

# RADIOLÓGIA

## Ultrahang kontrasztanyagok az orvosi képalkotásban

Írta: DR. HARMAT ZOLTÁN, DR. ROSTÁS TAMÁS, DR. KISS BORBÁLA, DR. BATTYÁNI ISTVÁN

### Bevezetés

Az ultrahangos vizsgáló módszer (UH) bevezetése az orvosi diagnosztikába forradalmi jelentőséggel bírt, és az ultrahang készülékek az elmúlt évtizedekben hatalmas fejlődésen mentek keresztül. Bár sokan úgy gondolják, hogy a computer tomográfias (CT) és a magmágneses rezonanciás (MR) képalkotás fejlődésével és elterjedésével az ultrahang veszített jelentőségéből, azonban ez messze nem így van. Számos olyan esetet ismerünk, amikor a CT- és/vagy MR vizsgálat után a betegség pontos diagnózisát az "alsóbbrendű" ultrahang segítségével állapították meg. Ez annak köszönhető, hogy az elmúlt évtizedekben a gyártó cégek a készülékek felbontóképességének, a vizsgálófejek minőségének javításán túl, olyan új megjelenési módokat fejlesztettek ki, mint a 3 dimenziós, a real-time 3 dimenziós (általában 4/D-nek nevezett) és a legújabb Doppler vagy szöveti harmonikus megjelenítési módok. A jelentősen javított képminőség mellett, a differenciál diagnosztika elősegítése és újabb funkcionális információk nyérése céljából kifejlesztették az UH kontrasztanyagokat. Tették mindezt azért, mert bármilyen jók is a különböző Doppler és nem Doppler elven működő véráramlást megjelenítő üzemmódok, a szöveti keringés pontos vizsgálatára, a normálistól eltérő (például daganatos területek) kimutatására a mai napig korlátozottak a technikai lehetőségek.

### Technikai áttekintés

A colos és pulzus üzemű Doppler technikák sokáig az ultrahang diagnosztika alapját képezték, hiszen az egyes elváltozások B-képének morfológiai elemzésén túl, az erezettség, a vérkeringés milyenségének elemzése is hozzájárul egy korrekt diagnózis felállításához. Természetesen számos olyan terület van, ahol a Doppler mód önmagában is elégséges, azonban számos olyan is akad, ahol még azzal együtt sem adható egyértelmű diagnózis (például a hasi parenchymás szervek, a szívizomzat területe). Megfogalmazódott tehát az igény egy olyan módszer kidolgozására, amely javítja a jel-zaj arányt, fokozza a vér, a szöveti keringés reflektivitását, hasonlóan a - már régóta alkalmazott - CT- és MR-kontrasztanyagok működéséhez.

Az első próbálkozások az 1960-as években történtek, amikor *Gramiak* és *Shah* egy, az aorta ascendensbe vezetett katéteren keresztül felrázott (így levegőbuborékokkal dúsított) fiziológiás sóoldatot fecskendezett be a keringésbe, miközben M-módú UH-vizsgálatot végzett (1). A módszer előnye az volt, hogy a buborékok jelentős akusztikus impedancia változást, kifejezett ultrahang reflexiót okoztak, amely így a kontrasztanyaggal dúsított területeket jól ábrázolta. Nagy hátrány volt azonban, hogy ez az effektus csak mintegy 10 másodpercig tartott, ezt követően a buborékok szétpukkadtak és a fokozott reflektivitást kiváltó tényező megszűnt. Probléma volt tehát a buborékok stabilitása. Eleinte számos újabb próbálkozás történt a fiziológiás sóoldat különböző méretű levegőbuborékokkal való dúsítására, amelyek - ha esetleg stabilabbak is voltak - méretük miatt (> 50  $\mu\text{m}$ ) nem voltak alkalmasak a pulmonáris kapillárisokon való átjutásra, így csak a jobb szívfél rövid idejű vizsgálatára voltak alkalmazhatók. 1980-ban Carrol és munkatársai jelentős előrelépést tettek, amikor zselatin burokba zárt nitrogén molekulákat injektáltak állatkísérletben femoralis vénába. A buborékok mérete még mindig nagy volt (80  $\mu\text{m}$ ), a tüdön nem jutottak át, azonban lényegesen stabilabbak voltak, mint az előzők, így hosszabb ideig tartó vizsgálatokat eredményeztek (2). A kezdeti próbálkozásokat követően egyre nagyobb iparággá nőtte ki magát az ultrahang kontrasztanyag gyártás, és a rohamos fejlődés a mai

napig tart (3). Alapvetően háromféle kontrasztanyag típust ismerünk: a mikrobuborékokat tartalmazó, az apró zsírcseppeket tartalmazó és a perfluoro-carbon emulzióból álló kontrasztanyagokat.

