

På tröskeln till funktionellt ultraljud

Ultraljud är snart den vanligaste röntgenundersökningen, globalt sett. Metodens billighet, snabbhet och ofarlighet har bidragit till detta. Genom studier av förlopp i realtid öppnas nya vägar till ultraljudsassistierade tumörbehandlingar, biopsier, flödes- och perfusionsstudier. Med kontrastmedel för ultraljud faller en sista pusselbit på plats, möjlighet till funktionellt ultraljud och därmed till utvärdering av tumörterapi.

De senaste decenniernas explosionsartade utveckling inom dataindustrin och IT-världen har möjliggjort en fantastisk förändring av den radiologiska diagnostiken och interventionen. På 1970-talet kom datortomografin och på 1980-talet magnetisk resonanstomografi. Under 1990-talet har utvecklingen inom alla grenar av radiologin fortsatt med till exempel ett nytändande för datortomografin med spiraltekniken.

Den teknik som vuxit mest under 1990-talet, och där kanske de största landvinningarna gjorts, är ultraljudstekniken. Då den radiologiska marknaden på hårdvarusidan varit relativt sett mättad inom datortomografi och magnetisk resonanstomografi, har en stor

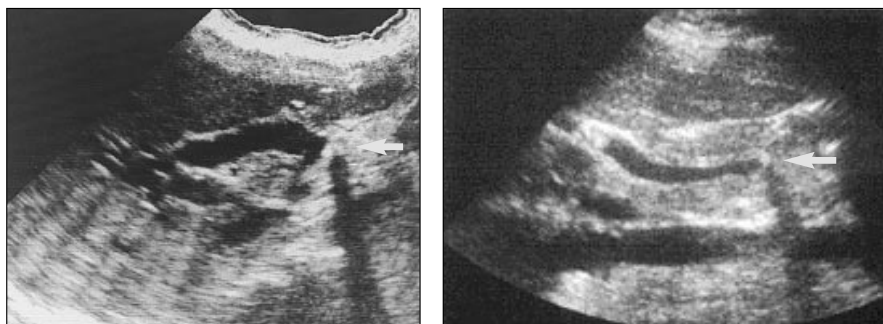
tillväxt prognostiserats och skådats inom ultraljudstekniken. Industrin har satsat tiotals miljarder för att utveckla och förfina ultraljudstekniken och sidoprodukter till denna, och framgångarna har inte låtit vänta på sig.

På marknaden finns nu interventionsguider, digitalisering, »harmonic imaging», »power Doppler», bildbearbetning/3D, ultraljudskontrastmedel, högfrequensgivare samt intraoperativa, endo- och laparoskopiska givare. Ultraljudsmaskinernas kraftfulla datorer tillåter alla processer att ske mycket snabba och flera tekniker inom tekniken blir objektivt kvantifierbara.

Allt detta gör att ultraljudstekniken framgångsrikt konkurrerar med datortomografi och magnetisk resonanstomografi på flera områden. Att kostnaden för en ultraljudsundersökning grovt räknat är en tredjedel av vad en under-

SERIE Ultraljud

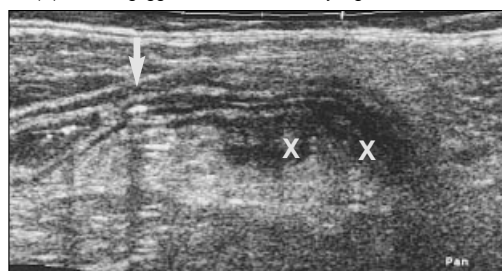
av den radiologiska marknaden, vad gäller antal maskiner, undersökningar och intäkter. Motsvarande andel i Sverige uppgår sannolikt till 15–20 pro-



Figur 1. Möjlighet till nivådiagnostik vid icterus är en av ultraljudets främsta fördelar. Bilden till vänster visar en »compound scanning»-bild från 1979 på ett centimeterstort koledokuskonkrement (pil), då så pass svårt att diagnostisera att bilden förtjänade att publiceras på Läkartidningens omslag. Bilden till höger visar ett 3 mm stort koledokuskonkrement (pil), som idag räknas till rutindiagnoserna.

