



**HAL**  
open science

## Ultraschallkontrastmittel: Grundlegende Überlegungen

Michiel Postema, Karsten M. Hiltawsky, Georg Schmitz

► **To cite this version:**

Michiel Postema, Karsten M. Hiltawsky, Georg Schmitz. Ultraschallkontrastmittel: Grundlegende Überlegungen. W. Niederlag, H.U. Lemke, W. Semmler, C. Bremer. Molecular Imaging: Innovationen und Visionen in der medizinischen Bildgebung, 2006/1, pp.221-236, 2006, Health Academy, 3-00-017900-3. hal-03191343

**HAL Id: hal-03191343**

**<https://hal.science/hal-03191343>**

Submitted on 7 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.

# Ultraschallkontrastmittel: Grundlegende Überlegungen

Michiel Postema<sup>a</sup>, Karsten M. Hiltawsky<sup>b</sup>, Georg Schmitz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ruhr-Universität Bochum, Lehrstuhl für Medizintechnik, D-44780 Bochum

<sup>b</sup> GE Global Research, Freisinger Landstraße 50, D-85748 Garching

## 1 Einleitung

Ultraschallabbildung ist eine kostengünstige, betriebssichere diagnostische Technik. Ultraschall ist als Schall über 20 kHz definiert. In der Diagnostik werden Frequenzen zwischen 1 MHz (Herz, Leber) und 100 MHz (Augen, Haut) angewandt. Ein von einem Ultraschallwandler erzeugtes Signal besteht aus einem Sendepuls von einigen  $\mu\text{s}$  Länge mit einer bestimmten Mittenfrequenz. Der Puls breitet sich mit einer Geschwindigkeit  $c$  longitudinal durch das Gewebe aus:

$$c = \frac{\lambda}{T} = \lambda f = \lambda \frac{\omega}{2\pi} = k\omega = \sqrt{\frac{1}{\kappa\rho}}. \quad (1)$$

Hier ist  $\lambda$  die Wellenlänge,  $T$  die Periode,  $f$  die Frequenz,  $\omega$  die Kreisfrequenz,  $k$  die akustische Wellenzahl,  $\kappa$  die Kompressibilität und  $\rho$  die Dichte. Ein Teil des Signals breitet sich durch im ganzen Gewebe aus, ein Teil wird von makroskopischen Strukturen reflektiert, ein Teil wird vom Gewebe absorbiert und ein Teil wird von kleineren Strukturen als die akustische Wellenlänge gestreut. Nur ein kleiner Anteil der ausgesandten Energie wird durch den Wandler empfangen und zum Aufbau einer Ultraschallbildung benutzt wird. Das Empfangssignal ist eine Überlagerung von Reflexionen an Gewebeübergängen und Geweberückstreuung.

## 2 Streuung

In einem Medium mit kugelförmigen Flüssigkeitsteilchen mit Radien  $r$  ist der Rückstreuoeffizient definiert als [1]

$$\eta(\omega) = 3k^4\gamma_0^2r^3\left(\frac{J_1(2kr)}{2kr}\right)^2, \quad (2)$$

wobei  $k$  die akustische Wellenzahl,  $J_1$  die Besselfunktion 1. Ordnung 1. Gattung und  $\gamma_0$  die Varianz der Dichte-Kompressibilitätsänderung darstellt:

$$\gamma_0^2 = N_0\frac{4\pi r^3}{3}\left(\frac{\kappa_s - \kappa}{\kappa} - \frac{\rho_s - \rho}{\rho}\right)^2. \quad (3)$$

Hierbei ist  $N_0$  die Anzahl von Streuern pro Volumeneinheit,  $\kappa$  die Kompressibilität des Mediums,  $\kappa_s$  die Kompressibilität des Streuers,  $\rho$  die Dichte des Mediums und  $\rho_s$  die Dichte des Streuers. Für Strukturen mit Radien viel kleiner als die akustische Wellenlänge, zum Beispiel Blutkörperchen, ist der Rückstreuoeffizient:

$$\eta(\omega) \sim k^4r^6. \quad (4)$$

Blutkörperchen ( $r \approx 10\mu\text{m}$ ) sind daher im diagnostischen Frequenzbereich relativ schlechte Streuer. Für die Abbildung der Blutströmung anhand von Ultraschall und die Quantifizierung der Durchblutung braucht man deshalb oft ein Kontrastmittel. Gasbläschen mit Durchmessern von einigen Mikrometern sind dafür geeignet, nicht nur wegen ihrer hohen Kompressibilität und niedrigen Dichte, sondern auch, da ihre Resonanzfrequenz in der Nähe der klinisch-diagnostischen Anregungsfrequenz liegt. Der Beitrag eines resonanten Streuers zum Rückstreuoeffizienten ist [2]:

$$\eta(\omega) \sim k^2r^4. \quad (5)$$

Ultraschallkontrastmittel enthalten hüllenstabilisierte Mikroblasen mit Durchmessern zwischen 1 und 10  $\mu\text{m}$ . Diese Mikroblasen sind klein genug, um intravaskulär durch Kapillargefäße transportiert zu werden. Da ihre Resonanzfrequenzen im Ultraschallbereich liegen, können sie für die Bestimmung der Durchblutung im Gewebe verwendet werden. Bei hohen akustischen Amplituden im Bereich  $MI > 0,3$ , wobei der mechanische Index  $MI$  als der Quotient aus der negativen Druckamplitude mit der Quadratwurzel der Frequenz definiert ist, treten verschiedene nichtlineare Effekte auf. Diese können zur Zerstörung der Blasen führen. Für diese Effekte gibt es diagnostische und möglicherweise auch therapeutische Anwendungen.

### 3 Resonanzfrequenz

Die Resonanzkreisfrequenz  $\omega_0$  einer freien Gasblase kann durch [3]:

$$\omega_0^2 \approx \frac{1}{r_0^2 \rho} \left( 3\Gamma p_0 + \frac{4\sigma}{r_0} \right) \quad (6)$$

angenähert werden, wobei  $p_0$  der Umgebungsdruck ist,  $r_0$  der Gleichgewichtsradius der Blase,  $\Gamma$  das Verhältnis der spezifischen Wärmekapazitäten,  $\sigma$  die Oberflächenspannung und  $\rho$  die Dichte des Mediums.

Für hüllenstabilisierte Mikroblasen wurden Hüllenelastizitätsparameter eingeführt:

$$\chi = \frac{S_p}{8\pi} = \frac{E \epsilon}{1 - \nu}. \quad (7)$$

Hierbei ist  $E$  der Elastizitätsmodul,  $S_p$  die Hüllensteifigkeit,  $\epsilon$  die Hüllendicke und  $\nu$  der Poisson-Koeffizient des Hüllenmaterials. Für Hüllen aus Albumin und Lipid dürfen wir  $0,499 < \nu < 0,500$  annehmen. Die lineare Resonanzkreisfrequenz von Bläschen mit einer viskosen Hülle kann durch ein Newtonsches Modell [4, 5]

$$\omega_0^2 \approx \frac{3\Gamma}{r_0^2 \rho} \left( p_0 + \frac{2\sigma}{r_0} + \frac{2\chi}{r_0} \right) - \frac{2\sigma + 6\chi}{r_0^3 \rho} \quad (8)$$

angenähert werden. Typische Resonanzfrequenzen von Mikrobläschen werden in Abbildung 1 gezeigt. Je schmaler die Größenverteilung der Bläschen ist, desto empfindlicher ist ein Kontrastmittel für eine bestimmte Ultraschallfrequenz.