#### *A mikrobuborék alapú kontrasztanyagok*

Az ultrahang kontrasztanyagok alkalmazásának alapelve az, hogy ha gázbuborékokat juttatunk a vizsgálni kívánt régióba, a vizsgáló ultrahang nyaláb nagyobb mértékben verődik vissza róluk, mint a környező - kontrasztanyaggal nem vagy kevésbé telt - szövetekről. A visszaverődés mértéke függ a buborékok méretétől, mennyiségétől, falának és a belsejükbe zárt gáznak a minőségétől, valamint a vizsgáló, uh nyaláb intenzitásától. Kevés buborék már elégséges a visszaverődés drámai fokozásához. A nagyobb buborékok nagyobb jelintenzitás változást okoznak, azonban a diagnosztikai célú felhasználás esetén a pulmonális kapillárisokon való átjutás fontos, így ezen kapilláris-nagyság határozza meg a felső mérethatárt. Szabad, gázzal telt mikrobuborékok lennének ideálisak, azonban még megfelelő méret esetén sem jutnának át a tüdő kapillárisain, mert rendkívül gyorsan szétpukkadnának, így a kontraszthatásuk csak másodpercekig tartana. Ennek kivédésére a gázt membránokkal stabilizálják (3, 4).

Az első generációs transzpulmonális kontrasztanyagokban a levegő a stabilizált gáz (Albunex, Levovist), azonban ez rendkívül rövid életidőt biztosít (30-60 sec), valamint a buborékok membránja rigid, merev, kevésbé rugalmas. A második generációs kontrasztanyagokban már kevésbé oldékony gázok vannak, mint a kén-hexafluorid (SonoVue) vagy a perfluoro-propán (Optison, Definity), membránjuk vékonyabb, rugalmasabb, így képesek intravénás adagolást követően többszöri transzpulmonális átjutásra roncsolódás nélkül. Ez megfelelő időtartamot biztosít a szív, az artériás vagy a vénás rendszer, valamint a parenchymás szervek vizsgálatához (5).

Ha egy hanghullám elér egy buborékot a hullám pozitív fázisában, a buborék összenyomódik, negatív fázisban tágul. Az összenyomódás és a tágulás mértéke nem azonos, más szóval ezen rezgés nem szimmetrikus, az oszcilláció non-lineáris. A kontrasztmentes szövetekből történő jelvisszaverődésnél ez az aszimmetria nem áll fenn, így azt lineáris képalkotásnak nevezzük (6).

#### *Liposoma alapú kontrasztanyagok*

Ezen kontrasztanyagok apró, 1  $\mu$ m-nél kisebb átmérőjű zsírcseppekből állnak, amelyek jellemzője, hogy a gyártási folyamatban létrehozott liophylizáció során a liposomákba minimális mennyiségű levegő kerül. Ennek hatására az ultrahangos vizsgálat során a vérbe juttatva nagy koncentrációban kifejezett reflexiót okoznak. Jellemző tulajdonságuk, hogy könnyen köthetők antitestekhez vagy egyéb hordozó molekulákhoz, így szervspecifikus kontrasztanyagként jól alkalmazhatók (7). (Ld. később is.)

#### *Perfluoro-carbon emulzióból álló kontrasztanyagok*

Az átlagos mikrobuborék tartalmú kontrasztanyagok buborék-méretének kb. egy tizede, 250 nm ezen anyag partikulumainak átmérője. A lipidburokba zárt perfluoro-carbon részecskék igen ellenállóak a mechanikai behatásokkal szemben, így az ultrahang által keltett rezgő mozgással szemben is. Az echogenitást fokozó hatásuk alapvetően nem túl jó, de a véráramba juttatva, különböző felületekhez kötődve ezen hatás jelentősen fokozódik. Kísérletekben kimutatták, hogy ezen partikulumok lipid burkához gadolíniumot kötve MR kontrasztanyagként is jól alkalmazhatók (8).

