί κατά την τελευταία δεκαετία σε διαφορετικά αγγειακά πεδία της εξωκράνιας αρτηριακής νόσου, της αορτικής νόσου και της περιφερικής αρτηριακής νόσου καθώς η αιμοδυναμική τους συμπεριφορά αναγνωρίζεται στην μελέτη με CEUS.

- Οι Ενισχυτές Ηχογένειας, κατά τους Karogiannis και Senior, έχουν ιδιαίτερη διαγνωστική αξία για την μελέτη των τοιχωμάτων και των αγγείων της καρδιάς, για την μελέτη του μυοκαρδίου και των βαλβίδων και συμπληρώνουν την υπερηχοκαρδιογραφία φόρτισης (stress echo) [81].

- Όσο αναφορά τα ενδοκράνια αγγεία, κατά τους Piscaglia, Nolsoe κ.ά., το CEUS είναι χρήσιμο για τους μετεγχειρητικούς ελέγχους ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων λόγω της ικανότητάς του να εμφανίζει και μικροαγγειοαγγείωση [82].

- Στην Ελλάδα, σύμφωνα με μελέτη των Κρόγια και Κερασονούδη το 2012, περίπου 25.000 ασθενείς ετησίως παθαίνουν ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κυρίως εμβολικής αιτιολογίας από το καρωτιδικό σύστημα. Για αυτό η έσω καρωτίδα αρτηρία, παρουσιάζει κλινικά ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την έγκαιρη διάγνωση του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) και την αποσαφήνιση της αιτίας αυτού [83].

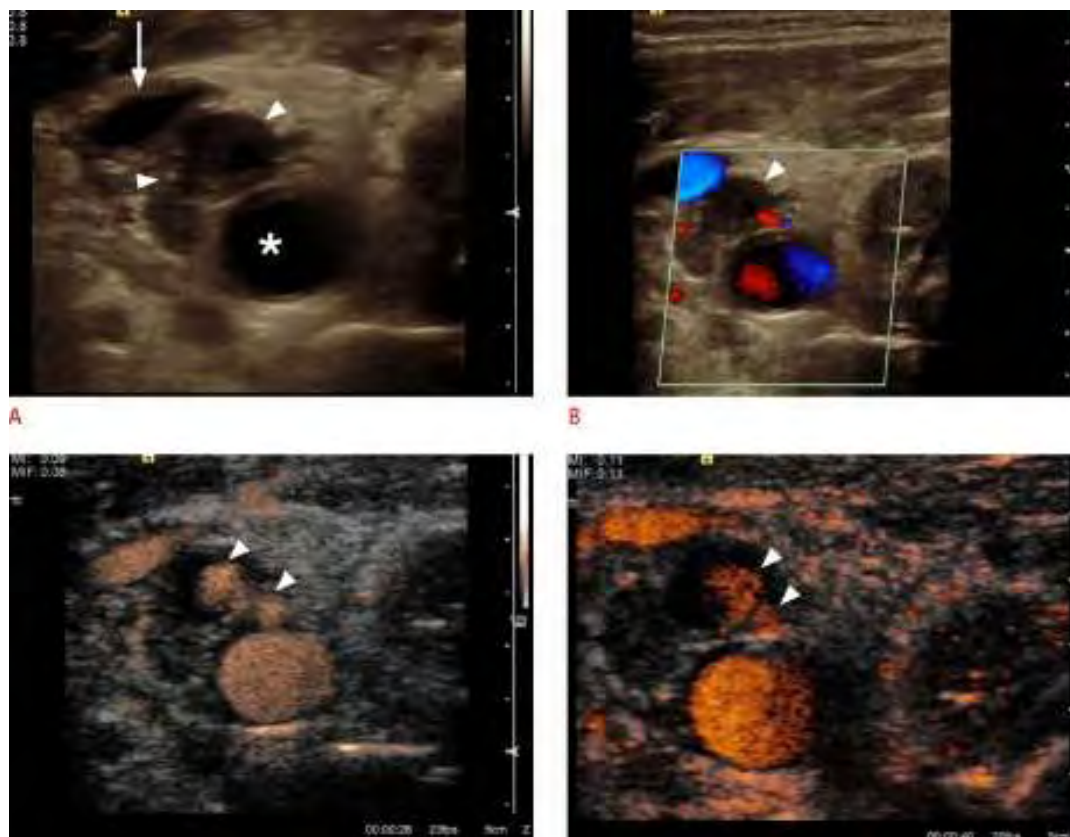
Οι Piscaglia, Nolsoe και η συνεργάτες τους, και οι Clevert, Sommer και η ομάδα τους, υποστηρίζουν ότι με το CEUS είναι δυνατό να προωθηθεί η απεικόνιση των νόσων των καρωτιδικών αρτηριών ανιχνεύοντας τη ροή του αίματος μέσω της

στένωσης ακόμη και σε επιμήκη αγγεία απαλλαγμένη από τεχνικά λάθη όπως η λανθασμένη γωνία Doppler, το φαινόμενο aliasing και η υπερχειλίση χρώματος [84],[85].

Μελετητές όπως οι Rafailidis, Pitoulias, Lu, Sun, Schellinger και άλλοι, καταλήξαν ότι το CEUS είναι η εξέταση επιλογής για την ανίχνευση και τον χαρακτηρισμό της διατομής της καρωτίδας με απεικόνιση του τοιχώματος, του ψευδούς και αληθινού αυλού, μαζί με απεικόνιση της μειωμένης ροής όγκου που έχει να κάνει με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, εμβολισμού ή ακόμη και μερικής ή ολικής απόφραξης της αρτηρίας [86],[87],[88]. Επιτυγχάνεται επίσης η αξιολόγηση της αγγειοποίησης της αθηροσκληρωτικής πλάκας (νεοαγγείωση), παρέχοντας δυνατότητα για τον εντοπισμό πλακών που είναι επιρρεπείς σε ρήξη προκαλώντας αγγειακά συμβάντα σε άτομα με αθηροσκληρωτικές βλάβες [89],[90], [91].

Η διάτρηση της καρωτιδικής αρτηρίας είναι η συνηθέστερη επιπλοκή μετά τον κεντρικό φλεβικό καθετηριασμό της έσω σφαγίτιδας φλέβας [92]. Η αρτηριοφλεβική φύστουλα μπορεί να φανεί κλινικά ως πρήξιμο στο λαιμό, ίσως παλλόμενο. Το CEUS είναι η εξέταση επιλογής γιατί την ανιχνεύει ανεξάρτητα από aliasing ή τεχνικά λάθη [93],[94],[95].

Στην προεγχειρητική διαστρωμάτωση του κινδύνου σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση και στην παρακολούθηση της απόκριση στις θεραπείες σταθεροποίησης της πλάκας το CEUS έχει ενεργό ρόλο. Συνεπώς χρειάζεται σωστή χρονικά παρακολούθηση ασθενών (follow-up) και διαχείριση οικονομίας-αποτελεσματικότητας (cost-effective) [96].

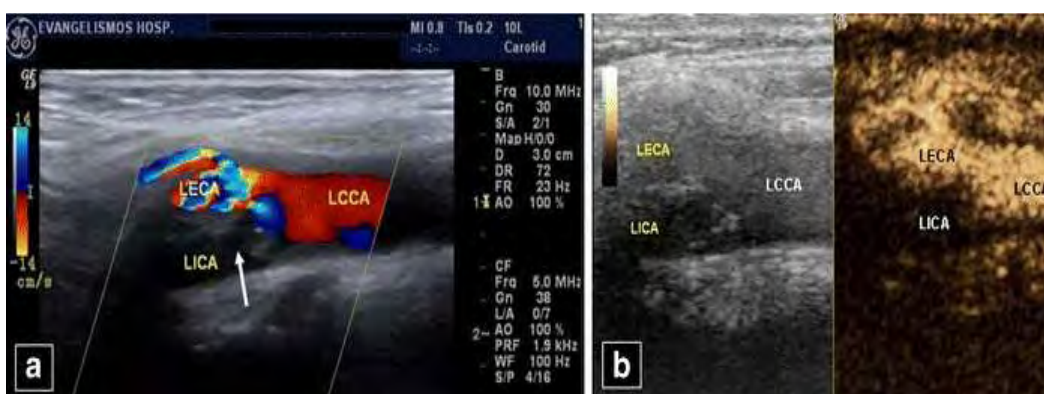


Ψευδοανεύρυσμα κοινής καρωτίδας μετά την τοποθέτηση της κεντρικής γραμμής με CEUS.

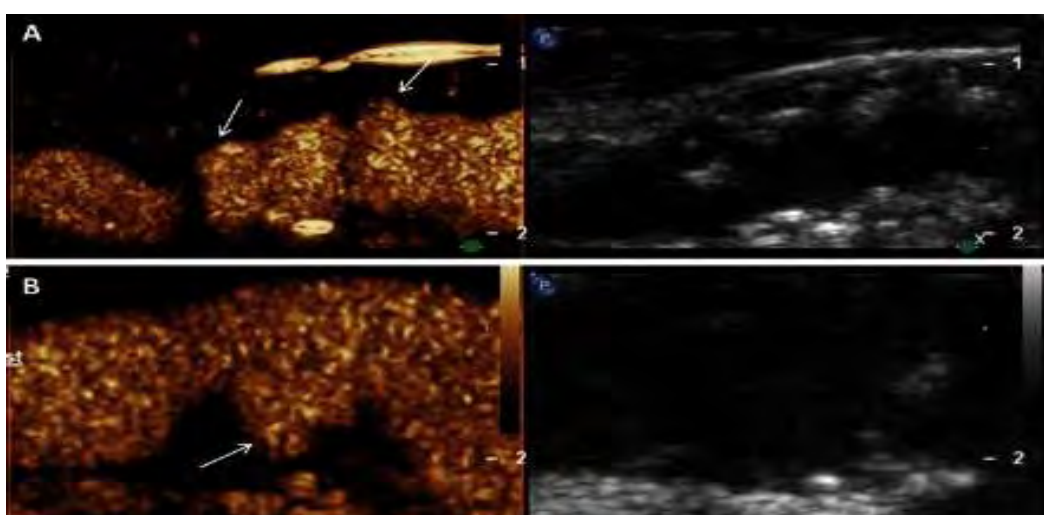




Νεοαγγείωση μέσα στην πλάκα με CEUS.[97],[98],[99].



Το CEUS επιβεβαιώνει το έγχρωμο Doppler σε απόφραξη της LICA [100].



