

Lucija Kobal^{1*}, Marjeta Skubic^{2*}, Peter Slak³, Domen Plut⁴

Uporaba ultrazvoka z intravenskim vnosom ultrazvočnega kontrastnega sredstva pri otrocih

Contrast-enhanced Ultrasound with an Intravenous Application of Contrast Agents in Children

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ultrazvok, ultrazvočno kontrastno sredstvo, intravenski vnos, uporaba pri otrocih

Ultrazvok z intravenskim vnosom ultrazvočnega kontrastnega sredstva je novejša diagnostična metoda z naraščajočim številom indikacij. Metoda je varna, dostopna, hitra, lahko se jo ponavlja, pri njej ni prisotnega ionizirajočega sevanja ali uporabe jodovega kontrastnega sredstva, prav tako ne potrebuje posebne predpriprave bolnika, sedacije ali anestezije. V ZDA je intravenska uporaba ultrazvočnega kontrastnega sredstva pri otrocih registrirana od leta 2016. V Evropi je uporaba ultrazvočnih kontrastnih sredstev pri osebah, mlajših od 18 let, registrirana le za intrakavitarni vnos pri ultrazvočni mikcijski cistoureterografiji. Intravenskega vnosa se ob ustreznem soglasju staršev pri otrocih tako poslužujemo neodobreno. Po številnih smernicah se ultrazvok z intravenskim vnosom kontrastnega sredstva pri otrocih priporoča predvsem za opredelitev žariščnih sprememb v jetrih in drugih parenhimskih organih, kot so vranica in ledvice, pri oceni prekrvljenosti različnih tkiv in za pregled hemodinamsko stabilnih otrok po topih poškodbah trebuha. Glede na dosedanje raziskave je ultrazvok z ultrazvočnim kontrastnim sredstvom uporaben tudi v diagnostiki nekaterih pljučnih bolezni, sprememb v možganih in pri številnih drugih stanjih. V prispevku bomo predstavili osnovne značilnosti ultrazvoka z intravenskim vnosom kontrastnega sredstva in njegove glavne indikacije pri otrocih.

* Avtorici si delita mesto prvega avtorja.

¹ Lucija Kobal, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; lucija.kobalova@gmail.com

² Marjeta Skubic, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; marjeta.skubic4@gmail.com

³ Asist. Peter Slak, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Domen Plut, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: ultrasound, ultrasound contrast agent, intravenous application, paediatric use

The contrast-enhanced ultrasound is a newer diagnostic method with an increasing number of indications. The method is safe, accessible, fast, repeatable, does not involve ionizing radiation or the use of iodine contrast agent, and does not require special preparation of the patient, sedation, or anaesthesia. In the USA, the intravenous use of ultrasound contrast agents in children has been registered since 2016. In Europe, the use of ultrasound contrast agents in persons under 18 years of age is only registered for intracavitary administration during a voiding cystourethrography. Intravenous administration in children is thus used off-label with appropriate parental consent. According to many guidelines, contrast-enhanced ultrasound in children is recommended mainly for the assessment of focal changes in the liver and other parenchymal organs, such as the spleen and kidneys, in the blood supply assessment of various tissues, and for the examination of hemodynamically stable children after blunt abdominal trauma. According to current research, contrast-enhanced ultrasound is also useful in the diagnosis of certain lung diseases, evaluation of changes in the brain and many other conditions. In this article, we will present the basic characteristics of the contrast-enhanced ultrasound and its main indications in children.

UVOD

UZ z ultrazvočnim kontrastnim sredstvom (UKS) je varna, dostopna, hitra in cenovno ugodna diagnostična metoda z velikim številom indikacij. UKS so z maščobami, beljakovinami ali polimeri oviti mehurčki inertnega plina. Mehurčki se med seboj razlikujejo po velikosti, sestavi lupine in po plinu, ki ga vsebujejo (1). Začetki uporabe UZ z UKS segajo v pozna 60. leta prejšnjega stoletja, ko sta Gramiak in Shah ob vnosu fiziološke raztopine skozi intraaortni kate-ter opazila povečano ehogenost na področju bulbosa aorte. Pozneje so ugotovili, da je povišanje ehogenosti posledica z zrakom napoljenih mehurčkov v fiziološki raztopini, ki delujejo kot ojačevalci odmeva. Temu je sledil razvoj številnih UKS, ki jih v grobem lahko delimo na mikromehurčke s trdim ali mehkim ovojem. Leta 2001 so na trg prišli mikromehurčki druge generacije, ki so v primerjavi z mehurčki prve generacije obstojnejši in so v uporabi še danes (2-4).

