



Πανεπιστήμιο Κρήτης
Διατμηματικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
«Οπτική & Όραση»

«Χρήση παραγόντων αντίθεσης
για την απεικόνιση της αιματικής ροής στον οφθαλμό
με τη βοήθεια υπέρηχων Doppler»

Άγγελος Α. Καλιτζέος
Ηλεκτρονικός Μηχανικός

Επιβλέπωντας : Σπυρίδων Γιαρμενίτης

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2006



Πανεπιστήμιο Κρήτης
Διατμηματικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
«Οπτική & Όραση»

**«Χρήση παραγόντων αντίθεσης
για την απεικόνιση της αιματικής ροής στον οφθαλμό
με τη βοήθεια υπέρηχων Doppler»**

Άγγελος Α. Καλιτζέος
Ηλεκτρονικός Μηχανικός

Η παρούσα εργασία υπεβλήθη ως μέρος των υποχρεώσεων για την απονομή του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης του Διατμηματικού Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Οπτική και Όραση» και παρουσιάστηκε στην Τριμελή Επιτροπή αποτελούμενη από τους:

1. Σπυρίδωνα Γιαρμενίτη
2. Μιλτιάδη Τσίλιμπάρη
3. Βασίλειο Σμπώρο

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2006

Ευχαριστίες

Σε αυτές τις λίγες γραμμές θα ήθελα να κάνω μία ειδική μνεία σε δύο ανθρώπους, οι οποίοι μου παρείχαν ανεκτίμητη αρωγή κατά την εκπόνηση της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας. Παρά το γεγονός ότι και τους δύο αυτούς ανθρώπους δεν τους γνώριζα προσωπικά, προτού ασχοληθώ με την συγκεκριμένη εργασία, αυτοί από την πρώτη μέχρι την τελευταία στιγμή ανιδιοτελώς μου προσέφεραν τις γνώσεις τους, χωρίς να υπολογίζουν ούτε τον κόπο αλλά ούτε και τον χρόνο τους.

Βασίλη Παντελεοντίδη, σε ευχαριστώ για τη βοήθειά σου κατά την αναζήτηση των αρχείων των ιατρικών ιστορικών των ασθενών και για την θέληση που είχες να με κατατοπίσεις με σαφήνεια στον τρόπο με τον οποίο πραγματοποιήθηκαν οι εξετάσεις των ασθενών που συμμετέχουν στην παρούσα εργασία.

Βασίλη Παπαδάκη, σε ευχαριστώ για τη βοήθειά σου κατά την επεξεργασία των ψηφιακών δεδομένων της παρούσας εργασίας, η οποία ήταν καθοριστική και ουσιαστική για την τελική μορφή αυτής. Σε ευχαριστώ για την – χωρίς δεύτερη σκέψη – παραχώρηση του γραφείου σου στο Ι.Τ.Ε. και του εξοπλισμού αυτού, κατά την διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας μου.

Μακάρι κάθε μεταπτυχιακός φοιτητής μετά από μένα να έχει την τύχη να συνεργαστεί με τέτοιους επιστήμονες και – πάνω από όλα – ανθρώπους, όπως εγώ.

Περίληψη

Από την εποχή της εμφάνισής τους στο προσκήνιο της διαγνωστικής ακτινολογίας, η υπερηχοτομογραφία και οι υπέρηχοι Doppler έχουν εξελιχθεί εντυπωσιακά και σήμερα έχουν πια καθιερωθεί σαν μέθοδοι διαγνωστικής απεικόνισης και ποιοτικού ή ποσοτικού χαρακτηρισμού της λειτουργίας του κυκλοφορικού συστήματος. Οι ποικίλοι υπερηχογραφικοί μέθοδοι, που έχουν αναπτυχθεί ανά τα χρόνια, τίθενται σε καθημερινή κλινική εφαρμογή, για την μελέτη και τη θεραπεία πολλών ασθενειών. Ένας από τους πολλούς ιατρικούς κλάδους στους οποίους έχουν εισχωρήσει οι υπέρηχοι είναι και ο οφθαλμολογικός, με την οφθαλμική υπερηχογραφική εξέταση να αποτελεί μία πρωταρχική, μη-επεμβατική επιλογή, όταν πρόκειται για την αξιολόγηση πιθανής οφθαλμολογικής ασθένειας. Οι εξελίξεις στην τεχνολογία των ηλεκτρονικών και των υπολογιστικών συστημάτων των τελευταίων ετών έχουν δράσει σαν καταλύτες σε ανάλογες εξελίξεις στην τεχνολογία των συστημάτων υπερηχοτομογραφίας και των υπέρηχων Doppler και είναι υπεύθυνες για την ποικιλομορφία των τρόπων απεικόνισης που βρίσκονται στην διακριτική ευχέρεια των ερευνητών. Οι ακουστικοί ενισχυτικοί παράγοντες («σκιαγραφικά υπέρηχων») ενισχύουν τα υπερηχητικά σήματα Doppler και έχουν επεκτείνει τις κλινικές και ερευνητικές εφαρμογές των υπέρηχων. Επιτρέπουν την απεικόνιση της μικροκυκλοφορίας και παρέχουν λειτουργικά στοιχεία για αυτή, χωρίς να μεταβάλουν την αιμοδυναμική κατάσταση της αγγειακής λειτουργίας του ασθενή, όντας αληθινοί ανιχνευτές αίματος.

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να αναγνωριστούν και να αποτιμηθούν οι πιθανές διαφορές μεταξύ δύο διαφορετικών καταστάσεων στο βολβικό αγγειακό τοίχωμα καθώς και στο οπισθοβολβικό αγγειακό σύστημα μιας ομάδας ασθενών, κάνοντας συνδυασμένη χρήση υπέρηχων Doppler και παραγόντων αντίθεσης. Για την ολοκληρωμένη κατανόηση του πρακτικού μέρους της έρευνάς μας πραγματοποιείται πριν από αυτή, μία ενδεδειγμένη παρουσίαση των θεμελιωδών αρχών των υπέρηχων καθώς και το απαραίτητο θεωρητικό υπόβαθρο των υπέρηχων Doppler και των παραγόντων αντίθεσης, που σχετίζονται άμεσα με το αντικείμενο της παρούσας μελέτης. Οι ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν υποβληθεί σε εγχείρηση υαλοειδεκτομής για διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Στην υαλοειδική κοιλότητα του καθενός παθολογικού οφθαλμού είχαμε ενθέσει κατάλληλο αέριο για την θεραπεία τους. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε όταν η υαλοειδική κοιλότητα πληρούνταν από ποσοστό αερίου 20-30% και επαναλήφθηκε όταν είχε απορροφηθεί εντελώς το αέριο. Κατά την ανάλυση του έγχρωμου Doppler δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των αιμοδυναμικών δεικτών PI και RI των αγγείων που μελετήθηκαν, ούτε μεταξύ των παθολογικών, ούτε μεταξύ των φυσιολογικών οφθαλμών. Αντίθετα, οι ρυθμοί αιμάτωσης της βολβικής περιοχής που μελετήθηκαν με Doppler ισχύος βρέθηκαν να διαφοροποιούνται στατιστικά σημαντικά ($p=0.0145$), όταν συγκρίθηκαν οι δύο καταστάσεις των οφθαλμών, με και χωρίς το αέριο στην υαλοειδική κοιλότητα, ενώ οι ρυθμοί αιμάτωσης της οπισθοβολβικής περιοχής δεν διαφοροποιούνται στατιστικά σημαντικά ($p=0.759$).

Abstract

Ultrasonography and Doppler ultrasound have undergone an impressive metamorphosis since their appearance and now occupy a pivotal role at the forefront of radiological imaging, as qualitative or quantitative tools for functional characterization of the vascular system. Ultrasonic methods that have developed throughout the years are used routinely in the investigation and treatment of many pathologic situations. One of the numerous medical branches that ultrasonography has been applied to is ophthalmology, being a fundamental choice for non-invasive ocular examination for the evaluation of a possible eye disease. The ultrasound revolution has mainly been due to technological advances in electronics and computing and is responsible for the diversity of imaging modes at the sonographer's disposal. Microbubble contrast agents have dramatically extended the clinical and research applications of ultrasound and allow the microcirculation to be imaged as well as providing functional data, being safe and effective vascular echo enhancers.

The aim of our study was to identify and evaluate possible differences between two separate conditions in the retrobulbar vascular system of our group of patients, using Doppler ultrasound in conjunction with the use of microbubble contrast agents. For the complete comprehension of the experimental part of this project, we present extensively the indicated theoretical background of ultrasound in general and of course the fundamental properties of Doppler ultrasound and microbubble contrast agents, that are closely related to the subject of this work. Each one of the patients that participated in this study had undergone vitrectomy for various pathologic reasons. We inserted the appropriate gas inside the vitreous cavity of each study eye for the treatment of the pathologic eyes. The study was conducted when there was 20-30% repletion of gas in the vitreous cavity and it was repeated when the vitreous cavity took up with aqueous humour. After the Colour Doppler analysis there was not found any statistical differences between PI or RI, neither between study eyes, nor between control eyes in both conditions (before-after). On the contrary, we found a statistical significant difference ($p=0.0145$) in blood perfusion rate between the bulbar vascular regions of the two different conditions in the Power Doppler part of our study. Finally, there was no statistical significant difference between the retrobulbar vascular regions ($p=0.759$).

Περιεχόμενα

Εισαγωγή	2
Βασικές αρχές υπερήχων	2
Χαρακτηριστική ακουστική εμπέδηση	7
Διάθλαση.....	9
Εξασθένηση – Απορρόφηση & Σκέδαση	11
Πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο	14
Δέσμες υπερήχων.....	15
Υπέρηχοι Doppler.....	18
Γενικά.....	18
Κινούμενος δέκτης.....	19
Κινούμενη πηγή	20
Ανάκλαση από κινούμενο στόχο	22
Συστήματα Doppler	25
Colour and Power Doppler	30
Ποσοτικοποίηση αιματικής ροής.....	33
Παράγοντες Αντίθεσης Υπερήχων (Ultrasound Contrast Agents).....	37
Μη-γραμμική, αρμονική απεικόνιση	45
Time-intensity curves.....	48
Πειραματική διαδικασία	51
Εξοπλισμός και μέθοδος.....	51
B-mode.....	51
Έγχρωμο φασματικό Doppler	51
Doppler ισχύος.....	52
Ασθενείς.....	54
Αποτελέσματα.....	55
Επεξεργασία / Στατιστικά	59
Συζήτηση – Συμπεράσματα	83
Βιβλιογραφικές Αναφορές	87
Λίστα Εικόνων.....	90
Λίστα Πινάκων.....	92

Εισαγωγή

Υπέρηχος είναι ο όρος που χρησιμοποιούμε όταν θέλουμε να περιγράψουμε ήχο, του οποίου η συχνότητα βρίσκεται πάνω από το ανιχνεύσιμο όριο της ανθρώπινης ακοής. Ο άνθρωπος χρησιμοποίησε για πρώτη φορά τις ιδιότητες των υπερήχων με την κατασκευή του SO.NA.R. (Sound Navigation and Ranging). Κατά τη διάρκεια του Πρώτου Παγκοσμίου Πολέμου, το 1917, ο Γάλλος Paul Langevin εφάρμοσε τους υπέρηχους για την ανίχνευση υποβρυχίων^[1]. Πριν ξεκινήσει ο Δεύτερος Παγκόσμιος Πόλεμος, ερευνητές άρχισαν να βρίσκουν ιατρικές εφαρμογές για τους υπέρηχους, με την ελπίδα να καταφέρουν να ανιχνεύσουν εσωτερικές ανθρώπινες δομές με μη επεμβατικό τρόπο. Αυτά όμως τα αρχικά πειράματα είχαν ελάχιστα θετικά αποτελέσματα και εγκαταλείφθηκαν. Αμέσως, λοιπόν, μετά το τέλος και του Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου και την βελτίωση στις τεχνικές των τεχνολογιών ραντάρ και σόναρ, οι υπέρηχοι βρήκαν εφαρμογή στην ανίχνευση εσωτερικών δομών, επιτυχώς.

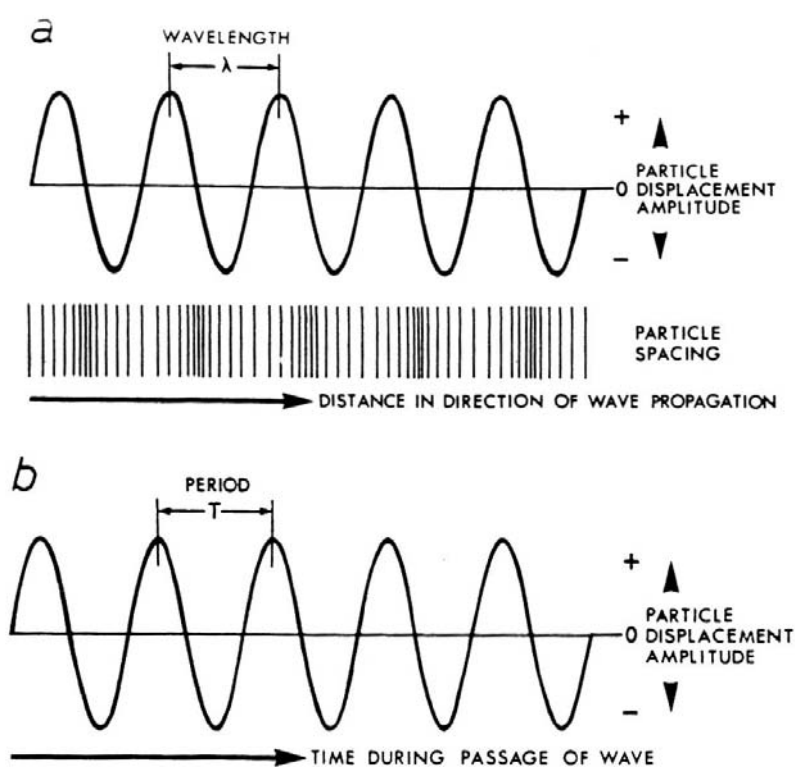
Τις τελευταίες δύο δεκαετίες οι υπέρηχοι έχουν εξελιχθεί σε εξαιρετικά πρακτικό και ελάχιστα δαπανηρό εργαλείο με τεράστιες κλινικές εφαρμογές. Μερικές από αυτές περιλαμβάνονται στα πεδία της νευρολογίας, οφθαλμολογίας, μαιευτικής, γυναικολογίας και καρδιολογίας. Στις ιατρικές εφαρμογές, λοιπόν, στέλνουμε μία δέσμη υπερήχων στο μέρος του ανθρώπινου σώματος που θέλουμε να εξετάσουμε, η οποία διαδίδεται στους διάφορους υποκείμενους ιστούς. Στη συνέχεια λαμβάνουν χώρα ποικίλες ανακλάσεις του υπέρηχου, λόγω των διαφορετικών βιολογικών συνθέσεων των ιστών, οι οποίες τελικά επεξεργάζονται ηλεκτρονικά και απεικονίζονται μονοδιάστατα, δισδιάστατα ή ακόμα και τρισδιάστατα.

Βασικές αρχές υπερήχων

Ο ήχος είναι μία οργανωμένη διακύμανση ποσοτήτων, που ονομάζονται ακουστικές μεταβλητές : πίεση, πυκνότητα, θερμοκρασία και ταχύτητα σωματιδίων^[2]. Η ποσότητα εκείνη που μπορεί να μετρηθεί ευκολότερα και συνεπώς αναφέρεται πάντοτε σαν το κύριο χαρακτηριστικό του ήχου, είναι η πίεση. Ο ακουστός ήχος περιορίζεται σε ένα συγκεκριμένο εύρος συχνοτήτων (20Hz - 20kHz), που μπορεί να διεγείρει το ανθρώπινο αυτί και να ενεργοποιήσει την αίσθηση της ακοής. Οι

υπέρηχοι είναι μία μορφή ενέργειας αποτελούμενη από μηχανικές ταλαντώσεις, οι συχνότητες των οποίων είναι υψηλότερες από το ακουστό εύρος συχνοτήτων (>20kHz). Η ενέργεια αυτή διαδίδεται σε κάποιο ελαστικό μέσο με τη μορφή κύματος και πιο συγκεκριμένα σαν διαμήκες κύμα (longitudinal wave).

Τα σωματίδια από τα οποία αποτελείται το μέσο διάδοσης (για παράδειγμα, τα μόρια του αέρα) ταλαντώνονται μπροστά και πίσω από την θέση ισορροπίας τους, μεταβιβάζοντας την ενέργεια στο μέσο σε διεύθυνση παράλληλη με αυτή της ταλάντωσης των σωματιδίων^[3]. Σε ένα υπερηχητικό πεδίο, λαμβάνουν χώρα κυκλικές ταλαντώσεις, στο χώρο (εικόνα a) και στο χρόνο (εικόνα b) ταυτόχρονα. Η απλούστερη μορφή ενός υπερηχητικού κύματος απεικονίζεται παρακάτω.



Εικόνα 1: Διαγράμματα που απεικονίζουν την διάδοση διαμήκους κύματος. (a) Κατανομή του κύματος στο χώρο. (b) Κατανομή του κύματος στο χρόνο. (Wells, 1977)

Οι ταλαντώσεις σε αυτή την απλή περίπτωση είναι συνεχείς (**Continuous Wave**), με σταθερό πλάτος και τα σωματίδια τελούν υπό *απλή αρμονική ταλάντωση* : όταν ένα σωματίδιο εκτοπιστεί από την θέση ισορροπίας του, τότε υπόκειται μιας δύναμης που τείνει να το επαναφέρει στην αρχική του θέση, ανάλογη της μετατόπισής του. Οι παράμετροι που περιγράφουν τους υπέρηχους και το ήχο γενικότερα είναι η συχνότητα, η περίοδος, το μήκος κύματος, η ταχύτητα διάδοσης, το πλάτος και η

ένταση. Η συχνότητα, f , του κύματος αντιστοιχεί στο πλήθος των πλήρων ταλαντώσεων ανά μονάδα χρόνου (συνήθως ανά δευτερόλεπτο), οπότε έχουμε :

$$f = \frac{1}{T} \text{ (Hz)}$$

Η περίοδος του κύματος, T , είναι ο χρόνος που απαιτείται για να μετακινηθεί το κύμα προς τα εμπρός σε απόσταση λ στο μέσο, ενώ το μήκος κύματος, λ , αποτελεί την απόσταση μεταξύ δύο διαδοχικών πανομοιότυπων σημείων της κυματομορφής και η τιμή του επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την διακριτική ικανότητα της συσκευής των υπερήχων. Το μήκος κύματος και η συχνότητα συνδέονται με την ταχύτητα διάδοσης σύμφωνα με την εξίσωση :

$$c = f\lambda$$

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η ταχύτητα διάδοσης σε μαλακό ιστό είναι σχετικά σταθερή και ίση με $1540\text{m/sec}^{[4]}$, οπότε για δεδομένη συχνότητα του υπερήχου μπορούμε να υπολογίσουμε το μήκος κύματος λ . Για παράδειγμα, συχνότητα ήχου 2MHz που διαδίδεται σε μαλακό ιστό με μέση ταχύτητα 1540m/sec έχει μήκος κύματος $0,77\text{mm}$. Ακολουθούν μερικοί υπολογισμοί μηκών κύματος, διαφορετικών συχνοτήτων για διάδοση σε μαλακό ιστό :

$$2\text{MHz} \Rightarrow \lambda=0,77\text{mm}$$

$$5\text{MHz} \Rightarrow \lambda=0,31\text{mm}$$

$$10\text{MHz} \Rightarrow \lambda=0,15\text{mm}$$

$$15\text{MHz} \Rightarrow \lambda=0,10\text{mm}$$

$$20\text{MHz} \Rightarrow \lambda=0,08\text{mm}$$

Παρατηρούμε ότι καθώς η συχνότητα αυξάνεται, το μήκος κύματος γίνεται ολοένα μικρότερο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερες λεπτομέρειες στην απεικόνιση με τη χρήση υπερήχων υψηλών συχνοτήτων.

Η ταχύτητα με την οποία διαδίδεται η ενέργεια σε κάποιο μέσο διάδοσης εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά αυτού του μέσου και καθορίζεται από : την ελαστικότητα K και την πυκνότητα ρ του μέσου, σύμφωνα με την εξίσωση

$$c = \sqrt{\frac{K}{\rho}}$$

Όσο μεγαλύτερη είναι η ελαστικότητα ενός μέσου, τόσο ισχυρότεροι είναι οι δεσμοί μεταξύ των μορίων αυτού του μέσου και άρα τόσο μεγαλύτερη η ταχύτητα διάδοσης του υπερήχου. Επίσης, όσο πυκνότερο είναι ένα υλικό, τόσο μικρότερη η ταχύτητα διάδοσης για μια δεδομένη ελαστικότητα του μέσου. Γενικώς, οι ταχύτητες διάδοσης στα αέρια είναι χαμηλές, στα υγρά υψηλότερες και στα στερεά μέγιστες. Αυτή η

αύξηση στις ταχύτητες, δεν προκαλείται από την αυξανόμενη πυκνότητα ($\rho_{αέρια} < \rho_{υγρά} < \rho_{στερεά}$), η οποία θα μείωνε την ταχύτητα διάδοσης, αλλά από την αυξανόμενη ελαστικότητα. Για παράδειγμα, το νερό έχει πυκνότητα 1000kg/m^3 με ταχύτητα διάδοσης σε αυτό 1480m/sec , ενώ ο σίδηρος έχει πυκνότητα 7600kg/m^3 με αντίστοιχη ταχύτητα διάδοσης 5130m/sec . Παρά την διαφορά στις πυκνότητες των δύο μέσων, η ταχύτητα διάδοσης στο σίδηρο (ισχυροί δεσμοί μορίων) είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από αυτή στο νερό (χαλαροί δεσμοί μορίων), λόγω της μεγάλης διαφοράς στην ελαστικότητα των δύο μέσων. Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται μερικές ταχύτητες διάδοσης σε βιολογικούς ιστούς.

Υλικό	Ταχύτητα διάδοσης (m/sec)
Αέρας	330
Νερό (20° C)	1480
Υδατοειδές υγρό	1500
Ανθρώπινος μαλακός ιστός	1540 (μέση τιμή)
Υαλώδες σώμα	1520
Αίμα	1570
Κρυσταλλοειδής φακός	1620
Οστό κρανίου	4080

Πίνακας 1: Ταχύτητες διάδοσης του υπέρηχου σε διάφορους βιολογικούς ιστούς. (Wells, 1969)

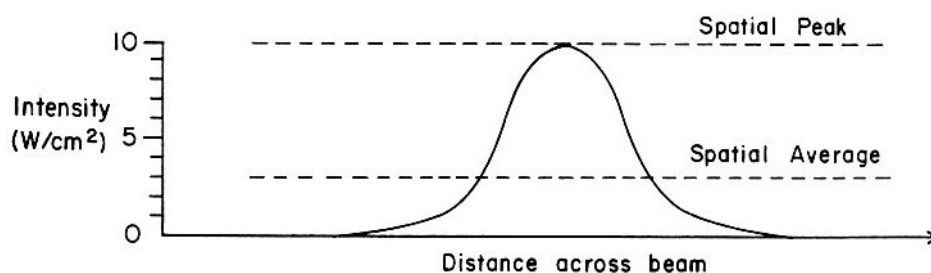
Το πλάτος του κύματος είναι η μέγιστη απόκλισή του από την θέση ισορροπίας του και συχνά περιγράφεται ως το «ύψος» του κύματος (παρά το γεγονός ότι μπορεί να πάρει και αρνητικές τιμές). Ένταση είναι η ισχύς του κύματος ανά μονάδα επιφάνειας

$$: \quad \boxed{\text{intensity (W/cm}^2\text{)} = \frac{\text{power(W)}}{\text{area(cm}^2\text{)}} \quad \quad I = \frac{P}{A}}$$

Η ένταση του υπέρηχου είναι μία σημαντική παράμετρος για την περιγραφή του ήχου που παράγεται και λαμβάνεται από τον ασθενή και για θέματα βιολογικής ασφάλειας. Ακόμα και αν η ισχύς του υπέρηχου παραμένει σταθερή, αν συγκεντρωθεί σε μικρότερη περιοχή (αυξημένη ένταση) εστιάζοντας την δέσμη των υπερήχων, τότε μπορεί να υπάρξουν βιολογικές παρενέργειες στον υπό εξέταση ιστό. Ένας άλλος ορισμός της έντασης δίνεται από την σχέση : $I = \frac{1}{2} \rho c u_0^2$, όπου u_0 είναι μέγιστη ταχύτητα του κύματος και $u_0 = 2\pi f v_0$, όπου v_0 το πλάτος του κύματος. Η ένταση, λοιπόν, είναι ανάλογη του τετραγώνου του πλάτους του κύματος. Όμως, όπως θα δούμε πιο αναλυτικά παρακάτω, η ένταση του υπέρηχου δεν κατανέμεται ομοιόμορφα κατά μήκος της δέσμης του (χωρικά) και επιπλέον στην περίπτωση του

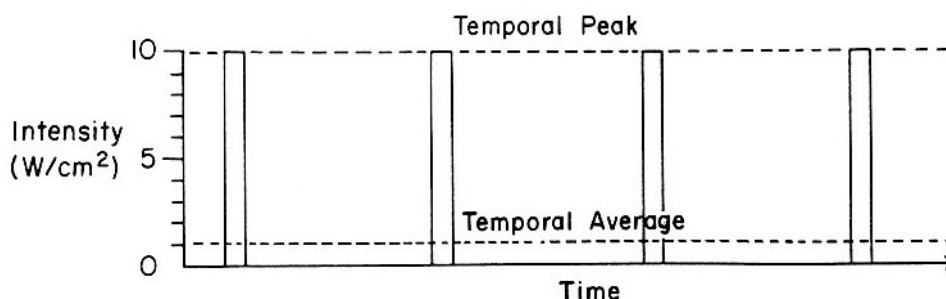
παλμικού υπέρηχου (**Pulsed Wave**), που χρησιμοποιείται κατά κόρον στην διαγνωστική υπερηχοτομογραφία, η έντασή του μεταβάλλεται και χρονικά. Για αυτό το λόγο θεωρούμε τέσσερις νέες μεταβλητές : την spatial-average-temporal-average (SATA) ένταση, την spatial-peak-temporal-average (SPTA) ένταση, την spatial-average-temporal-peak (SATP) ένταση και την spatial-peak-temporal-peak (SPTP) ένταση. Η ένταση SATA παίρνει τη χαμηλότερη τιμή από τις τέσσερις και σε αυτήν αναφέρονται συχνότερα οι κατασκευαστές, ενώ η ένταση SPTP παίρνει την υψηλότερη τιμή.

Η χωρική μεταβολή της έντασης περιγράφεται από την μέγιστη χωρική (I_{SP}) και την μέση χωρική (I_{AP}) ένταση και ο λόγος των δύο αυτών τιμών ορίζει την κανονικότητα της δέσμης (Beam Uniformity Ratio).



Εικόνα 2: Η ένταση συναρτήσει της απόστασης κατά το πλάτος της δέσμης. (Kremkau, 1984)

Στο παραπάνω γράφημα, η μέγιστη χωρική ένταση στο κέντρο της δέσμης είναι $10\text{W}/\text{cm}^2$, η μέση χωρική ένταση είναι $3\text{W}/\text{cm}^2$ και ο συντελεστής κανονικότητας της δέσμης είναι 3,3. Ανάλογα, η χρονική μεταβολή της έντασης περιγράφεται από τη μέγιστη χρονική (I_{TP}) και την μέση χρονική (I_{TA}) ένταση, ενώ ο λόγος της μέσης προς την μέγιστη ισοδυναμεί με το Duty Factor.



Εικόνα 3: Η ένταση συναρτήσει του χρόνου, για παλμικό υπέρηχο. (Kremkau, 1984)

Αντίστοιχα, στο παραπάνω γράφημα του παλμικού υπέρηχου, η μέγιστη χρονική ένταση είναι $10\text{W}/\text{cm}^2$ και εκφράζει την ένταση του υπέρηχου όταν αυτός

πραγματικά εκπέμπεται, ενώ η μέση χρονική ένταση είναι $1\text{W}/\text{cm}^2$ και εκφράζει την τιμή της έντασης όταν αυτή διαιρεθεί με τον συνολικό χρόνο εκπομπής (on + off). Συνεπάγεται, λοιπόν, ότι το Duty Factor σε αυτή την περίπτωση είναι 0,1. Αν έχουμε συνεχή υπέρηχο, αντί για παλμικό, τότε ο Duty Factor παίρνει τιμή ίση με τη μονάδα και η μέγιστη χρονική ένταση με την μέση χρονική είναι ίσες. Η διαδικασία μετατροπής από τη μία ένταση σε κάποια άλλη παρατίθεται στον παρακάτω πίνακα :

Για μετατροπή της	σε	Πολλαπλασιάσε (Διαίρεσε) με	και με
SATA	SPTA	Beam Uniformity Ratio	1
	SATP	1	(Duty Factor)
	SPTP	Beam Uniformity Ratio	(Duty Factor)
SPTA	SATA	(Beam Uniformity Ratio)	1
	SATP	(Beam Uniformity Ratio)	(Duty Factor)
	SPTP	1	(Duty Factor)
SATP	SATA	1	Duty Factor
	SPTA	Beam Uniformity Ratio	Duty Factor
	SPTP	Beam Uniformity Ratio	1
SPTP	SATA	(Beam Uniformity Ratio)	Duty Factor
	SPTA	1	Duty Factor
	SATP	(Beam Uniformity Ratio)	1

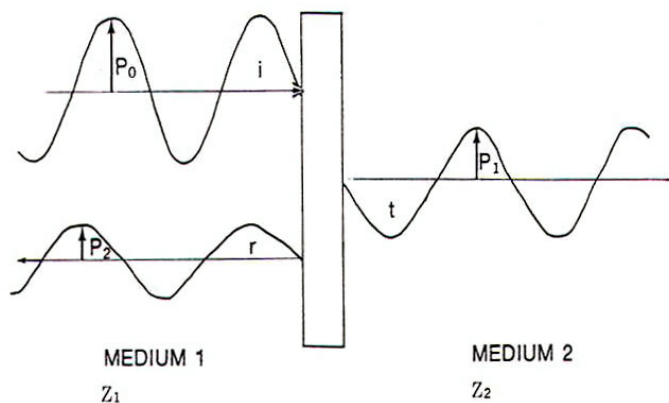
Πίνακας 2: Μέθοδος μετατροπής μεταξύ των διαφορετικών εντάσεων. (Kremkau, 1984)

Χαρακτηριστική ακουστική εμπέδηση

Ο όρος εμπέδηση χρησιμοποιείται γενικά για να εκφράσει τα χαρακτηριστικά ενός ελαστικού μέσου. Η ακουστική εμπέδηση επηρεάζει την ηχητική πίεση καθώς αυτή διαδίδεται μέσα στον ιστό. Η χαρακτηριστική ακουστική εμπέδηση ενός μέσου, Z , εξαρτάται από δύο μεταβλητές, την ελαστικότητα και την πυκνότητα, σύμφωνα με την εξίσωση :

$$Z = \sqrt{K\rho} = \rho c$$

Ας υποθέσουμε ότι έχουμε μία διεπιφάνεια διαφορετικών εμπεδήσεων, Z_1 και Z_2 , με διαφορές είτε στην ελαστικότητα είτε στην πυκνότητα μεταξύ των δύο περιοχών. Αν το προσπίπτων κύμα πέφτει κάθετα στην διαχωριστική επιφάνεια και έχει τιμή πίεσης P_0 , τότε μέρος αυτού θα διαδοθεί προς την δεύτερη περιοχή (P_1), ενώ η διαφορά τους (P_2) θα ανακλαστεί μακριά από το όριο με την ίδια κατεύθυνση του αρχικού κύματος.



Εικόνα 4: Θεωρητικό μοντέλο περιγραφής της ανάκλασης ενός υπερηχητικού κύματος σε διεπιφάνεια καθώς προσπίπτει κάθετα σε αυτή. (Hagen-Ansert, 1983)

Ο λόγος των πιέσεων του ανακλώμενου κύματος προς το προσπίπτον ορίζεται ως συντελεστής ανάκλασης και δίνεται από την σχέση :

$$r = \frac{P_2}{P_0} = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1}$$

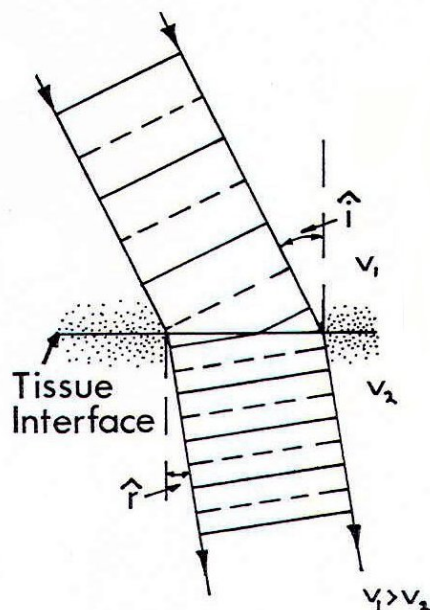
Η παραπάνω ανάκλαση του σχήματος ονομάζεται κατοπτρική (specular) και στον υπέρηχο εμφανίζεται σαν πολύ σκοτεινή (μαύρη) ηχώ. Οι πιθανές διαφορές στην ακουστική εμπέδηση μέσα σε έναν ιστό είναι πολύ σημαντικές για την διάγνωση ασθένειας ή δυσλειτουργίας αυτού του ιστού. Στον παρακάτω πίνακα είναι σημαντικό να παρατηρήσουμε το πολύ μεγάλο ποσοστό ενέργειας που ανακλάται στην διεπιφάνεια αέρα-μαλακού ιστού, όπου ουσιαστικά συμβαίνει ολική ανάκλαση. Αυτό αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα στην καθημερινή κλινική χρήση των υπερήχων, αφού γίνεται αντιληπτό ότι δομές που περιέχουν αέρα, όπως οι πνεύμονες, δεν μπορούν να εξεταστούν. Εξαιτίας αυτού του γεγονότος, επίσης, εξηγείται η ανάγκη να χρησιμοποιείται μία γέλη «σύζευξης» σε κάθε εξέταση με υπερήχους για να εμποδίζει την παρεμβολή του αέρα μεταξύ του ηχοβολέα (transducer) και του δέρματος του εξεταζόμενου.

Διεπιφάνεια ανάκλασης	Συντελεστής ανάκλασης	Ποσοστό ανακλώμενης ενέργειας (%)
Λίπος – Μυς	0,1	1,08
Μυς – Αίμα	0,03	0,07
Οστό – Λίπος	0,69	48,91
Μαλακός ιστός – Νερό	0,05	0,23
Μαλακός ιστός – Αέρας	0,9995	99,9

Πίνακας 3: Συντελεστές ανάκλασης και ποσοστά ανακλώμενης ενέργειας υπερήχων σε διάφορες βιολογικές διεπιφάνειες. (Hagen-Ansert, 1983)

Διάθλαση

Διάθλαση είναι το φαινόμενο κατά το οποίο το υπερηχητικό κύμα αποκλίνει όταν προσπίπτει υπό γωνία σε μια διεπιφάνεια διαφορετικών ιστών, άρα και ταχυτήτων. Η γωνία διάθλασης (\hat{r}) εξαρτάται από το κατά πόσο διαφέρουν οι ταχύτητες των δύο μέσων. Στο παρακάτω σχήμα, μία δέσμη υπερήχων συναντά ένα όριο δύο περιοχών διαφορετικών ταχυτήτων ($V_1 > V_2$).

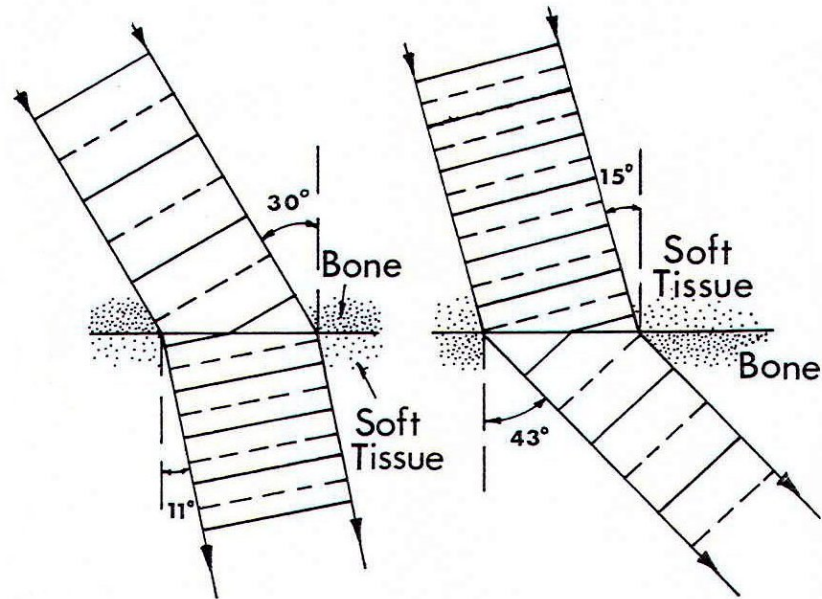


Εικόνα 5: Αλλαγή της διεύθυνσης μίας δέσμης υπερήχων λόγω διάθλασης. (McDicken, 1976)

Η δέσμη τότε κάμπτεται κατά γωνία (\hat{r}), αφού το μέτωπο κύματος στην δεύτερη περιοχή ταξιδεύει με μικρότερη ταχύτητα από ότι στην πρώτη. Από την γεωμετρία :

$$\frac{\sin i}{\sin r} = \frac{V_1}{V_2} = \text{ακουστικός δείκτης διάθλασης} \quad (\text{Νόμος Snell})$$

Ας μελετήσουμε τώρα κάποιες ειδικές περιπτώσεις διάθλασης. Στο παρακάτω σχήμα απεικονίζεται η διάθλαση του κύματος σε μια διεπιφάνεια οστού-μαλακού ιστού.



Εικόνα 6: Αλλαγή της διεύθυνσης μίας δέσμης υπερήχων λόγω διάθλασης. (McDicken, 1976)

Παρατηρούμε ότι για γωνία πρόσπτωσης 30° , η γωνία διάθλασης είναι 11° , δηλαδή ο υπέρηχος αποκλίνει κατά 19° . Η αντίστροφη κατάσταση είναι τώρα ενδιαφέρουσα : όταν ο υπέρηχος περάσει από το μέσο με τη χαμηλή ταχύτητα προς το μέσο με την υψηλή ταχύτητα, τότε για γωνία πρόσπτωσης 15° , η δέσμη αποκλίνει κατά 28° από την κατακόρυφο. Για γωνίες πρόσπτωσης μεγαλύτερες των 22° και όταν $V_1 < V_2$, τότε η γωνία διάθλασης r είναι μεγαλύτερη από 90° , με άλλα λόγια έχουμε ολική εσωτερική ανάκλαση και η δέσμη δεν εισέρχεται καθόλου στο οστό. Με αυτά τα παραδείγματα γίνονται αντιληπτές μερικές ακόμα από τις δυσκολίες των κλινικών εφαρμογών των υπερήχων.

Κατά πόσο θα περιμέναμε να αποκλίνει η δέσμη του υπέρηχου σε μια διεπιφάνεια τυπικών μαλακών ιστών ; Θέτοντας μερικές αριθμητικές τιμές στον νόμο του Snell παρατηρούμε μικρές αποκλίσεις της τάξης της 1° ή 2° .

