



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«Προηγμένα Συστήματα και Μέθοδοι στη Βιοϊατρική  
Τεχνολογία»

**ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ  
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΥΠΕΡΗΧΩΝ  
ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ**

**ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**

Αριθμός μητρώου: 2103

Επιβλέπων καθηγητής: Ευστράτιος Δαβίδ

Αθήνα 20/09/2024

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ο Επιβλέπων Καθηγητής

Ευστράτιος Δαυίδ  
Επίκουρος Καθηγητής ΠαΔΑ

Σκουρολιάκου Αικατερίνη  
Καθηγήτρια ΠαΔΑ

Λιαπαρίνος Παναγιώτης  
Αναπληρωτής Καθηγητής ΠαΔΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

**ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

Ο υπογράφων Βασιλείου Νικόλαος του Γεωργίου, με αριθμό μητρώου 2103 φοιτητής του ΠΜΣ του Τμήματος Μηχανικών Βιοϊατρικής της Σχολής Μηχανικών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του διπλώματός μου».

Ημερομηνία

20/9/2024

Ο Δηλών



Νικόλαος Βασιλείου

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με το πέρας της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνησή της.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου, κύριο Ευστράτιο Δαυίδ, για την επιστημονική καθοδήγηση, την υπομονή και το αμείωτο ενδιαφέρον του. Η εμπιστοσύνη του στο πρόσωπό μου με την ανάθεση του συγκεκριμένου θέματος με γέμισε ευθύνη, αλλά και διάθεση για αυτή την μελέτη.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο υπέρηχος αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά εργαλεία στη σύγχρονη ιατρική για παρακολούθηση ασθενειών και για διαγνωστικούς σκοπούς. Η προσφορά της διαγνωστικής ακτινολογίας στην παροχή υπηρεσιών υγείας συνεχώς διευρύνεται, με πολύ θετικά αποτελέσματα στην απεικόνιση του ανθρώπινου σώματος.

Ο υπέρηχος δεν απαιτεί την χρήση εργαλείων στο σώμα, καθιστώντας τον μια ανώδυνη, αναίμακτη κι ασφαλή μέθοδο εξέτασης και διάγνωσης. Παρέχει ζωντανές εικόνες των εσωτερικών οργάνων και δομών του σώματος. Η υπερηχοτομογραφία χρησιμοποιείται ευρέως στη γυναικολογία για πρόληψη και διάγνωση γυναικολογικών παθήσεων καθώς και για την μελέτη και εποπτεία των κήσεων. Μια επιπλέον χρήση του υπερήχου είναι το ηχοκαρδιογράφημα όπου εξετάζουμε την σωστή καρδιακή λειτουργία καθώς και το υπερηχογράφημα Doppler για την εξέταση ροής του αίματος στα αγγεία. Τέλος, ένα πολύ βασικό πλεονέκτημα της υπερηχοτομογραφίας είναι το χαμηλό κόστος διάγνωσης και η επαναληψιμότητα καθώς είναι ακίνδυνη για το ανθρώπινο σώμα.

Η εξέλιξη όμως του διαγνωστικού υπερήχου δεν σταματά στα προηγούμενα. Ο υπέρηχος χρησιμοποιείται και για την εξέταση του ανθρώπινου εγκεφάλου κάνοντας χρήση υψίσυχων υπερηχητικών κυμάτων. Είναι μια μη επεμβατική κι ανώδυνη διαδικασία που χρησιμοποιείται για διάγνωση και παρακολούθηση της ανάπτυξης και της εξέλιξης του εγκεφάλου στα βρέφη κ.ά. Το πιο σημαντικό όμως σε όλη αυτή την εξέλιξη είναι ότι πλέον ο υπέρηχος μπορεί να λειτουργήσει όχι μόνο διαγνωστικά, αλλά και θεραπευτικά.

Στις μέρες μας η υπερηχοτομογραφία χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο για πρόληψη, διάγνωση αλλά και θεραπεία. Συνολικά ο υπέρηχος αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της σύγχρονης ιατρικής λόγω της ακρίβειας, της ασφάλειας, της ευελιξίας του και το κυριότερο της δυνατότητας θεραπείας μη επεμβατικά.

## ABSTRACT

Ultrasound is one of the most important tools in modern medicine for disease monitoring and diagnostic purposes. The offer of diagnostic radiology in the provision of health services is constantly expanding, with very positive results in the imaging of the human body.

Ultrasound does not require the use of surgical instruments on the body, making it painless, bloodless and safe as a method of examination and diagnosis. It provides vivid images of the body's internal organs and structures. Ultrasonography is widely used in gynecology for the prevention and diagnosis of gynecological diseases as well as for the study and supervision of pregnancies. An additional use of ultrasound is the echocardiogram where we examine the correct heart function as well as the Doppler ultrasound to examine blood flow in the vessels. Finally, a very basic advantage of ultrasound is the low cost of diagnosis as well as the repeatability as it is harmless to the human body.

However, the development of diagnostic ultrasound does not stop at what was referred before. Ultrasound is also used to examine the human brain using high frequency ultrasonic waves. It is a non-invasive and painless procedure used to diagnose and monitor the growth and development of the brain in infants, etc. But the most important thing in all this development is that ultrasound can now work not only diagnostically, but also therapeutically.

Nowadays, ultrasound imaging is used more and more for prevention, diagnosis and treatment. Overall, ultrasound is an integral part of modern medicine due to its accuracy, safety, flexibility and, most importantly, the possibility of non-invasive treatment.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	9
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
1.1. Ιστορική αναδρομή.....	10
1.2.Η έννοια του κύματος.....	12
1.3. Τα είδη κυμάτων και τα χαρακτηριστικά τους .....	13
1.4. Ηχητικό κύμα .....	15
1.5. Ένταση ηχητικών κυμάτων.....	16
1.6. Χαρακτηριστικά υπερήχων και διάδοση .....	17
1.7. Πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο .....	17
2.ΑΝΑΛΥΣΗ ΥΠΕΡΗΧΩΝ .....	19
2.1. Μεταλλάκτες (Transducers) ενός στοιχείου .....	19
2.2.. Υπερηχητικός Παλμός .....	20
2.3. Γεωμετρία της δέσμης υπερήχων .....	22
2.4. Αλληλεπίδραση υπερήχων και βιολογικών ιστών .....	23
2.5. Μέθοδοι απεικόνισης.....	25
3. ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ.....	28
3.1.Γενικά για την υπερηχοτομογραφία.....	28

3.2. Εφαρμογές της υπερηχοτομογραφίας .....	28
3.3. Κατασκευή κεφαλών υπερήχων .....	30
3.4. Τρόποι σάρωσης κεφαλών.....	31
3.5. Τύποι κεφαλών υπερήχων.....	34
4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΥΠΕΡΗΧΟΙ .....	43
4.1. Το «καλά κρυμμένο μυστικό» της ιατρικής .....	43
4.2.Τεχνικές και μηχανισμοί δράσης .....	44
4.3. Εφαρμογές στον εγκέφαλο .....	46
5.ΑΙΜΑΤΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ ΚΑΙ ΕΣΤΙΑΣΜΕΝΟΣ ΥΠΕΡΗΧΟΣ	52
5.1. Αιματοεγκεφαλικός φραγμός .....	48
5.2. Δομή και λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.....	49
5.3.Εστιασμένος υπέρηχος και χρήση μικροφουσαλίδων.....	50
5.4. Παράδοση φαρμάκων σε νευρο – εκφυλιστικές ασθένειες .....	52
5.5. Μέθοδος και αποτελεσματικότητα .....	53
5.6. Ασφάλεια και αναστρεψιμότητα της διάνοιξης του BBB .....	54
5.7. Κύρια ευρήματα της έρευνας.....	55
5.8. Συμπεράσματα .....	56
6.ΤΕΛΕΥΤΑΙΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ .....	57
6.1. Ο εστιασμένος υπέρηχος στο σήμερα.....	57



## ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

6.2. Λειτουργία εστιασμένου υπερήχου και προετοιμασία ασθενούς με τρέμουλο .....	57
6.3. Αποτελεσματικότητα και παρενέργειες .....	59
6.4. Εστιασμένος υπέρηχος και κατάθλιψη .....	60
6.5.Εστιασμένος υπέρηχος - Αλτσχάιμερ και Πάρκινσον .....	60
6.6. Η λιγότερο παρεμβατική μέθοδος.....	62
6.7. Μειονεκτήματα .....	63
ΕΠΙΛΟΓΟΣ .....	64
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	65
ΠΗΓΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ.....	66

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

US	Ultrasonography
D (2, 3, 4)	Dimension
PZT	leadzirconatetitanate
MRI	Magnetic Resonance Imaging
CT	Computerized Tomography
FUS	Focused UltraSound
CFD	Color Flow Doppler
CDI	Color Doppler Imaging
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound
BBB	Blood–Brain Barrier
CNS	Central Nervous System
EEG	Electroencephalogram
FDA	Foodand Drug Administration
BDNF	Brain–derived neurotrophic factor
IP	Intraperitoneal
TEE	Transesophageal echocardiography

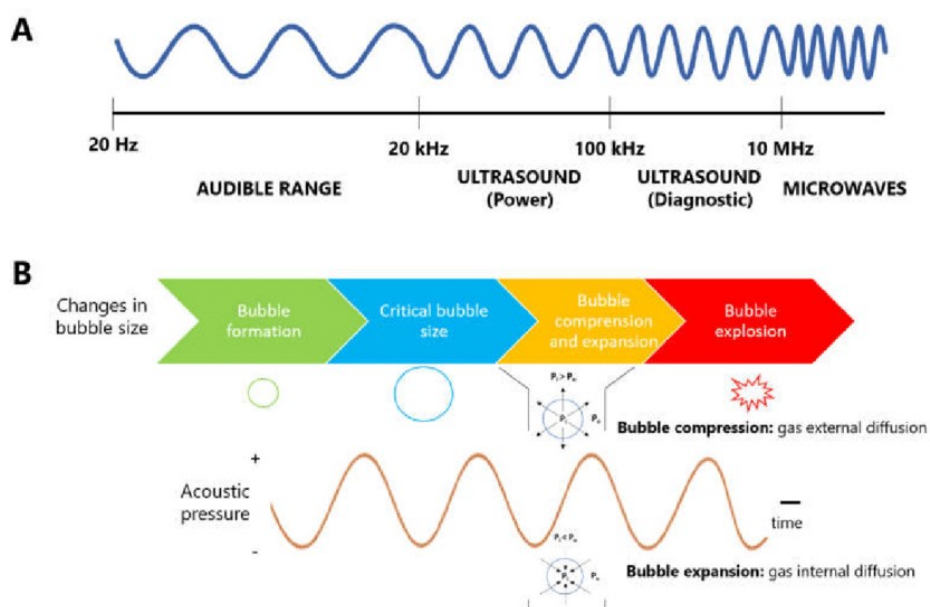
## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

### 1.1. Ιστορική αναδρομή

Το υπερηχογράφημα (ultrasonography, US) είναι μια από τις πιο διαδομένες μεθόδους πρόληψης και διάγνωσης και χρησιμοποιείται από πλήθος ιατρικών ειδικοτήτων. Η ιστορία των υπερήχων στην ιατρική αρχίζει στα μέσα του 20<sup>ού</sup> αιώνα και έχει εξελιχθεί σε μια από τις σημαντικότερες διαγνωστικές τεχνικές.

Ο υπέρηχος, όπως το λέει και η ίδια η λέξη είναι <<πάνω>> από το όριο των ακουστικών συχνοτήτων που μπορεί να αντιληφθεί ο άνθρωπος. Το όριο αυτό ποικίλει από άτομο σε άτομο και κυμαίνεται από τα 20 Hz ως τα 20 kHz (20·10<sup>3</sup>Hz) περίπου. Οι φυσικές ιδιότητες του υπέρηχου δεν διαφέρουν από αυτές του κανονικού (ακουστού) ήχου, ωστόσο οι άνθρωποι δεν μπορούν να τον αντιληφθούν (**Εικόνα 1.1**).

Από το παρελθόν έως τις μέρες μας χρησιμοποιούμε τις ιδιότητες του ήχου για έλεγχο των υλικών. Ως μη καταστροφικό έλεγχο θεωρούμε την μελέτη κι αξιολόγηση ενός αντικειμένου ή ζωντανού οργανισμού με τεχνολογίες που δεν επηρεάζουν τη λειτουργικότητά του. Κύριο μέλημα αυτού του τύπου ελέγχου είναι η εύρεση σφαλμάτων στο εσωτερικό των υλικών, ιστών κτλ που δεν εντοπίζονται δια του οφθαλμού.



Εικόνα 1.1. Φάσμα του ήχου[A].

Η αρχή έγινε το 1916 από τον Γάλλο φυσικό Paul Langevin (1872 – 1946), ο οποίος έκανε χρήση του πιεζοηλεκτρικού φαινομένου (ανακάλυψη των Pierre και Jacques Currie το 1880), ώστε να λύσει το πρόβλημα της παραγωγής κι ανίχνευσης των υπερήχων. Στόχος του για τη μελέτη αυτή ήταν ο εντοπισμός υποβρυχίων μέσω του ήχου (τεχνολογία του σόναρ).

Οι πρώτες ιατρικές εφαρμογές των υπερήχων εμφανίστηκαν, με την προσπάθεια της απεικόνισης όγκων του εγκεφάλου από τον Karl Dussik, Αυστριακό νευρολόγο. Στις αρχές της δεκαετίας του 1950, ο Δρ. John Wild (Εικόνα 1.2.) και ο Δρ. John Reid στις ΗΠΑ χρησιμοποίησαν υπερήχους για την απεικόνιση όγκων του μαστού και την διάγνωση παθήσεων των εσωτερικών οργάνων.



**Εικόνα 1.2.** Δρ. Wild (δεξιά) σε πρώιμα χρόνια (The New York Times) [B].

Την επόμενη δεκαετία (1950 – 1960) στη Σκωτία ο Δρ. Ian Donald και ο μηχανικός Tom Brown ανέπτυξαν την πρώτη εμπορική συσκευή υπερήχων για την απεικόνιση εμβρύου, με την τεχνική της ακουστικής απεικόνισης (B-mode). Στην επόμενη δεκαετία, η τεχνολογία των υπερήχων εξελίχθηκε με την εισαγωγή της δυναμικής απεικόνισης (real-time imaging), επιτρέποντας με αυτόν τον τρόπο την ζωντανή παρακολούθηση των εσωτερικών οργάνων. Με την παράλληλη εξέλιξη στον τομέα των υπολογιστών, η εικόνα βελτιώθηκε και η επεξεργασία δεδομένων έγινε ταχύτερη.

Στα επόμενα χρόνια η εισαγωγή του Doppler υπερήχου επέτρεψε τη μελέτη της ροής του αίματος και τη διάγνωση καρδιαγγειακών

παθήσεων. Έκτοτε έχουν γίνει πολλές μελέτες, ακόμη περισσότερες βελτιώσεις κι έπεται συνέχεια σε ό, τι αφορά την κατασκευή συσκευών παραγωγής υπερήχων. Μία από αυτές είναι η ανάπτυξη των τρισδιάστατων (3D) και τετραδιάστατων (4D) υπερήχων, επιτρέποντας ακόμη πιο λεπτομερείς εικόνες σε πραγματικό χρόνο.

Οι υπέρηχοι έχουν μετατραπεί σε απαραίτητο εργαλείο κατά τη διάγνωση και παρακολούθηση πολλών ιατρικών καταστάσεων. Επίσης, έχει διευρυνθεί και το πεδίο της χρήσης τους. Οι υπέρηχοι βρίσκουν πρακτική εφαρμογή στη μη καταστροφική μελέτη της δομής των υλικών, στις υποβρύχιες τηλεπικοινωνίες, σε πολλούς κλάδους της βιολογίας και κατά κόρον στην σύγχρονη ιατρική.

## **1.2. Η έννοια του κύματος**

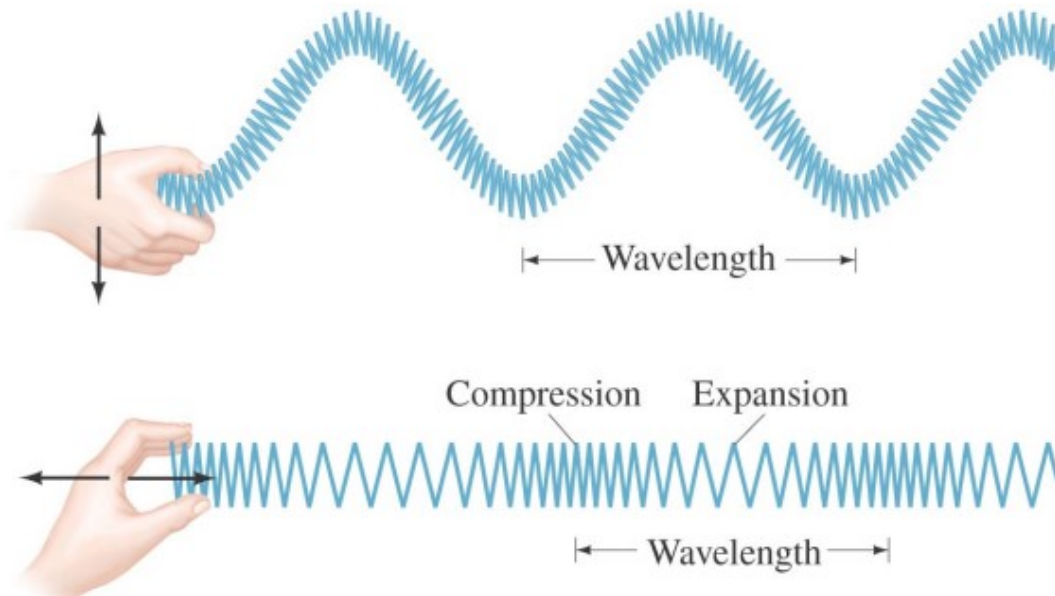
Ως κύμα ορίζεται η διάδοση μιας διαταραχής σε ένα ελαστικό μέσο που μεταφέρει ενέργεια κι ορμή κι όχι ύλη με συγκεκριμένη ταχύτητα. Ως ελαστικό μέσο χαρακτηρίζεται κάθε υλικό μέσο στο οποίο τα σωματίδια είναι συνδεδεμένα μεταξύ τους μέσω ελαστικών δυνάμεων, ιδιότητα που επιτρέπει την διάδοση του κύματος.

Χρησιμοποιώντας λοιπόν μια εξωτερική περιοδική δύναμη σε ένα σωματίδιο, το θέτουμε σε εξαναγκασμένη ταλάντωση. Η ενέργεια αυτή διαδίδεται σε όλες τις κατευθύνσεις του υλικού καθώς το ταλαντευόμενο σωματίδιο επηρεάζει τα γειτονικά του σωματίδια και τα θέτει και αυτά σε εξαναγκασμένη ταλάντωση. Η ταχύτητα διάδοσης του κύματος είναι διαφορετική σε κάθε υλικό.

## **1.3. Τα είδη κυμάτων και τα χαρακτηριστικά τους**

Τα κύματα χωρίζονται σε δύο κατηγορίες αναλόγως την διεύθυνση διάδοσης: τα εγκάρσια (transverse) και τα διαμήκη (longitudinal) (**Εικόνα 1.3.**). Ως εγκάρσια χαρακτηρίζουμε τον τύπο των κυμάτων όπου η διεύθυνση κατά την οποία ταλαντώνονται τα σωματίδια είναι κάθετη ως προς την διεύθυνση διάδοσης του κύματος. Τα κύματα αυτού του τύπου

διαδίδονται μόνο στα στερεά. Ως διάμηκες κύμα χαρακτηρίζουμε τον τύπο των κυμάτων όπου η διεύθυνση ταλάντωσης των σωματιδίων είναι παράλληλη στην διεύθυνση διάδοσης του κύματος. Τα κύματα αυτά διαδίδονται σε στερεά, υγρά και αέρια. Παράδειγμα διαμήκους κύματος είναι το ηχητικό κύμα [1, 2].



Εικόνα 1.3. Είδη κυμάτων [C].