UZ-valovi se preko krvi prevajajo z minimalnim odbojem in razpršitvijo, zato je kri na nativnem UZ anehogena. Pri UZ z intra-

venskim vnosom UKS mikromehurčki po krvnem obtoku tako kot eritrociti krožijo in ne zapuščajo nepoškodovanega žilja. Mikromehurčki se zaradi spremembe zvočnega tlaka v poteku valovanja po zadetku z UZ-valom širijo in krčijo. Prostorninsko utripanje, ki ob tem nastane, povzroči nihanje okoliškega medija. Odmev je v tem primeru veliko močnejši od tistega, ki nastane, kadar UZ-val zadane nestisljive delce, kot so npr. eritrociti. Plin v mikromehurčkih še dodatno poveča odmev (5-7).

V Evropi je za uporabo pri ljudeh najpogosteje uporabljeno UKS SonoVue® (Bracco SpA, Milano, Italija), v ZDA poznano pod imenom Lumason®, pri katerem so mehurčki napolnjeni z žveplovim heksafluoridom (FeF_6). Uporaba UKS za osebe, mlajše od 18 let, je v Evropi registrirana le za intrakavitarni vnos pri UZ-mikcijski cistouretrografiji pri diagnostiki vezikouretralnega refluksa in bolezenskih sprememb sečnice. V ZDA je od leta 2016 za opredelitev žariščnih sprememb v jetrih pri otrocih dovoljen tudi intravenski vnos UKS Lumason® (8). Evropsko združenje za upo-

rabo ultrazvoka v medicini in biologiji (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) zaradi dokazane učinkovitosti in varnosti UKS v svojih priporočilih iz leta 2011 priporoča uporabo UKS pri otrocih tudi za številne druge indikacije. Intravenskega vnosa se ob ustreznem soglasju staršev pri otrocih tako poslužujemo neodobreno (angl. *off-label*). Ob tem je treba poudariti, da se pri otrocih velik delež zdravil uporablja neodobreno (3, 4, 8, 9).

Preiskavo vedno začnemo z nativnim UZ, ki ga glede na indikacije dopolnimo z doplersko preiskavo in nato nadaljujemo z intravenskim vnosom UKS. Pri otrocih UKS apliciramo skozi intravensko kanilo, po navadi velikosti vsaj 24 G, ali skozi centralni venski kateter velikosti 1,9 F (10).

Trenutno še nimamo standardnih volumskih doz za vnos UKS pri otrocih. Po dose-danjih raziskavah doze UKS variirajo od 0,1 ml do 4,8 ml glede na otrokovo starost in telesno težo. Priporočeni odmerek UKS za oceno žariščnih jetrnih sprememb je 0,03 ml/kg (največji enkratni odmerek je 2,4 ml). Isti odmerek v nekaterih ustanovah uporabljajo tudi za druge neodobrene indikacije. Za prikaz sprememb vranice naj bi pri otrocih zadostoval vnos 1,2 ml UKS, za prikaz sprememb na črevesju pa je bila do sedaj opisana uporaba od 1,2 ml do 4,8 ml UKS (odvisno od frekvence uporabljenih UZ-sond) (11). Odmerek UKS vnašamo skozi žilni kateter v počasnem bolusu, ki ga nato speremo s fiziološko raztopino, pri dojenč-kih običajno s 3 ml, pri starejših otrocih s 5 ml. Pri preiskavi uporabljamo nizek mehanični indeks (pod 0,1), saj s tem zmanjšamo možnost razpoka mikromehurčkov in povišamo kvaliteto slike (10).