Διεπιφάνεια	Απόκλιση
Οστό – μαλακός ιστός	$19^\circ 18'$
Μυς – αίμα	$0^\circ 47'$
Μυς – λίπος	$2^\circ 24'$
Μυς – υγρό	$1^\circ 4'$
Κρυσταλλοειδής φακός – υδατοειδές υγρό	2°

Πίνακας 4: Τυπικές τιμές αλλαγής της διεύθυνσης της δέσμης των υπερήχων λόγω διάθλασης, σε διάφορες διεπιφάνειες ιστών, για γωνία πρόσπτωσης 30° . (McDicken, 1976)

Τέτοιες μικρές αποκλίσεις δεν προκαλούν προβλήματα στην αξιοπιστία των μετρήσεων, αφού συνήθως λαμβάνουν χώρα σε διαφορετικές κατευθύνσεις και άρα αλληλοεξουδετερώνονται καθώς η δέσμη διέρχεται από μία σειρά διαφορετικών ιστών. Αν η δέσμη παραμένει με την αρχική απόκλισή της για μεγάλη απόσταση, τότε παρουσιάζονται κάποια προβλήματα στο B-scan. Αν πάρουμε για παράδειγμα την περίπτωση του οφθαλμού, τότε αποκλίσεις της τάξης των 4° συμβαίνουν εξαιτίας των δύο διεπιφανειών μεταξύ υδατοειδούς-φακού-υαλώδους, συμβάλλοντας έτσι σε μία απόκλιση στον αμφιβληστροειδή περίπου 1mm.

Συνοψίζοντας, παρά το γεγονός ότι στις περισσότερες περιπτώσεις η διάθλαση του υπέρηχου δεν αποτελεί κύριο πρόβλημα, υπάρχουν περιστατικά που αλλοιώνεται η τελική εικόνα. Συγκεκριμένα, στην διεπιφάνεια οστού-μαλακού ιστού μπορεί να δυσκολέψει πολύ την ανάκτηση καλής υπερηχητικής εικόνας.

Εξασθένηση – Απορρόφηση & Σκέδαση

Κατά την διάδοση του υπερηχητικού κύματος σε κάποιο μέσο, η ένταση και το πλάτος του εξασθενούν εξαιτίας δύο φυσικών φαινομένων, της απορρόφησης και της σκέδασης. Η μονάδα μέτρησης της εξασθένησης είναι τα decibels (dB). Ο συντελεστής εξασθένησης (ή απορρόφησης) ορίζεται ως η εξασθένηση ανά μονάδα μήκους που διήνυσε ο υπέρηχος και αντίστοιχα η μονάδα μέτρησής του είναι τα dB/cm. Μία πρακτική συνέπεια της εξασθένησης είναι ότι περιορίζει το βάθος στο οποίο είναι εφικτή η απεικόνιση. Όσο μεγαλύτερο είναι το βάθος που εισέρχεται ο υπέρηχος, τόσο περισσότερο εξασθενεί η έντασή του :

$attenuation (dB) = attenuation\ coefficient (dB/cm) \times path\ length (cm)$	$a = a_c l$
--	-------------

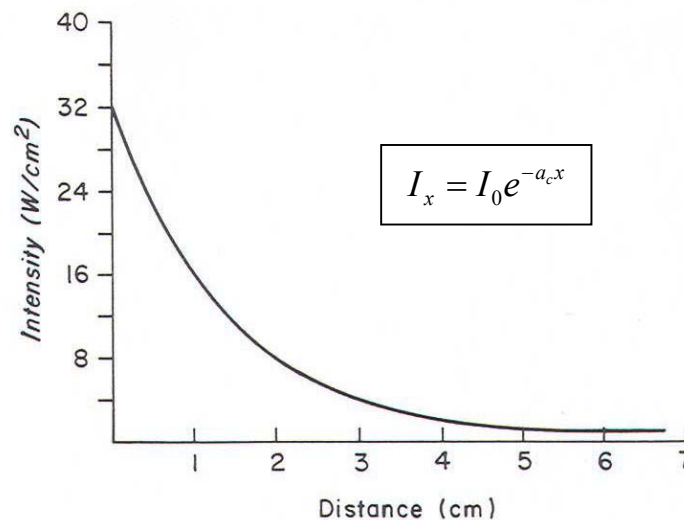
Ο συντελεστής εξασθένησης αυξάνεται με την συχνότητα, για αυτό τον λόγο δεν χρησιμοποιούνται συχνότητες μεγαλύτερες των 20 MHz στις κλινικές εφαρμογές απεικόνισης με υπέρηχους^[5]. Παρακάτω δίνονται οι συντελεστές εξασθένησης για διαφορετικούς ιστούς :

Ιστός	Συντελεστής Εξασθένησης (dB/cm)	
	στους 1MHz	στους 10 MHz
Λίπος	0,6	7,6
Ήπαρ	0,7	9,4
Νεφρός	0,9	10,7
Μυς	1	12,6
Μαλακός Ιστός (μέση τιμή των παραπάνω)	0,8	10,1

Πίνακας 5: Συντελεστές εξασθένησης σε βιολογικούς ιστούς. (Kremkau, 1984)

Μια προσέγγιση που γίνεται, είναι ότι για μαλακούς ιστούς έχουμε 1dB εξασθένησης ανά εκατοστό για κάθε MHz συχνότητας.

Καθώς, λοιπόν, ένα υπερηχητικό κύμα διαδίδεται μέσα στον υπό εξέταση ιστό, μεταδίδει ενέργεια στα σωματίδια που τον αποτελούν, αυξάνοντας έτσι την ενέργειά τους με τη μορφή ταλαντώσεων. Η απορρόφηση του υπέρηχου είναι η διαδικασία με την οποία αυτή η ενέργεια χάνεται, παίρνοντας άλλες μορφές, όπως για παράδειγμα, τη μορφή της θερμότητας. Στην παρακάτω γραφική παράσταση απεικονίζεται η εκθετική μείωση της έντασης του υπέρηχου, εξαιτίας της απορρόφησης :



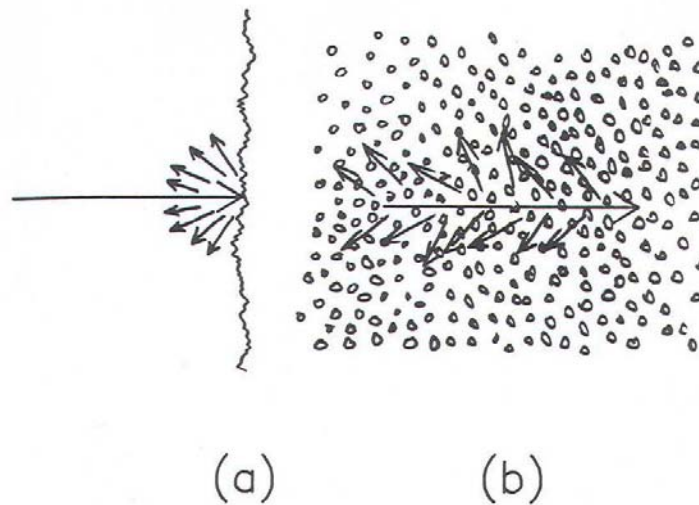
Εικόνα 7: Εξασθένηση του υπέρηχου καθώς διαδίδεται σε κάποιο μέσο. (Kremkau, 1984)

Η ένταση του υπέρηχου στη συγκεκριμένη περίπτωση ελαττώνεται κατά 50% για κάθε εκατοστό που διανύει (x) ή με άλλα λόγια ο συντελεστής απορρόφησης είναι 3dB/cm ($10 \log 0,5$).

Ένας από τους μηχανισμούς που καθορίζει την απορρόφηση είναι ο μηχανισμός relaxation^[5]. Ο μηχανισμός αυτός αναφέρεται στην μεταφορά ενέργειας από μία πηγή σε μία άλλη, προκαλώντας μία διακύμανση της κινητικής ενέργειας και τελικά μειώνοντας την ταχύτητα των σωματιδίων του μέσου :

1. Thermal relaxation: Η διαδικασία μεταφοράς της ενέργειας σε εσωτερική μοριακή ενέργεια και το αντίστροφο.
2. Conductional relaxation: Η μεταφορά της ενέργειας με τη μορφή θερμότητας που μεταπηδά από μία περιοχή σε άλλη.
3. Structural relaxation: Η μεταφορά της ενέργειας μεταξύ δύο διαφορετικών φυσικών δομών.

Προηγουμένως, όταν αναφερθήκαμε στην κατοπτρική ανάκλαση, υποθέσαμε ότι το μήκος κύματος είναι πολύ μικρό συγκρινόμενο με τις διαστάσεις του διαχωριστικού ορίου και με τις διαστάσεις της τραχύτητάς του. Αν, όμως, από την άλλη μεριά οι δύο αυτές τιμές είναι συγκρίσιμες μεταξύ τους ή μικρότερες από το μήκος κύματος, τότε ο προσπίπτων υπέρηχος θα σκεδαστεί προς όλες τις κατευθύνσεις. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό σαν σκέδαση Rayleigh και παρά το γεγονός ότι συνεισφέρει στην συνολική εξασθένηση της έντασης του υπέρηχου, χωρίς την ύπαρξή της δεν θα μπορούσαμε να απεικονίσουμε, ούτε παρεγχυματώδη ιστό (b), ούτε διαχωριστικές επιφάνειες (a) στον υπό εξέταση ιστό:

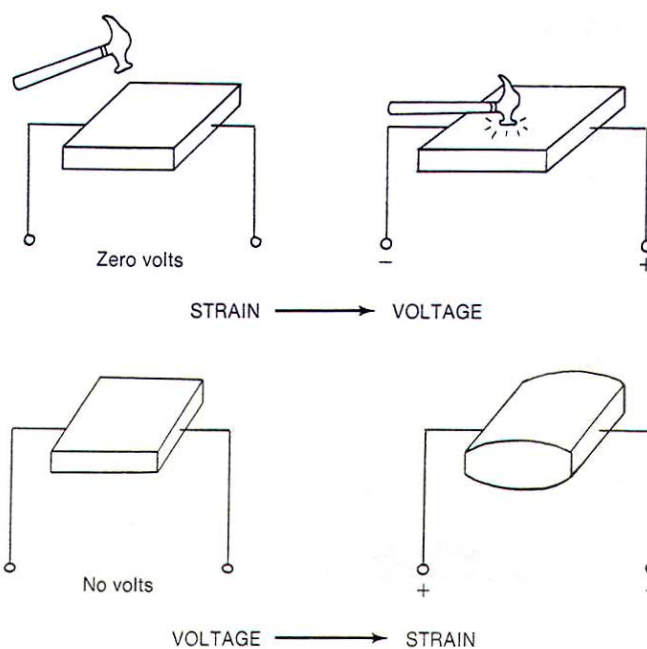


Εικόνα 8: Ο υπέρηχος σκεδάζεται όταν συναντά (a) τραχιές επιφάνειες ή (b) ένα ετερογενές μέσο, όπως οι βιολογικοί ιστοί. (Kremkau, 1984)

Η ένταση της σκέδασης Rayleigh έχει βρεθεί^[6] ότι εξαρτάται από (1) τη διαφορά της ακουστικής εμπέδησης στον στόχο ή των ίδιων των σωματιδίων μεταξύ τους, (2) το μέγεθος των σωματιδίων και (3) το μήκος κύματος της προσπίπτουσας ενέργειας. Η ένταση του σκεδαζόμενου κύματος αυξάνεται ραγδαία με τη συχνότητα και είναι ανάλογη με το τετράγωνο της συχνότητας. Συνεπώς, υπέρηχοι πολύ υψηλών συχνοτήτων σκεδαζονται περισσότερο από ότι ήχοι χαμηλών συχνοτήτων.

Πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο

Η παραγωγή και ανίχνευση των υπερήχων βασίζεται στο πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο, το οποίο ανακαλύφθηκε το 1880. Σύμφωνα με αυτό το φαινόμενο, αν εφαρμόσουμε δύναμη σε πιεζοηλεκτρικά υλικά έτσι ώστε να επιτύχουμε παραμόρφωση τους, τότε θα παραχθεί ηλεκτρική τάση στα άκρα αυτού του υλικού και το αντίστροφο.

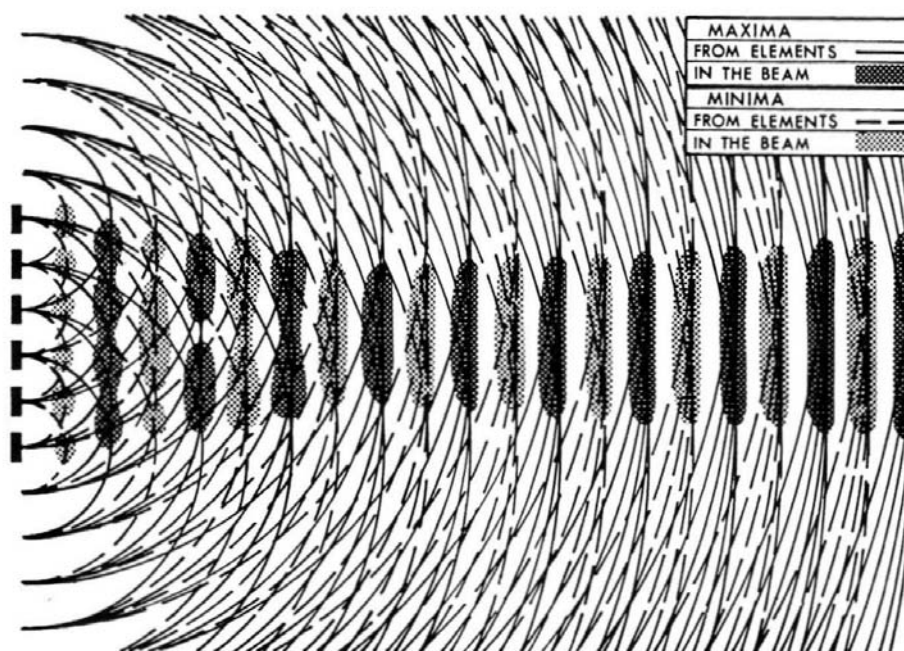


Εικόνα 9: Άσκηση πίεσης με το σφυρί (μηχανική παραμόρφωση) στον κρύσταλλο παράγει ηλεκτρική τάση και - το αντίστροφο - εφαρμογή ηλεκτρικής τάσης παραμορφώνει τον κρύσταλλο, παράγοντας ήχο. (Hagen-Ansert, 1983)

Πιεζοηλεκτρικά υλικά, όπως ο κρύσταλλος χαλαζία (quartz) και ο τουρμαλίνης, απαντώνται στη φύση, ενώ στις διαγνωστικές εφαρμογές χρησιμοποιούνται συνθετικά κεραμικά - κατόπιν ειδικής επεξεργασίας για να αποκτήσουν πιεζοηλεκτρικές ιδιότητες - , όπως lead zirconate-titanate (PZT) και barium titanate. Τα υλικά αυτά, και κατ'επέκταση οι συσκευές, λέγονται μετατροπείς ενέργειας (transducers) επειδή παρέχουν σύζευξη μεταξύ της ηλεκτρικής και μηχανικής ενέργειας. Στους υπέρηχους, ο μετατροπέας ενέργειας όταν λειτουργεί σαν πομπός (ηχοβολέας) μετατρέπει την ηλεκτρική ενέργεια σε μηχανική, παραμορφώνοντας τον κρύσταλλο και συνεπώς παράγοντας τον υπέρηχο σε συγκεκριμένη συχνότητα, ανάλογη με το πάχος του κρυστάλλου. Στην αντίθετη περίπτωση, όταν λειτουργεί σαν δέκτης των ανακλάσεων που επιστρέφουν σε αυτόν, τότε η μηχανική ενέργεια (υπέρηχος) μετατρέπεται σε ηλεκτρική.

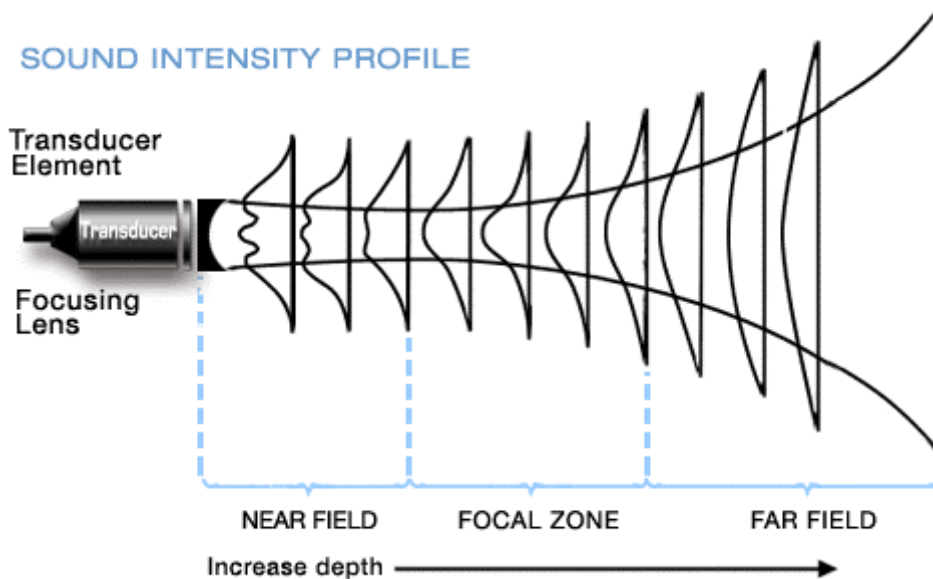
Δέσμες υπερήχων

Ο ηχοβολέας δεν παράγει «πεδίο» υπερήχων ομοιόμορφα κατανομημένο στο χώρο, αλλά περιορίζει τον υπέρηχο σε μία δέσμη. Η συμπεριφορά της δέσμης των υπερήχων υπακούει στην αρχή του Huygens, κατά την οποία μία δέσμη που παράγεται από μία κύρια πηγή, μπορεί να θεωρηθεί σαν το άθροισμα όλων εκείνων των δεσμών που παράγονται από έναν άπειρο αριθμό σημειακών πηγών. Στην περίπτωση του ήχου, κάθε σημειακή πηγή παράγει ήχο εξίσου προς όλες τις κατευθύνσεις, δημιουργώντας ένα σφαιρικό κύμα. Το άθροισμα αυτών των σφαιρικών κυμάτων σχηματίζει το προφίλ της δέσμης. Τα probe των ηχοβολέων συνήθως περιέχουν πολλαπλά πιεζοηλεκτρικά στοιχεία σε γραμμική συστοιχία (linear array). Παρακάτω φαίνεται ο τρόπος με τον οποίο δημιουργείται μία δέσμη υπερήχων από μία συστοιχία 6 στοιχείων.



Εικόνα 10: Διαγραμματική απεικόνιση του σχηματισμού μιας δέσμης υπερήχων. (Wells, 1977)

Τα κύματα συμβάλλουν ενισχυτικά εκεί που συναντώνται τα μέγιστα κάθε στοιχείου και καταστρεπτικά εκεί που συναντώνται τα ελάχιστά τους. Έτσι ουσιαστικά συγκεντρώνεται το πεδίο των υπερήχων μέσα σε μία δέσμη, της οποίας το χαρακτηριστικό σχήμα είναι το παρακάτω.



Εικόνα 11: Σχηματική απεικόνιση του προφίλ της έντασης μιας δέσμης υπερήχων. (Atlantic Interactive, 2004)

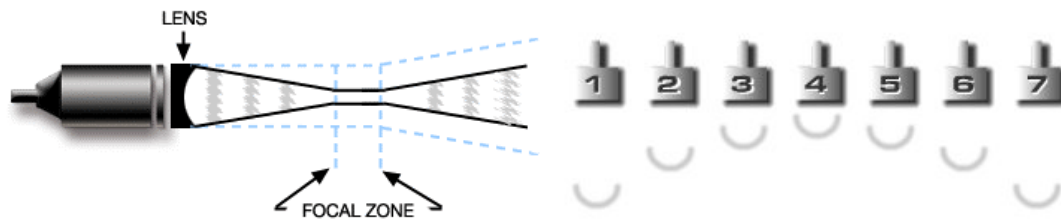
Παρατηρούμε ότι η δέσμη των υπερήχων αρχικά συγκλίνει σε μια περιοχή που ονομάζεται εγγύς πεδίο (Near field ή ζώνη Fresnel) και στη συνέχεια αποκλίνει μέσω της περιοχής γνωστής ως απώτερο πεδίο (Far field ή ζώνη Fraunhofer). Το εγγύς πεδίο αναφέρεται και σαν «ζώνη σύγχυσης» (confusion zone) εξαιτίας των δραματικών διαφορών της πίεσης στην συγκεκριμένη περιοχή, γεγονός που απεικονίζεται και στις δύο παραπάνω εικόνες. Η εστιακή περιοχή (Focal region) είναι η βέλτιστη περιοχή στην οποία πετυχαίνουμε καλύτερη απεικόνιση του υποκείμενου ιστού. Το σχήμα αυτής της δέσμης εξαρτάται από την ακτίνα του πιεζοηλεκτρικού στοιχείου και την συχνότητα των υπερήχων :

$$NFL = \frac{a^2}{\lambda} \quad \sin \theta = \frac{0,61\lambda}{a}$$

Το μήκος του εγγύς πεδίου (NFL) αυξάνεται με την ακτίνα του πιεζοηλεκτρικού στοιχείου και με την συχνότητα των υπερήχων (επειδή $\lambda=c/f$), ενώ η απόκλιση της δέσμης (θ°) από τον άξονα συμμετρίας της μειώνεται στο απώτερο πεδίο, καθώς αυξάνονται η ακτίνα και η συχνότητα. Η «διείσδυση» του υπέρηχου στο μέσο διάδοσης μειώνεται καθώς αυξάνεται η συχνότητα του υπέρηχου (εξαιτίας της αντίστοιχης αύξησης στην εξασθένιση), πετυχαίνοντας όμως καλύτερη ανάλυση (η δέσμη γίνεται περισσότερο κατευθυντική).

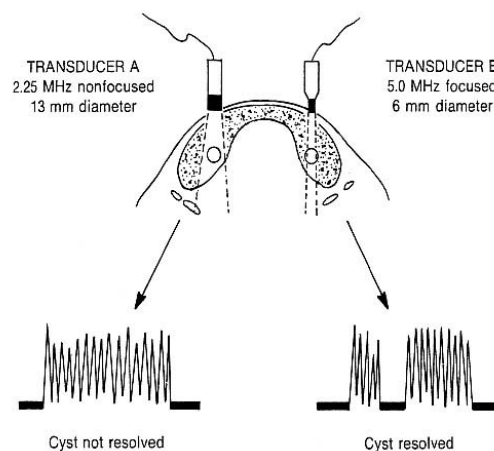
Ένας άλλος παράγοντας της δέσμης, που ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες, είναι η εστίασή της. Η εστίαση επιτυγχάνεται είτε μηχανικά (με τη χρήση εξωτερικού

ακουστικού φακού), είτε ηλεκτρονικά (πυροδοτώντας κατάλληλα τα γραμμικά στοιχεία).



Εικόνα 12: Μηχανική εστίαση (αριστερά), Ηλεκτρονική εστίαση (δεξιά), (Atlantic Interactive, 2004)

Ένα σημαντικό επακόλουθο της εστίασης της δέσμης είναι η μεγάλη αύξηση της έντασης του υπερήχου στο σημείο εστίασης, λόγω της «συμπύκνωσης» της σε μικρότερη περιοχή, γεγονός που πρέπει να συνυπολογίζεται με τα όρια ασφαλείας δόσης υπερήχων. Από την άλλη πλευρά, προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα : μειώνει σημαντικά τη «ζώνη σύγχυσης», βελτιώνοντας την απεικόνιση στην περιοχή του εγγύς πεδίου και – κυρίως – μεγιστοποιεί την πλάγια διακριτική ικανότητα (**lateral resolution**). Ως πλάγια διακριτική ικανότητα ορίζεται η ελάχιστη δυνατή απόσταση μεταξύ δύο ανακλαστήρων, κάθετα στην κατεύθυνση της δέσμης των υπερήχων, που δίνουν ξεχωριστές ανακλάσεις. Η πλάγια διακριτική ικανότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη του πλάτους της δέσμης και εξαρτάται από την διάμετρο του κρυστάλλου, την συχνότητα του υπέρηχου και την απόσταση μεταξύ του ηχοβολέα και των ανακλαστήρων. Στο παρακάτω σχήμα καταδεικνύεται η μεγάλη σημασία που έχει η εστίαση της δέσμης και ο τρόπος με τον οποίο αυξάνεται η πλάγια διακριτική ικανότητα του ηχοβολέα, στην περίπτωση που υπάρχει κάποια κύστη στον υπό εξέταση ιστό.



Εικόνα 13: Επίδειξη της επίδρασης της εστίασης της υπερηχητικής δέσμης και της μικρότερης διαμέτρου ηχοβολέα στην πλάγια διακριτική ικανότητα. (Hagen-Ansert, 1983)

Στην πρώτη περίπτωση (transducer A) χρησιμοποιείται μία μη-εστιασμένη δέσμη 13mm διαμέτρου στα 2.25MHz και η κύστη δεν απεικονίζεται, ενώ στην δεύτερη περίπτωση (transducer B) με τη χρήση εστιασμένης δέσμης 6mm διαμέτρου στα 5MHz γίνεται εφικτή η σωστή διάγνωση του ιστού.

Στην υπερηχοτομογραφία εκτός από την πλάγια διακριτική ικανότητα υπάρχει και η αξονική διακριτική ικανότητα (**axial resolution**), με τις δύο αυτές συνιστώσες να καθορίζουν συνολικά την ανάλυση (resolution) της σάρωσης στο χώρο. Ως αξονική, λοιπόν, ορίζεται η ικανότητα να διακρίνουμε δύο γειτονικά αντικείμενα σαν ξεχωριστά, κατά μήκος του άξονα της δέσμης του υπέρηχου. Όσο μικρότερη είναι η αξονική διακριτική ικανότητα, τόσο μεγαλύτερη είναι η λεπτομέρεια που απεικονίζεται στην υπερηχοτομογραφία και τόσο καλύτερη η εικόνα. Θεωρητικά, το όριο της αξονικής διακριτικής ικανότητας είναι το μήκος κύματος του υπέρηχου που εκπέμπει ο κρύσταλλος, όσο μικρότερο είναι αυτό, τόσο μεγαλύτερη λεπτομέρεια. Όμως, είναι και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τις δυνατότητες της αξονικής διακριτικής ικανότητας. Στην περίπτωση της παλμικής εκπομπής υπέρηχων, εκτός από το μήκος κύματος του ήχου που εκπέμπει ο κρύσταλλος, πρέπει να ληφθεί υπόψη και η διάρκεια του παλμού. Όσο μεγαλύτερη είναι αυτή, τόσο μειώνεται η αξονική ανάλυση.

Υπέρηχοι Doppler

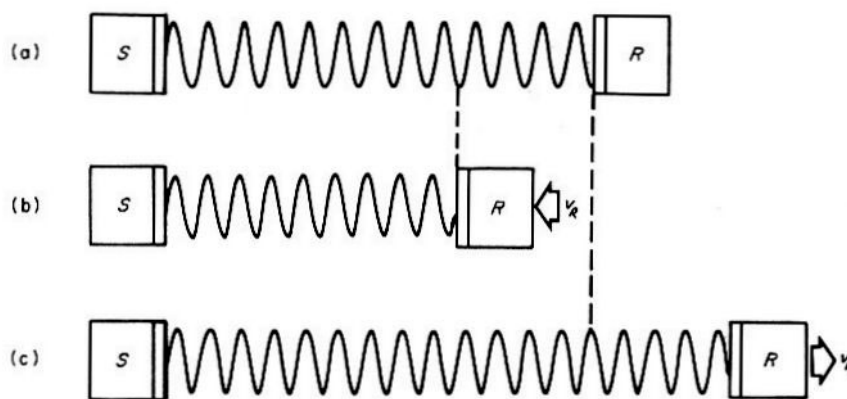
Γενικά

Οι υπέρηχοι Doppler αποτελούν μία εξειδικευμένη εφαρμογή των υπέρηχων, για τον υπολογισμό της ταχύτητας της αιματικής ροής και την απεικόνισή της σε πραγματικό χρόνο. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στο φαινόμενο Doppler, που πρώτος παρατήρησε ο Johann Doppler^[7], σύμφωνα με το οποίο «όταν πηγή ήχου και παρατηρητής βρίσκονται σε σχετική κίνηση μεταξύ τους, τότε η συχνότητα του ήχου που αντιλαμβάνεται ο παρατηρητής δεν είναι η ίδια με αυτήν που εκπέμπει η πηγή». Ειδικότερα, ο παρατηρητής ακούει ήχο με συχνότητα μεγαλύτερη από τη συχνότητα της πηγής όταν η μεταξύ τους απόσταση μειώνεται και με συχνότητα μικρότερη από τη συχνότητα της πηγής όταν η απόστασή τους μεγαλώνει. Για να γίνει κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο παράγεται αυτή η μετατόπιση της συχνότητας (Doppler Shift) θα

πρέπει να αναλύσουμε την διάδοση του υπέρηχου μέσα στον ανθρώπινο ιστό και το τι προκαλείται όταν αυτός ανακλάται σε κάποιο αγγείο, του οποίου η αιματική ροή είναι ταχύτητας u .

Το διαγνωστικό μας σύστημα, λοιπόν, αποτελείται από τον ηχοβολέα που αποτελεί την (ακίνητη) πηγή και το αίμα (όπως θα δούμε παρακάτω τα ερυθρά αιμοσφαίρια πιο συγκεκριμένα) που είναι το αντικείμενο σε κίνηση και ανακλά τα υπερηχητικά κύματα. Το χαρακτηριστικό γεγονός είναι ότι σε αυτή την περίπτωση συμβαίνουν δύο διαδοχικές μετατοπίσεις Doppler : αρχικά ο στόχος (κινούμενο αίμα) συμπεριφέρεται σαν κινούμενος «δέκτης» που ανιχνεύει τα μετατοπισμένα κατά Doppler υπερηχητικά κύματα. Αυτός ο στόχος στη συνέχεια συμπεριφέρεται σαν κινούμενη (δευτερεύουσα) πηγή, εκπέμποντας νέα κύματα τα οποία τελικά ανιχνεύονται από τον ακίνητο ηχοβολέα. Για τον υπολογισμό της τελικής συχνότητας που επιστρέφει στον ηχοβολέα θα θεωρήσουμε δύο ξεχωριστά θεωρητικά μοντέλα : α) κινούμενου δέκτη και β) κινούμενης πηγής.

Κινούμενος δέκτης



Εικόνα 14: Το φαινόμενο Doppler εξαιτίας κινούμενου δέκτη. (Atkinson & Woodcock, 1982)

Πηγή S είναι ακίνητη και εκπέμπει ήχο συχνότητας f_S , που διαδίδεται με ταχύτητα c στο μέσο διάδοσης. Από τη θεμελιώδη εξίσωση της Κυματικής παίρνουμε ότι :

$$f_S = \frac{c}{\lambda_S}$$

Αν ο δέκτης R , που παίζει το ρόλο του παρατηρητή, παραμένει και αυτός ακίνητος τότε η συχνότητα που λαμβάνει είναι ίση με αυτή της πηγής ($f_S = f_R$, εικ. 14a). Αν

όμως ο δέκτης κινείται προς την πηγή με ταχύτητα u_R (εικ. 14b), τότε φτάνουν σε αυτόν περισσότερα μέγιστα του ήχου στη μονάδα του χρόνου, από όσα παράγει η πηγή στον ίδιο χρόνο και η παρατηρηθείσα συχνότητα αυξάνεται :

$$f_R = f_S + \frac{u_R}{\lambda_S} \Rightarrow f_R = f_S + \frac{u_R}{c} f_S \quad (1)$$

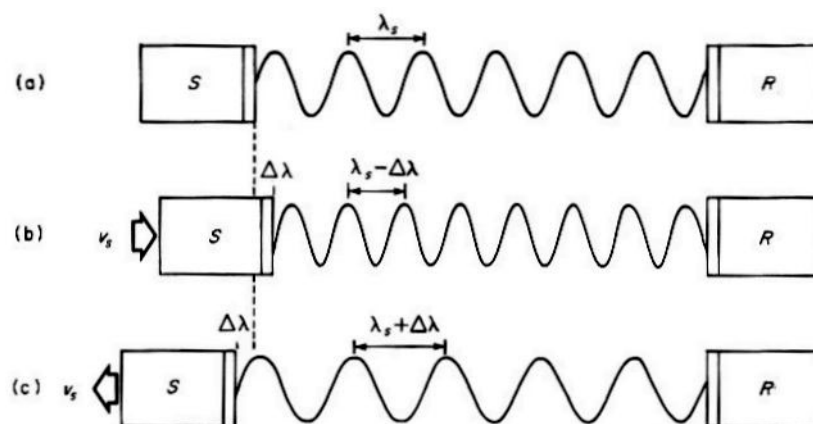
Η μετατόπιση Doppler f_d ορίζεται σαν τη διαφορά μεταξύ της ληφθείσας συχνότητας f_R και της διαδιδόμενης συχνότητας f_S , δίνοντας την τυπική εξίσωση Doppler :

$$f_d = f_R - f_S = \frac{u_R}{c} f_S$$

Αντίθετα (εικ. 14c) αν ο δέκτης κινείται μακριά από την πηγή με ταχύτητα u_R , τότε η συχνότητα που λαμβάνει θα είναι μικρότερη από αυτή της πηγής κατά $\frac{u_R}{\lambda_S}$ και η μετατόπιση Doppler θα είναι η ίδια όπως παραπάνω, αλλά με αρνητικό πρόσημο.

Κινούμενη πηγή

Αν τώρα η πηγή κινείται με ταχύτητα u_S και εκπέμπει ήχο συχνότητας f_S , με τον δέκτη να παραμένει ακίνητος, τότε το φαινόμενο Doppler μπορεί να εξηγηθεί καλύτερα με έναν ελαφρώς διαφορετικό τρόπο, μελετώντας τον τρόπο που αυτή η κίνηση επηρεάζει την απόσταση μεταξύ των μεγίστων στο διαδιδόμενο κύμα.



Εικόνα 15: Το φαινόμενο Doppler εξαιτίας κινούμενης πηγής. (Atkinson & Woodcock, 1982)

Το πρώτο σχήμα της εικόνας 15a δείχνει ότι όταν η πηγή παραμένει ακίνητη τότε η απόσταση δύο διαδοχικών κορυφών ισούται εξ ορισμού με το υπερηχητικό μήκος κύματος λ_S . Ωστόσο, όταν η πηγή κινείται προς την διεύθυνση διάδοσης του κύματος (εικόνα 15b), τότε οι διαδοχικές κορυφές θα «πυκνώσουν» κατά μία ποσότητα $\Delta\lambda$, με αποτέλεσμα ο ακίνητος δέκτης να ανιχνεύει συχνότητα μεγαλύτερη από αυτή που εκπέμπει η πηγή. Αντίστοιχα, αν η πηγή κινείται στην αντίθετη κατεύθυνση, όπως δείχνει η εικόνα 15c, τότε οι κορυφές «αραιώνουν» και η συχνότητα που φτάνει στον δέκτη φαίνεται να έχει μειωθεί.

Μαθηματικά, αν u_S είναι η ταχύτητα της πηγής S στη διεύθυνση διάδοσης του κύματος, τότε σε διάστημα χρόνου $\frac{1}{f_S}$ η πηγή θα έχει μετακινηθεί κατά απόσταση :

$$\Delta\lambda = u_S \frac{1}{f_S}$$

Το μήκος κύματος λ_R που τελικά ανιχνεύεται στον δέκτη ισούται με :

$$\lambda_R = \lambda_S - \Delta\lambda \Rightarrow \lambda_R = \frac{c}{f_S} - \frac{u_S}{f_S}$$

Η ίδια εξίσωση μπορεί να γραφεί :

$$\frac{c}{f_R} = \frac{c}{f_S} - \frac{u_S}{f_S} \Rightarrow f_R = \frac{c}{c - u_S} f_S$$

Διαιρώντας αριθμητή και παρονομαστή του κλάσματος με c παίρνουμε :

$$f_R = \frac{1}{1 - \frac{u_S}{c}} f_S$$

Όμως η ταχύτητα της αιματικής ροής είναι πολύ μικρότερη της ταχύτητας διάδοσης του υπέρηχου σε ανθρώπινο μαλακό ιστό (1540m/sec) και ο λόγος u/c τείνει στο μηδέν, οπότε μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε μόνο τον πρώτο όρο του αναπτύγματος

$$\frac{1}{1-x} = 1 + x + \frac{x^2}{2} + \dots$$

για να εξάγουμε την τελική εξίσωση Doppler

$$f_R = f_S + \frac{u_S}{c} f_S \quad (2)$$

ή την μετατόπιση Doppler

$$f_d = f_R - f_S = \frac{u_S}{c} f_S$$

Ανάκλαση από κινούμενο στόχο

Συνδυάζοντας τις παραπάνω επιμέρους περιπτώσεις, εξάγεται η μαθηματική έκφραση που μας επιτρέπει να υπολογίζουμε πως μεταβάλλεται η ανακλώμενη από κινούμενο στόχο ηχώ, σε σχέση με την αρχική συχνότητα. Αν f'_R η συχνότητα που επιστρέφει τελικά στον δέκτη, από την εξίσωση (2), είναι :

$$f'_R = f_R + \frac{u_S}{c} f_R \stackrel{(1)}{=} f_S + \frac{u_R}{c} f_S + \frac{u_S}{c} \left(f_S + \frac{u_R}{c} f_S \right) = f_S + \frac{u_R}{c} f_S + \frac{u_S}{c} f_S + \frac{u_S u_R}{c^2} f_S$$

Όμως η ταχύτητα του αίματος δεν αλλάζει κατά την ανάκλαση του υπέρηχου, δηλαδή $|u_R| = |u_S| = u$, οπότε η παραπάνω εξίσωση γράφεται :

$$f'_R = f_S + \frac{2u}{c} f_S + \left(\frac{u}{c} \right)^2 f_S$$

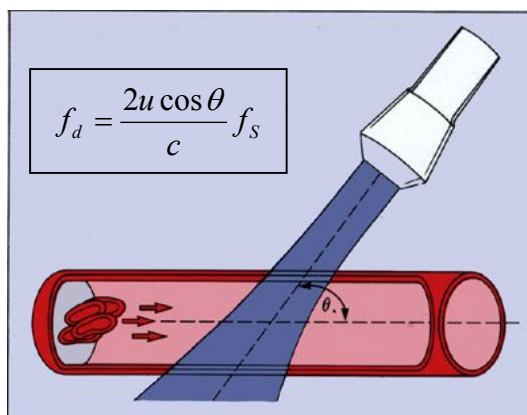
Επιπλέον ισχύει $u \ll c$, οπότε ο όρος $\left(\frac{u}{c} \right)^2 f_S$ μπορεί να απαλειφθεί και η σχέση να πάρει την τελική της μορφή :

$$f'_R = f_S + \frac{2u}{c} f_S$$

Αρα η προκύπτουσα μετατόπιση Doppler από την ανάκλαση του υπέρηχου στον κινούμενο στόχο (αίμα), είναι :

$$f_d = \frac{2u}{c} f_S$$

Η παραπάνω σχέση όμως καλύπτει μόνο την περίπτωση κατά την οποία οι διευθύνσεις των αξόνων της δέσμης του υπέρηχου και του υπό εξέταση αγγείου είναι παράλληλες. Για να μπορεί να εφαρμοστεί ο παραπάνω τύπος σε κάθε περίπτωση, πρέπει να πολλαπλασιαστεί το δεξί του μέλος με το συνημίτονο της γωνίας θ , που ορίζουν οι άξονες της υπερηχητικής δέσμης και του υπό μελέτη αγγείου :



Εικόνα 16: Σχηματική αναπαράσταση υπέρηχου Doppler (<http://www.echoincontext.com>)

Από την παραπάνω σχέση είναι φανερό ότι μπορούμε να προσδιορίσουμε την ταχύτητα u των ερυθρών αιμοσφαιρίων και επομένως την ταχύτητα ροής του αίματος στα αιμοφόρα αγγεία, αφού όλοι οι άλλοι όροι είναι γνωστοί ή υπολογίζονται. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η κύρια πηγή που προκαλεί σκέδαση στο αίμα είναι τα ερυθρά αιμοσφαίρια, αφού η χαρακτηριστική τους εμπέδηση διαφέρει σε σχέση με το πλάσμα που τα περιέχει. Τα λευκά αιμοσφαίρια, παρά το γεγονός ότι είναι πολύ μεγαλύτερα σε μέγεθος από τα ερυθρά, είναι σχετικά λίγα σε πλήθος, ενώ τα αιμοπετάλια με τη σειρά τους, που αποτελούν το τρίτο συστατικό του πλάσματος, παρά το γεγονός ότι είναι αρκετά πυκνά κατανεμημένα, είναι πολύ μικρότερα από τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Τα ερυθροκύτταρα έχουν σχήμα αμφίκιουλου δίσκου με μέση διάμετρο $8\mu\text{m}$ και μέσο πάχος $2\mu\text{m}$. Σε μια τυπική συχνότητα διαγνωστικού υπέρηχου 10MHz , το μήκος κύματος της προσπίπτουσας υπερηχητικής δέσμης είναι $150\mu\text{m}$, πολύ μεγαλύτερο των διαστάσεων των ερυθροκυττάρων^[8]. Για αυτό το λόγο, το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του υπέρηχου με το αίμα μπορεί να θεωρηθεί ότι προκύπτει εξαιτίας της σκέδασης Rayleigh, δηλαδή κάθε ένα κύτταρο δρα σαν σημειακός ιστροπικός σκεδαστής.