### **Képalkotó módszerek**

A kontrasztanyagok vizsgálatakor hamar kiderült, hogy a rutinszerűen használt UH-technikák nem alkalmasak a kontrasztanyagok vizsgálatához, mivel a mikrobuborékok rendkívül gyorsan roncsolódnak, szétpukkadnak. Igaz ez az eleinte használt, de a jelenleg alkalmazott, stabilizált membránnal bíró kontrasztanyagokra is. Ennek oka, hogy a rutin UH energiája a mikrobuborékokat, illetve azok membránját rezgésbe hozva egyúttal roncsolja is őket. Figyelembe véve azt, hogy a kapillárisokban az áramlás sebessége 1 mm/s, egy átlagos kapilláris hossz 1 mm, nincs lehetőségük a buborékoknak bejutni a kapillárisokba szétroncsolódás nélkül. Éppen ezért új UH-technikákat kellett kidolgozni a kontrasztanyagok képalkotás céljára.

### *Intermittáló képalkotás*

Kézenfekvőnek tűnt a fentiek ismeretében az, hogy a képalkotásra használt UH nyalábot intermittálóan, a kapillárisok kontrasztos telődését "megvárva" alkalmazzák. A képfrissítési frekvencia így 1-2 kép/sec volt. Próbálkozások történtek EKG szinkronizálással is. A képminőség jobb lett, a képfrissítés sebessége 4 kép/sec volt, ami a rutinban alkalmazott több mint 30 kép/sec real-time képalkotáshoz képest rendkívül zavaró volt. Mégis, az első generációs UH kontrasztanyagokkal történő képalkotás során ez bizonyult a legjobbnak. A vizsgált régióban a buborékok roncsolása, ezáltal fokozott reflexió elérése a cél, mellyel intermittáló, összességében rövid, 30-60 másodpercig tartó képalkotás érhető el.

### *Kontrasztos Doppler Ull-vizsgálat*

A pulzus és color Doppler technikáknál a vér mozgó alakos elemeiről visszaverődő UH nyaláb megváltozott frekvenciáját (Doppler shift) használjuk fel az áramlási viszonyok feltérképezésére. A kontrasztanyagok alkalmazásával ez a jel felerősíthető, így a Doppler vizsgálat érzékenysége fokozódik, alacsonyabb sebességű áramlások, mélyebben fekvő erek vizsgálhatók (9).

### *Kontraszt harmonikus képalkotás*

Ez a technika a mikrobuborékok non-lineáris jelvisszaverési tulajdonságán alapul. A transzducer egy úgynevezett alap frekvenciát bocsát ki, de a buborékokról visszaverődő frekvenciák közül a felharmonikusokat használják fel képalkotás céljára. Eleinte azt gondolták, hogy ez a non-lineáris jelvisszaverő tulajdonság csak a kontrasztbuborékok sajátossága. Az egyre érzékenyebb UH-készülékek kifejlesztésével azonban kiderült, hogy a "natív" szövetek is képesek felharmonikusok gerjesztésére, azonban ezt lényegesen gyengébben teszik, mint a kontrasztbuborékok. Ezért a kontrasztos képalkotás során a szöveti reflexiókat jól külön lehet választani a kontrasztos jeltől, így jó minőségű, realtime kontrasztos képalkotás nyerhető (10, 11). Ezen technika szolgált alapul a különböző, a mai modern készülékekben alkalmazott kontrasztanyagok kifejlesztéséhez. Ilyen a pulse inversion harmonic imaging, a power pulse inversion imaging, a flash contrast imaging vagy a realtime perfusion imaging, amely technikák részletes tárgyalása jelen cikk kereteit meghaladja. Azt azonban mindenképpen meg kell említeni, hogy a kontraszt harmonikus képalkotás kulcspontja a mikrobuborékok roncsolásának csökkentése, ami az UH energiájának csökkentésével, az alacsony mechanikai index alkalmazásával érhető el. Ennek eredménye, hogy a második generációs kontrasztanyagok használata során, azok rugalmas membránja egy folyamatos oszcillációt végez, ami jó reflexiós hatást, hosszú élettartót biztosít. Ez a technika akár 5-6 perces vizsgálatokat is eredményez, ami a szervek artériás, parenchymás és vénás fázisának a CT-vizsgálatokhoz hasonló, de valós idejű, real-time

megfigyelését teszi lehetővé.