A)Μεικτή πλάκα στον καρωτιδικό βολβό σε υπερηχογράφημα B-mode(δεξιά πλευρά) και απεικόνιση CEUS (αριστερή πλευρά) με επιφανειακές ανωμαλίες (βέλη).  
 B) Πλάκα (βέλος) στην απεικόνιση CEUS (αριστερή πλευρά) στην έσω καρωτίδα που δεν ανιχνεύθηκε σε υπερηχογράφημα B-mode (δεξιά πλευρά).[35]

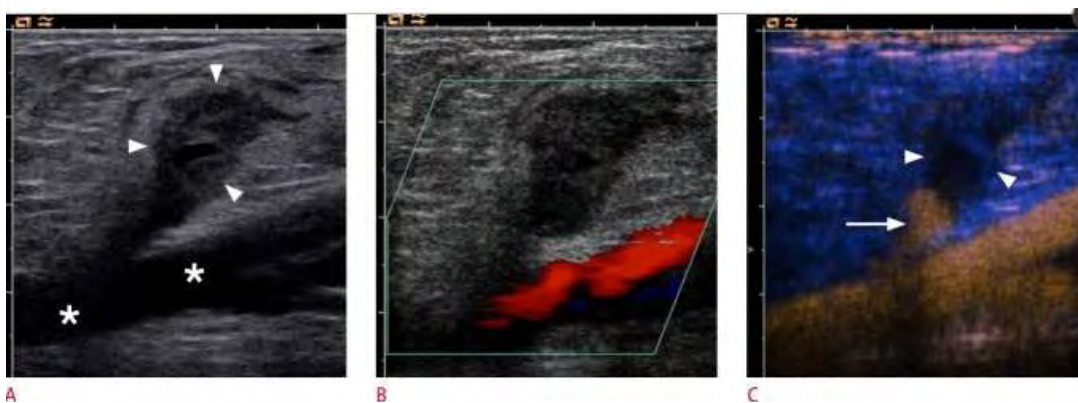
-Στη σπλαχνική κυκλοφορία, το CEUS μπορεί να βελτιώσει την απεικόνιση των ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής με καλύτερη οριοθέτηση του αυλού και των κύριων διακλαδώσεων της αορτής [101]. Μπορεί να βοηθήσει στην απεικόνιση των άμεσων σημείων ρήξης σε περιπτώσεις υποψίας ρήξης ανευρύσματος, και μπορεί να απεικονίσει πιθανή αιμορραγία μέσα στον θρόμβο [102], [103].

Μετά από ενδοαγγειακή αποκατάσταση ανευρύσματος (Endovascular aneurysm repair-EVAR), το stent χρειάζεται δια βίου παρακολούθηση για την ανίχνευση επιπλοκών όπως ενδοδιαφυγή, την κατηγοριοποίηση της και τη βατότητα του αγγείου [104], καταγμάτων ή επιδείνωσης του ανευρύσματος. Το CEUS είναι ο τρόπος απεικόνισης της, καθώς επιτρέπει γρήγορη και μη επεμβατική διάγνωση με πολύ υψηλή ευαισθησία και η ειδικότητα για την ανίχνευση των ενδοδιαφυγών [105].



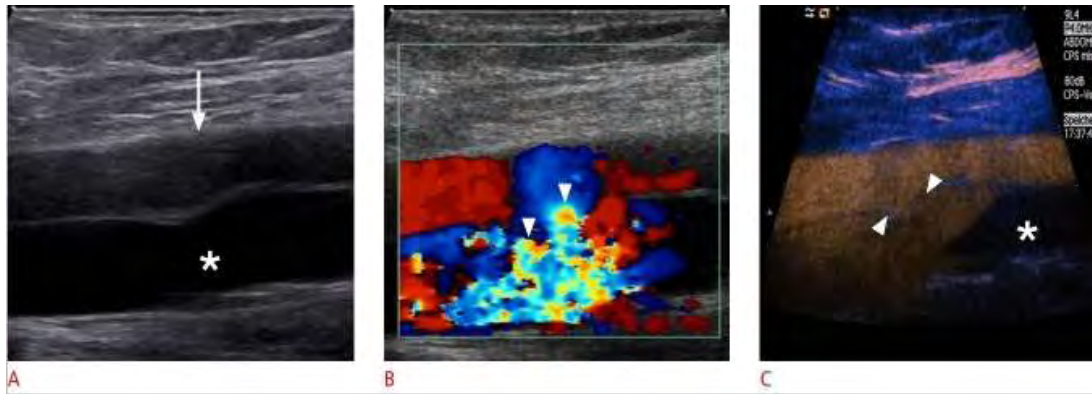
(C) Το CEUS παρουσιάζει ενδοδιαφυγή τύπου II πάνω στην αριστερή οσφυϊκή αρτηρία [105].

- Μετά την αγγειακή μηριαία προσπέλαση μπορεί να εμφανιστεί αιμάτωμα ή ψευδοανεύρισμα το οποίο με τη χρήση CEUS αναδεικνύεται [106].



(C) Το CEUS μηριαίας αρτηρίας δείχνει μερική διάχυση ψευδοανευρύσματος, ενώ το περιφερικό μέρος δεν παρουσιάζει αιμάτωση, όταν το έγχρωμο Doppler οριοθετεί ψευδοανευρύσματα χωρίς διακριτό σήμα ροής [107].

-Το CEUS είναι η ανώτερη τεχνική απεικόνισης για την ανίχνευση αρτηριοφλεβικής φίστουλας [92].



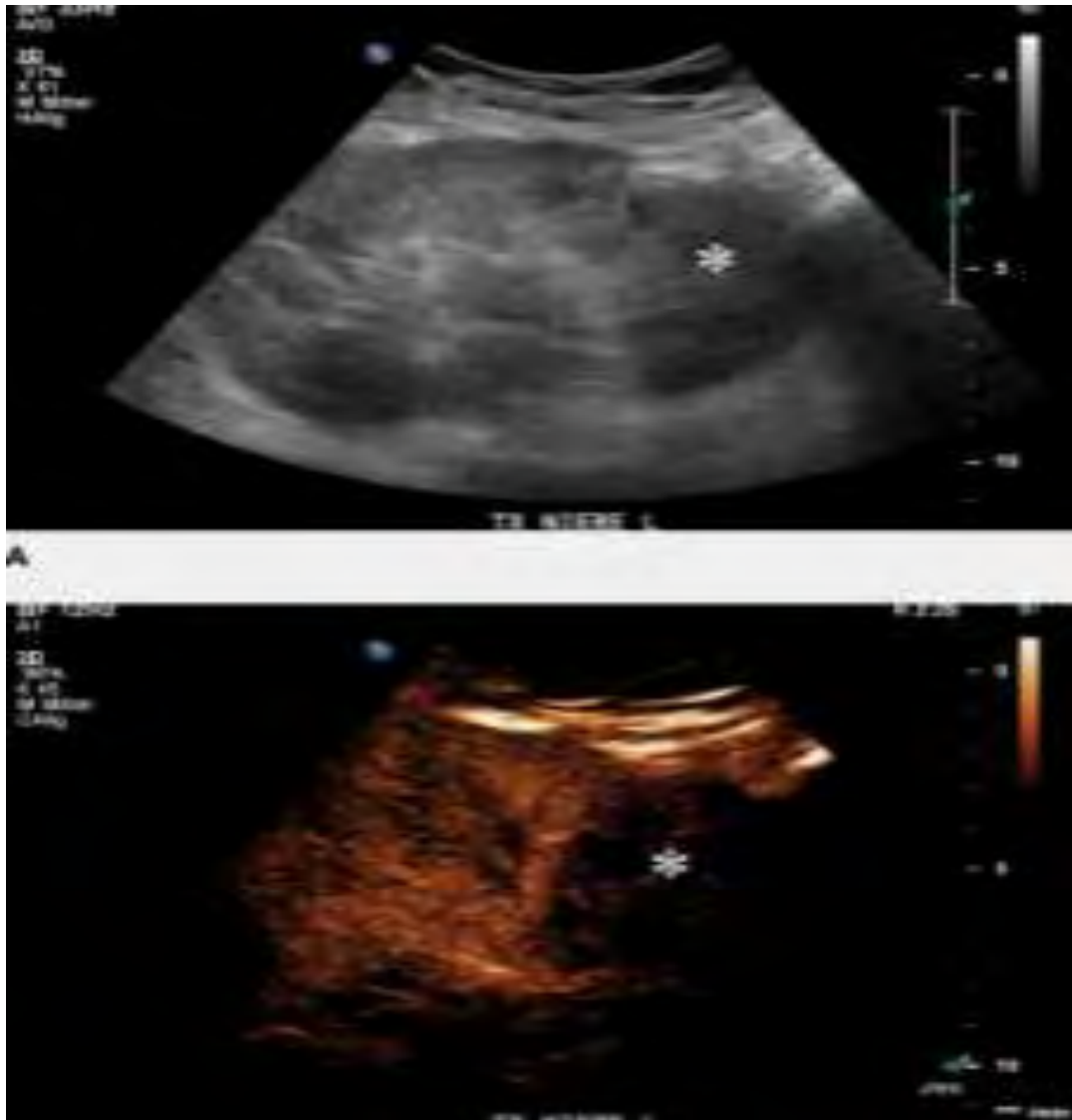
(C) Το CEUS προσδιόρισε την πλήρη έκταση της αρτηριοφλεβικής γραμμής, η οποία λόγω aliasing δεν απεικονίζεται με έγχρωμο Doppler (B) [108]

-Το 2011 ενημερώθηκαν οι κατευθυντήριες γραμμές του 2004 και 2008 για τις ηπατικές εφαρμογές του CEUS. Σήμερα συνιστάται [25],[109-110] :

- Ως αρχική διαγνωστική εξέταση για τον χαρακτηρισμό απροσδιόριστων, συνήθως μικρών, οζιδίων που φαίνονται είτε στο CECT (Contrast Enhanced Computed Tomography), είτε στο CEMRI (Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging).
- Για να αποκλείσει τις μεταστάσεις ή τα αποστήματα του ήπατος.
- Για την αξιολόγηση του αριθμού και τη θέση των μεταστάσεων ήπατος, είτε μόνη είτε ως συμπληρωματική σε CECT και / ή CEMRI.
- Για διάγνωση αιμαγγειωμάτων στην επιτήρηση σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)
- Για τη διαφοροποίηση της κακοήθους και καλοήθους φλεβικής θρόμβωσης.
- Για μικρές κύστες, οι οποίες δεν παρατηρήθηκαν κατά την απλή σάρωση.
- Σε δύσκολες καταστάσεις, προτείνεται η δεύτερη έγχυση παράγοντα αντίθεσης για βελτίωση της αρτηριακής φάσης, η οποία υποδηλώνει βιώσιμο ιστό όγκου.

Το CEUS, επιπλέον, μπορεί να είναι μια νέα προσέγγιση για την έγκαιρη διάγνωση των μετεγχειρητικών αγγειακών επιπλοκών μετά από μεταμόσχευση ήπατος στο δεξί λοβό (RLDLT) και μπορεί να πραγματοποιηθεί στο κρεβάτι [111].