Σε άτομα με φυσιολογικό αιματοκρίτη, τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι πυκνά κατανεμημένα· προσεγγιστικά υπάρχουν 5×10^6 ερυθροκύτταρα ανά κυβικό χιλιοστό. Ουσιαστικά, λοιπόν, ο υπέρηχος που οπισθοσκεδάζεται είναι το αποτέλεσμα της συμβολής μεταξύ του συνόλου των σκεδαζόμενων κυμάτων από κάθε ένα ξεχωριστό κύτταρο^[9]. Αυτή είναι μία στατιστικά τυχαία διεργασία (statistically random process) κατά την οποία συμβαίνει ενισχυτική και καταστρεπτική συμβολή, ανάλογα με τον προσανατολισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Μπορούμε να παραλληλίσουμε αυτή τη διαδικασία με το φαινόμενο της κοκκίδωσης (speckle) της υπερηχητικής εικόνας όταν ο υπέρηχος οπισθοσκεδάζεται από ακλόνητο ιστό, όμως στην περίπτωση αυτή οι σκεδαστές έχουν καθορισμένες γεωμετρικές παραμέτρους σε αντίθεση με την περίπτωση του αίματος, όπου η γεωμετρία των σκεδαστών μεταβάλλεται σε σχέση με το χρόνο και ο οπισθοσκεδαζόμενος υπέρηχος κυμαίνεται σε ισχύ. Ο μηχανισμός με τον οποίο σκεδάζεται ο υπέρηχος από το κινούμενο αίμα σημαίνει ότι στα σήματα Doppler συνυπάρχει και θόρυβος. Συνεπώς, ακόμα και τελείως σταθερή να είναι η ταχύτητα της αιματικής ροής, το αποτέλεσμα θα είναι ένα φάσμα συχνοτήτων Doppler και όχι

μία και μοναδική συχνότητα, εξαιτίας της τυχαίας φύσης της σκέδασης, όπως περιγράψαμε παραπάνω.

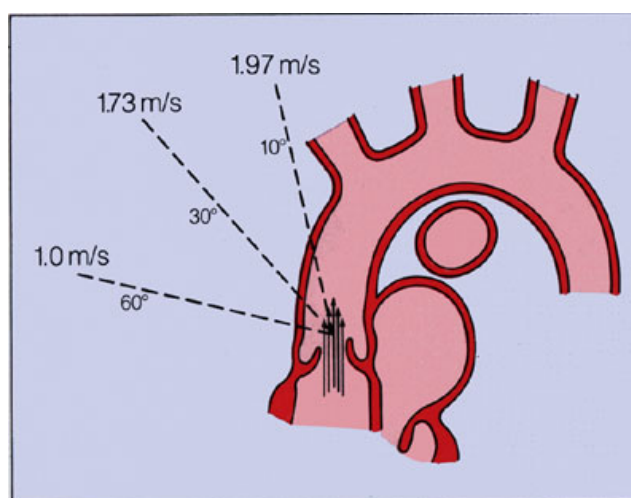
Εισάγοντας τυπικές αριθμητικές τιμές στην τελευταία εξίσωση, παίρνουμε τα παρακάτω ενδιαφέροντα αποτελέσματα (για συχνότητα πηγής 5MHz) :

Ταχύτητα στόχου (cm/s)	Γωνία (°)	Μετατόπιση Doppler (kHz)
100	0	6,5
100	30	5,6
100	60	3,2
100	90	0
300	0	19
300	30	17
300	60	9,7
300	90	0

Πίνακας 6: Μετατόπιση Doppler στη συχνότητα για διάφορες ταχύτητες στόχου και γωνίες και κίνηση προς την πηγή συχνότητας 5MHz. (Kremkau, 1984)

Μία πρώτη παρατήρηση είναι ότι η μετατόπιση στη συχνότητα εμπίπτει στην περιοχή του ακουστού εύρους του ήχου, είναι δηλαδή της τάξης των μερικών kHz. Πράγματι σε όλες τις διαγνωστικές εφαρμογές των υπέρηχων (χρήση συχνοτήτων 1-10MHz), η ανθρώπινη αιματική ροή προκαλεί συχνότητες Doppler στο ακουστικό φάσμα του ήχου. Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι ο εξεταστής μπορεί άμεσα να σχηματίσει μια πρώτη υποκειμενική εικόνα για το φασματικό περιεχόμενο της συχνότητας, απλά ακούγοντας το σήμα Doppler, το οποίο ενισχύεται και εκπέμπεται από ηχεία. Η πληροφορία για την κατεύθυνση της ροής παρέχεται μέσω μιας στερεοφωνικής εξόδου ήχου, όπου στο αριστερό - για παράδειγμα - ηχείο ακούγεται η ροή προς τον ηχοβολέα και στο δεξί ηχείο η ροή μακριά από αυτόν. Όπως γίνεται φανερό και από τον παραπάνω πίνακα, μεγάλες συχνότητες Doppler (οξύς ήχος) προέρχονται από υψηλές ταχύτητες αιματικής ροής, ενώ μικρές συχνότητες (μπάσος ήχος) προέρχονται από χαμηλές ταχύτητες. Στην πραγματικότητα, ο συνδυασμός ακοής-εγκεφάλου αποτελεί ισχυρό εργαλείο φασματικής ανάλυσης συχνοτήτων, που με την εξάσκηση και την απόκτηση εμπειρίας μπορεί να αναγνωρίσει ακόμα και τα πιο αδρά χαρακτηριστικά σε σήματα αιματικής ροής. Παρόλα αυτά δεν είναι αρκετή ποτέ αυτή η ποιοτική πληροφορία και για αυτό το λόγο απαιτείται περαιτέρω ποσοτική ανάλυση έτσι ώστε το φασματικό περιεχόμενο του σήματος Doppler να απεικονιστεί στο πεδίο συχνοτήτων.

Μία δεύτερη παρατήρηση, που είναι εξίσου σημαντική, είναι το γεγονός ότι η τοποθέτηση του ηχοβολέα σε σχέση με το υπό εξέταση αγγείο κατά τη διάρκεια της ανάκτησης της αιματικής ροής παίζει σημαντικό ρόλο. Όταν η δέσμη των υπερήχων κατευθύνεται σε διεύθυνση παράλληλη με την αιματική ροή (γωνία 0°), τότε η μέτρηση που λαμβάνεται είναι αληθής. Αντίθετα, όταν η υπερηχητική δέσμη πέφτει κάθετα προς το αγγείο, τότε λαμβάνεται η λανθασμένη μέτρηση ότι η ταχύτητα της αιματικής ροής είναι μηδενική. Για αυτό το λόγο, όσο μικρότερη μπορεί να κρατηθεί αυτή η γωνία, τόσο περισσότερο το συνημίτονό της τείνει στη μονάδα και η μέτρηση είναι περισσότερο αξιόπιστη.

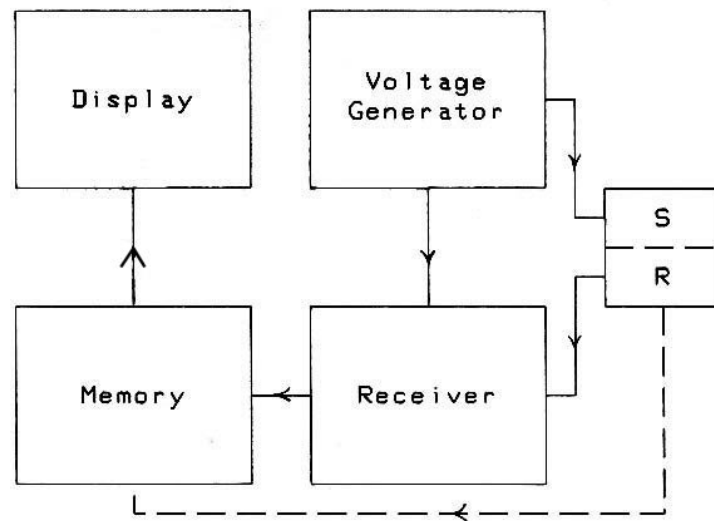


Εικόνα 17: Σχηματικό διάγραμμα που απεικονίζει την σπουδαιότητα του παραλληλισμού της υπερηχητικής δέσμης με την αιματική ροή σε βαλβίδα αορτής. Ένας πίδακας γνωστής ταχύτητας (2.0 m/s) εξέρχεται από την αορτική βαλβίδα κατά την συστολή. Η ακριβέστερη μέτρηση λαμβάνεται στην μικρότερη γωνία (10°) (<http://www.echoincontext.com>)

Συστήματα Doppler

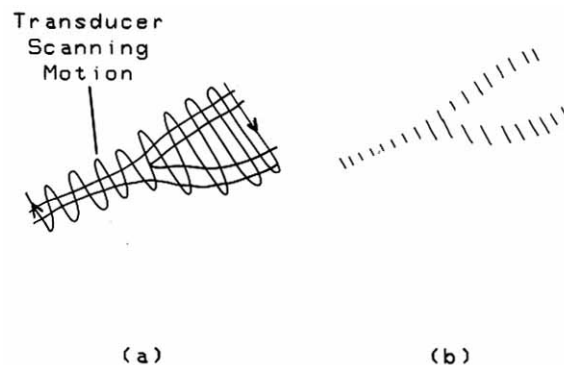
Τα συστήματα υπερήχων Doppler διακρίνονται σε δύο κύριες κατηγορίες : Συνεχών Ακουστικών Κυμάτων (Continuous Wave Doppler) και Παλμικών Υπερήχων (Pulsed Wave Doppler). Τα συστήματα συνεχών ακουστικών κυμάτων είναι τα πρώτα που αναπτύχθηκαν για μετρήσεις Doppler και τεχνολογικά απλούστερα από τα συστήματα παλμικών υπερήχων. Χρησιμοποιούν δύο μετατροπείς ενέργειας σε κοινό «κέλυφος» : ο ένας λειτουργεί σαν πομπός υπερήχων και εκπέμπει διαρκώς υπερήχους, ενώ ο άλλος λειτουργεί σαν δέκτης και μετατρέπει κάθε επιστροφόμενη μετατόπιση Doppler, η οποία προέρχεται από κινούμενο στόχο, είτε σε ακουστό ήχο είτε σε εικόνα, αντιπροσωπευτική της θέσης των κινούμενων στόχων στον υπό

εξέταση ιστό. Παρακάτω απεικονίζεται το σχηματικό διάγραμμα των επί μέρους στοιχείων, που συνθέτουν ένα σύστημα συνεχών ακουστικών κυμάτων.



Εικόνα 18: Μπλοκ διάγραμμα συστήματος Doppler συνεχών ακουστικών κυμάτων (Kremkau, 1984)

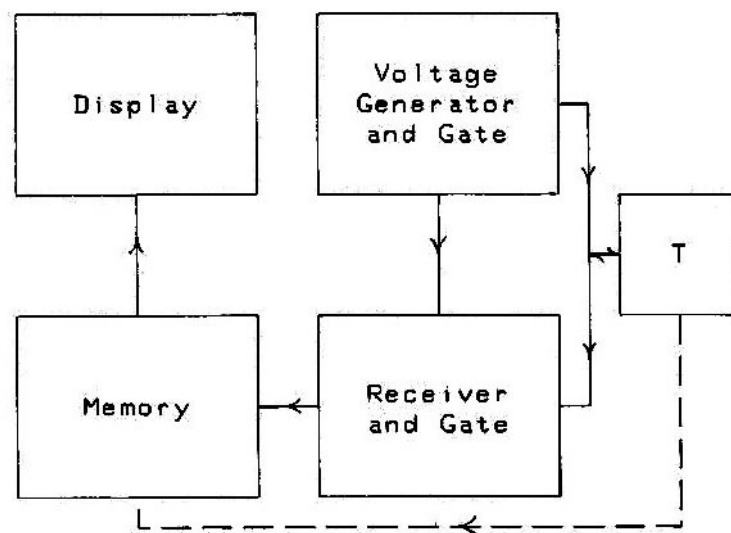
Η γεννήτρια τάσης (Voltage Generator) παράγει συνεχή ηλεκτρική τάση με συχνότητα 2-10 MHz, η οποία οδηγεί τον μετατροπέα ενέργειας και ειδικότερα το κομμάτι του που λειτουργεί ως πομπός (S). Στο κοινό «κέλυφος» του μετατροπέα υπάρχει και ο δέκτης (R), ο οποίος παράγει ηλεκτρική τάση συχνότητας ίσης με αυτή του ανακλώμενου υπέρηχου. Αν ο υπέρηχος έχει ανακλαστεί από κινούμενο ανακλαστήρα, τότε οι συχνότητες της πηγής και του δέκτη του μετατροπέα ενέργειας θα είναι διαφορετικές μεταξύ τους. Η μονάδα του παραπάνω σχηματικού διαγράμματος με το όνομα «Receiver» ανιχνεύει την διαφορά αυτή των συχνοτήτων (μετατόπιση Doppler) και οδηγεί είτε ένα ζεύγος ηχείων είτε το display μιας οθόνης. Για να γίνει το δεύτερο, η εικόνα σχηματίζεται σταδιακά στη μνήμη (Memory) καθώς ο εξεταστής σαρώνει μπρος-πίσω πάνω από τον υπό εξέταση αγγείο, στο δέρμα του εξεταζόμενου (εικ. 18).



Εικόνα 19: Καθώς σαρώνουμε κατά μήκος ενός αγγείου (a) πληροφορία συχνότητας μετατόπισης Doppler αποθηκεύεται στη μνήμη και (b) απεικονίζεται σε οθόνη. (Kremkau, 1984)

Έτσι αποθηκεύεται μόνο πληροφορία σχετική με τη μετατόπιση Doppler, συνεπώς η προκύπτουσα εικόνα αντιπροσωπεύει έναν χάρτη αιματικής ροής, ενώ ταυτόχρονα ο δέκτης (R) στέλνει στην μνήμη την πληροφορία θέσης (διακεκομμένη γραμμή), απαραίτητη για την απεικόνιση της ανατομίας του ιστού.

Το κύριο πλεονέκτημα των συστημάτων Doppler συνεχών ακουστικών κυμάτων είναι η δυνατότητά τους να μετρούν υψηλές ταχύτητες αιματικής ροής με μεγάλη ακρίβεια. Πράγματι, η βασική εφαρμογή τους είναι στην διάγνωση καρδιακών παθήσεων, αφού σε τέτοιες περιπτώσεις η ταχύτητα της αιματικής ροής υπερβαίνει τα 1,5m/sec και η ακρίβεια στη μέτρηση είναι μεγάλης σημασίας για την αποτελεσματική διάγνωση. Από την άλλη πλευρά όμως, έχουν ένα σημαντικό μειονέκτημα, αφού δεν παρέχουν καμία αξονική διακριτική ικανότητα. Όταν, δηλαδή, η δέσμη υπερήχων σαρώνει περισσότερα από ένα αγγεία, είναι αδύνατο να καθοριστεί στο χώρο, η θέση των κινούμενων στόχων (ερυθρά αιμοσφαίρια), που έδωσαν τη συγκεκριμένη μετατόπιση Doppler. Αυτή την πληροφορία την δίνουν τα συστήματα Doppler παλμικών υπερήχων, τα οποία χρησιμοποιούν μόνο έναν μετατροπέα ενέργειας, ο οποίος λειτουργεί εναλλάξ σαν πομπός (αρχικά για να στείλει υπερηχητικά κύματα) και σαν δέκτης (για να λάβει τις ανακλάσεις).



Εικόνα 20: Μπλοκ διάγραμμα συστήματος Doppler παλμικών υπερήχων (Kremkau, 1984)

Η γεννήτρια ελέγχου (Generator Gate) ρυθμίζει το πλήθος των παλμών που θα αφήσει να περάσουν από την γεννήτρια τάσης στον μετατροπέα ενέργειας (λειτουργία πομπού) για την παραγωγή του υπέρηχου. Στη συνέχεια, οι

επιστρεφόμενες ανακλάσεις επεξεργάζονται από τον ίδιο μετατροπέα ενέργειας, που τώρα λειτουργεί ως δέκτης και συγκρίνεται η συχνότητά τους με αυτή που εκπέμφθηκε. Αν διαφέρουν μεταξύ τους, τότε η ανάκλαση προήλθε από κάποιο κινούμενο στόχο και η πληροφορία της μετατόπισης Doppler οδηγείται στη μνήμη για αποθήκευση. Παράλληλα, ο δέκτης έχει έναν έλεγχο ηλεκτρονικής πύλης (Receiver Gate) με τον οποίο ο χειριστής του συστήματος μπορεί να επιλέξει ανακλάσεις από συγκεκριμένο βάθος στον ιστό και συγκεκριμένου εύρους, ενώ απορρίπτει ανακλάσεις που προέρχονται από οποιοδήποτε άλλο βάθος. Βάσει, λοιπόν, του χρόνου άφιξης της ανάκλασης στον δέκτη και λαμβάνοντας υπόψη ότι η ταχύτητα του υπέρηχου σε μαλακούς ιστούς είναι σταθερή ($c=1540\text{m/sec}$), υπολογίζεται το βάθος στο οποίο έγινε η ανάκλαση :

$$depth = \frac{1}{2} c \times t$$

Συνεπώς, ανακλάσεις που επέστρεψαν στον μετατροπέα ενέργειας σε δεδομένο χρόνο, θα προήλθαν από κινούμενους στόχους συγκεκριμένου βάθους. Ο λόγος που εμφανίζεται ο όρος $\frac{1}{2}$ στην παραπάνω εξίσωση είναι επειδή ο υπέρηχος διανύει δύο φορές την απόσταση ηχοβολέα-στόχου, ενώ εμείς ενδιαφερόμαστε για το βάθος που έγινε η ανάκλαση. Η περιοχή στην οποία πραγματοποιείται η δειγματοληψία για τον υπολογισμό της ταχύτητας της αιματικής ροής ονομάζεται «όγκος δειγματοληψίας» (sample volume). Το βασικό μειονέκτημα των συστημάτων Doppler παλμικών υπερήχων είναι ότι παρουσιάζουν έναν ανώτατο περιορισμό ταχύτητας/απόστασης. Αν η συχνότητα επανάληψης των παλμών (PRF) είναι f_r , τότε για να υπάρχει ακρίβεια στην μέτρηση πρέπει να ισχύει^[10]:

$$f_r < \frac{c}{2R_{\max}} \quad (1)$$

όπου c η ταχύτητα διάδοσης του υπέρηχου σε ανθρώπινο μαλακό ιστό και R_{\max} το μέγιστο εξεταζόμενο βάθος. Αν Δf είναι η μέγιστη μετατόπιση Doppler που πρόκειται να μετρηθεί, τότε σύμφωνα με το θεώρημα της δειγματοληψίας (sampling theorem) έχουμε:

$$f_r > 2\Delta f$$

Αντικαθιστώντας σύμφωνα με την γνωστή εξίσωση Doppler

$$\Delta f = \frac{2fu}{c}$$

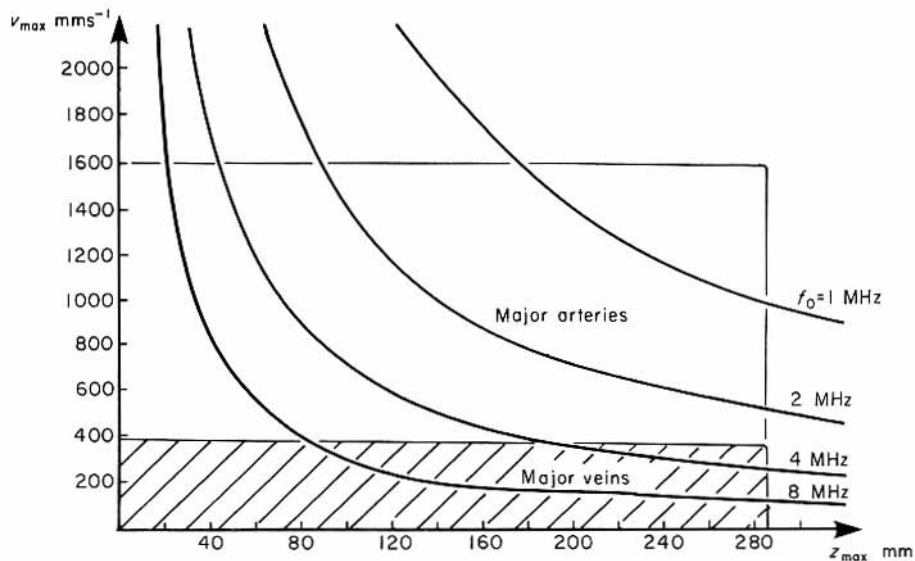
έχουμε

$$f_r > \frac{4fu_{\max}}{c} \quad (2)$$

Συνδυάζοντας τις σχέσεις (1) και (2) προκύπτει

$$\frac{4fu_{\max}}{c} < f_r < \frac{c}{2R_{\max}} \Rightarrow \frac{4fu_{\max}}{c} < \frac{c}{2R_{\max}} \Rightarrow u_{\max}R_{\max} < \frac{c^2}{8f} \quad (3)$$

Η παραπάνω ανισότητα εκφράζει ότι το γινόμενο της μέγιστης ταχύτητας αιματικής ροής στη διεύθυνση του μετατροπέα ενέργειας, με το μέγιστο βάθος όπου δειγματοληπούμε είναι συνεχώς μικρότερο από μία συγκεκριμένη ποσότητα, στη συχνότητα που χρησιμοποιούμε. Με άλλα λόγια, σε μεγάλα βάθη η μέγιστη δυνατή ταχύτητα αιματικής ροής που μπορούμε να μετρήσουμε είναι μικρότερη από ότι σε μικρά βάθη. Αυτό γίνεται καλύτερα κατανοητό στην παρακάτω γραφική παράσταση. Η διάρκεια του παλμού (μήκος παλμού) επιλέγεται έτσι ώστε και η μικρότερη μετατόπιση συχνότητας (που αντιπροσωπεύει τη μικρότερη ταχύτητα σε δεδομένη γωνία λήψης) να απεικονίζεται στο σύστημα, ενώ η πλάγια διάσταση του όγκου δειγματοληψίας καθορίζεται από το εύρος της δέσμης. Συνεπώς, ο χειριστής μπορεί να αλλάξει τις διαστάσεις του όγκου δειγματοληψίας με την αλλαγή του εύρους της δέσμης και της διάρκειας του παλμού.



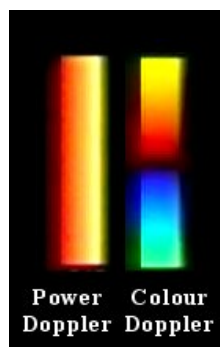
Εικόνα 21: Γραφική παράσταση της ανίσωσης (3). Ζεύγη τιμών που βρίσκονται πάνω από τις καμπύλες προκαλούν το φαινόμενο aliasing (Atkinson & Woodcock, 1982)

Στην περίπτωση που δειγματοληπτείται κινούμενος στόχος μεγαλύτερης ταχύτητας και βάθους από το ανώτατο όριο, τότε παρατηρείται το φαινόμενο που είναι γνωστό ως aliasing (ή «ψευδής μετατόπιση») και απεικονίζεται λανθασμένα σαν αλλαγή στην διεύθυνση της αιματικής ροής (artifact). Βέβαια το φαινόμενο aliasing δεν αποτελεί εμπόδιο, αν σκοπός μιας μελέτης είναι μόνο ο προσδιορισμός του αν υπάρχει αιματική ροή ή όχι, δηλαδή αν μελετάται ποιοτικά η αγγείωση ενός οργάνου. Τέλος, πολύ σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η φασματική ανάλυση απεικονίζει φαινόμενα ροής μόνο μέσα στον όγκο δειγματοληψίας. Εάν αυτός δεν έχει επιλεγεί ορθά στο χώρο (αγγείο), χαρακτηριστικά αγγειακών βλαβών μπορεί να διαφύγουν.

Colour and Power Doppler

Ουσιαστικά, η απεικόνιση με τη χρήση συστήματος Doppler αποτελεί μία εξέλιξη του υπερηχογραφήματος B-scan, καθώς παρέχει ταυτόχρονη παρατήρηση των ανατομικών δομών και ανάλυση της αιματικής ροής (για αυτό το λόγο ονομάζεται αλλιώς και Duplex Doppler). Για τη βελτίωση της διαγνωστικής του αξίας, το σύστημα Doppler χρησιμοποιεί χρωματικό κώδικα που υπερτίθεται της ανατομικής gray-scale εικόνας και παρέχει ποιοτική και ποσοτική πληροφόρηση για την αιματική ροή.

Γενικά, γνωρίζουμε ότι κάθε χρώμα έχει τρεις βασικές συνιστώσες : την φωτεινότητα (luminosity), τον χρωματικό τόνο (hue) και την χρωματική καθαρότητα (saturation). Τα μήκη κύματος στο ορατό φάσμα εκτείνονται από τα 390nm περίπου (ιώδες) μέχρι τα 740nm (ερυθρό). Κάτω από ιδανικές συνθήκες, ένας παρατηρητής με φυσιολογική έγχρωμη όραση μπορεί να διακρίνει χρωματικούς τόνους που διαφέρουν μεταξύ τους κατά 1-2nm περίπου^[11], στο κεντρικό τμήμα του ορατού φάσματος. Στη σύγχρονη κλινική εφαρμογή χρησιμοποιούνται δύο διαφορετικές προσεγγίσεις για την χρωματική κωδικοποίηση.

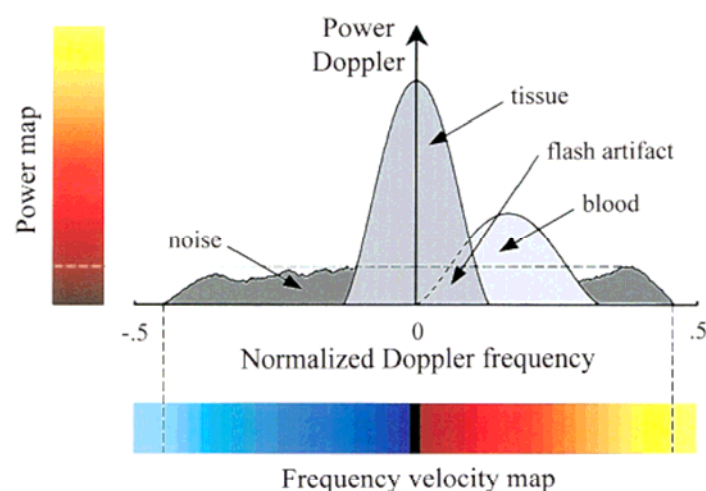


Εικόνα 22: Απεικόνιση χρωματικών κωδικών, που βρίσκονται σε κλινική εφαρμογή.

Στην πρώτη μέθοδο, που είναι γνωστή σαν έγχρωμη απεικόνιση Doppler (Colour Doppler), η αυξανόμενη ταχύτητα της αιματικής ροής προς τον μετατροπέα ενέργειας κωδικοποιείται ερυθρή-πορτοκαλί-κίτρινη-λευκή, ενώ η αυξανόμενη αντίθετη ταχύτητα απεικονίζεται ως βαθύ μπλε-μπλε-γαλάζιο-λευκό. Ο κώδικας αυτός είναι πολύ εύχρηστος επειδή οι κογχικές αρτηρίες απεικονίζονται κόκκινες ενώ οι κογχικές φλέβες μπλε. Συμπληρωματικά, εκτός από την πληροφορία της ταχύτητας και της διεύθυνσης της αιματικής ροής στη μέθοδο αυτή μπορεί να προστεθεί και πληροφορία που αφορά την ύπαρξη ή όχι διαταραχής της αιματικής ροής. Αυτό πραγματοποιείται περιορίζοντας τα όρια της κλίμακας των ταχυτήτων μόνο σε δύο χρώματα, ερυθρό και μπλε, προσθέτοντας ταυτόχρονα μία συνεχώς μεγαλύτερη ποσότητα κίτρινου χρώματος καθώς (και εάν) αυξάνεται η διαταραχή της ροής. Με αυτόν τον τρόπο το κίτρινο μετατρέπει τις «κόκκινες τιμές» σε πορτοκαλί χρώμα όταν η ροή έχει κατεύθυνση προς τον μετατροπέα ενέργειας, ενώ οι «μπλε τιμές» μετατρέπονται σε πράσινο χρώμα όταν υπάρχει αντίθετη διαταραγμένη ροή. Η μέθοδος της έγχρωμης απεικόνισης, όμως, παρουσιάζει προβλήματα στη μέτρηση και τη διαφοροποίηση μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού ιστού, κυρίως λόγω του πολύ ασθενούς σήματος που ανακλούν τα παθολογικά αγγεία. Επιπλέον, η ευαισθησία του έγχρωμου Doppler περιορίζεται σε ένα βαθμό από την αναγκαιότητα να διακριθεί ευκρινώς το αληθές σήμα από το θόρυβο, αφού τα σήματα από τις μετατοπίσεις Doppler είναι χαμηλής έντασης.

Ένα βήμα για τη λύση του προβλήματος αυτού είναι η χρήση της τεχνικής ισχύος Doppler (Power Doppler^[12]). Σε αυτή τη δεύτερη προσέγγιση η κωδικοποίηση είναι μονοχρωματική και η ταχύτητα της αιματικής ροής, όπως και η διεύθυνσή της, αγνοούνται. Αντί αυτών των ποσοτήτων απεικονίζεται η παρουσία της αιματικής ροής σε πραγματικό χρόνο, κωδικοποιημένη με χρώμα αυξανόμενης φωτεινότητας (χωρίς αλλαγή του χρωματικού τόνου) καθώς αυξάνεται η ισχύς του σήματος της αιματικής ροής. Η ισχύς του σήματος εξαρτάται από το πλήθος των σκεδαστών (ερυθρά αιμοσφαίρια) που βρίσκονται στην περιοχή ενδιαφέροντος (Region Of Interest) και επομένως από τον όγκο της αιματικής ροής στην υπό εξέταση περιοχή. Κλινικές μελέτες^[13] έχουν αποδείξει ότι η τεχνική ισχύος Doppler υπερέρχει της έγχρωμης απεικόνισης Doppler σε ότι αφορά την δυνατότητα απεικόνισης μικρών αγγείων και συνεπώς στον τομέα της ευαισθησίας. Οι λόγοι που εξηγούν αυτή την παρατήρηση είναι οι εξής:

- (1) Η τεχνική Power Doppler είναι σχεδόν ανεξάρτητη από τη γωνία Doppler μεταξύ της δέσμης των υπερήχων και του αγγείου, επειδή βασίζεται στο πλήθος των σκεδαστών που κινούνται μέσα στο αγγείο, παρά στην μετατόπιση της συχνότητας που αυτοί προκαλούν. Το γεγονός αυτό βελτιώνει την απεικόνιση μικρών και «δύσκολων» αγγείων και συνεπώς βελτιώνει την ευαισθησία.
- (2) Η αύξηση της απολαβής (Gain) στο σύστημα έγχρωμης απεικόνισης Doppler για την ενίσχυση πιθανών ασθενών σημάτων αιματικής ροής έχει σαν αποτέλεσμα και την ενίσχυση του θορύβου. Καθώς όμως ο θόρυβος περιέχει ένα ευρύ φάσμα συχνοτήτων, παρά το γεγονός ότι έχει χαμηλή ένταση, απεικονίζεται στην οθόνη ως τυχαίες τιμές ταχυτήτων σε τυχαίες κατευθύνσεις. Έτσι εμφανίζεται πάνω στην ανατομική εικόνα της υπό εξέτασης περιοχής, ένα μωσαϊκό χρωμάτων που επικαλύπτει τα πραγματικά σήματα των αγγείων. Αντίθετα, στο σύστημα ισχύος Doppler ο θόρυβος απλά προσθέτει στην ανατομική εικόνα μία και μόνο απόχρωση και συνήθως αυτή επιλέγεται να είναι σκοτεινή, έτσι ώστε να μην επηρεάζει την B-mode εικόνα. Τα σήματα που προέρχονται από την αιματική ροή κωδικοποιούνται με αυξημένη φωτεινότητα, οπότε γίνονται εύκολα διακριτά από τον θόρυβο. Αυτή η ειδοποιός διαφορά των δύο συστημάτων επιτρέπει στην τεχνική ισχύος Doppler την αύξηση της απολαβής κατά 10-15dB.



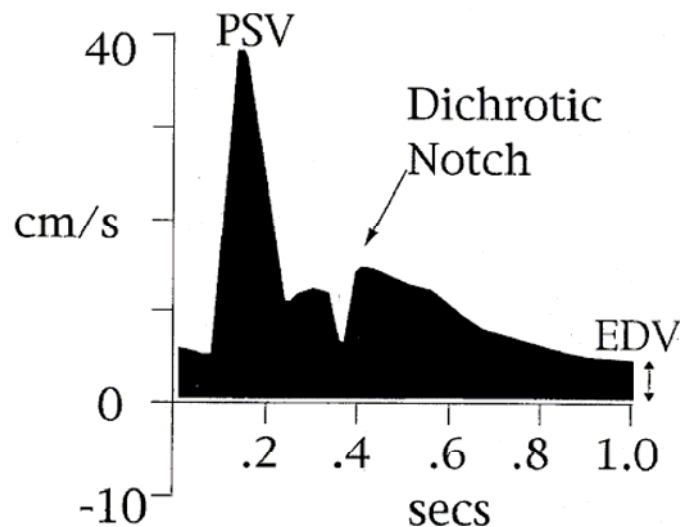
Εικόνα 23: Διάγραμμα που απεικονίζει το πλεονέκτημα του Power Doppler έναντι του Colour Doppler. Η μετατόπιση συχνότητας Doppler είναι μεγαλύτερη για το αίμα από ότι για τον ιστό, ενώ το πλάτος του σήματος είναι μεγαλύτερο για τον ιστό από ότι για το αίμα. Αν το σήμα του ιστού επικαλύπτεται με το σήμα του αίματος, τότε προκαλείται το flash artifact. (Frinking et. al., 2000)

- (3) Από τη στιγμή που η τεχνική ισχύος Doppler δεν παρέχει καμία πληροφορία για τη συχνότητα των σημάτων Doppler, δεν παρατηρείται το φαινόμενο aliasing.

Τα μειονεκτήματα της τεχνικής ισχύος Doppler είναι ότι δεν παρέχει καμία πληροφορία για την ταχύτητα και τη διεύθυνση της αιματικής ροής, καθώς και ότι είναι περισσότερο ευαίσθητη στα artifacts λόγω κίνησης ιστών (για παράδειγμα αποφεύγεται η χρήση της στην καρδιακή περιοχή).

Ποσοτικοποίηση αιματικής ροής

Κατά την εξέταση με το υπερηχητικό σύστημα Doppler επιλέγεται αρχικά το μέγεθος του όγκου δειγματοληψίας (περίπου 1,2mm×1,2mm) και στη συνέχεια επιλέγουμε το αγγείο που επιθυμούμε να εξετάσουμε. Αφού ρυθμίσουμε και την γωνία Doppler, ο υπέρηχος παλμικών κυμάτων εκπέμπεται προς το υπό μελέτη αγγείο και το σύστημα εξάγει την κυματομορφή της ταχύτητας της αιματικής ροής με το χρόνο, μετά από φασματική ανάλυση της προκύπτουσας μετατόπισης Doppler στο ανακλώμενο σήμα.



Εικόνα 24: Γραφική αναπαράσταση της φασματικής ανάλυσης των συχνοτήτων Doppler φυσιολογικής οφθαλμικής αρτηρίας. Η εγκοπή μεταξύ PSV και EDV (Dichrotic Notch) οφείλεται στο κλείσιμο της αορτικής βαλβίδας της καρδιάς. (Williamson & Harris, 1996)

Αν και, όπως παρατηρούμε, η κυματομορφή αποτελείται από πολλές διαφορετικές ταχύτητες, οι περισσότεροι ερευνητές αυτού του πεδίου χρησιμοποιούν τις τιμές των κορυφών στις αναλύσεις τους. Σε μία αρτηρία, αυτές είναι η μέγιστη συστολική ταχύτητα (Peak Systolic Velocity) και η τελοδιαστολική ταχύτητα (End Diastolic Velocity). Ωστόσο, οι μετρικές αυτές δεν παρέχουν καμία ερμηνεία για το σχήμα της κυματομορφής. Για αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται τρεις δείκτες της αιματικής ροής,

οι οποίοι υπολογίζονται από τις παρακάτω εξισώσεις, ο Resistive Index, ο Pulsatility Index και ο λόγος S/D :

$$RI = \frac{PSV - EDV}{PSV}$$

$$PI = \frac{PSV - EDV}{TAMV}$$

$$S/D = \frac{PSV}{EDV}$$

Ο δείκτης RI (ή δείκτης Pourcelot^[14]) ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ των PSV και EDV διαιρούμενη με την PSV και θεωρείται ότι είναι ανάλογος της αντίστασης της αιματικής ροής του αγγείου. Οι τιμές που μπορεί να πάρει κυμαίνονται από το μηδέν (0) μέχρι τη μονάδα (1). Το φυσιολογικό εύρος τιμών, ανεξάρτητα της ηλικίας, έχει βρεθεί^[15] ότι είναι από 0,55 έως 0,75. Μεγαλύτερες τιμές από το άνω όριο σχετίζονται με αυξημένη περιφερειακή αντίσταση, ενώ τιμές μικρότερες από το κατώτατο όριο υποδηλώνουν μειωμένη αντίσταση. Ο δείκτης PI (ή δείκτης Gosling^[16]) ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ των PSV και EDV διαιρούμενη με την μέση ταχύτητα αιματικής ροής σε έναν καρδιακό κύκλο (Time-averaged Mean Velocity). Ο δείκτης αυτός αποτελεί μια ποσοτική έκφραση του τρόπου με τον οποίο πάλλεται η κυματομορφή ταχύτητας-χρόνου και έχει ιδιαίτερη βαρύτητα όταν υπάρχει αντιστροφή διαστολικής ροής (diastolic flow reversal). Ο δείκτης PI χρησιμοποιείται συχνά για την εκτίμηση περιφερειακών αγγειακών παθήσεων (peripheral vascular disease). Μία μειωμένη τιμή του δείκτη PI πιθανότατα υποδηλώνει στένωση του υπό μελέτη αγγείου. Τέλος, ένας λιγότερο χρησιμοποιούμενος δείκτης είναι ο δείκτης συστολικής/διαστολικής ταχύτητας S/D, ο οποίος απλά υποδηλώνει τη συσχέτιση των δύο κορυφών της κυματομορφής. Ένας επιπλέον λόγος που χρησιμοποιούνται οι δείκτες RI και PI, αντί των απολύτων τιμών των ταχυτήτων, είναι ότι είναι κανονικοποιημένοι οπότε δεν εξαρτώνται από τη γωνία Doppler. Παρόλο αυτά οι δείκτες αυτοί δεν παύει να είναι έμμεσοι εκτιμητές της πραγματικής αιματικής ροής : χαμηλές ταχύτητες και υψηλοί δείκτες αντίστασης καταδεικνύουν χαμηλή ροή, ενώ υψηλές ταχύτητες και χαμηλοί δείκτες αντίστασης δείχνουν υψηλή ροή.