## **Klinikai alkalmazás**

### *Indikáció, kontraindikáció*

Az ultrahang kontrasztanyagok diagnosztikus céllal történő alkalmazása minden olyan esetben indokolt, amikor hagyományos UH-vizsgálattal biztonságosan nem mutatható ki egy lézió, vagy a kimutatott képlet karakterizálása a cél. Megfelelő rutinnal alkalmazva, további vizsgálatok (CT, MR) válthatók ki e módszer segítségével. Indokolt továbbá a kontrasztanyagok alkalmazása intervenciók radiológiai beavatkozások tervezéséhez, a beavatkozás folyamatának vezérléséhez (biopszia, ablatiós technikák), valamint a különböző intervenciók radiológiai terápiás módszerek hatékonyságának meghatározása esetén. Abszolút kontraindikáció nem ismert. A különböző hatóanyag leírások figyelmeztetnek akut coronaria syndromában szenvedő betegek esetén, akut myocardialis infarktus után közvetlenül, ismert jobb-bal shunt, ismert súlyos pulmonális hypertensio esetén történő alkalmazás kontraindikáltságára. Annak ismeretében azonban, hogy az ultrahang kontrasztanyagokat több mint egy évtizede alkalmazzák világszerte, naponta rutinszerűen, és ebben az időszakban olyan irodalmi leírás, amelyben egyértelműen a kontrasztanyag beadásával összefüggésbe hozható szövődményről esett volna szó, nem született, a fenti kontraindikációkat fenntartással kell figyelembe venni (12, 13).

### *A kontrasztanyagok alkalmazásának veszélyei, szövődményei*

Számos matematikai modell elemezte és leírta azt a tényt, hogy az ultrahang energia hatására a folyadékokban buborékképződés jöhet létre, valamint megfelelő UH energia hatására a folyadék lényegében kis cseppekre képes bomlani. Egyetlen kivételtől eltekintve, ahol kísérletes körülmények között egértüdben alakult ki vérzés a fenti buborékképződés talaján (14), a hagyományosan alkalmazott UH képző technikák semmilyen biológiai káros hatással nem rendelkeznek. Amennyiben kontrasztanyagot injektálunk a vérbe, az abban lévő mikrobuborékok elméletileg fokozzák a fent leírt buborékképző hatást, szabadgyök képződéshez, haemolysishez vezethetnek. Ugyanakkor az is bizonyított tény, hogy az alkalmazott mikrobuborék koncentráció (< 0,2%) és a használt UH energiák hatására (MI < 1,9; pulzus időtartam < 2 ms) ezen elváltozások nem következnek be és a kontrasztanyagok ultrahangvizsgálatoknak a mai napig nem ismert semmilyen szignifikáns biológiai károsító hatása (15).

## **Alkalmazási lehetőségek**

### *Gócos májbetegségek detektálása, differenciál diagnosztikája*

Az ultrahang vizsgálatok jelentős részének feladata a májban fellelhető esetleges gócos elváltozások detektálása, a megtalált góccok karakterizálása, a dignitás megítélése. Erről számos tanulmány született az elmúlt években, amelyek bizonyították az ultrahang kontrasztanyagok CT-vel, MR-rel egyenértékű voltát. Ezen igen szerteágazó vizsgálatok részletes ismertetése jelen tanulmány kereteit meghaladja, így beteganyagunkból néhányat kiemelve támasztjuk alá a fent említetteket (16).

### *Hysterosalpingo kontraszt-ultrahang vizsgálat*

A tuba uterinák átjárhatóságának megítélésére a rutinszerűen alkalmazott vizsgálati módszer a röntgen kontrasztanyagok hysterosalpingo-graphia. A technika általánosan

elfogadott, érzékeny vizsgálóeljárás. Hátránya, hogy ionizáló sugárzással történik a képalkotás, amely - tekintettel arra, hogy általában fiatal nőkről van szó - nem elhanyagolható. Az uterus üregét, majd innen a tubákat ultrahang kontrasztanyaggal feltöltve azonban a méhkürtök átjárhatósága éppen olyan pontosan megítélhető ionizáló sugárzás felhasználása nélkül is.