- Το CEUS είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της αιμάτωσης των ιστών σε φυσικούς και μεταμοσχευμένους νεφρούς, για τη διάγνωση αγγειακής αιτιολογίας βλαβών, όπως νεφρικό έμφρακτο και φλοιώδης νέκρωση. Προσφέρει διαφοροδιάγνωση των συμπαγών από των κυστικών βλαβών, όταν αυτή δεν μπορεί να γίνει με βεβαιότητα στον απλό υπέρηχο, διάγνωση νεφρικών ψευδοόγκων και χαρακτηρισμό και παρακολούθηση άτυπων νεφρικών κύστεων. Είναι επίσης μία πολλά υποσχόμενη επιλογή για τη διάγνωση και τον προεγχειρητικό προγραμματισμό της θεραπείας σε ασθενείς με ανεύρυσμα των νεφρικών φλεβών με AV fistula [112].

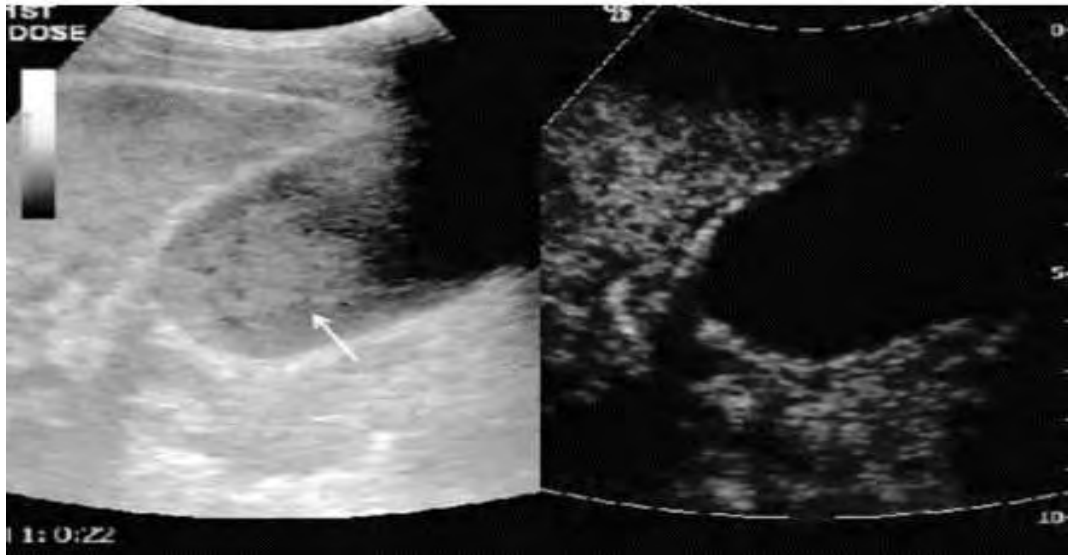


(B) CEUS απεικόνιση στη μεταμοσχευμένη περιοχή νεφρού [40].

-Στο πάγκρεας το CEUS προσφέρει διάκριση των συμπαγών (αγγειούμενων) από των νεκρωτικών (μη αγγειούμενων) στοιχείων μιας βλάβης, διαφοροδιάγνωση ψευδοκύστεων από κυστικών παγκρεατικών όγκων και βελτίωση της ανάδειξης των ορίων μιας βλάβης και της σχέσης της με τα παρακείμενα αγγεία [113].

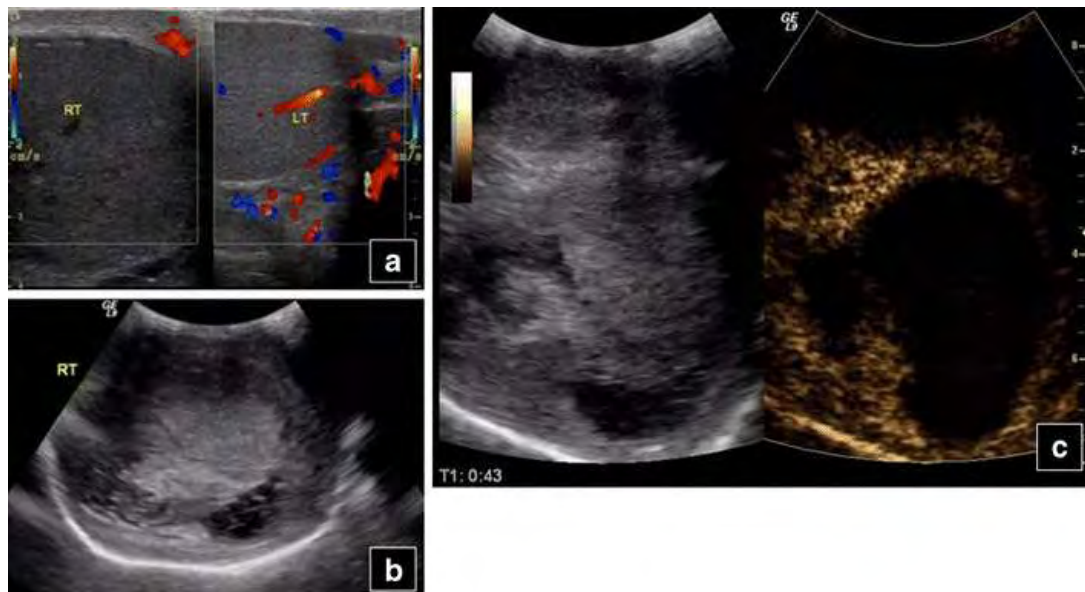
-Το υπερηχογράφημα με CEUS ανιχνεύει αγγείωση της χοληδόχου κύστεως σε πολύ μικρά αγγεία, με πολύ αργή ροή και με μεγάλη ευαισθησία. Χρησιμοποιείται επιτυχώς για τη διαφοροδιάγνωση πυκνού ιζήματος από συμπαγών, ενδοαυλικών ή τοιχωματικών μαζών.





Το CEUS(δεξιά)αντιπροσωπεύει ίζημα, χωρίς στοιχεία συμπαγούς υφής.[114].

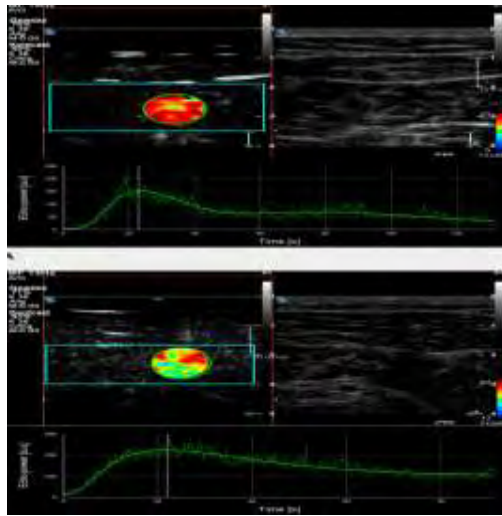
-Το CEUS προβλέπεται για μελέτη της αγγείωσης εστιακών βλαβών του όσχεου, αναδεικνύοντας περιοχές που στερούνται αγγείωσης μετά από τραύμα και διαγιγνώσκοντας τμηματικού εμφράκτου όρχεως. Βελτιώνει την αξιολόγηση Doppler, καθορίζοντας τις γραμμές κατάγματος, τα αιματώματα και τη βιώσιμη ποσότητα ιστού του όρχεως και του πέους.



(C) Η πλήρης απουσία αιμάτωσης στον όρχι επιβεβαιώνεται στο CEUS [115],[116].

-Στον προστάτη, με τη χρήση CEUS βελτιώνεται η απεικόνιση των μικρών αγγειακών σχηματισμών χαμηλής ροής που χαρακτηρίζουν τον καρκίνο [117]. Οι κακοήθειες μπορούν να εντοπιστούν με ακρίβεια είτε στην αριστερή είτε στη δεξιά πλευρά του προστάτη με βάση τον μέγιστο χρόνο ενίσχυσης. Δεν μπορεί να γίνει ακριβής διάκριση μεταξύ κακοηθειών ανάμεσα στην ραχιαία και στην κοιλιακή πλευρά του προστάτη και αυτό πιθανότατα οφείλεται στις ανατομικές διαφορές της περιοχής [118].

-Το CEUS πλέον αξιολογεί τη μικροκυκλοφορία του σκελετικού μυός, μετρώντας σε πραγματικό χρόνο τις αλλαγές στην ένταση του σήματος σε σχέση με το χρόνο [119], χρήσιμη ιδιότητα για τη μελέτη ασθενών με περιφερική αρτηριακή αποφρακτική ασθένεια ή διαβητική μικροαγγειοπάθεια [120],[121].



(A) CEUS σκελετικού μυός σε έναν υγιή εθελοντή

(B) CEUS σκελετικού μυός σε έναν ασθενή με περιφερική αρτηριακή νόσο[40].

-Το CEUS είναι μια αναδυόμενη τεχνική που αποτελεί μέρος της υπερηχογραφικής αξιολόγησης της νόσου Crohn. Έχοντας ρόλο στη διάγνωση, βελτιώνει τον προγραμματισμό και συνεισφέρει στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας [122].

-Το CEUS είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για τον εντοπισμό και χαρακτηρισμό όγκων στο μαστό [123].

-Το CEUS αποκαλύπτει τη μικροαγγειακή δομή του ιστού του όγκου του θυροειδούς, επιτυγχάνοντας μια χωρική και χρονική ανάλυση ανώτερη από τις παραδοσιακές τεχνικές έγχρωμου Doppler [124], και οξιδίων στο θυροειδή για αποφυγή βιοψίας [125].

### 3.5 Εφαρμογές του CEUS και παιδί

Τα παιδιά είναι πιο ευαίσθητα στις ιατρικές ακτινοβολίες. Τα σώματά τους αναπτύσσονται, παράγουν νέα κύτταρα και συνεπώς εμπεριέχεται μεγαλύτερη πιθανότητα η ακτινοβολία να επηρεάσει την ανάπτυξη των κυττάρων. Τα παιδιά έχουν επίσης περισσότερο χρόνο για να επιδράσει στην υγεία τους οποιαδήποτε βλάβη από την ακτινοβολία, αν υπάρχει.

Η ενδοφλέβια χορήγηση παραγόντων αντίθεσης υπερήχων είναι ασφαλής και καλά ανεκτή στον πληθυσμό παιδιατρικής ογκολογίας [126] και η χρήση τους στην παιδιατρική αντιμετώπιση των τραυμάτων και στην ταξινόμηση των εστιακών αλλοιώσεων του ήπατος είναι πολλά υποσχόμενη [127].

Η έγκριση των μικροφουσαλιδών για υπερηχογράφημα με ενισχυμένη αντίθεσης για τη διαγνωστική απεικόνιση όγκων του ήπατος σε παιδιά από την FDA στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2016 [26] και την EFSUMB αποτελεί ορόσημο [128].