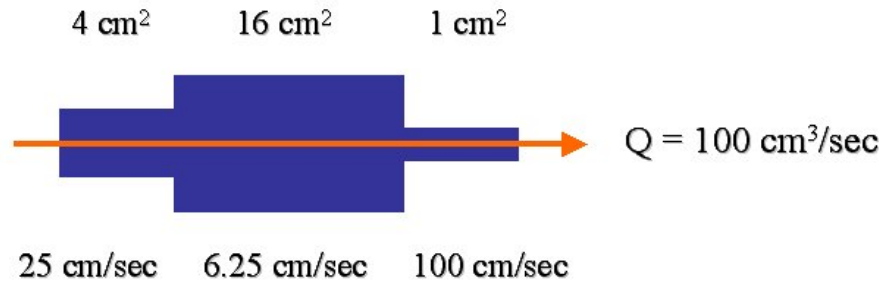
Σε αυτό το σημείο είναι σημαντικό να διαχωρίσουμε δύο έννοιες που πολλές φορές συγχέονται μεταξύ τους και χρησιμοποιούνται λανθασμένα: την ταχύτητα της αιματικής ροής (blood velocity) και την παροχή του αγγείου (blood flow). Αν η

διατομή ενός αγγείου είναι A και η ταχύτητα της αιματικής ροής V , τότε η παροχή αυτού του αγγείου υπολογίζεται σύμφωνα με τον τύπο:

$$Q = VA = V\pi r^2$$

όπου r η ακτίνα του αγγείου, λαμβάνοντας ως υπόθεση ότι είναι κυκλικού σχήματος.

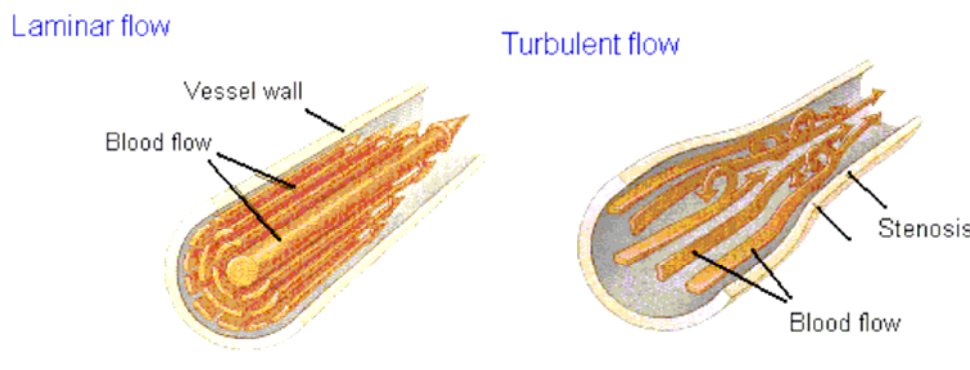
Ας υποθέσουμε ότι έχουμε τον παρακάτω σωλήνα μεταβλητής διαμέτρου σε τομή :



Εικόνα 25: Θεωρητικό μοντέλο παροχής αιματικής ροής αγγείου.

Παρατηρούμε ότι, καθώς η παροχή του σωλήνα παραμένει συνεχώς σταθερή, η ταχύτητα της ροής του υγρού μεταβάλλεται ανάλογα με την διατομή μέσα από την οποία πρέπει να διέλθει. Σύμφωνα, λοιπόν, με αυτό το θεωρητικό μοντέλο θα περίμενε κανείς ότι στα αγγεία μικρής διατομής, η ταχύτητα της αιματικής ροής θα ήταν μέγιστη, ενώ στα μεγάλα αγγεία η ταχύτητα θα ήταν η χαμηλότερη δυνατή. Αυτή φυσικά όχι μόνο δεν είναι η πραγματικότητα, αλλά ισχύει ακριβώς το αντίθετο. Στα αγγεία μικρής διατομής (π.χ. τριχοειδή) η ταχύτητα της αιματικής ροής είναι εξαιρετικά μικρή και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στο αγγειακό μας σύστημα υπάρχουν συνολικά περίπου 7.000.000 τριχοειδή αγγεία, των οποίων τη συνολική διατομή τους πρέπει να λάβουμε υπόψη. Αντίστοιχα, στα αγγεία μεγάλης διατομής (π.χ. αορτή) η ταχύτητα της αιματικής ροής είναι μεγάλη, αφού το αγγειακό μας σύστημα έχει μία μόνο αορτή, της οποίας η διατομή είναι κατά πολύ μικρότερη σε σύγκριση με το σύνολο των τριχοειδών αγγείων. Αν με κάποια μέθοδο μπορούσαμε να προσδιορίσουμε και την διατομή A του αγγείου του οποίου έχουμε ήδη υπολογίσει την ταχύτητα της αιματικής ροής, τότε είναι δυνατό να προσδιοριστεί η παροχή του αγγείου από την οποία συνάγονται συμπεράσματα για τη λειτουργία του εκάστοτε οργάνου που τροφοδοτεί. Ο προσδιορισμός βέβαια της παροχής γίνεται σε μεγάλης διατομής αγγεία, όπου η ροή του αίματος μπορεί να θεωρηθεί στρωτή (plug flow) και η ταχύτητα όλων των αιμοσφαιρίων ίδια. Στα περισσότερα αγγεία όμως (μικρής διατομής) το αίμα κινείται σε ισοκεντρικά στρώματα και κάθε στρώμα ρέει με διαφορετική ταχύτητα. Ένα μικρό στρώμα κοντά στο τοίχωμα έχει μηδενική

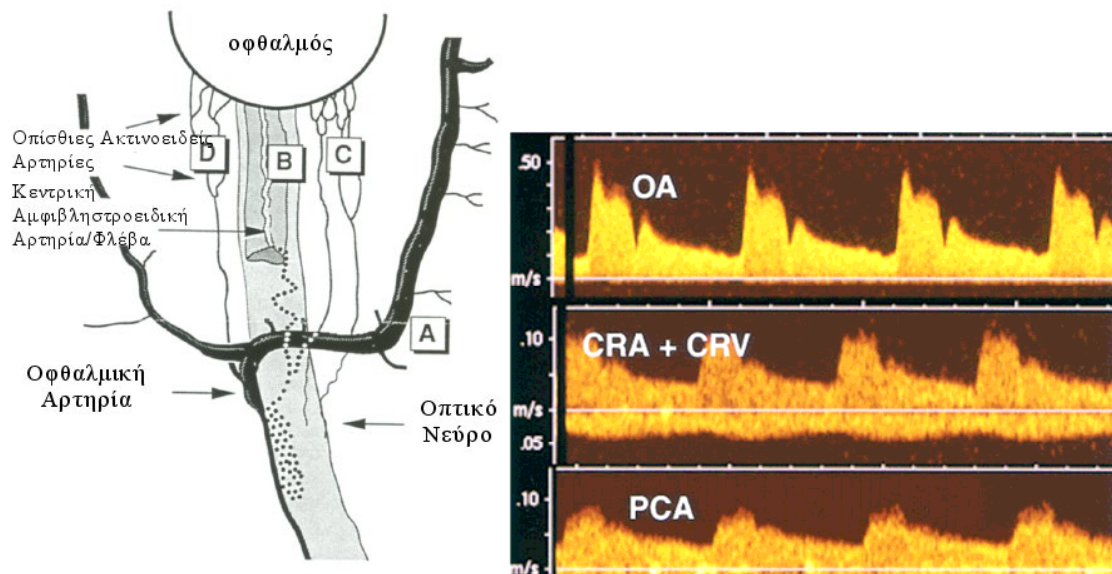
ταχύτητα λόγω των δυνάμεων συνάφειας του αίματος και του εσωτερικού τοιχώματος του αγγείου, ενώ το στρώμα στο μέσον ρέει με τη μέγιστη ταχύτητα και η μέση ταχύτητα στο αγγείο είναι το ήμισυ της μεγίστης (laminar ή parabolic flow).



Εικόνα 26: Σχηματική αναπαράσταση στο χώρο, δύο πιθανών τρόπων αιματικής ροής στα αγγεία.

Μέσω της υπερηχογραφίας Doppler είναι δυνατός ο άμεσος προσδιορισμός της διαφοράς πίεσης (ή αλλιώς της βαθμίδας πίεσης) σε περιοχές που τα αγγεία παρουσιάζουν στενώσεις. Στην περίπτωση αυτή, για παράδειγμα εξαιτίας μιας αθηρωματικής πλάκας, η ροή γίνεται τυρβώδης (turbulent flow) και η ταχύτητα του αίματος πριν τη στένωση και μετά από αυτή δεν είναι ίδια. Αυτή η μεγάλη ποικιλομορφία στις ταχύτητες της αιματικής ροής παρουσιάζεται σαν διαπλάτυνση του φάσματος των συχνοτήτων Doppler (spectral broadening), με το βαθμό της διεύρυνσης να συσχετίζεται με το βαθμό της στένωσης^[9].

Η πρώτη επιτυχημένη προσπάθεια μέτρησης της ταχύτητας της αιματικής ροής σε κάποιο συγκεκριμένο αγγείο με μη-επεμβατικό τρόπο αναφέρθηκε από τον Satomura^[17]. Η χρήση της υπερηχογραφίας Doppler στην οφθαλμολογία είναι σχετικά πρόσφατη^[18] και καταμετρά τις ταχύτητες της αιματικής ροής στα αγγεία του κόγχου, συμπεριλαμβάνοντας την οφθαλμική αρτηρία, την κεντρική αμφιβληστροειδική αρτηρία και φλέβα και τις βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες.



Εικόνα 27: Ανατομία αγγείων του κόγχου και αντίστοιχες κυματομορφές ταχυτήτων αιματικής ροής της οφθαλμικής αρτηρίας (OA), της κεντρικής αμφιβληστροειδικής αρτηρίας/φλέβας (CRA,CRV) και μιας οπίσθιας ακτινοειδούς αρτηρίας (PCA). (Williamson & Harris, 1996 [αριστερά], Pourcelot et. al., 2003 [δεξιά])

Στην κυματομορφή της κεντρικής αμφιβληστροειδικής αρτηρίας και φλέβας, το τμήμα της καμπύλης πάνω από τον άξονα x αντιπροσωπεύει την κίνηση προς τον μετατροπέα ενέργειας και αντιστοιχεί στην αρτηρία, ενώ το τμήμα της καμπύλης κάτω από τον άξονα x αντιστοιχεί στη φλέβα.

Παράγοντες Αντίθεσης Υπερήχων (Ultrasound Contrast Agents)

Ένας φυσικός περιορισμός της χρήσης της μεθόδου υπερήχων Doppler για την ποσοτικοποίηση της αιματικής ροής είναι η χαμηλή ανακλαστικότητα του αίματος. Μόνο ένα μικρό ποσό της ενέργειας των υπερήχων οπισθοσκεδάζεται από το αίμα και είναι διαθέσιμο για περαιτέρω επεξεργασία. Τα σήματα που επιστρέφουν στον ηχοβολέα μετά την σκέδασή τους από το κινούμενο αίμα είναι χαμηλότερα κατά 30dB περίπου^[19], από αυτά του περιβάλλοντος ιστού. Αυτή η μειωμένη ηχογεννητικότητα περιορίζει την έγχρωμη απεικόνιση Doppler καθώς και την τεχνική ισχύος Doppler, αγγείων που βρίσκονται εν τω βάθει ή μικρού διαμετρήματος. Για αυτό το λόγο πολλοί ερευνητές έχουν ασχοληθεί διεξοδικά με την αναζήτηση κάποιου τρόπου αντιστάθμισης αυτού του περιορισμού.

Η χρήση και η έρευνα στον τομέα των παραγόντων αντίθεσης στους υπέρηχους συνεχίζει να επεκτείνεται μέχρι σήμερα, 40 σχεδόν χρόνια μετά από τον Gramiak και

τους συνεργάτες του, οι οποίοι ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν ότι είναι εφικτή η τεχνητή αύξηση της ηχογεννητικότητας του αίματος κατά την υπερηχοκαρδιογραφία^[20,21]. Οι παράγοντες αντίθεσης υπερήχων είναι εξωγενείς ουσίες που χορηγούνται ενδοφλεβίως στο αγγειακό σύστημα για την ενίσχυση των υπερηχητικών σημάτων. Οι ουσίες αυτές μπορεί να είναι σε μορφή στερεών σωματιδίων σε εναιώρημα, γαλακτώματος (emulsion), αέριων μικροφουσαλίδων ή υδάτινων διαλυμάτων.

Σήμερα, ο τύπος των παραγόντων αντίθεσης που χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική εφαρμογή είναι της μορφής αέριων μικροφουσαλίδων διαμέτρου μεταξύ 1-10μm, με στέρεο περίβλημα (shell) για μεγαλύτερο χρόνο ζωής μετά την έγχυση. Οι παράγοντες αυτοί για να είναι αποτελεσματικοί, θα πρέπει οι ουσίες αυτές να παραμένουν χημικά σταθερές κατά τη διάρκεια της εξέτασης, αλλά αμέσως μετά από αυτή να μεταβολίζονται ή να απομακρύνονται με ασφάλεια από την κυκλοφορία του αίματος. Η χαρακτηριστική δράση των παραγόντων αντίθεσης των υπερήχων βασίζεται στην αύξηση της ανάκλασης του ηχητικού κύματος. Αυτό συμβαίνει επειδή εισάγοντας τις μικροφουσαλίδες στην κυκλοφορία του αίματος, η διαφορά της ακουστικής χαρακτηριστικής εμπέδησης, της συμπιεστότητας και της πυκνότητας μεταξύ του αερίου και του αίματος που το περιβάλλει, αυξάνεται στη μέγιστη τιμή της^[22].

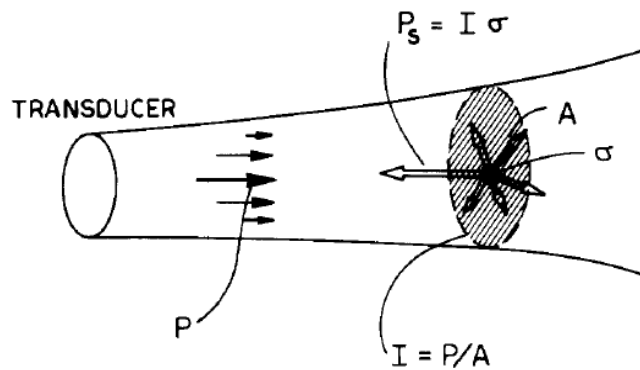
Υλικό	Συμπιεστότητα (κ) ($\text{cm}^2 \text{N}^{-1}$)	Πυκνότητα (ρ) (g cm^{-3})	Χαρακτηριστική Εμπέδηση ($10^6 \text{ kg m}^{-2} \text{ s}^{-1}$)
Αέρας	2.3×10^{-4}	1.29×10^{-3}	0.0004
Νερό	4.6×10^{-11}	1	1.52
Αλουμίνιο	5×10^{-13}	8.8	17

Πίνακας 7: Συμπιεστότητα, πυκνότητα και ακουστική χαρακτηριστική εμπέδηση βιολογικών και μη βιολογικών υλικών. (Ophir & Parker, 1989 – Wells, 1977)

Με την εισαγωγή των μικροφουσαλίδων στο αίμα ανακλάται ένα μεγαλύτερο μέρος του ηχητικού κύματος και συνεπώς λαμβάνεται μία ενισχυμένη αντήχηση από τον ηχοβολέα. Η λαμβανόμενη ένταση του υπερήχου, I_s , είναι συνάρτηση της προσπίπτουσας έντασης, I_i , καθώς και της επιφάνειας σκέδασης του ανακλαστήρα, σ (σε m^2) :

$$I_s = \frac{I_i \sigma}{4\pi R^2}$$

, όπου R η απόσταση μεταξύ του ηχοβολέα και ενός σημειακού σκεδαστή^[23]. Προϋπόθεση για να ισχύει αυτή η εξίσωση είναι το μέγεθος του σκεδαστή να είναι κατά πολύ μικρότερο από το μήκος κύματος.



Εικόνα 28: Σκέδαση από ένα μικρό σωματίδιο. P = εκπεμπόμενη ισχύς, A = επιφάνεια διατομής της δέσμης στη θέση του σκεδαστή, I = ένταση της προσπίπτουσας δέσμης στη θέση του σκεδαστή, σ = επιφάνεια σκέδασης, P_s = οπισθοσκεδάζουσα ισχύς. (Ophir & Parker, 1989)

Μία σημαντική ακουστική ιδιότητα ενός τέτοιου σωματιδίου είναι η επιφάνεια σκέδασής του (Scattering Cross-Section^[24]) η οποία ορίζεται σαν το πηλίκο της ενέργειας που σκεδάζεται ανά δευτερόλεπτο από ένα προσπίπτον επίπεδο κύμα προς την ένταση αυτού του κύματος και περιγράφεται από την εξίσωση :

$$\sigma = \frac{4\pi}{9} k^4 r^6 \left[\left(\frac{\kappa_s - \kappa}{\kappa} \right)^2 + \frac{1}{3} \left(\frac{3(\rho_s - \rho)}{2\rho_s + \rho} \right)^2 \right] \quad (1)$$

, όπου σ η επιφάνεια σκέδασης του σωματιδίου (σε m^2), r η ακτίνα του (σε m), k ο κυματάριθμος = $2\pi/\lambda$ (όπου λ το μήκος κύματος σε m), κ_s η συμπιεστότητα (compressibility) του σκεδαστή (σε $m^2 N^{-1}$), κ η συμπιεστότητα του μέσου (σε $m^2 N^{-1}$), ρ_s η πυκνότητα μάζας του σκεδαστή (σε $kg m^{-3}$) και ρ η πυκνότητα μάζας του μέσου (σε $kg m^{-3}$). Η εξίσωση αυτή αναφέρεται σε σωματίδια πολύ μικρότερων διαστάσεων από το μήκος κύματος και είναι πολύ μεγάλης σημασίας για τον προσδιορισμό των ιδιοτήτων διαφόρων παραγόντων αντίθεσης. Ας μελετήσουμε αρχικά τους όρους που βρίσκονται εκτός των αγκύλων. Παρατηρούμε ότι η επιφάνεια σκέδασης του σωματιδίου αυξάνεται με την 6^η δύναμη της ακτίνας του καθώς και με την 4^η δύναμη της συχνότητας ($\lambda = \frac{c}{f}$). Συνεπώς, για δεδομένο σωματίδιο συγκεκριμένης ακτίνας, η επιφάνεια σκέδασης επηρεάζεται ισχυρά από την εφαρμοζόμενη συχνότητα του

υπέρηχου. Οι όροι που βρίσκονται εντός των αγκύλων περιλαμβάνουν την συμπιεστότητα και την πυκνότητα των σκεδαστών και του μέσου που τους περιέχει. Παρατηρούμε ότι στην περίπτωση που οι τιμές των δύο αυτών μεταβλητών είναι ίσες με τις τιμές του περιβάλλοντος μέσου, τότε η επιφάνεια σκέδασης μηδενίζεται. Με όμοιο τρόπο, όσο περισσότερο διαφέρουν μεταξύ τους τόσο μεγαλύτερη είναι η επιφάνεια σκέδασης. Για να καθορίσουμε ποιος από τους δύο παράγοντες (συμπιεστότητα ή πυκνότητα) έχει τη μεγαλύτερη επιρροή στην επιφάνεια σκέδασης, ας θεωρήσουμε δύο εντελώς διαφορετικά σωματίδια-σκεδαστές: μία στερεή σφαίρα και μία σφαίρα αερίου ίσης διαμέτρου (1 μ m). Για συχνότητα 3MHz το μήκος κύματος στο νερό είναι 0.5mm (οι διαστάσεις του σκεδαστή είναι κατά πολύ μικρότερες από το μήκος κύματος). Η πυκνότητα του νερού είναι γνωστή (1000 kg m⁻³), όπως και η συμπιεστότητά του (0.45 \times 10⁻⁹ m² N⁻¹). Για το παράδειγμά μας, ας θεωρήσουμε ότι η στερεή σφαίρα αποτελείται από σίδηρο, που έχει 7.8 φορές μεγαλύτερη πυκνότητα από αυτή του νερού και χαμηλή συμπιεστότητα. Για την σφαίρα αερίου ας θεωρήσουμε ότι είναι μία φυσαλίδα αέρα, οπότε έχει πυκνότητα 1.2 kg m⁻³ και συμπιεστότητα 7.65 \times 10⁻⁶ m² N⁻¹. Οι συνιστώσες της εξίσωσης (1) φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

	Πυκνότητα (kg m ⁻³)	Συμπιεστότητα (m ² N ⁻¹)	$\left(\frac{\kappa_s - \kappa}{\kappa}\right)$	$\frac{3(\rho_s - \rho)}{2\rho_s + \rho}$	$\frac{4\pi}{9}k^4r^6$	Επιφάνεια Σκέδασης (m)
Αέρας	1.2	7.65 \times 10 ⁻⁶	2.9 \times 10 ⁸	3.0	3.5 \times 10 ⁻²⁰	10 ⁻¹¹
Σίδηρος	7800	5.5 \times 10 ⁻¹²	0.99	0.5	3.5 \times 10 ⁻²⁰	5 \times 10 ⁻²⁰

Πίνακας 8: Σύγκριση συντελεστών της εξίσωσης (1) για φυσαλίδα αέρα και σωματίδιο σιδήρου διαμέτρου 1 μ m. (N. de Jong et. al, 1991)

Υπάρχει μία αξιόλογη διαφορά στην επιφάνεια σκέδασης μεταξύ των δύο σκεδαστών. Η φυσαλίδα αέρα έχει μία επιφάνεια σκέδασης μεγαλύτερη κατά 100 εκατομμύρια φορές από το σωματίδιο σιδήρου, ίδιας διαμέτρου. Παρά το γεγονός ότι υπάρχει μεγάλη διαφορά στην πυκνότητα των δύο σκεδαστών, η συνεισφορά αυτού του παράγοντα στην τελική επιφάνεια σκέδασης είναι δυσανάλογα μικρή. Δεν συμβαίνει το ίδιο όμως και στην περίπτωση της συμπιεστότητας, όπου η μεγαλύτερη συμπιεστότητα του αέρα (σε σχέση με το νερό) έχει περισσότερο σημαντική επίδραση. Η χαμηλότερη συμπιεστότητα του σιδήρου συγκρινόμενη με αυτή του νερού προκαλεί αμελητέα επίδραση αυτού του παράγοντα. Γενικά, όλες οι σφαίρες

που αποτελούνται από στέρεα υλικά έχουν χαμηλή συμπιεστότητα, γεγονός που οδηγεί σε αμελητέα μεταβολή της επιφάνειας σκέδασης, ενώ όλα τα αέρια προκαλούν σημαντική αύξηση στην επιφάνεια σκέδασης. Αν τώρα γενικεύσουμε τα παραπάνω για ένα «νέφος» πολλών και μικρών όμοιων σκεδαστών και θεωρήσουμε την επιφάνεια σκέδασης του καθενός ίση με σ , τότε η ενεργή επιφάνεια σκέδασης είναι :

$$\sigma_{ev.} = m\sigma$$

όπου m το συνολικό πλήθος των σκεδαστών στον υπό εξέταση όγκο^[25]. Επομένως είναι δυνατόν να αυξηθεί γραμμικά η σκέδαση αυξάνοντας την συγκέντρωση των σκεδαστών.

Μία άλλη ιδιότητα που θα πρέπει να έχει ένας παράγοντας αντίθεσης είναι να μπορεί να διασχίζει την μικροκυκλοφορία ελεύθερα και φυσικά, έτσι ώστε να λειτουργεί σαν πραγματικός ανιχνευτής των ερυθρών αιμοσφαιρίων και να μην παρεμβαίνει στην αιμοδυναμική κατάσταση του εξεταζόμενου. Επίσης, θα πρέπει να μην επηρεάζει ούτε τις ακουστικές ιδιότητες των εξεταζόμενων οργάνων, ούτε την ταχύτητα της αιματικής ροής στα όργανα αυτά.

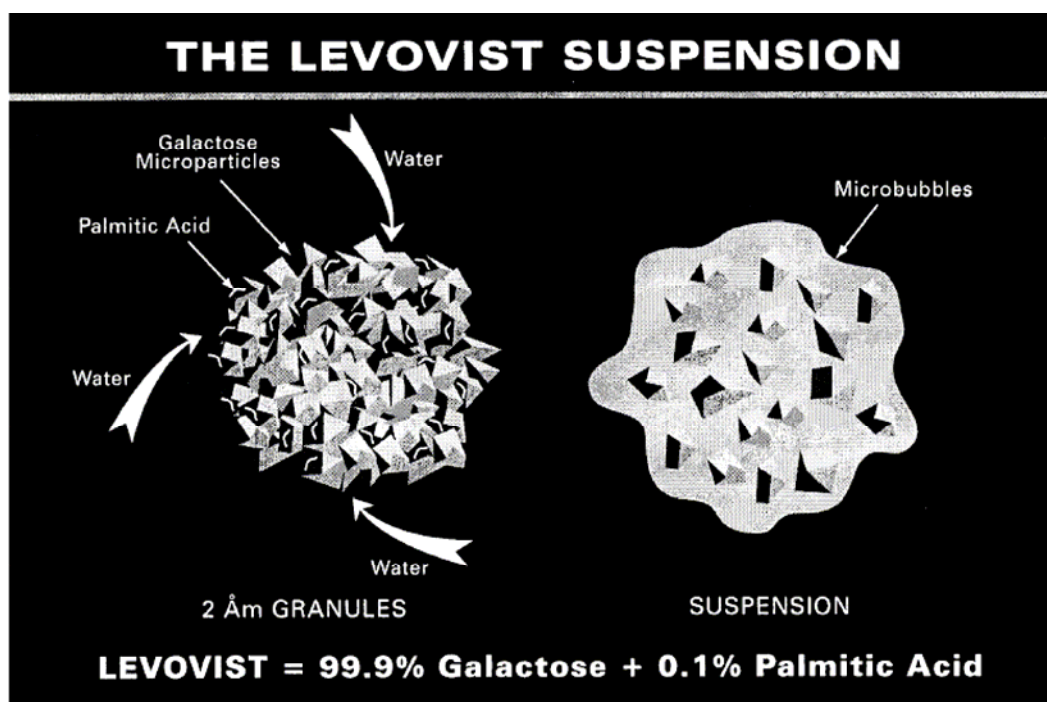
Μερικά από τα αέρια και τα περιβλήματά τους που χρησιμοποιούνται σήμερα σαν παράγοντες αντίθεσης και τα ονόματά με τα οποία είναι γνωστά, φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Ονομασία	Αέριο/ Περίβλημα	Εταιρία κατασκευής
Levovist™	Αέρας / Παλμιτικό Οξύ	Schering AG
SonoVue™	Sulfur Hexafluoride / Φωσφολιπίδια	Bracco
Optison™	Perfluoropropane / Sonicated Human Serum Albumin	MBI - Mallinckrodt
Imagent™	Perfluorohexane / Φωσφολιπίδια	Schering AG & Alliance Pharmaceutical Corp.

Πίνακας 9: Κατάσταση παραγόντων αντίθεσης που βρίσκονται σε κλινική εφαρμογή ή υπό δοκιμή. (Frinking et. al., 2000)

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε το Levovist™ (SHU 508 A, Schering, Berlin, Germany), το οποίο έχει εγκριθεί στην Ευρώπη. Το Levovist™ είναι ένα ενισχυτικό μέσο του ηχητικού σήματος της διαγνωστικής υπερηχογραφίας και

αποτελείται από κοκκία γαλακτόζης (99.9%) και παλμιτικού οξέος (0.1%), τα οποία διασπώνται σε μικροσωματίδια μετά την εναιώρησή τους σε νερό.

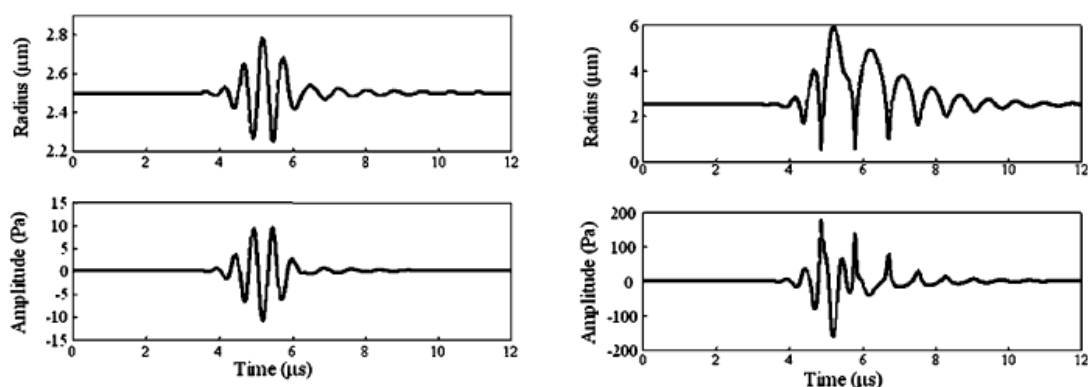


Εικόνα 29: Το εναιώρημα του Levovist™. (Cosgrove, 1997)

Αυτά τα μικροσωματίδια, με μέγεθος μικρότερο από τα ανθρώπινα ερυθρά αιμοσφαίρια, έχουν μία μεγάλη επιφάνεια, στην οποία φέρουν προσκολλημένες μικροφουσαλίδες αέρος (μέση διάμετρος 3-5 μ m). Αμέσως μετά την έγχυση του διαλύματος στην κυκλοφορία του αίματος, τα μικροσωματίδια αυτά διαλύονται, ελευθερώνοντας τις μικροφουσαλίδες μέσα σε αυτό. Οι μικροφουσαλίδες αυτές επιφέρουν ενίσχυση του υπερήχου στις καρδιακές κοιλότητες και τα αιμοφόρα αγγεία, μέσω της προσωρινής ενίσχυσης του ηχητικού σήματος έως και 25dB. Το Levovist™ είναι το πρώτο ενισχυτικό μέσο του υπερηχητικού σήματος (1995) που διαπερνά την πνευμονική κυκλοφορία και επομένως μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ενίσχυση του υπερηχογραφήματος σε όλο το σώμα.

Όταν η ένταση του υπερήχου που προσπίπτει στον ιστό είναι μικρή, οι μικροφουσαλίδες ανακλούν ένα μέρος του ηχητικού κύματος χωρίς να καταστρέφονται. Το σχήμα τους δεν μεταβάλλεται, μεταχειρίζονται σαν στατικά αντικείμενα και σκεδάζουν τους υπέρηχους γραμμικά. Η ένταση του ανακλώμενου σήματος που επιστρέφει στον ηχοβολέα αυξάνεται όταν οι μικροφουσαλίδες ακτινοβολούνται στη συχνότητα συντονισμού τους, οπότε και αρχίζουν να

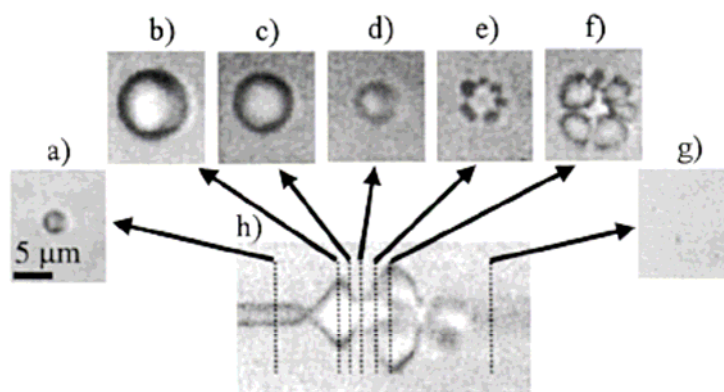
διαστέλλονται και να συστέλλονται. Με αυτόν τον τρόπο λαμβάνονται και οι αρμονικές συχνότητες.



Εικόνα 30: Ταλάντωση ελεύθερης μικροφουσαλίδας ακτίνας 2.5μm, με προσπίπτουσα συχνότητα 2MHz σε νερό. (αριστερά) 50kPa πίεση διέγερσης, (δεξιά) 500kPa πίεση διέγερσης. Πάνω: μεταβολή ακτίνας. Κάτω: οπισθοσκεδαζόμενη ηχώ. (N. De Jong et. al., 2002)

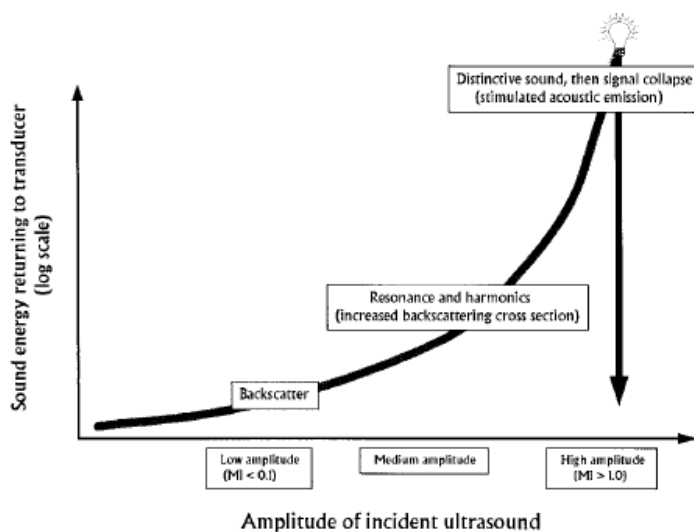
Στην πιο πάνω εικόνα παρατηρούμε την απόκριση μίας φουσαλίδας ακτίνας 2.5μm που βρίσκεται μέσα σε νερό και προσπίπτει πάνω της υπέρηχος συχνότητας 2MHz, μεταβαλλόμενης έντασης. Για χαμηλό επίπεδο διέγερσης (μέγιστη αρνητική πίεση 50kPa), η ακτίνα ταλαντώνει μεταξύ ενός μεγίστου των 2.8μm και ενός ελαχίστου των 2.25μm (αριστερά). Η ταλάντωση είναι κυρίως (αλλά όχι ολικά) γραμμική. Η σκεδαζόμενη πίεση όπως υπολογίστηκε 1cm μακριά από το όριο της φουσαλίδας είναι συμμετρική και έχει ένα μέγιστο των 10Pa. Για ακουστική πίεση 500kPa (δεξιά) η φουσαλίδα αποκρίνεται μη-γραμμικά. Η μέγιστη τιμή της ακτίνας φτάνει τα 6μm, τιμή ακόμα μεγαλύτερη και από την διπλάσια της αρχικής, ενώ το ελάχιστο της ακτίνας φτάνει τα 0.2μm, τιμή που είναι 10 φορές μικρότερη από την αρχική. Σε αυτή την περίπτωση το τοίχωμα της φουσαλίδας μπορεί να φτάσει την ταχύτητα των 10m/sec και η οπισθοσκεδαζόμενη πίεση στο 1cm μακριά από αυτό, τα 200Pa.

Ο συντονισμός των μικροφουσαλίδων εξαρτάται από τις ιδιότητες του περιβλήματος τους, από τη φύση του αερίου καθώς και από το πλάτος και τη συχνότητα εκπομπής των υπερήχων. Όταν η ένταση του ηχητικού σήματος που προσπίπτει στον ιστό αυξηθεί ακόμη περισσότερο, τότε οι φουσαλίδες πάλλονται τόσο δυνατά που μπορεί να καταστραφούν (εικόνα 29).



Εικόνα 31: Διαδοχικά καρέ εικόνων [a] έως g]) και συνολική εικόνα ταλάντωσης [h]) και κατακερατισμού μίας μικροφουσαλίδας, αρχικής διαμέτρου 3μm. Η εικόνα h) απεικονίζει τη διάμετρο της φουσαλίδας συναρτήσει του χρόνου και οι διακεκομμένες γραμμές σημειώνουν την χρονική στιγμή που αποκτήθηκαν τα δισδιάστατα καρέ της μικροφουσαλίδας. (Chomas J. et. al., 2000)

Το τελευταίο αυτό φαινόμενο συνοδεύεται από την εκπομπή στιγμιαίων, ισχυρών υπερηχητικών σημάτων εξασφαλίζοντας μία ακόμα τεχνική για επιπλέον αύξηση της ευαισθησίας ενός υπερηχητικού απεικονιστικού συστήματος. Όλα τα παραπάνω απεικονίζονται σχηματικά στην παρακάτω εικόνα.

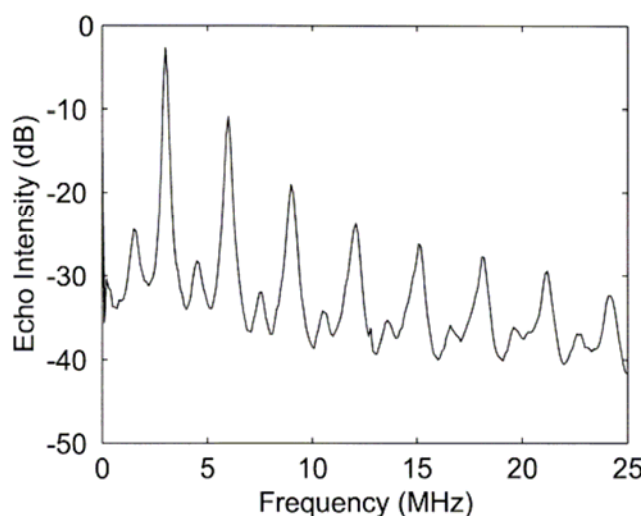


Εικόνα 32: Απόκριση των παραγόντων αντίθεσης στους υπέρηχους. (Cosgrove, 1997)

Οι κλινικές έρευνες που έχουν διεξαχθεί με το Levovist™, καθώς και η κλινική εμπειρία στις χώρες που ήδη κυκλοφορεί, δείχνουν ότι το προϊόν προκαλεί μία αποτελεσματική και αναπαραγόμενη αύξηση του ηχητικού σήματος, η οποία διαρκεί για χρονικό διάστημα που αρκεί για την διεξαγωγή των περισσότερων κλινικών εξετάσεων ρουτίνας.

Μη-γραμμική, αρμονική απεικόνιση

Ο λόρδος Rayleigh πρώτος περιέγραψε την μη-γραμμική ακτινική ταλάντωση των αέριων μικροφουσαλίδων μέσα σε ένα ακουστικό πεδίο. Η θεωρία του, αφού εξετάστηκε λεπτομερώς και από άλλους ερευνητές και βελτιστοποιήθηκε, προέβλεπε ότι μία φουσαλίδα μέσα σε ένα ακουστικό πεδίο ταλαντώνεται μη-γραμμικά, δίνοντας μία οπισθοσκεδαζόμενη ηχώ, η οποία περιέχει υψηλότερες και χαμηλότερες αρμονικές από την προσπίπτουσα συχνότητα.