sökning med datortomografi och en femtedel av vad en undersökning med magnetisk resonanstomografi kostar, gynnar också satsningen på ultraljud. Dessutom är patientgenomströmningen per maskin tre till fem gånger större. Globalt sett räknar man med att ultraljudstekniken utgör 25–30 procent

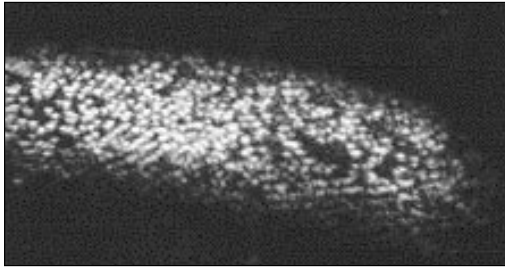
Figur 2. Appendicit med appendikolit (pil), där inflammation (X) i omkringliggande mesenterium tydligt ses.



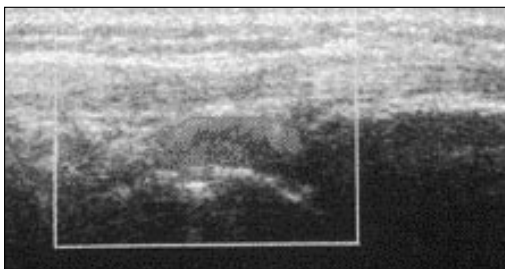
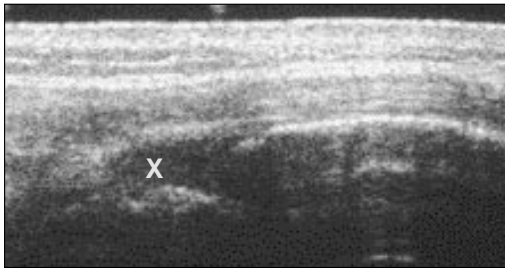
Författare

ANDERS ELVIN
docent, överläkare

P G LINDGREN
professor; båda röntgenavdelningen, Akademiska sjukhuset, Uppsala.



Figur 3. 13 MHz-bild av fingertopp där fingeravtryckets »ås» har en tvärdiameter på 0,3 mm.



Figur 4. Övre bilden visar diskret synovialsvullnad (X) i handleden hos patient med tidig artrit. På nedre bilden visar doppler en kraftigt ökad vävnadsperfusion i synovialvävnaden.

cent. Tillväxten för ultraljud är dock mycket stark i Sverige, bara mellan 1997 och 1998 har antalet försålda maskiner nästan fördubblats.

Den snabba och, vad man vet, ofarliga ultraljudsdiagnostiken har med rätta kallats framtidens stetoskop, »the stethoscope of the future». Här ses förklaringen till att fler och fler icke radiologer vill »ta hem ultraljudet» och göra sina egna undersökningar. Ultraljudsmarknaden i Sverige, vad gäller avancerad ultraljudsutrustning, fördelar sig idag så att cirka 40 procent av maskinerna finns på radiologiska avdelningar, 40 procent på avdelningar för kardiologi/klinisk fysiologi och 20 procent på diverse andra avdelningar. Majoriteten av dessa är gynekologisk/obstetriska. Dessa avdelningar har det dominerande antalet maskiner på nivåerna strax under toppen.

Buktdiagnostik hörnpelare

Den dominerande frågeställningen på de flesta radiologiska ultraljuds-avdelningar torde vara huruvida patienten

har gallsten eller ej. Ultraljudsteknik är primärundersökningen vid icterusutredning, och har genom åren visat sig kunna nivådiagnostisera gallvägsobstruktion (Figur 1). Grovt sett räknas ultraljudsteknik som otillräckligt för tarmrelaterade sjukdomar, men hos smala patienter är det den bästa diagnostiska metoden för att påvisa appendicit (Figur 2).