PREDNOSTI IN OMEJITVE PREISKAVE

UKS imajo pred kontrastnimi sredstvi, uporabljenimi pri CT in MR, številne prednosti. Ovoj UKS se presnovi v jetrih in izloči z žol-

čem, plin pa se iz telesa odstrani z dihanjem. UKS tako niso škodljiva za ledvice in jih lahko uporabljamo tudi pri otrocih z okrnjeno ledvično funkcijo in novorojenčkih, ki še nimajo popolnoma zrele ledvične funkcije. Pred UZ z UKS tako niso potrebni testi ledvične in jetrne funkcije, kar pomeni manj odvzemov krvi, to pa predstavlja pomembno prednost zlasti za novorojenčke, pri katerih je celokupna prostornina krvi majhna (10).

Varnostni profil UKS je visok, neželeni učinki po intravenskem vnosu UKS SonoVue® pri odraslih se pojavljajo redko. Skupna pojavnost neželenih učinkov je bila ocenjena na 0,0086 %, kar je primerljivo s pojavnostjo neželenih učinkov po vnosu kontrastnega sredstva, namenjenega MR (0,0088 %). Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, o katerih so poročali, so bili glavobol, sprememba okušanja, srbež in izpuščaj (11). Alergijska reakcija je izjemno redka, v literaturi sta le dva primera hude alergijske reakcije pri otrocih (3).

Mikromehurčki zaradi svoje velikosti neovirano tečejo skozi kapilarni preplet, kar nam omogoča tako pregled arterijske kot tudi venske cirkulacije. UKS so za razliko od kontrastnih sredstev pri CT in MR izključno znotrajžilna in ne prehajajo v zunajžilni prostor ter se zato ne odlagajo v mehkih tkivih (10).

V otroški populaciji se posebno pozornost namenja tudi varovanju pred sevanjem, saj so tkiva v obdobju rasti še posebej dovzetna za učinke ionizirajočega sevanja. Slednjemu se najučinkoviteje izognemo tako, da CT nadomestimo z UZ in MR. Težava slikanja z MR pri otrocih je predvsem ta, da je zaradi dolžine trajanja preiskave in zagotavljanja ustreznega položaja telesa v mirovanju potrebna sedacija ali splošna anestezija (12).

Prednost UZ z UKS je tudi njegova dostopnost, saj lahko UZ-aparat zaradi nižje cene in široke uporabnosti najdemo v večini zdravstvenih ustanov. Aparat je lahko tudi prenosljiv, kar omogoča pregled bolnika

tudi v bolniški sobi, enoti intenzivne terapije, ob inkubatorju ali v operacijski dvorani (13).

UZ z UKS ima tudi svoje omejitve. Preiskava je možna zgolj pri bolnikih, kjer je preiskovan organ ali poškodba postavljena tako, da si jo lahko prikažemo z nativnim UZ. Izvedba preiskave in interpretacija prikazanih sprememb sta močno odvisni od tehnike in izkušenj preiskovalca, ki mora prepoznati tudi artefakte, specifične za UZ z UKS (10, 14). Med kontraindikacije za UZ z UKS uvrščamo znano alergijo na UKS, nenadzorovano hipertenzijo in hudo pljučno hipertenzijo (15).

INDIKACIJE ZA PREISKAVO

Že dlje časa se UKS pri otrocih rutinsko uporablja intrakavitarno pri diagnostiki vezikouretralnega refluksa in bolezenskih sprememb sečnice ter z intravenskim vnosom za opredelitev žariščnih sprememb v jetrih. Vse pogosteje UZ z intravenskim vnosom UKS uporabljamo tudi pri opredelitvi žariščnih sprememb v drugih parenhimskih organih, kot so vranica in ledvice, pri oceni prekrvljenosti različnih tkiv in za pregled hemodinamsko stabilnih otrok po topih poškodbah trebuha (10, 12, 16, 17).

Jetra

V jetrih lahko iščemo in ocenjujemo žariščne spremembe. Z UZ z UKS najpogosteje ocenjujemo hemangiome, žariščno nodularno hiperplazijo in abscese, diagnosticiramo pa lahko tudi hepatični adenom, hepatoblastom, hepatocelični karcinom in spremembe, ki nastanejo kot posledica poškodb. UZ z UKS uporabljamo tudi za spremljanje pooperativnih zapletov pri otrocih po presaditvi jeter (18, 19).