## Κεφάλαιο 4

### Συζήτηση

#### 4.1 Το CEUS ως εξέταση επιλογής

Κάθε απεικονιστική εξέταση έχει ισχυρότερη ή ασθενέστερη θέση στην απεικονιστική διάγνωση και τεκμηρίωση σε διαφορετικά όργανα ή παθήσεις. Οι απεικονιστικές τεχνολογίες μπορούν να δράσουν συμπληρωματικά μέχρι την τελική διάγνωση. Ωστόσο, η EFSUMB στηρίζει ότι το CEUS φέρεται να ξεπερνάει το συμβατικό B-Mode και power Doppler US και να είναι ισάξιο, αν όχι καλύτερο, των CECT και CEMRI [129].

Το σώμα είναι 73% νερό, και συνεπώς ακουστικά ομοιογενές ενώ το αίμα και οι περιβάλλοντες ιστοί δεν έχουν παρόμοια ηχογένεια, οπότε δεν είναι εύκολο πάντα να διακρίνεται ο βαθμός ροής αίματος, η διάχυση ή η επαφή μεταξύ τους με τη χρήση συμβατικού υπερηχογραφήματος [130]. Οι Mehta, Lee, Taha, Avgerinos, Chaer το 2017 υποστηρίζουν ότι η απεικόνιση CEUS είναι διαγνωστικά ανώτερη από τη συμβατική υπερηχογραφική απεικόνιση στην ταυτοποίηση των ανωμαλιών του αγγείου και τη μέτρηση της νεοαγγείωσης για να εκτιμηθεί η ευπάθεια της πλάκας και η τελική μυϊκή αιμάτωση [131]. Παρομοίως, οι Rübenthaler, Reiser, και Clevert αναφέρουν ότι το CEUS επιβεβαιώνει τα ευρήματα του Doppler με χρώμα και υπερνικά τους περιορισμούς όπως αναπνευστικά ή καρδιακά ερεθίσματα, αργή ροή, ροή σε κρίσιμη στένωση, χωρίς aliasing, artifacts ή γωνιακή εξάρτηση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για σχεδόν όλα τα αιμοφόρα αγγεία του σώματος [132].

Σύμφωνα με μελέτη των Sawhney και Wilson του 2017 σε 197 ασθενείς, το CEUS φέρεται να είναι καλύτερη εξέταση σε σχέση με εξετάσεις υπερήχου και υπολογιστικής τομογραφίας χωρίς χρήση σκιαγραφικών ουσιών όσο αναφορά τον εντοπισμό και τον χαρακτηρισμό παθολογίας οργάνων στην κοιλιακή χώρα. Αυτή η ιδιότητα του CEUS είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια [133].

#### 4.1.1 CEUS και Καρωτίδα

Η απεικόνιση καρωτίδας με CEUS ξεπερνάει τους περιορισμούς της συμβατικής απεικόνισης με υπερήχους, με υψηλότερη ευαισθησία και χωρίς την καθυστέρηση ή την ακτινοβολία της αγγειογραφίας [134]. Μπορεί να διαφοροποιήσει την απόφραξη από τη στένωση, βελτιώνοντας την οριοθέτηση των ενδοαγγειακών ορίων σε δύσκολες περιπτώσεις και επιτρέπει την ανίχνευση προστενωτικών, ενδοστενωτικών και μεταστενωτικών τμημάτων [83],[132].

Το CEUS θα μπορούσε να λειτουργήσει συμπληρωματικά με την B-mode απεικόνιση για καλύτερη ανάδειξη της σύνθεσης και μορφολογίας της πλάκας, αφού το πρώτο, όπως αναφέραμε, επιτρέπει καλύτερη οριοθέτηση του αυλού και το δεύτερο είναι επιρρεπές σε θόρυβο και artifacts [135]. Σύμφωνα με μεγάλη μελέτη των Ventura, Silva και Can από το 2006 έως το 2012 πραγματοποιημένη σε 72 ασθενείς, το CEUS είναι σημαντικά πιο αποτελεσματικό από τον συμβατικό υπερηχογράφημα Doppler. Θα μπορούσε επίσης να αντικαταστήσει την υπολογιστική αξονική αγγειογραφία, εξέταση πιο ακριβή, επίφοβη για αλλεργικές αντιδράσεις και ακατάλληλη για νεφροπαθείς, για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ της απόφραξης και της ψευδοαπόφραξης της έσω καρωτιδικής [136].

Ανάμεσα στις διάφορες υπερηχογραφικές τεχνικές που αναπτύχθηκαν κυρίως από τρία κέντρα νευρουπερηχογραφίας της Γερμανίας, η bolus χορήγηση σκιαγραφικού σε συνδυασμό με την τεχνική απεικόνισης αρμονικών κυμάτων υπερήχου, αποτελεί την μέθοδο που έχει προσφέρει τα πιο έγκυρα και αξιόπιστα αποτελέσματα για την υπερηχογραφική απεικόνιση της αιμάτωσης του εγκεφάλου σε ασθενείς με καρωτιδική νόσο [83].

#### 4.1.2 CEUS και Σπλαχνική Κυκλοφορία

Σύμφωνα με τους Pfister και Kasprzak σε μελέτη τους για τη σημαντικότητα του CEUS στην αγγειοχειρουργική το 2014, ο χαρακτηρισμός των ενδοδιαφυγών με CEUS είναι συγκρίσιμος με αυτόν της CT απεικόνισης [137] και σύμφωνα με μελέτη των Lowe, Abbas και Rogers το 2017, το CEUS είναι πιο ευαίσθητο και ακριβές από το CTA σε περιπτώσεις επέκτασης σάκου και αν υπάρχει διαγνωστική αβεβαιότητα σχετικά με το υπερηχογράφημα duplex ή τη CTA [138]. Όσο αναφορά την ανίχνευση ενδοδιαφυγής σε ασθενείς με ενδοαγγειακό μόσχευμα αγγειακού stent, οι Lezzi, Basilico κ.ά. σε έρευνα τους συμπεραίνουν ότι το CEUS, με συνιστώμενη δόση μέσου αντίθεσης 2.4 ml, αποτελεί μία γρήγορη, αξιόπιστη, ελάχιστα επεμβατική εξέταση επιλογής και είναι ανώτερη από την έγχρωμη duplex απεικόνιση, η οποία φέρει χαμηλότερη ευαισθησία [139]. Ο συνδυασμός 3D αγγειογραφίας με CEUS, για την παρακολούθηση μετά από EVAR φέρεται να είναι ευνοϊκός συνδυασμός ως προς την συνολική έκθεση σε ακτινοβολία των ασθενών κατά την παραμονή τους στο νοσοκομείο, με το CEUS να μην υστερεί στη διαγνωστική πληροφορία σε σχέση με τον αγγειογράφο [140].

Αξίζει να αναφερθεί ότι το CEUS σε Intensive Care Unit (ICU) επιτρέπει την αξιόπιστη ανίχνευση των μετεγχειρητικών κοιλιακών επιπλοκών σε σύγκριση με το CECT [141] και είναι καλύτερη επιλογή από το συμβατικό υπερηχογράφημα για την ανίχνευση των τραυματισμών κοιλιακών οργάνων, ιδιαίτερα σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς ως προς τον αριθμό των ανιχνευόμενων βλαβών αλλά και την ποιότητα των ευρημάτων και τη σχέση με τα αγγεία [51],[142].

Άλλο πλεονέκτημα του CEUS είναι ότι ανιχνεύει νωρίτερα, με μεγαλύτερη εξειδίκευση και χωρίς να εκθέτει τους ασθενείς σε ιονίζουσα ακτινοβολία, τους κοιλιακούς καρκίνους. Οι Minami και Kudo σε μελέτη τους το 2015 υποστηρίζουν ότι το CEUS φέρεται να συμβάλλει περισσότερο στη θετική διάγνωση ασθενών με



HCC από ότι στη μεταθεραπευτική παρακολούθηση σε σύγκριση με την αξονική και μαγνητική τομογραφία [143].

Το CEUS με παράγοντες αντίθεσης δεύτερης γενιάς αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τον χαρακτηρισμό εστιακών αλλοιώσεων του ήπατος (FLL) και το 2011 η EFSUMB εξέδωσε νέες ενημερωμένες κατευθυντήριες γραμμές και συστάσεις για τη χρήση του στην κλινική πρακτική. Οι Sporea και Sirlì το 2014, τονίζουν ότι το CEUS είναι μία εξέταση χαμηλού κόστους και εύκολης προσβασιμότητας [25]. Έχει, επίσης, παρόμοιες επιδόσεις με την CT και την MRI με σκιαγραφικό για τον χαρακτηρισμό του FLL, καλύτερο συντελεστή κόστους-οφέλους, και υποστηρίζουν ότι είναι έτοιμο να χρησιμοποιηθεί στην καθημερινή πρακτική [144],[145].

Επιπλέον, σύμφωνα με τον Cantisani και την ερευνητική του ομάδα, το CEUS επιτρέπει την ανάδειξη της παρεγχυματικής μικροαγγείωσης, επιτρέποντας τη μελέτη και απεικόνιση των μορφών ενίσχυσης των αλλοιώσεων του ήπατος σε πραγματικό χρόνο και με συνεχή τρόπο σε όλες τις αγγειακές φάσεις, η οποία είναι παρόμοια με την υπολογισμένη τομογραφία (CT) και μαγνητικού συντονισμού με σκιαγραφικό. Υποστηρίζουν ότι το CEUS επιτρέπει την απεικόνιση περισσότερων μεταστάσεων με σημαντικά βελτιωμένη ευαισθησία και ειδικότητα σε σχέση με τον συμβατικό υπέρηχο και ότι θα πρέπει να είναι η εξέταση εκλογής για μετάσταση ήπατος όταν υπάρχει ένδειξη CT και MRI σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια [146].

Οι Wei, Xu και η ομάδα τους το 2017 με έρευνα τους σε 118 ασθενείς, συμπεραίνουν ότι το CEUS και το CECT αποτελούν δύο αποτελεσματικούς τρόπους απεικόνισης για τη διαφορική διάγνωση καλοήθων και κακοήθων νεφρικών μαζών (Small Renal Masses-SRM) και ότι το CEUS μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικό από το CECT για την αξιολόγηση των μικρών καλοήθων και κακοήθων νεφρικών μαζών (<4 cm) [147].

Τέλος, είναι σημαντικό κατά την επιλογή του CEUS ως εξέταση προτίμησης, το θέμα της ακτινοβολίας να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη, ιδιαίτερα όταν συζητείται ο πιθανός ρόλος της CT στεφανιογραφίας στον προσυμπτωματικό έλεγχο ατόμων υψηλού κινδύνου για Συστηματική Νόσο. Σύμφωνα με τους Stein, Hammon και τους ερευνητές τους, η ενεργή δόση της ακτινοβολίας είναι ισοδύναμη με 10 - 15 mSv στους άνδρες και 14 - 21,4 mSv στις γυναίκες, τιμές υψηλότερες της μέσης δόσης μιας διαγνωστικής κλασικής στεφανιογραφίας (5 - 11,4 mSv) και συγκρίσιμες με τις δόσεις του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου με θάλλιο ή τεχνήτιο (8 - 18 mSv) [148],[149].