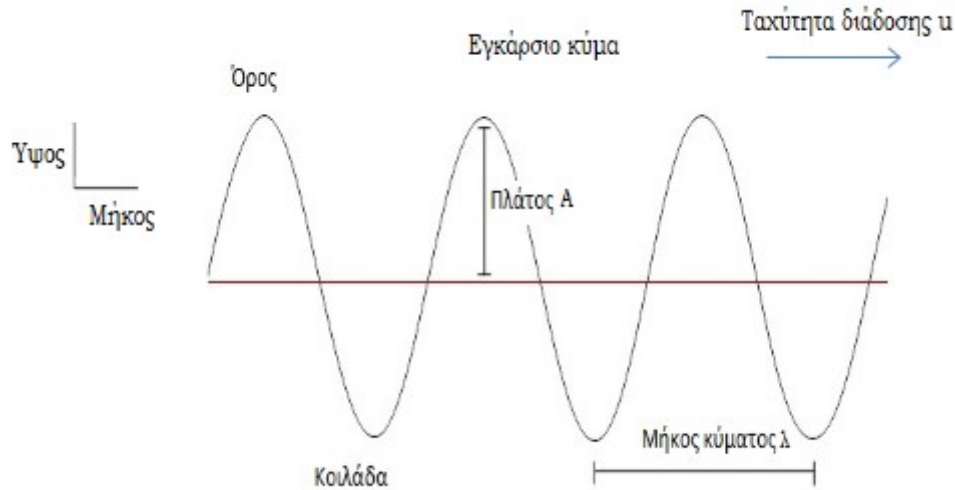
Χαρακτηριστικά των κυμάτων:

1. *Περίοδος (T-time period)*. Ως περίοδος ορίζεται ο χρόνος ώστε ένα σωματίδιο να εκτελέσει μια πλήρη ταλάντωση. Μονάδα μέτρησης είναι το 1 δευτερόλεπτο (sec.).
2. *Συχνότητα (f-frequency)*. Με τον όρο συχνότητα ορίζεται το πλήθος των κορυφών (N) (για εγκάρσιο κύμα) ή πυκνωμάτων (για διάμηκες κύμα) ως προς τον χρόνο διάδοσης μονάδα μέτρησης του είναι το 1Hz.

$$f = \frac{N}{\Delta t} \quad (1)$$

Επιπλέον,

$$f = \frac{1}{T} \quad (2)$$



**Εικόνα 1.4.** Μήκος κύματος σε εγκάρσιο κύμα [D].

3. *Μήκος κύματος ( $\lambda$ -wavelength)*. Ως μήκος κύματος ονομάζεται η απόσταση μεταξύ δύο διαδοχικών κορυφών ή κοιλάδων ενός κύματος (**Εικόνα 1.4.**) εάν πρόκειται για εγκάρσιο και αντιστοίχως η απόσταση μεταξύ δυο διαδοχικών πυκνωμάτων ή αραιωμάτων αν πρόκειται για διάμηκες κύμα.

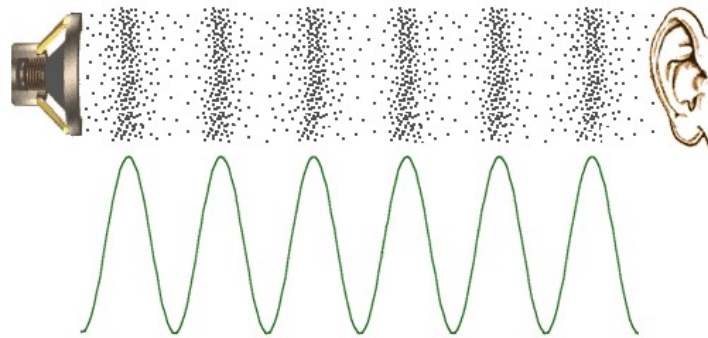
4. *Πλάτος ( $A$  - amplitude)*. Ως πλάτος κύματος ονομάζεται η μέγιστη μετατόπιση ενός σημείου, από το σημείο ισορροπίας του κατά τη διέλευση ενός κύματος είτε στον κάθετο άξονα για εγκάρσια , είτε στον οριζόντιο άξονα για διαμήκη κύματα.

5. Η *ταχύτητα διάδοσης ( $c$  ή  $v$  - velocity)* του κύματος σε ένα μέσο ισούται με το γινόμενο της συχνότητάς του επί το μήκος κύματος [1, 2].

$$c = \lambda \cdot f \quad (\text{Θεμελιώδης Εξίσωση Κυματικής})$$

## 1.4. Ηχητικό κύμα

Ένα ηχητικό κύμα παράγεται από σώμα που ταλαντώνεται. Για την μετάδοση του απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ύπαρξη στερεού ,υγρού ή αέριου μέσου. Κατά την μετάδοση του δημιουργούνται περιοχές συμπίεσης και περιοχές υποπίεσης στο υλικό μέσω του οποίου μεταδίδεται (**Εικόνα 1.5.**).



**Εικόνα 1.5.** Ηχητικό κύμα [Ε].

Συγκεκριμένα, ο υπέρηχος αποτελεί ηχητικό κύμα το οποίο βρίσκεται πάνω από το όριο του ακουστικού πεδίου του ανθρώπου, δηλαδή σε συχνότητα μεγαλύτερη από 20KHz .Για την διάδοση του απαιτείται η ύπαρξη μέσου (στερεού, υγρού ή αερίου) [1, 2]. Οι ενδεικτικές ταχύτητες μετάδοσης των υπερήχων σε διάφορα μέσα φαίνονται στον κάτωθι πίνακα. (Πίνακας 1.1.) [3].

Υλικό	Ταχύτητα (m/s)
Αέρας	331
Κηροζίνη	1324
Νερό	1493
Μαλακοί ιστοί	1540
Ήπαρ	1550
Αίμα	1570
Μυς	1585
Οστά	4080
Αλουμίνιο	6400

**Πίνακας 1.1.** [3]

## 1.5. Ένταση ηχητικών κυμάτων

Η μεταδιδόμενη ενέργεια ενός ηχητικού κύματος ορίζεται ως πίεση ανά μονάδα επιφάνειας και το μέγεθος της μετριέται σε ( $W/m^2$ ).

Η λογαριθμική κλίμακα ντεσιμπέλ (dB) χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της έντασης του ήχου υπερήχων (στάθμη ήχου) – δηλαδή, το πλάτος του κύματος που μετράται και είναι ανεξάρτητο από τη συχνότητα του

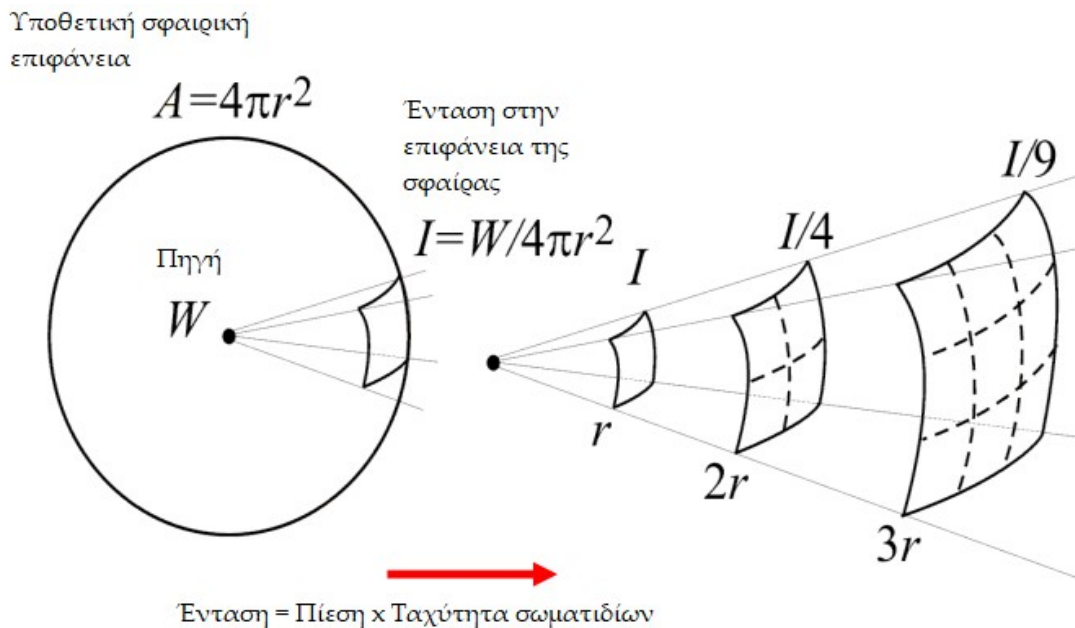


υπερήχου που χρησιμοποιείται. Έτσι για τη σύγκριση των υψών του σήματος με αυτόν τον τρόπο (ένταση ήχου) και ηχητική πίεση (ύψος σήματος) δύο ήχων φτάνουμε στις ακόλουθες σχέσεις

$$\Delta dB = 10 \cdot \log\left(\frac{I_2}{I_1}\right) \Delta dB = 20 \cdot \log\left(\frac{H_2}{H_1}\right)$$

$$\Delta dB = 20 \cdot \log\left(\frac{P_2}{P_1}\right)$$

$I \rightarrow$  Ένταση ήχου,  $P \rightarrow$  Πίεση ήχου,  $H \rightarrow$  Ύψος σήματος στην οθόνη (Εικόνα 1.6.) [4].



Εικόνα 1.6. Ένταση δέσμης υπερήχων [4].

Εφόσον η κλίμακα είναι λογαριθμική, αντιλαμβάνεται κανείς αμέσως ότι μια αύξηση 10 dB αντιστοιχεί σε δέκα φορές πιο έντονο ήχο. Οι πιο αδύναμοι ήχοι που μπορεί να αντιληφθεί το ανθρώπινο αυτί στα 1000 Hz έχουν ένταση της τάξης των 10-12 W/m<sup>2</sup>. Αυτός ο αριθμός αναφέρεται ως "κατώφλι ακοής". Οι πιο δυνατοί ήχοι που μπορούμε να ακούσουμε χωρίς πόνο είναι 1 W/m<sup>2</sup>.

## 1.6. Χαρακτηριστικά υπερήχων και διάδοση

Τα βασικά χαρακτηριστικά για να περιγράψουμε τους υπερήχους είναι τα χαρακτηριστικά που συναντάμε σε κάθε κύμα, δηλαδή, μήκος κύματος ( $\lambda$ ), περίοδος (T), συχνότητα (f), ταχύτητα διάδοσης (c) κι

επιπλέον η ισχύς (P) και η ένταση (I). Η ισχύς του υπερήχου (P) είναι το ποσό της ενέργειας ως προς το χρόνο που ρέει στην επιφάνεια διατομής. Ως ένταση (I) του υπερήχου ορίζουμε τη μέση τιμή της ενέργειας που ρέει ως προς την μοναδιαία επιφάνεια που διαπερνά ανά δευτερόλεπτο.

$$I = (p \times v)_t = \frac{1}{T} \int_0^T p v dt$$

όπου p η ακουστική πίεση και v η σωματιδιακή ταχύτητα του μέσου.

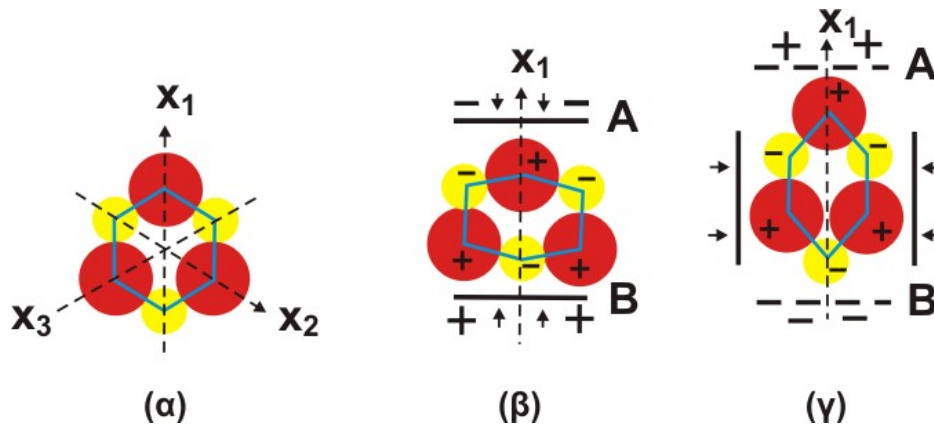
Η σχέση διάδοσης του υπερήχου βάσει των ελαστικών ιδιοτήτων και της πυκνότητας του μέσου δίνονται από τον παρακάτω τύπο:

$$c = \sqrt{\frac{E}{\rho}} \quad (m/s)$$

Όπου: E → μέτρο ελαστικότητας υλικού (N/m<sup>2</sup>), ρ → πυκνότητα υλικού (kg/m<sup>3</sup>).

## 1.7. Πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο

Το πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο είναι η ικανότητα ορισμένων υλικών να παράγουν ηλεκτρική φόρτιση ως αποτέλεσμα στην μηχανική πίεση [5]. Ανακαλύφθηκε το 1880 από τους αδελφούς Pierre και Jacques Curie όταν παρατήρησαν ότι η μηχανική παραμόρφωση ενός κρυστάλλου χαλαζία (Quartz) είχε σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση διαφοράς δυναμικού στα άκρα του. Οι Curie παρατήρησαν επιπλέον και το αντίστροφο φαινόμενο. Σύμφωνα με αυτό η εφαρμογή διαφοράς δυναμικού στα άκρα του κρυστάλλου προκαλεί τη μηχανική παραμόρφωση (συμπίεση ή αποσυμπίεση ανάλογα με την πολικότητα της επιβαλλόμενης διαφοράς δυναμικού).



**Εικόνα 1.7.** Κρύσταλλος χαλαζία (α. σε ισορροπία, β. πιεσμένο παράλληλα στον πολικό άξονα και γ. πιεσμένο κάθετα στον πολικό άξονα) [F].

Όταν ένα τέτοιο υλικό υποβάλλεται σε μηχανική πίεση, προκαλείται μετατόπιση των θετικών κι αρνητικών φορτίων μέσα στο υλικό, προκαλώντας έτσι μια ηλεκτρική διαφορά δυναμικού στις επιφάνειές του (**Εικόνα 1.7.**). Η δυνατότητα μετατροπής της μηχανικής ενέργειας σε ηλεκτρική και το αντίστροφο που παρέχεται από το πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο αποτελεί τη βάση για την παραγωγή και ανίχνευση υπερήχων σε ιατρικές εφαρμογές.

Τα υλικά που συνδέονται με αυτό το φαινόμενο ονομάζονται πιεζοηλεκτρικά υλικά και περιλαμβάνουν φυσικούς κρυστάλλους όπως ο χαλαζίας. Εκτός από τους φυσικούς κρυστάλλους υπάρχουν και τα κεραμικά υλικά όπως το PZT (Lead Zirconate Titanate) και πλαστικά πολυμερή (Polyvinylidene Difluoride).

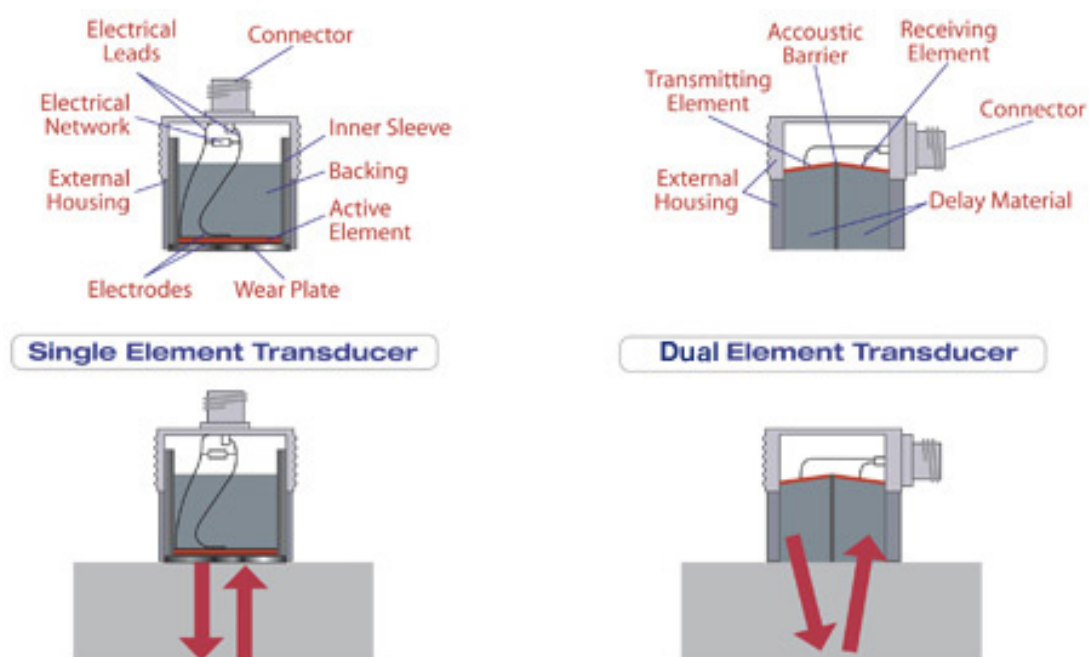
Το φαινόμενο έχει πάρα πολλές εφαρμογές και σε διαφορετικούς τομείς. Ένας από τους πιο βασικούς είναι στα ιατρικά όργανα που σχετίζονται με τους υπερήχους (για την παραγωγή και την ανίχνευσή τους) [3, 6].

## 2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΥΠΕΡΗΧΩΝ

### 2.1. Μεταλλάκτες (Transducers) ενός στοιχείου.

Στο πλαίσιο των ιατρικών υπερήχων, ο όρος transducer περιγράφει την διάταξη που χρησιμοποιείται για την παραγωγή και ανίχνευση υπερηχητικών παλμών και κυμάτων. Για την απόδοση του όρου στα ελληνικά προτιμήθηκε ο όρος «μεταλλάκτης» ή «μορφοτροπέας» ή «μετατροπέας» ή κοινώς κεφαλή υπερήχου (Εικόνα 2.1.).

Ο μεταλλάκτης θεωρείται ένα από τα πιο σημαντικά τμήματα ενός διαγνωστικού συστήματος υπερήχων, γιατί έχει καθοριστική επίδραση στην ποιότητα της συλλεγόμενης πληροφορίας.



Εικόνα 2.1. Διάφορα είδη μεταλλάκτη (μορφοτροπέα) υπερήχων [Α].

Τα τμήματα ενός τυπικού μεταλλάκτη είναι τα εξής:

- α) Ένα πιεζοηλεκτρικό στοιχείο, που συνήθως έχει σχήμα δίσκου.
- β) Ένα προσαρμοστικό υλικό, το οποίο απαιτείται για τη μεγιστοποίηση της ενέργειας που μεταδίδεται από τον κρύσταλλο στους υπό εξέταση βιολογικούς ιστούς.

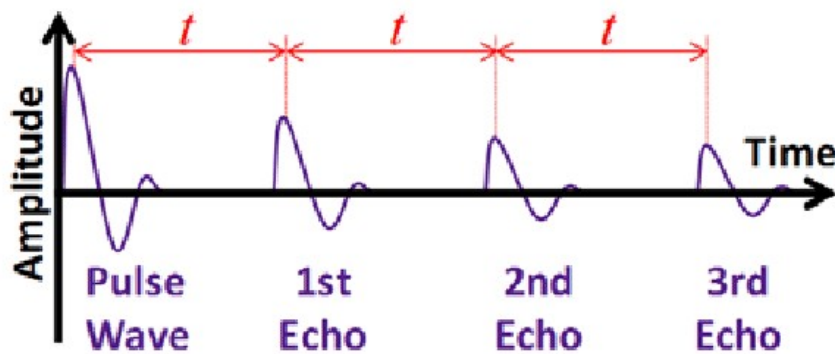
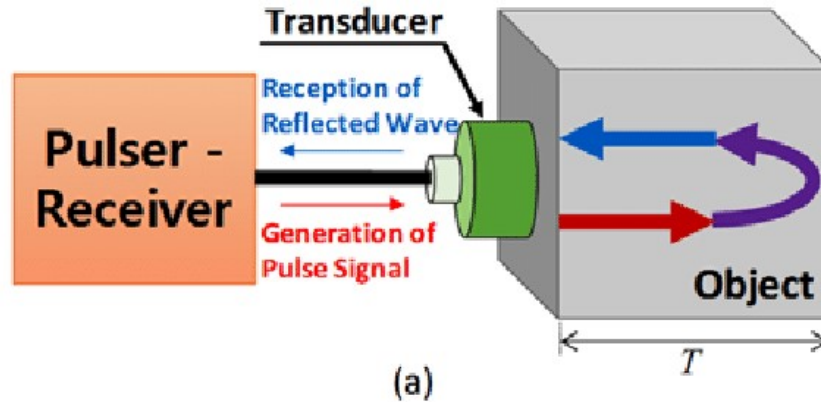
γ) *Ηλεκτρόδια κι απορροφητικό υλικό.* Κατά την εκπομπή το πιεζοηλεκτρικό στοιχείο διεγείρεται από ένα βραχύ ηλεκτρικό παλμό υψηλής τάσης. Ο παλμός διαβιβάζεται μέσω ηλεκτροδίων που είναι σε επαφή με τις όψεις του κρυστάλλου. Ο κρύσταλλος αντιδρά με μια μηχανική δόνηση η οποία «σβήνει» γρήγορα. Με αυτή τη διαδικασία αυξάνεται η διακριτική ικανότητα του υπερηχογράφου κατά την αξονική διεύθυνση. Το απορροφητικό υλικό στην οπίσθια όψη του κρυστάλλου εξυπηρετεί αυτήν ακριβώς τη λειτουργία.