Muskuloskeletalt ultraljud

Det är framför allt inom det muskuloskeletala området den största potentialen finns för förbättrad diagnostik. Mjukdelsultraljud är klart underutnyttjat idag. Att ultraljud har väl så bra kontrastupplösande förmåga som magnetisk resonanstomografi är det inte så många som vet. Med de nya ultraljudsgivarna, som har frekvenser upp till 20 MHz, kan vi se strukturer på någotiondels millimeter (Figur 3). Med ultraljudsfrekvenser över 15 MHz kan hudförändringar värderas. Möjlighet finns således att malignitetsgraderna hudtumörer, och bestämma grad och utbred-

ning av brännskador.

Med ökande medelålder på befolkningen som ställer berättigade krav på att kunna bibehålla ett aktivt liv kommer krav på förbättrad diagnostik av senskador. Ultraljudsteknik har inom axelkirurgin visat sig ge tillförlitlig preoperativ vägledning, och bör utnyttjas på samma sätt inom hand och fotkirurgi. För patienter med artritssjukdomar har ultraljudstekniken möjlighet att bättre och tidigare, än klinisk och tillgänglig radiologisk diagnostik, ge information om grad, lokalisering och utbredning av sjukdomen [1]. Med doppler kan också intensiteten i de inflammatoriska förändringarna värderas (Figur 4). Detta kan

på sikt användas för att utvärdera terapi-effekt.

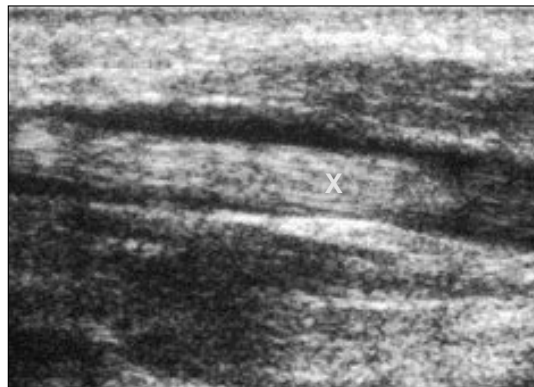
Ultraljudsteknik kan också användas för att styra injektionsterapi. Optimal terapi-effekt förutsätter precis deponeering av läkemedel, med ultraljudets hjälp kan man förvissa sig om att nålläget är korrekt. Vid injektion ses substansens spridning i mjukdelarna i realtid, vilket ger ytterligare möjlighet att tidigt avbryta vid inkorrekt läge (Figur 5).

Harmoniska svängningar

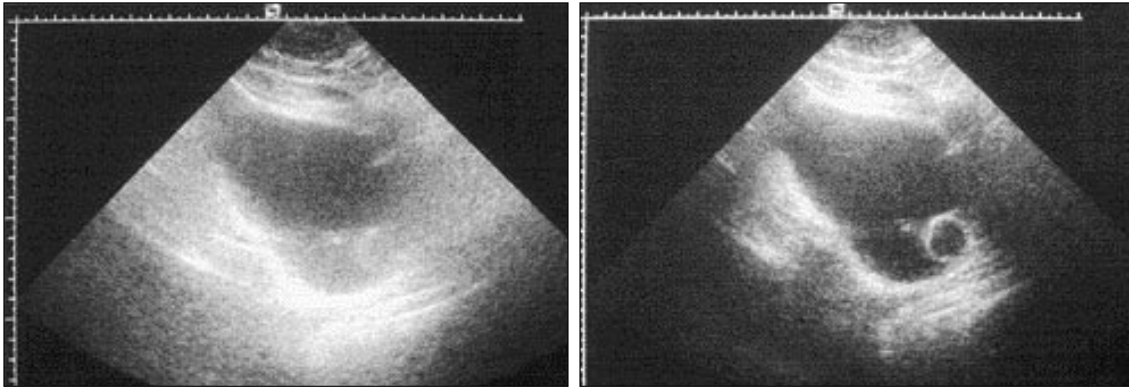
Diagnostiska ultraljudsgivare sänder ut en grundfrekvens som vanligen ligger mellan 3,5 och 5 MHz. Givaren fungerar även som mottagare av det eko som är resultatet av interaktionen mellan utsänd ljudpuls och det medium i vilket det sänds in. Grovt sett kan sägas att detta retureko har samma frekvens som det utsända. Ju längre väg ljudpulsens färdas desto svagare blir »skärpan» i returekot ur vilket ultraljudsbilden skapas.