Εικόνα 33: Φάσμα συχνοτήτων ηχούς μίας σταθεροποιημένης μικροφουσαλίδας για προσπίπτουσα συχνότητα 3MHz. (Burns et. al., 2000)

Στην περίπτωση των ελεύθερων φουσαλίδων αέρα λαμβάνει χώρα ο μηχανισμός αυτός της αρμονικής ταλάντωσης των μικροφουσαλίδων στη συχνότητα του προσπίπτων υπέρηχου, αποφέρει ακόμα μεγαλύτερη αύξηση στη συνολική επιφάνεια σκέδασής τους, δημιουργούνται έτσι επιφάνειες σκέδασης 1000 φορές μεγαλύτερες από την γεωμετρική τους επιφάνεια σκέδασης^[25]. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τον βαθμό συντονισμού της φουσαλίδας είναι η ακαμψία (stiffness) του αέριου όγκου της (που δρα σαν ελατήριο όταν διαταραχθεί η ισορροπία της) και η αδράνειά της (inertia), που οφείλεται στη μάζα του ρευστού μέσα στο οποίο βρίσκεται η φουσαλίδα και επειδή ταλαντώνεται μαζί με αυτό. Η απλούστερη προσέγγιση της συχνότητας συντονισμού δίνεται από την εξίσωση:

$$F_r = \frac{1}{2\pi r} \sqrt{\frac{3\gamma P}{\rho}} \quad (2)$$

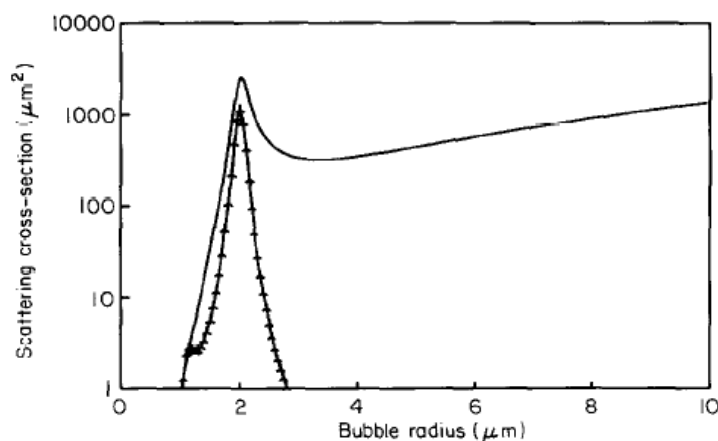
, όπου F_r η συχνότητα συντονισμού (σε sec^{-1}), r η ακτίνα της φυσαλίδας (σε m), P η πίεση στο μέσο (σε $N m^{-2}$), γ η σταθερά ιδανικού αερίου = C_p/C_v και ρ η πυκνότητα του μέσου όπου βρίσκονται οι φυσαλίδες (σε $kg m^{-3}$). Όπως παρατηρούμε στην παραπάνω εξίσωση, η συχνότητα συντονισμού είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ακτίνα και άρα με το μέγεθος της φυσαλίδας. Στο αίμα έχει βρεθεί ότι οι τιμές των συχνοτήτων συντονισμού βρίσκονται στην περιοχή των 1 έως 10MHz για φυσαλίδες μικρότερες από 5 μm . Αυτό είναι το εύρος των συχνοτήτων που χρησιμοποιείται και στους διαγνωστικούς υπερήχους και επιπλέον αντιστοιχεί σε μέγεθος φυσαλίδας αρκετά μικρό ώστε να διέλθει από την τριχοειδή και πνευμονική κυκλοφορία. Στην περίπτωση σταθεροποιημένων μικροφυσαλίδων η εξίσωση (2) θα πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής^[26]:

$$F_r = \frac{1}{2\pi r} \sqrt{\frac{3\gamma}{\rho} \left(P + \frac{2\sigma_{st}}{r} \right)}$$

, όπου ο όρος σ_{st} εκφράζει την επιφανειακή τάση (surface tension). Οι ελεύθερες φυσαλίδες αέρα έχουν χαμηλότερες συχνότητες συντονισμού σε σχέση με τις σταθεροποιημένες φυσαλίδες, ίδιου μεγέθους, αλλά σκεδάζουν περισσότερο τους υπερήχους^[27]. Όμως, από την άλλη πλευρά, οι ελεύθερες μικροφυσαλίδες αέρα έχουν χρόνο ζωής μόνο ενός δευτερολέπτου (από τη στιγμή που θα εγχυθούν στο αίμα), ενώ οι σταθεροποιημένες φυσαλίδες με κάποιο κέλυφος διατηρούνται στην κυκλοφορία του αίματος περίπου 10 λεπτά της ώρας^[28]. Ένας άλλος τρόπος αύξησης του χρόνου ζωής της φυσαλίδας είναι η χρήση αερίου το δυνατόν λιγότερο διαλυτού στο αίμα.

Το φαινόμενο του συντονισμού είναι εξαιρετικά σημαντικό γιατί στην πραγματικότητα η συντονισμένη μικροφυσαλίδα συμπεριφέρεται σαν πηγή ήχου παρά σαν παθητικός ανακλαστήρας, προσφέροντας συνεπώς μία σημαντική ενίσχυση στο οπισθοσκεδαζόμενο σήμα. Πρόσφατα προτάθηκε μία νέα μέθοδος για τη μέτρηση της αιματικής ροής με την ενδοφλέβια έγχυση του LevonistTM^[29,30]. Η τεχνική αυτή, που είναι γνωστή ως αρμονική απεικόνιση, αξιοποιεί τις μη-γραμμικές ιδιότητες του συγκεκριμένου παράγοντα αντίθεσης. Οι μικροφυσαλίδες του LevonistTM δεν αντανακλούν μόνο το ηχητικό σήμα της συχνότητας του υπερήχου που εκπέμπεται (θεμελιώδης συχνότητα), αλλά αναπαράγουν πρόσθετο ηχητικό σήμα μέσω των ονομαζόμενων αρμονικών συχνοτήτων (ακέραια πολλαπλάσια της θεμελιώδους συχνότητας) και πιο συγκεκριμένα εκπέμπουν στην δεύτερη αρμονική συχνότητα. Παρά το γεγονός ότι αυτές οι αρμονικές έχουν μειωμένες εντάσεις σε

σχέση με τη θεμελιώδη συχνότητα, η δεύτερη αρμονική είναι αρκετά ισχυρή για να χρησιμοποιηθεί για διαγνωστικούς σκοπούς. Η βασική αρχή της απόκρισης των μικροφουσαλίδων στην δεύτερη αρμονική συχνότητα απεικονίζεται εμφανώς στην παρακάτω γραφική παράσταση.



Εικόνα 34: Πρώτη (—) και δεύτερη (---) αρμονική απόκριση φυσαλίδας σε νερό με συχνότητα συντονισμού 1.64 MHz. (de Jong et. al., 1991)

Σε αυτή τη γραφική παράσταση απεικονίζονται η «πρώτη» και η «δεύτερη αρμονική» επιφάνεια σκέδασης σε συνάρτηση με το μέγεθος της φυσαλίδας, για συχνότητα 1.64 MHz. Για ακτίνα φυσαλίδας μικρότερη του 1μm η «πρώτη αρμονική» επιφάνεια σκέδασης αυξάνεται με την 6^η δύναμη, όπως περιγράφηκε στην εξίσωση (1). Για ακτίνα φυσαλίδας ίση με 2μm παρατηρείται συντονισμός αυτής, οπότε και η επιφάνεια σκέδασης παίρνει τη μέγιστη τιμή της. Για τιμές της ακτίνας μεγαλύτερες από 2μm, η επιφάνεια σκέδασης αρχικά μειώνεται και στη συνέχεια αυξάνεται σταδιακά ξανά, λόγω της γεωμετρικής επιφάνειας σκέδασης. Η καμπύλη της «δεύτερης αρμονικής» επιφάνειας σκέδασης (3.28 MHz) συμπεριφέρεται εντελώς διαφορετικά. Υπάρχει μία αιχμηρή κορυφή για ακτίνες φυσαλίδων των 2μm, η οποία είναι μόνο λίγα decibel χαμηλότερη από την πρώτη αρμονική απόκριση, ενώ παράλληλα δεν υπάρχει σχεδόν καθόλου σκεδαζόμενη ενέργεια για μεγαλύτερες φυσαλίδες. Για μικρότερες φυσαλίδες υπάρχει μία μόνο υπό-αρμονική, που όμως έχει πολύ χαμηλότερη τιμή από αυτή της κορυφής.

Κάνοντας χρήση της μεθόδου της αρμονικής απεικόνισης αξιολογούνται επιλεκτικά μόνο τα αρμονικά σήματα που εκπέμπονται από τα αγγεία, στα οποία κινούνται οι μικροφουσαλίδες του Levonist™, ενώ τα σήματα που προέρχονται από τους

γειτονικούς ιστούς καταστέλλονται. Παρά το γεγονός ότι τα αρμονικά σήματα είναι ασθενέστερα από τα θεμελιώδη, περίπου κατά 20dB, ο θεωρητικός λόγος της έντασης του σήματος αίματος προς ιστού (signal-to-clutter ratio) είναι μεγαλύτερος από 1000^[26]. Με άλλα λόγια αυτή η μη-γραμμικότητα του Levonist™ δημιουργεί ένα είδος «ακουστικής υπογραφής» στο λαμβανόμενο σήμα, που διαχωρίζεται από τις ανακλάσεις των ιστών - οι οποίοι αποκρίνονται κυρίως γραμμικά στον προσπίπτον υπέρηχο - και συνεπώς κάνει ευκολότερη την μέτρηση της αιματικής ροής, χρησιμοποιώντας ένα είδος αφαιρετικής τεχνικής. Εκτός αυτού, η αρμονική απεικόνιση επιτρέπει την απεικόνιση εξαιρετικά μικρών αγγείων (έως και 40μm) με πολύ χαμηλή ταχύτητα αιματικής ροής, τα οποία δεν θα ήταν δυνατό να απεικονιστούν με μία συμβατική μέθοδο^[31]. Εν τούτοις, κατά την εφαρμογή της μεθόδου αυτής, ερχόμαστε αντιμέτωποι με δύο περιορισμούς^[22]. Κατ'αρχήν, το απαραίτητο φιλτράρισμα που απαιτείται για την ελαχιστοποίηση της επικάλυψης μεταξύ της εκπεμπόμενης θεμελιώδους συχνότητας και της λαμβανόμενης δευτέρης αρμονικής, ελαττώνει την ανάλυση της εικόνας. Κατά δεύτερον, η μεγαλύτερη εξασθένηση των αρμονικών συχνοτήτων σε σχέση με την θεμελιώδη συχνότητα προκαλεί μείωση στο μέγιστο επιτρεπτό βάθος απεικόνισης.

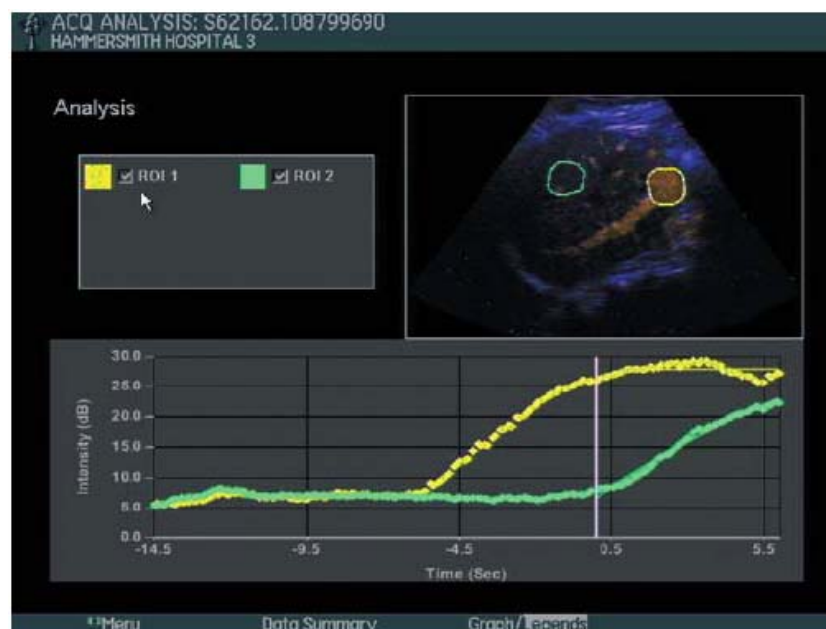
Η αρμονική απεικόνιση προϋποθέτει την ύπαρξη σύγχρονων υπερηχογράφων. Ωστόσο, δεν είναι απαραίτητες μεγάλες αλλαγές, εκτός από την αλλαγή του λογισμικού και μιας κεφαλής υπερηχογράφου που να μπορεί να καταγράφει σήματα στη διπλάσια συχνότητα από αυτή που εκπέμπει.

Time-intensity curves

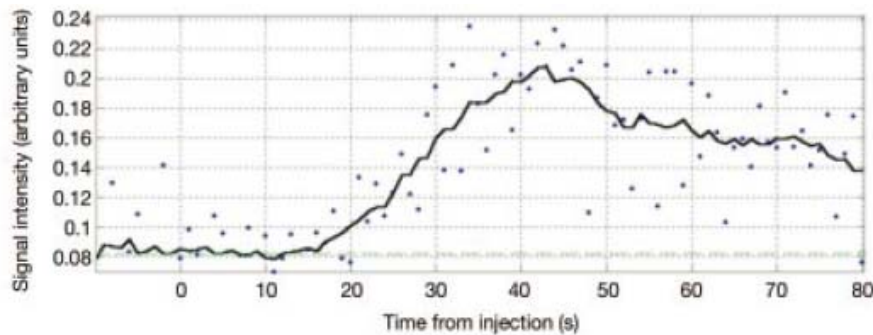
Πέρα από τη χρήση των παραγόντων αντίθεσης σαν παράγοντες ενίσχυσης του οπισθοσκεδαζόμενου σήματος, μπορούν επιπλέον να χρησιμοποιηθούν για αιμοδυναμικές μελέτες. Η ανάλυση των χρόνων διέλευσής τους μέσα από διάφορους ιστούς καθώς και η μελέτη των καμπυλών χρόνου-έντασης (time-intensity curves) φαίνεται να εξασφαλίζουν, με έναν μη-επεμβατικό τρόπο και χωρίς τη χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας, νέες μεθόδους κλινικής εκτίμησης, αντίστοιχες με αυτές των λειτουργικών εξετάσεων πυρηνικής ιατρικής.

Μετά από μία ταχεία έγχυση (bolus) ενός παράγοντα αντίθεσης είναι δυνατή η ποσοτικοποίηση της διέλευσής του (και επομένως της αιματικής παροχής) από έναν

ιστό ενδιαφέροντος (από κάποιον όγκο ή όργανο), έτσι ώστε να παραχθούν γραφικές παραστάσεις της έντασης του σήματος με το χρόνο και να αντληθούν πληροφορίες για την αγγειακή λειτουργία αυτών των ιστών. Η ποσοτικοποίηση αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι η σχετική συγκέντρωση μικροφουσαλίδων στο αίμα σχετίζεται γραμμικά με την ένταση του σήματος Doppler. Η γραμμική αυτή συσχέτιση έχει αποδειχθεί σε *in vitro*^[32] αλλά και *in vivo*^[33] μελέτες. Δύο τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την μέτρηση των αλλαγών στην ένταση του σήματος Doppler μετά από την έγχυση του παράγοντα ενίσχυσης. Κατά την πρώτη τεχνική λαμβάνεται η έγχρωμη φασματική ανάλυση του υπό μελέτη αγγείου και στη συνέχεια μετράται η ένταση της ηχητικής εξόδου του φασματικού αναλυτή. Η δεύτερη τεχνική χρησιμοποιεί Doppler ισχύος για την μέτρηση της έντασης του σήματος Doppler και επιτρέπει την δειγματοληψία μεγάλων περιοχών ιστού. Η καμπύλη time-intensity εξάγεται μετά το πέρας της εξέτασης και αφού έχει αποθηκευτεί – με ψηφιακό ή αναλογικό τρόπο – η σειρά των κινούμενων εικόνων του υπό εξέταση οργάνου, είτε με λογισμικό που υποστηρίζεται από τον κατασκευαστή του μηχανήματος των υπερήχων (εικόνα 35), είτε με ανεξάρτητη μονάδα επεξεργασίας σε προσωπικό υπολογιστή (PC) (εικόνα 36).

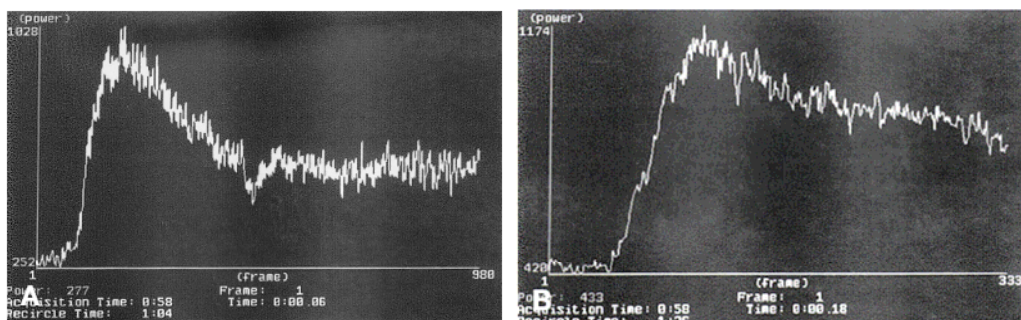


Εικόνα 35: Ανάλυση δύο διαφορετικών περιοχών ενδιαφέροντος (ROI) στο ήπαρ με τη χρήση ενσωματωμένου λογισμικού του μηχανήματος των υπερήχων, που αναπαριστά τις καμπύλες time-intensity. (Lim & Cosgrove, 2004)



Εικόνα 36: Time-intensity καμπύλη που λήφθηκε από ηπατική φλέβα μετά από ταχεία έγχυση ενός παράγοντα αντίθεσης σε φλέβα της antecubital fossa. Οι δραματικές αλλαγές των τιμών οφείλονται στην καρδιακή λειτουργία. Η μαύρη γραμμή είναι ο κινούμενος μέσος όρος των τιμών. (Cosgrove et al., 2001)

Τα σημεία που συνθέτουν την καμπύλη χρόνου-έντασης απεικονίζουν την χρονική μεταβολή της φωτεινότητας του σήματος Doppler κατά την εισροή και απορροή του ενισχυτικού παράγοντα από το αγγειακό δίκτυο που μελετάται κάθε φορά. Η χρήση ειδικού λογισμικού που υπολογίζει την καλύτερη προσεγγιστική αριθμητική συνάρτηση αυτών των σημείων είναι απαραίτητη. Από αυτή τη καμπύλη μπορούν να προκύψουν διάφοροι δείκτες όπως είναι οι «bolus arrival time», «time to peak intensity», «area under the curve» και «wash-in/wash-out characteristics»^[34]. Ο ρυθμός εισροής της ενισχυτικής ουσίας στον υπό μελέτη ιστό εκφράζεται από την κλίση της συγκεκριμένης καμπύλης και υπολογίζεται από την πρώτη παράγωγο της υπολογισθείσας συνάρτησης. Ερευνητές^[35] ανέλυσαν τις καμπύλες χρόνου-έντασης που προήλθαν από την κεντρική νεφρική αρτηρία 5 κουνελιών, πριν και μετά την πρόκληση στένωσης σε αυτή. Οι καμπύλες των φυσιολογικών αρτηριών χαρακτηριζόντουσαν από απότομη αύξηση και βραδεία απορροή, ενώ οι παθολογικές αρτηρίες παρουσίαζαν μία καθυστέρηση τόσο στην εισροή όσο και στην απορροή του ενισχυτικού παράγοντα, σε σχέση με την φυσιολογική κατάσταση. Προκαταρκτικές έρευνες σε ανθρώπους δείχνουν παρόμοια συμπεριφορά.



Εικόνα 37: Α. Καμπύλη χρόνου-έντασης νεφρικής αρτηρίας κουνελιού μετά από έγχυση ενισχυτικού μέσου Β. Η καμπύλη της ίδιας αρτηρίας μετά από τεχνητή πρόκληση στένωσης (Derchi et al., 1999)

Πειραματική διαδικασία

Εξοπλισμός και μέθοδος

Εξετάσθηκαν 20 οφθαλμοί 10 διαδοχικών ασθενών στο Ακτινολογικό Τμήμα του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου¹. Χρησιμοποιήθηκε μηχανήμα Siemens, Acuson Sequoia 512 εξοπλισμένο με σύστημα γραμμικής σάρωσης B-mode, έγχρωμο φασματικό Doppler και Doppler ισχύος καθώς και με δυνατότητα σύλληψης αναλογικού σήματος κινούμενης εικόνας (video clip) με βιντεοκαταγραφέα (VCR) υψηλής ευκρίνειας S-VHS (Sony, SVO-9500MDP). Η σάρωση της περιοχής εξέτασης έγινε με ηχοβόλο κεφαλή γραμμικής σάρωσης συχνότητας 8MHz. Κατά την εξέτασή τους οι ασθενείς βρισκόντουσαν σε ημικαθιστή θέση, με τον κορμό τους τουλάχιστον 45° από το οριζόντιο επίπεδο, με σκοπό να μετακινηθεί η εισαχθείσα φυσαλίδα αερίου στην οροφή του βολβού και να αφήσει ελεύθερη την οδό μετάδοσης της ηχητικής δέσμης από το πρόσθιο διαμέρισμα ως την περιοχή εισόδου του οπτικού νεύρου, στον βυθό του βολβού. Ο κάθε ένας ασθενής καθοδηγείται να κρατάει τους βολβούς ακίνητους και τα βλέφαρα κλειστά, επί των οποίων τοποθετούνταν ποσότητα του εξεταστικού ζελέ επαφής για την διόδο της εξεταστικής δέσμης του υπέρηχου. Χρησιμοποιήθηκε έγχρωμο φασματικό Doppler για την καταγραφή των αιμοδυναμικών δεικτών και Doppler ισχύος για την χαρτογράφηση του αγγειακού δικτύου και την ανίχνευση των ουσιών ακουστικής αντίθεσης.

B-mode

Η περιοχή που εξετάστηκε προσδιορίστηκε με τέτοιο τρόπο ώστε το πεδίο απεικόνισης, δηλαδή η ζώνη χαμηλής ανακλαστικότητας του οπτικού νεύρου και περίξ αυτής οι ζώνες υψηλής ανακλαστικότητας του οπισθοβολβικού λίπους, να εμφανίζεται με σαφήνεια.

Έγχρωμο φασματικό Doppler

Η τοποθέτηση του color box έγινε έτσι ώστε να περιλαμβάνει το βυθό του οφθαλμικού βολβού, τη ζώνη του οπτικού νεύρου με τα εντός αυτής κεντρικά αγγεία

¹ Οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν από τους ιατρούς Γιαρμενίτη Σπυρίδωνα και Παντελεοντίδη Βασίλειο.

και το περιβάλλον αυτής οπισθοβολβικό λίπος, εντός του οποίου χαρτογραφούνταν τα ακτινοειδή αγγεία. Από τις ταχύτητες αιματικής ροής της κυματομορφής Doppler υπολογίστηκαν οι αιμοδυναμικοί δείκτες RI και PI για τα κεντρικά αγγεία και για τις ομάδες των ακτινοειδών αγγείων επί τα εκτός και επί τα έσω του οπτικού νεύρου.

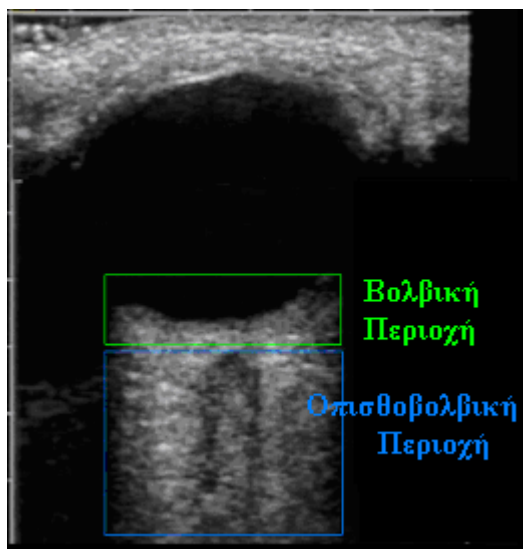
Doppler ισχύος

Ακολουθήσαμε την ίδια περιοχή απεικόνισης, όπως στο έγχρωμο φασματικό Doppler, και αφού εντοπίζονταν οι ανωτέρω ομάδες αγγείων, γινόταν μείωση του έγχρωμου gain, μέχρι πλήρους εκμηδενισμού του φυσιολογικού σήματος των αγγείων. Εκείνη τη χρονική στιγμή γινόταν σε περιφερική φλέβα του χεριού ταχεία έγχυση (bolus) 10-16ml (συσκευασίας 4gr.) του παρασκευασθέντος ακουστικού ενισχυτικού υλικού (Levovist), ενώ ταυτόχρονα άρχιζε η καταγραφή της περιοχής απεικόνισης σε βιντεοταινία S-VHS. Η διάρκεια της καταγραφής ήταν τουλάχιστον 90 δευτερόλεπτα, ώστε να περιλάβει την εμφάνιση των σημάτων κατά την πρώτη είσοδο της ενισχυτικής ουσίας, τη φάση εισροής και τη φάση απορροής. Η μέθοδος καταγραφής στηρίχθηκε στην τεχνική υψηλής έντασης της ηχητικής δέσμης και επομένως υψηλού μηχανικού δείκτη (MI), που προκαλεί θραύση των μικροφυσαλίδων. Επομένως, η καταγραφόμενη ακολουθία σημάτων στην κινούμενη εικόνα ήταν το αποτέλεσμα του σήματος που εκπέμπεται κατά την θραύση των διερχόμενων φυσαλίδων.

Η αναλογική εγγραφή της βιντεοταινίας ψηφιοποιήθηκε με σύστημα σύλληψης αναλογικού σήματος και μετατροπή του σε ψηφιακό (Pinnacle DV500DVD) με τη χρήση ανάλογου λογισμικού (Adobe Premiere) και αποθηκεύτηκε σε ανεξάρτητο σταθμό εργασίας καθώς και σε ψηφιακούς δίσκους (DVD). Η ανάλυση καθενός videoclip ήταν 720×576 εικονοστοιχεία (pixels) και το frame rate τους 30fps. Μετά την ψηφιοποίηση αφαιρέθηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και δόθηκαν συγκεκριμένοι κωδικοί ταυτοποίησης για κάθε εξέταση. Η εξαγωγή των καμπυλών χρόνου-έντασης πραγματοποιήθηκε² σε προσωπικό υπολογιστή με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού (LabView) και ειδικά κατασκευασμένου κώδικα για την συγκεκριμένη εφαρμογή. Ο κώδικας αυτός πραγματοποιούσε το απαραίτητο registration^[36] των videoclip για την εξομάλυνση των αναπόφευκτων μικροκινήσεων των ασθενών και των οφθαλμών τους κατά την εξέταση. Στη συνέχεια, έπαιρνε μέρος η αφαίρεση του ασπρόμαυρου φόντου του B-scan κάθε ενός frame ξεχωριστά, έτσι ώστε πάντα να

² Τον κώδικα υλοποίησε ο κ. Παπαδάκης Βασίλειος (I.H.Δ.Λ., I.T.E.)

μετράται το πραγματικό σήμα Doppler, το οποίο όπως έχουμε περιγράψει στο θεωρητικό μέρος της παρούσας εργασίας, υπερτίθεται στο B-scan. Κατόπιν, αφού επιλέγονταν οι περιοχές ενδιαφέροντος από την αρχική εικόνα (ROI) σε ορθογωνικά πλαίσια για την ποσοτικοποίηση της αιματικής ροής του οφθαλμού, ο κώδικας υπολόγιζε την συνολική φωτεινότητα του χρώματος της εκάστοτε εικόνας για το σύνολο των εικόνων καθενός videoclip. Με αυτόν τον τρόπο προέκυψαν δύο καμπύλες χρόνου-έντασης για κάθε ασθενή και για κάθε κατάσταση («ΠΡΙΝ»,«ΜΕΤΑ»). Η πρώτη καμπύλη εξαγόταν από την περιοχή του βολβικού αγγειακού δικτύου, που περιλάμβανε τον αμφιβληστροειδή και τον χοριοειδή, ενώ η δεύτερη καμπύλη εξέφραζε τον οπισθοβολβικό ρυθμό αιμάτωσης.



Εικόνα 38: Απεικόνιση του διαχωρισμού μεταξύ βολβικής και οπισθοβολβικής αγγειακής περιοχής.

Τέλος, χρησιμοποιήθηκε λογισμικό curve-fitting (TableCurve 2D, SPSS Inc.) για την προσαρμογή των σημείων «χρόνου-έντασης» στην καλύτερη προσεγγιστικά συνάρτηση και τον υπολογισμό των κλίσεών τους. Η συνάρτηση που βρέθηκε να περιγράφει καλύτερα τα σημεία, με άλλα λόγια να έχει τον καλύτερο συντελεστή προσδιορισμού (R^2), είναι ένα πολυώνυμο σειράς Fourier 10×2 , δηλαδή ένα άθροισμα συναρτήσεων ημιτόνων και συνημιτόνων της μορφής :

$$y = a + b \cos(\#) + c \sin(\#) + d \cos(2\#) + e \sin(2\#) + f \cos(3\#) + g \sin(3\#) + h \cos(4\#) + i \sin(4\#) + j \cos(5\#) + k \sin(5\#) + l \cos(6\#) + m \sin(6\#) + n \cos(7\#) + o \sin(7\#) + p \cos(8\#) + q \sin(8\#) + r \cos(9\#) + s \sin(9\#) + t \cos(10\#) + u \sin(10\#)$$

Ασθενείς

Οι δέκα ασθενείς δημιούργησαν δύο group που μελετήθηκαν ξεχωριστά. Το σύνολο των ασθενών είχαν υποβληθεί σε εγχείρηση υαλοειδεκτομής με έγχυση αερίου ενδοϋαλοειδικά για καταστάσεις όπως αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, αιμορραγία υαλοειδούς και θρόμβωση της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή. Η υαλοειδεκτομή (αφαίρεση του υαλοειδούς) είναι η θεραπευτική μέθοδος που ακολουθείται κατά κόρον για την χειρουργική αντιμετώπιση των καταστάσεων αυτών. Συνοπτικά μπορούμε να πούμε ότι η εγχείρηση της υαλοειδεκτομής έχει δύο στόχους:

- α) την απόφραξη της οπής ή της ρωγμής που προκάλεσε την αποκόλληση με την δημιουργία στερεής χοριοαμφιβληστροειδικής ουλής στην περιοχή της ρωγμής και
- β) το συμπλησίωμα του χοριοειδούς και του αμφιβληστροειδούς με την ένθεση αέριων υλικών στον οφθαλμό, όπως το εξαφθοριούχο θείο (SF_6) και το φθοριούχο προπάνιο (C_3F_8), για την επιπέδωση του αμφιβληστροειδή^[37].

Τα αέρια που χρησιμοποιήθηκαν στις επεμβάσεις παρέμεναν στον ενδοβολβικό χώρο για διάστημα εβδομάδων. Απορροφήθηκαν και αντικαταστάθηκαν σταδιακά από υδατοειδές υγρό που παράγονταν από το ακτινωτό σώμα. Τα πειράματά μας διενεργήθηκαν στη φάση που η φυσαλίδα του αερίου καταλάμβανε 20-30% του όγκου της υαλοειδικής κοιλότητας. Με τον τρόπο αυτό μπορέσαμε να ελέγχουμε την επίπτωση της φυσαλίδας στην αιμοδυναμική κατάσταση του οφθαλμού ενώ ταυτόχρονα υπήρχε επαρκής πρόσβαση της δέσμης των υπερήχων στην ελεγχόμενη περιοχή.



Εικόνα 39: Υπολογισμός του ποσοστού πλήρωσης της υαλοειδικής κοιλότητας με την αέρια φυσαλίδα.

Ο παθολογικός οφθαλμός αναφέρεται εφεξής ως study eye και ο φυσιολογικός αντίθετος οφθαλμός ως control (fellow) eye.

Αρχικά Ασθενών	Ηλικία	Φύλο
ΣΒ	71	Άρρεν
ΗΚ	68	Άρρεν
ΚΚ	76	Θήλυ
ΜΚ	73	Θήλυ
ΕΠ	55	Άρρεν
ΙΣ	67	Άρρεν
ΧΤ	56	Άρρεν
ΜΨ	70	Άρρεν
ΝΒ	73	Άρρεν
ΕΜ	64	Θήλυ

Πίνακας 10: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

Το πρώτο group (6 άνδρες - 2 γυναίκες : ηλικία $67 \pm 7,6$) πήρε μέρος στις μετρήσεις έγχρωμου φασματικού Doppler (ΣΒ, ΗΚ, ΚΚ, ΜΚ, ΕΠ, ΙΣ, ΧΤ και ΜΨ) και το δεύτερο group (6 άντρες, 1 γυναίκα : ηλικία $64,7 \pm 6,8$) στις μετρήσεις Doppler ισχύος (ΝΒ, ΗΚ, ΕΜ, ΕΠ, ΜΨ, ΙΣ και ΧΤ). Οι καταστάσεις στις οποίες εξετάστηκαν και τα δύο group ήταν δύο («ΠΡΙΝ» και «ΜΕΤΑ»). Η κατάσταση «ΠΡΙΝ» αφορούσε την παρουσία κάποιου ποσοστού πλήρωσης αερίου στο υαλώδες σώμα του οφθαλμού κάθε ασθενούς, ενώ η κατάσταση «ΜΕΤΑ» αφορούσε την εξέταση των ασθενών αφού είχε απορροφηθεί όλο το αέριο.

Αποτελέσματα

Για το πρώτο group ασθενών, μετρήθηκαν οι αιμοδυναμικοί συντελεστές ΡΙ και RΙ για τις καταστάσεις «ΠΡΙΝ» και «ΜΕΤΑ» των κεντρικών αμφιβληστροειδικών αρτηριών και φλεβών και των δύο οφθαλμών (Control Eye, Study Eye) καθώς και των ακτινοειδών αγγείων. Η κάθε μια τιμή αυτών των συντελεστών προήλθε από τον υπολογισμό του μέσου όρου τριών τουλάχιστον διαδοχικών μετρήσεων επί του ίδιου αγγείου.

Για το δεύτερο group ασθενών υπολογίστηκε η τιμή της κλίσης των καμπυλών χρόνου-έντασης, με άλλα λόγια ο ρυθμός αιμάτωσης των υπό μελέτη αγγειακών περιοχών. Το σύνολο των αποτελεσμάτων παρατίθεται παρακάτω.

Έγχρωμο φασματικό Doppler (Group A):

Subject	Με φυσαλίδα αερίου							
	PI Artery		PI Vein		RI Artery		RI Vein	
	Study Eye	Control Eye	Study Eye	Control Eye	Study Eye	Control Eye	Study Eye	Control Eye
ΣΒ	1,75333	1,48333	0,68	0,52	0,77667	0,72667	0,53	0,41333
ΗΚ	2,46333	1,97667	0,78	0,74667	0,81	0,80667	0,59	0,55333
ΚΚ	1,35667	1,30333	0,69667	0,62667	0,70333	0,70667	0,56	0,49
ΜΚ	1,87333	1,985	0,975	0,70667	0,81667	0,845	0,63	0,5
ΕΠ	1,17667	1,64333	0,33667	0,40667	0,65667	0,77667	0,28333	0,32667
ΙΣ	1,77	1,75	0,5	0,43333	0,80667	0,69333	0,395	0,33
ΧΤ	1,96333	2,25333	0,8	0,77667	0,79333	0,78667	0,55667	0,53667
ΜΨ	1,74	2,11	0,455	0,68333	0,76667	0,77667	0,335	0,52

Πίνακας 11: Αριθμητικά αποτελέσματα αιμοδυναμικών δεικτών PI και RI για τις κεντρικές αμφιβληστροειδικές αρτηρίες και φλέβες για την κατάσταση «ΠΙΠΙΝ» (Με Αέριο).

Subject	Μετά την απορρόφηση της φυσαλίδας							
	PI Artery		PI Vein		RI Artery		RI Vein	
	Study Eye	Control Eye	Study Eye	Control Eye	Study Eye	Control Eye	Study Eye	Control Eye
ΣΒ	2,0025	1,58	0,62	0,64	0,8225	0,74	0,5	0,47
ΗΚ	2,07333	1,85667	0,78333	0,89333	0,76667	0,73333	0,57333	0,65333
ΚΚ	1,35333	1,52	0,64333	0,60667	0,59667	0,74667	0,5	0,45333
ΜΚ	1,90667	1,62333	0,8	1,015	0,81	0,76	0,565	0,66
ΕΠ	1,91	2,19667	0,72	0,62	0,78333	0,83	0,51	0,495
ΙΣ	1,7125	1,91	0,60667	0,65	0,7625	0,74	0,46333	0,48
ΧΤ	1,75667	1,49	0,70333	0,59333	0,80667	0,63	0,51333	0,45
ΜΨ	1,80333	2,07333	0,51	0,68	0,77333	0,85333	0,405	0,51

Πίνακας 12: Αριθμητικά αποτελέσματα αιμοδυναμικών δεικτών PI και RI για τις κεντρικές αμφιβληστροειδικές αρτηρίες και φλέβες για την κατάσταση «ΜΕΤΑ» (Χωρίς Αέριο).

Subject	Με φυσαλίδα αερίου				Μετά την απορρόφηση της φυσαλίδας			
	PI Ciliary		RI Ciliary		PI Ciliary		RI Ciliary	
	Study Eye	Control Eye	Study Eye	Control Eye	Study Eye	Control Eye	Study Eye	Control Eye
ΣΒ	1,174	1,205	0,648	0,62	1,65	1,22333	0,76	0,67167
ΗΚ	1,88667	1,312	0,725	0,65	1,354	1,29857	0,608	0,62857
ΚΚ	1,50167	1,535	0,69167	0,70667	1,43571	1,33	0,71857	0,69
ΜΚ	1,98	1,71167	0,82167	0,81167	1,73	1,665	0,68833	0,8025
ΕΠ	1,05	1,37833	0,60667	0,735	1,36333	1,492	0,68	0,718
ΙΣ	1,81667	1,72667	0,74667	0,715	1,36333	1,74667	0,68667	0,8
ΧΤ	1,68333	1,385	0,72667	0,695	1,488	1,486	0,752	0,64
ΜΨ	2,476	1,395	0,816	0,63	1,702	1,558	0,752	0,7

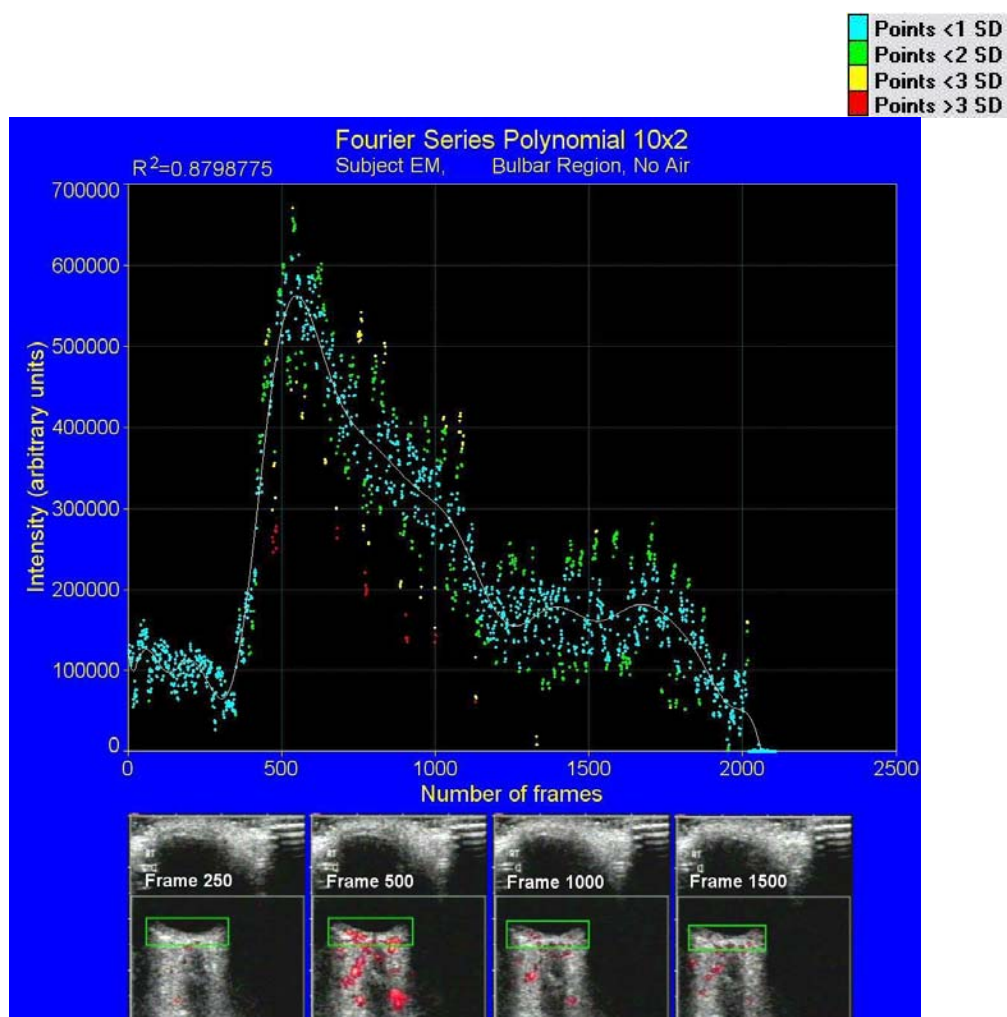
Πίνακας 13: Αριθμητικά αποτελέσματα αιμοδυναμικών δεικτών PI και RI για τα ακτινοειδή αγγεία για τις καταστάσεις «ΠΡΙΝ» και «ΜΕΤΑ», Με Αέριο και Χωρίς Αέριο αντίστοιχα.

