



Medische bellen

Michiel Postema

► To cite this version:

Michiel Postema. Medische bellen. Nederlands Tijdschrift voor Natuurkunde, 2005, 71 (5), pp.136-138. hal-03189234

HAL Id: hal-03189234

<https://hal.science/hal-03189234>

Submitted on 2 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

1 **Medische bellen**

3 *Michiel Postema*

5 Met geluid kun je kijken. Dat wil zeggen: als je geluid uitzendt, reflecteert het en
6 vervormt het, afhankelijk van het propagatiemedium, en aan de hand van het
7 gereflecteerde geluid zijn eigenschappen van het medium af te leiden. Hoe hoger de
8 frequentie van het geluid is dat gebruikt wordt, des te hoger het oplossend vermogen.
9 Geluid boven de menselijke gehoorgrens, dus hoger dan 20 kHz, wordt ultrageluid
10 genoemd.

12 **Ultrageluid**

13 In de dierenwereld maken vleermuizen en dolfijnen gebruik van ultrageluidtechnieken
14 voor afstands- en snelheidsbepaling. Sonar en Parking Distance Control zijn
15 alledaagse technieken die van deze dieren afgekeken zijn. In de echografie wordt
16 geluid uitgezonden het lichaam in. Het vervormde, gereflecteerde geluid wordt
17 afgebeeld in een echogram. Op deze manier kan een afbeelding gemaakt worden van
18 delen van het lichaam, zonder dat het opengesneden hoeft te worden.

20 **Bloed**

21 Bloed is – in tegenstelling tot ander weefsel – geen goede reflector. Daardoor is het
22 met conventionele echografietechnieken moeilijk om de doorbloeding van organen te
23 bepalen. Een oplossing van dit probleem is het inspuiten van microscopisch kleine
24 gasbelletjes (microbellen) in de bloedbaan. Gasbellen zetten uit wanneer de
25 omgevingsdruk wordt verlaagd en krimpen in wanneer de omgevingsdruk wordt
26 verhoogd. Aangezien medisch ultrageluid bestaat uit drukgolven met frequenties –
27 afhankelijk van de toepassing – tussen 100 kHz en enkele tientallen MHz, gaan
28 microbellen in zo'n geluidsveld alternerend oscilleren, met frequenties van dezelfde
29 orde als het geluidsveld (zie figuur 1). Iedere oscillerende bel zendt radiaal een
30 drukveld uit en gedraagt zich daardoor zelf als een geluidsbron. Dus wanneer
31 microbellen ingespoten worden in de bloedbaan, zijn ze door hun karakteristieke
32 respons op ultrageluid op te sporen. Hun aanwezigheid is een indicatie voor de
33 doorbloeding van individuele vaten en hele organen.

Medische bellen

Dergelijke medische bellen worden gewoonlijk aangeduid als ultrageluid-contrastmiddelen. Ultrageluid-contrastmiddelen zijn voor klinisch-diagnostische doeleinden zo populair, dat er diverse soorten commercieel verkrijgbaar zijn. De meeste bestaan uit belletjes van een paar micrometer in diameter. Om te voorkomen dat de belletjes te snel oplossen bevatten de contrastbellen zwaar gas dat veel langzamer dan lucht oplost en worden de bellen ingekapseld door een schil. Omdat één injectie met contrastmiddel bestaat uit miljarden microbellen, kunnen we met ultrageluidtechnieken alleen het groepsgezag van microbellen meten. Voor de ontwikkeling van meer geavanceerde detectietechnieken en voor het onderzoek naar therapeutische toepassingen van microbellen is het van belang dat ook het gedrag van individuele microbellen vastgelegd en voorspeld kan worden. Daartoe kunnen optische technieken zoals hogesnelheidsfotografie gebruikt worden.