Bilden störs dessutom av brus från omkringliggande vävnad, som blir träffad av icke fokuserade ljudpulser. För att motverka detta kan man bygga upp bilden av den harmoniska svängning till grundfrekvensen som uppstår i det ögonblick en struktur träffas av en ljudpuls. Denna nya harmoniska svängning är en multipel till grundfrekvensen (4 MHz grundfrekvens ger upphov till harmoniska svängningar på 8, 16 etc MHz). Fördelen att bygga bilden av dessa svagare frekvenser ligger i att de bara behöver gå halva sträckan jämfört med grundpulsen, och följaktligen är mycket »skarpare» (Figur 6).

Eftersom de flesta ultraljudskontrastmedel är sanna blodpools-medel ger dessa vid kärlundersökning med doppler en selektiv förstärkning av ekot från blodet [2]. Kärilväggens och omgivande vävnads dopplerartefakter kan då filtreras bort. Sig-



Figur 5. Tenosynovit i böjsenan till tummen, med vätska kring själva senan (X).



Figur 6. Till vänster patient med misstänkt expansiv process i lilla bäckenet. Patienten var så pass kraftig att hon ej fick plats i en gynstol. Vanlig transabdominell undersökning genom blåsan var svårtolkad. Bilden till höger visar transabdominell undersökning med så kallad »harmonic imaging» och åskådliggör tydligt intravesikal kateterballong. Uterus bakom blåsan kan bedömas som normal.

nalbehandlingen kan även utnyttja tekniker som liknar magnetisk resonanstomografi, där man använder sig av ljudpulser som är varandras spegelbilder. Vanliga ekon släcks då ut

tomografin fanns, hos många radiologer, en skeptisk inställning till kontrastmedlens eventuella positiva effekter för diagnostiken. Idag är det otänkbart att bedriva diagnostik utan dem. När nu ultraljudskontrastmedel börja komma på marknaden märks samma skepsis. Adderar dessa verkligen signifikant information?

Bevisen att så är fallet hopar sig [3–5]. Det finns dock ett inbyggt motstånd mot kontrastanvändning som är svårpenetrerat. Administrering av kontrastmedel gör ultraljudsmetoden till en invasiv undersökning. Dessutom kommer undersökningen att ta minst dubbelt så lång tid som tidigare. Ultraljudsteknik upplevs inte längre som den snabba, lätta, billiga och icke-invasiva teknik vi vant oss vid. Den kan nog ändå motiveras av att andra dyrare och mer invasiva undersökningar kan undvikas, genom att den diagnostiska säkerheten hos den primära ultraljudsundersökningen ökar. Ju fler frågeställningar som kan besvaras vid den primära undersökningen desto bättre.

En av de tidiga applikationerna för ultraljud med kontrastmedel var hysterosalpingografi, som idag till stor del ersatt andra mer invasiva ingrepp. Alla kroppskaviteter är alltså tillgängliga för kontrastmedel. Till och med vatten kan användas som kontrastmedel och fungerar som »fönster» mot

bakomliggande strukturer. Vi själva använder ultraljud med kontrastmedel i cirka 5 procent av fallen. Störst användning av tekniken har vi för närvarande vid undersökning av misstänkta kärlkomplikationer på transplanterade njurar.