### 4 Ultraschallkontrastmittel

Freie Luftbläschen lösen sich innerhalb von mehreren Millisekunden auf (vgl. Abbildung 2). Trotz der Hülle lösen sich auch die Kontrastbläschen, jedoch langsamer, auf. Wenn schwerlösliches Gas statt Luft für die Mikrobläschen benutzt wird, verlängert sich die Lebensdauer der Mikrobläschen [6].

Oft ist die Hüllenoberfläche negativ geladen, damit die Anwesenheit der Blasen im Gewebe länger dauert [7]. Kontrastmittel können gezielt für ein bestimmtes Rezeptorsystem entworfen werden [8], wodurch molekulare Bildgebung stattfinden kann [9]. Durch primäre akustische Strahlungskräfte können Mikroblasen vom Wandler in Richtung Gefäßwände gedrückt werden [9, 10], was die Zielerreichung verbessert.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht von den in der diagnostischen Abbildung meistbenutzten Kontrastmitteln. Ursprünglich wurden Ultraschallkontrastmittel für die Bestimmung der linksventrikulären Funktion und der Myokard-Perfusion angewandt [23]. Heutzutage werden Ultraschallkontrastmittel mit den folgenden diagnostische Techniken in Verbindung gebracht: Herzabbildung [18], Gefäßabbildung inklusive Vasa Vasorum, Leber, Milz [21], Niere [24], Gehirn [25, 26], Vermessung von Gewebe-Perfusion [6], Durchflussquerschnitt [27], Fokalläsion-Detektion in der Leber [28], Beurteilung von Angiogenese [29], Charakterisierung von Tumoren und Detektion von Entzündungsherden [17].

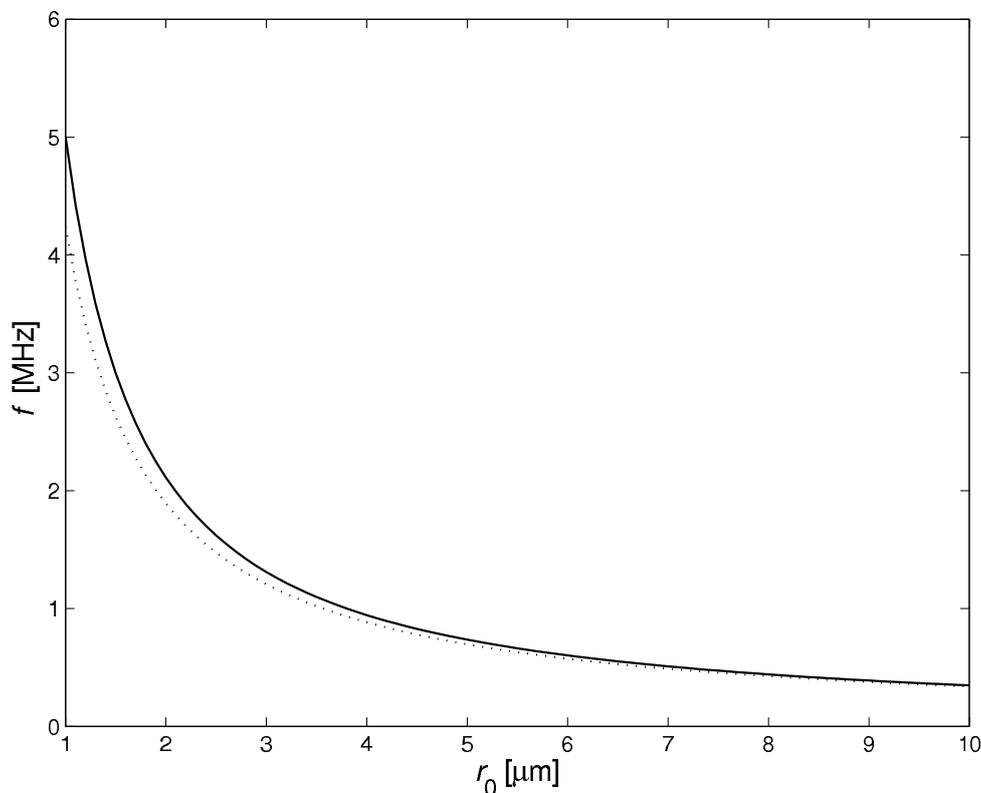
Die folgenden Ultraschallkontrastmittel wurden für bestimmte klinische Anwendungen genehmigt: Levovist (Europa, Kanada), Definity (Kanada, Vereinigte Staaten), Optison (Europa, Kanada, Vereinigte Staaten) und SonoVue (Europa) [18].

Ihr Verhalten wird mit akustischen Methoden wie der Vermessung von Rückstreuung untersucht [30], mit (Hochgeschwindigkeits-) Fotografie [31, 32, 33, 34] und anderen optischen Methoden wie der dynamischen Vermessung der Lichtstreuung [5].

## 5 Schwingung

Für die Verbesserung der Detektionstechniken ist die Vorhersage des dynamischen Verhaltens von Ultraschallkontrastmitteln wichtig. Eine Blase in einem Schallfeld kann als ein harmonischer, gedämpfter, erzwungener Schwinger betrachtet werden:

$$m\ddot{x} + \beta\dot{x} + sx = F(t). \quad (9)$$

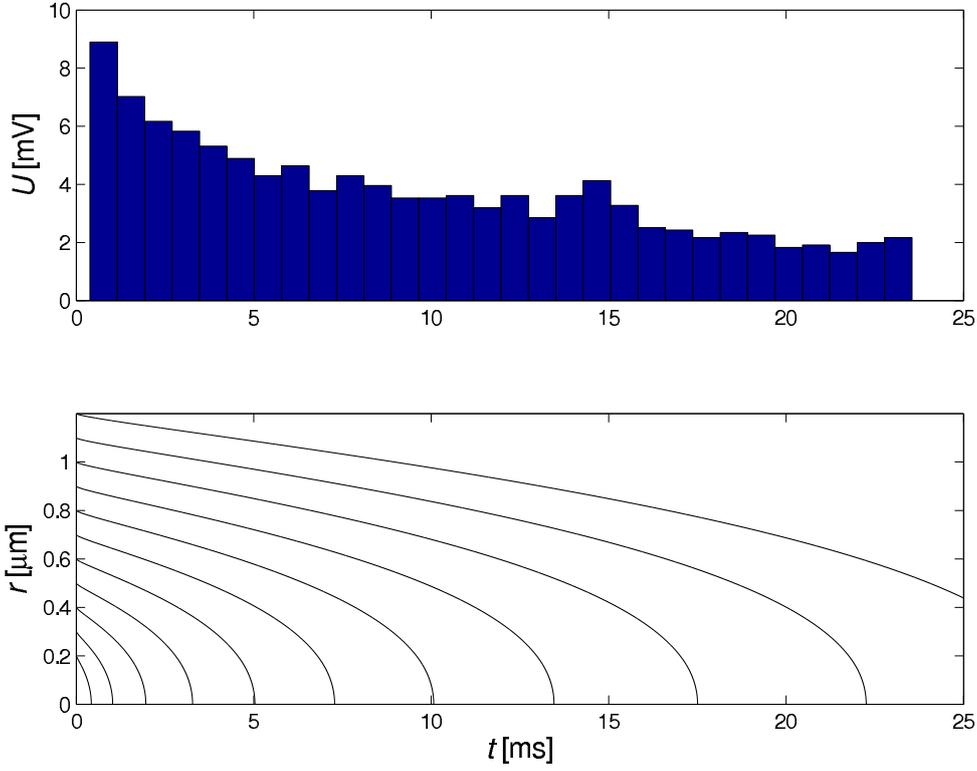


**Abbildung 1:** Typische Resonanzfrequenzen von freien (gepunktete Linie) und hüllenstabilisierten (durchgezogene Linie) Mikrobläschen.