#### 4.2 Το CEUS ως εξέταση προτίμησης Εξεταζόμενων

Το York Health Economics Consortium (YHEC) σε έρευνα που πραγματοποίησε το 2012 κατέγραψε τις εμπειρίες ασθενών για υπερηχογράφημα με παράγοντες αντίθεσης και την προτίμηση τους για διαφορετικούς τρόπους απεικόνισης. Αποκάλυψε ότι οι ασθενείς προτίμησαν την εξέταση CEUS σε σχέση με άλλες μεθόδους απεικόνισης λόγω αμεσότητας της εξέτασης, μικρότερης αναμονής και διάρκειας της εξέτασης. Καθοριστικός παράγοντας ήταν η αποφυγή σε έκθεση ακτινοβολίας [150].

Πρόσφατη έρευνα των Whitty και Filby του 2015 σημειώνει ότι ένας μέσος άνθρωπος που ανήκει σε μια υποομάδα γενικού πληθυσμού που χρήζει απεικονιστική εξέταση για χαρακτηρισμό εστιακών αλλοιώσεων του ήπατος στο Ηνωμένο Βασίλειο θα προτιμούσε υπερηχογράφημα με παράγοντες αντίθεσης από την καθιερωμένη αξονική ή μαγνητική τομογραφία λαμβάνοντας υπόψη τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, τους χρόνους αναμονής εξέτασης και πορισμάτων και την πιθανή υποβολή τους σε συμπληρωματική απεικονιστική σάρωση [151].

### 4.3 CEUS και Μελλοντικές Εφαρμογές

Η τεχνολογική εξέλιξη οι πρόσφατες ανακαλύψεις έχουν ανοίξει ισχυρές αναδυόμενες εφαρμογές για τους Ενισχυτές Ηχογένειας.

Στην παράδοση φαρμάκων ή γονιδίων, το CEUS επιτυγχάνεται ρήξη μικροφουσαλίδων, μετά από ειδική συχνότητα και εστίαση της δέσμης υπερήχων, που περιέχουν φάρμακα με δυνατότητα ελευθέρωσης περιεχόμενου σε συγκεκριμένο όργανο ή βλάβη χωρίς να βλάπτονται τα υπόλοιπα όργανα από την φαρμακευτική επίδραση.

Συγκεκριμένα, στην ογκολογία, η άμεση απελευθέρωση χημειοθεραπευτικού φαρμάκου στο εσωτερικό του καρκίνου δεν επιβαρύνει τον υπόλοιπο οργανισμό από τη σοβαρή επίδραση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων [152]. Στο καρδιοαγγειακό σύστημα υπάρχει σκεύασμα, σε ερευνητικό επίπεδο που μπορεί να απελευθερώνει το περιεχόμενο των μικροφουσαλίδων στο μυοκάρδιο προκαλώντας αγγειοδιαστολή, εφαρμογή πολύ σημαντική για την αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου [153]. Στη θρομβόλυση, η απελευθέρωση θρομβολυτικού φαρμάκου στο φλεβικό σύστημα μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο και ιδιαίτερα στην μετεγχειρητική φάση όπου η φλεβοθρόμβωση είναι συχνή επιπλοκή, δρα τοπικά επιταχύνοντας την λύση του θρόμβου χωρίς το θρομβολυτικό αποτέλεσμα να επεκτείνεται σε ολόκληρο τον οργανισμό με τις γνωστές αιμορραγικές συνέπειες [154],[155].

Η μεταφορά γενετικού υλικού με παράγοντες αντίθεσης έχει επίσης προταθεί και έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής και πιο συγκεκριμένη από τους υκούς φορείς για την παροχή του συμπληρωματικού DNA (complementary DNA-cDNA) [156]. Η ανίχνευση λεμφαδένων Sentinel (SLN) με CEUS έχει εισαχθεί σε μερικές πειραματικές μελέτες και έχει αποδειχθεί τεχνικά ασφαλής [157],[158].

Τέλος, η πιθανή χρήση της μοριακής απεικόνισης με βάση την CEUS στην αθηροσκλήρωση και στη μεταισχαιμική φλεγμονή έχει διερευνηθεί και είναι αναμφισβήτητα μια σημαντική τάση ανάπτυξης [159],[160],[161],[162].

### 4.4 Συμπεράσματα

Ο στόχος της παρούσας εργασίας είναι να προσδιοριστεί η πραγματική αξία και θέση των σκιαγραφικών υπερήχων στην ιατρική πράξη.

Με βάση τη σχετική βιβλιογραφία, για το μέλλον προβλέπεται η εγκατάσταση των σκιαγραφικών υπερήχων στην απεικονιστική διερεύνηση λόγω του μεγάλου εύρους

των κλινικών τους εφαρμογών, των διακριτών προτερημάτων τους και της δυνατότητας εξέλιξης που προσφέρουν.

Οι ερευνητές καλούνται να μελετήσουν περαιτέρω *in vivo* απ' ό,τι *in vitro* τις ανεπιθύμητες βιολογικές επιδράσεις των μικροφουσαλιδών στον ανθρώπινο οργανισμό και να ενισχύσουν την υπάρχουσα βιβλιογραφία με την άποψη, τους φόβους και την προτίμηση της Ιατρικής και μη, παγκόσμιας και ελληνικής κοινότητας γύρω από τα σκιαγραφικά στην αγγειακή απεικόνιση, και ο ιατρικό κόσμο να εκπαιδευτεί και καταρτιστεί άρτια [163].

Στόχος αυτών, και συνάμα επιθυμία, είναι να προαχθεί η χρήση τους και να επιτευχθεί η ολοκληρωτική αποδοχή τους στην καθημερινή κλινική πράξη.

## Κεφάλαιο 5

### Σύνοψη Διατριβής

Στις μέρες μας, οι παράγοντες αντίθεσης υπερήχου χρησιμοποιούνται διεθνώς και ευρέως στην αγγειακή απεικόνιση και το φάσμα των εφαρμογών τους είναι συνεχώς αυξανόμενο. Στην Ελλάδα τα τελευταία 15 χρόνια η υπερηχογραφία με σκιαγραφικά μέσα εφαρμόζεται με αυξανόμενη συχνότητα στην ακτινολογική απεικόνιση [164]. Προβλέπεται ότι θα ανοίξουν νέες εφαρμογές στο μέλλον και η θέση τους θα εδραιωθεί. Ωστόσο, υπάρχει ανάγκη αύξησης της ευαισθητοποίησης του κοινού σχετικά με τα πλεονεκτήματα του CEUS και τις πολλές εφαρμογές του. Η εκπαίδευση της ιατρικής κοινότητας και των ασθενών ως προς τα κλινικά σενάρια καταλληλότητας είναι αναγκαία, και τα ιδρύματα και τα άτομα που ασκούν αγγειακή πρόσβαση θα πρέπει να επενδύσουν σε πόρους και εκπαίδευση για να χρησιμοποιούν την καθοδήγηση υπερήχων για αγγειακή απεικόνιση.

Συνεπώς, στο ερώτημα εάν η χρήση σκιαγραφικών στον αγγειακό υπέρηχο είναι η επόμενη σημαντική εξέταση εκλογής ή μία ερευνητική μέθοδος, η απάντηση είναι ότι η χρήση σκιαγραφικών στον αγγειακό υπέρηχο είναι, και οφείλει να είναι, η εξέταση εκλογής.

## Βιβλιογραφία

- [1] Στριγγάρης Κ., Γουλιάμος Α., Ομάδα Εργασίας της Ελληνικής Ακτινολογικής Εταιρείας. “Διαγνωστικά και Θεραπευτικά Πρωτόκολλα στην Ακτινολογία”, *Ελληνική Ακτινολογική Εταιρεία*, Α' Έκδοση., Αθήνα 2011.
- [2] **Prioreschi P.** “A History of Medicine: Primitive and Ancient Medicine”. *Edwin Mellen Press.*, 1991.
- [3] Λυμπερόπουλος Κ., Παππάς Π., Κωτούλας Γ., Κόκκινος Δ. “Ενδείξεις χρήσης σκιαγραφικών ουσιών σε ακτινολογικές εξετάσεις”, *ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ.*, Αθήνα 2012.
- [4] **Tsiompanou E., S.G. Marketos.** “Hippocrates: timeless still”, *J R Soc Med.* 2013 Jul; 106(7): 288–292.
- [5] **Phillips E.D.** “Aspects of Greek Medicine”, *The Charles Press Publishers*, 1987.
- [6] **Jackson R.** “Doctors and Diseases in the Roman Empire”, *University of Oklahoma Press*, 1998.
- [7] **Garcia-Ballester L.** “Practical Medicine from Salerno to the Black Death”, *Cambridge University Press.*, 1993.
- [8] **O'Malley C.D.** “Andreas Vesalius of Brussels (1514-1564)”, *Norman Publishing.*, 1997.
- [9] **Gregory A., Turney J.** “Harvey’s Heart: The Discovery of Blood Circulation”, *Totem Books*, 2001.
- [10] **Artemis N., Maletic-Apostolidis J., Fisher C.M.** “Occlusion of the internal carotid artery”, *Arch Neur.*, 1951; 65:346-377.
- [11] **Kubik C.S., Adams R.D.** “Occlusion of the basilar artery: a clinical and pathological study”, *Brain.*, 1945;69: 73-121.
- [12] “Οι παθήσεις των αγγείων”, *Angiology.* [cited 2017Jul]. Available from: <http://www.angiology.gr/oi-pathisis-ton-aggeion/> .
- [13] **Τρεμπέλας Π.** “Παλαιά Διαθήκη”, *Σωτήρ* Αθήναι., 1972.
- [14] **Γιαννάτος Θ.** “Μεταμορφώσεις του Οβιδίου. Ηχώ και Νάρκισσος”, *Εκδόσεις Δίφρος*, Αθήνα, 1996:67–74.
- [15] **Χρυσός Δ., Δουλαπτής Κ., Κατσαρός Α., Ταπανλής Ε., Αντωνάτος Π.** “ Από τη μυθική Ηχώ στην ηχοκαρδιογραφία”, *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ.*,2008, 25(5):648-650, 2008.
- [16] **Pai-Dhungat J.V, Parikh F.** “Lazzaro Spallanzani (1729-1799)”. *Journal of the association of physicians of India.*, 2015Mar;63:40.
- [17] **Kaproth-Joslin K.A., Refky N., Dogra V.S.** “The History of US: From Bats and Boats to the Bedside and Beyond”, *RadioGraphics.*, 2015; 35:960–970.