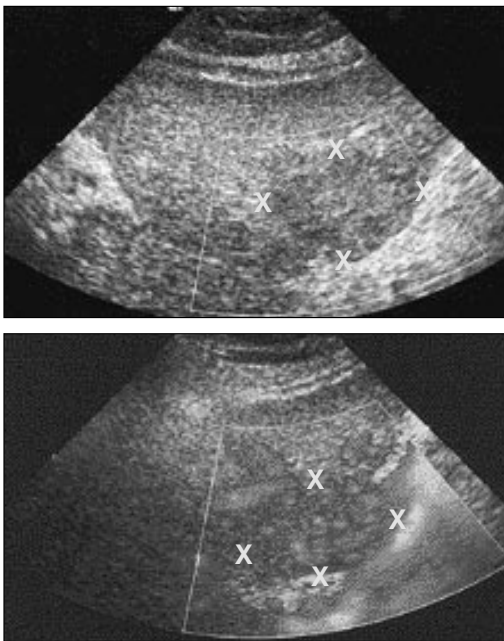
Industrins förhoppning om att det skall växa fram en marknad för kontrastmedel vid ultraljudsteknik är stor. Minst ett tiotal kontrastmedel är under utveckling. Ett är, sedan ett par år, godkänt för kliniskt bruk i Sverige, och minst ett till blir sannolikt godkänt för kliniskt bruk under 1999.

Tre uppenbara fördelar föreligger med den vanligaste typen av ultraljudskontrastmedel, som består av mikrobubblor. En är förstärkning av dopplersignalen hos blod med låg hastighet eller volym. En annan är ytterligare förstärkning av signalen hos kärl vars lokalisering gör att vanlig dopplerregistrering är försvårad (exempelvis transkranieell doppler). En tredje är förstärkning av skillnaderna i kontrast mellan frisk och sjuk vävnad (Figur 7).

Framtida utvecklingsmöjligheter för ultraljudskontrastmedel är att koppla läkemedel till kontrastmedelsbubblorna. En hög ultraljudsenergi kan slå sönder bubblorna och läkemedlet/cytostatikan kan således frisättas lokalt i högre koncentrationer än vad som annars hade varit möjligt.

Kontrastmedel som söker sig till specifika organ eller sjukdomsprocesser är under utveckling. Exempelvis sådana som elimineras av det retikuloendoteliala systemet. Det möjliggör signalförstärkning av normal lever men ej av tumörer, som saknar dessa celler [6]. Andra medel har visat sig fästa sig på tromber, vilket inte bara är av diagnostisk betydelse utan öppnar möjligheter även för specifik behandling, med lokal läkemedelsfrisättning.

Ett ytterligare potentiellt användningsområde är att mäta blodtrycket lo-



Figur 7. På bilden överst ses metastas i levern av karcinoid (X). Före ultraljudsundersökning med kontrast ses endast enstaka kärl i tumören. Med kontrast, undre bilden, sker en kraftig kontrastuppladdning i tumören och leverns blodkärl, men ej i leverparenkymet. Genom att kvantifiera denna uppladdning finns en möjlighet att värdera behandlingseffekt.

medan kontrastmedlets mikrobubblor, som inte reagerar linjärt, ger ett eko.

Kontrastmedel inom ultraljuddiagnostiken

Tidigt i utvecklingen inom datortomografin och den magnetiska resonans-

ANNONS

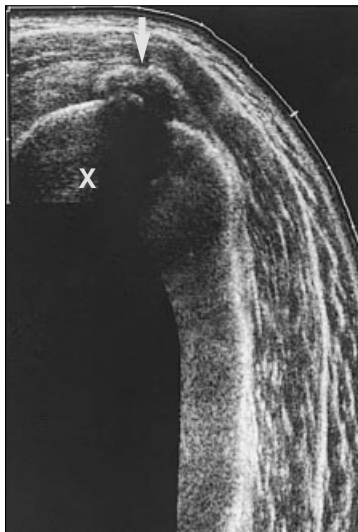
kalt. Eftersom kontrastmedelsbubblornas storlek är proportionell mot det omgivande trycket kan detta således bestämmas.