**Tabelle 1:** Übersicht von den in der diagnostischen Abbildung meistbenutzten Kontrastmitteln [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22]. Erste Generation: hüllenstabilisierte Luftbläschen, zweite Generation: elastische, hüllenstabilisierte, schwerlösliche Gasbläschen, dritte Generation: spezielle Gasbläschen mit gesteuerten akustischen Eigenschaften [23].

Kontrastmittel	Hersteller	Hülle	Gas/Dampf	Mitteldurchmesser ( $\mu\text{m}$ )
<i>Erste Generation</i>				
Albunex	MolecularBiosystems	Albumin	Luft	4,3
Levovist	Schering	Lipid/Galaktose	Luft	2–3
Sonovist	Schering	Cyanacrylat	Luft	1–2
<i>Zweite Generation</i>				
BR14	Bracco	Lipid	$\text{C}_4\text{F}_{10}$	2,5–3,0
Definity	Bristol-Myers Squibb	Lipid/Tensid	$\text{C}_3\text{F}_8$	1,1–3,3
EchoGen	Sonus	Tensid	$\text{C}_5\text{F}_{12}$	2–5
Imagent	Alliance Pharmaceutic	Lipid/Tensid	$\text{N}_2/\text{C}_6\text{F}_{14}$	6,0
Optison	GE Healthcare	Albumin	$\text{C}_3\text{F}_8$	2,0–4,5
Quantison	Upperton	Albumin	Luft	3,2
SonoVue	Bracco	Lipid	$\text{SF}_6$	2,5
<i>Dritte Generation</i>				
AI-700	Acusphere	PLGA <sup>a</sup>	$\text{C}_4\text{F}_{10}$	2
CARDIOSphere	POINT Biomedical	Polyactid	$\text{N}_2$	4,0
Sonazoid	GE Healthcare	Lipid/Tensid	$\text{C}_4\text{F}_{10}$	2,4–3,6

<sup>a</sup>Polyactid-co-glykolid



**Abbildung 2:** In [11] gemessene Rückstreuamplituden  $U$  von sich auflösenden freien Luftbläschen (oberes Bild) und modellierte Radien von Luftbläschen (unteres Bild).

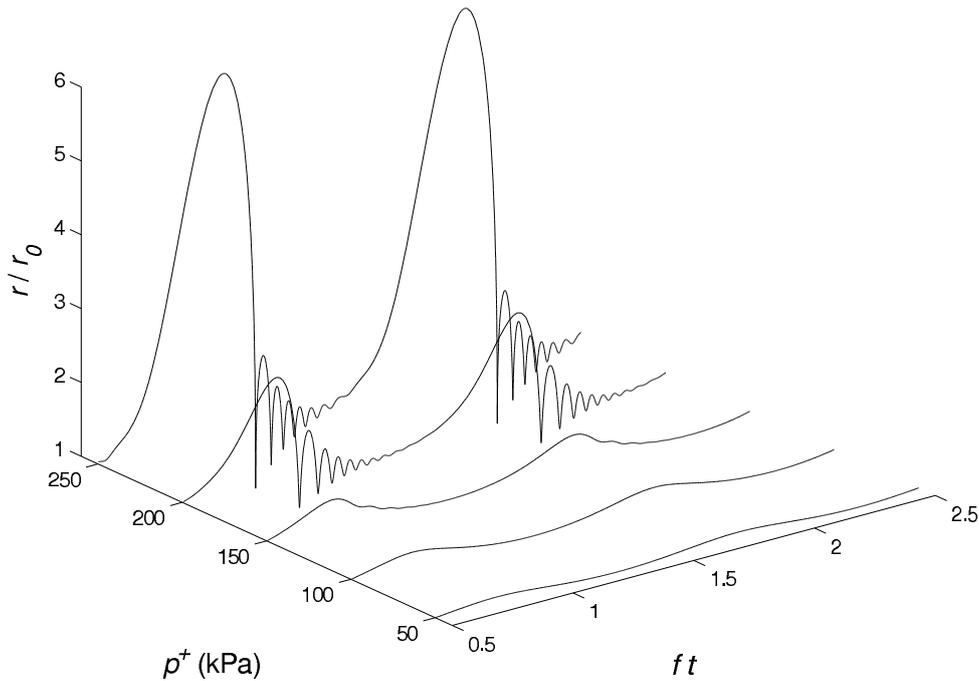
Hier ist  $m$  die Masse des Systems Blase in Flüssigkeit,  $x$  die Ausdehnung,  $\beta$  der mechanische Widerstand,  $s$  die Steifigkeit des Systems und  $F(t)$  die Antriebskraft. Da  $m$ ,  $\beta$  und  $s$  Radiusabhängig sind, muss diese Differenzialgleichung umgeschrieben werden. Die Schwingung von Kontrastbläschen wird meistens mit einer an die Rigidität einer Hülle mit konstanter Dicke angepassten Rayleigh-Plesset-Gleichung oder mit einer an die Hüllenviskosität angepassten Herring-Gleichung beschrieben. Die angepasste Rayleigh-Plesset-Gleichung ist gegeben durch [35]

$$\begin{aligned} \rho r \ddot{r} + \frac{3}{2} \rho \dot{r}^2 = & \left( p_0 + \frac{2\sigma}{r_0} \right) \left( \frac{r_0}{r} \right)^{3\Gamma} - \frac{4\mu \dot{r}}{r} - \frac{2\sigma}{r} \\ & - 16\pi\chi \left( \frac{1}{r_0} - \frac{1}{r} \right) - \omega^2 \rho r^2 \frac{\dot{r}}{c} - \frac{S_f \dot{r}}{4\pi r^2} - \delta_t \omega \rho r \dot{r} \\ & - (p_0 + p_a(t)), \end{aligned} \quad (10)$$

wobei  $c$  die Schallgeschwindigkeit im Medium,  $p_0$  den Umgebungsdruck,  $p_a(t)$  die Anregungsamplitude,  $S_f$  die Hüllenreibung,  $\Gamma$  das Verhältnis der spezifischen Wärmekapazitäten,  $\delta_t$  den thermischen Dämpfungskoeffizienten,  $\mu$  die Viskosität des Mediums,  $\sigma$  die Oberflächenspannung,  $\chi$  die Hüllensteifigkeit und  $\omega$  die Kreisfrequenz des Ultraschalls bezeichnet [36]. Diese Gleichung wird bei mittleren akustischen Amplituden angewandt. Für Mikrobubbles mit dünnen elastischen Hüllen gibt die angepasste Rayleigh-Plesset-Gleichung relativ konservative Werte für die radialen Schwingungsamplituden, im Gegensatz zur angepassten Herring-Gleichung [37]. Diese Gleichung ist gegeben durch [32]