- [18] **Shampo M.A., Kyle R.A.** “Karl Theodore Dussik--pioneer in ultrasound”, *Mayo Clin Proc.*, 1995 Dec;70(12):1136.
- [19] **Franklin D.L., Schlegel W.A., Rushner R.F.** “Blood flow measured by Doppler frequency shift of back-scattered ultrasound”, *Science.*,1961;134:564-5652.
- [20] **Αρτέμης Ν., Μάλετις Αποστολίδη Γ.** “Ιστορική εξέλιξη στην διάγνωση και θεραπεία του αγγειακού εγκεφαλικού “, *Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία.*, 21:4,2012,5.10.
- [21] **Woo J.** “A Short History of Obstetrics and Gynecology”, *American Journal of Obstetrics and Gynecology.*, 1961;81(4):824- 924.
- [22] “The History of Sonography”, Hellenic Society for ultrasound in Medicine and Biology. *SDMS.* [http://www.hsumb.gr/gr/the\\_history\\_of\\_sonography.asp](http://www.hsumb.gr/gr/the_history_of_sonography.asp), 2006. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=sVa7PJm2okk>
- [23] **Moschouris H., Papadatou A., Nikas G.** “Introduction to the basic principles and clinical applications of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS)”, *Scientific Chronicles.*, 2014;19(2): 100-111.
- [24] **Cachard C, Basset O.** “ULTRASOUND CONTRAST AGENTS”, *Physics for Medical Imaging Applications.*, pp 137-150.
- [25] **Claudon M., Dietrich C. F. et al.** “Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver – Update 2012 A WFUMB-EFSUMB Initiative in Cooperation With Representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS”, *Ultraschall in Med.*, 2013; 34: 11–29.
- [26] **Seitz K., Strobel D., Milestone A.** “Approval of CEUS for Diagnostic Liver Imaging in Adults and Children in the USA” *Ultraschall Med.*, 2016 Jun;37(3):229-32.
- [27] **Ορφανουδάκης Σ., Μαριάς Κ.** “Σημειώσεις ΙΙΙ:Βασικές αρχές υπέρηχων», Πανεπιστήμιο Κρήτης, Τμήμα Επιστήμης Υπολογιστών, Σεπτέμβριος 2003-Φεβρουάριος 2004.
- [28] **Atkinson P., Woodcock J.P.** “Doppler Ultrasound and its Use for Clinical Measurement”, *Academic Press.*, London 1982.
- [29] **Blomley M.J.K., Cooke, J.C., et al.** “Microbubble contrast agents: a new era in ultrasound”, *BMJ.*, 2001, 322(7296), 1222–1225.
- [30] **Karstrup S., Juul N.P.** “Contrast media in ultrasonography”, *Ugeskr Laeger.*, 1999 May 17;161(20):2938-43.
- [32] **Calliada F.** “Ultrasound Contrast Agents: Basic Principles ”, *Eur J Radiol.*, 1998May;27 Suppl 2:S157-60.
- [33] **International Contrast Ultrasound Society.** “CEUS around the world: where, which agents and how they're used”, *International Contrast Ultrasound Society website.*, [http://www.icus-society.org/attachments/article/103/ICUS\\_CEUS\\_Use\\_Around\\_the\\_World.pdf](http://www.icus-society.org/attachments/article/103/ICUS_CEUS_Use_Around_the_World.pdf), Accessed November 15, 2014.
- [34] “Παράγοντες ηχοαντίθεσης”, Γαληνός. [cited 2017Jul]. Available from: <http://www.galinos.gr/web/drugs/main/atccodes/V08D>
- [35] **Schinkel A.F. L.** “Contrast-enhanced ultrasound: clinical applications in patients with atherosclerosis”, *Int J Cardiovasc Imaging.*, 2016; 32: 35–48.

- [36] **Lindner J.R.** "Microbubbles in medical imaging: current applications and future directions". *Nat Rev Drug Discov.*, 2004 Jun;3(6):527-32.
- [37] **McCulloch M., Gresser C., Moos S. et al.** "Ultrasound contrast physics: A series on contrast echocardiography, article 3", *J Am Soc Echocardiogr.*, 2000 Oct;13(10):959-67.
- [38] **Klibanov A.L.** "Targeted delivery of gas-filled microspheres, contrast agents for ultrasound imaging". *Adv Drug Deliv Rev.* 37: 139–157.
- [39] **Lindner, J.R., Klibanov A.L.** Ley, K. "Targeting inflammation, In: Biomedical aspects of drug targeting", Kluwer, Boston., 2002; pp. 149–172.
- [40] **Kaspara M., Partovib S., et al.** "Assessment of microcirculation by contrast-enhanced ultrasound: a new approach in vascular medicine", *Swiss Med Wkly.*, 2015;145:w14047.
- [41] **Burns P.N., Becher H.** "Contrast Agents for Echocardiography: Principles and Instrumentation. Handbook of Contrast Echocardiography", *Springer Berlin Heidelberg.*, 2000, 1-44.
- [42] **Grayburn P.A.** "Current and future contrast agents", *Echocardiography.*,2002; 19(3): 259-65.
- [43] "Benefits of CEUS", *International Contrast Ultrasound Society* [Internet]. Available from: <http://icus-society.org/about-ceus/benefits-of-ceus> .
- [44] **Villalobos E.R., Prada G. F.** "Ultrasound with intravenous contrast (CEUS). Advantages and disadvantages", *ESR.*, ECR 2012 / C-0260.
- [45] **Weskott, H.P.** "Emerging roles for contrast-enhanced ultrasound", *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2008;40 (1):51-71.
- [46] "Οικονομία και Υπερηχογραφία", Άρθρα / Στον Ελληνικό τύπο , 29/04/2011. available from: [http://www.echomed.gr/show\\_post.asp?id=14](http://www.echomed.gr/show_post.asp?id=14)
- [47] **Παπαντωνίου Ν., Βαγιανός Κ.** "Καινοτομίες που αλλάζουν τη θέση της υπερηχογραφίας στις ιατρικές ειδικότητες", Άρθρα στον Ελληνικό τύπο, Ιατρικός Τύπος, 05/07/2011.
- [48] **Romanini L, Passamont M. et al.** "Economic assessment of contrast-enhanced ultrasonography for evaluation of focal liver lesions: a multicentre Italian experience", *European Radiology Supplements*, 2007;17(6):99–106
- [49] **Hoppmann R.A., Rao V.V. et al.** "An integrated ultrasound curriculum (iUSE) for medical students: 4-year experience", *Crit Ultrasound J.* 2011; 3:1Ð12.
- [50] **Menichini G., Sessa B., Trinci M., et al.** "Accuracy of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the identification and characterization of traumatic solid organ lesions in children: a retrospective comparison with baseline US and CE-MDCT", *Radiol Med.*, 2015; 120: 989–1001.
- [51] **Sessa B., Trinci M., Ianniello S., et al.** "Blunt abdominal trauma: role of contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the detection and staging of abdominal traumatic lesions compared to US and CE-MDCT", *Radiol Med.*,2015; 120: 180–9.
- [52] **Pfister K, Kasprzak P.M., Apfelbeck H., et al.** "The significance of contrast-enhanced ultrasound in vascular surgery" *Zentralbl Chir.*, 2014 Oct;139(5):518-24.

- [53] **Minami Y., Kudo M. et al.** “Imaging Modalities for Assessment of Treatment Response to Nonsurgical Hepatocellular Carcinoma Therapy: Contrast-Enhanced US, CT, and MRI”, *Liver Cancer.* , 2015 Mar;4(2):106-14.
- [54] **Klibanov A.L.** "Ligand-carrying gas-filled microbubbles: ultrasound contrast agents for targeted molecular imaging". *Bioconjug Chem.*, 2005 Jan-Feb;16(1):9-17.
- [55] **Yanagisawa K., Moriyasu F. et al.** “Phagocytosis of ultrasound contrast agent microbubbles by Kupffer cells, *Ultrasound in Medicine & Biology.*, February 2007;33: (2) 318-325.
- [56] “Ultrasound Contrast Agents: Recent Safety Studies, Quality Assurance Documents & Consensus Documents”, *ICUS.*, March 27, 2009.
- [57] **EFSUMB study group et al.** “Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS)-2008”, *Ultraschall in Med.*, 2008;29:28-44.
- [58] **Nanda N.C., Carstensen E.L., et al** “Echo-enhancing agents: safety”, *Advances in echo imaging using contrast enhancers.*, 1997;115–131.
- [59] **Huang D. Y., Yusuf G.T., et al.** “Contrast-enhanced US–guided Interventions: Improving Success Rate and Avoiding Complications Using US Contrast Agents” *RadioGraphics.*, 2017; 37:652–664.
- [60] **Abdelmoneim S.S., Bernier M., Scott C.G., et al.** “Safety of contrast agent use during stress echocardiography in patients with elevated right ventricular systolic pressure: a cohort study”, *Circ Cardiovasc Imaging.*, 2010;3:240–8.
- [61] **Wei K., Mulvagh S.L., Carson L., et al.** “The safety of deFinity and Optison for ultrasound image enhancement: a retrospective analysis of 78,383 administered contrast doses”. *J Am Soc Echocardiogr.*, 2008;21:1202–6.
- [62] **Putrino A., Platts D.G.** “Contrast echocardiography in acutely unwell patients”, *J Am Soc Echocardiogr.*, 2015;28:844.
- [63] U.S. Food and Drug Administration. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. Information for Healthcare Professionals: Micro-bubble Contrast Agents (marketed as Definity (Perflutren Lipid Microsphere) Injectable Suspension and Optison (Perflutren Protein-Type A Microspheres for Injection). 2008. Update FDA alert.
- [64] Ελληνική Δημοκρατία,-Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, (2017), “Προτυποποίηση Εντύπων Ενιαίας Λειτουργίας των Νοσοκομείων”. Ανασύρθηκε από : <http://www.moh.gov.gr/articles/newspaper/protypa/266-protypopoihsh-entypwn-eniaias-leitoyrgias-twn-nosokomeiwn?fdl=375> .
- [65] **Thomsen H. et al.**, “ESUR Guidelines, 9.0 Contrast Media Guidelines”, *ESUR.*, 20 Apr 2016. Available from: <http://www.esur.org/esur-guidelines/contrast-media-70/>
- [66] **Thomsen H.S., Webb J.** “The Lalli and Weber effects and the incidence of acute non-renal adverse reactions to contrast media”, *Acta Radiologica.*, 2012; 53: 953 –954.
- [67] **Haar G.** “Safety and bio-effects of ultrasound contrast agents”, *Med Biol Eng Comput.*, 2009, 2009 Aug;47(8):893-900.
- [68] **Jakobsen J.A., Oyen R., Thomsen H.S, et al.** “Safety of ultrasound contrast agents European Radiology”, *Eur Radiol.*, 2005 May;15(5):941-5.