Snelle camera's

In deze studie werd gebruikgemaakt van hogesnelheidscamera's om het dynamisch gedrag van individuele microbellen onder invloed van ultrageluid waar te nemen. Binnen een enkele periode van een ultrageluidsgolf, maximaal 2 μ s, werden minstens zeven foto's gemaakt met sluitertijden tussen 10 en 70 ns. In voorgaande studies (voor een overzicht, zie hoofdstuk 1 van M.A.B. Postema, *Medical Bubbles*, Bergschenhoek: Michiel Postema, Veendendaal: Universal Press (ISBN 90-365-2037-1) 2004) werden eendimensionale foto's gepubliceerd en foto's met sluitertijden langer dan de periode van de geluidsgolf. De verschijnselen die in deze studie beschreven worden, vinden meestal plaats binnen een enkele periode. Bovendien zijn de verschijnselen niet radiaal symmetrisch. Daardoor zijn eendimensionale fotografie en fotografie met 'lange' sluitertijden beperkt qua voorspellend vermogen van belgedrag.

De schil

Aangezien contrastbellen een schilletje hebben, moet hiermee rekening gehouden worden bij de fysische beschrijving van het oscilleren. In bestaande modellen worden hiertoe de fysische grootheden schilstijfheid en schilfrictie gebruikt. Deze grootheden worden bepaald door metingen aan de hand van de hoeveelheid contrastmiddel. Uit

deze studie echter lijkt te volgen dat schileigenschappen van contrastbellen onderling kunnen verschillen, aangezien optisch identieke bellen een verschillende maximale expansie kunnen vertonen (zie figuur 2).

De aanwezigheid van een schil blijkt minder van belang te zijn voor de verschijnselen die waargenomen worden bij contrastbellen in een ultrageluidsveld met een hoge akoestische amplitude: de fysische mechanismen van microbelfusie (figuur 3), -fragmentatie, -translatie en -jetten (figuur 4) zijn vergelijkbaar met de mechanismen voor vrije gasbellen die duizend keer zo groot zijn. Door de hoge snelheid van de camera's is dit de eerste studie waarin zich herhalende microbelfusie en -fragmentatie is waargenomen (zie figuur 5). Onregelmatige vormen van bellen in een geluidsveld werden voorheen geïnterpreteerd en gepubliceerd als modes van vorminstabiliteit van de bel. Deze vormen kunnen echter toegeschreven worden aan de fusie van bellen of belfragmenten.

Microbelfusie

Het dunner worden van de dunne vloeistoffilm die bellen van elkaar scheidt, werd berekend met de Reynolds-vergelijking. De berekende tijden totdat de film knapt voor bellen met een schilletje zijn te lang om overeen te komen met optische waarnemingen van fusie van microbellen met een lipideschil. Deze observaties kunnen wel verklaard worden wanneer de schillen zich gedragen als oppervlakken waarlangs stroming vrij plaats kan vinden (mobiele oppervlakken). Hierdoor worden de theoretische drainagetijden met meer dan een factor drie verkort. Deze theorie is geverifieerd met optische waarnemingen van fusie van vrije gasbellen.

Sonisch kraken

Op grond van akoestische metingen werd er voorheen aangenomen dat gas uit contrastbellen kan ontsnappen. In deze studie is aangetoond dat we onder invloed van ultrageluid gas kunnen laten ontsnappen uit contrastbellen met een rigide schil bestaande uit een eiwitlaag. Na dit zogeheten sonisch kraken lost het vrije gas op in de vloeistof. De snelheid waarmee een vrije gasbel oplost is afhankelijk van de omgevingsdruk. Daarom kan het laten ontsnappen van gas uit schillen in de nabije toekomst een toepassing vinden in niet-invasieve drukmeting: Het bepalen van overdruk is in principe in vivo mogelijk aan de hand van de verandering in akoestische respons van een oplossende vrije gasbel met de grondtoon (de zelfde toon

102 wordt ontvangen als uitgezonden). Drukverschillen van 50 millimeter kwikdruk
103 kunnen worden onderscheiden. In de medische diagnostiek is een kleinere resolutie
104 wenselijk. Om de gevoeligheid van bovengenoemde meetmethode te verbeteren,
105 zouden andere gassen dan lucht kunnen worden gebruikt. Aangezien ondertonen (er
106 wordt naar een twee keer zo lage toon geluisterd als wordt uitgezonden) gevoeliger
107 zijn voor een verandering in de belgrootte dan, kan bovendien gebruik gemaakt
108 worden van het luisteren naar ondertonen van de vrije gasbel om de halve
109 resonantiegrootte te markeren. Op deze manier kunnen drukverschillen van slechts 11
110 millimeter kwikdruk bepaald worden.