$$\begin{aligned} \rho r \ddot{r} + \frac{3}{2} \rho \dot{r}^2 = & \left( p_0 + \frac{2\sigma}{r_0} + \frac{2\chi}{r_0} \right) \left( \frac{r_0}{r} \right)^{3\Gamma} \left( 1 - 3 \frac{\dot{r}}{c} \right) \\ & - \frac{4\mu \dot{r}}{r} - \frac{2\sigma}{r} \left( 1 - \frac{\dot{r}}{c} \right) - \frac{2\chi}{r} \left( \frac{r_0}{r} \right)^2 \left( 1 - 3 \frac{\dot{r}}{c} \right) \\ & - 12\epsilon \mu_s \frac{\dot{r}}{r(r-\epsilon)} - (p_0 + p_a(t)), \end{aligned} \quad (11)$$

wobei  $\epsilon$  die Hüllendicke und  $\mu_s$  die Hüllenviskosität angibt.



**Abbildung 3:** Berechnete Lösungen der angepassten Herring-Gleichung bei unterschiedlichen akustischen Amplituden  $p^+$  mit  $c = 1480 \text{ ms}^{-1}$ ,  $\frac{\omega}{2\pi} = f = 0,5 \text{ MHz}$ ,  $p_0 = 1 \text{ atm}$ ,  $r_0 = 0,75 \mu\text{m}$ ,  $\epsilon = 20 \text{ nm}$ ,  $\mu = 10^{-3} \text{ Pa s}$ ,  $\mu_s = 10^{-3} \text{ Pa s}$ ,  $\rho = 998 \text{ kg m}^{-3}$ ,  $\sigma = 0,072 \text{ N m}^{-1}$  und  $\chi = 0 \text{ kg s}^{-2}$ .

Abbildung 3 zeigt numerische Lösungen der angepassten Herring-Gleichung bei unterschiedlichen akustischen Amplituden  $p^+$ , für eine durch das akustische Signal  $p_a = p^+ \sin \omega t$  angeregte Blase mit vernachlässigbarer Hülle. Die Blase oszilliert linear bei den akustischen Amplituden 50 kPa und 100 kPa. Ab 150 kPa zeigt die Blase aber eine längere Expansion als Kontraktion und eine größere Außen- als Innen-Exkursion. Bei 200 kPa und 250 kPa wird eine langsame Expansion gefolgt von einer schnellen Kontraktion und einigen Nachschwingern. Bei 250 kPa erreicht die maximale Blasenexpansion den sechsfachen Gleichgewichtsradius. Abbildung 4 zeigt mit beiden Modellen berechnete  $r-t$ -Kurven für eine freie Gasblase und für eine hüllenstabilisierte Mikroblase. Es wurde eine relativ hohe akustische Amplitude von 210 kPa eingesetzt. Für die freie Gasblase sind die Kurven sehr ähnlich, aber für die hüllenstabilisierte Mikroblase gibt die angepasste Rayleigh-Plesset-Gleichung eine sehr niedrige Expansion im Vergleich zur angepassten Herring-Gleichung. Welche Gleichung am Besten passt, ist abhängig von den Hülleneigenschaften. Für lipidhüllenstabilisierte Mikroblasen ist die angepasste Herring-Gleichung die bessere Näherung [37].

## 6 Harmonische Bildgebung

Bei niedrigen Anregungsamplituden liefern Mikroblasen verbesserte lineare Rückstreuung. Diese sorgt für ein stärkeres Echo von Blut [23]. Durch das in harmonischer Streuung resultierende nichtlineare Verhalten von Mikroblasen kann Blut vom umliegenden Gewebe unterschieden werden.

Um Signal vom Gewebe zu unterdrücken, kann ein Bandpassfilter um die zweite harmonische Komponente des Echos zur Erzeugung einer Abbildung angewandt werden [38]. Diese Abbildungstechnik ist wegen der großen Überdeckung des Basisbands und der zweiten Harmonischen in breitbandigen Systemen ineffektiv. Außerdem ist diese Technik bei höheren Anregungsdrücken nicht effektiv, da Gewebearmonische mit Signalen von durchbluteten Regionen interferieren können. Deshalb wird die nichtzerstörende Abbildung vorzugsweise bei gemäßigten Anregungsdrücken ausgeführt. Mehrfache Puls-Techniken sind zur Unterscheidung von Kontrastmitteln und Gewebesignal entwickelt worden [38]. Hierbei werden mehrfache Pulse mit Amplitude-, Phase- [39] oder Pulslängenmodifikationen

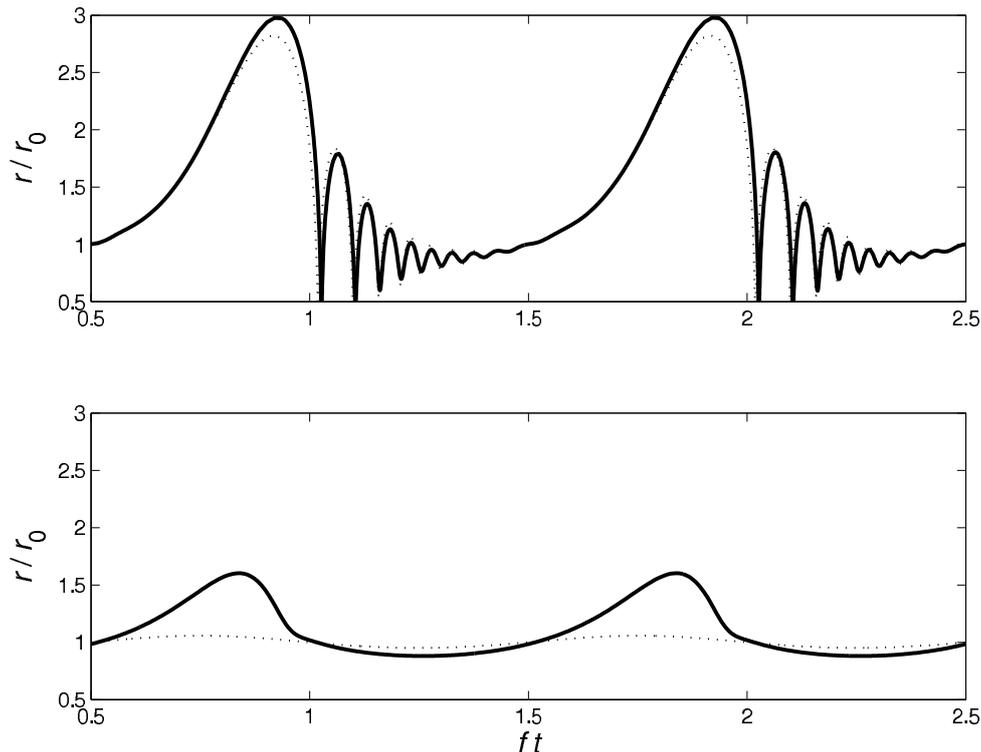
[40] sofort nach einander gesendet. Hiernach wird der lineare Anteil der Signale durch Addition beziehungsweise Subtraktion ausgelöscht; es bleibt das harmonische Signal übrig. Mit der Einführung von bezahlbaren breitbandigen Wandlern wurden viel kompliziertere Puls-Schemata wie Mehrfachfrequenz-Anregung möglich [40, 41]. Da die Ausdehnungsamplitude der Blase vom Umgebungsdruck abhängt, kann eine relativ niedrige Frequenz zur Modulierung des Umgebungsdrucks angewandt werden, wohingegen eine Frequenz in der Nähe der Blasenresonanzfrequenz zur Anregung der Blase angewandt wird. Anregung mit zwei Frequenzen könnte für das Erzeugen von nichtlinearem Verhalten des Kontrastmittels bei gemäßigten Anregungsdrücken ausreichen [40]. Bei kodierter Anregung, einer anderen Technik, wird ein relativ langer Puls (viel Energie) mit einer niedrigen Amplitude (wenig Zerstörung) gesendet. Der Puls wird dekodiert (dekomprimiert), um die axiale Auflösung zu verbessern. Die Anwendung von *Chirps*, langen Signalfolgen mit ansteigender oder abnehmender Momentanfrequenz, wurde für die kodierte Anregung vorgeschlagen [40].