δ) *Ηλεκτρικό κύκλωμα συντονισμού.* Αποτελείται από συνδυασμούς πυκνωτών και πηνίων. Σκοπός του είναι να απομακρύνει ανεπιθύμητα ηλεκτρικά σήματα χαμηλής συχνότητας και τη βελτίωση της ηλεκτρικής σύζευξης.

Ένα κύμα υπερήχων παράγεται από τον μορφοτροπέα και ταξιδεύει κατά μήκος του σώματος. Αυτό το κύμα δημιουργεί ηχώ καθώς έρχεται σε επαφή με αντικείμενα. Ο μορφοτροπέας λαμβάνει την ηχώ και η εικόνα δείχνει τη φωτεινότητα της λαμβανόμενης μορφής κύματος και επίσης μεταφράζει τον χρόνο άφιξης σε απόσταση κατά μήκος της διαδρομής του κύματος. Έτσι σχηματίζεται μια υπερηχογραφική εικόνα. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται αρκετά για να δημιουργήσει μια δισδιάστατη εικόνα.

## 2.2. Υπερηχητικός παλμός

Για να επιτευχθεί ο υπερηχητικός παλμός πρώτα εφαρμόζουμε παλμό υψηλής τάσης στα άκρα ενός κρυστάλλου χαλαζία. Ο υπερηχητικός παλμός προσπίπτει σε μια επιφάνεια και ανακλάται. Η ανάκλαση αυτή επιστρέφει στον κρύσταλλο και τον δονεί με την σειρά της μετατρέποντας αυτή την δόνηση σε ηλεκτρική τάση. Η πρώτη ανάκλαση γίνεται στην επιφάνεια με την οποία εφάπτεται ο κρύσταλλος και η δεύτερη στην απέναντι επιφάνεια. Μεταξύ των δυο αυτών ανακλάσεων βρίσκεται η ηχώ. **(Εικόνα 2.2).**



Εικόνα 2.2. (α) Μέθοδος παλμού – ηχούς. (β) Λαμβανόμενο σήμα παλμού – ηχούς για το αντικείμενο [G].

Για να επιτευχθεί η παραγωγή υπερηχητικών παλμών στα μηχανήματα υπερήχων, χρησιμοποιούνται κατάλληλοι ηλεκτρικοί πυκνωτές οι οποίοι κατά την εκφόρτιση τους δίνουν τάση στα άκρα του κρυστάλλου με εύρος 40 – 2kV.

Στους διαγνωστικούς υπερήχους υπάρχουν δυο τύποι χωρικής ανάλυσης: η αξονική και η πλευρική.

ι) Ως αξονική ανάλυση νοείται η ελάχιστη απόσταση μεταξύ του άνω και του κάτω επιπέδου κατά μήκος του άξονα της δέσμης. Καθορίζεται από το χωρικό μήκος παλμού, εκφρασμένο ως το γινόμενο του μήκους κύματος ( $\lambda$ ) επί τον αριθμό των κύκλων εντός του παλμού ( $n$ ).

$$\text{Αξονική ανάλυση} = \frac{\lambda \cdot n}{2}$$

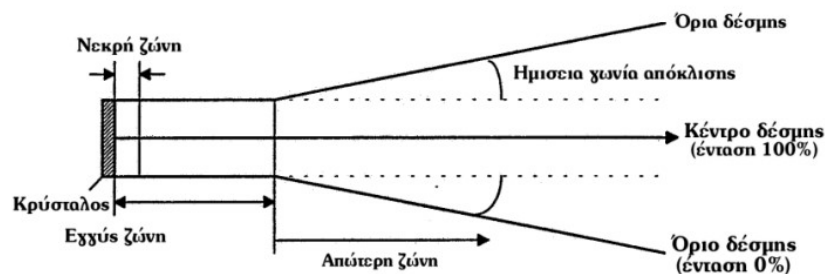
Ο υπέρηχος υψηλότερης συχνότητας μπορεί, υπό την προϋπόθεση της σταθερής ακουστικής ταχύτητας, να διακρίνει μικρότερες δομές και να εξασφαλίσει εικόνα καλύτερης ανάλυσης.

ii) Η πλευρική ανάλυση δίνει την ελάχιστη απόσταση ανάμεσα σε δύο αντικείμενα και εξαρτάται άμεσα από τη συχνότητα του υπερήχου κι από το εύρος της δέσμης. Οι πιο υψηλές συχνότητες μας δίνουν καλύτερη εικόνα στα επιφανειακά όργανα π.χ. καρωτίδες. Οι πιο χαμηλές συχνότητες έχουν μεγαλύτερη διεισδυτικότητα, οπότε έχουμε καλύτερη απεικόνιση σε μεγαλύτερο βάθος π.χ. καρδιά, ήπαρ κτλ.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι κι η χρονική ανάλυση για την παρατήρηση ενός αντικειμένου εν κινήσει όπως για παράδειγμα η καρδιά ή τα αιμοφόρα αγγεία. Ο ανθρώπινος οφθαλμός απαιτεί 25 καρέ το δευτερόλεπτο, ώστε να αντιλαμβάνεται μια συνεχή εικόνα του υπερήχου. Αυτό για να συμβεί πρέπει να αυξηθεί η αναλογία της ανάλυσης προς τον ρυθμό καρέ.

### 2.3. Γεωμετρία της δέσμης υπερήχων

Κατά την διάδοση του υπερηχητικού κύματος η δέσμη του υπέρηχου υπόκειται μια φυσική στένωση. Αυτό συμβαίνει μεταξύ της εγγύς ζώνης και της απώτερης ζώνης **εικόνα 2.3**. Το πλάτος της δέσμης είναι ίσο με την μισή διάμετρο του κρυστάλλου. Σε διπλάσια απόσταση από την εγγύς ζώνη το πλάτος της δέσμης φτάνει τη διάμετρο της κεφαλής [7].



**Εικόνα 2.3.** Γεωμετρία δέσμης υπερήχου [7].

Από το παραπάνω σχήμα φαίνονται τρεις ζώνες της εκπεμπόμενης δέσμης.

**A. Νεκρή ζώνη:** Στη συγκεκριμένη περιοχή δεν ανιχνεύονται ασυνέχειες. Σε όλο το μήκος αυτής της ζώνης υπάρχει ο αρχικός παλμός.

**B. Εγγύς ζώνη (ζώνη Fresnel):** Στη ζώνη αυτή, τα ύψη των ανακλάσεων μπορεί να διαφέρουν. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι το ύψος σήματος που βλέπουμε στην οθόνη είναι δύσκολο να προβλεφθεί. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της συμβολής των υπερηχητικών κυμάτων.

**Γ. Η απώτερη ζώνη (ζώνη Fraunhofer):** Η δέσμη αποκλίνει με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν φαινόμενα συμβολής. Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι μπορεί να προβλεφθεί η ένταση της υπερηχητικής δέσμης. Στο κέντρο της δέσμης η ένταση θα είναι 100% ενώ στα άκρα 0%.

## 2.4. Αλληλεπίδραση υπερήχων και βιολογικών ιστών

Η αλληλεπίδραση του υπερήχου με τους βιολογικούς ιστούς χαρακτηρίζεται από τρία κύρια φαινόμενα: ανάκλαση, διάθλαση και απορρόφηση, τα οποία επηρεάζουν σημαντικά την υπερηχογραφική απεικόνιση. Σε αντίθεση με τις ακτινογραφικές τεχνικές που βασίζονται στη μερική απορρόφηση των ακτινών Χ, η απεικόνιση υπερήχων χρησιμοποιεί κυρίως την ανάκλαση των ηχητικών κυμάτων για την οπτικοποίηση των ανατομικών δομών. Ωστόσο, τα φαινόμενα διάθλασης και απορρόφησης μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς τις μεθόδους υπερηχοτομογραφίας, οδηγώντας σε διακυμάνσεις στην ένταση των ανακλάσεων και διακυβεύοντας τον χωρικό εντοπισμό των όγκων ιστού από τους οποίους προέρχονται αυτές οι αντανακλάσεις. Αυτή η αλληλεπίδραση παραγόντων είναι κρίσιμη για την κατανόηση των περιορισμών και των δυνατοτήτων της απεικόνισης υπερήχων στην ιατρική διαγνωστική.

Στην υπερηχογραφική απεικόνιση, ο σχηματισμός εικόνας βασίζεται στη μερική ανάκλαση της δέσμης υπερήχων σε διεπαφές ιστών με ποικίλη ακουστική αντίσταση. Η ολική ανάκλαση ή η σημαντική απορρόφηση ενέργειας εμποδίζει την ανατομική απεικόνιση.

Ο συντελεστής ανάκλασης (R) είναι:



$$R = \frac{(Z_2 - Z_1)^2}{(Z_2 + Z_1)^2}$$

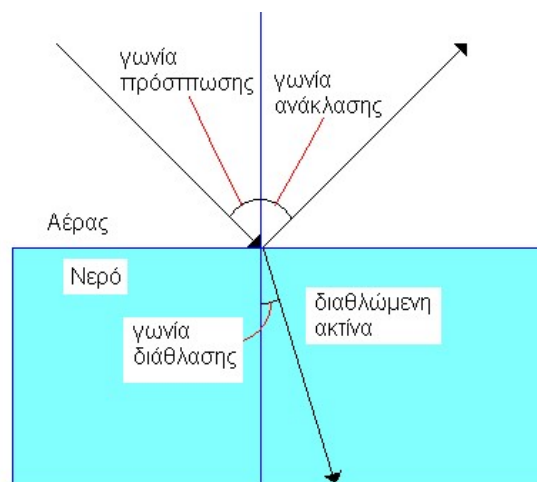
Όπου  $Z_1, Z_2$  :ειδικές ακουστικές αντιστάσεις.

Η ανάκλαση των ακτίνων υπερήχων είναι σημαντικά υψηλή στις διεπαφές μαλακού ιστού-αέρα, με συντελεστή ανάκλασης 99,9%, ενώ οι διεπαφές μαλακών ιστών-οστών εμφανίζουν συντελεστή ανάκλασης 43,5%.

Η αλληλεπίδραση μιας δέσμης υπερήχων με μια επιφάνεια μπορεί να συμβεί σε διάφορες γωνίες, οδηγώντας σε φαινόμενα παρόμοια με την οπτική συμπεριφορά. Όταν η δέσμη προσκρούει σε μια επιφάνεια κάθετα, μέρος της ενέργειάς της ανακλάται ενώ το υπόλοιπο συνεχίζει να διαδίδεται, αν και σε διαφορετική κατεύθυνση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διάθλαση, όπου η δέσμη υπερήχων αλλάζει την τροχιά της λόγω των διαφορετικών ταχυτήτων του ήχου στα δύο εμπλεκόμενα μέσα [8]. Σύμφωνα με το νόμο του Snell, η γωνία ανάκλασης είναι ίση με τη γωνία πρόσπτωσης, ενώ η γωνία της διαθλασμένης δέσμης καθορίζεται από τις ιδιότητες των μέσων. Αυτή η ανάλυση υπογραμμίζει την πολυπλοκότητα της διάδοσης των υπερήχων και την εξάρτησή του από τη γωνία πρόσπτωσης και τα χαρακτηριστικά των υλικών που εμπλέκονται με τη σχέση:

$$\frac{\sin\theta_1}{\sin\theta_2} = \frac{c_1}{c_2}$$

όπου  $\theta_1$  είναι η γωνία πρόσπτωσης,  $\theta_2$  η γωνία διάθλασης,  $c_1$  η ταχύτητα του ήχου στο μέσο διάδοσης (1) και  $c_2$  η ταχύτητα του ήχου στο μέσο διάδοσης (2) (Εικόνα 2.4.).



**Εικόνα 2.4.** Γεωμετρία ανάκλασης και διάθλασης.  
Εικόνα από προσωπικό αρχείο.

Η διάθλαση των δεσμών υπερήχων συμβάλλει σημαντικά σε γεωμετρικά σφάλματα, οδηγώντας σε παραμορφώσεις στο σχήμα και τη θέση των ανατομικών δομών. Αυτό το φαινόμενο επηρεάζεται από το σχετικά μικρό μέγεθος του μήκους κύματος των υπερήχων στις προσπίπτουσες ανακλαστικές επιφάνειες.

## 2.5. Μέθοδοι απεικόνισης

Οι απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν ως τις μέρες μας είναι οι A-mode, B-mode, M-mode, Color Flow Doppler, Doppler και ελαστογραφία (Εικόνα 2.5.).

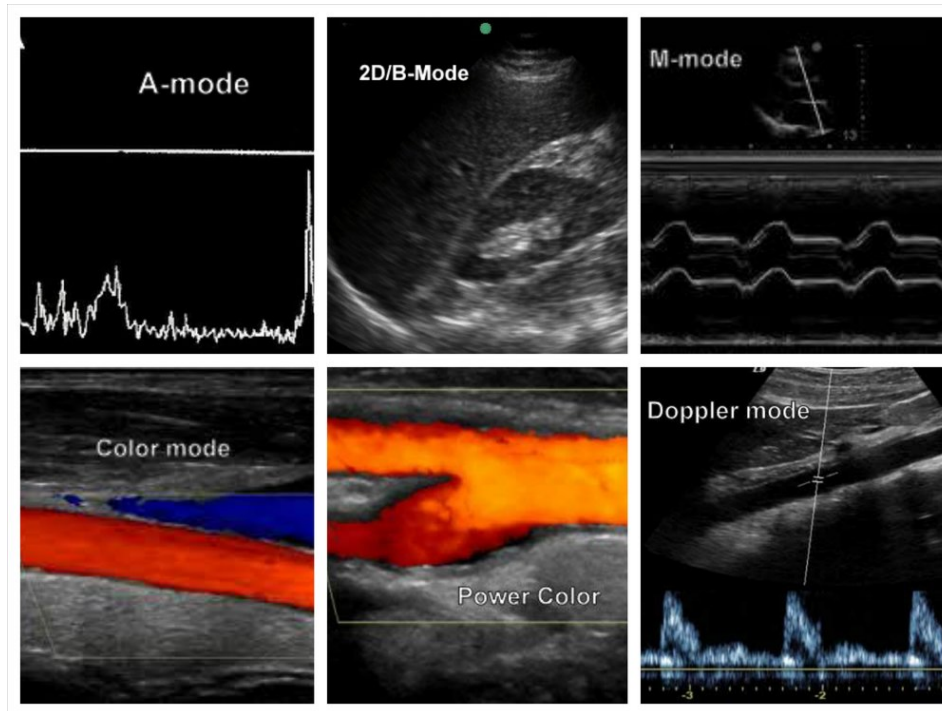
**A) A-mode:** Ο υπέρηχος A-mode αντιπροσωπεύει την πιο βασική μορφή τεχνολογίας υπερήχων, χρησιμοποιώντας έναν μόνο μορφοτροπέα για την παραγωγή ηχούς που σχετίζονται με το βάθος. Αυτή η μέθοδος εφαρμόζεται κυρίως στον οφθαλμικό υπερηχογράφημα αμφιβληστροειδούς και τη θεραπεία δέσμης υπερήχων, με το βάθος να αναπαρίστανται στον άξονα x και το πλάτος στον άξονα y.

**B) B-mode:** Στον υπερηχογράφημα B-mode, μια γραμμική διάταξη κεφαλών υπερήχου δημιουργεί μια δισδιάστατη εικόνα σαρώνοντας ένα επίπεδο μέσα στο σώμα.

**Γ) M-mode:** ο M-mode, το οποίο σημαίνει κίνηση, χρησιμοποιεί γρήγορες ακολουθίες σαρώσεων B-mode για την απεικόνιση και τη μέτρηση της κίνησης και των ορίων των οργάνων, κάτι που αποδεικνύεται απαραίτητο στην καρδιακή απεικόνιση της καρδιάς και του εμβρύου.

**Δ) Color Flow Doppler:** Η χρήση έγχρωμης υπερηχογραφίας Doppler ροής (CFD) ή έγχρωμης απεικόνισης Doppler (CDI) επιτρέπει την απεικόνιση της κατεύθυνσης και της ταχύτητας ροής εντός μιας περιοχής που ορίζεται από τον χρήστη. Μια περιοχή ενδιαφέροντος ορίζεται από τον υπερηχογράφο και οι μετατοπίσεις Doppler των επιστρεφόμενων κυμάτων υπερήχων εντός, κωδικοποιούνται με χρώμα βάσει της μέσης ταχύτητας και της κατεύθυνσης.

**Ε) Λειτουργία Doppler:** Το υπερηχογράφημα Doppler είναι ένα κρίσιμο ιατρικό εργαλείο που χρησιμοποιεί το φαινόμενο Doppler για την αξιολόγηση και την απεικόνιση της ροής του αίματος, προσδιορίζοντας την κατεύθυνση και την ταχύτητα της κίνησης του αίματος σε σχέση με τον ανιχνευτή.

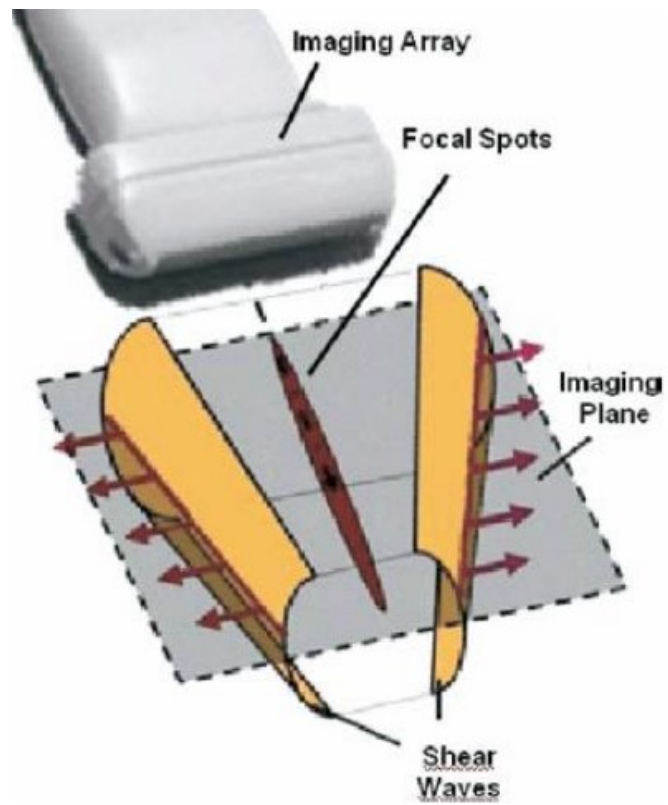


**Εικόνα 2.5.** Μέθοδοι απεικόνισης υπερήχου [H].

**ΣΤ) Ελαστογραφία:** Η απεικόνιση της ελαστογραφίας είναι μια καινοτόμος τεχνική που απεικονίζει την ακαμψία των ιστών δημιουργώντας έναν χάρτη που βασίζεται στην απόκριση του ιστού στην εφαρμοζόμενη τάση, προσομοιώνοντας το χειροκίνητο ζύμωμα. Υπάρχουν δύο απεικονιστικές μέθοδοι ελαστογραφίας:

α) η *Strain*: στη συγκεκριμένη μέθοδο έχουμε χειροκίνητη άσκηση πίεσης (*Stress*) και πολλαπλές εικόνες καταγράφονται χρησιμοποιώντας την συμβατική απεικόνιση. Η μέτρηση είναι ποιοτική. Η *Strain* ελαστογραφία θεωρεί όλη την περιοχή συμπαγή, καθώς η εφαρμοζόμενη πίεση δε μπορεί να διαπεράσει το συμπαγές κέλυφος.

β) η *Shear Wave*: με αυτή τη μέθοδο εστιασμένοι ηχητικοί παλμοί εκπέμπονται σε πολλαπλά σημεία κατά μήκος μιας ακουστικής γραμμής ενδιαφέροντος. Η μέτρηση εδώ είναι ποσοτική. Ένα διατμητικό (ή αλλιώς εγκάρσιο κύμα/ *Shear Wave*) παράγεται και ξεκινά να διαδίδεται κάθετα από κάθε σημείο εστίασης. Τα κύματα αυτά έχουν χαμηλή συχνότητα (< 1 kHz) και χαμηλή ταχύτητα διάδοσης (~ 5 – 10 m/s) [9]. Η *Shear Wave* ελαστογραφία μπορεί να απεικονίσει το εσωτερικό της συμπαγούς δομής λόγω της διάδοσης εντός της των *Shear Waves* (**Εικόνα 2.6.**).



Εικόνα 2.6. Μέθοδος Shear Wave ελαστογραφίας [9].