111 De waargenomen verschijnselen zijn mogelijk klinisch toepasbaar in ultrasone
112 afbeelding, drukmeting, tumordetectie, doorbloedingsbepaling, celvernietiging (lysis),
113 koppeling van microbellen aan witte bloedlichaampjes voor het opsporen van zieke
114 plekken en gerichte medicijnbezorging.

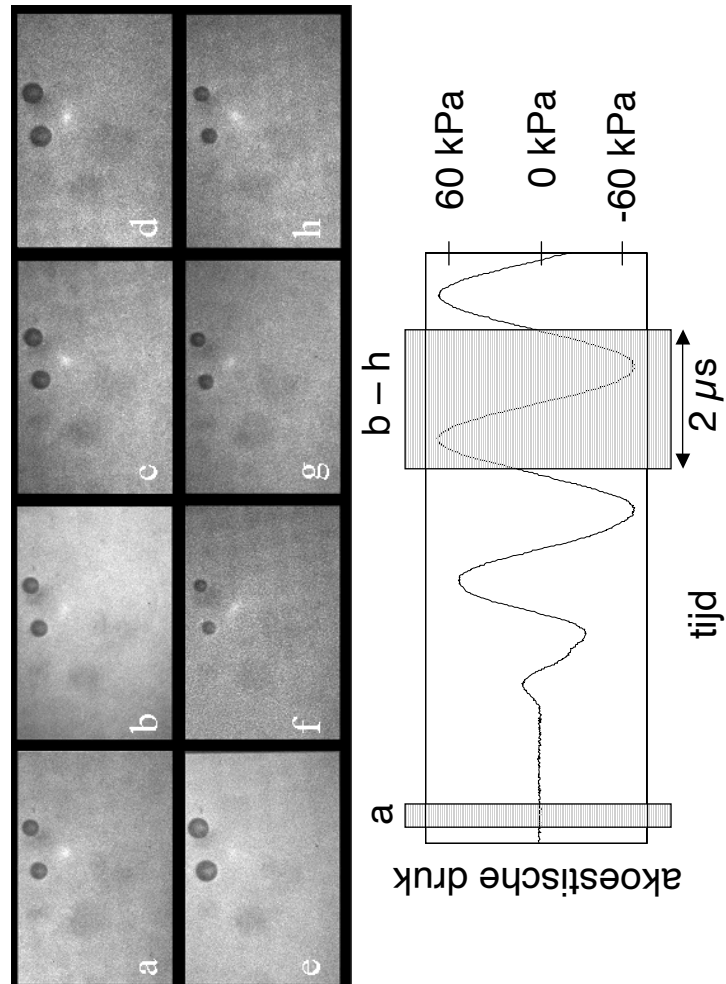
115

116

117 **Figuurbijchriften**

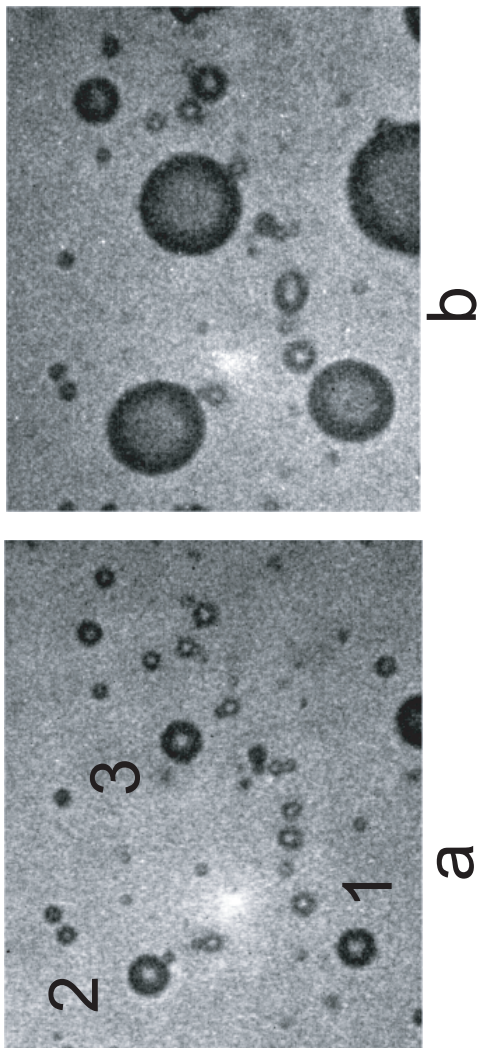
118

119

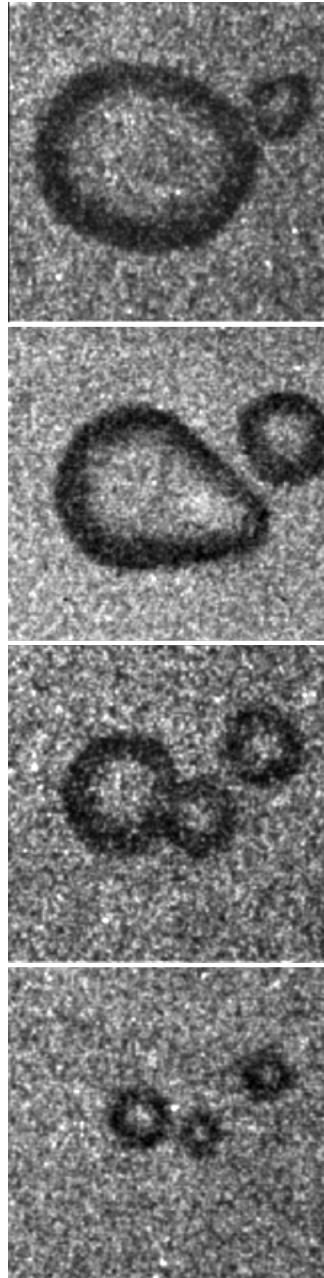


120

121 Figuur 1: Hogesnelheidsfoto's van twee oscillerende microbellen met een
 122 rustdiameter van 6 μm . De beelden a t/m h zijn met gelijke intervallen geschoten
 123 tijdens een enkele ultrageluidcyclus die schematisch weergegeven is. Frame a is voor
 124 aankomst van de geluidsgolf vastgelegd. De tijd tussen de overige frames is 0,33 μs .
 125 De belichtingstijd per frame is 10 ns. Ieder frame komt overeen met 88 x 58 μm^2 .



129 Figuur 2: Hogesnelheidsfoto's van drie expanderende microbellen met een
130 rustdiameter (frame a) van 4 μm . Het maximale verschil in expansie (frame b)
131 bedraagt 28%. Ieder frame komt overeen met 55 x 45 μm^2 .