## 7 Blasenzerstörung

Die Zerstörung von Mikrobläschen mit hochamplitudigem Ultraschall führt zu starken, temporären, harmonischen Echos [42]. Diese Echos zeigen in der Ultraschallabbildung sofort die durchbluteten Regionen. Nach Zerstörung können die Blasenfragmente oder das freigesetzte Gas mit Ultraschall niedriger Amplitude und zusätzlich der Zufluss von neuem Kontrastmittel detektiert werden [43].

Bei Zerstörung von Mikrobläschen werden drei Mechanismen unterschieden: Fragmentierung, Hüllenzerstörung und Strahlentwicklung (*Jetting*). Die Fragmentierung einer Mikroblase in  $N$  Blasenteile kann anhand des Unterschieds der kinetischen Energie der Blase

$$E_k = 2\pi \rho R^3 \dot{R}^2 \quad (12)$$



**Abbildung 4:** Berechnete Lösungen der angepassten Rayleigh-Plesset-Gleichung (gepunktete Linie) und der angepassten Herring-Gleichung (fette Linie) mit  $c = 1480 \text{ m s}^{-1}$ ,  $\frac{\omega}{2\pi} = f = 0,5 \text{ MHz}$ ,  $p_0 = 1 \text{ atm}$ ,  $p^+ = 210 \text{ kPa}$ ,  $r_0 = 0,75 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $\epsilon = 20 \text{ nm}$ ,  $\mu = 10^{-3} \text{ Pa s}$ ,  $\rho = 998 \text{ kg m}^{-3}$  und  $\sigma = 0,072 \text{ N m}^{-1}$ . Der obere Rahmen zeigt  $r-t$ -Kurven einer freien Gasblase, wobei  $S_f = 0 \text{ kg s}^{-1}$ ,  $\delta_t = 0$ ,  $\mu_s = 10^{-3} \text{ Pa s}$  und  $\chi = 0 \text{ kg s}^{-2}$ . Der untere Rahmen zeigt  $r-t$ -Kurven einer hüllenstabilisierten Mikroblase mit  $S_f = 0 \text{ kg s}^{-1}$ ,  $\delta_t = 0$ ,  $\mu_s = 10^{-1} \text{ Pa s}$  und  $\chi = \frac{1,1}{8\pi} \text{ kg s}^{-2}$ .

und des Verhältnisses zwischen der Oberflächenenergie der Blasenteile und der der Mutterblase

$$\Delta E_s \approx \frac{4}{3} \pi R^2 \sigma \left( N^{\frac{1}{3}} - 1 \right) \quad (13)$$

vorhergesagt werden [44]. Diese Mikroblasenfragmentierung findet ausschließlich während der Kollapsphase statt, wenn

$$E_k > \Delta E_s. \quad (14)$$

Fragmentierung wurde bei Kontrastbläschen mit dünnen Hüllen  $8 \text{ nm} < \epsilon < 20 \text{ nm}$  beobachtet. Dahingegen wurde Hüllenerstörung bei Kontrastbläschen mit dickeren Hüllen  $200 \text{ nm} < \epsilon < 300 \text{ nm}$  beobachtet. Hüllenerstörung findet meistens während der Ausdehnungsphase statt [11]. Wegen des Druckunterschieds innerhalb und außerhalb der Blase entsteht ein Riss und es wird ein Teil des Gases aus der Hülle gezogen. Diese freie Gasblase löst sich in der Flüssigkeit auf. So eine freie Gasblase ist kleiner als die ursprüngliche Kontrastblase [45]. Wenn eine Blase mit vernachlässigbarer Hülle an einer festen oder freien Wand kollabiert, kann dies wegen der durch die Wand verursachten Verzögerung der Flüssigkeit eine Blasenasymmetrie zufolge haben. Diese Asymmetrie verursacht Beschleunigungsunterschiede an der Blasenoberfläche. Während des weiteren Kollapses entsteht ein Strahl wodurch Flüssigkeit durch die Blase in die Wand schießt [46] (vgl. Abbildung 5). Empirische Verhältnisse zwischen dem Blasenradius, der Jetlänge und dem durch den Strahl verursachten Spitzendruck wurden in [47, 48, 49] veröffentlicht. Die Spitzendrücke von mit Ultraschall durch Kontrastbläschen erzeugten Strahlen reichen zum Zerreißen von menschlichen Zellen aus [50]. Das Verhalten von Kontrastmitteln in der Nähe von Zellen wurde untersucht in [51, 52, 53, 54].