Doppler ισχύος (Group B):

Subject	Ρυθμός Αιματικής Παροχής			
	Βολβική Περιοχή		Οπισθοβολβική Περιοχή	
	Με Αέριο	Χωρίς Αέριο	Με Αέριο	Χωρίς Αέριο
ΕΜ	1312,5	3414,1	10231,4	2479,7
ΕΠ	293,1	1671,6	3603,6	839,8
ΙΣ	968,1	2143	6796,4	634,9
ΝΒ	1091,8	3432,4	2065,2	12825,8
ΗΚ	691,2	934,3	1505,3	1107
ΜΨ	590,5	601,2	1234,6	2138,8
ΧΤ	1026,4	1729,3	1617,4	1897,8

Πίνακας 14: Αριθμητικές τιμές των κλίσεων των καμπυλών που περιγράφουν την μεταβολή της φωτεινότητας του Doppler ισχύος με το χρόνο, για τις καταστάσεις «ΠΡΙΝ» και «ΜΕΤΑ» και για τις βολβικές και οπισθοβολβικές περιοχές.

Παρακάτω απεικονίζεται ενδεικτικά η γραφική παράσταση των 2106 σημείων χρόνου-έντασης ενός ασθενή (EM). Η συνολική καταγραφή του περάσματος της ενισχυτικής ουσίας διάρκεσε 70 δευτερόλεπτα περίπου ($\frac{2106 \text{ frames}}{30 \text{ frames/sec}}$) και η περιοχή που επιλέχθηκε για να εξαχθεί η παρακάτω καμπύλη ήταν αυτή που σημειώνεται σε πράσινο πλαίσιο (βολβική) στα 4 στιγμιότυπα που απεικονίζονται στο ένθετο της γραφικής παράστασης. Οι τιμές της έντασης στον άξονα y έχουν αυθαίρετες μονάδες, ενώ ο άξονας x μπορεί εύκολα να μετατραπεί σε άξονα χρόνου δευτερολέπτων, αν διαιρεθεί με την τιμή 30. Με λευκό χρώμα φαίνεται η καμπύλη που περιγράφει με την μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια τα σημεία χρόνου-έντασης και στο υπόμνημα της εικόνας απεικονίζεται η σημασία των χρωμάτων κάθε σημείου. Οι απότομες μεταβολές στην ένταση του καταγραφόμενου σήματος που φαίνεται σε ολόκληρη τη χρονική διάρκεια της γραφικής παράστασης, οφείλεται στην παλμικότητα της κυκλοφορίας του αίματος.



Εικόνα 40: Γραφική παράσταση των σημείων χρόνου-έντασης του ασθενή EM και η προσέγγιση αυτών των σημείων με την καμπύλη για την εξαγωγή της κλίσης.

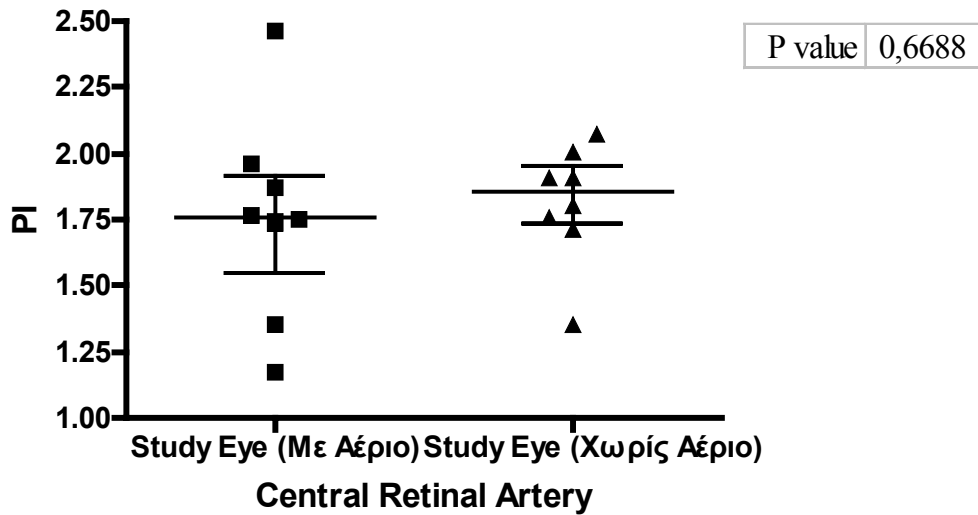
Επεξεργασία / Στατιστικά

Οι παραπάνω τιμές των αιμοδυναμικών δεικτών PI και RI για τις κεντρικές αμφιβληστροειδικές αρτηρίες και φλέβες καθώς και για τις ακτινοειδείς αρτηρίες, συγκρίνονται παρακάτω με κατακόρυφα γραφήματα διασποράς (scatterplots) και με ραβδογράμματα (bar charts). Σε αυτά τα γραφήματα σημειώνονται οι διάμεσοι (medians) και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος των τιμών (interquartile range), ενώ έχουν υπολογιστεί και οι μέσες τιμές (means) καθώς και οι τυπικές αποκλίσεις (standard deviations) όλων των group των δεδομένων. Συγκρίθηκαν με t-στατιστικό έλεγχο ανά ζεύγη οι μετρήσεις μεταξύ των καταστάσεων «ΠΡIN» και «ΜΕΤΑ», δηλαδή με αέριο και χωρίς αέριο αντίστοιχα, των study και control οφθαλμών, διεξάγοντας αμφίπλευρο έλεγχο στο επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0,05$. Γίνεται, λοιπόν, έλεγχος υπόθεσης για την διαφορά των δύο μέσων τιμών, με αρχική υπόθεση (H_0) ότι οι μέσοι είναι ίσοι ($\mu_1 = \mu_2$) και εναλλακτική υπόθεση (H_A) ότι οι μέσοι διαφέρουν μεταξύ τους ($\mu_1 \neq \mu_2$). Επιπλέον, έχουν πραγματοποιηθεί οι απλές γραμμικές παλινδρομήσεις και έχουν υπολογιστεί οι συντελεστές γραμμικής συσχέτισης (Pearson's coefficient of correlation) όλων των ζευγών που συγκρίθηκαν με τον παραπάνω t-στατιστικό έλεγχο.

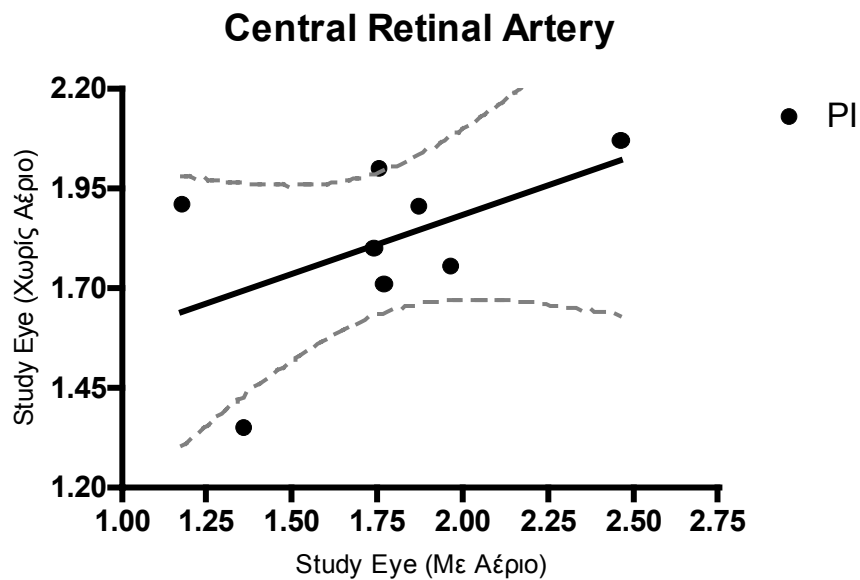
Σχετικά με τις τιμές των κλίσεων των καμπυλών χρόνου-έντασης, μελετήθηκε η συσχέτισή τους για τις καταστάσεις «ΠΡIN» και «ΜΕΤΑ», για την βολβική και την οπισθοβολβική αγγειακή περιοχή. Τέλος, πραγματοποιήθηκε σύγκριση ανά ζεύγη με t-στατιστικό έλεγχο οι τιμές αυτών των κλίσεων στο επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0,05$ για τις δύο διαφορετικές καταστάσεις, για κάθε αγγειακή περιοχή που μελετήθηκε.

Έγχρωμο φασματικό Doppler (Group A):

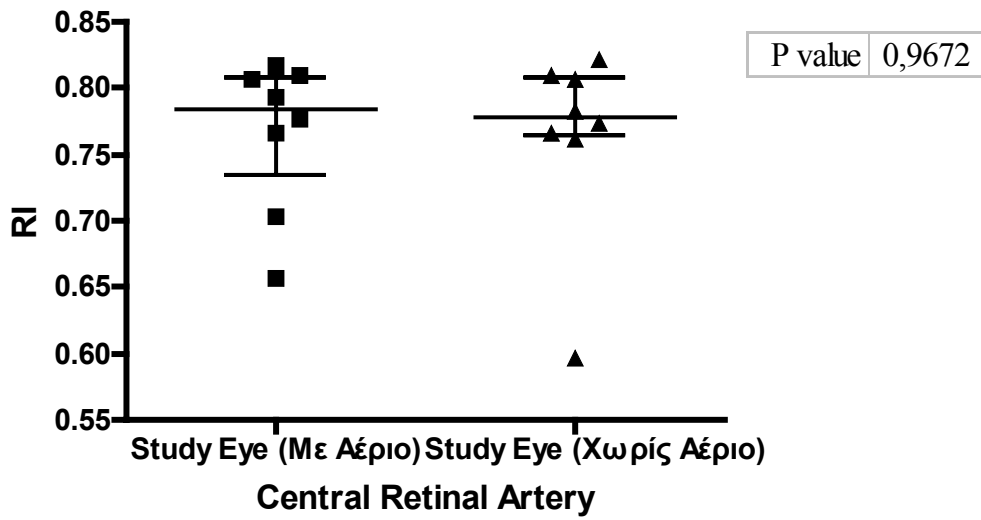
	Study Eye (Με Αέριο)	Study Eye (Χωρίς Αέριο)
Median	1,7617	1,855
Mean	1,7621	1,8148
Std. Deviation	0,38773	0,22249



P value (two-tailed)	0,1949
R squared	0,2618
Pearson r	0,5117
$y=0,2936x+1,297$	

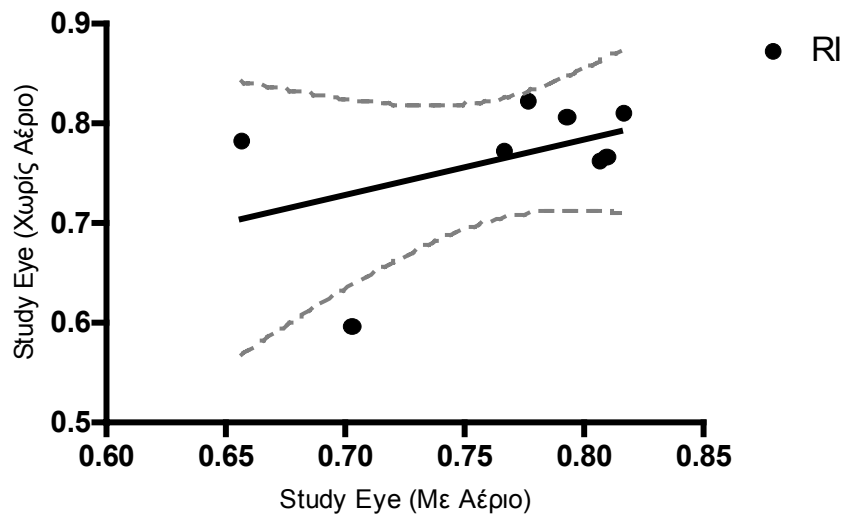


	Study Eye (Με Αέριο)	Study Eye (Χωρίς Αέριο)
Median	0,785	0,77833
Mean	0,76625	0,76521
Std. Deviation	0,057195	0,071531

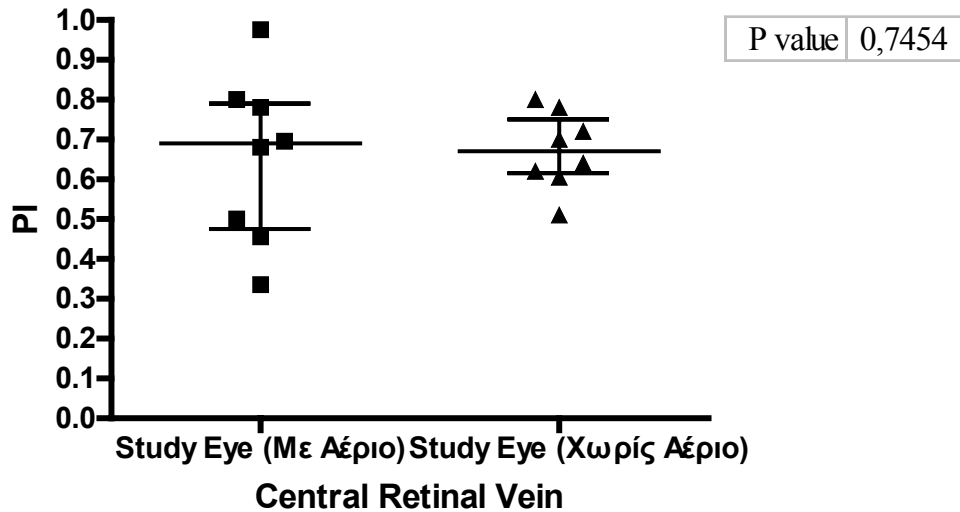


P value (two-tailed)	0,2773
R squared	0,1922
Pearson r	0,4384
$y=0,5483x+0,3451$	

Central Retinal Artery

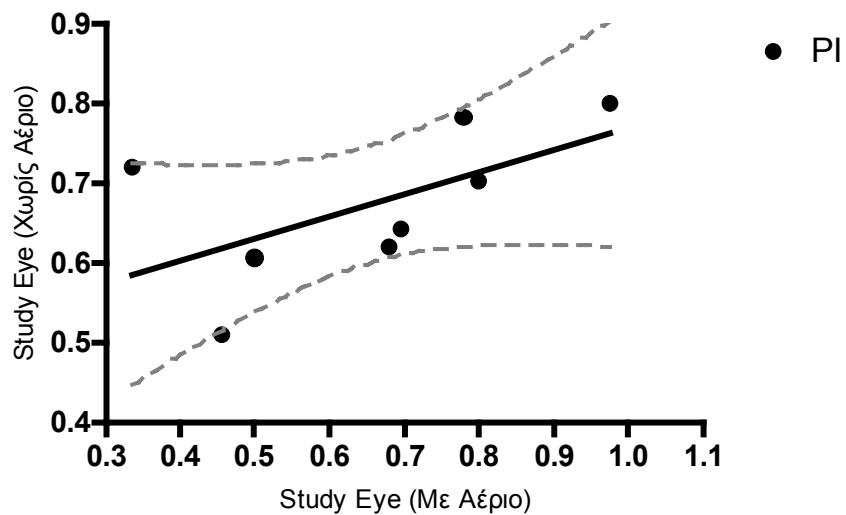


	Study Eye (Με Αέριο)	Study Eye (Χωρίς Αέριο)
Median	0,68834	0,67333
Mean	0,65292	0,67333
Std. Deviation	0,20933	0,097165

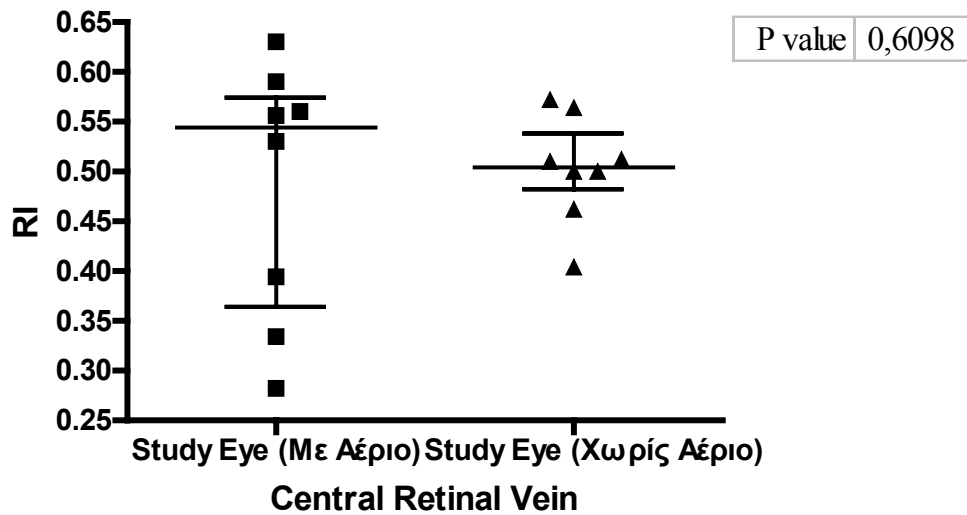


P value (two-tailed)	0,1226
R squared	0,3497
Pearson r	0,5913
$y=0,2745x+0,4941$	

Central Retinal Vein

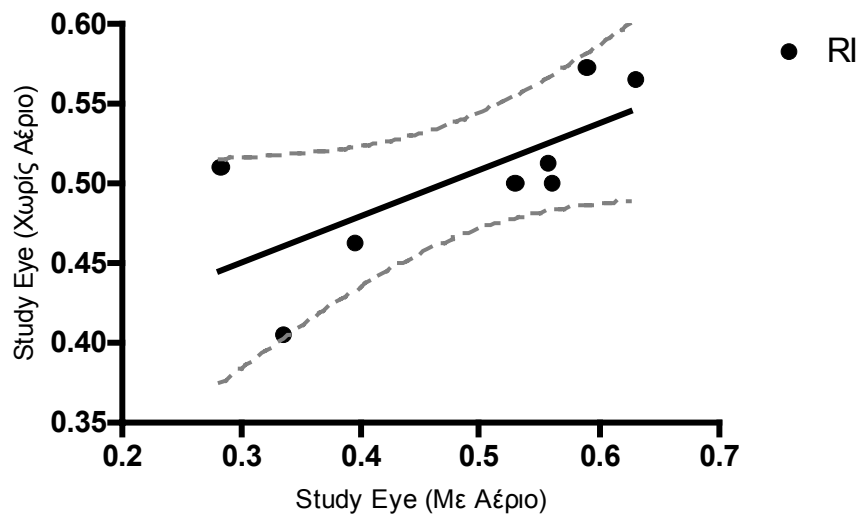


	Study Eye (Με Αέριο)	Study Eye (Χωρίς Αέριο)
Median	0,54334	0,505
Mean	0,485	0,50375
Std. Deviation	0,12879	0,053635

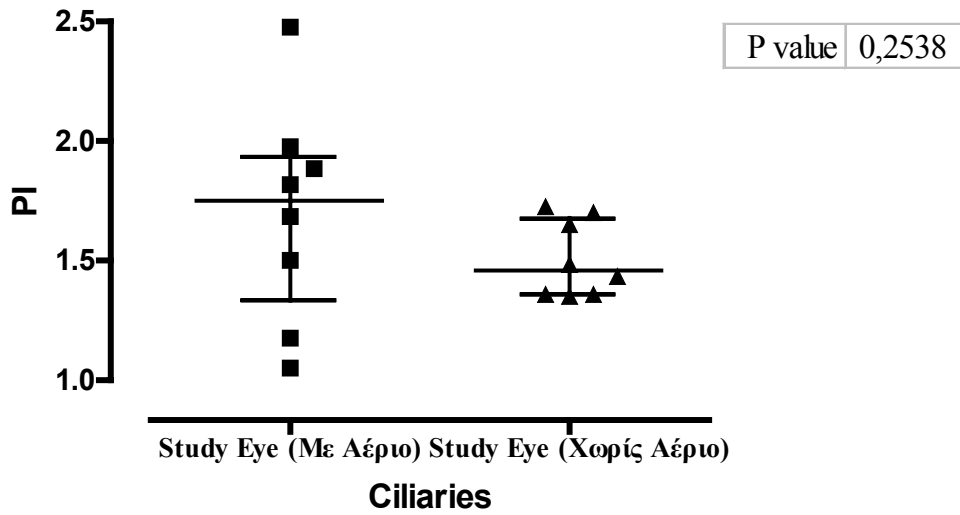


P value (two-tailed)	0,0556
R squared	0,4832
Pearson r	0,6952
$y=0,2895x+0,3633$	

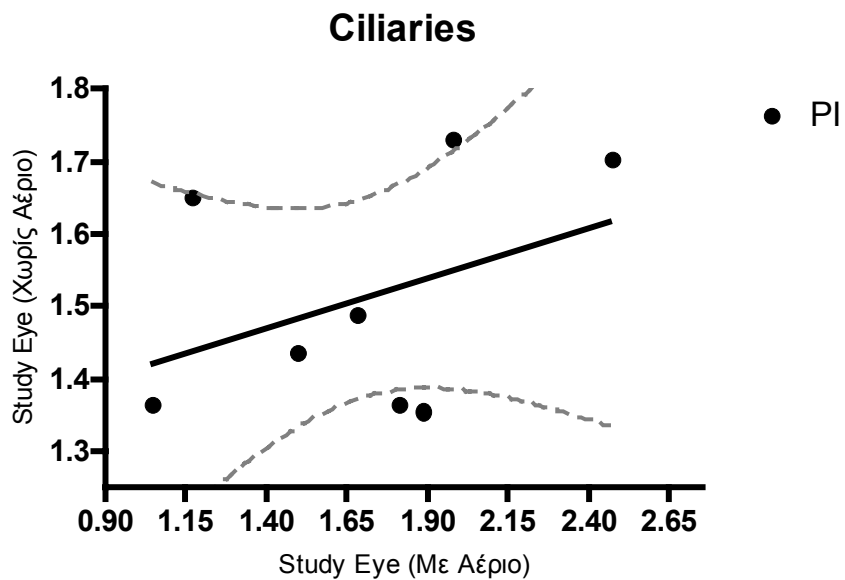
Central Retinal Vein



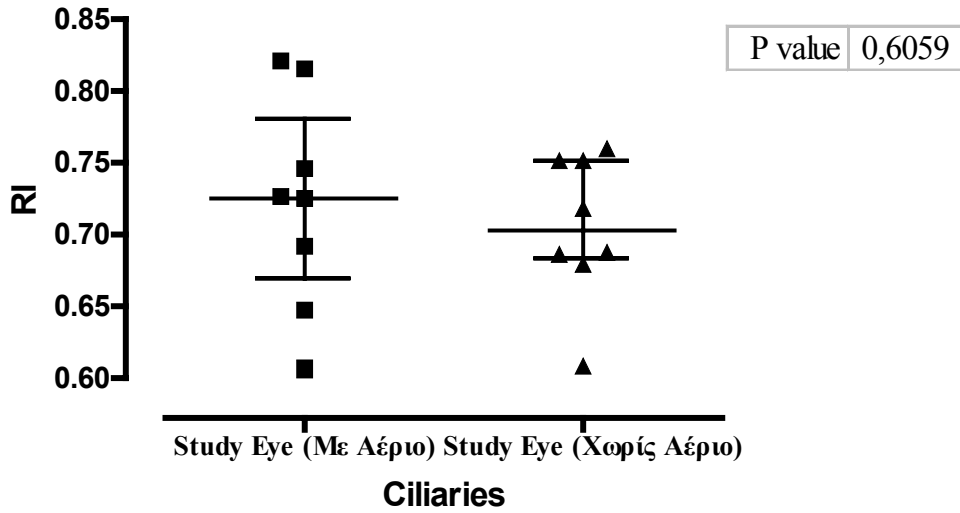
	Study Eye (Με Αέριο)	Study Eye (Χωρίς Αέριο)
Median	1,75	1,4619
Mean	1,696	1,5108
Std. Deviation	0,4579	0,15956



P value (two-tailed)	0,335
R squared	0,1547
Pearson r	0,3934
y=0,1371x+1,278	

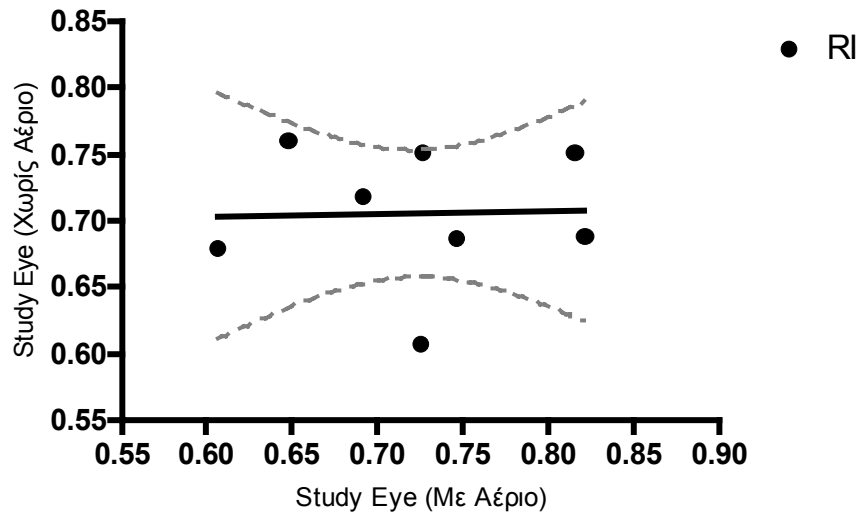


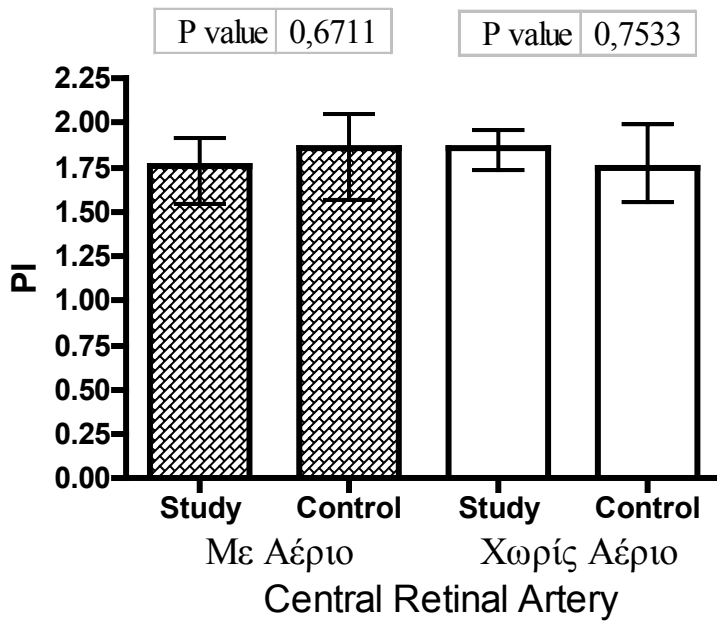
	Study Eye (Με Αέριο)	Study Eye (Χωρίς Αέριο)
Median	0,72584	0,70345
Mean	0,72279	0,7057
Std. Deviation	0,074739	0,05109



P value (two-tailed)	0,9558
R squared	0,0006
Pearson r	0,0236
y=0,01611x+0,6941	

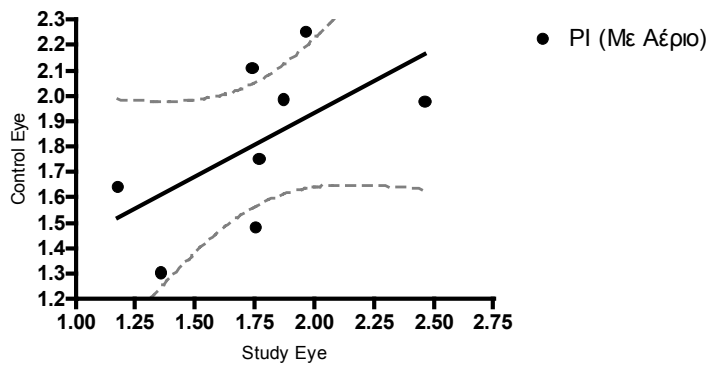
Ciliaries





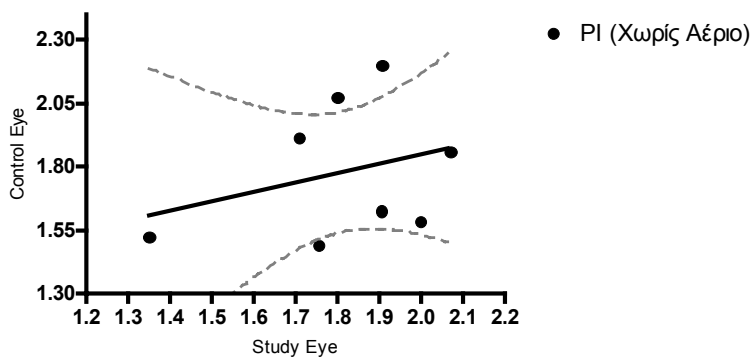
P value (two-tailed)	0,1203
R squared	0,3532
Pearson r	0,5943
y=0,4982x+0,9352	

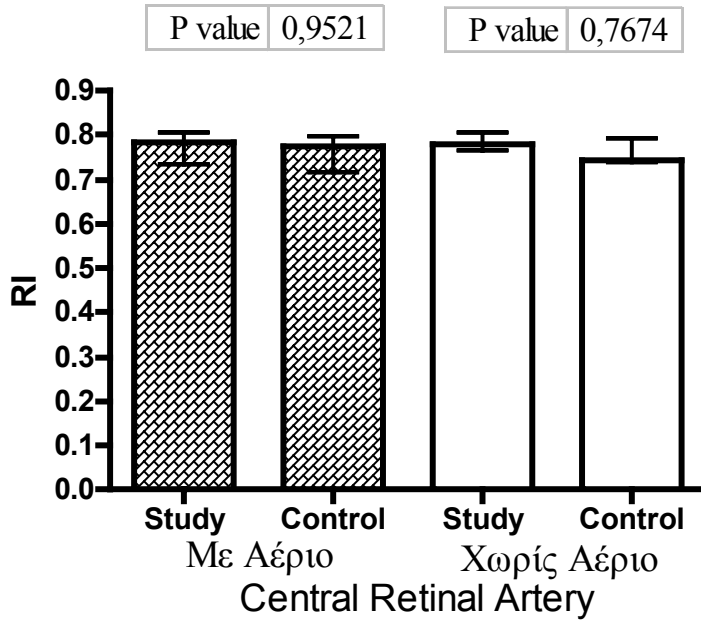
Central Retinal Artery



P value (two-tailed)	0,4591
R squared	0,0944
Pearson r	0,3073
y=0,3686x+1,112	

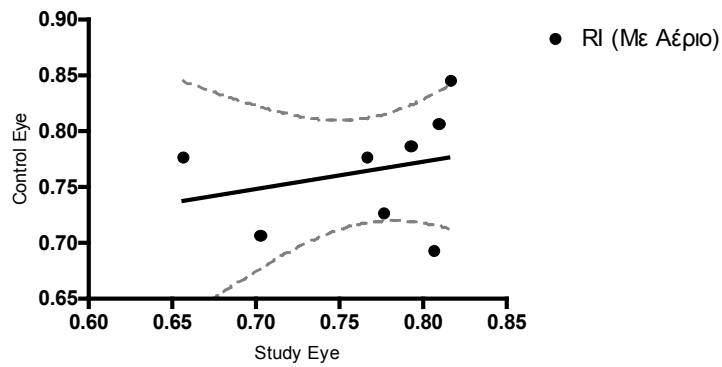
Central Retinal Artery





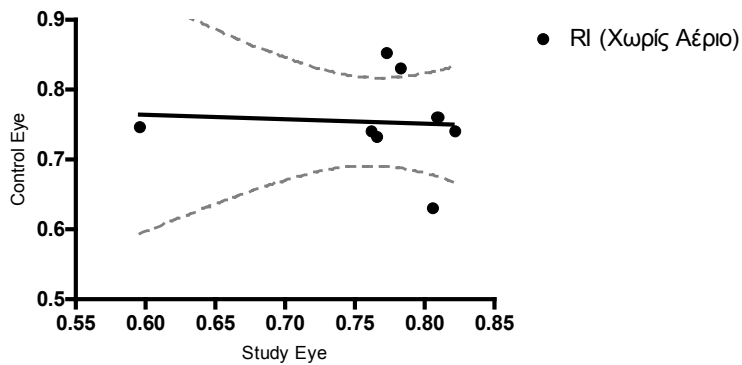
P value (two-tailed)	0,5234
R squared	0,0711
Pearson r	0,2666
$y=0,2421x+0,5793$	

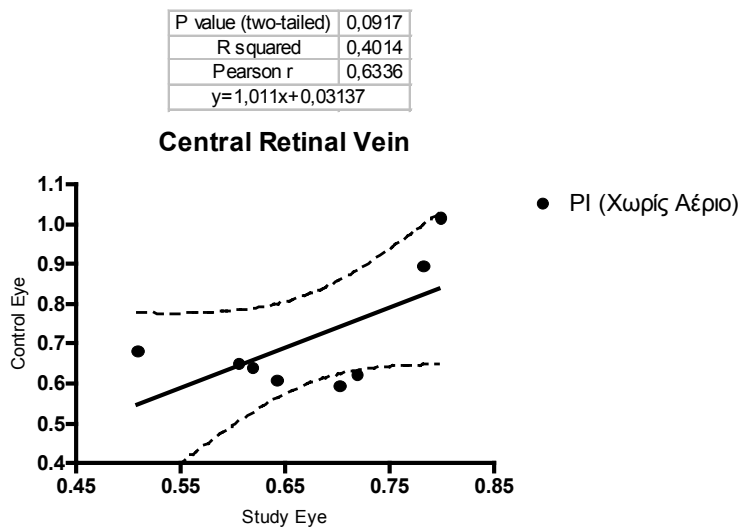
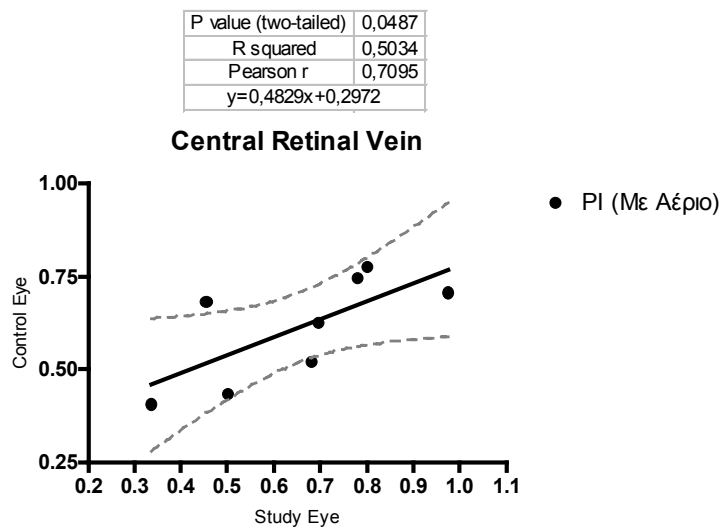
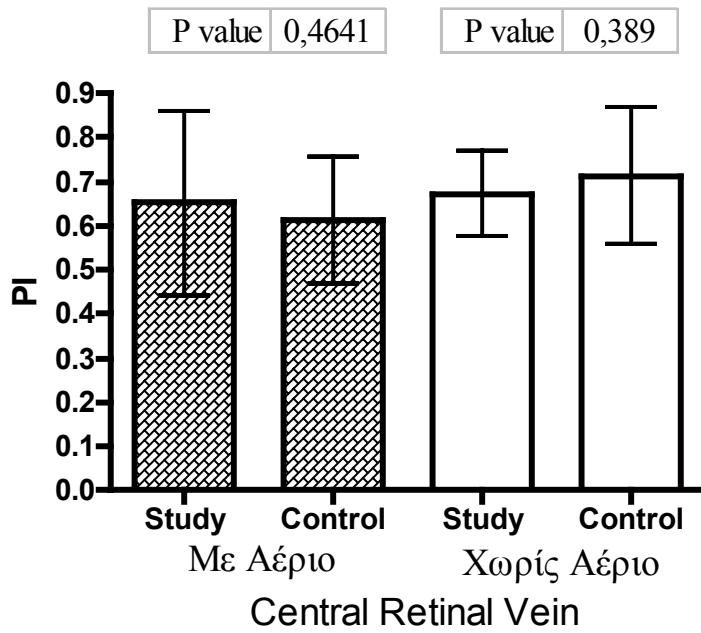
Central Retinal Artery

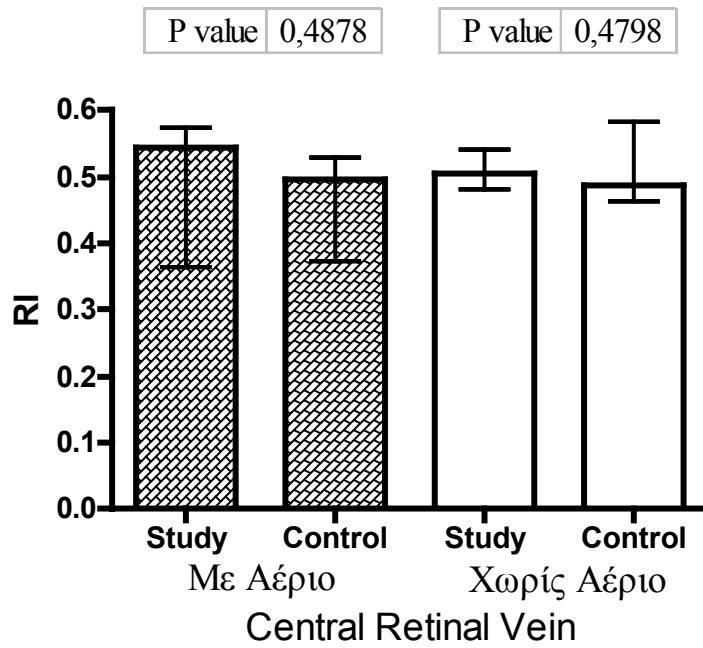


P value (two-tailed)	0,8757
R squared	0,0044
Pearson r	-0,066
$y=-0,06275x+0,8022$	

Central Retinal Artery

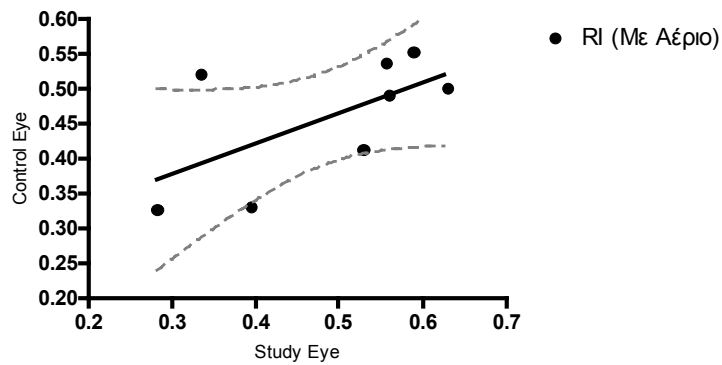






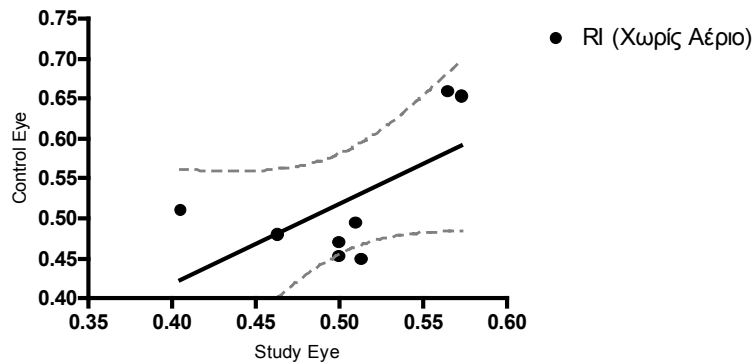
P value (two-tailed)	0,0997
R squared	0,3868
Pearson r	0,622
$y=0,4378x+0,2464$	