- [69] **Μαδμελή Μ.** “Σκιαγραφικά υλικά – Εναλλακτικά μέσα για νεφροπαθείς – Εναλλακτική απεικόνιση για νεφροπαθείς – Αγγειογραφία CO<sub>2</sub>”.
- [70] **Miller D.L.** “WFUMB safety symposium on echo-contrast agents: In vitro bioeffects”, *Ultrasound in Med. & Biol.*, 2007;33:(2)197-204.
- [71] **Cook J.V., Kyriou J.** “Radiation from CT and perfusion scanning in pregnancy”, *BMJ*, 2005;331 .
- [72] **Αλειφερόπουλος Δ.** "Ακτινογραφική απεικόνιση", Εκδόσεις Βήτα, 2000.
- [73] **Cademartiri F., et al.** “Usefulness of 64-slice multislice CT coronary angiography to assess in-stent restenosis”, *J Am Coll Cardiol.*, 2007;49:2204-10.
- [74] **Riambau V., Guerrero F.** “Abdominal Aortic Aneurysm and Renovascular Disease”, *Rev Esp Cardiol.*, 2007;60:639-54 - Vol. 60 Num.06.
- [75] **Δανιάς Π, Καράτζης Ε.** “Μαγνητική τομογραφία καρδιάς”, *Ιατρικά Ανάλεκτα.*, Τόμος Γ' ,Τεύχος 1, Έτος 2009, , Τριμηνιαία έκδοση των ΥΓΕΙΑ, ΜΗΤΕΡΑ, ΛΗΤΩ του Ομίλου ΥΓΕΙΑ.
- [76] **Karimi M. M.** “Detection and Quantification of Coronary Atherosclerotic Plaque Using Different Imaging Modalities”, *American Journal of Biomedical Engineering.*, 2012;2(2):1-6.
- [77] **Καρατόπης Α., Κανδαράκης Ι.** “Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού” *Πανεπιστημιακές εκδόσεις Αράκυνθος.*, 2007.
- [78] **Marinelli N.** “Digital Subtraction Angiography, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health” Department of Radiology.
- [79] **Μιχαλάκου Μ.** “ Η ακτινοβολία στη ζωή μας -Επιδράσεις στα παιδιά”, *Medilife*. Φθινόπωρο - Χειμώνας 2009 - Τεύχος 12 ,σελ 110.
- [80] “Φυλλάδιο Πληροφοριών Ασθενών Ακτινοβολία και Ιατρική Απεικόνιση”, *The State of Queensland (Queensland Health)*, 06/2010 - V1.0 2010.
- [81] **Karogiannis N., Senior R.** “Contrast echocardiography for detection of myocardial perfusion abnormalities : A clinical perspective”, *Herz.*, 2017 May;42(3):287-294.
- [82] **Wendl CM., Eiglsperger J.** «Evaluating post-interventional occlusion grades of cerebral aneurysms with transcranial contrast-enhanced ultrasound (CEUS) using a matrix probe”, *Ultraschall Med.*, 2015 Apr;36(2):168-73.
- [83] **Κρόγιας Χ., Κερασνούδης Α.** “Η αντίχνευση μικροεμβολικών σημάτων και η υπερηχογραφία αιμάτωσης του εγκεφαλικού παρεγχύματος στη συμπτωματική καρωτιδική νόσο”, *Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία, Νευρολογία.*, 21: 4-2012, 36-46.
- [84] **Piscaglia F., Nolsoe C., Dietrich CF., Cosgrove DO., Gilja OH., et al.** “The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications”, *Ultraschall Med.*, 2012;33:33–59.
- [85] **Clevert DA., Sommer WH., Zengel P., et al.** “Imaging of carotid arterial diseases with contrast-enhanced ultrasound (CEUS)”, *Eur J Radiol.*, 2011;80:68–76.
- [86] **Rafailidis V., Pitoulis G., Kouskouras K., Rafailidis D.** “Contrast-enhanced ultrasonography of the carotids”, *Ultrasonography.*, 2015;34:312–323.
- [87] **Lu CJ., Sun Y., Jeng JS., Huang KM., et al.** “Imaging in the diagnosis and follow-up evaluation of vertebral artery dissection”. *J Ultrasound Med.*, 2000;19:263–270.



- [88] **Schellinger PD., Schwab S., Krieger D., Fiebich JB., Steiner T., et al.** “Masking of vertebral artery dissection by severe trauma to the cervical spine”, *Spine.* , 2001;26:314–319.
- [89] **Staub D, Partovi S, Imfeld S, Uthoff H, et al** “Applications of contrast-enhanced ultrasound imaging in vascular medicine”, *Vasa.*,2013 Jan;42(1):17-31.
- [90] **Li J., Mi D., Pu Y., Zou X., Pan Y., et al.** “Comparison of carotid atherosclerotic plaque characteristics between patients with first-time and recurrent acute ischaemic stroke using B-mode ultrasound” *Neurol Res.*,2015;37:809–813.
- [91] **Martinez-Sanchez P., Alexandrov AV.** “Ultrasonography of carotid plaque for the prevention of stroke”, *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 2013;11:1425–1440.
- [92] **Lopez-Quinones M., Bargallo X., Blasco J., Real MI., et al.** “Iatrogenic carotid-jugular arteriovenous fistula: color Doppler sonographic findings and treatment with covered stent”, *J Clin Ultrasound.*, 2006;34:301–305.
- [93] **Clevert DA., Kubisch C., Weckbach S., et al.** “B-flow and color Doppler sonography findings in iatrogenic carotid-jugular arteriovenous fistula”, *Clin Hemorheol Microcirc.*, 2010;44:19–25.
- [94] **Ezri T., Szmuk P., Cohen Y., Simon D, et al.** “Carotid artery-internal jugular vein fistula: a complication of internal jugular vein catheterization”, *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2001;15:231–232.
- [95] **Clevert DA., Kubisch C., Meimarakis G., Zengel P., Reiser M.** “Improved visualization of carotid-jugular arteriovenous fistula by contrast-enhanced ultrasound”, *Ultraschall Med.*, 2010;31:610–612.
- [96] **Shalhoub D.R.J. Owen , Gauthier T., Monaco C. et al.** "The use of Contrast Enhanced Ultrasound in Carotid Arterial Disease”, *Eur J Vasc Endovasc Surg.* , 2010;39:381-387.
- [97] **Giannoni MF., Vicenzini E., Citone M., Ricciardi MC., et al.** “Contrast carotid ultrasound for the detection of unstable plaques with neoangiogenesis: a pilot study”, *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, 2009;37:722–727.
- [98] **Coli S., Magnoni M., Sangiorgi G., Marrocco-Trischitta MM., et al.** “Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity”, *J Am Coll Cardiol.*, 2008;52:223–230.
- [99] **Xiong L., Deng YB., Zhu Y., et al.** “Correlation of carotid plaque neovascularization detected by using contrast-enhanced US with clinical symptoms”, *Radiology.*, 2009;251:583–589.
- [100] **Cokkinos D., Antypa E. et al.** “Contrast-enhanced ultrasound performed under urgent conditions. Indications, review of the technique, clinical examples and limitations, , Insights Imaging”, *Insights Imaging.*, 2013 Apr; 4(2): 185–198.
- [101] **Catalano O., Lobianco R., Cusati B., Siani A.** “Contrast-enhanced sonography for diagnosis of ruptured abdominal aortic aneurysm”, *AJR Am J Roentgenol.*, 2005;184:423–427.
- [102] **Millen A., Canavati R., Harrison G, et al.** “Defining a role for contrast-enhanced ultrasound in endovascular aneurysm repair surveillance”, *J Vasc Surg.*, 2013 Jul;58(1):18-23.

- [103] **Cury M.H., Cury M.V., et al.** “Advantages of contrast-enhanced ultrasonography over computed tomography for the detection of persistent type II endoleak after embolization: A case report”, *J Clin Ultrasound*. 2016 Oct;44(8):522-6.
- [104] **Cantisani V., Grazhdani H., Clevert D.A., Iezzi R., et al.** “EVAR: benefits of CEUS for monitoring stent-graft status”, *Eur J Radiol.*, 2015;84:1658–166.
- [105] **Clevert D.A., Horng A., Kopp R., Schick K., et al.** “Imaging of endoleaks after endovascular aneurysm repair (EVAR) with contrast-enhanced ultrasound (CEUS)”, *Radiologe.*, 2009;49:1033–1039.
- [106] **Rübenthaler J., Reiser M.**, “Diagnostic vascular ultrasonography with the help of color Doppler and contrast-enhanced ultrasonography”, *Ultrasonography.*, 2016 Oct; 35(4): 289–301.
- [107] **Pagliariccio G., Catalini R., Gianomassi L., Angelini A.** “Management of pseudoaneurysm of the leg: is Color Doppler US enough?”, *J Ultrasound.*, 2010;13:61–65.
- [108] **Ezri T., Szmuk P., Cohen Y., et al.** “Carotid artery-internal jugular vein fistula: a complication of internal jugular vein catheterization”. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2001;15:231–232.
- [109] **Dong Y., Wang W.P. et al.** “Application of imaging fusion combining contrast-enhanced ultrasound and magnetic resonance imaging in detection of hepatic cellular carcinomas undetectable by conventional ultrasound”, *J Gastroenterol Hepatol.*, 2016 Apr;31(4):822-8.
- [110] **Jang H.J., Yu H., Kimn T.K.** “Contrast-enhanced ultrasound in the detection and characterization of liver tumors”, *Cancer Imaging.*, 2009; 9(1): 96–103.
- [111] **Luo Y., Fan YT., Lu Q., et al.** “CEUS: a new imaging approach for postoperative vascular complications after right-lobe LDLT”, *World J. Gastroenterol*, 2009 Aug 7;15(29):3670-5.
- [112] **Clevert D.A.** “Contrast-enhanced ultrasound versus CT and operative findings in evaluation of renal vein aneurysm with AV fistula”, *Clin Hemorheol Microcirc.*, 2008;39(1-4):147-54.
- [113] **Xu M., Xie X.Y., Liu G.J., Xu H.X.**, “The application value of contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of pancreatic solid-cystic lesions”, *Eur J Radiol.*, 2012 Jul;81(7):1432-7.
- [114] Ελληνική Ακτινολογία, Τόμος 44, Τεύχος 2, 2013, ΤΡΙΜΗΝΗ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
- [115] **Valentino M., Bertolotto M., Derchi L., et al.** “Role of contrast enhanced ultrasound in acute scrotal diseases”, *Eur Radiol.*, 2011;21(9):1831–1840.
- [116] **Herbener T.E.** “Ultrasound in the assessment of the acute scrotum”, *J Clin Ultrasound.*, 1996;24:405–421.
- [117] **Frauscher F., et al.** “Ultrasound contrast agents and prostate cancer”, *Radiologe.*, 2005; 45: 544-551.
- [118] **Tjerk E.B Goossen., J.M.C.H de la Rosette, Hulsbergen-van de Kaa C.A. et al.** “The Value of Dynamic Contrast Enhanced Power Doppler Ultrasound Imaging in the Localization of Prostate Cancer”, *European urology, ISSN.*, 2003;43(2): 124–131.