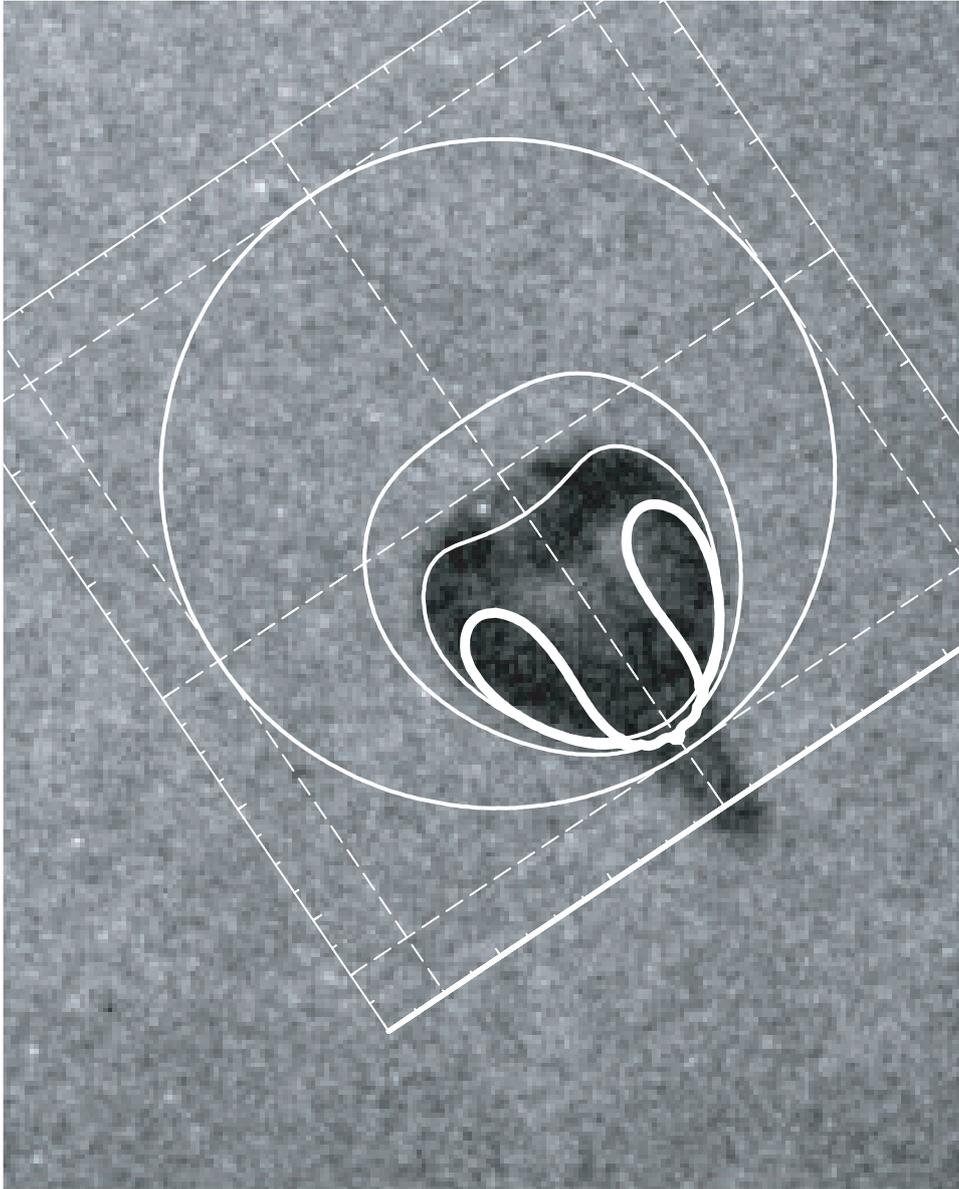
Die Zerstörung von Mikrobbläschen hat nicht nur diagnostische, sondern auch potenzielle therapeutische Anwendungen wie Ultraschall-gesteuerte Medikamentenabgabe. Bläschen können kleine durch Jetting [54] oder Scherung [56] erzeugte für Medikamentenabgabe geeignete temporäre Löcher in Zellen erzeugen (Sonoporation [57]). Die folgenden geeigneten Anpassungen an Kontrastmittel sind vorgeschlagen worden:

- Das Mischen von Kontrastmitteln mit einem Medikament [57, 58].
- Das Anbringen von Medikamenten auf der Mikroblasenhülle [59, 60].
- Das Einbringen von therapeutischem Gas in Kontrastbläschen [11].
- Das Einbringen von Medikamenten in akustisch aktiven Liposphären [61, 62].
- Das Erzeugen von mit einem Medikament gefüllten Antibrasen [63].

Für diese neuen therapeutischen Anwendungen von Kontrastmitteln wird die Vorhersage des Mikroblasenverhaltens noch wichtiger. Künftige Forschung wird sich darauf konzentrieren.

## 8 Zusammenfassung

Ultraschallabbildung ist eine kostengünstige, betriebssichere diagnostische Technik. Da Blutkörperchen im diagnostischen Frequenzbereich relativ schlechte Streuer sind, braucht man für die Abbildung der Blutströmung anhand von Ultraschall und die Quantifizierung der Durchblutung deshalb oft ein Kontrastmittel. Hüllenstabilisierte Gasbläschen mit Durchmessern von einigen Mikrometern sind dafür geeignet, nicht nur wegen ihrer hohen Kompressibilität und niedrigen Dichte, sondern auch, da ihre Resonanzfrequenz in der Nähe der klinisch-diagnostischen Anregungsfrequenz liegt. Für die Verbesserung der Detektionstechniken ist die Vorhersage des dynamischen Verhaltens von Ultraschallkontrastmitteln wichtig. Eine Blase in einem Schallfeld kann als ein harmonischer, gedämpfter, erzwungener Schwinger betrachtet werden. Bei niedrigen Anregungsamplituden liefern Mikroblasen verbesserte lineare Rückstreuung. Diese sorgt für ein stärkeres Echo von Blut. Durch das in harmonischer Streuung resultierende nichtlineare Verhalten von Mikroblasen kann Blut vom umliegenden Gewebe unterschieden werden. Die Zerstörung von Mikrobläschen mit hochamplitudigem Ultraschall führt zu starken, temporären, harmonischen Echos. Diese Echos zeigen in der Ultraschallabbildung sofort die durchbluteten Regionen. Nach Zerstörung können die Blasenfragmente oder das freigesetzte Gas mit Ultraschall niedriger Amplitude und zusätzlich der Zufluss von neuem Kontrastmittel detektiert werden. Die Zerstörung von Mikrobbläschen hat nicht nur diagnostische, sondern auch potenzielle therapeutische Anwendungen wie Ultraschall-gesteuerte Medikamentenabgabe.



**Abbildung 5:** Hochgeschwindigkeitsaufnahme von einem Strahl [55]. Die Bildfläche ist  $38 \times 30 \mu\text{m}^2$ . Die theoretische Strahlentwicklung ist von Emmanuel Ory, Sovelletun Termodynamiikan laboratorio, Teknillinen Korkeakoulu, Espoo, Finland, berechnet worden.

## 9 Summary

Ultrasonic imaging as a relatively cheap, reliable diagnostic technique. Blood cells are poor scatterers in the diagnostic frequency range. Since imaging blood flow and measuring organ perfusion are desirable for diagnostic purposes, a marker has to be added to the blood that helps to differentiate between blood and other tissue types. Micron-sized encapsulated gas bubbles are suitable markers, not only because they have a high compressibility and low density compared to the surrounding medium, but also because they resonate near clinical-diagnostic transmission frequencies. To enhance detection techniques, predicting the dynamic behavior of ultrasound-insonified encapsulated microbubbles has been of much interest. A bubble in a sound field can be considered as a forced damped harmonic oscillator. At lower driving pressures, microbubbles produce linear backscatter enhancement, resulting in an augmentation of the echo from blood. By making use of nonlinear behavior of microbubbles resulting in harmonic backscatter, blood can be discriminated from the surrounding tissue. Ultrasound-induced disruption of the microbubbles with high-amplitude ultrasound will result in strong, transient harmonic echoes. These strong echoes reveal instantly which areas on the resulting image represent perfused regions. After a disruptive

ultrasonic burst, the disappearance of microbubble fragments or released gas may be traced with low-amplitude ultrasound, as well as the wash-in rate of fresh contrast agent. The disruption of microbubbles does not only have diagnostic, but also potential therapeutic applications, such as ultrasound-directed drug delivery.