### **3. ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ**

#### **3.1. Γενικά για την υπερηχοτομογραφία**

Ο υπέρηχος είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη ιατρική διαγνωστική τεχνική απεικόνισης που χρησιμοποιεί ηχητικά κύματα για να απεικονίσει διάφορες δομές μέσα στο ανθρώπινο σώμα, συμπεριλαμβανομένων των μυών, των τενόντων, των εσωτερικών οργάνων και πιο πρόσφατα του εγκεφάλου. Αυτή η μέθοδος απεικόνισης υπάρχει στην πράξη για περισσότερα από 50 χρόνια, επιτρέποντας στους επαγγελματίες υγείας να αξιολογούν το μέγεθος, τη δομή και τυχόν παθολογικές αλλαγές σε πραγματικό χρόνο. Συγκεκριμένα, ο υπέρηχος προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι άλλων τεχνικών απεικόνισης, όπως η μαγνητική τομογραφία (MRI) και η αξονική τομογραφία (CT), κυρίως λόγω κόστους, αποδοτικότητάς του και της επαναληψιμότητάς του.

Ως αποτέλεσμα, ο υπέρηχος συνεχίζει να παίζει καθοριστικό ρόλο στη σύγχρονη ιατρική διαγνωστική. Η τεχνολογία υπερήχων προσφέρει ένα σημαντικό πλεονέκτημα λόγω της μη εξάρτησής της από ιονίζουσα ακτινοβολία.

#### **3.2. Εφαρμογές της υπερηχοτομογραφίας**

Η τεχνολογία των υπερήχων έχει γίνει αναπόσπαστο μέρος της κλινικής πρακτικής σε διάφορες ιατρικές ειδικότητες, συμπεριλαμβανομένης της καρδιολογίας, της γυναικολογίας, της παθολογίας και ιδιαίτερα στη μαιευτική για προγεννητική διάγνωση. Μία από τις πιο εμφανείς χρήσεις του υπερήχου είναι στο μαιευτικό υπερηχογράφημα, το οποίο περιλαμβάνει απεικόνιση εμβρύων κατά τη διάρκεια προγεννητικών εξετάσεων ρουτίνας και έκτακτης ανάγκης. Αυτή η εφαρμογή είναι ζωτικής σημασίας για την παρακολούθηση της ανάπτυξης και της υγείας του εμβρύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι προηγμένοι σαρωτές υπερήχων είναι ικανοί να

παράγουν εξαιρετικά ρεαλιστικές εικόνες του εμβρύου, ακόμη και να καταγράφουν τις κινήσεις του μέσα στον αμνιακό σάκο, ενισχύοντας έτσι τις διαγνωστικές δυνατότητες στην προγεννητική φροντίδα (Εικόνα 3.1.) [1].



**Εικόνα 3.1.** Τρισδιάστατη απεικόνιση εμβρύου 28 εβδομάδων [1].

Το υπερηχογράφημα χρησιμεύει ως θεμελιώδες εργαλείο στη γυναικολογία πέρα από την εγκυμοσύνη, επιτρέποντας ακριβή απεικόνιση και παρακολούθηση των κυστών των ωθηκών και είναι ζωτικής σημασίας για τις εξετάσεις μαστού όταν συνδυάζεται με μαστογραφία.

Η υπερηχοτομογραφία αποτελεί κυρίαρχη απεικονιστική μέθοδο για τη μελέτη των οργάνων του σώματος στην παιδιατρική. Τέτοιες εφαρμογές αφορούν τη μελέτη του εγκεφάλου σε νεογνά και βρέφη, ο έλεγχος αναπτυξιακής ανωμαλίας των ισχίων ή γενικά η μελέτη των

αρθρώσεων των άκρων, ο έλεγχος πυλωρικής στένωσης και γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησηςκ.ά.

Εξίσου σημαντική εφαρμογή είναι το υπερηχοκαρδιογράφημα (triplex καρδιάς). Το ηχοκαρδιογράφημα ή το τρίπλεξ καρδιάς, είναι μια κρίσιμη μη επεμβατική εξέταση υπερήχων που αξιολογεί τη δομή και τη λειτουργία της καρδιάς χρησιμοποιώντας υπερηχητικά κύματα υψηλής συχνότητας, αξιοποιώντας το φαινόμενο Doppler για την αξιολόγηση της κίνησης του αίματος μέσα στα αγγεία.

Η τεχνολογία των υπερήχων έχει σημειώσει σημαντική επέκταση στις εφαρμογές της, ιδιαίτερα σε σενάρια τραύματος και πρώτων βοηθειών, καθώς και σε απομακρυσμένες διαγνωστικές καταστάσεις που απαιτούν τηλεδιαβούλευση, όπως στη διαστημική έρευνα ή σε αθλητικές ομάδες. Από τη δεκαετία του 1940, έχει χρησιμοποιηθεί από φυσικοθεραπευτές και εργοθεραπευτές για θεραπευτικούς σκοπούς, αντιμετωπίζοντας καταστάσεις όπως διάστρεμμα συνδέσμων, μυϊκές καταπονήσεις, τενοντίτιδα και διάφορες μορφές αρθρίτιδας. Στην κτηνιατρική, το διαγνωστικό υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των τραυματισμών των μαλακών ιστών και την επιβεβαίωση της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, από τις αρχές της δεκαετίας του 2000, ο υπέρηχος έχει ενσωματωθεί στη βιομηχανία βόειου κρέατος για τη βελτίωση της υγείας των ζώων και τη βελτιστοποίηση της απόδοσης των βοοειδών.

### **3.3. Κατασκευή κεφαλών υπερήχων**

Οι κεφαλές κατασκευάζονται ως εξής:

- 1.** Για την κατασκευή της κεφαλής είναι απαραίτητο να εγκλωβιστεί με ασφάλεια ο κρύσταλλος μέσα σε μια προστατευτική θήκη που εξασφαλίζει τη βέλτιστη επαφή με ένα υλικό υποστήριξης. Αυτή η διαμόρφωση διευκολύνει την ταχεία απόσβεση των παλμών υπερήχων, που συνήθως επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας ένα εποξειδικό πλαστικό ως υλικό απόσβεσης.
- 2.** Η επιφάνεια εκπομπής του κρυστάλλου προστατεύεται από μια λεπτή ακρυλική πλάκα φθοράς, η οποία μπορεί να είναι επίπεδη ή σφηνοειδής, διευκολύνοντας τη δημιουργία μιας γωνιακής δέσμης υπερήχων..

3. Μεταλλικοί σπλισμοί (electrodes) εφάπτονται με τον κρύσταλλο για να τον τροφοδοτούν με την απαραίτητη τάση.

4. Τέλος η δρομολόγηση των ηλεκτρικών σημάτων μέσω ομοαξονικών καλωδίων στις κεφαλές υπερήχων ελαχιστοποιεί τις παρεμβολές και τον θόρυβο.

Χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι κατασκευής με βάση συγκεκριμένες εφαρμογές, που επηρεάζονται από παράγοντες όπως η συχνότητα, το εύρος συχνοτήτων και το πλάτος δέσμης.(Εικόνα 3.2.). [3].



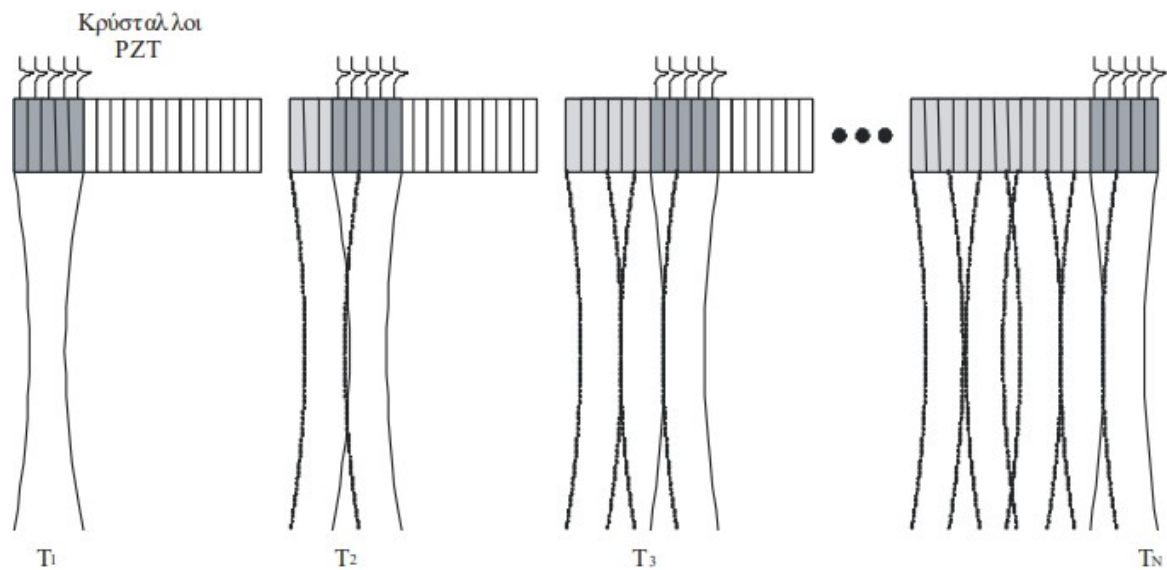
Εικόνα 3.2. Διάφοροι τύποι κεφαλών υπερήχων [1].

### 3.4. Τρόποι σάρωσης κεφαλών

#### A) Ηλεκτρονικός Τρόπος Σάρωσης (Sequencing)

Η ηλεκτρονική μέθοδος σάρωσης περιλαμβάνει διαδοχική διέγερση κρυστάλλων σε ομάδες, όπου τα στοιχεία διεγείρονται και εκπέμπονται σε αλληλοκαλυπτόμενες αλληλουχίες, διευκολύνοντας την αποτελεσματική σάρωση δέσμης.[5, 9]. Κατά αυτόν τον τρόπο γίνεται η σάρωση της δέσμης (Εικόνα 3.3.).





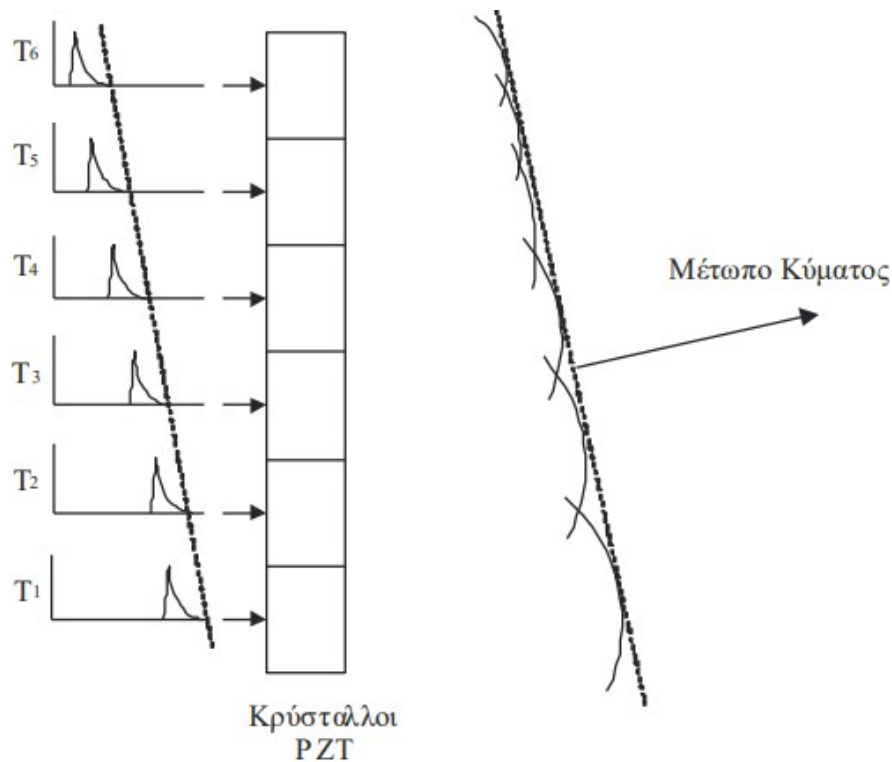
Εικόνα 3.3. Ηλεκτρονικός τρόπος σάρωσης (Sequencing) [9].

Η σάρωση που περιγράφεται περιλαμβάνει μια παράλληλη μετατόπιση μιας ηχητικής δέσμης χρησιμοποιώντας μια γραμμική διάταξη κρυστάλλων PZT, η οποία μπορεί να κυμαίνεται από 64 έως 200 σε αριθμό. Αυτές οι διατάξεις, διαστάσεων 4 έως 10 cm σε μήκος και 2 cm σε πλάτος, σχεδιάζονται με βάση την απαιτούμενη ονομαστική συχνότητα και το σχήμα δέσμης.

### **B) Ηλεκτρονική Μετατόπιση Γωνίας (Beam Steering)**

Ο παλμός εκπομπής παρέχεται στους κρυστάλλους μέσω μιας ηλεκτρονικής μονάδας καθυστέρησης, επιτρέποντας τη διαδοχική διέγερση από τα δεξιά προς τα αριστερά με βάση τις χρονικές καθυστερήσεις, διευκολύνοντας τον ακριβή προσανατολισμό της δέσμης. ο Αν  $t_i > t_n$  οι παλμοί εκπομπής φθάνουν πρώτοι στον  $n$  κρύσταλλο και τελευταίοι στον 1 κρύσταλλο. (Εικόνα 3.4) [9].

Οι διαφορές φάσης που προκύπτουν από καθυστερήσεις στην εκπομπή κυμάτων μεταξύ γειτονικών στοιχείων οδηγούν σε φαινόμενα συμβολής, τα οποία τελικά καθορίζουν τη συγκεκριμένη κατεύθυνση της ηχητικής δέσμης με βάση το μέγεθος αυτών των διαφορών φάσης.

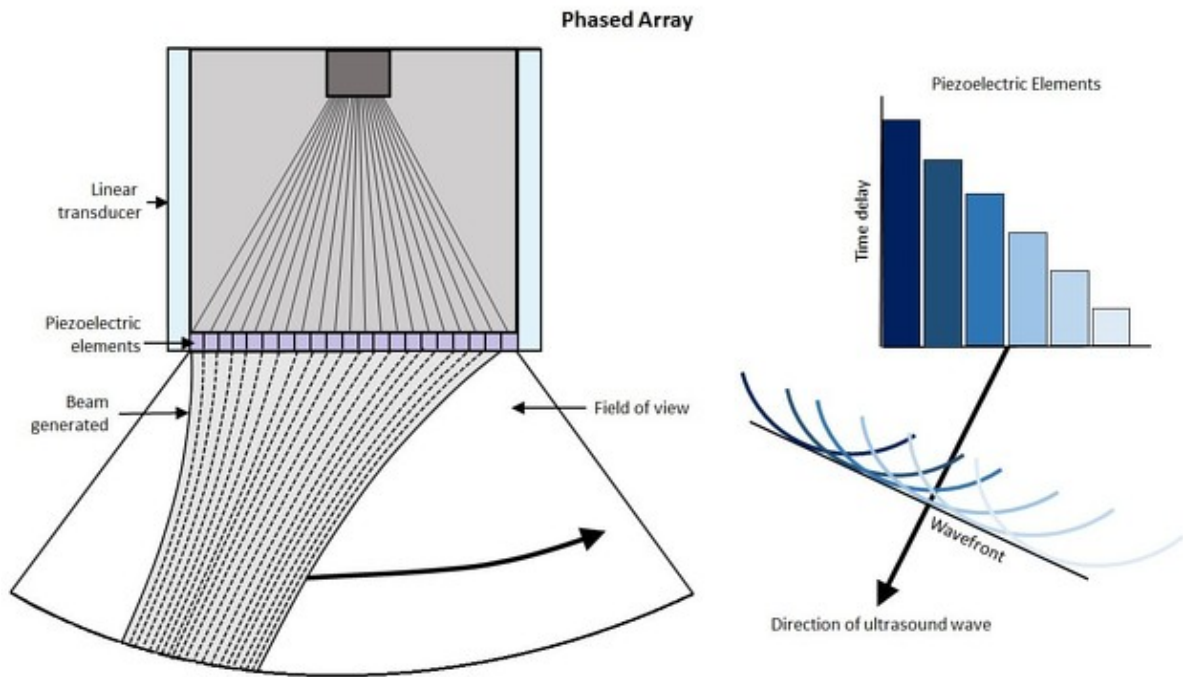


Εικόνα 3.4. Ηλεκτρονική μετατόπιση γωνίας (Beam Steering) [9].

### Γ) Ηλεκτρονική Σάρωση Διάταξης Τύπου *Phased Array*

Στις φασικές διατάξεις (*Phased Array Sector*) η διέγερση των κρυστάλλων γίνεται συλλογικά και όχι σε ομάδες, χρησιμοποιώντας μικρότερο αριθμό κρυστάλλων, που κυμαίνεται συνήθως από 40 έως 60. Αυτή η μέθοδος αποκλίνει από τις παραδοσιακές τεχνικές σάρωσης δέσμης, καθώς χρησιμοποιεί χρονικές καθυστερήσεις κατά τη διάρκεια της διαδικασίας εκπομπής αντί για διαδοχική διέγερση. Εισάγοντας στρατηγικά αυτές τις χρονικές καθυστερήσεις, τα εκπεμπόμενα υπερηχητικά κύματα παρουσιάζουν διαφορά φάσης, η οποία είναι κρίσιμη για την κατεύθυνση των ακτινών των υπερήχων να συγκλίνουν σε μια στοχευμένη περιοχή. Αυτή η καινοτόμος προσέγγιση ενισχύει την ακρίβεια και την εστίαση της απεικόνισης υπερήχων, σηματοδοτώντας μια σημαντική πρόοδο στον τομέα.

Όλοι οι κρύσταλλοι της διάταξης χρησιμοποιούνται την ίδια στιγμή για την εκπομπή και λήψη. Αυτές οι χρονικές καθυστερήσεις είναι πολύ μεγαλύτερες (100 φορές) από τις καθυστερήσεις που εφαρμόζονται με σκοπό την εστίαση της δέσμης.



Εικόνα 3.5. Ηλεκτρονική σάρωση διάταξης τύπου Phased Array [ 1 ].

### 3.5. Τύποι κεφαλών υπερήχων

#### A) Φασική διάταξη (Phased Array).

Ένας ηχοβολέας φασικής διάταξης μπορεί να κατευθύνει και να εστιάζει αποτελεσματικά τις ηχητικές δέσμες μέσω ενός προσεκτικά σχεδιασμένου προφίλ ηλεκτρικών καθυστερήσεων, βελτιώνοντας την ακρίβεια της απεικόνισης υπερήχων. Αυτού του τύπου κεφαλές χρησιμοποιούνται κυρίως για καρδιολογικές εξετάσεις (Εικόνα 3.6.).

Ένας μορφοτροπέας υπερήχων συστοιχίας φάσεων έχει συνήθως μήκος 2-3 cm, που αποτελείται από 64-128 στοιχεία. Είναι μικρότερη διάταξη από μια γραμμική διάταξη και μπορεί να είναι είτε γραμμική είτε καμπυλόγραμμη.

Από όλα τα στοιχεία που πυροδοτούνται δημιουργείται μια ενιαία κυματομορφή. Όλα τα στοιχεία θα ενεργοποιηθούν πολλές φορές με διαφορετικούς βαθμούς διεύθυνσης για να δημιουργηθεί μια ολοκληρωμένη εικόνα. Οι ηχώ ανιχνεύονται από όλα τα στοιχεία και εισάγονται σε έναν αλγόριθμο για να σχηματιστεί η εικόνα.

Η πυκνότητα γραμμής μειώνεται στο κάτω μέρος της εικόνας. Η ευαισθησία της εικόνας μειώνεται στα άκρα της κεφαλής και η πλευρική ανάλυση είναι καλύτερη στο κέντρο του οπτικού πεδίου λόγω του μεγαλύτερου αποτελεσματικού διαφράγματος.

Τα οφέλη μιας τέτοιου είδους συστοιχίας είναι ότι ένας μορφοτροπέας μικρής όψης επιτρέπει την απεικόνιση σε μικρούς χώρους και μπορεί να αλλάξει την εστίαση της δέσμης υπερήχων [9].



Εικόνα 3.6. Ηχοβολέας (κεφαλή) φασικής διάταξης [9].

### ***B) Κοίλη διάταξη (Convex)***

Οι κυρτές (διαδοχικές) συστοιχίες, επίσης γνωστές ως καμπυλόγραμμες ή καμπύλες γραμμικές συστοιχίες (Εικόνα 3.7.), είναι παρόμοιες με τις γραμμικές συστοιχίες (βλ. παρακάτω), αλλά με πιεζοηλεκτρικά στοιχεία διατεταγμένα μαζί σε μια καμπύλη κεφαλή. Οι δέσμες υπερήχων εκπέμπονται στις 90 μοίρες προς την κεφαλή του μορφοτροπέα. Αυτή η διάταξη έχει ως αποτέλεσμα ένα τραπεζοειδές οπτικό πεδίο λόγω της απόκλισης της δέσμης υπερήχων με αυξανόμενο βάθος. Αυτό επιτρέπει ένα ευρύτερο οπτικό πεδίο αλλά με μειωμένη πυκνότητα γραμμής στο βάθος και μειωμένη πλευρική ανάλυση [9].



Εικόνα 3.7. Κοίλη διάταξη κεφαλής (Convex) [9].