- [119] **Aschwanden M., Partovi S., Jacobi B., Fergus N., et al.** “Assessing the end-organ in peripheral arterial occlusive disease-from contrast-enhanced ultrasound to blood-oxygen-level-dependent, MR imaging”, *Cardiovasc Diagn Ther.*, 2014;4(2):165–72.
- [120] **Staub D., Partovi S., Imfeld S., Uthoff H., et al.** “Novel applications of contrast-enhanced ultrasound imaging in vascular medicine”, *Vasa.*, 2013 Jan;42(1):17-31.
- [121] **Leng X., Huang G., et al.** “Regional Contrast-Enhanced Ultrasonography (CEUS) Characteristics of Breast Cancer and Correlation with Microvessel Density (MVD)”, *Med Sci Monit.*, 2017 Jul 14;23:3428-3436.
- [122] **Ripollés T., Martínez-Pérez M.J., et al.** “Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in Crohn’s disease: technique, image interpretation and clinical applications”, *Insights Imaging.*, 2011 Dec; 2(6): 639–652.
- [123] **Saracco A., Aspelin P., Leifland K.** “Bolus compared with continuous infusion of microbubble contrast agent using real-time contrast harmonic imaging ultrasound in breast tumors”, *Acta Radiol.*, 2009 Oct;50(8):854-9.
- [124] **Yu-Rong Hong, Cao-Xin Yan, Guo-Qaing Mo, et al.** “Conventional US, elastography, and contrast enhanced US features of papillary thyroid microcarcinoma predict central compartment lymph node metastases”, *Sci Rep.*, 2015 Jan 13;5:7748.
- [125] **Yan Zhang, Yu-kun Luo, Ming-bo Zhang.** “Diagnostic Accuracy of Contrast-Enhanced Ultrasound Enhancement Patterns for Thyroid Nodules”, *Med Sci Monit.*, 2016; 22: 4755–4764.
- [126] **Coleman Jamie L., Navid F.** “Safety of Ultrasound Contrast Agents in the Pediatric Oncologic Population: A Single-Institution Experience”, *AJR Am J Roentgenol.*, 2014 May; 202(5): 966–970.
- [127] **Laugesen N.G et al.** “Clinical Applications of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Pediatric Work-Up of Focal Liver Lesions and Blunt Abdominal Trauma: A Systematic Review”, *Ultrasound International Open.*, 2017 Feb; 3(1): E2–E7.
- [128] **Sidhu PS, Cantisani V, Deganello A. et al.** “Role of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Paediatric Practice: An EFSUMB Position Statement”, *Ultraschall Med.*, 2017 Jan;38(1):33-43.
- [129] **EFSUMB Study Group et al.** “Guidelines for the Use of Contrast Agents in Ultrasound”, *Ultraschall in Med* 2004; 25: 249 – 256.
- [130] **Lindner J.R.** "Microbubbles in medical imaging: current applications and future directions", *Nat Rev Drug Discov.*, 2004;3:527–32.
- [131] **Mehta K.S. et al.** “Vascular Applications of Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging”, *J Vasc Surg.*, 2017;66 (1), 266-274.
- [132] **Clevert DA., Horng A., Jung EM., et al.** “Contrast-enhanced ultrasound versus conventional ultrasound and MS-CT in the diagnosis of abdominal aortic dissection”, *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009;43:129–139.
- [133] **Sawhney S., Wilson S.** “Can Ultrasound With Contrast Enhancement Replace Nonenhanced Computed Tomography Scans in Patients With Contraindication to Computed Tomography Contrast Agents?”, *Ultrasound Q.*, 2017Jun;33(2):125-132.

- [134] **Piscaglia F., Bolondi L.** “The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations”, *Ultrasound Med Biol.*, 2006;32(9):1369–1375.
- [135] **Akkus Z., Carvalho D.D.** “Fully automated carotid plaque segmentation in combined contrast-enhanced and B-mode ultrasound ”135, *Ultrasound Med Biol.*, 2015 Feb;41(2):517–31.
- [136] **Pinto Ventura C.A., Erasmo Simão da Silva,Can.** “Contrast-enhanced ultrasound with second-generation contrast agents replace computed tomography angiography for distinguishing between occlusion and pseudo-occlusion of the internal carotid artery?”, *Clinics (Sao Paulo).*, 2015 Jan; 70(1): 1–6.
- [137] **Pfister K., Kasprzak P.M., Apfelbeck H., et al.** “The significance of contrast-enhanced ultrasound in vascular surgery”, *Zentralbl Chir.*, 2014 Oct;139(5):518-24.
- [138] **Lowe C., Abbas A., Rogers S. et al.** “Three-dimensional contrast-enhanced ultrasound improves endoleak detection and classification after endovascular aneurysm repair”, *JVS.*, 2017 May;65(5):1453-1459.
- [139] **Iezzi R., Basilico R., MD, Giancristofaro D., Pascali D., et al.** “Contrast-enhanced ultrasound versus color duplex ultrasound imaging in the follow-up of patients after endovascular abdominal aortic aneurysm repair”, *JVS.*, 2009;49:552–560.
- [140] **Hertault A., Maurel B., Pontana F., Martin-Gonzalez T., Spear R., et al.** “Benefits of Completion 3D Angiography Associated with Contrast Enhanced Ultrasound to Assess Technical Success after EVAR”, *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, 2015 May;49(5):541-8.
- [141] **Georgieva M., Beyer L., Goeze I., et al** “Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in an interdisciplinary intensive care unit (ICU): Diagnostic efficacy in the assessment of post-operative complications compared to contrast-enhanced computed tomography (CECT): First results”, *Clin Hemorheol Microcirc.*, 2017 May 19.
- [142] **Lv F., Tang J., Ning Y., Zhou X., et al.** “Effectiveness of contrast-enhanced ultrasound in the classification and emergency management of abdominal trauma”, *Eur Radiol* 2014; 24: 2640–8.
- [143] **Minami Y., Kudo M.** “Imaging Modalities for Assessment of Treatment Response to Nonsurgical Hepatocellular Carcinoma Therapy: Contrast-Enhanced US, CT, and MRI”, *Liver Cancer.*, 2015 Mar; 4(2): 106–114.
- [144] **Sporea I., Sirli A.** “Is Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) ready for use in daily practice for evaluation of focal liver lesions?”, *Med Ultrason.*, 2014 Mar;16(1):37-40.
- [145] **Westwood M., Joore M., Grutters J., Redekop K., et al**, “Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterization of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis”, *Health Technol Assess.*, 2013 Apr;17(16):1-243.
- [146] **Cantisani V., Grazhdani H., Fioravanti C., et al.** “Liver metastases: Contrast-enhanced ultrasound compared with computed tomography and magnetic resonance”, *World Journal of Gastroenterology.*, 2014 Aug 7; 20(29): 9998–10007.
- [147] **Wei SP., Xu CL., Zhang Q. et al.** “Contrast-enhanced ultrasound for differentiating benign from malignant solid small renal masses: comparison with contrast-enhanced”, *Abdom Radiol (NY).*, 2017 Mar 22.

- [148] **Stein PD., et al.** “Multidetector computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: a systematic review”, *Am J Med.*,2006;119:203-16.
- [149] **Hammon M., et al.** «Diagnostic performance of multislice spiral CT of coronary arteries as compared with conventional invasive coronaryangiography: a meta-analysis”, *J Am Coll Cardiol.*, 2006; 48:1896-91.
- [150] “Patient preferences for contrast-enhanced ultrasound and other imaging modalities”, NICE Medical Technologies Evaluation Programme (MTEP), *YHEC.*, 2012. Available from: <http://www.yhec.co.uk/tools-resources/case-studies-archive/patient-preferences-for-contrast-enhanced-ultrasound-and-other-imaging-modalities/>
- [151] **Whitty J., Filby A.**, “Consumer preferences for scanning modality to diagnose focal liver lesions”, *International Journal of Technology Assessment in Health Care.* , 2015;31:27-35.
- [152] **Wang Y., Li X., Zhou Y., Huang P., Xu Y.** “Preparation of nanobubbles for ultrasound imaging and intracellular drug delivery”, *Int J Pharm.*, 2010;384:148–153.
- [153] **Pathan F., Marwick TH.** “Myocardial perfusion imaging using contrast echocardiography”, *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;57:632–43.
- [154] **Xie F., Lof J., Everbach C., He A. et al.** “Treatment of acute intravascular thrombi with diagnostic ultrasound and intravenous microbubbles”, *JACC Cardiovasc Imaging.*, 2009;2:511–518.
- [155] **Hui-Xiong Xu.** “Contrast-enhanced ultrasound: The evolving applications”, *World J Radiol.*, 2009 Dec 31; 1(1): 15–24.
- [156] **Nie F., Xu HX., Tang Q., Lu MD.** “Microbubble-enhanced ultrasound exposure improves gene transfer in vascular endothelial cells” *World J Gastroenterol.*, 2006;12:7508–7513.
- [157] **Curry JM, Ezzat WH, Merton DA, et al.** “Thyroid lymphosonography: a novel method for evaluating lymphatic drainage” *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 2009;118:645–650.
- [158] **Wang Y, Cheng Z, Li J, Tang J.** “Gray-scale contrast-enhanced ultrasonography in detecting sentinel lymph nodes: An animal study” *Eur J Radiol.*, 2010 Jun;74(3):e55-9.
- [159] **Lindner J.R.** “Molecular imaging of cardiovascular disease with contrast-enhanced ultrasonography”, *Nat Rev Cardiol.* 2009;6:475–481.
- [160] **Kaufmann B.A, Sanders J.M., Davis C. et al.** “Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis with targeted ultrasound detection of vascular cell adhesion molecule-1” *Circulation.* 2007;116:276–284.
- [161] **Leong-Poi H, Kuliszewski MA, Lekas M, Sibbald M, et al.** “Lindner JR. Therapeutic arteriogenesis by ultrasound-mediated VEGF165 plasmid gene delivery to chronically ischemic skeletal muscle”, *Circ Res.* 2007;101:295–303.
- [162] **Lankford M., Behm CZ., Yeh J., et al.** “Effect of microbubble ligation to cells on ultrasound signal enhancement: implications for targeted imaging”, *Invest Radiol.*, 2006;41:721–728.
- [163] **Moore, C.L.** “Ultrasound First, Second, and Last for Vascular Access”, *J Ultrasound Med.*, 2014;33: 1135–1142.

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

|