Žariščne spremembe v jetrih lahko zaradi dvojnega krvnega obtoka opazujemo v arterijski, venski, portalni ter pozno venski fazi (20). Časovni potek razporeditve UKS v žariščnih spremembah je pomemben za opredelitev, ali so spremembe benigne ali maligne, kar je pomembna dopolnitev

k nativnemu UZ. Izo- ali hiperehogenost spremembe glede na normalno tkivo jeter v portalni fazi nakazuje na to, da je lezija benigna, medtem ko izplavljanje UKS nakazuje na maligno spremembo (21, 22). Obstajajo tudi izjeme, kot npr. hepatocelični karcinom, kjer do izplavljanja UKS ne pride, ali določene benigne lezije, kjer lahko v manjši meri zaznamo izplavljanje UKS (23). Glede na razporeditev UKS in bolnikovo zgodovino znotraj- ali zunajjetrnih malignih sprememb so Wang in sodelavci predlagali delitev jetrnih sprememb, ocenjenih z UZ z UKS, v pet skupin (24).

Uporabnost UZ z UKS v primerjavi z nativnim UZ se je pokazala tudi pri opredelitvi jetrnih abscesov, saj so UKS pomagala pri zaznavanju žarišč, ki z nativnim UZ niso bila vidna, hkrati pa je bilo lažje opredeliti stadij vnetja (3).

Pri otrocih po presaditvi jeter lahko UZ z UKS uporabimo za odkrivanje in spremljanje žariščnih sprememb v jetrih, za oceno prekrvljenosti presajenih jeter, odkrivanje nekrotičnih področij in drugih pooperativnih zapletov, kot so npr. stenoza, krvavitve, psevdoanevrizme in tromboze (25, 26).

Pri UZ z UKS se pri pregledu jeter soočamo tudi z določenimi omejitvami. Sprememb, manjših od 5 mm, ne moremo dobro zaznati, prav tako težko opazimo spremembe v jetrih, ki ležijo tik pod trebušno prepono (20, 27).

Vranica

Pri otrocih lahko UZ z UKS uporabimo za odkrivanje prirojenih nepravilnosti (npr. ektopično vranično tkivo v trebušni slinavki idr.), benignih sprememb (ciste, abscesi, hemangiomi idr.) in malignih tumorjev (npr. limfom) v vranici ter za opredelitev sprememb, ki nastanejo kot posledica poškodbe, okužbe ali infarkta vranice (28–30).

Po vnosu kontrasta lahko vranico spremljamo v arterijski in parenhimski fazi (31). Če so spremembe v parenhimski fazi izo- ali hiperehogene, je velika verjetnost, da so spre-

membe benigne. Hipoehogenost spremembe nakazuje na maligno spremembo (32).

Omejitve UZ z UKS na vranici so podobne kot pri preiskavi jeter. Predeli vranice tik pod trebušno prepono so slabše vidni, prav tako zelo majhnih struktur in sprememb vranice ne moremo zaznati (33).

Trebušna slinavka

Pri otrocih so po dosedanjih raziskavah UZ z UKS uporabili predvsem za diagnostiko in spremljanje vnetja trebušne slinavke. S to preiskavo lahko hitreje kot pri nativnem UZ zaznamo nekrozo pri nekrotizirajočem vnetju trebušne slinavke (34, 35). UZ z UKS bi lahko uporabili tudi za odkrivanje žariščnih sprememb trebušne slinavke, a je zaradi majhne pojavnosti teh pri otrocih ta indikacija še precej neraziskana (10).