## Schlüsselwörter

Ultraschall, Kontrastmittel, Streuung, Resonanz, harmonische Bildgebung, Blasenzerstörung

## Key words

Ultrasound, Contrast agent, scattering, resonance, harmonic imaging, bubble disruption

## Literatur

- [1] Schmitz G: Ultrasound in medical diagnosis. In: Pike R, Sabatier P (eds.) *Scattering: scattering and inverse scattering in pure and applied science*, Academic Press, London (2002).
- [2] Deng C X, Lizzi F L: A review of physical phenomena associated with ultrasonic contrast agents and illustrative clinical applications. *Ultrasound Med Biol* 28 (2002) 277–286.
- [3] Young F R: *Cavitation*. McGraw-Hill, Maidenhead (1989).
- [4] MacDonald C A, Sboros V, Gomatam J, Pye S D, Moran C M, McDicken W N: A numerical investigation of the resonance of gas-filled microbubbles: resonance dependence on acoustic pressure amplitude. *Ultrasonics* 43 (2004) 113–122.
- [5] Guan J, Matula T J: Using light scattering to measure the response of individual ultrasound contrast microbubbles subjected to pulsed ultrasound in vitro. *J Acoust Soc Am* 116 (2004) 2832–2842.
- [6] Schutt E G, Klein D H, Mattrey R M, Riess J G: Injectable microbubbles as contrast agents for diagnostic ultrasound imaging: the key role of perfluorochemicals. *Angew Chem Int Ed* 42 (2003) 3218–3235.
- [7] Fisher N G, Christiansen J P, Klibanov A, Taylor R P, Kaul S, Lindner J R: Influence of microbubble surface charge on capillary transit and myocardial contrast enhancement. *J Am Coll Cardiol* 40 (2002) 811–819.
- [8] Lathia J D, Leodore L, Wheatley M A: Polymeric contrast agent with targeting potential. *Ultrasonics* 42 (2004) 763–768.
- [9] Zhao S, Borden M, Bloch S H, Kruse D, Ferrara K W, Dayton P A: Radiation-force assisted targeting facilitates ultrasonic molecular imaging. *Mol Imaging* 3 (2004) 135–148.
- [10] Tortoli P, Boni E, Corsi M, Arditi M, Frinking P: Different effects of microbubble destruction and translation in Doppler measurements. *IEEE Trans Ultrason, Ferroelect, Freq Contr* 52 (2005) 1183–1188.
- [11] Postema M, Bouakaz A, ten Cate F, Schmitz G, de Jong N, van Wamel A: Nitric oxide delivery by ultrasonic cracking: some limitations. *Ultrasonics* (2006) accepted.
- [12] Frinking P J A, de Jong N: Acoustic modeling of shell-encapsulated gas bubbles. *Ultrasound Med Biol* 24 (1998) 523–533.
- [13] Forsberg F, Goldberg B B, Liu J B, Merton D A, Rawool N M, Shi W T: Tissue-specific US contrast agent for evaluation of hepatic and splenic parenchyma. *Radiology* 210 (1999) 125–132.
- [14] Sontum P C, Østensen J, Dyrstad K, Hoff L: Acoustic properties of NC100100 (Sonazoid<sup>TM</sup>) and their relationship with the microbubble size distribution: motivation for choice of assay and dosage parameter. *Proc IEEE Ultrason Symp* (1999) 1743–1748.
- [15] Heckemann R A, Harvey C J, Blomley M J K, Eckersley R J, Butler-Barnes J, Jayaram V, Cosgrove D O: Enhancement characteristics of the microbubble agent Levovist: reproducibility and interaction with aspirin. *Eur J Radiol* 41 (2002) 179–183.

- [16] Camarano G, Jones M, Freidlin R Z, Panza J A: Quantitative assessment of left ventricular perfusion defects using real-time three-dimensional myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 15 (2002) 206–213.
- [17] Lindner J R: Microbubbles in medical imaging: current applications and future directions. *Nature Rev Drug Discov* 3 (2004) 527–532.
- [18] Miller A P, Nanda N C: Contrast echocardiography: new agents. *Ultrasound Med Biol* 30 (2004) 425–434.
- [19] Yang L: Real-time myocardial contrast echocardiography and its applications in evaluation for coronary artery disease. *Chin Med J* 117 (2004) 1388–1394.
- [20] Raisinghani A, Rafter P, Phillips P, Vannan M A, DeMaria A N: Microbubble contrast agents for echocardiography: rationale, composition, ultrasound interactions, and safety. *Cardiol Clin* 22 (2004) 171–180.
- [21] Krestan C: Ultraschallkontrastmittel: Substanzklassen, Pharmakokinetik, klinische Anwendungen, Sicherheitsaspekte. *Radiologe* 45 (2005) 513–519.
- [22] Kollmann C, Putzer M: Ultraschallkontrastmittel — physikalische Grundlagen. *Radiologe* 45 (2005) 503–512.
- [23] Becher H, Burns P N: Handbook of Contrast Echocardiography: LV Function and Myocardial Perfusion. Springer-Verlag, Berlin (2000).
- [24] Heynemann H, Jenderka K V, Zacharias M, Fornara P: Neue Techniken der Urosonographie. *Urologe* 43 (2004) 1362–1370.
- [25] Droste D W, Kaps M, Navabi D G, Ringelstein E B: Ultrasound contrast enhancing agents in neurosonology: principles, methods, future possibilities. *Acta Neurol Scand* 102 (2000) 1–10.
- [26] Wilkening W G: Konzepte zur Signalverarbeitung für die kontrastmittelspezifische Ultraschallabbildung. Ph.D. thesis, Ruhr-Universität Bochum (2003).
- [27] Mischi M, Jansen A H M, Kalker A A C M, Korsten H H M: Identification of ultrasound contrast agent dilution systems for ejection fraction measurements. *IEEE Trans Ultrason, Ferroelect, Freq Contr* 52 (2005) 410–420.
- [28] Sidhu P S: Microbubbles are here to burst! *Radiol Now* 20 (2003) 2–3.
- [29] Heppner P, Lindner J R: Contrast ultrasound assessment of angiogenesis by perfusion and molecular imaging. *Expert Rev Mol Diagn* 5 (2005) 447–455.
- [30] Sboros V, Pye S D, MacDonald C A, Gomatam J, Moran C M, McDicken W N: Absolute measurement of ultrasonic backscatter from single microbubbles. *Ultrasound Med Biol* 31 (2005) 1063–1072.
- [31] de Jong N, Frinking P J A, Bouakaz A, Goorden M, Schuurmans T, Jingping X, Mastik F: Optical imaging of contrast agent microbubbles in an ultrasound field with a 100-MHz camera. *Ultrasound Med Biol* 26 (2000) 487–492.
- [32] Morgan K E, Allen J S, Dayton P A, Chomas J E, Klibanov A L, Ferrara K W: Experimental and theoretical evaluation of microbubble behavior: Effect of transmitted phase and bubble size. *IEEE Trans Ultrason, Ferroelect, Freq Contr* 47 (2000) 1494–1509.
- [33] Chomas J E, Dayton P, May D, Ferrara K: Threshold of fragmentation for ultrasonic contrast. *J Biomed Opt* 6 (2001) 141–150.
- [34] Postema M, van Wamel A, ten Cate F J, de Jong N: High-speed photography during ultrasound illustrates potential therapeutic applications of microbubbles. *Med Phys* 32 (2005) 3707–3711.
- [35] de Jong N, Bouakaz A, Frinking P: Basic acoustic properties of microbubbles. *Echocardiography* 19 (2002) 229–240.
- [36] Postema M, de Jong N, Schmitz G: The physics of nanoshelled microbubbles. *Biomed Tech* 50 (2005) 748–749.