Bilder i tre dimensioner

Stort intresse har knutits till utvecklingen av tredimensionellt ultraljud. I praktiken är denna teknik idag av mycket begränsat värde. En indikation är att avbilda foster in utero. Fosteransiktet kan spegla olika slag av abberationer, och att framställa fosteransiktet är ibland svårt med sedvanlig teknik [7]. Slingriga strukturer som kärl kan lättare följas med tredimensionell teknik. Interventionella ingrepp kan teoretiskt planeras på ett bättre och säkrare sätt om omgivande strukturer kan ses bättre. Att planera, placera och dokumentera tumörbehandling kan göras, liksom att bättre beräkna tumörvolym före och efter behandling [8]. En ytterligare applikation är att studera tumörers kärlanatom som kan ge information om malignitetsgrad [3].

Funktionell bildgivning, det vill säga bilder som är baserade på organets/processens funktion, förknippas vanligen med PET (positronemissionstomografi) och magnetisk resonanstomografi. Tekniker finns också för ultraljud, där bilder genereras utifrån hur kontrastuppladdning sker i respektive område. Exempelvis skulle tumörer som har en avvikande kärlförsörjning än omgivningen framstå i en annan färg, vilket i vissa fall skulle kunna underlätta detektering av metastaser som ibland inte avviker i ekomönster mot omgivningen [9].

Med bildgivning med EFOV, »extended field of view», (Figur 8) är vi bildmässigt tillbaka till ultraljudets begynnelse. Fördelarna är uppenbara i det



Figur 8. Patient med svåra axelsmärter. Axeln är avbildad så att man förutom mjukdelarna med rotatoriskuffen, under denna ser caput humeri (X) och proximala delen av humerusskaflet. I rotatoriskuffen ses en centimeterstor kalkutfällning (pil) som ger ekoskugga.

att anatomiska landmärken kan fås med på bilderna och våra kunder får bilder som ger en begriplig anatomisk orientering, vilket på sikt ökar acceptansen av ultraljudsteknik som diagnostisk teknik [8].

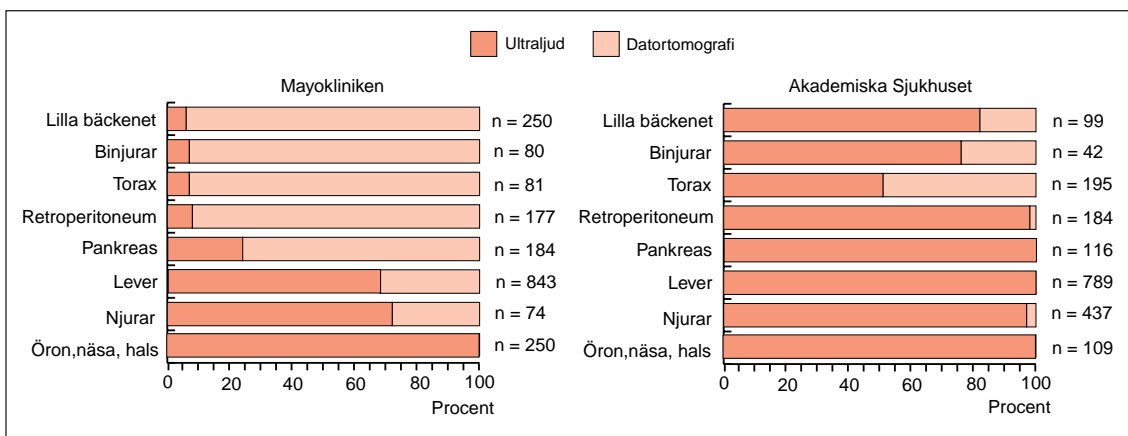
Om vanlig EFOV kan sägas vara utförd »på längden» så ger samma teknik utförd »på tvären» möjlighet till volym-skanning [8, 10]. Därmed kan vi få en tredimensionell teknik med realtidsrekonstruktion. Eftersom informationen är digital kan en skannad volym av patienten sparas och reskannas i framtiden (virtuellt ultraljud) eller på annan ort. Skickad över nätet kan alltså en av

ultraljudsteknikens hävdade begränsningar, undersökerberoendet i bildframställningen, delvis elimineras.