### Γ) Γραμμική διάταξη (Linear)



Εικόνα 3.8. Γραμμική διάταξη [9].

Πολλαπλά παρακείμενα στοιχεία συνδυάζονται για να παράγουν μια δέσμη υπερήχων που εκπέμπεται στις 90 μοίρες στην κεφαλή του μορφοτροπέα. Πολλαπλά στοιχεία (5 έως 20) λειτουργούν ως μεμονωμένη μονάδα προκειμένου να επιτευχθεί μεγαλύτερο άνοιγμα και πιο χρήσιμο σχήμα δέσμης. Η παραγόμενη δέσμη υπερήχων κινείται διαδοχικά κατά

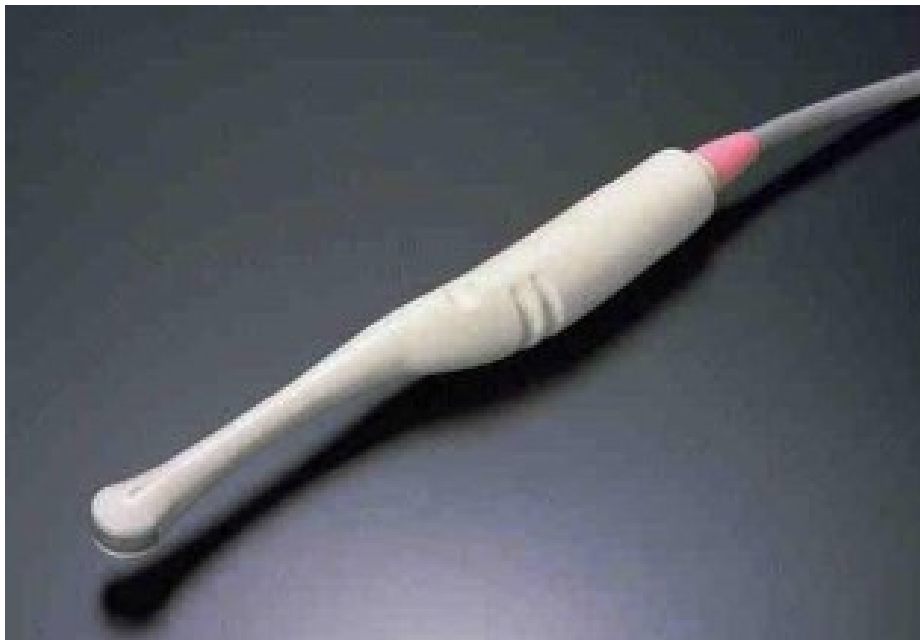
μήκος του μορφοτροπέα (ένα στοιχείο κάθε φορά), για να ληφθεί η εικόνα. Οι λαμβανόμενες ηχώ υπερήχων αντιστοιχούν στο κεντρικό στοιχείο της δέσμης.

Οι γραμμικοί μετατροπείς παράγουν ένα ορθογώνιο οπτικό πεδίο με ομοιόμορφη πυκνότητα δέσμης σε όλη την έκταση. Είναι χρήσιμα για την απεικόνιση ρηχών δομών και μικρών τμημάτων [9].

#### **Δ) Ενδοορθική – ενδοκολπική (Endocavity Rectal – Endocavity Vaginal)**

Αυτός ο μορφοτροπέας (**Εικόνα 3.9.**) ειδικεύεται σε εφαρμογές για την υγεία των γυναικών, συμπεριλαμβανομένων OB-GYN (μαιευτική και γυναικολογία) και ουρολογικές εικόνες υπερήχων. Με εύρος συχνοτήτων 3 - 11 MHz.

Αυτού του τύπου η κεφαλή είναι ένας εξειδικευμένος μετατροπέας που χρησιμοποιείται για την απεικόνιση δομών από το εσωτερικό του σώματος. Αυτό επιτρέπει την καλύτερη οπτικοποίηση δομών που δεν είναι εύκολο να προβληθούν με μετατροπέα επιφάνειας. Το σχήμα της επιφάνειας απεικόνισης παρέχει ένα πολύ ευρύ οπτικό πεδίο. Οι μετατροπείς ενδοκοιλιότητας χρησιμοποιούνται συχνότερα για μαιευτικές - γυναικολογικές και ουρολογικές εφαρμογές [9].



**Εικόνα 3.9.** Ενδοκολπική κεφαλή [9].

**Ε) Διοισοφάγεια (Transesophageal Echo Transducer)**

Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (TEE) είναι μια εξειδικευμένη μορφή ηχοκαρδιογραφήματος που χρησιμοποιεί μια ειδική κεφαλή υπερήχων που εισάγεται στον οισοφάγο του ασθενούς για να ληφθούν σαφέστερες εικόνες της καρδιάς. Αυτή η τεχνική είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη όταν τα τυπικά ηχοκαρδιογράφημα δεν παρέχουν επαρκή διαγνωστική σαφήνεια. Το TEE χρησιμοποιείται συνήθως κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων για να βοηθήσει τις χειρουργικές ομάδες να αξιολογήσουν την κατάσταση της καρδιάς και να επιβεβαιώσουν την επιτυχία της διαδικασίας. Η εγγύτητα του οισοφάγου με την καρδιά επιτρέπει βελτιωμένη οπτικοποίηση κρίσιμων δομών, όπως το κολπικό διάφραγμα και οι καρδιακές βαλβίδες. Επιπλέον, το TEE διευκολύνει την απεικόνιση κατά τη διάρκεια καρδιακών επεμβάσεων χωρίς να εμποδίζει τη χειρουργική διαδικασία. Ενώ το TEE μπορεί να προκαλέσει δυσφορία, συνήθως εκτελείται υπό καταστολή για τον μετριασμό ανεπιθύμητων συμπτωμάτων όπως ο έμετος [9].



**Εικόνα 3.10.** Κεφαλή διοισοφάγειου ηχοκαρδιογραφήματος [9].

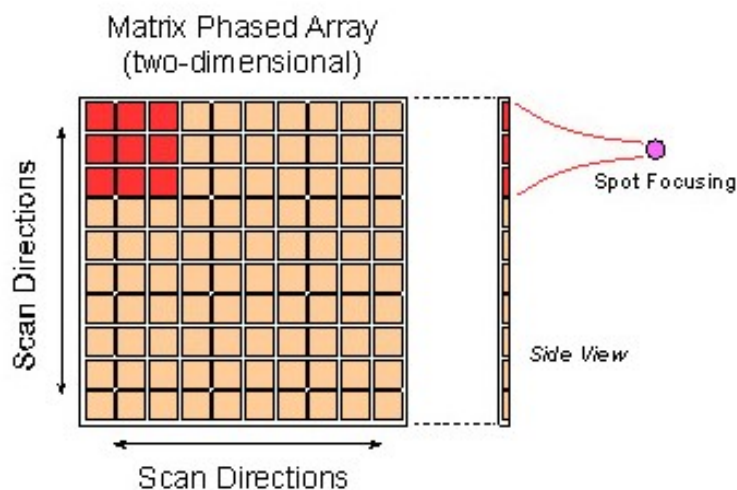
**ΣΤ) Κεφαλές Matrix Arrays**

Ένα πολύ σημαντικό είδος ανιχνευτή είναι ο ανιχνευτής 2D Matrix (Εικόνα 3.11). για τη μέτρηση ολόκληρων όγκων στις περιοχές ενδιαφέροντος. Οι συμβατικές κεφαλές βασίζονται στη γραμμική διάταξη των κρυστάλλων. Η κεφαλή Matrix έχει μια διδιάστατη συστοιχία κρυστάλλων (στοιχείων) όπως τα τετράγωνα στο σκάκι. Αυτό επιτρέπει να έχουμε έλεγχο στη δέσμη του υπερήχου σε δύο κάθετες διευθύνσεις. Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να κατευθύνει και να εστιάσει τη δέσμη του υπερήχου σε ολόκληρο τον όγκο της περιοχής ενδιαφέροντος.



Εικόνα 3.11. Κεφαλές Matrix Arrays [ J ].

Για παράδειγμα η διάταξη μιας καρδιολογικής κεφαλής Matrix, η οποία είναι σχεδιασμένη να λειτουργεί σε βασική συχνότητα 2,5 MHz, αποτελείται από  $32 \times 32 = 1024$  ενεργά στοιχεία κρυστάλλων (Εικόνα 3.12.).



Εικόνα 3.12. Διάταξη κρυστάλλων Matrix κεφαλής [K].

### Z) Κεφαλές Συνεχούς Κύματος [Continuous Wave (CW)/Pencil]

Οι κεφαλές συνεχούς κύματος (CW) (Εικόνα 3.13) έχουν στρογγυλό άκρο όπου βρίσκεται ο κρύσταλλος και ενδείκνυνται στη χρήση από τους γιατρούς για εποπτεία κυματομορφών και ροής του αίματος. Οι μετατροπείς συνεχούς κύματος (CW) χρησιμοποιούνται για αγγειακές, καρδιακές και διακρανιακές εφαρμογές.





**Εικόνα 3.13.** Κεφαλή Συνεχούς Κύματος [Continuous Wave (CW)/Pencil] [L].

**Z) Κεφαλές 3 διαστάσεων/4 διαστάσεων (3D/4D)**

Πρόκειται για έναν ειδικό τύπο κεφαλών (**Εικόνα 3.14.**), οι οποίες αποτυπώνουν 3D/4D εικόνες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μια πληθώρα ιατρικών εφαρμογών. Χρησιμοποιούνται κυρίως για καλύτερη εκτίμηση του βάθους και αποτυπώνουν μια πιο ρεαλιστική ανατομική απεικόνιση σε διάφορα επίπεδα. Χρησιμοποιούνται συνήθως για μαιευτικές/γυναικολογικές και καρδιολογικές εφαρμογές.



**Εικόνα 3.14.** Κεφαλή 3 διαστάσεων/4 διαστάσεων (3D/4D) [9].

Τρόποι επιλογής κεφαλής

Χαμηλή συχνότητα	Υψηλή συχνότητα
Μεγάλο μήκος κύματος	Μικρό μήκος κύματος
Περισσότερος διασκορπισμός δέσμης	Μικρότερος διασκορπισμός δέσμης
Μικρότερη εγγύς ζώνη	Μεγαλύτερη εγγύς ζώνη
Καλύτερη διεισδυτικότητα	Χειρότερη διεισδυτικότητα
Λιγότερη αποδυνάμωση	Περισσότερη αποδυνάμωση
Μεγαλύτερη νεκρή ζώνη	Μικρότερη νεκρή ζώνη
Λιγότερη ευαισθησία	Περισσότερη ευαισθησία

**Πίνακας 3.1.** Επιλογή κεφαλής με κριτήριο τη συχνότητα [7].

Μεγάλη επιφάνεια κρυστάλλου κεφαλής	Μικρή επιφάνεια κρυστάλλου κεφαλής
Μικρότερος διασκορπισμός δέσμης	Περισσότερος διασκορπισμός δέσμης
Μεγαλύτερη εγγύς ζώνη	Μικρότερη εγγύς ζώνη
Καλύτερη διεισδυτικότητα	Χειρότερη διεισδυτικότητα
Λιγότερη αποδυνάμωση	Περισσότερη αποδυνάμωση
Δυσκολία σύζευξης σε καμπύλες επιφάνειες	Ευκολία σύζευξης σε καμπύλες επιφάνειες
Περισσότερη κάλυψη σε επίπεδες επιφάνειες	Λιγότερη κάλυψη σε επίπεδες επιφάνειες

**Πίνακας 3.2.** Επιλογή κεφαλής με κριτήριο το μέγεθος της επιφάνειας του κρυστάλλου [7].

Μεγάλου εύρους πεδίου συχνότητων κεφαλές	Μικρού εύρους πεδίου συχνότητων κεφαλές
Υψηλή απόσβεση	Χαμηλή απόσβεση
Μικρό μήκος παλμού	Μεγαλύτερο μήκος παλμού
Μικρή νεκρή ζώνη	Μεγάλη νεκρή ζώνη
Μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα	Πολύ μικρή διακριτική ικανότητα
Ανεπαρκής διείσδυση	Καλή διείσδυση

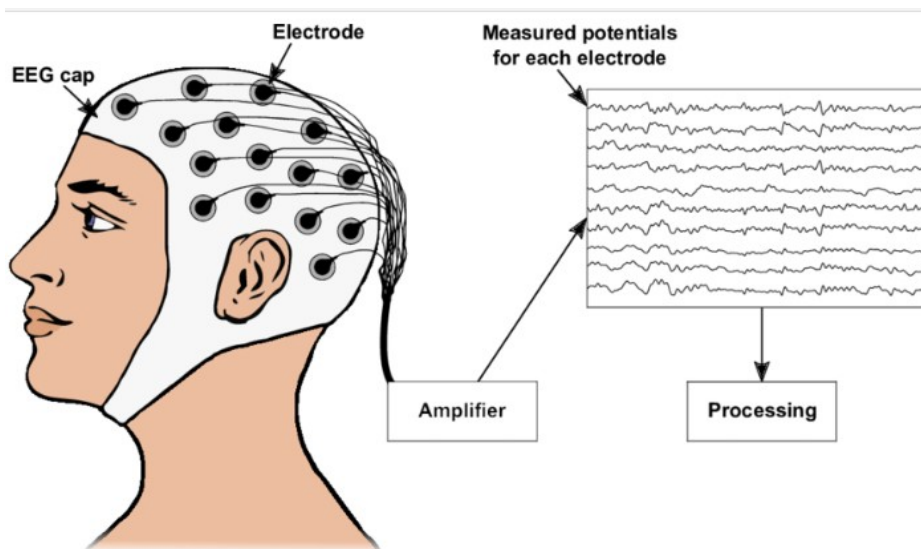
**Πίνακας 3.3.** Επιλογή κεφαλής με κριτήριο το εύρος συχνότητων [7].

## 4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΥΠΕΡΗΧΟΙ

### 4.1. Το «καλά κρυμμένο μυστικό» της ιατρικής.

Οι πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνολογίες υπερήχων έχουν βελτιώσει σημαντικά την κατανόηση των εγκεφαλικών λειτουργιών, ανοίγοντας το δρόμο για καινοτόμες θεραπείες για εγκεφαλικές παθήσεις

Η πρόοδος σε μεθοδολογίες και εργαλεία για τη μελέτη του εγκεφάλου συχνά οδηγούν και στην ανάπτυξη βασικών γνώσεων γύρω από τη λειτουργία του. Η εμφάνιση νέων τεχνολογιών κι εξελιγμένων εργαλείων όπως η μαγνητική τομογραφία (MRI) και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG), έχει επιταχύνει δραματικά την κατανόησή μας για τον ανθρώπινο εγκέφαλο. Ωστόσο, η μαγνητική τομογραφία έχει χωρική ανάλυση επιπέδου χιλιοστών και χρονική ανάλυση μόνο δεύτερου επιπέδου, ενώ το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (Εικόνα 4.1.) έχει χρονική ανάλυση σε επίπεδο χιλιοστού του δευτερολέπτου, αλλά χωρική ανάλυση σε επίπεδο εκατοστών.



Εικόνα 4.1. Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα [Μ].

Καινοτόμες μεθοδολογίες και εργαλεία μπορούν να παρέχουν μεγάλες ευκαιρίες για τη θεραπεία των νευρολογικών διαταραχών. Παρόλα αυτά, υπάρχει ακόμη έλλειψη μεθόδων θεραπείας που είναι εξαιρετικά ακριβείς και μη επεμβατικές.

Προς αυτή την κατεύθυνση το υπερηχογράφημα έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για διαγνωστικές και όχι μόνο εφαρμογές,

προσφέροντας τα πλεονεκτήματα της μη επεμβατικότητας, της λεπτής ανάλυσης και της ασφάλειας. Έτσι, ο υπέρηχος έχει γίνει ένα πολύτιμο εργαλείο σε κλινικές μελέτες σε ζώα και παρέχει πληροφορίες για τη δομή και τη λειτουργία των εγκεφαλικών ιστών. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική θεραπεία για εγκεφαλικές παθήσεις.

Ο θεραπευτικός υπέρηχος, που συχνά αναφέρεται ως «το πιο καλά κρυμμένο μυστικό της ιατρικής», είναι μια καινοτόμος τεχνολογία που προσφέρει πιθανές θεραπείες για τον καρκίνο, την κατάθλιψη και τον τρόπο στοχεύοντας συγκεκριμένες περιοχές του σώματος, ιδιαίτερα τον εγκέφαλο. Σε αντίθεση με το διαγνωστικό υπερηχογράφημα, η κύρια εστίασή του είναι στην παροχή θεραπευτικών αποτελεσμάτων και όχι στην απεικόνιση [10].

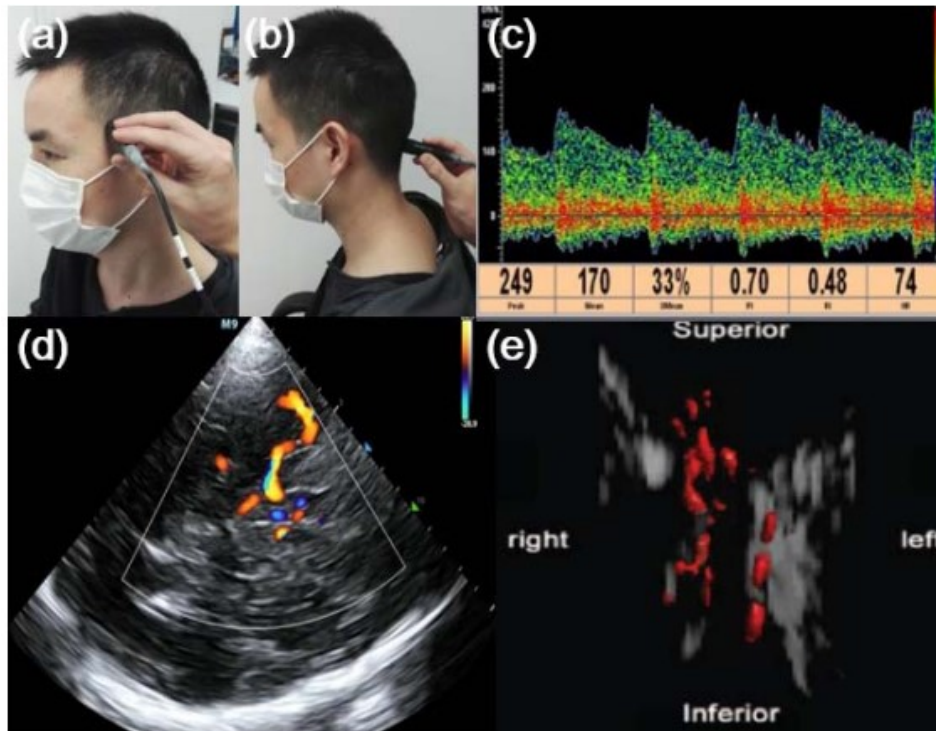
Μια μη επεμβατική θεραπεία του εγκεφάλου βρίσκεται υπό κλινική μελέτη, η οποία σαν στόχο έχει να βελτιώσει και να ανακουφίσει αναίμακτα τη ζωή πολλών ανθρώπων ανά τον κόσμο που νοσούν από σχετικές ασθένειες. Η θεραπεία ονομάζεται εστιασμένος υπέρηχος (High Intensity Focused Ultrasound/ HIFU) και στέλνει ηχητικά κύματα στα διάφορα μέρη του εγκεφάλου προγραμματίζοντας εκ νέου τα «ελαττωματικά» σημεία του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνα για διάφορες ασθένειες.

Ο θεραπευτικός υπέρηχος χρησιμοποιεί υψηλής συχνότητας ηχητικά κύματα για να επηρεάσει ιστούς και κύτταρα. Η τεχνολογία του θα έλεγε κανείς ότι μοιάζει με έναν μεγεθυντικό φακό που εστιάζει τις ακτίνες του ήλιου σε ένα σημείο. Είναι δηλαδή, ένας «φακός» που βοηθά στην εστίαση πολλών υπερήχων μέσα στον εγκέφαλο με μεγάλη ακρίβεια χωρίς να χρειαστεί να γίνει κάποιου είδους τομή. Όπως σημειώνει ο δρ. Νήλ Κασέλ, ιδρυτής και πρόεδρος του Focused Ultrasound Foundation, «είναι ο πιο δυνατός ήχος που δεν θα ακούσετε ποτέ, αλλά που μια μέρα μπορεί και να σώσει τη ζωή σας».

## 4.2. Τεχνικές και μηχανισμοί δράσης.

Ο θεραπευτικός υπέρηχος αποτελεί μια επαναστατική μέθοδο στον τομέα της νευρολογίας και της θεραπείας εγκεφαλικών παθήσεων (Εικόνες 4.2.). Η χρήση της υπερηχητικής ενέργειας για θεραπευτικούς σκοπούς προσφέρει νέες δυνατότητες στην αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων του εγκεφάλου, παρέχοντας μια μη επεμβατική και ακριβή προσέγγιση. Αυτή η εργασία θα αναλύσει τις τεχνικές, τις εφαρμογές,

τους μηχανισμούς δράσης, καθώς και τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς του θεραπευτικού υπερήχου στον εγκέφαλο [11].