- [37] Postema M, Bouakaz A, Chin C T, de Jong N: Simulations and measurements of optical images of insonified ultrasound contrast microbubbles. *IEEE Trans Ultrason, Ferroelect, Freq Contr* 50 (2003) 523–536.
- [38] Frinking P J A: Technological review of contrast-enhanced ultrasonography. In: Albrecht T, D’Onofrio M, Frauscher F, Frinking P J A, Lee S H, Nicolau C, Sidhu P S (eds.) *Contrast-Enhanced General Purpose Ultrasound*, Springer-Verlag, Milan (2005), 1–8.
- [39] Eckersley R J, Chin C T, Burns P N: Optimising phase and amplitude modulation schemes for imaging microbubble contrast agents at low acoustic power. *Ultrasound Med Biol* 31 (2005) 213–219.
- [40] Borsboom J M G: *Advanced Detection Strategies for Ultrasound Contrast Agents*. Ph.D. thesis, Erasmus Universiteit Rotterdam (2005).
- [41] Zheng H, Mukdadi O, Kim H, Hertzberg J R, Shandas R: Advantages in using multifrequency excitation of contrast microbubbles for enhancing echo particle image velocity techniques: initial numerical studies using rectangular and triangular waves. *Ultrasound Med Biol* 31 (2005) 99–108.
- [42] Ammi A Y, Cleveland R O, Mamou J, Wang G I, Bridal S L, O’Brien Jr W D: Shelled ultrasound contrast agent rupture identification by inertial cavitation and rebound signals. *Ultrasonic Imaging* 26 (2004) 257–258.
- [43] Moran C M, Anderson T, Pye S D, Sboros V, McDicken W N: Quantification of microbubble destruction of three fluorocarbon-filled ultrasonic contrast agents. *Ultrasound Med Biol* 26 (2000) 629–639.
- [44] Postema M, Schmitz G: Ultrasonic fragmentation of microbubbles: a theoretical approach of the flash in flash-echo. *Proc IEEE Eng Med Biol Soc* (2005) 33.01–33.04.
- [45] Postema M, Bouakaz A, Versluis M, de Jong N: Ultrasound-induced gas release from contrast agent microbubbles. *IEEE Trans Ultrason, Ferroelect, Freq Contr* 52 (2005) 1035–1041.
- [46] Philipp A, Lauterborn W: Cavitation erosion by single laser-produced bubbles. *J Fluid Mech* 361 (1998) 75–116.
- [47] Kodama T, Takayama K: Dynamic behavior of bubbles during extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Ultrasound Med Biol* 24 (1998) 723–738.
- [48] Ohl C D, Ikink R: Shock-wave-induced jetting of micron-size bubbles. *Phys Rev Lett* 90 (2003) 214502.
- [49] Ohl C D, Ory E: Aspherical bubble collapse — comparison with simulations. In: Lauterborn W, Kurz T (eds.) *Nonlinear Acoustics at the Turn of the Millennium*, American Institute of Physics, New York (2000), 393–396.
- [50] Postema M, van Wamel A, Lancée C T, de Jong N: Ultrasound-induced encapsulated microbubble phenomena. *Ultrasound Med Biol* 30 (2004) 827–840.
- [51] Kudo N, Miyaoka T, Okada K, Yamamoto K, Niwa K: Study on mechanism of cell damage caused by microbubbles exposed to ultrasound. *Proc IEEE Ultrason Symp* (2002) 1351–1354.
- [52] van Wamel A, Bouakaz A, ten Cate F, de Jong N: Effects of diagnostic ultrasound parameters on molecular uptake and cell viability. *Proc IEEE Ultrason Symp* (2002) 1387–1390.
- [53] Wolfrum B, Mettin R, Kurz T, Lauterborn W: Observations of pressure-wave-excited contrast agent bubbles in the vicinity of cells. *Appl Phys Lett* 81 (2002) 5060–5062.
- [54] Prentice P, Cuschieri A, Dholakia K, Prausnitz M, Campbell P: Membrane disruption by optically controlled microbubble cavitation. *Nature Phys* 1 (2005) 107–110.
- [55] Postema M A B: *Medical Bubbles*. Ph.D. thesis, Universiteit Twente (2004).

- [56] Marmottant P, Hilgenfeldt S: Controlled vesicle deformation and lysis by single oscillating bubbles. *Nature* 423 (2003) 153–156.
- [57] Tachibana K, Uchida T, Ogawa K, Yamashita N, Tamura K: Induction of cell-membrane porosity by ultrasound. *Lancet* 353 (1999) 1409.
- [58] van Wamel A, Bouakaz A, Bernard B, ten Cate F, de Jong N: Radionuclide tumour therapy with ultrasound contrast microbubbles. *Ultrasonics* 42 (2004) 903–906.
- [59] Klibanov A L: Targeted delivery of gas-filled microspheres, contrast agents for ultrasound imaging. *Adv Drug Delivery Rev* 37 (1999) 139–157.
- [60] Shoheit R V, Chen S, Zhou Y T, Wang Z, Meidell R S, Unger R H, Grayburn P A: Echocardiographic destruction of albumin microbubbles directs gene delivery to the myocardium. *Circulation* 101 (2000) 2554–2556.
- [61] May D, Allen J, Ferrara K: Dynamics and fragmentation of thick-shelled microbubbles. *IEEE Trans Ultrason, Ferroelect, Freq Contr* 49 (2002) 1400–1410.
- [62] Shortencarier M J, Dayton P A, Bloch S H, Schumann P A, Matsunaga T O, Ferrara K W: A method for radiation-force localized drug delivery using gas-filled lipospheres. *IEEE Trans Ultrason, Ferroelect, Freq Contr* 51 (2004) 822–831.
- [63] Postema M, de Jong N, Schmitz G, van Wamel A: Creating antibubbles with ultrasound. *Proc IEEE Ultrason Symp* (2005) 977–980.

## Autorenverzeichnis

### Dr. Michiel Postema

Jahrgang 1973,  
ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter am  
Lehrstuhl für Medizintechnik der  
Ruhr-Universität Bochum.



1991–1996 Studium der Geophysik mit dem Schwerpunkt Seismologie an der Universität Utrecht. 1996–1998 Berater Verkehrsdetektion am Niederländischen Verkehrsministerium. 1999–2000 Berater Straßenbenutzungsgebühren und Informationssicherheit bei Cap Gemini. 2000–2004 Junior-Wissenschaftler am Interuniversitären Kardiologischen Institut der Niederlande (ICIN) der Königlich Niederländischen Akademie der Wissenschaften (KNAW). 2004 Promotion über das Thema “Medizinische Blasen” an der Universität Twente. Seit 2005 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Medizintechnik der Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik der Ruhr-Universität Bochum. Mehr als 40 Veröffentlichungen über Ultraschallkontrastmittel. Forschungsschwerpunkte: Ultraschall, Kontrastmittel, Kavitation, Hochgeschwindigkeitsfotografie, Populärwissenschaft.

**Lehrstuhl für Medizintechnik • Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik  
• Ruhr-Universität Bochum**

D-44780 Bochum

**Phone** +49.234.32 27740 • **E-Mail** michiel.postema@rub.de

**Internet** <http://www.mt.rub.de/postema.htm>