### *Vesico-ureteralis reflux*

Csecsemő- és kisgyermekkor gyakori betegsége a vesicoureteralis reflux. Az ureterszájadék elégtelen működése miatt a hólyagból a vizelet az ureterbe, súlyosabb esetben akár a vesébe is visszaáramlik. Fertőzés, recidív pyelonephritis jöhet létre. Diagnosztikája cystographiával, röntgen kontrasztanyagot hólyagfeltöltéssel és ennek röntgenátvilágítással történő vizsgálatával lehetséges. Az ionizáló sugárzás kiküszöbölésére a röntgenvizsgálathoz hasonló diagnosztikus értékű kontrasztanyagot ultrahang vizsgálat alkalmazandó.

### *Szervspecifikus kontrasztanyaggal végzett ultrahang vizsgálat*

Az általánosan alkalmazott mikrobuborék tartalmú ultrahangos kontrasztanyagok a vérbe jutva, a vörösvérsejtekhez hasonló rheológiai tulajdonságokkal bírva vesznek részt a keringésben, megváltoztatják a vér és a környező szövetek közötti impedancia különbséget, amelyet a képalkotásban is felhasználunk. A szervspecifikus kontrasztanyagok tulajdonsága ezen túlmenően az, hogy fajtájuktól függően csak egy adott szervbe, szövetbe jutnak be, illetve abban halmozódnak, ezáltal a vizsgálat során a kívánt terület szelektíven figyelhető meg. Ez kétféle módon érhető el (17). Aktív szervspecifikus kontrasztanyagoknak nevezzük azokat, amelyek biológiailag aktív ligandokhoz kötődtek, így ezek biológiai tulajdonságaitól függően az adott célszövetben halmozódnak. Első képviselőik a fibrinspecifikus anyagok voltak, amelyekkel friss thrombózisok, embóliák mutathatók ki. Az antifibrinogén tartalmú liposomák a beadást követő 15 percn belül a vérröghez kötődve pontosan mutatják annak méretét, elhelyezkedését. Jelentős eredmények születtek monoclonalis antitestekhez kötött kontrasztanyagokkal. A szervezetben fellépő gyulladásos reakció esetén az endothel funkció megváltozása miatt ezen anyagok pontosan jelzik a legkisebb gyulladás helyzetét, kiterjedtségét, így például transzplantált szervek rejejtója azonnal kimutatható. Kiemelkedő érdeklődés övezi az angioenezis jelenlétét kimutatni képes kontrasztanyagok fejlődését, amelyekkel a daganatos betegségek, a diabeteses retinopathia, a rheumatoid arthritis stádiumai határozhatók meg.

Passzívnak vagy nem specifikusnak nevezzük azokat a kontrasztanyagokat, amelyek jellemzője, hogy a hordozó molekula mérete vagy farmakológiai tulajdonságai határozzák meg azt, hogy mely szövetekben halmozódnak fel. Subcutan injekciót követően egyes fajtáik phagocytálódnak, így a nyirokrendszer, a sentinel nyirokcsomók vizsgálatára használhatók (18). Bizonyos kontrasztanyagokról (Levovist, Sonovist) azt feltételezik, hogy a máj és a lép reticulo-endothelialis sejtjeiben halmozódva az ép és daganatos szövetek (amelyekben a RES sejtek nem találhatóak meg) közötti jó differenciálást teszik lehetővé. Az endothel diszfunkció, gyulladásos folyamatok jelenlétének kimutatására is alkalmazhatók abban az esetben, ha a károsodott endothel miatt a megfelelő méretű kontrasztanyag partikulumok extravasatiója létrejön (19).