Εικόνα 4.2. Διακρανική υπερηχογραφική απεικόνιση και κλινικές εικόνες [11].

Ο εστιασμένος υπέρηχος λειτουργεί σε υψηλές συχνότητες, με αποτέλεσμα να μην ακούγεται από ανθρώπους και ζώα. Η στενή του δέσμη, συγκρίσιμη με έναν κόκκο ρυζιού, επιτρέπει την ακριβή στόχευση, μετριάζοντας τις ανησυχίες για πιθανές αρνητικές επιπτώσεις, όπως η «ηχητική λοβοτομή», ιδιαίτερα σε εγκεφαλικές εφαρμογές, όπως τόνισε η Δρ. Ελίζα Κονοφάγου από το πανεπιστήμιο της Κολούμπια. Οι κυριότεροι μηχανισμοί δράσης περιλαμβάνουν:

**I. Θερμική Δράση:** Η ενέργεια των υπερήχων μπορεί να μετατραπεί σε θερμότητα, προκαλώντας τοπική αύξηση της θερμοκρασίας. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή παθολογικών ιστών ή σε βελτίωση της ροής του αίματος.

**II. Μη Θερμική Δράση:** Οι μηχανικές επιδράσεις των υπερήχων, όπως η ακουστική ακτινοβολία πίεσης και η σπηλαίωση (cavitation), μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στις κυτταρικές μεμβράνες και να ενισχύσουν την κυτταρική διαπερατότητα, βελτιώνοντας την πρόσληψη φαρμάκων ή την επανενεργοποίηση των κυττάρων.

Στο σημείο αυτό να τονίσουμε ότι η εστιασμένη τεχνολογία υπερήχων, αν και δεν είναι νέα στην ιατρική, έχει καθιερώσει κλινικές εφαρμογές όπως η λιθοτριψία για πέτρες στα νεφρά και η θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη, το οστεοειδές οστέωμα και τον ιδιοπαθή τρόμο στις ΗΠΑ. Αν και η Ελλάδα δεν έχει ακόμη υιοθετήσει αυτές τις εφαρμογές, άλλες ευρωπαϊκές χώρες έχουν αναγνωρίσει την αποτελεσματικότητά τους, ιδιαίτερα στη θεραπεία του καρκίνου. Η Δρ. Ελίζα Κονοφάγου σημειώνει ότι η έρευνα στον εστιασμένο υπέρηχο χρονολογείται από τις αρχές του 20ου αιώνα, με σημαντικές προόδους να σημειώνονται στη δεκαετία του 1950. Η αναζωπύρωση του ενδιαφέροντος στα τέλη της δεκαετίας του 1990, με τη διευκόλυνση της τεχνολογίας MRI, έχει ενισχύσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του εστιασμένου υπερήχου, επιτρέποντας την παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο κατά τη διάρκεια των διαδικασιών. Αυτή η εξέλιξη τοποθετεί τον εστιασμένο υπέρηχο ως κρίσιμο εργαλείο στη σύγχρονη ιατρική πρακτική.

### **4.3. Εφαρμογές στον εγκέφαλο.**

Ο υπέρηχος αναμένεται να παίξει ολοένα και πιο σημαντικό ρόλο στη διάγνωση και θεραπεία εγκεφαλικών παθήσεων. Η απεικόνιση με υπερήχους έχει χρησιμοποιηθεί συχνά για αξιολόγηση της εγκεφαλοαγγειακής λειτουργίας του εγκεφάλου. Η απεικόνιση του εγκεφάλου με χρήση υπερήχων έχει προχωρήσει πρόσφατα χάρη στη χρήση του εξαιρετικά γρήγορου Doppler για την απόκτηση λειτουργικών πληροφοριών του εγκεφάλου.

Αυτή η πρόοδος έχει δημιουργήσει μια σημαντική ανακάλυψη στη γνώση σχετικά με την έρευνα του εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένης της αιμοδυναμικής του εγκεφάλου, της λειτουργικής συνδεσιμότητας και της γνωστικής νευροεπιστήμης. Επιπλέον, ο υπέρηχος χαμηλής συχνότητας μπορεί να διεισδύσει στο κρανίο του εγκεφάλου, παρέχοντας έτσι ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο για μη επεμβατική θεραπεία.

Ο εγκέφαλος είναι το πιο περίπλοκο και σημαντικό όργανο στο ανθρώπινο σώμα. Το υπερηχογράφημα του εγκεφάλου είναι ένα ευρύ πεδίο που περιλαμβάνει διάφορες τεχνικές που χρησιμοποιούν υπερηχητικά κύματα όχι μόνο για την απόκτηση εικόνων σε πραγματικό χρόνο του εγκεφαλικού ιστού, αλλά και τη θεραπεία εγκεφαλικών ασθενειών. Οι εφαρμογές του θεραπευτικού υπερήχου στον εγκέφαλο είναι ποικίλες και περιλαμβάνουν:

**Θεραπεία Όγκων:** Η χρήση εστιασμένου υπερήχου υψηλής έντασης (HIFU) για την καταστροφή εγκεφαλικών όγκων, χωρίς την ανάγκη χειρουργικής επέμβασης. Η μέθοδος αυτή μπορεί να μειώσει τις επιπλοκές και να επιτρέψει ακριβή στόχευση του όγκου.

**Θεραπεία της Νόσου του Πάρκινσον:** Ο θεραπευτικός υπέρηχος στοχεύει συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο θάλαμος και ο υποθαλαμικός πυρήνας, για να ανακουφίσει τα συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον, ιδιαίτερα τους τρόμους και τις κινητικές διαταραχές.

**Ανοσοθεραπεία του Εγκεφάλου:** Η χρήση υπερήχων μπορεί να αυξήσει την διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, επιτρέποντας την καλύτερη διείσδυση των φαρμάκων ή των ανοσοκυττάρων στον εγκέφαλο. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία νευροεκφυλιστικών παθήσεων και μεταστατικών εγκεφαλικών όγκων.

Ο υπέρηχος έχει περιορισμένες εφαρμογές για τον εγκέφαλο σε αντίθεση με άλλα όργανα λόγω των προκλήσεων που σχετίζονται με τη διείσδυση μέσα στο κρανίο.



## 5. ΑΙΜΑΤΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ ΚΑΙ ΕΣΤΙΑΣΜΕΝΟΣ ΥΠΕΡΗΧΟΣ

### 5.1. Αιματοεγκεφαλικός φραγμός

Οι πρόσφατες θεραπείες νευρολογικών και νεύρο - εκφυλιστικών ασθενειών είναι αρκετά περιορισμένες εξαιτίας της έλλειψης μιας πραγματικά μη επεμβατικής, παροδικής και τοπικά επιλεκτικής μεθόδου χορήγησης φαρμάκου στον εγκέφαλο. Ο εγκέφαλος είναι ιδιαίτερα δύσκολο να δεχθεί τη χορήγηση φαρμάκων λόγω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (blood – brain barrier/ BBB).

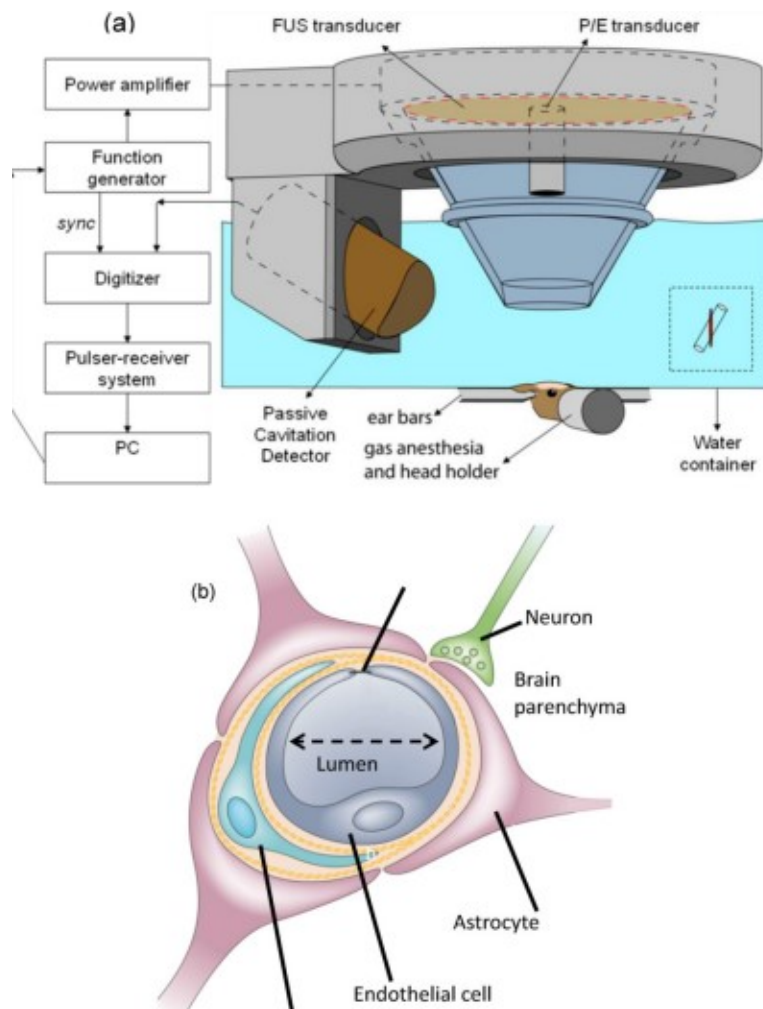
Η παράδοση φαρμάκων στον εγκέφαλο είναι εξαιρετικά δύσκολη λόγω του αιματοεγκεφαλικού (αιματοδυναμικού) φραγμού (BBB). Αυτή η μη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού οφείλεται στις «σφιχτές» ενώσεις που συνδέουν τα γειτονικά ενδοθηλιακά κύτταρα και το ρυθμιστικό σύστημα μεταφοράς των μεμβρανών των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η κύρια λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB), όμως, είναι η ρύθμιση ιόντων και όγκου για την εξασφάλιση των απαραίτητων συνθηκών για τη σωστή συναπτική και νεύρο - αξονική ανταλλαγή σημάτων [12,13].

Ωστόσο αυτή η ιδιότητα της διαπερατότητας που κρατάει υγίη τον εγκέφαλο συνάδει με την ύπαρξη μεγάλων εμποδίων για φαρμακευτική θεραπεία. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (BBB) εμποδίζει τα περισσότερα νευρολογικά φάρμακα να περάσουν στον εγκέφαλο. Μέχρι να βρεθεί λύση στο πρόβλημα απορρόφησης των φαρμάκων από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, οι θεραπείες των νευρολογικών παθήσεων θα συναντούν εμπόδια.

Την τελευταία δεκαετία έχουν αναπτυχθεί πολλά υποσχόμενες μέθοδοι, οι οποίες συνδυάζοντας την χρήση του εστιασμένου υπερήχου (Focused UltraSound/ FUS) με μικροφουσαλίδες (microbubbles) οι οποίες προσφέρουν την τη μοναδική – κατά τα φαινόμενα – δυνατότητα μη επεμβατικής, τοπικής και παροδικής διάνοιξης του BBB για τη θεραπεία παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος (Central Nervous System/ CNS).

## 5.2. Δομή και λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού

Ο BBB είναι μια ειδική υποδομή του αγγειακού συστήματος αποτελούμενος από ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία είναι στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους, τα περικύτταρα καθώς και τα αστροκύτταρα. Οι «αυλικές» (σε σχήμα αυλού) και μη αυλικές μεμβράνες ευθυγραμμίζονται στο εσωτερικό τοίχωμα του αγγείου και λειτουργούν ως φραγμός διαπερατότητας (Εικόνα 5.1). Έτσι, ο συνδυασμός των στενών συνδέσεων με αυτές τις δύο μεμβράνες οδηγεί τον BBB να έχει μικρή διαπερατότητα σε μεγάλες και ιονισμένες ουσίες. Υπάρχουν ωστόσο, κάποιες εξαιρέσεις όπως η γλυκόζη και τα αμινοξέα τα οποία μεταφέρονται επιτυχώς μέσω του BBB.



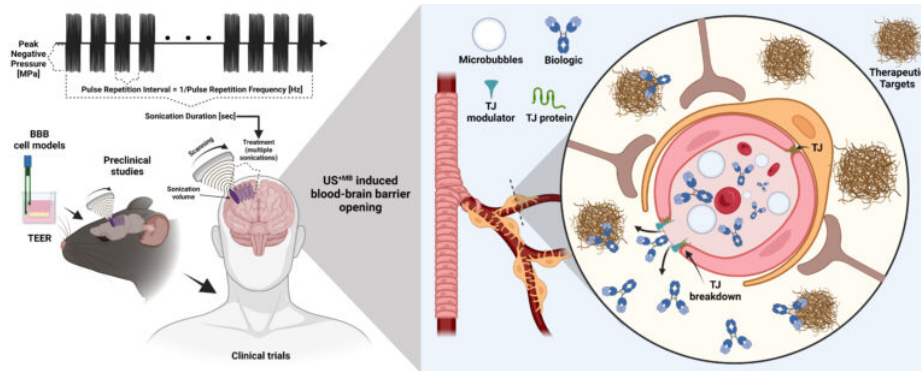
**Εικόνα 5.1.** α)Block-διάγραμμα και απεικόνιση και μιας πειραματικής διάταξης.β) Πλευρική διατομή εγκεφαλο: οι μικροφουσαλίδες ρέουν στον αυλό και ταλαντώνονται όταν ενεργοποιούνται από τη δέσμη FUS [N].

Αρκετές νευρολογικές διαταραχές παραμένουν ανίατες λόγω της ύπαρξης του BBB, δηλαδή της φυσικής άμυνας του εγκεφάλου. Ενεργώντας ως φραγμός διαπερατότητας, ο BBB εμποδίζει την είσοδο από το αίμα στον εγκέφαλο σχεδόν όλων των μορίων που έχουν μοριακό βάρος πάνω από 400 Da. Έτσι καθιστά πολλές νευρολογικά ενεργές ουσίες και φάρμακα αναποτελεσματικά απλά λόγω του ότι δεν μπορούν να παραδοθούν εκεί όπου χρειάζονται [12,13].

### 5.3. Εστιασμένος υπέρηχος και χρήση μικροφουσαλίδων

Ο εστιασμένος υπέρηχος (Focused UltraSound/FUS) στηρίζεται στη θεωρία των κλασικών ηχητικών κυμάτων και είναι αρκετά διαδεδομένη μέθοδος. Παρόλα αυτά, αντί να έχουμε εικόνες ηχοδομών από ιστούς, ο FUS χρησιμοποιεί κοίλες κεφαλές οι οποίες έχουν μονή γεωμετρική εστίαση ή χρησιμοποιεί Phased Array κεφαλές ώστε να μπορεί να στρέψει ηλεκτρονικά την δέσμη εκπομπής. Με αυτόν τον τρόπο αποδίδεται η μέγιστη ενέργεια, ώστε να δημιουργηθούν μηχανικά και θερμικά φαινόμενα.

Η διάνοιξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού προκαλούμενη από υπέρηχο συνοδεύτηκε από νευρωνικές καταστροφές κατά τις πρώτες εργαστηριακές δοκιμές. Μετά τη μείωση της ακουστικής έντασης καθώς και της χρονικής διάρκειας παρατηρήθηκε εκ νέου ο BBB χωρίς όμως μακροσκοπικές καταστροφές. Με την ενδοφλέβια προσθήκη μικροφουσαλίδων πριν την εκπομπή υπέρηχου υπήρξε παροδική διάνοιξη του BBB. Η όλη διαδικασία απεικονίστηκε μέσω MRI και μας έδειξε την δυναμική του ανοίγματος του BBB χωρίς καταστροφή παρεγχυματικών κυττάρων όπως οι νευρώνες. Ένα από τα θετικά αυτής της μεθόδου είναι η δυνατότητα διάνοιξης του BBB χωρίς καταστροφές στο κρανίο και στο δέρμα(Εικόνα 5.2.). Με αυτόν τον τρόπο μπορούμε να εστιάσουμε σε περιοχές του εγκεφάλου όπως ο ιππόκαμπος, ώστε να καταπολεμήσουμε ασθένειες όπως για παράδειγμα το Alzheimer, διότι μπορούμε να εισάγουμε φάρμακο όπου το μοριακό βάρος του μπορεί να φτάσει μέχρι τα 2000 kDa.



**Εικόνα 5.2.** Προκλινική και κλινική επισκόπηση της χρήσης υπερήχων χαμηλής έντασης και μικροφουσαλίδων για τη διακοπή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού για την παροχή ανοσοθεραπειών στη νόσο του Αλτσχάιμερ [O].

Το άνοιγμα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού μπορούμε επίσης να το παρακολουθήσουμε με σκιαγραφικά μέσα με μαγνητική τομογραφία (MRI). Αυτό έδειξε τη δυνατότητα ανοίγματος του αιματοεγκεφαλικού φραγμού χωρίς να βλάπτονται τα παρεγχυματικά κύτταρα, όπως οι νευρώνες.

Το πλεονέκτημα της παρουσίας μικροφουσαλίδων στην παροχή αίματος είναι ότι επιτρέπει τη μείωση:

- α) της έντασης του υπερήχου,
- β) της αποφυγής των θερμικών επιδράσεων και
- γ) της μείωσης της πιθανότητας μη αναστρέψιμης νευρωνικής βλάβης.

Η νευροτροφική παράδοση στον εγκέφαλο έχει αποδειχθεί απαραίτητη για την αναστροφή της διαδικασίας του νευρωνικού εκφυλισμού, αλλά μέχρι στιγμής έχει παρεμποδιστεί από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Σε μια πρόσφατη μελέτη, όχι μόνο αποδείχθηκε ότι ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο (Brain – derived neurotrophic factor / BDNF) μπορεί να διασχίσει το άνοιγμα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού που προκαλείται από υπέρηχο, αλλά επίσης ότι μπορεί να ενεργοποιήσει μονοπάτια σηματοδότησης στους νευρώνες πυραμίδας των ποντικών *in vivo* από τη μεμβράνη στον πυρήνα.

Αυτό ανοίγει εντελώς νέους δρόμους στη χορήγηση φαρμάκων στον εγκέφαλο, όπου ο εστιασμένος υπέρηχος (FUS) σε συνδυασμό με τις

μικροφουσαλίδες μπορεί να έχει επίδραση σε μικροσκοπικό επίπεδο, δηλαδή σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο. Κατά αυτό τον τρόπο, μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, καθώς και να ελέγξει ή ακόμη και να αναστρέψει τη νόσο.

#### **5.4. Παράδοση φαρμάκων σε νευρο – εκφυλιστικές ασθένειες**

Την τελευταία δεκαετία αναπτύχθηκαν αρκετά φάρμακα τόσο μεγάλου όσο και μικρού μοριακού βάρους με ανάμεικτη επιτυχία. Όμως βάσει μελετών μόνο το 5% από περισσότερο από 7000 μικρού μοριακού βάρους φάρμακα μπορούν να θεραπεύσουν ασθένειες του κεντρικού νευρικού συστήματος (CNS). Αυτές είναι η κατάθλιψη, η σχιζοφρένεια, η επιληψία και οι χρόνιοι πόνοι.

Παρά την πληθώρα φαρμάκων πολλές σοβαρές νευρο – εκφυλιστικές ασθένειες του ΚΝΣ (Κεντρικού Νευρικού Συστήματος) όπως το Alzheimer, το Parkinson κ.ά. παραμένουν ανίατες λόγω της μη διαπερατότητας του BBB. Στόχος λοιπόν, είναι η βελτιστοποίηση της μεθόδου του FUS, ώστε να παραδίδεται εξ’ ολοκλήρου όλη η αγωγή στον εγκέφαλο προκειμένου να θεραπεύονται αυτές οι νευρο – εκφυλιστικές διαταραχές/παθήσεις. Ένα τέτοιο επιτυχημένο σύστημα απαιτεί παροδική, χωρική και μη επεμβατική στόχευση σε συγκεκριμένη περιοχή του ιστού.

Μια άλλη μέθοδος που χρησιμοποιείται από φαρμακευτικές εταιρείες είναι η χρήση λιπιδίων στα άκρα των μορίων των φαρμάκων, ώστε να αυξηθεί η διαπερατότητά τους. Βέβαια, αυτή η τεχνική δεν είναι τοπική καθώς το φάρμακο εντοπίζεται όχι μόνο στην περιοχή ενδιαφέροντος, αλλά και σε ολόκληρο τον εγκέφαλο και το σώμα. Έτσι, υπάρχει ένα όριο που δεν μπορεί να περαστεί καθώς η συνολική απορρόφηση μπορεί να δημιουργήσει παρενέργειες.