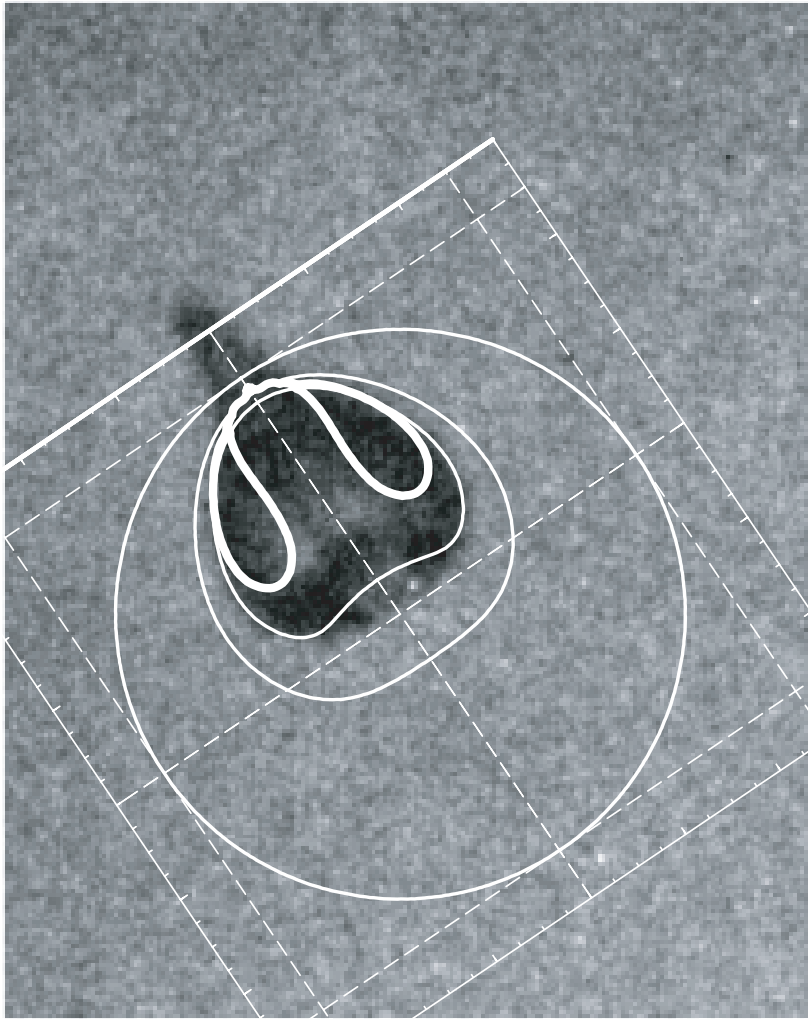


134

135

136 Figuur 3: Hogesnelheidsfoto's van fuserende microbellen tijdens expansie. Interframe
137 tijd is 0,33 μ s. Ieder frame komt overeen met 21 x 21 μ m².

138

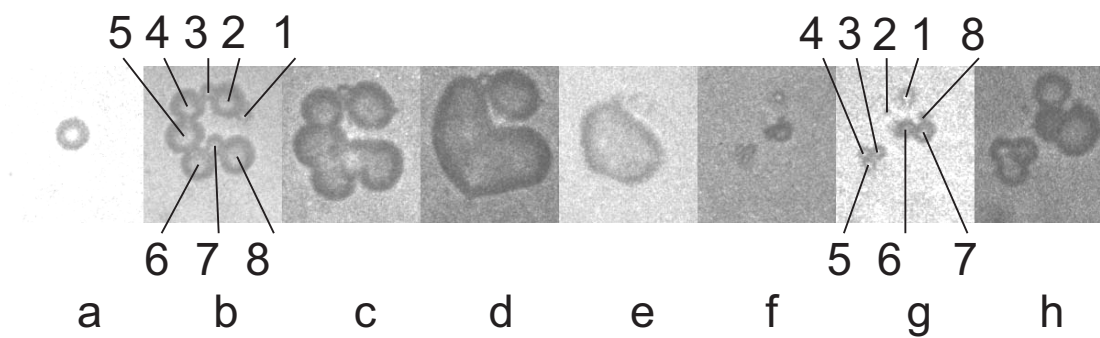


140

141

142 Figuur 4: Hogesnelheidsfoto van jetting: een microbel gedraagt zich als een
143 microïnjectienaald. Vanwege de snelle contractie van een bel nabij een (cellulose)
144 wandje treedt er een asymmetrie op. Door impulsbehoud mondt deze asymmetrie uit
145 in een trechtervormige, protruderende vloeistofkolom (jet) van 60 femtoliter. Het
146 beeld komt overeen met $38 \times 30 \mu\text{m}^2$. De theoretische jet-ontwikkeling is berekend
147 met een boundary-integral methode door Emmanuel Ory, Sovelletun
148 Thermodynamiikan laboratorio, Teknillinen Korkeakoulu, Espoo, Finland. Een
149 uitgebreidere beschrijving van dit jetting-verschijnsel wordt gegeven in M. Postema,
150 A. van Wamel, G. Schmitz, N. de Jong, “Slingerende bellen, gerichte
151 medicijnbezorging en microïnjectienaalden”, *Klinische Fysica*, no. 1, 2005 (in druk).
152