För att handha all digital bildinformation behöver även ultraljudsanvändare arbeta med arbetsstationer. Flera intressanta produkter finns idag. Dessa tillåter snabb tillgång till bilder från digitala bildarkiv för jämförelse av aktuell produktion med tidigare studier, även sådana utförda med andra modaliteter. Beräkningar och mätningvärden fås sekundsnabbt. Arbetsstationen kopplas till sjukhusets nätverk och svar kan skickas samma dag, inkluderande relevanta bilder/bildsekvenser. Standardiserade svars- och rapportblad kan skapas vilket underlättar, inte minst för forskningen.

Interventioner vägleda med ultraljud

Inom medicinsk forskning sker mycket av utvecklingen i USA. Slutsatser och riktlinjer för medicinskt handlande, som publiceras i internationella tidskrifter, färgas följaktligen starkt av det amerikanska synsättet [11]. För radiologins del, och ultraljudets i synnerhet, resulterar detta i en diskrepans mellan europeiskt och amerikanskt sätt att handha radiologiska utredningar och interventioner. I Europa har vi tidigt accepterat ultraljudets fördelar jämfört med datortomografin vid interventionella ingrepp. Skillnaderna blir slående vid en jämförelse av guidemetod vid biopsi (Figur 9). I Europa har vi som radiologer insett vikten av att själva kunna utföra ultraljudsundersökningen och tolka den rörliga bilden för att bättre utnyttja ultraljudsteknikens potential. I USA görs på många håll enbart stillbildsbedömningar av radiologen vid ultraljudsdiagnostik. Därmed får man inte den träning i praktiskt handhavan-



Figur 9. Val av guidemetod vid biopsi (ultraljud eller datortomografiundersökning) på Mayokliniken i Rochester, USA, till vänster, respektive Akademiska sjukhuset i Uppsala, till höger, från olika anatomiska områden. Sammanställning från 1788 biopsier vid Mayokliniken respektive 1971 biopsier vid Akademiska sjukhuset.

de som är en förutsättning för framgångsrik intervention. På senare år har bland annat kostnadsskäl påskyndat övergången till ultraljudsvägleda interventioner även i USA [11].

Förbättrad design av transducern har möjliggjort utvecklingen av intraoperativa, laparoskopiska och endoskopiska givare. Förbättrad stadieindelning av tumörer med dessa metoder har blivit rutin. Guidning av biopsi och ablation av tumörer blir allt vanligare. Intraoperativt ultraljud, IOUS, är den mest känsliga metoden för att detektera lever-tumörer. IOUS hittar i storleksordningen 22 procent fler tumörer än någon annan noninvasiv preoperativ teknik.

Vi radiologer har möjligheten att delta i denna snabba utveckling. Vi måste då samarbeta med klinikerna och dela med oss av vår kunskap inom bild-diagnostik för att metodens fulla potential skall komma patienten till godo. Exempelvis kan kombinerade ingrepp göras, med resektion av en tumörens leverlob följt av ultraljudvägledad radiofrekvensablation av metastaser i den andra leverloben för att minska tumörlast [12]. Man kan också med en laparoskopisk teknik klämma av leverkärnen temporärt för att minska blodets kylande effekt under perkutan tumörbränning. Nekrosarean som åstadkommes kan därmed ökas och större tumörer behandlas.

Den nya tekniken ställer höga krav på träning

Det är lätt förledas tro att med de allt snabbare maskinerna, som ger allt bättre upplösning och känsligare doppler, blir diagnostiken i motsvarande grad enklare. Det är i själva verket tvärtom. Lika lite som det finns självspelade golfklubbor finns det någon magisk knapp som vid nedpressning ger diagnosen på bild. Det är bara genom långvarig och daglig träning som resultaten kommer. Denna sanning gäller i golf såväl som inom diagnostiken. Vi får alltså inte glömma bort att den snabba teknikutvecklingen ställer än högre krav på utbildning och träning för att man optimalt ska kunna utnyttja de nya landvinningarna. Lika frustrerande som att inte ha tillgång till de nya teknikerna är att ha det, men inte kunna utnyttja dem.