Μια ακόμη μέθοδος είναι η διάχυση φαρμάκου μέσω βελόνας στην περιοχή που θέλουμε. Όμως η διάχυση δεν επιτρέπει να ταξιδέψουν τα μόρια του φαρμάκου πολύ μακριά από το σημείο εισαγωγής του. Επιπρόσθετα, πάντα υπάρχει ο κίνδυνος καταστροφής ιστών με αυτόν τον επεμβατικό τρόπο.

Άλλες τεχνικές χρησιμοποιούν ειδικά φάρμακα με διαλύματα, ώστε μέσω της συστολής και διαστολής αιμοφόρων αγγείων να διαταραχθεί ο BBB. Όμως και αυτή η τεχνική δεν γίνεται τοπικά και τα διαλύματα αυτά είναι πολλές φορές τοξικά.

Καταλαβαίνουμε λοιπόν, την ανάγκη χρήσης ενός συστήματος το οποίο είναι μη επεμβατικό, προκαλεί παροδική διάνοιξη του BBB και μπορεί να στοχεύσει τοπικά στον ιστό και στο σημείο που επιθυμούμε.

## 5.5. Μέθοδος και αποτελεσματικότητα

### A) Εστιασμένος υπέρηχος και μικροφουσαλίδες

Η πειραματική διάταξη φαίνεται στην **Εικόνα 5.1**. Η κεφαλή του εστιασμένου υπερήχου (κεντρική συχνότητα: 1,5 MHz, βάθος εστίασης: 60mm, εξωτερική ακτίνα: 30mm, εσωτερική ακτίνα 11,2mm, μοντέλο: cdc 7411 – 3 της εταιρίας Imasonic που εδρεύει στο Besançon της Γαλλίας), εκπέμπει αμέσως μετά την χορήγηση των μικροφουσαλίδων.

Η κεφαλή οδηγείται από μια γεννήτρια συναρτήσεων (Agilent Technologies) μέσω ενός ενισχυτή 50 dB. Ένας «κώνος» γεμάτος με αποσταγμένο και απαερωμένο νερό συνδέεται στο σύστημα της κεφαλής. Η κεφαλή του FUS συνδέεται σε έναν ελεγχόμενο από υπολογιστή ρυθμιστή θέσης. Ένας ανιχνευτής παθητικής σπηλαιώσης (Passive Cavitation Detection/PCD, όπου σπηλαιώση είναι η ιδιότητα δημιουργίας φουσαλίδων) 5cm με κυλινδρική εστιακή περιοχή ύψους: 19mm και διαμέτρου 3,64mm τοποθετείται στις 60° από τον διαμήκη άξονα της δέσμης του FUS. Ο ανιχνευτής παθητικής σπηλαιώσης και η κεφαλή του FUS ευθυγραμμίζονται συνεστιακά. Οι ακουστικές εκπομπές των μικροφουσαλίδων ανιχνεύονται από τον PCD και συλλέγονται με την χρήση ενός ψηφιοποιητή μέσω ενός ενισχυτή 20 dB. Οι μικροφουσαλίδες (μέση διάμετρος: 1,1 – 3,3 μm) ενεργοποιούνται και χρησιμοποιούνται μέσα σε 24h από την ενεργοποίησή τους. Μετά ένα διάλυμα 1:20 παρασκευάζεται χρησιμοποιώντας φωσφορικό άλας (Phosphate – buffered Saline / PBS) και χορηγείται με ένεση στην φλέβα της ουράς του ποντικιού. Και οι δύο κεφαλές χρησιμοποιούν παλμικά κύματα υπερήχων (Ρυθμός: 10 Hz, διάρκεια: 20 ms, κύκλος λειτουργίας: 20%) με δύο εκπομπές διάρκειας 30 sec με ενδιάμεση καθυστέρηση 30 sec. Οι μέγιστες ακουστικές πιέσεις των 0,15 MPa, 0,30 MPa, 0,45 MPa, 0,60 MPa χρησιμοποιούνται συνήθως καθώς μας δίνουν το καλύτερο ισοζύγιο μεταξύ ασφάλειας και διάνοιξης του BBB. Μια πλευρά του ιππόκαμπου του κάθε ποντικιού ηχοβολείται σε οριζόντιο επίπεδο. Επιπλέον, ακουστικές παράμετροι

μελετώνται όπως το μήκος του παλμού καθώς παίζουν ρόλο στην διαταραχή του BBB.

Στη συγκεκριμένη έρευνα του Columbia οι παλμοί ηχοβολήσης των εγκεφάλων των ποντικών είχαν κεντρική συχνότητα 1,5 MHz, μέγιστη πίεση 0,3 MPa, μήκος παλμού 0,002 – 30ms, συχνότητα επανάληψης παλμού (Pulse Repetition Frequency – PRF) 6,25 KHz, 25 kHz, 100 kHz. Εξέπεμπαν συνεχόμενα ή παλμικά με ρυθμό 1000 παλμών μέσω του κρανίου για 11 λεπτά. Ένα λεπτό μετά την εκκίνηση της ηχοβολήσης φθορίζουσα δεξτράνη (dextran, 60μg/g, μοριακό βάρος 3kDa) και μικροφουσαλίδες σημασμένες με την τεχνική Definity® (0,05μl/g) χορηγήθηκαν ενδοφλέβια. Μετά από 20 λεπτά τα ποντίκια είχαν διακαρδιακή διάχυση του φαρμάκου και οι εγκεφαλοί τους είχαν τμηματοποιηθεί και απεικονιστεί μέσω μικροσκοπίας φθορισμού (fluorescence microscopy). Για να καθορίσουμε την εξάρτηση του μεγέθους των μικροφουσαλίδων χορηγήθηκαν στα ποντίκια φουσαλίδες με λιπιδικό κέλυφος της τάξης των 1 – 2, 4 – 5 ή 6 – 8 μm σε διάμετρο καθώς η συγκέντρωσή τους ήταν 10<sup>7</sup>/ml.

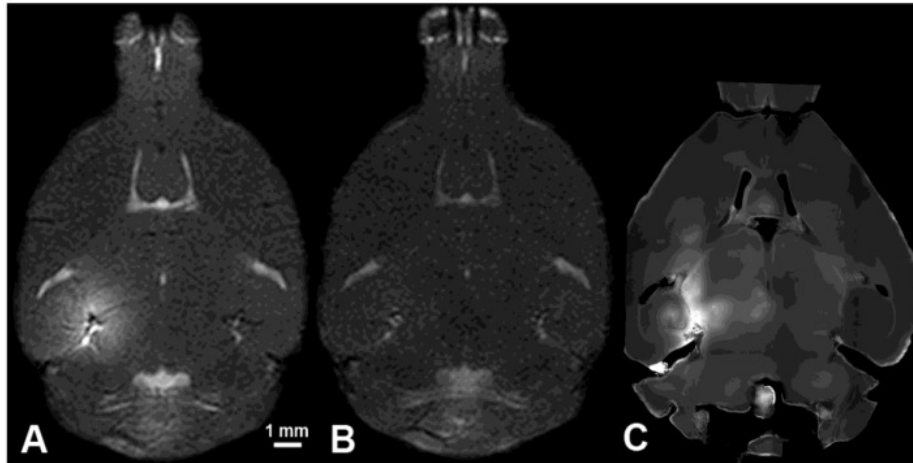
#### **B) Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging – MRI).**

Ένας κάθετου διαμετρήματος σύστημα μαγνητικού – συντονισμού 9,4 T χρησιμοποιήθηκε για την επιβεβαίωση της διάνοιξης του BBB στον ιππόκαμπο των ποντικών. Κάθε ποντίκι είχε υποβληθεί σε αναισθησία χρησιμοποιώντας 1 – 2 % αέριο ισοφλουρανίου και τοποθετήθηκε για εξέταση. Δύο διαφορετικά πρωτόκολλα διακριτικής ανάλυσης 75×75×312,5 μm<sup>3</sup> και 88×88×437,5 μm<sup>3</sup> επιβεβαιώσεων την παροδική διάνοιξη και χορήγηση φαρμάκου μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

### **5.6. Ασφάλεια και αναστρεψιμότητα της διάνοιξης του BBB**

Η διάνοιξη του BBB ξεκινά από 0,3 MPa πλάτος πίεσης και πάνω. Σε πιέσεις κάτω των 0,6 MPa (εικόνα 5) δεν παρατηρήθηκε καμία εξαγγείωση ερυθρών αιμοσφαιριών καθώς και καμία νευρωνική ζημιά σε περιοχές του ιππόκαμπου επιδεικνύοντας μάλιστα την μέγιστη διάνοιξη. Πάνω από τα 0,6 MPa παρατηρείται εξαγγείωση των ερυθρών αιμοσφαιριών ενώ σε πιέσεις πάνω των 0,9 MPa έχουμε νευρωνική ζημιά. Αυτά τα προκαταρκτικά ευρήματα μας οριοθετούν το εύρος πιέσεων από 0,3 – 0,6

ΜΡα όπου έχουμε ασφαλή διάνοιξη του BBB χωρίς ενδοθηλιακή ή νευρωνική ζημιά. Η διάνοιξη του BBB που προκλήθηκε από FUS κλείσει εντός 24 ωρών στα ποντίκια του πειράματος. Στην (Εικόνα 5.3.) βλέπουμε ότι το κλείσιμο του BBB είχε γίνει μέσα στις πρώτες 24 ώρες [14].



**Εικόνα 5.3.** Εικόνες MRI A) άνοιγμα BBB, B) κλείσιμο BBB (24 ώρες), Γ) απεικόνιση φθορισμού με δεξτράνη 3-kDa στα αριστερά (υπερηχογραφημένος ιππόκαμπος) [N].

### 5.7. Κύρια ευρήματα της έρευνας

Με δεδομένη την ανάγκη χρήσης του εστιασμένου υπερήχου (FUS) στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB), το άνοιγμα και η επείγουσα ανάγκη για χορήγηση φαρμάκων στον εγκέφαλο, τα κύρια ευρήματα των πρόσφατων ερευνών, συνοψίζονται στα εξής:

- 1) Ο BBB μπορεί να ανοίξει σε συγκεκριμένες περιοχές του υποφλοιού που σχετίζονται με νευρο – εκφυλιστικές ασθένειες όπως για παράδειγμα ο ιππόκαμπος.
- 2) Η διάνοιξη του BBB μπορεί να προκληθεί χωρίς να απαιτείται κρανιοτομή ή μαγνητική τομογραφία (MRI).
- 3) Μια κεφαλή μονού κρυστάλλου είναι αρκετή, ώστε να προκαλέσει διάδοση μέσω του κρανίου τόσο σε κρανία ποντικών όσο και ανθρώπων και μπορεί να εστιάσει στα επιθυμητά σημεία, αλλά βεβαίως σε διακριτές συχνότητες.
- 4) Πραγματοποιήθηκε μελέτη βελτιστοποίησης που έχει προσδιορίσει το μήκος παλμού και εύρος πίεσης αιχμής, εντός του οποίου μελέτες έχουν



δείξει ότι δεν υπάρχει δομική βλάβη που σχετίζεται με το άνοιγμα BBB. Αυτό μοιάζει πολύ με τον διαγνωστικό υπέρηχο, που είναι αποδεδειγμένα ασφαλής, σύμφωνα με ένα συγκεκριμένο εύρος παλμών και πιέσεων.

5) Προκαταρκτική παράδοση μορίων, συμπεριλαμβανομένων των μορίων της δεξτράνης (dextran) και του BDNF, έχει αποδειχθεί ότι απελευθερώνεται με επιτυχία και εντοπίζεται στον ενδοκυτταρικό χώρο των νευρώνων ενεργοποιώντας μια συγκεκριμένη οδό σηματοδότησης.

6) Γαδολίνιο που χορηγείται ενδοπεριτοναϊκά (Intraperitoneal/IP). επιτρέπεται για χωρο-χρονική ανάλυση του ανοίγματος BBB με μαγνητική τομογραφία. Η διαπερατότητα BBB θα μπορούσε έτσι να αξιολογηθεί in vivo και να αποδειχθεί ότι αυξάνεται κατά τουλάχιστον 100 φορές στον στοχευόμενο ιππόκαμπο [14].

## 5.8. Συμπεράσματα

Ο εστιασμένος υπέρηχος σε συνδυασμό με τις μικροφουσαλίδες άνοιξε αποτελεσματικά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η επαναφορά του επανήλθε μέσα σε 24 ώρες. Η διαπερατότητα του BBB αυξήθηκε τουλάχιστον 2 τάξεις μεγέθους σημειώνοντας διευκόλυνση της χορήγησης φαρμάκων μέσω του FUS.

Μόρια διαφόρων μεγεθών κατάφεραν να διαπεράσουν τον BBB χωρίς να σημειωθεί κάποια δομική ζημιά. Η εξάρτηση της διαπερατότητας του BBB από την πίεση και από το μέγεθος των μικροφουσαλίδων υποδεικνύει ότι πολλές διανοίξεις BBB έγιναν ταυτόχρονα την ώρα της ηχοβόλησης από τον FUS, ενώ κάθε διάνοιξη εξαρτάται από το μέγεθος των μικροφουσαλίδων. Τέλος, η έρευνα έδειξε ότι αυτή η διάνοιξη του BBB μπορεί να γίνει και σε μεγαλύτερα θηλαστικά καθώς και στον άνθρωπο.

Επί του παρόντος, στις ΗΠΑ, οι μικροφουσαλίδες έχουν εγκριθεί από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA – Food and Drug Administration) για ηχοκαρδιογραφία σε ασθενείς με μη βέλτιστες εικόνες των καρδιακών θαλάμων. Ωστόσο, οι μικροφουσαλίδες είναι πολλά υποσχόμενες για την απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου, χρησιμοποιώντας διαλείποντες παλμούς καταστροφής σκιαγραφικού.

## 6. ΤΕΛΕΥΤΑΙΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

### 6.1. Ο εστιασμένος υπέρηχος στο σήμερα.

Η δυναμική του εστιασμένου υπερήχου (FUS) ως βιώσιμης μεθόδου θεραπείας παρουσιάστηκε για πρώτη φορά ήδη τη δεκαετία του 1940, πριν από τη χρήση των υπερήχων για απεικόνιση. Ωστόσο, μόλις πρόσφατα, με την εμφάνιση των υπερσύγχρονων συσκευών FUS με καθοδήγηση εικόνας, οι κλινικοί γιατροί άρχισαν να συνειδητοποιούν τις πραγματικές δυνατότητες αυτής της ελάχιστα επεμβατικής τεχνολογίας ως βιώσιμης, ταχύτερης και ασφαλέστερης εναλλακτικής λύσης για τη θεραπεία πολλών ασθενειών και διαταραχών.

Οι εφαρμογές του FUS είναι ποικίλες και εξαρτώνται από τον τρόπο με τον οποίο παρέχονται οι εκθέσεις. Το ενδιαφέρον και η ανάπτυξη για την τεχνολογία FUS, γενικά, και την κλινική της εφαρμογή συνεχίζει να αυξάνεται, όπου επί του παρόντος εκατοντάδες ερευνητικά κέντρα και πανεπιστήμια σε όλο τον κόσμο εργάζονται για την ανάπτυξη νέων εφαρμογών και τη βελτίωση των υπαρχουσών. Οι κλινικά εγκεκριμένες εφαρμογές περιλαμβάνουν χαμηλής έντασης, μη εστιασμένες εκθέσεις για επούλωση στη φυσικοθεραπεία και υψηλότερης έντασης FUS για μη επεμβατική αφαίρεση ποικιλίας καλοηθών και κακοηθών όγκων. Το τελευταίο περιλαμβάνει τη θεραπεία των ινομυωμάτων της μήτρας, του καρκίνου του μαστού και της οστικής μετάστασης. Το FUS είναι εγκεκριμένο από τον FDA για τα ινομυώματα της μήτρας, τις οστικές μεταστάσεις, τον καρκίνο του προστάτη και την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη.

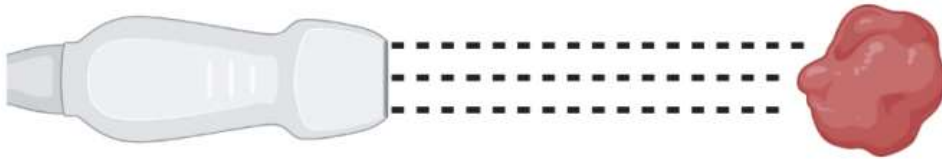
Τα πλεονεκτήματα του FUS περιλαμβάνουν την ικανότητα για επαναλαμβανόμενες θεραπείες χωρίς σωρευτικό αποτέλεσμα, όπου οι μηχανικά καταχωρημένες μέθοδοι απεικόνισης μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για τον σχεδιασμό της θεραπείας όσο και για την παρακολούθηση.

### 6.2. Λειτουργία εστιασμένου υπερήχου και προετοιμασία ασθενούς με τρέμουλο.

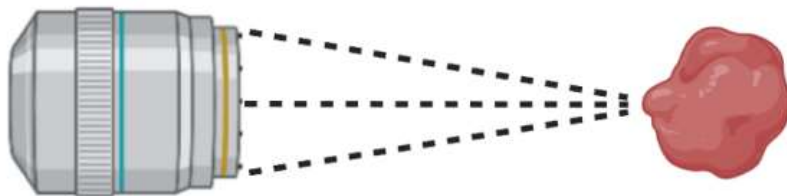
Ο εστιασμένος υπέρηχος αντιπροσωπεύει μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική θεραπεία για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα

συμβατικά φάρμακα, ιδιαίτερα στον τομέα της νευροχειρουργικής. Αυτή η καινοτόμος διαδικασία, που έχει εγκριθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες από το 2011, στοχεύει συγκεκριμένα εγκεφαλικά κυκλώματα για να επαναπρογραμματίσουν και να αποκαταστήσουν τη λειτουργικότητά τους. Έχει δείξει αποτελεσματικότητα στη θεραπεία του ιδιοπαθούς τρόμου, μιας νευρολογικής διαταραχής που χαρακτηρίζεται από ακούσιο τρόμο, μιας νευρολογικής διαταραχής που χαρακτηρίζεται από ακούσιο τρόμο, που επηρεάζει κυρίως άτομα άνω των 40 ετών, με σχεδόν 25 εκατομμύρια περιπτώσεις παγκοσμίως. Η ανεξέλεγκτη πυροδότηση ορισμένων νευρώνων που προκαλούν το τρέμουλο, μπορεί να αντιμετωπιστεί με εστιασμένη τεχνολογία υπερήχων που χρησιμοποιεί συγκλίνοντα ηχητικά κύματα για να ανυψώσει τοπικά τη θερμοκρασία των ιστών και να εξαλείψει τις προβληματικές περιοχές. (Εικόνα 6.1).

## Ultrasound Imaging



## Ultrasound Therapy



**Εικόνα 6.1.** Διαγνωστικός και θεραπευτικός υπέρηχος [P].

Η προετοιμασία του ασθενούς περιλαμβάνει ξύρισμα κεφαλής, ακολουθούμενο από μαγνητική τομογραφία και αξονική τομογραφία για ακριβή στόχευση εγκεφάλου. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, διεξάγονται δοκιμές χαμηλής συχνότητας χωρίς αναισθησία για να προσδιοριστεί ο κατάλληλος αριθμός ακτινών για θεραπεία. Η όλη διαδικασία, που επικεντρώνεται κυρίως στη χαρτογράφηση και τη δοκιμή του εγκεφάλου, διαρκεί συνήθως λιγότερο από δύο ώρες.

### 6.3. Αποτελεσματικότητα και παρενέργειες.

Μια μελέτη του 2022 υπογραμμίζει τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της εστιασμένης χειρουργικής με υπερήχους, με ορισμένους ασθενείς να βιώνουν σταθερά οφέλη ακόμη και μετά από πέντε χρόνια. Ο Δρ. Nir Lipsman από το Sunnybrook Health Sciences Center στο Τορόντο τονίζει ότι, στις βέλτιστες περιπτώσεις, τα αποτελέσματα αυτής της θεραπείας μπορεί να είναι μόνιμα. Συγκεκριμένα, ο εστιασμένος υπέρηχος προσφέρει άμεσα αποτελέσματα, σε αντίθεση με άλλες ακτινοβολίες που μπορεί να χρειαστούν εβδομάδες ή και μήνες για να εκδηλωθούν τα αποτελέσματα. Αυτή η άμεση ανταπόκριση θα μπορούσε να βελτιώσει σημαντικά τη διαχείριση του ασθενούς και τον προγραμματισμό θεραπείας σε κλινικά περιβάλλοντα.

Ο Δρ. Nir Lipsman υποδεικνύει ότι ενώ η καταστροφή της περιοχής του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνη για το τρόμο μπορεί να έχει μόνιμες επιπτώσεις, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν επανεμφάνιση τρόμου μέσα σε ένα χρόνο, με τους υποκείμενους λόγους για αυτό το φαινόμενο να παραμένουν ασαφείς.