153

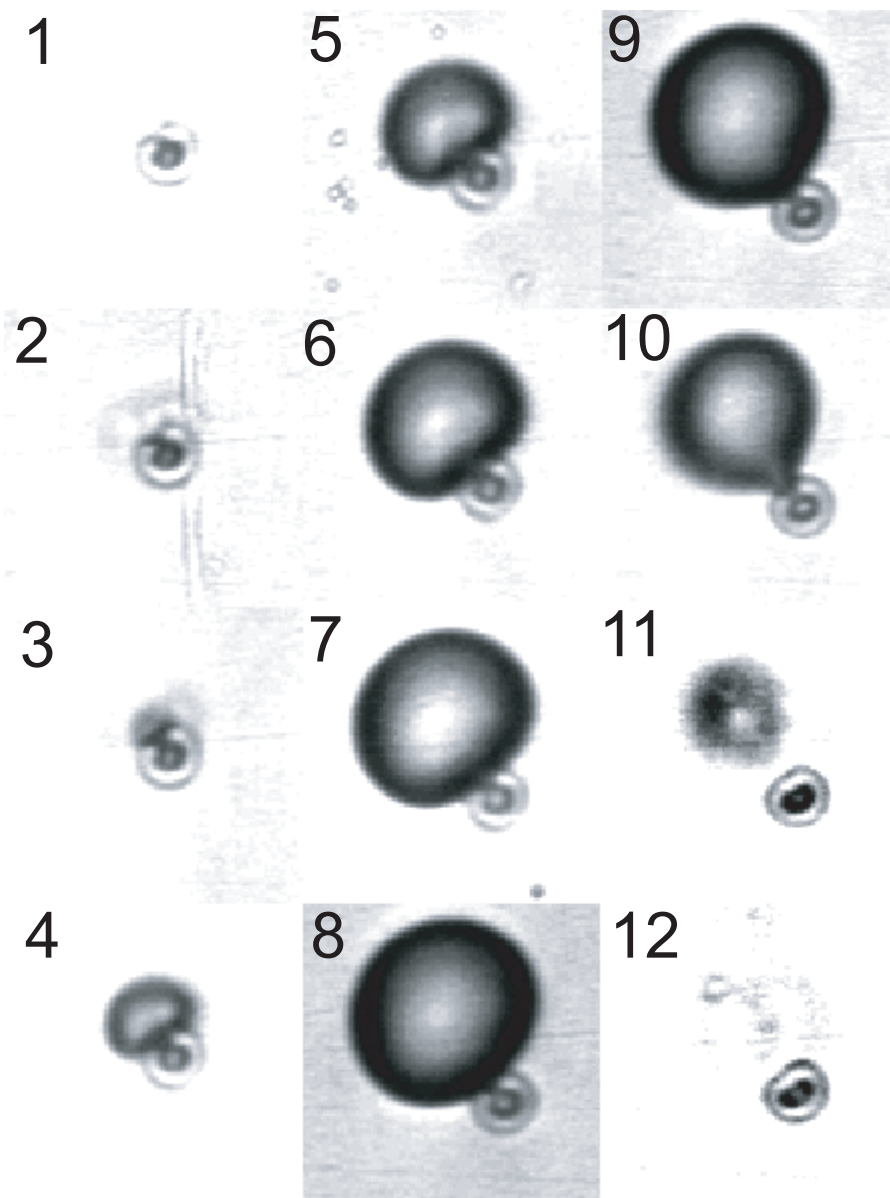


154

155

156 Figuur 5: Hogesnelheidsfoto's van fragmenterende en fuserende microbellen tijdens
157 een enkele ultrageluidcyclus. Interframe tijd is 0,33 μ s. Ieder frame komt overeen met
158 23 x 23 μ m².

159



161

162

163 Figuur 6: Hogesnelheidsfoto's van sonisch kraken. In de expansie-fase (vanaf frame
 164 3) ontsnapt gas uit de linkerbovenhoek van een contrastbel met albumineschil. De bel
 165 heeft zich losgemaakt van de schil in frame 11. Interframe tijd is 0,1 μ s. Ieder frame
 166 komt overeen met $19 \times 19 \mu\text{m}^2$. De resultaten van het sonisch kraken van microbellen
 167 worden uitgebreid beschreven in M. Postema, A. Bouakaz, M. Versluis, N. de Jong,
 168 "Ultrasound-induced gas release from contrast agent microbubbles", *IEEE*
 169 *Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* vol. 52, 2005 (in
 170 druk).