### *Ultrahanggal pontosan nem megítélhető képletek esetén a diagnózis pontosítása*

Azon esetekben, amikor hasi ultrahang vizsgálat során egy bizonytalan, pontosan nem meghatározható képletet találunk akár a hasban, akár bármely parenchymás szervben

vagy lágyrészben, és lehetőségünk van azonnal kontrasztanyagossal ultrahang vizsgálatra, nem feltétlenül szükséges CT- vagy MR-vizsgálat elvégzése. Ennek segítségével az esetek jelentős részében pontos, egyértelmű diagnózis adható (20, 21). UH-vizsgálattal a bal felhasban egy 6 cm-es echoszegény képlet volt látható, amely a környező szervekkel nem kapaszkodott. A képlet mérsékelten hypervascularizált volt. UH kontrasztanyagot alkalmazva artériás fázisban a széli rész felől történő intenzív halmozás, majd ennek homogénné válása után, a késői fázisban minimális inhomogenitás volt megfigyelhető. Az elvégzett CT-vizsgálat a kontrasztanyag dinamikájában ugyanezt mutatta. A diagnózis már az ultrahang vizsgálat alapján haemangioma volt, amelyet biopszia és a multislice CT is megerősített. Multiplex, hyperreflektív góccal ábrázolódnak egy rutin hasi ultrahang vizsgálat során egy panaszmentes beteg májában. A kép első látásra a multiplex metasztázis lehetőségét vetette fel. Kontrasztanyagossal ultrahang vizsgálatot végezve a májszerkezet teljes mértékben homogén volt, amelynek alapján képi megjelenésű egyszerű zsírmáj volt a diagnózis. Az elvégzett MR-vizsgálat is ezt igazolta.

## Összefoglalás

Az elmúlt évtizedekben az ipari fejlesztések, a számítógépek forradalmi fejlődésével párhuzamosan, az alapvetően a technika újdonságaira éhes képalkotó diagnosztika is rohamosan fejlődött.

Új, korábban el sem képzelt módszerek kerültek be a napi rutin diagnosztikus munkába. A teljesség igénye nélkül néhány említésre méltó technika, például a multidetektor soros computer tomographia (MDCT), amelynek a rendkívül gyors 64 szeletes változata a klinikum számára már elérhető, a pozitron emissziós tomograph (PET) és a legújabb combo készülékek, mint például a PET-CT, SPECT-CT vagy a DSA-MRI. Mindezen vizsgálati módszerek megfelelő indikációval alkalmazva számos esetben rendkívül leegyszerűsítik a betegek kivizsgálásának menetét, gyors, megbízható diagnózist adnak. Nem szabad azonban figyelmen kívül hagyni, hogy közben a hagyományos radiológiai módszerek és az ultrahang technika is óriásit fejlődött. Az ultrahanggal sok esetben egyszerűbben és olcsóbban megválaszolhatók azok a kérdések, amelyeket lényegesen drágábban lehet a CT- és MRI technikákkal megmondani. A nemzetközi irodalomban évek óta halmozódó tapasztalat is alátámasztja, hogy megfelelő indikációs körben alkalmazva a kontrasztanyagossal ultrahang vizsgálat egyenlő rangú alternatívája a fejlettebbnek tartott képalkotó módszereknek. Olaszországban góccal májbetegségekben a kontrasztos ultrahang vizsgálat és a CT egybecsengő véleménye esetén megkezdik a megfelelő terápiás lépéseket, szövettani vizsgálat nélkül. Nem állítható, hogy ez biztosan követendő út, de a magyar ultrahang-CT-MR biopszia kivizsgálási módszerek ismeretében mindenképpen elgondolkodtató. Az Európai Unió tagjaként elhárultak az eddig meglévő, sokszor kissé nehézkes jogi akadályok az ultrahang kontrasztanyagok beszerzése, alkalmazása útjából, így manapság megfelelő ultrahang készülék birtokában bárhol elvégezhetőek ezen beavatkozások. Figyelembe véve egy ilyen vizsgálat elvégzésének technikáját, a vizsgálat időtartamát, bekerülési költségét, a diagnosztikai sorban betöltött szerepét, mindenképpen várható és szükségesnek tartható, hogy a napi rutin képalkotó diagnosztikai módszerek sorában a kontrasztanyagossal ultrahang vizsgálatok is megfelelő helyet kapjanak.

## Irodalom

1. Gramiak, R., Shah, P. M.: Echocardiography of the Aortic Root. Invest. Radiol., 3: 356-366. (1968.)
2. Goldberg, B. B., Liey J.-B., Burns, P. N., Merton, D. A., Forsberg, F.: Galactose-based intra venous sonographic contrast agent: experimental studies. J. Ultrasound.