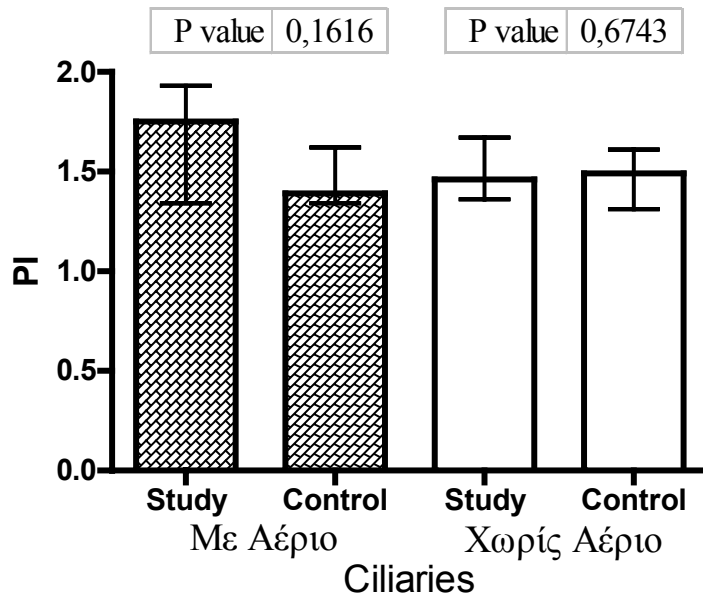
Central Retinal Vein



P value (two-tailed)	0,099
R squared	0,3881
Pearson r	0,623
$y=0,9965x+0,01946$	

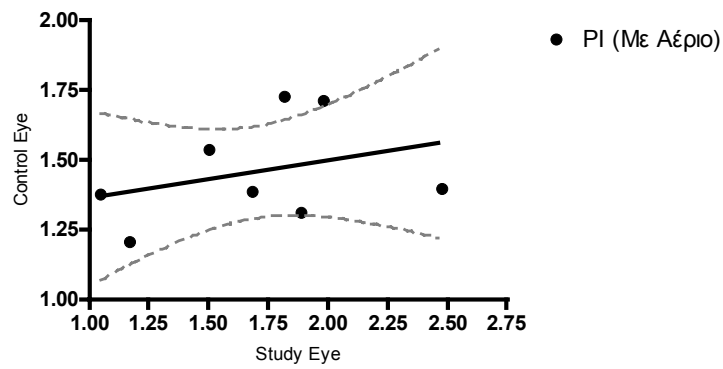
Central Retinal Vein





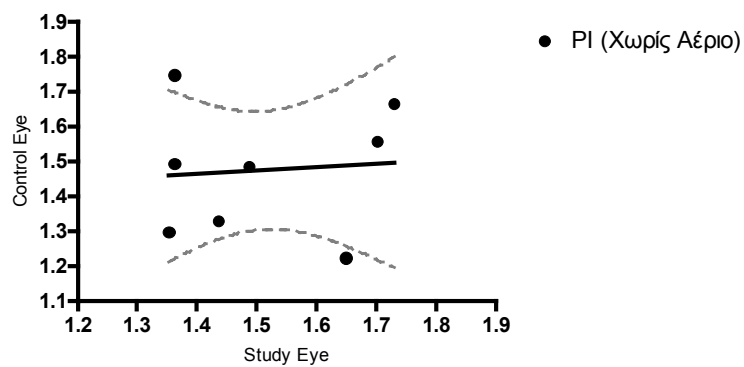
P value (two-tailed)	0,4254
R squared	0,1086
Pearson r	0,3296
$y=0,1342x+1,228$	

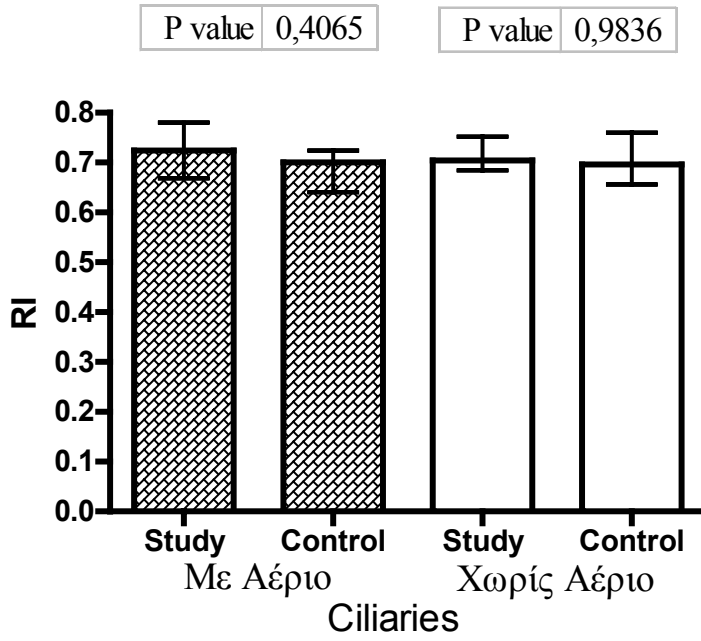
Ciliaries



P value (two-tailed)	0,8332
R squared	0,008
Pearson r	0,0895
$y=0,1022x+1,321$	

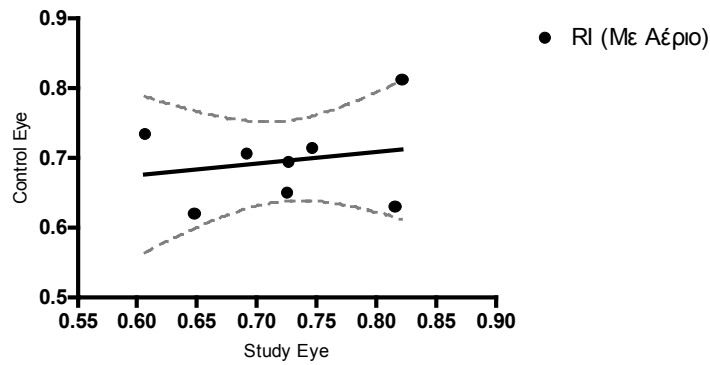
Ciliaries





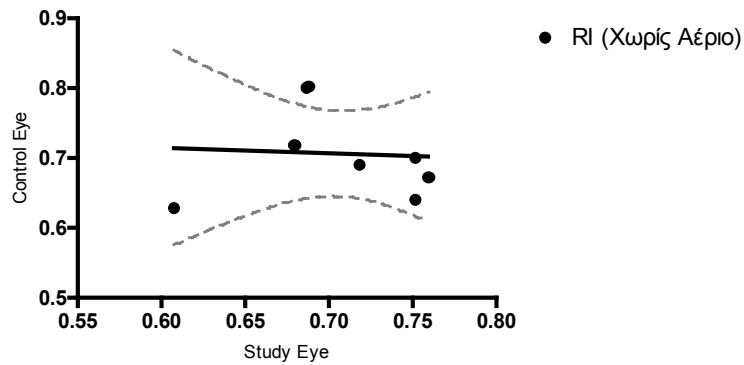
P value (two-tailed)	0,641
R squared	0,0386
Pearson r	0,1965
y=	0,1651x+0,5761

Ciliaries



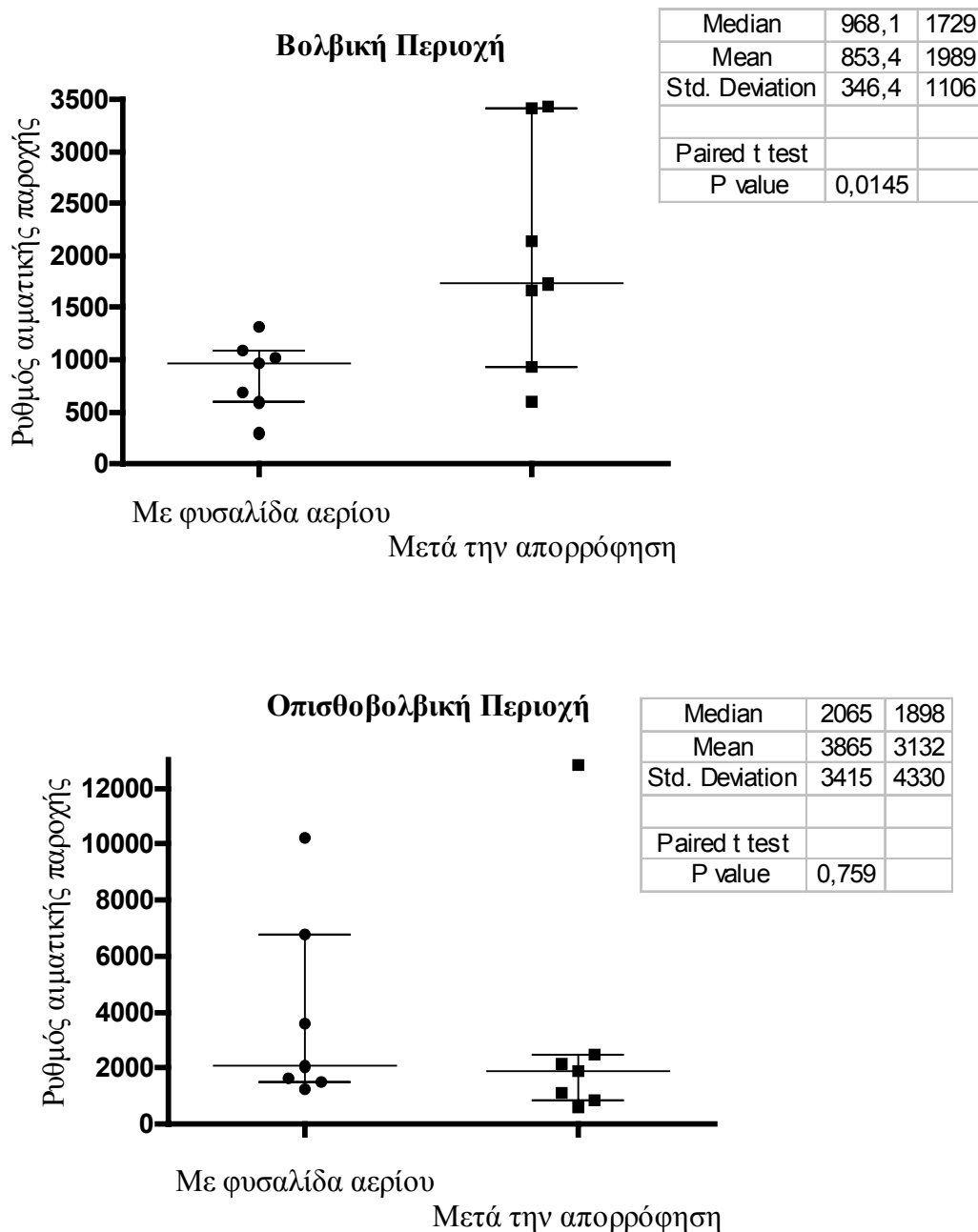
P value (two-tailed)	0,8715
R squared	0,0047
Pearson r	-0,069
y=	-0,08823x+0,7686

Ciliaries



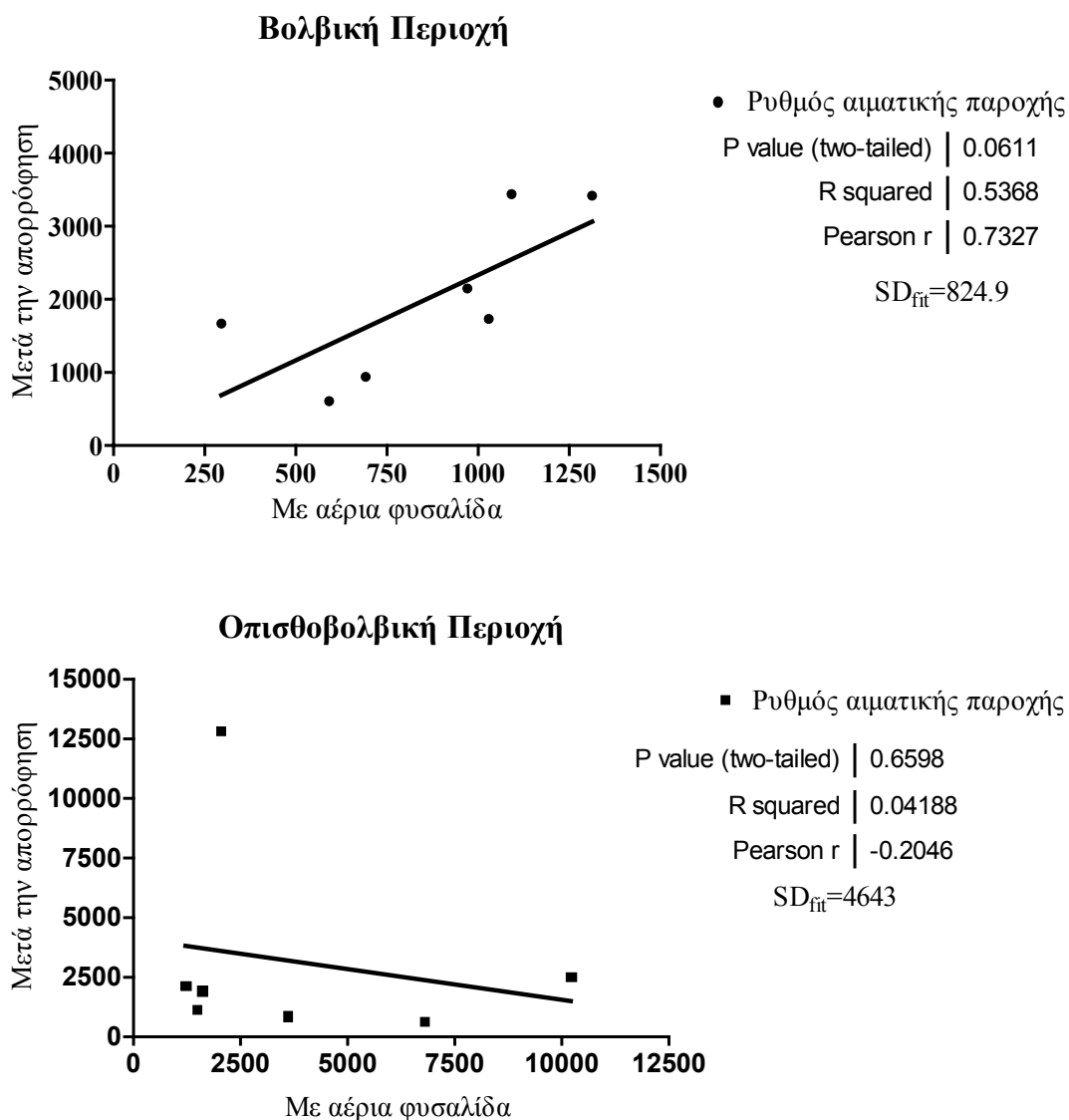
Doppler ισχύος (Group B):

Παρακάτω έχουν γίνει τα κατακόρυφα διαγράμματα διασποράς των τιμών του ρυθμού της αιματικής παροχής των δύο αγγειακών περιοχών που μελετήθηκαν, του βολβικού και του οπισθοβολβικού. Έχουν υπολογισθεί οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις, ενώ στα διαγράμματα σημειώνονται η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτομοριακό εύρος. Επίσης, έγινε δίπλευρος t-στατιστικός έλεγχος ανά ζεύγη για την σύγκριση των μέσων τιμών των δύο group, με επίπεδο σημαντικότητας 0,05.



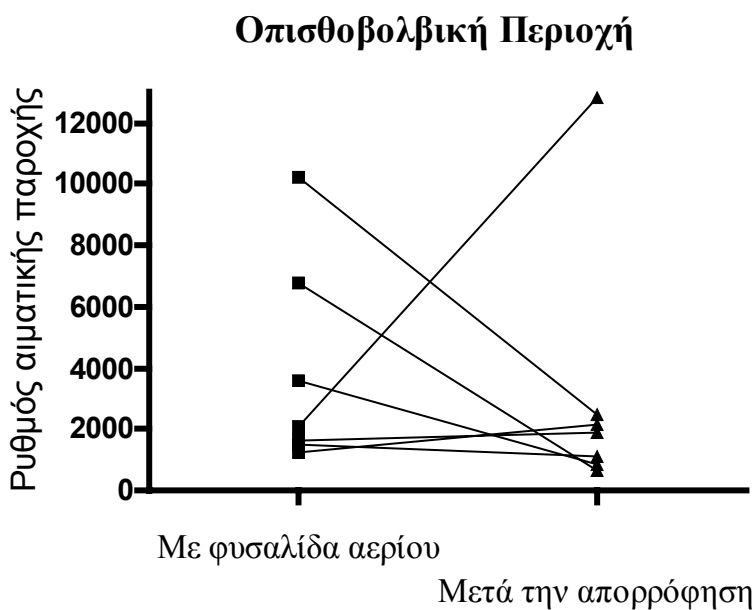
Εικόνα 41: Κατακόρυφα διαγράμματα διασποράς των τιμών της αιματικής παροχής για τις δύο καταστάσεις της μελέτης μας, στην βολβική και την οπισθοβολβική αγγειακή περιοχή.

Στις δύο παρακάτω γραφικές παραστάσεις απεικονίζεται η απλή γραμμική παλινδρόμηση (simple linear regression) και η ανάλυση συσχέτισης (correlation analysis) των ζευγών των τιμών του Πίνακα 14. Επίσης έχουν υπολογισθεί οι τυπικές αποκλίσεις των σημείων από την καμπύλη (SD_{fit}), οι συντελεστές συσχέτισης (Pearson r), οι συντελεστές προσδιορισμού (R^2) και τα αποτελέσματα των στατιστικών ελέγχων ύπαρξης συσχέτισης (P value).



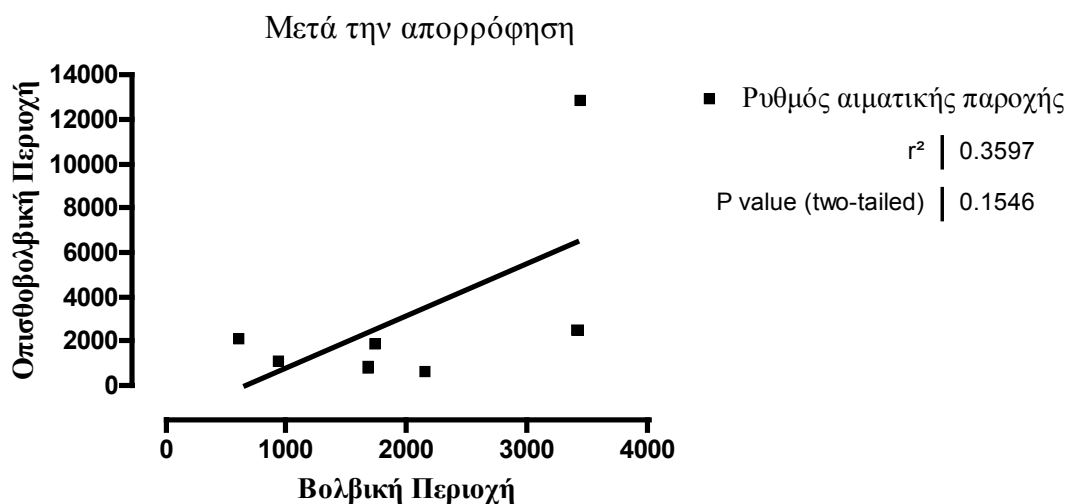
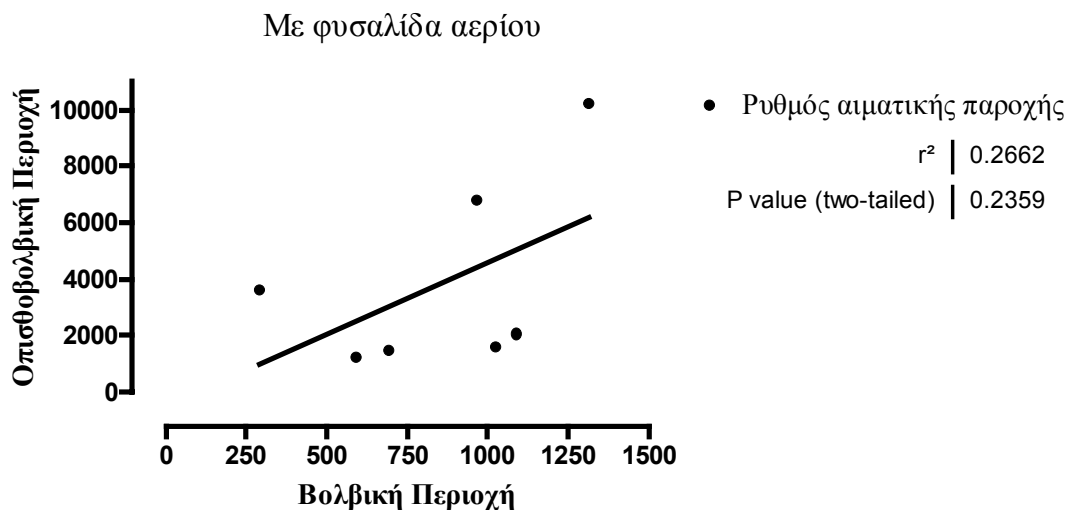
Εικόνα 42: Σχέσεις των κλίσεων των καμπυλών χρόνου-έντασης μεταξύ των καταστάσεων «ΠΙΝ» και «ΜΕΤΑ», δηλαδή με και χωρίς αέριο αντίστοιχα για την βολβική και οπισθοβολβική περιοχή. Απεικονίζονται οι γραμμικές παλινδρομήσεις (συμπαγής γραμμή).

Για να παρασταθούν με ακόμα πιο εποπτικό τρόπο τα αποτελέσματα του Πίνακα 14, παρατίθεται ένας ακόμα τρόπος απεικόνισης των δεδομένων μας του ρυθμού αιματικής παροχής των περιοχών της βολβικής και της οπισθοβολβικής αγγειακής περιοχής. Τα παρακάτω διαγράμματα «ΠΡΙΝ-ΜΕΤΑ» αποσαφηνίζουν τον τρόπο με τον οποίο αυξάνεται ο ρυθμός στην πρώτη περίπτωση, ενώ στην περίπτωση των ανομοιογενών αγγείων της οπισθοβολβικής περιοχής δεν είναι δυνατή η παρατήρηση κάποια τάσης στις δύο συνθήκες μελέτης.



Εικόνα 43: Διαγράμματα «before-after» των τιμών του Πίνακα 14.

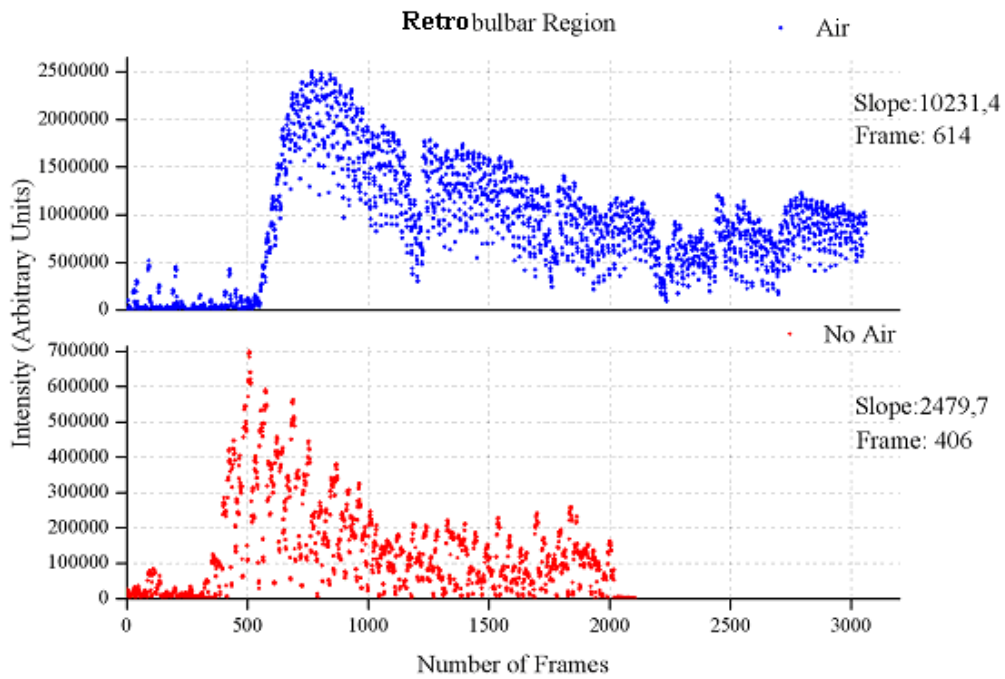
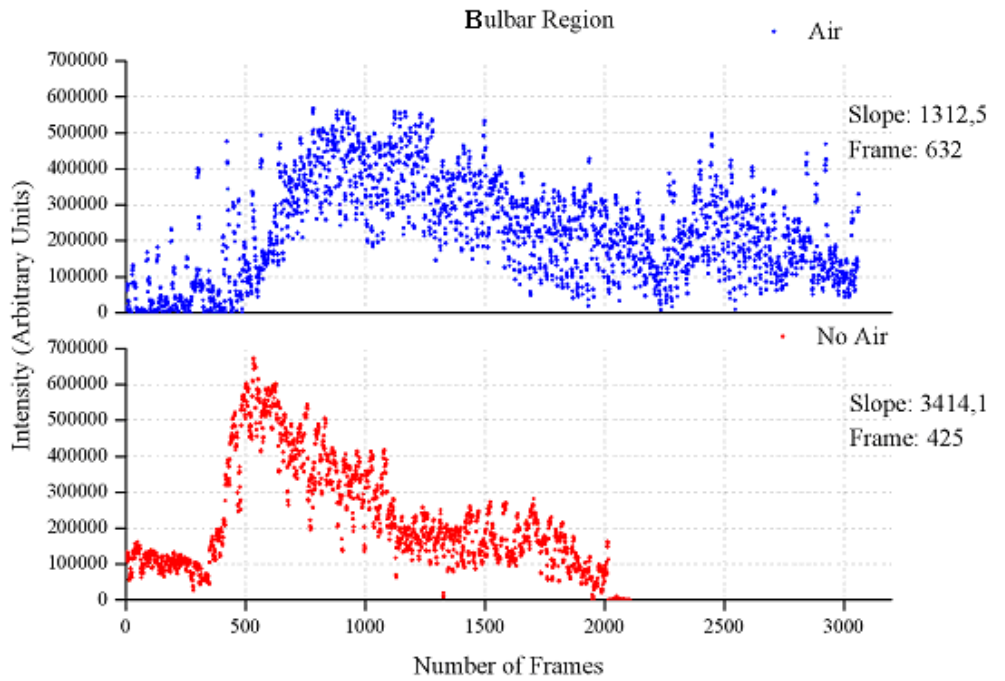
Παρακάτω έχει πραγματοποιηθεί έλεγχος ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των δύο περιοχών που μελετήσαμε, την βολβική αγγειακή δομή και την οπισθοβολβική. Ο λόγος που πραγματοποιήθηκε αυτός ο έλεγχος είναι για να εξετάσουμε εάν οι ρυθμοί αιματικής παροχής των δύο αυτών περιοχών σχετίζονται με κάποιο τρόπο, δηλαδή αν συσχετίζεται η συμπεριφορά των δύο αυτών περιοχών.



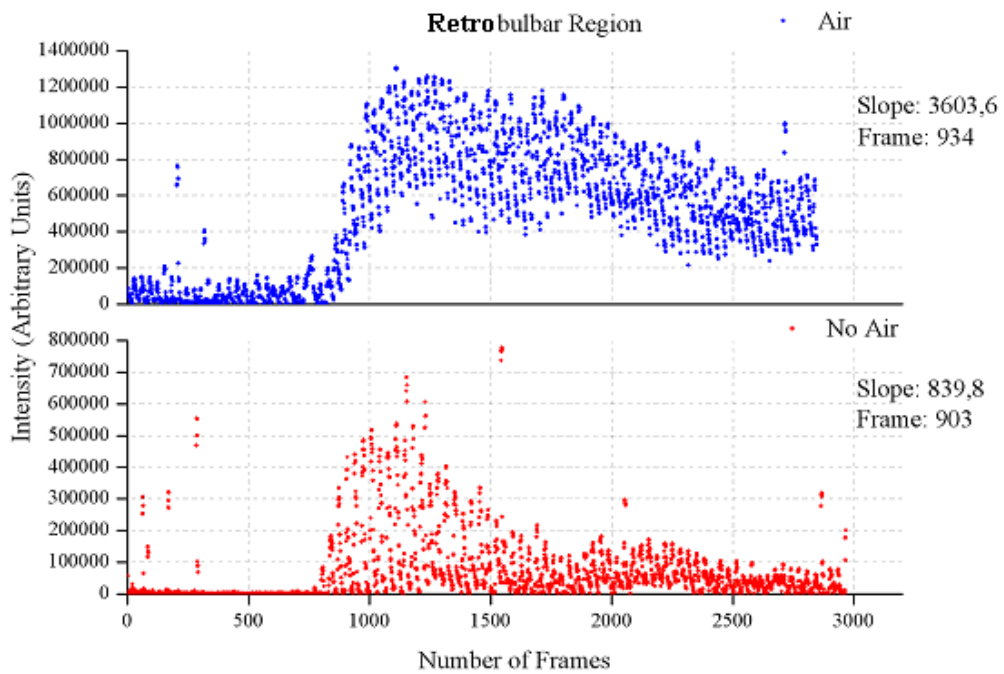
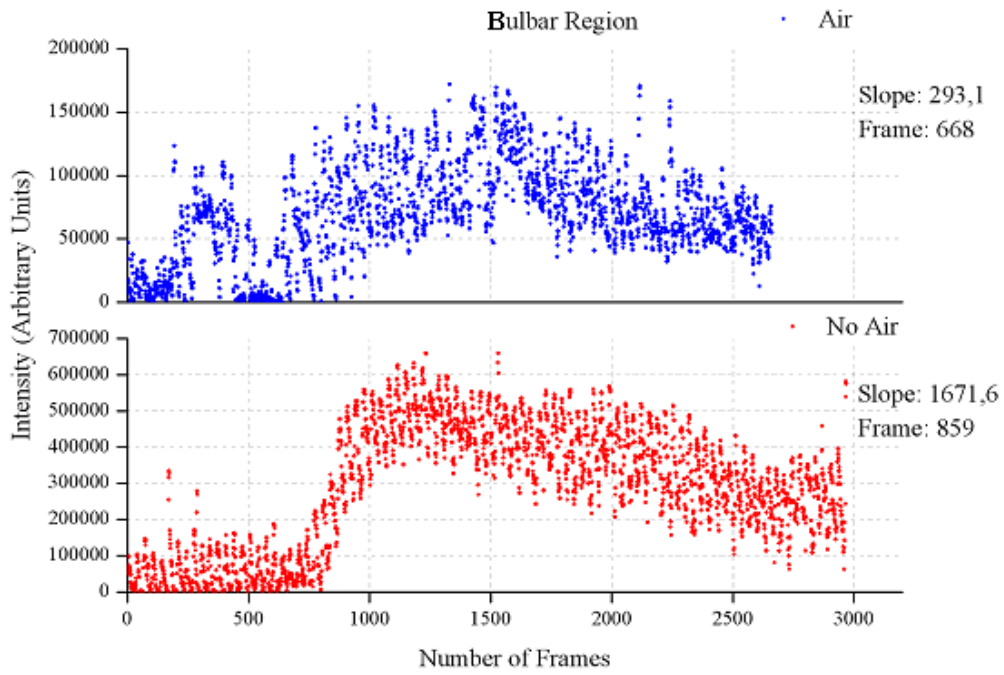
Εικόνα 44: Γραμμική παλινδρόμηση και έλεγχος ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των δύο υπό μελέτη περιοχών.

Παρακάτω παρατίθενται όλες οι καμπύλες χρόνου-έντασης των βολβικών και οπισθοβολβικών αγγειακών περιοχών των ασθενών του group B.

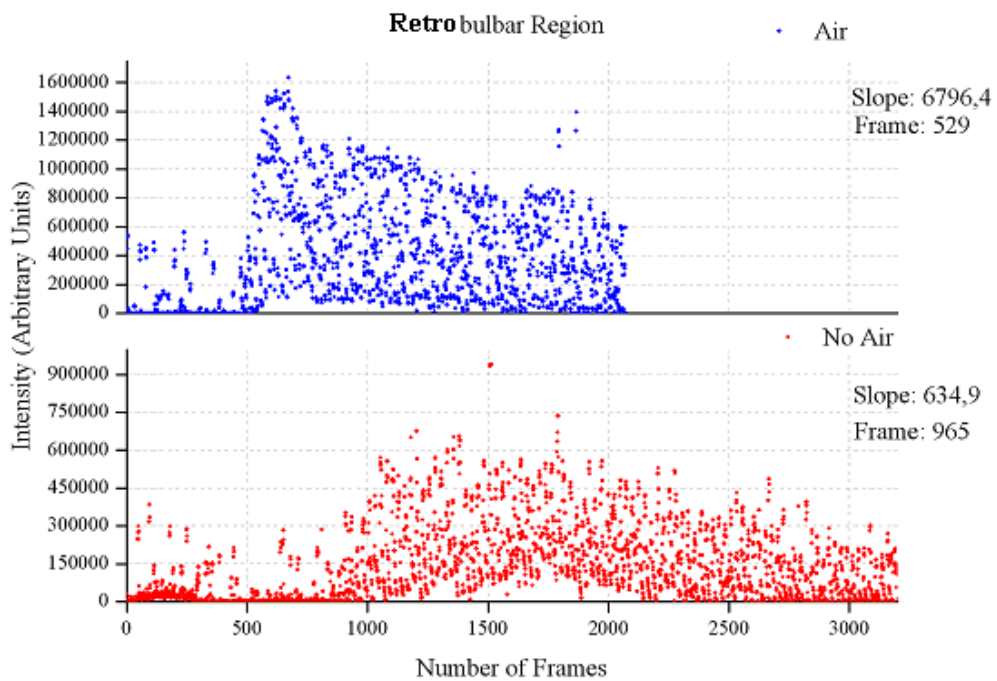
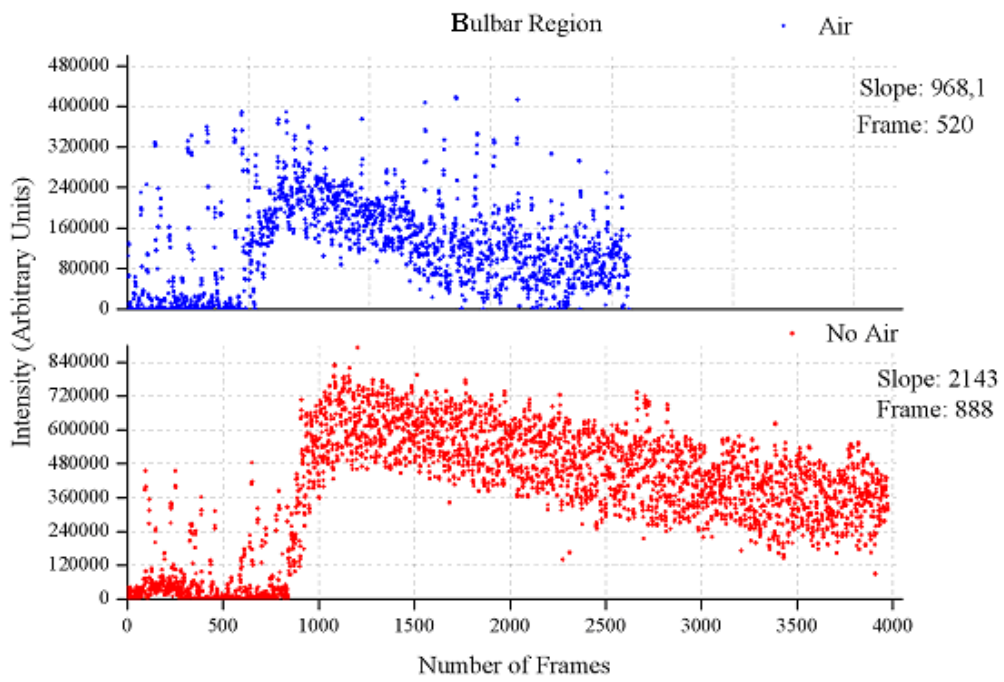
Subject EM



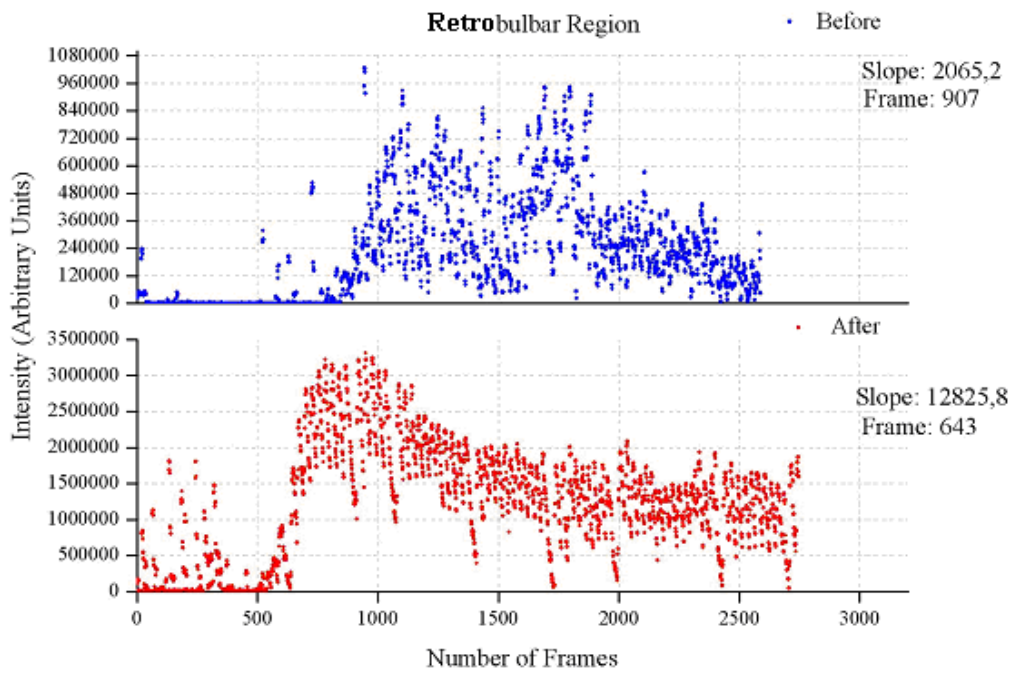
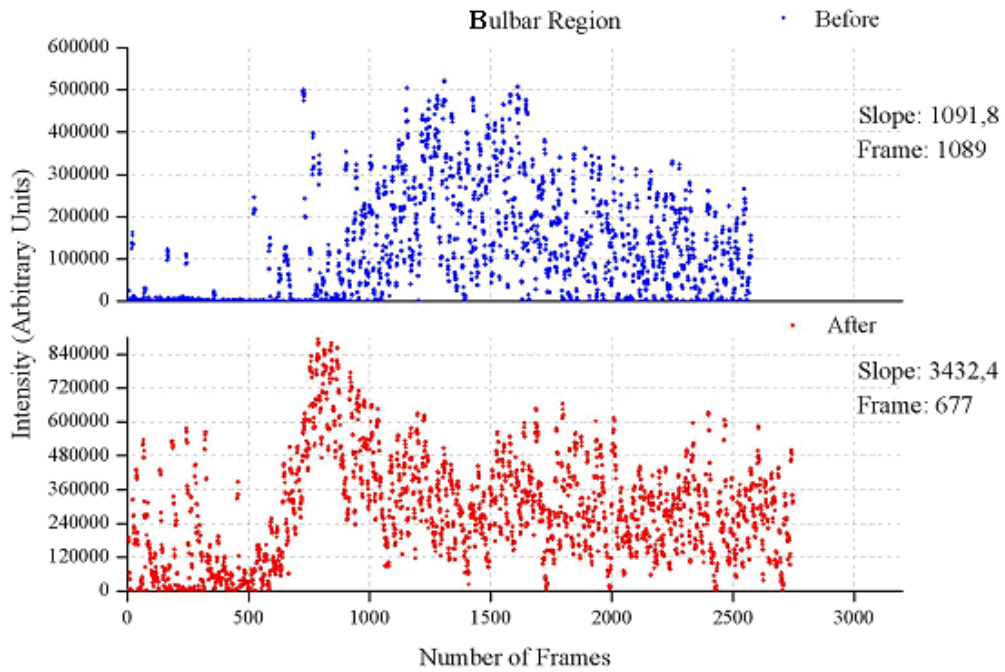
Subject EII