Referenser

1. McGonacle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998; 352: 1137-40.
2. Burns PN, Powers JE, Hope-Simpson D, Uhlendorf V, Fritsch T. Power Doppler imaging combined with contrast-enhancing harmonic Doppler: new method for small-vessel imaging [abstract]. *Radiology* 1994; 193: 366.
3. Cosgrove D. Ultrasound contrast enhance-

- ment of tumours. *Clin Radiol* 1996; 51 suppl: 44-9.
4. Needleman L, Forsberg F. Contrast agents in ultrasound. *Ultrasound Q* 1996; 13: 121-38.
 5. Blomley M, Albrecht T, Cosgrove DO, Jayaram V, Butler-Barnes J, Eckersley R. Stimulated acoustic emission in liver parenchyma with Levovist. *Lancet* 1997; 351: 568.
 6. Forsberg F, Goldberg BB, Liu JB, Mertom DA, Rawool NM, Shi WT. Tissue specific US contrast agent for evaluation of hepatic and splenic parenchyma. *Radiology* 1999; 210: 125-32.
 7. Pretorius DH, Nelson TR. Fetal face visualization using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 349-56.
 8. Nelson TR, Pretorius DH. Interactive acquisition, analysis and visualization of sonographic volume data. *International Journal of Imaging Systems and Technology* 1997; 8: 26-37.
 9. Eckersley RJ, Cosgrove DO, Blomley MJ, Hashimoto H. Functional imaging of tissue response to bolus injection of ultrasound contrast agent. Sendai (Japan): IEEE Ultrasonics Symposium 1998: 1-4.
 10. Meyer CR, Boes JL, Kim B, Bland PH. Demonstration of accuracy and clinical versatility of mutual information for automatic multimodality image fusion using affine and thin plate spline warped geometric deformations. *Medical Image Analysis* 1997; 1: 195-206.
 11. Dodd GD III, Esola CC, Memel DS, Ghiatas AA, Chintapalli KN, Paulson EK et al. Sonography: undiscovered jewel of interventional radiology. *Radiographics* 1996; 16: 1271-88.
 12. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* 1997; 205: 367-73.

Summary

At the threshold of functional ultrasonography

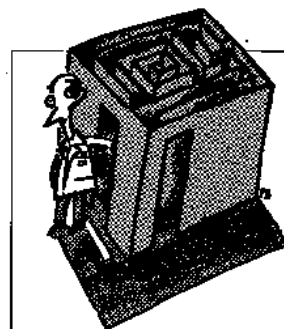
Anders Elvin, P G Lindgren

Läkartidningen 1999; 96: 4412-7.

Ultrasound diagnosis is the globally predominant single radiological modality in terms of its utilisation rate. Its relative simplicity in use, and its speed, reliability, low cost, and lack of risk, are all factors associated with its increasingly widespread use. The possibility of monitoring processes in real time opens up new approaches to ultrasound-assisted tumour treatment, biopsy, and blood flow and perfusion studies. The development of an ultrasound-specific contrast medium removed the last obstacle to functional ultrasonography and its use in the evaluation of tumour treatment.

Correspondence: Associate Professor Anders Elvin, Dept of Radiology, Uppsala University, Akademiska sjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.



**enligt
min
erfarenhet**

Läkartidningens serie 1990-1992 i särtryck

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Pris 55 kr. Vid 11-50 ex 50 kr, vid högre upplagor 47 kr/ex.

Beställ här:

..... exemplar av

Enligt min erfarenhet

Namn

Adress.....

Sändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet med »Enligt min erfarenhet»

Beställning per fax:
08-20 76 19