- Med., 12: 463-470. (1993.)
3. De Jong, N., Te Cate, F. J., Lancee, C. T., Roeland, J. R. C. T., Bom, N.: Principles and recent developments in ultrasound contrast agents. *Ultrasonics*, 29: 324-330. (1991.)
  4. Ophir, J., Parker, K. J.: Contrast agents in diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.*, 15: 319-333. (1989.)
  5. Leen, E., Angerson, W. J., Yarmenitis, S., Bongartz, G., Blomley, M., Del Maschio, A., Summari, V., Maresca, G., Pezzoli, C., Lull, J. B.: Multi-centre clinical study evaluating the efficacy of SonoVue (BRI), a new ultrasound contrast agent in Doppler investigation of local hepatic lesions. *Eur. J. Radiol.* 41: 200-206. (2002.)
  6. Brennan, C. E.: Cavitation and bubble dynamics. Oxford University Press, New York, 1995.
  7. Demos, S. M., Dagar, S., Klegerman, M., Nagm-ctj, A., McPherson, D. D., Onyiksel, H.: In vitro targeting of acoustically reflective immunoliposomes to fibrin under various flow conditions. *J. Drug. Target*, 5: 507-518. (1998.)
  8. Andre, M. P., Steinbach, G., Mattrey, R. F.: Enhancement of the echogenicity of flowing blood by the contrast agent perfluron. *Invest. Radiol.*, 28: 502-506. (1993.)
  9. Burns, P. N., Wilson, S. R., Muradali, D., Powers, J. E., Fritsch, T.: Intermittent US harmonic contrast enhanced imaging and Doppler improves sensitivity and longevity of small vessel detection. *Radiology*, 201: 159. (1996.)
  10. Kaul, S.: Clinical application of myocardial contrast echocardiography. *A. J. Cardiol.*, 69: 44-55. (1992.)
  11. Kaul, S.: Quantitation of Myocardial Perfusion with Contrast Echocardiography. *Am. J. Card. Imaging*, 3: 200-216. (1991.)
  12. Miller, M. W., Miller, D. L., Brayman, A.: A review of in vitro bioeffects of internal ultrasonic cavitation from mechanistic perspective. *Ultrasound Med. and Biol.*, 22: 1131-1154. (1996.)
  13. Correas, J. M., Bridal, L., Lesavre, A., Mejean, A., Claudon, M., Helenon, O.: Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance and artifacts. *Eur. Radiol.*, 11: 1316-1328. (2001.)
  14. Child, S. Z., Hartman, C. L., Shery, L. A., Carstensen, E. L.: Lung damage from exposure to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med. and Biol.*, 16: 817-825. (1990.)
  15. Averkiou, M., Powers, J., Skyba, D., Bruce, M., Jensen, S.: Ultrasound contrast imaging research. *Ultrasound Q.*, 19: 27-37. (2003.)
  16. Burns, P. N., Wilson, S. R., Simpson, D. H.: Pulse Inversion Imaging of Liver Blood

Flow: Improved Method for Characterizing Focal Masses with Microbubble Contrast. Invest. Radiol., 1: 58-71. (2000.)

17. Lanza, G. M., Wallace, K. D., Scott, M. J., Caccheris, W. P., Abendscheire, D. R., Chrisy, D. H., Sharkey, A. M., Miller, J. G., Gaffney, P. J., Wickline, S. A.: A novel site-targeted ultrasonic contrast agent with broad biomedical application. Circulation, 94: 3334-3340. (1996.)
18. Mattrey, R. F., Kono, Y., Baker, K., Peterson, T.: Sentinel lymph node imaging with microbubble ultrasound contrast material. Acad. Radiol., 9:(suppl) 1., S231-S235. (2002.)
19. Ferrara, K. W., Merritt, C. R., Burns, P. N.: Evaluation of tumor angiogenesis with US: imaging, Doppler and contrast agents. Acad. Radiol., 7: 824-839. (2000.)
20. Harkányi Z.: Az ultrahang kontrasztanyagok klinikai alkalmazásáról: új korszak küszöbén. Lege Art Med., 8: 254-262. (1998.)
21. Nagy A., Lengyel M., Rovai D.: Életképes myocardium kimutatása kontraszt-echocardiographia segítségével. Orv. Hetil., 140: 401-403. (1999.)

**Dr. Harmat Zoltán**  
PTE OEC ÁOK  
Radiológiai Klinika,  
7624 Pécs, Ifjúság útja 13.