Η σωστή χαρτογράφηση και οι δοκιμές είναι κρίσιμες στις ιατρικές διαδικασίες για την πρόληψη δυσμενών επιπτώσεων στους ασθενείς. Η λανθασμένη στόχευση ή η παρατεταμένη έκθεση στη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινά προβλήματα ισορροπίας, που εκδηλώνονται ως ελαφρά αστάθεια στα πόδια. Ο Δρ. Lipsman τονίζει ότι οι πιο διαδεδομένοι κίνδυνοι που σχετίζονται με τέτοιες θεραπείες περιλαμβάνουν προσωρινό μούδιασμα ή μυρμηγκιασμα, ιδιαίτερα στο χέρι που υπέφερε από τρόμο ή στα χείλη. Ευτυχώς, αυτές οι παρενέργειες είναι γενικά παροδικές και υποχωρούν με την πάροδο του χρόνου, υπογραμμίζοντας τη σημασία της ακρίβειας στις ιατρικές παρεμβάσεις για την ελαχιστοποίηση της ταλαιπωρίας του ασθενούς.

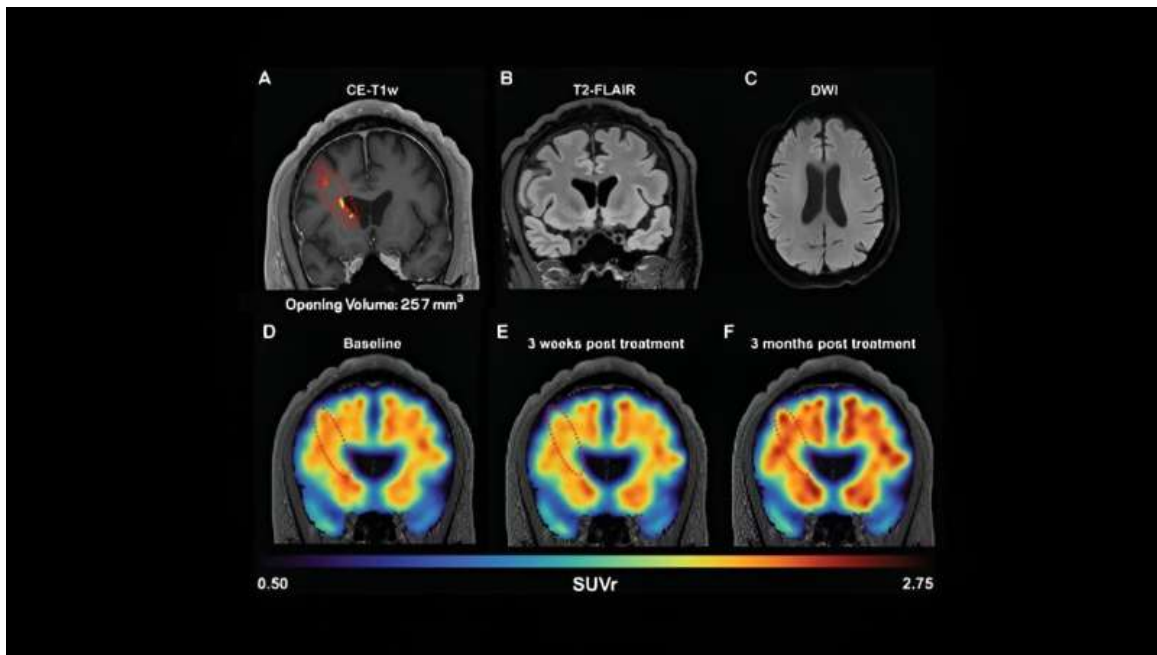
#### **6.4. Εστιασμένος υπέρηχος και κατάθλιψη.**

Η εστιασμένη τεχνολογία υπερήχων έχει κερδίσει το παγκόσμιο ενδιαφέρον καθώς χρησιμοποιείται σε κλινικές δοκιμές και λαμβάνει επίσημες εγκρίσεις για διάφορες ιατρικές εφαρμογές. Οι τρέχουσες κλινικές χρήσεις του περιλαμβάνουν τη θεραπεία νευροεκφυλιστικών διαταραχών και όγκων που εντοπίζονται στον εγκέφαλο, τον προστάτη, τον μαστό και τους πνεύμονες, μεταξύ άλλων. Ο επόμενος τομέας εξερεύνησης αυτής της τεχνολογίας είναι η πιθανή εφαρμογή της στη θεραπεία καταστάσεων ψυχικής υγείας όπως η κατάθλιψη και η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Μια μελέτη του 2020 με επικεφαλής τον Δρ. Lipsman και την ερευνητική του ομάδα έδειξε ότι η εστιασμένη διαδικασία υπερήχων είναι ασφαλής και αποτελεσματική για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτές τις καταστάσεις, υποδεικνύοντας υποσχόμενες μελλοντικές κατευθύνσεις για αυτήν την καινοτόμο μέθοδο θεραπείας.

Φυσικά, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες και δοκιμές, για να βγουν ασφαλή συμπεράσματα. Η πιο σημαντική και ταυτόχρονα ιδιόμορφη παράμετρος είναι ότι κανείς μας δεν έχει ίδιο εγκέφαλο ή ίδιο κρανίο. Πολλές φορές η πυκνότητα του κρανίου ενός ασθενούς δεν επιτρέπει τη διέλευση του υπερήχου μέσα σε αυτό. Σπάνιο σαν φαινόμενο, παρόλα αυτά όταν συμβαίνει λειτουργεί εντελώς αποτρεπτικά.

#### **6.5. Εστιασμένος υπέρηχος – Αλτσχάιμερ και Πάρκινσον.**

Η εστιασμένη τεχνολογία υπερήχων παρουσιάζει μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη θεραπεία ανιάτων ασθενειών όπως το Αλτσχάιμερ και το Πάρκινσον. Αυτή η θεραπευτική μέθοδος στοχεύει συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, ανακουφίζοντας πιθανώς συμπτώματα όπως τρόμο και κινητικές διαταραχές σε ασθενείς με Πάρκινσον, με τη διάρκεια της θεραπείας να διαρκεί πιθανώς μόνο λίγα λεπτά.



**Εικόνα 6.2.** Απεικόνιση MRI και PET ασθενούς με Alzheimer που βρίσκεται σε θεραπεία FUS σε μικρή περιοχή του εγκεφάλου [Q].

Η ερευνητική ανάλυση δείχνει ότι ο θεραπευτικός υπέρηχος που στοχεύει τον πυρήνα του υποθαλάμου μπορεί να ανακουφίσει σημαντικά τα συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον, ενισχύοντας την κινητικότητα των ασθενών και τη συνολική ποιότητα ζωής, όπως αποδεικνύεται από προκλινικές και κλινικές δοκιμές. Με τη μέθοδο αυτή θα μπορούσε κάποιος να γλιτώσει τη χρόνια χρήση φαρμάκων, επεμβάσεις και το βασικότερο ψυχολογική φθορά από τα τρεξίματα σε γιατρούς.

Η Ελίζα Κονοφάγου, Ελληνίδα καθηγήτρια Βιοϊατρικής Μηχανικής και Ακτινολογίας στο Πανεπιστήμιο Κολούμπια, περιγράφει μια νέα διαδικασία θεραπείας που περιλαμβάνει εστιασμένη τεχνολογία υπερήχων. Η διαδικασία μοιάζει με συνδυασμό αιμοδοσίας και εμπειρίας κομμωτηρίου, όπου οι ασθενείς λαμβάνουν ορό και τοποθετούνται σε εξειδικευμένο μηχάνημα. Αυτή η τεχνολογία μπορεί να ανοίξει αποτελεσματικά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, επιτρέποντας βελτιωμένη χορήγηση φαρμάκων για τη θεραπεία νευρολογικών ασθενειών όπως το Αλτσχάιμερ και το Πάρκινσον, καθώς και ορισμένων μορφών καρκίνου. Οι κλινικές δοκιμές δείχνουν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, με ορισμένους ασθενείς με Αλτσχάιμερ να παρουσιάζουν

μειωμένα επίπεδα πρωτεΐνης αμυλοειδούς και πρωτεΐνης Ταυ . Ενώ ο εστιασμένος υπέρηχος δεν είναι μια αυτόνομη θεραπεία για σοβαρούς καρκίνους, μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα των ασθενών και να παρατείνει το προσδόκιμο ζωής, μειώνοντας ενδεχομένως την ανάγκη για επεμβατικές χειρουργικές επεμβάσεις [12,14].

## 6.6. Η λιγότερο παρεμβατική μέθοδος.

Στις αρχές του 2023, ένα άρθρο του CNN τόνισε τις πρωτοποριακές δυνατότητες της εστιασμένης τεχνολογίας υπερήχων, ιδιαίτερα σε μια αναίμακτη χειρουργική επέμβαση που διεξάγεται στο Πανεπιστήμιο του Τορόντο και στο Πανεπιστήμιο της Βιρτζίνια. Αυτή η καινοτόμος προσέγγιση χρησιμοποιεί μη ακουστικά ηχητικά κύματα για την ανακούφιση νευρολογικών διαταραχών και άλλων καταστάσεων χωρίς τις παρενέργειες που είναι τυπικές των παραδοσιακών χειρουργικών επεμβάσεων. Ωστόσο, η διαδικασία απαιτεί οι ασθενείς να φορούν μια δυσκίνητη συσκευή που μοιάζει με λεκάνη με βίδες, να υποβάλλονται σε πλήρες ξύρισμα κεφαλής και να παραμένουν μέσα σε μια μηχανή μαγνητικής τομογραφίας για παρατεταμένη διάρκεια 2-4 ωρών. Αυτή η πρόοδος σηματοδοτεί μια αξιοσημείωτη αλλαγή στις χειρουργικές μεθοδολογίες, δίνοντας έμφαση στις μη επεμβατικές τεχνικές στην ιατρική θεραπεία.

Η καινοτόμος μέθοδος που διερευνάται πειραματικά χαρακτηρίζεται από τη λιγότερο παρεμβατική φύση της, χρησιμοποιώντας ένα μικρότερο μηχάνημα μαγνητικής τομογραφίας που απαιτεί ελάχιστο ξύρισμα του σημείου εφαρμογής. Ολόκληρη η διάρκεια της θεραπείας είναι ιδιαίτερα σύντομη, διαρκεί λιγότερο από 20 λεπτά. Οι ερευνητές στοχεύουν στον περαιτέρω εξορθολογισμό της διαδικασίας αντιμετωπίζοντας τη χρονοβόρα αναλυτική χαρτογράφηση που βασίζεται επί του παρόντος στις απεικονιστικές ακτίνες Χ. Για να ενισχυθεί η αποτελεσματικότητα, γίνονται προσπάθειες για την εφαρμογή της τεχνολογίας νευροπλοήγησης, η οποία χρησιμοποιεί προϋπάρχουσες εικόνες μαγνητικής τομογραφίας για να προσδιορίσει με ακρίβεια τη στοχευμένη περιοχή του εγκεφάλου για εφαρμογή υπερήχων μέσω

σάρωσης κεφαλής. Αυτή η πρόοδος θα μπορούσε να βελτιώσει σημαντικά τη συνολική διαδικασία θεραπείας.

## 6.7. Μειονεκτήματα

Αν και η μέθοδος του εστιασμένου υπερήχου φαίνεται να είναι το μέλλον για τη σύγχρονη ιατρική όσον αφορά τη μελέτη και θεραπεία παθήσεων που αφορούν τον εγκέφαλο, δεν παύει να είναι μια μέθοδος με υψηλό κόστος. Οι τεχνολογίες αυτές είναι ακριβές και δεν είναι ευρέως διαθέσιμες. Λόγω του υψηλού κόστους και των τεχνικών απαιτήσεων, η χρήση θεραπευτικών υπερήχων δεν είναι ακόμα διαδεδομένη σε όλα τα ιατρικά κέντρα.

Επιπλέον, υπάρχει μεγάλη ανάγκη για εκπαίδευση κι εξειδίκευση. Για να ευδοκιμήσει μια τόσο πρωτοπόρα τεχνολογία απαιτείται εξειδικευμένο προσωπικό και εκπαίδευση για τη σωστή χρήση της τεχνολογίας.

Οι τελευταίες μελέτες πάνω στον θεραπευτικό υπέρηχο στον εγκέφαλο ανοίγουν νέους δρόμους για τη θεραπεία νευρολογικών παθήσεων και όγκων. Οι καινοτομίες και τα ευρήματά τους προσφέρουν ελπίδα για πιο αποτελεσματικές και λιγότερο επεμβατικές θεραπείες. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα και ανάπτυξη για την αντιμετώπιση των προκλήσεων και τη διάδοση αυτών των τεχνολογιών σε ευρύτερη κλίμακα [6].



## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ο θεραπευτικός υπέρηχος αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη τεχνολογία για τη θεραπεία εγκεφαλικών παθήσεων, προσφέροντας νέες δυνατότητες για την αντιμετώπιση σοβαρών και ανθεκτικών παθήσεων. Οι μελλοντικές εφαρμογές μπορεί να επεκταθούν και σε άλλους τομείς της ιατρικής, καθιστώντας τον θεραπευτικό υπέρηχο ένα σημαντικό εργαλείο στην αντιμετώπιση νευρολογικών διαταραχών.

Τα υπερηχητικά κύματα μπορούν να διεισδύσουν μη επεμβατικά στους εγκεφαλικούς ιστούς με βάση τα διαφορετικά φυσικά φαινόμενα, που επιτρέπουν πολλαπλές κλινικές εφαρμογές στη διάγνωση και θεραπεία. Ο υπέρηχος έχει γίνει έτσι ένα ευέλικτο και πολύτιμο εργαλείο τόσο για προκλινικές όσο και για κλινικές μελέτες που παρέχουν όχι μόνο απεικόνιση της δομής και τη λειτουργίας του ζωντανού εγκεφάλου, αλλά επιτρέπει επίσης τον χειρισμό του εγκεφάλου και τη θεραπεία εγκεφαλικών παθήσεων.

Αν και υπάρχουν προκλήσεις και περιορισμοί, οι συνεχιζόμενες έρευνες και οι τεχνολογικές βελτιώσεις αναμένεται να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτής της μεθόδου, ανοίγοντας νέους δρόμους για τη νευρολογία και τη θεραπεία του εγκεφάλου. Η χρήση υπερήχων για θεραπευτικούς σκοπούς μειώνει την ανάγκη για επίπονες επεμβατικές χειρουργικές επεμβάσεις. Επιπλέον, η τεχνολογία του εστιασμένου υπερήχου επιτρέπει την ακριβή στόχευση παθολογικών περιοχών, ελαχιστοποιώντας τις ζημιές σε υγιείς ιστούς. Τέλος, η δυνατότητα στοχευμένης απελευθέρωσης φαρμάκων μειώνει τις συστηματικές παρενέργειες και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών που εν τέλει είναι και το ζητούμενο.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Παντελής Καραϊσκος, Καθ. Ιατρικής Φυσικής, «Κεφάλαιο 15 ΥΠΕΡΗΧΟΙ», σημειώσεις εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής ΕΚΠΑ
2. ΦΥΣΙΚΗ, Τεύχος Γ', Γ' Γενικού Λυκείου, Ινστιτούτο Τεχνολογίας Υπολογιστών και Εκδόσεων «ΔΙΟΦΑΝΤΟΣ».
3. Στέλιος Ορφανουδάκης, Κώστας Μαριάς, ΗΥ 673 – Ιατρική Απεικόνιση, Σημειώσεις ΙΙΙ: Βασικές αρχές υπερήχων. Τμήμα επιστήμης υπολογιστών – Πανεπιστήμιο Κρήτης.
4. Dr. Costas Arvanitis, "Medical ultrasound / Lecture 1: Introduce key concepts and principles", Georgia Institute of Technology.
5. Θανάσης Λούπας Δρ. Ηλ/κος Μηχανικός, «Παραγωγή και Ανίχνευση Υπερήχων», Ινστιτούτο Τεχνολογικών Εφαρμογών (ΙΤΕ).
6. Π. Μπούρκας Λέκτορας Ε.Μ.Π., Μ. Ουζούνου Καθηγήτριας Ε.Μ.Π. «Βιοϊατρική Τεχνολογία και Ειδικές Νοσοκομειακές Εγκαταστάσεις», Εκδόσεις Συμεών, Αθήνα 1989.
7. Κουσιδης Σάββας, Διπλωματική εργασία «Μη καταστροφικός έλεγχος μέθοδος υπερήχων», Πανεπιστήμιο Δυτικής Μακεδονίας – Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Κοζάνη 2013
8. Ευάγγελος Γεωργίου, «Ιατρική Φυσική», Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2014.
9. Δρ. Σταύρος Τσαντής, Σημειώσεις μαθήματος «ΦΥΣΙΚΗ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΥΠΕΡΗΧΩΝ».
10. Σοφία Χαλδαίου «ΕλίζαΚονοφάγου: Η Ελληνίδα στη μάχη κατά των ανίατων ασθενειών με "όπλο" τον εστιασμένο υπέρηχο», Καθημερινή, 08.02.2023.
11. Weibao Qiu, et al., "Ultrasound for the brain: A Review of Physical and Engineering Principles, and Clinical Applications", January 2021.

12. SuaBae, et al., "Blood – Brain Barrier Opening in Alzheimer's Disease Patients Using Portable Focused Ultrasound System", December 24, 2023.
13. Elisa E. Konofagou, "Optimization of the Ultrasound – Induced Blood – Brain Barrier Opening", Theranostics, December 2012.
14. Masih Tazhibi, et al., "Focused ultrasound – mediated blood – brain barrier opening is safe and feasible with moderately hypofractionated radiotherapy for brainstem diffuse midline glioma", Journal of Translational Medicine, 2024.

## ΠΗΓΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ

- A. <https://www.olympus-ims.com/en/ndt-tutorials/flaw-detection/generating-ultrasound/>
- B. <https://www.nytimes.com/2009/10/07/health/07wild.html>
- C. [https://tccc.iesl.forth.gr/education/local/Physics\\_I/wave-2.pdf](https://tccc.iesl.forth.gr/education/local/Physics_I/wave-2.pdf)
- D. <https://episteamousiki.athenarc.gr/index.php/2023/02/23/akous-akouo>
- E. <https://users.sch.gr/gumyan/autosch/joomla15/index.php/acoustics>
- F. <http://www.geo.auth.gr/106/theory/electrical.htm>
- G. [https://www.researchgate.net/figure/a-pulse-echo-method-and-b-a-received-pulse-echo-signal-for-the-object\\_fig1\\_303867702](https://www.researchgate.net/figure/a-pulse-echo-method-and-b-a-received-pulse-echo-signal-for-the-object_fig1_303867702)
- H. <https://www.tamingthesru.com/us/machines>
- I. <https://radiopaedia.org/cases/phased-array-1#image-31586799>
- J. <https://www.medicalequipdoc.com/products/ge-m5sc-d-xdclear-active-matrix-single-crystal-phased-array-probe-transducer>
- K. <https://ewi.org/inspecting-rails-using-matrix-phased-array/>
- L. <https://ameultrasounds.com/products/mindray-cw2s-cw-pencil-probe>
- M. [https://www.researchgate.net/figure/Sketch-of-how-to-record-an-Electroencephalogram-An-EEG-allows-measuring-the-electrical\\_fig1\\_338423585](https://www.researchgate.net/figure/Sketch-of-how-to-record-an-Electroencephalogram-An-EEG-allows-measuring-the-electrical_fig1_338423585)
- N. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3563154/>
- O. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X22004070>
- P. [https://en.wikipedia.org/wiki/Focused\\_ultrasound\\_for\\_intracranial\\_drug\\_delivery](https://en.wikipedia.org/wiki/Focused_ultrasound_for_intracranial_drug_delivery)

- Q. <https://ptproductsonline.com/industry-news/research-development/using-focused-ultrasound-to-treat-alzheimers/>
- R. <https://users.uniwa.gr/vmouss/ebooks/fmndt/sections/305Yperixoi.html>
- S. [https://www.researchgate.net/figure/A-The-sound-spectrum-audible-range-20-Hz-20-kHz-ultrasound-range-20-kHz-10-MHz\\_fig1\\_354162753](https://www.researchgate.net/figure/A-The-sound-spectrum-audible-range-20-Hz-20-kHz-ultrasound-range-20-kHz-10-MHz_fig1_354162753)
- T. <https://radiopaedia.org/articles/color-flow-doppler-ultrasound>
- U. <https://www.visualsonics.com/product/software/color-doppler>
- V. <https://www.fusfoundation.org/the-technology/mechanisms-of-action/blood-brain-barrier-opening/>
- W. <https://www.fusfoundation.org/posts/review-article-immunotherapy-delivery-for-alzheimers-disease/>
- X. <https://csmedicalllc.com/what-is-a-tee-ultrasound-probe>
- Y. <https://www.mindray.com/na/news-and-events/blog/getting-to-know-ultrasound-transducers/>
- Z. <https://medicalxpress.com/news/2023-09-focused-ultrasound-alzheimer-parkinson.html>
- AA. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5398988/>