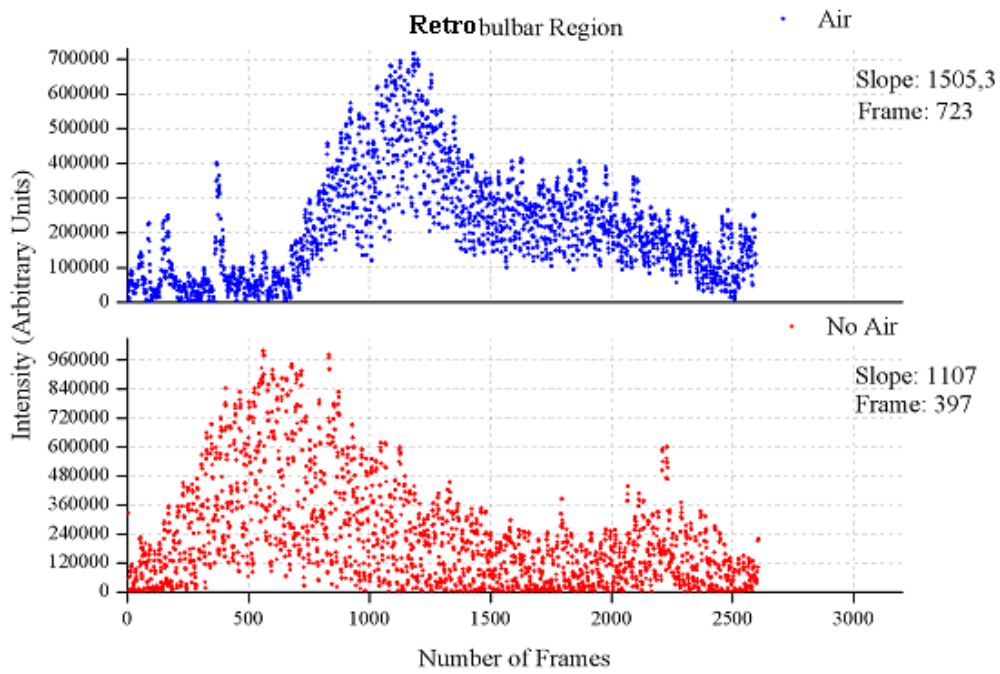
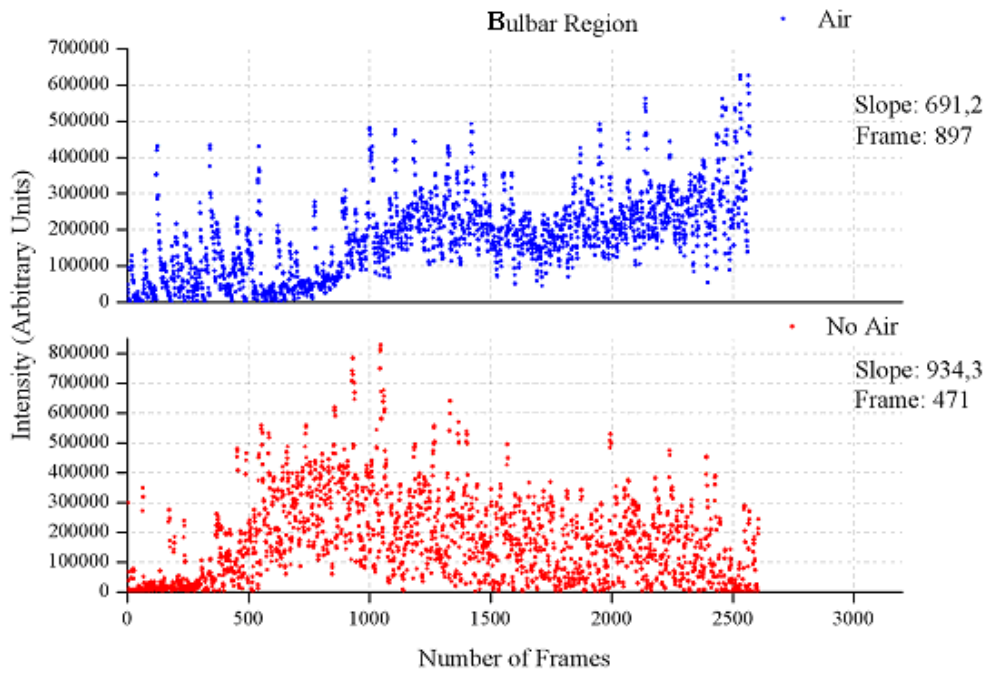
Subject Σ



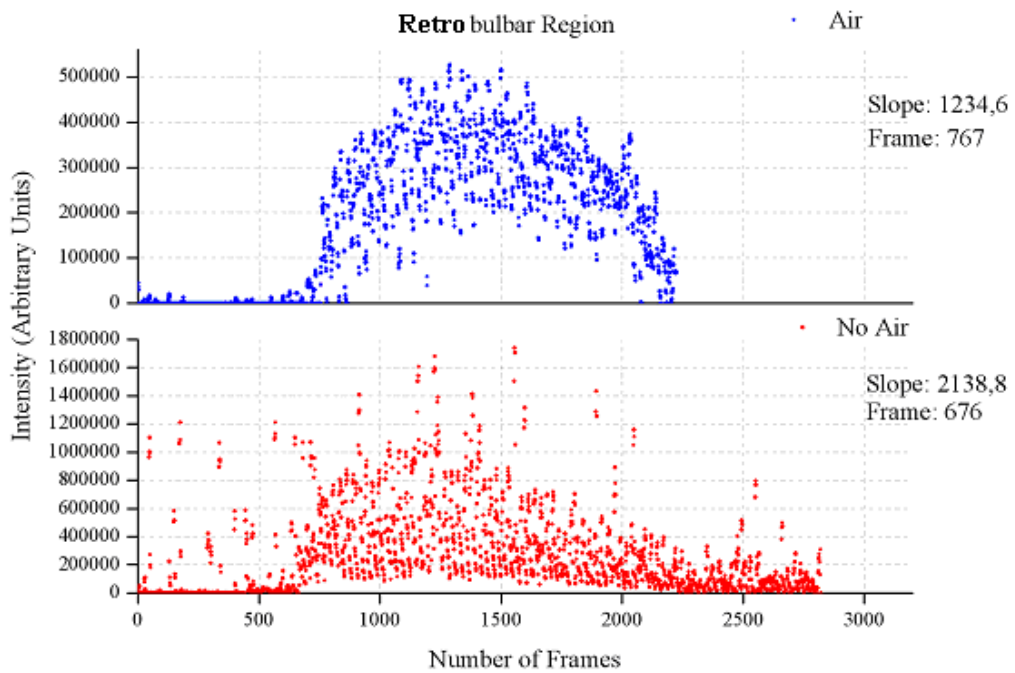
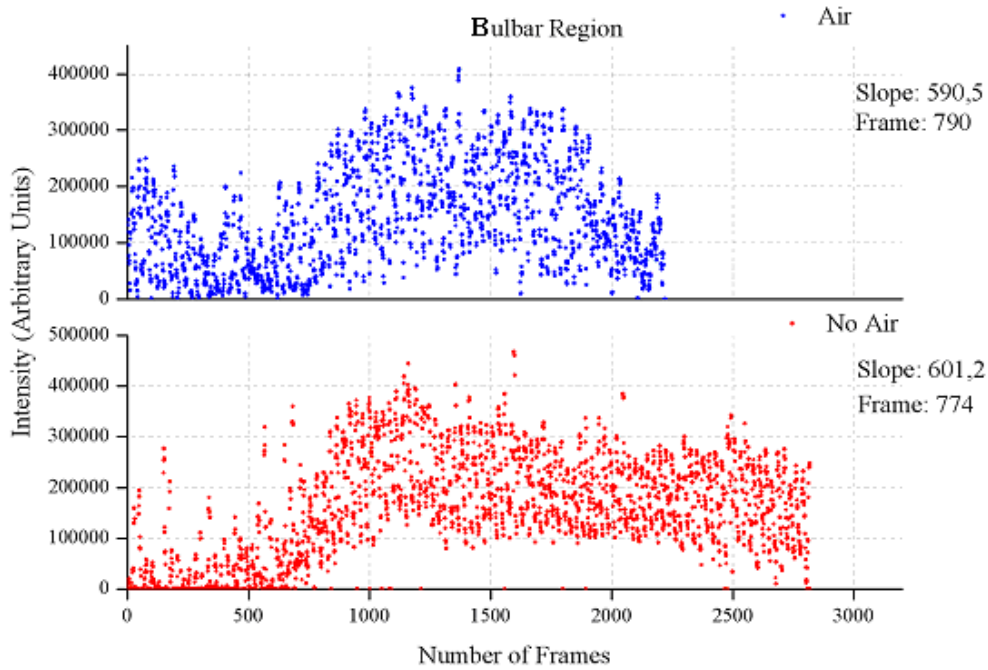
Subject NB



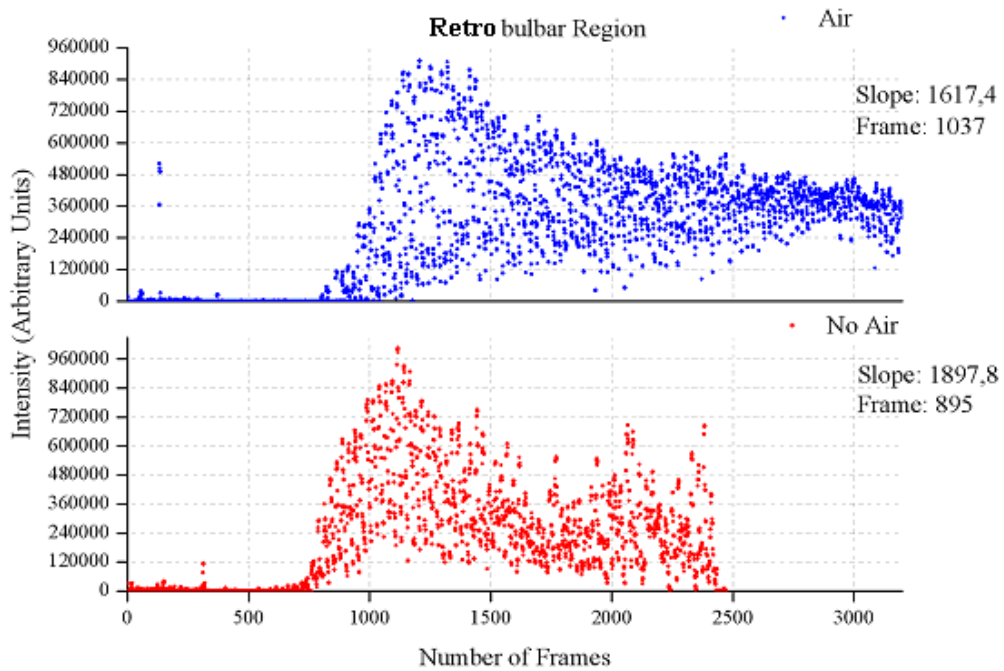
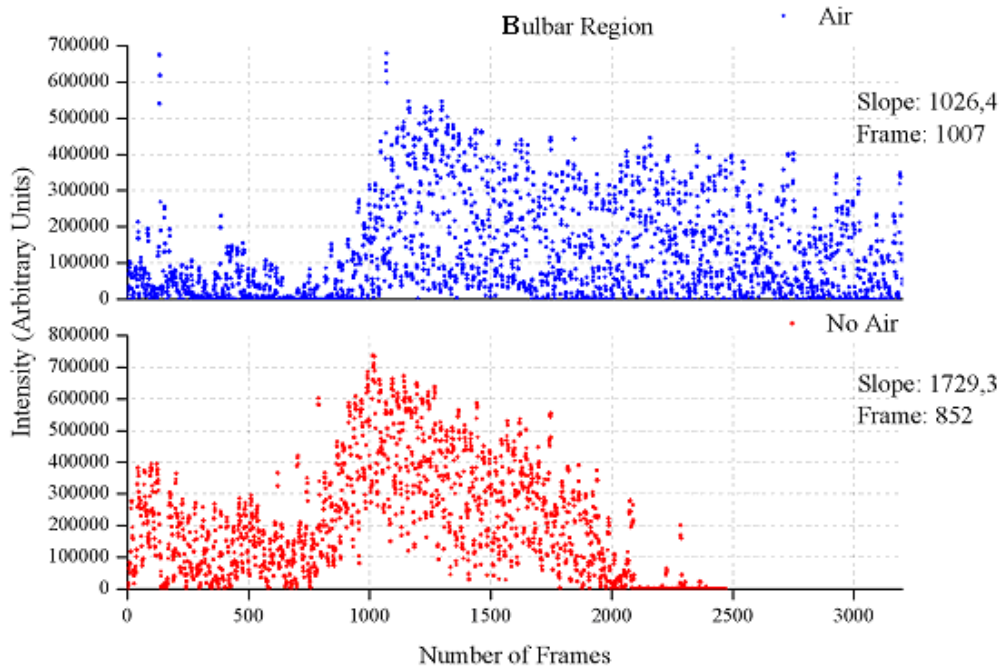
Subject HK



Subject MΨ



Subject XT



Συζήτηση – Συμπεράσματα

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της επίπτωσης της αέριας φυσαλίδας στην αιμοδυναμική κατάσταση του οφθαλμού. Μετά από ανάλογη έρευνα στην υπάρχουσα έως σήμερα διεθνή βιβλιογραφία, δεν βρέθηκε κάποια μελέτη που να συσχετίζει την ύπαρξη της αέριας φυσαλίδας μετά από υαλοειδεκτομή και την αιμοδυναμική λειτουργία του οφθαλμού, ώστε να μπορέσουμε να συγκρίνουμε κατά κάποιο τρόπο τα ευρήματά μας. Αυτό όμως που γνωρίζουμε^[38] είναι ότι τα οφθαλμικά τοιχώματα και κατ'επέκταση ο οφθαλμός σαν σύνολο παρουσιάζει μία παλμικότητα η οποία είναι το αποτέλεσμα της αιματικής παροχής του οφθαλμού. Η bolus εισροή του αίματος προκαλεί μία διαστολική-συστολική κίνηση του κόγχου σύγχρονη με τον καρδιακό ρυθμό, γνωστή ως ocular pulsation. Τα ελαστικά αυτά χαρακτηριστικά του οφθαλμού αυξάνονται ακόμα περισσότερο όταν εισάγουμε στην υαλοειδική κοιλότητα αέρια κατά την επέμβαση της υαλοειδεκτομής, που στοχεύουν στη θεραπεία της παθολογικής κατάστασης, αφού αυτά τα αέρια έχουν υψηλή συμπίεστικότητα. Σε φυσιολογικές συνθήκες οι περισσότερες εσωτερικές δομές του οφθαλμού είναι σχετικά ανελαστικές και ασυμπίεστες, όπως το υαλώδες σώμα, ο κρυσταλλοειδής φακός και το υδατοειδές υγρό.

Στα διαγράμματα διασποράς όπως και στα ραβδογράμματα των δεδομένων των ασθενών του group A απεικονίζονται οι διάμεσοι των τιμών και όχι οι αριθμητικοί μέσοι για τον λόγο ότι αφ' ενός το δείγμα μας είναι μικρό ($n=8$) αφ' ετέρου η διάμεσος είναι πολύ λιγότερο ευαίσθητη σε ασυνήθεις τιμές σε σχέση με τον αριθμητικό μέσο. Η διάμεσος ορίζεται ως το 50στό εκατοστιαίο σημείο μιας ομάδας μετρήσεων. Το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range) που σημειώνεται πάνω στα ίδια διαγράμματα διασποράς αποτελεί ένα μέτρο της μεταβλητότητας των τιμών μιας ομάδας μετρήσεων και περιλαμβάνει το κεντρικό 50% των παρατηρήσεων. Όπως και η διάμεσος έτσι και αυτό δεν επηρεάζεται εύκολα από ακραίες τιμές. Η μέση τιμή του δείκτη PI (\pm SD) στην κεντρική αμφιβληστροειδική αρτηρία για τα ζεύγη των παθολογικών οφθαλμών, δηλαδή με το αέριο στην υαλοειδική κοιλότητα και μετά την απορρόφησή του, αυξήθηκε από $1,7621(\pm 0,38773)$ σε $1,8148(\pm 0,22249)$. Η μέση τιμή του δείκτη RI για το ίδιο αγγείο παρέμεινε σταθερή (0,76). Ομοίως για την κεντρική αμφιβληστροειδική φλέβα, οι αντίστοιχες τιμές των αιμοδυναμικών δεικτών αυξήθηκαν [από $0,65292(\pm 0,20933)$ σε $0,67333(\pm 0,097165)$ και από $0,485(\pm 0,12879)$ σε $0,50375(\pm 0,053635)$]. Στα ακτινοειδή αγγεία οι μέσες τιμές των

δεικτών PI και RI μειώθηκαν από $1,696(\pm 0,4576)$ σε $1,5108(\pm 0,15956)$ και από $0,72279(\pm 0,074739)$ σε $0,7057(\pm 0,05109)$ αντίστοιχα. Μεταξύ των τιμών PI και RI για τα ζεύγη των καταστάσεων «PIIN» και «META» βρέθηκε θετική πάντοτε συσχέτιση με μεγαλύτερη τιμή $r=0,6952$ και μικρότερη $r=0,3934$, εκτός από την περίπτωση του δείκτη RI των οπίσθιων ακτινοειδών αγγείων, όπου δε βρέθηκε καμία συσχέτιση ($r=0,0236$). Κατά την σύγκριση των παθολογικών οφθαλμών με τον (φυσιολογικό) συζυγή τους δεν βρέθηκε καμία σημαντικά στατιστική διαφορά, ούτε όταν διέφεραν μεταξύ τους ως προς την ύπαρξη αερίου ή όχι (κατάσταση «PIIN»), ούτε όταν είχε απορροφηθεί το αέριο (κατάσταση «META») και για αυτόν το λόγο δε κρίθηκε απαραίτητο να σημειωθούν τα διαγράμματα διασποράς των αιμοδυναμικών δεικτών, παρά μόνο να απεικονισθούν τα ραβδογράμματά τους, όπου σημειώνονται η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτομοριακό εύρος. Επίσης, η μελέτη ύπαρξης συσχέτισης που πραγματοποιήθηκε για τα ζεύγη study-control eyes δεν φανερώνει κάποια τάση.

Ο t-στατιστικός έλεγχος ανά ζεύγη στις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του συστήματος έγχρωμου Doppler φανερώνει ότι βάσει του δείγματός μας, η παρουσία της φυσαλίδας αερίου στο υαλώδες σώμα του οφθαλμού δεν φαίνεται να έχει επίδραση στους αιμοδυναμικούς συντελεστές PI και RI, σε όλα τα υπό μελέτη αγγεία (κεντρική αμφιβληστροειδική αρτηρία, κεντρική αμφιβληστροειδική φλέβα και οπίσθια ακτινοειδή αγγεία). Αυτό συμβαίνει αφού όλες οι τιμές των παρατηρούμενων επιπέδων σημαντικότητας των στατιστικών ελέγχων που πραγματοποιήθηκαν για τις καταστάσεις «PIIN» και «META» είναι μεγαλύτερες από το επίπεδο σημαντικότητας που επιλέχθηκε (0,05). Επομένως, δεν απορρίπτουμε την μηδενική υπόθεση ($\mu_1=\mu_2$) και δεν υπάρχει σημαντική στατιστικά διαφορά στις τιμές των συντελεστών PI και RI των δύο group ασθενών που μελετήθηκαν. Ερευνητές^[39] δεν συσχετίζουν τον αιμοδυναμικό δείκτη RI με την αγγειακή αντίσταση στην κεντρική αμφιβληστροειδική αρτηρία.

Η τεχνική της συσχέτισης χρησιμοποιείται για να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών. Η συσχέτιση ορίζεται ως η ποσοτικοποίηση του βαθμού με τον οποίο δύο μεταβλητές σχετίζονται, δεδομένου ότι αυτή η σχέση είναι γραμμική. Ο συντελεστής συσχέτισης r έχει αρκετούς περιορισμούς. Πρώτον, ποσοτικοποιεί μόνον το πόσο ισχυρή είναι η γραμμική σχέση μεταξύ των μεταβλητών. Εάν οι μεταβλητές έχουν μία μη γραμμική σχέση, τότε δεν αποτελεί ένα έγκυρο μέτρο αυτής της σχέσης. Δεύτερον, πρέπει κανείς να είναι προσεκτικός όταν τα δεδομένα περιλαμβάνουν

ακραίες τιμές ή ζεύγη παρατηρήσεων που βρίσκονται αρκετά εκτός του εύρους τιμών των άλλων παρατηρήσεων. Ο συντελεστής συσχέτισης είναι πολύ ευαίσθητος σε ακραίες τιμές και αν υπάρχουν μία ή περισσότερες τέτοιες τιμές, συχνά δίνει αποτελέσματα που οδηγούν σε λάθος συμπεράσματα. Τρίτον, η εκτιμηθείσα συσχέτιση δεν πρέπει ποτέ να επεκτείνεται πέραν του παρατηρούμενου εύρους των μεταβλητών. Η σχέση μεταξύ τους μπορεί να αλλάξει έξω από την περιοχή αυτή. Τέλος, πρέπει να έχει κανείς υπόψη ότι μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών από μόνη της δεν υποδεικνύει μία σχέση αιτίου-αποτελέσματος. Όλα τα παραπάνω λαμβάνονται υπόψη κάθε φορά που μελετάται μία σχέση ανάμεσα σε δύο μεταβλητές.

Οι τιμές των κλίσεων των καμπυλών χρόνου-έντασης του Πίνακα 14 κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο group βολβικής και οπισθοβολβικής περιοχής και συγκρίθηκαν μεταξύ τους με την στατιστική τεχνική της συσχέτισης καθώς και με t-στατιστικό έλεγχο ανά ζεύγη. Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα, οι τιμές των κλίσεων των καμπυλών χρόνου-έντασης της βολβικής περιοχής με και χωρίς την αέρια φυσαλίδα παρουσιάζουν αρκετά υψηλή θετική συσχέτιση ($r = 0.7327$), δηλαδή η απουσία της φυσαλίδας στο υαλώδες μετά την απορρόφηση της, δίνει τιμές κλίσεων μεγαλύτερες συγκριτικά με αυτές παρουσία της φυσαλίδας. Στην πράξη αυτό υποδηλώνει ότι ο ρυθμός της αιματικής παροχής του κόγχου στην βολβική περιοχή ήταν μικρότερος παρουσία της αέριας φυσαλίδας στην υαλοειδική κοιλότητα, σε σχέση με τον ρυθμό της αιματικής παροχής απουσία της φυσαλίδας και επιστροφής της κατάστασης του οφθαλμού σε φυσιολογικές συνθήκες. Αντίθετα, οι αντίστοιχες τιμές των κλίσεων για την οπισθοβολβική περιοχή παρουσιάζουν μία πολύ χαμηλή αρνητική συσχέτιση ($r = -0.2046$), χωρίς να μπορούμε να κάνουμε οποιαδήποτε εκτίμηση για την επίδραση της φυσαλίδας στην αιμοδυναμική κατάσταση της οπισθοβολβικής περιοχής. Η τυπική απόκλιση από την πρώτη γραμμική παλινδρόμηση (βολβική περιοχή) βρέθηκε ίση με 824.9, ενώ η αντίστοιχη τιμή της δεύτερης παλινδρόμησης (οπισθοβολβική περιοχή) βρέθηκε ίση με 4643, γεγονός που καταδεικνύει ότι η ομάδα των τιμών των κλίσεων της βολβικής αγγειακής περιοχής έχει πιο ομοιογενείς παρατηρήσεις σε σχέση με την ομάδα των αντίστοιχων τιμών της οπισθοβολβικής αγγειακής περιοχής, οι οποίες έχουν πολύ μεγαλύτερη μεταβλητότητα και πιθανώς είναι περισσότερο τυχαία κατανομημένες. Βέβαια, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι και στις δύο περιπτώσεις της βολβικής και της

οπισθοβολβικής αγγειακής περιοχής, οι συσχετίσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($p=0.0611$ και $p=0.6598$ αντίστοιχα). Κατά τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των ρυθμών αιματικής παροχής των δύο αγγειακών περιοχών (βολβικής και οπισθοβολβικής) δε βρέθηκε καμία απολύτως συσχέτιση, επομένως φαίνεται η κυκλοφορική λειτουργία της μίας περιοχής να μην συσχετίζεται με αυτή της δεύτερης.

Αυτή η διαφορά στις τιμές των κλίσεων της βολβικής αγγειακής περιοχής που προέκυψε μεταξύ των καταστάσεων «ΠΡIN» και «ΜΕΤΑ», επιβεβαιώθηκε και με τον t-στατιστικό έλεγχο όπου το παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας βρέθηκε ίσο με $p=0,0145$. Αντίθετα, η αντίστοιχη σύγκριση των τιμών της οπισθοβολβικής αγγειακής περιοχής δε διέφερε στατιστικά σημαντικά ($p=0.759$).

Φαίνεται, λοιπόν, να παρατηρείται αυξημένη αιματική παροχή στον βολβό, όταν αυτός έχει επιστρέψει στη «φυσιολογική» του κατάσταση μετά από την επέμβαση της υαλοειδεκτομής, δηλαδή απουσία της αέριας φυσαλίδας από την υαλοειδική κοιλότητα.

Τέλος, παρατηρούμε ότι η μεταβολή που προέκυψε στο ρυθμό αιματικής παροχής των βολβικών στοιχείων μετά την απορρόφηση της ενδοβολβικής φυσαλίδας αερίου δε φαίνεται να σχετίζεται με στατιστικά σημαντική μεταβολή στις οπισθοβολβικές αγγειακές δομές. Κατά πάσα πιθανότητα οι μεταβολές που είναι σαφώς αισθητές και μετρήσιμες στα βολβικά αγγειακά στοιχεία δε φαίνεται να είναι ανιχνεύσιμες στο πολύπλοκο και ανομοιογενές σύστημα των οπισθοβολβικών αγγειακών σχηματισμών. Το γεγονός αυτό, λοιπόν, οδηγεί στην ισχυρή υπόθεση ότι οι ποσοτικές μετρήσεις των παραμέτρων για πιθανές αιμοδυναμικές μεταβολές αναμένεται να είναι πλέον αξιόπιστες και αξιολογήσιμες, εάν λαμβάνονται στα βολβικά αγγειακά στοιχεία (σύμπλεγμα αμφιβληστροειδή και χοριοειδή).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- [1] Hagen-Ansert SL, *Textbook of diagnostic ultrasonography*. Mosby, St. Louis, 1983, p. 2
- [2] Kremkau FW, *Diagnostic ultrasound : principles, instrumentation, and exercises*. Grune & Stratton, Orlando, 1984, p. 5
- [3] Wells PNT, *Ultrasonics in clinical diagnosis*. Churchill Livingstone, Edinburgh ; New York, 1977, p. 3
- [4] Ludwig GD, The Velocity of Sound through Tissues and the Acoustic Impedance of Tissues. *The Journal of the Acoustical Society of America* 22(6): 862-866, 1950.
- [5] Hagen-Ansert SL, *Textbook of diagnostic ultrasonography*. Mosby, St. Louis, 1983, p. 16
- [6] Hagen-Ansert SL, *Textbook of diagnostic ultrasonography*. Mosby, St. Louis, 1983, p. 15
- [7] White DN, Johann Christian Doppler and his effect--a brief history. *Ultrasound Med Biol* 8(6): 583-591, 1982.
- [8] Woodcock JP, *Ultrasonics*. A. Hilger in collaboration with the Hospital Physicists' Association, Bristol, 1979, p. 96
- [9] Wells PN, Ultrasound in vascular pathologies. *Eur Radiol* 8(6): 849-857, 1998.
- [10] Woodcock JP, *Ultrasonics*. A. Hilger in collaboration with the Hospital Physicists' Association, Bristol, 1979, p. 101
- [11] Wells PN, Ultrasonic colour flow imaging. *Phys Med Biol* 39(12): 2113-2145, 1994.
- [12] Martinoli C, Derchi LE, Rizzatto G and Solbiati L, Power Doppler sonography: general principles, clinical applications, and future prospects. *Eur Radiol* 8(7): 1224-1235, 1998.
- [13] Hoskins PR and McDicken WN, Colour ultrasound imaging of blood flow and tissue motion. *Br J Radiol* 70(837): 878-890, 1997.
- [14] Pourcelot L, [Indications of Doppler's ultrasonography in the study of peripheral vessels]. *Rev Prat* 25(59): 4671-4680, 1975.
- [15] Atkinson P and Woodcock JP, *Doppler ultrasound and its use in clinical measurement*. Academic Press, London ; New York, 1982, p.135
- [16] Gosling RG and King DH, Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med* 67(6): 447-449, 1974.

- [17] Satomura S, Ultrasonic Doppler Method for the Inspection of Cardiac Functions. *The Journal of the Acoustical Society of America* 29(11): 1181-1185, 1957.
- [18] Erickson S, Hendrix L, Massaro B, Harris G, Lewandowski M, Foley W and Lawson T, Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit *Radiology* 173(2): 511-516, 1989.
- [19] Strauss AL and Beller K-D, Arterial parameters under echo contrast enhancement. *European Journal of Ultrasound* 5(1): 31-38, 1997.
- [20] Gramiak R and Shah PM, Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 3(5): 356-366, 1968.
- [21] Gramiak R, Shah PM and Kramer DH, Ultrasound cardiography: contrast studies in anatomy and function. *Radiology* 92(5): 939-948, 1969.
- [22] Correas JM, Bridal L, Lesavre A, Mejean A, Claudon M and Helenon O, Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol* 11(8): 1316-1328, 2001.
- [23] Needleman L, Forsberg F, Contrast agents in ultrasound. *Ultrasound Quarterly* 13(3): 121-138, 1996
- [24] de Jong N, Ten Cate FJ, Lancee CT, Roelandt JR and Bom N, Principles and recent developments in ultrasound contrast agents. *Ultrasonics* 29(4): 324-330, 1991.
- [25] Ophir J and Parker KJ, Contrast agents in diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 15(4): 319-333, 1989.
- [26] Goldberg BB, Liu JB and Forsberg F, Ultrasound contrast agents: a review. *Ultrasound Med Biol* 20(4): 319-333, 1994.
- [27] de Jong N, Hoff L, Skotland T and Bom N, Absorption and scatter of encapsulated gas filled microspheres: theoretical considerations and some measurements. *Ultrasonics* 30(2): 95-103, 1992.
- [28] Wells PNT, Ultrasonic imaging of the human body. *Reports on Progress in Physics* (5): 671-722, 1999.
- [29] Schrope BA and Newhouse VL, Second harmonic ultrasonic blood perfusion measurement. *Ultrasound Med Biol* 19(7): 567-579, 1993.
- [30] Schrope B, Newhouse VL and Uhlendorf V, Simulated capillary blood flow measurement using a nonlinear ultrasonic contrast agent. *Ultrason Imaging* 14(2): 134-158, 1992.
- [31] Calliada F, Campani R, Bottinelli O, Bozzini A and Sommaruga MG, Ultrasound contrast agents: basic principles. *Eur J Radiol* 27 Suppl 2: S157-160, 1998.

- [32] Schwarz KQ, Bezante GP, Chen X and Schlieff R, Quantitative echo contrast concentration measurement by Doppler sonography. *Ultrasound Med Biol* 19(4): 289-297, 1993.
- [33] Albrecht T, Urbank A, Mahler M, Bauer A, Dore CJ, Blomley MJ, Cosgrove DO and Schlieff R, Prolongation and optimization of Doppler enhancement with a microbubble US contrast agent by using continuous infusion: preliminary experience. *Radiology* 207(2): 339-347, 1998.
- [34] Harvey CJ, Blomley MJ, Eckersley RJ and Cosgrove DO, Developments in ultrasound contrast media. *Eur Radiol* 11(4): 675-689, 2001.
- [35] Derchi LE, Martinoli C, Pretolesi F, Crespi G and Buccicardi D, Quantitative analysis of contrast enhancement. *Eur Radiol* 9 Suppl 3: S372-376, 1999.
- [36] Hill DL, Batchelor PG, Holden M and Hawkes DJ, Medical image registration. *Phys Med Biol* 46(3): R1-45, 2001.
- [37] Enyedi LB, Loewenstein A and de Juan Jr E, The effect of intraocular pressure on the absorption of air from the vitreous cavity. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 236(4): 301-304, 1998.
- [38] Tsilimbaris MK, Ghinis H, Kounis G, Kimionis G and Pallikaris IG, Attenuation of ocular wall pulsation in eyes containing a gas bubble after vitrectomy. *Curr Eye Res* 24(3): 202-5, 2002.
- [39] Polska E, Kircher K, Ehrlich P, Vecsei PV and Schmetterer L, RI in central retinal artery as assessed by CDI does not correspond to retinal vascular resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280(4): H1442-1447, 2001.

Λίστα Εικόνων

Εικόνα 1: Wells PNT, *Ultrasonics in clinical diagnosis*. Churchill Livingstone, Edinburgh ; New York, 1977, p. 4

Εικόνα 2: Kremkau FW, *Diagnostic ultrasound : principles, instrumentation, and exercises*. Grune & Stratton, Orlando, 1984, p. 19

Εικόνα 3: Kremkau FW, *Diagnostic ultrasound : principles, instrumentation, and exercises*. Grune & Stratton, Orlando, 1984, p. 20

Εικόνα 4: Hagen-Ansert SL, *Textbook of diagnostic ultrasonography*. Mosby, St. Louis, 1983, p. 9

Εικόνες 5-6: McDicken WN, *Diagnostic ultrasonics : principles and use of instruments*. Wiley, New York, 1976, p. 51

Εικόνα 7: Kremkau FW, *Diagnostic ultrasound : principles, instrumentation, and exercises*. Grune & Stratton, Orlando, 1984, p. 24

Εικόνα 8: Kremkau FW, *Diagnostic ultrasound : principles, instrumentation, and exercises*. Grune & Stratton, Orlando, 1984, p. 43

Εικόνα 9: Hagen-Ansert SL, *Textbook of diagnostic ultrasonography*. Mosby, St. Louis, 1983, p. 16

Εικόνα 10: Wells PNT, *Ultrasonics in clinical diagnosis*. Churchill Livingstone, Edinburgh ; New York, 1977, p. 14

Εικόνες 11-12: <http://www.echo-web.com/html/echo-202-free/echo202.htm>

Εικόνα 13: Hagen-Ansert SL, *Textbook of diagnostic ultrasonography*. Mosby, St. Louis, 1983, p. 19

Εικόνες 14-15: Atkinson P and Woodcock JP, *Doppler ultrasound and its use in clinical measurement*. Academic Press, London ; New York, 1982, p. 23-24

Εικόνα 16: http://www.echoincontext.com/doppler01/doppler01_04.asp

Εικόνα 17: http://www.echoincontext.com/doppler01/doppler01_07.asp

Εικόνα 18: Kremkau FW, *Diagnostic ultrasound : principles, instrumentation, and exercises*. Grune & Stratton, Orlando, 1984, p. 129

Εικόνα 19: Kremkau FW, *Diagnostic ultrasound : principles, instrumentation, and exercises*. Grune & Stratton, Orlando, 1984, p. 130

Εικόνα 20: Kremkau FW, *Diagnostic ultrasound : principles, instrumentation, and exercises*. Grune & Stratton, Orlando, 1984, p. 133

Εικόνα 21: Atkinson P and Woodcock JP, *Doppler ultrasound and its use in clinical measurement*. Academic Press, London ; New York, 1982, p. 38

Εικόνα 22: -

Εικόνα 23: Frinking PJ, Bouakaz A, Kirkhorn J, Ten Cate FJ and de Jong N, Ultrasound contrast imaging: current and new potential methods. *Ultrasound Med Biol* 26(6): 965-975, 2000.

Εικόνα 24: Williamson TH and Harris A, Color Doppler ultrasound imaging of the eye and orbit. *Surv Ophthalmol* 40(4): 255-267, 1996.

Εικόνα 25: -

Εικόνα 26: http://www.jimbaun.com/human_hemodynamics_sample.pdf

Εικόνα 27: [δεξιά] Tranquart F, Berges O, Koskas P, Arsene S, Rossazza C, Pisella PJ and Pourcelot L, Color Doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. *J Clin Ultrasound* 31(5): 258-273, 2003.

[αριστερά] Williamson TH and Harris A, Color Doppler ultrasound imaging of the eye and orbit. *Surv Ophthalmol* 40(4): 255-267, 1996.

Εικόνα 28: Ophir J and Parker KJ, Contrast agents in diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 15(4): 319-333, 1989.

Εικόνες 29 & 32: Cosgrove D, Echo enhancers and ultrasound imaging. *Eur J Radiol* 26(1): 64-76, 1997.

Εικόνα 30: de Jong N, Bouakaz A and Ten Cate FJ, Contrast harmonic imaging. *Ultrasonics* 40(1-8): 567-573, 2002.

Εικόνα 31: Chomas JE, Dayton PA, May D, Allen J, Klibanov A and Ferrara K, Optical observation of contrast agent destruction. *Applied Physics Letters* 77(7): 1056-1058, 2000.

Εικόνα 33: Burns PN, Hope Simpson D and Averkiou MA, Nonlinear imaging. *Ultrasound Med Biol* 26 Suppl 1: S19-22, 2000.

Εικόνα 34: de Jong N, Ten Cate FJ, Lancee CT, Roelandt JR and Bom N, Principles and recent developments in ultrasound contrast agents. *Ultrasonics* 29(4): 324-330, 1991.

Εικόνα 35: Lim A and Cosgrove D, Functional studies. *Eur Radiol* 14 Suppl 8: P110-115, 2004.

Εικόνα 36: Cosgrove D, Eckersley R, Blomley M and Harvey C, Quantification of blood flow. *Eur Radiol* 11(8): 1338-1344, 2001.

Εικόνα 37: Derchi LE, Martinoli C, Pretolesi F, Crespi G and Buccicardi D, Quantitative analysis of contrast enhancement. *Eur Radiol* 9 Suppl 3: S372-376, 1999.

Λίστα Πινάκων

Πίνακας 1: Wells PNT, *Physical principles of ultrasonic diagnosis*. Academic Press, London, New York, 1969.

Πίνακας 2: Kremkau FW, *Diagnostic ultrasound : principles, instrumentation, and exercises*. Grune & Stratton, Orlando, 1984, p. 21

Πίνακας 3: Hagen-Ansert SL, *Textbook of diagnostic ultrasonography*. Mosby, St. Louis, 1983, p. 9

Πίνακας 4: McDicken WN, *Diagnostic ultrasonics : principles and use of instruments*. Wiley, New York, 1976, p. 52

Πίνακας 5: Kremkau FW, *Diagnostic ultrasound : principles, instrumentation, and exercises*. Grune & Stratton, Orlando, 1984, p. 24

Πίνακας 6: Kremkau FW, *Diagnostic ultrasound : principles, instrumentation, and exercises*. Grune & Stratton, Orlando, 1984, p. 127

Πίνακας 7: Ophir J and Parker KJ, Contrast agents in diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 15(4): 319-333, 1989.

Wells PNT, *Ultrasonics in clinical diagnosis*. Churchill Livingstone, Edinburgh ; New York, 1977, p. 5

Πίνακας 8: de Jong N, Ten Cate FJ, Lancee CT, Roelandt JR and Bom N, Principles and recent developments in ultrasound contrast agents. *Ultrasonics* 29(4): 324-330, 1991.

Πίνακας 9: Frinking PJ, Bouakaz A, Kirkhorn J, Ten Cate FJ and de Jong N, Ultrasound contrast imaging: current and new potential methods. *Ultrasound Med Biol* 26(6): 965-975, 2000.



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΕΘΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΕΠΕΛΕΚ



ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΝΩΣΗ
ΣΥΓΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ



Η ΠΑΙΔΕΙΑ ΣΤΗΝ ΚΟΡΥΦΗ
Επιχειρησιακό Πρόγραμμα
Εκπαίδευσης και Αρχικής
Επαγγελματικής Κατάρτισης