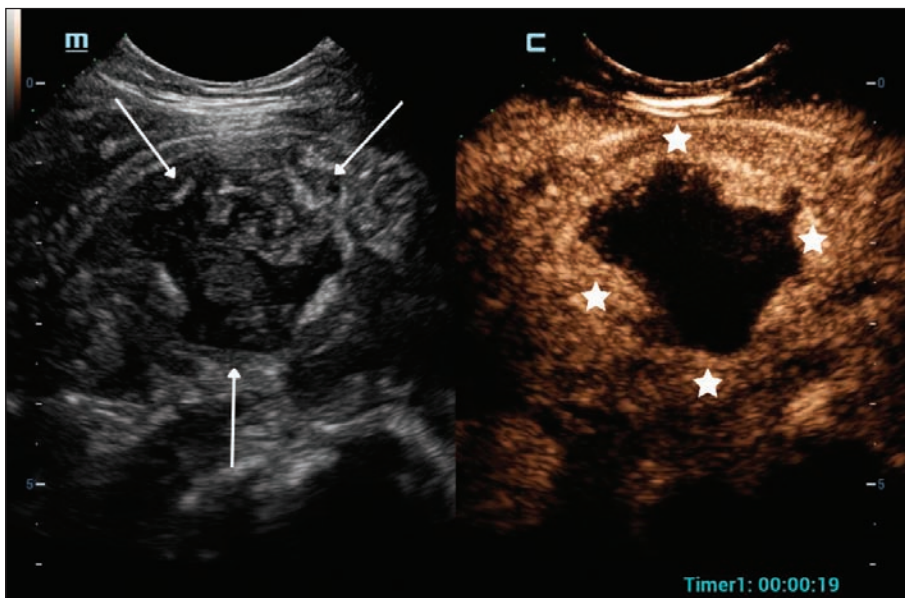
Ledvice

Raziskav glede uporabe UZ z UKS pri pregledu ledvic, sploh pri otrocih, je malo. Po

dosedanjih raziskavah so potrdili, da je preiskava uporabna za opredelitev žariščnih sprememb, predvsem psevdotorjev, žariščnega nefritisa, abscesov ter cist (9, 36, 37). Tako kot pri jetrih lahko tudi pri ledvicah spremljamo pojav možnih zapletov po presaditvi ledvice, od katerih so najpogostejši pojav stenoze ali tromboze ledvične arterije ali vene in nastanek arteriovenskih fistul (26).

Črevo

UZ z UKS nam lahko dobro prikaže prekrvitev črevesne stene in mezenterija. To metodo vse bolj uporabljamo v diagnostiki in spremljanju kronične vnetne črevesne bolezni. Vnete črevesne vijuge se bolj in hitreje obarvajo kot zdrave. Diagnosticiramo lahko tudi nekrotizirajoči kolitis, vse bolj pa se raziskuje tudi uporaba UZ z UKS pri diagnostiki intususcepcije in vnetja slepiča (slika 1). Omejitve so podobne kot pri nativnem UZ: debelost, veliko plinov v črevesju, globoko ležeči segmenti črevesja idr. (38–41).



Slika 1. UZ pri 11-mesečnem dojenčku s sumom na okužbo sečil. Na nativnem UZ desnega spodnjega kvadranta trebuha in poševni sagitalni ravnini (levo) je vidna heterogena tvorba (puščice), ki se po intravenskem vnosu ultrazvočnega kontrastnega sredstva (UKS) (desno, zvezdice) robno obarva, skladno s peritiflitičnim abscesom po predrtju vnetega slepiča.

Poškodbe trebuha

Z UZ z UKS lahko pregledamo otroke po topi poškodbi trebuha. Po visokoenergijskih poškodbah je zlati standard še vedno nativni UZ pri hemodinamsko nestabilnih in CT s kontrastnim sredstvom pri hemodinamsko stabilnih bolnikih (42). Po do sedaj opravljenih raziskavah je UZ z UKS po učinkovitosti primerljiv s CT pri opredeljevanju in spremljanju nizkoenergijskih topih poškodb pri hemodinamsko stabilnih bolnikih. Še posebej je metoda uporabna pri otrocih, kjer se želimo čim bolj izogniti ionizirajočemu sevanju. Po poškodbah lahko s pomočjo UZ z UKS ocenimo udarnine, raztrganine, hematome, krvavitve idr. (slika 2) (43–45).

Za pregled celotnega trebuha po poškodbi je treba vnesti dva bolusa UKS: po prvem vnosu si ogledamo organe in strukture na desni strani trebuha (jetra, desna ledvica, desna nadledvična žleza in trebušna slinavka), po drugem vnosu pa na levi strani (vranica, leva ledvica in leva nadledvična žleza) (44). Ledvice si ogledamo najprej, v arterijski fazi, vranico in jetra pa opazujemo v portalni fazi. Udarnine, raztrganine

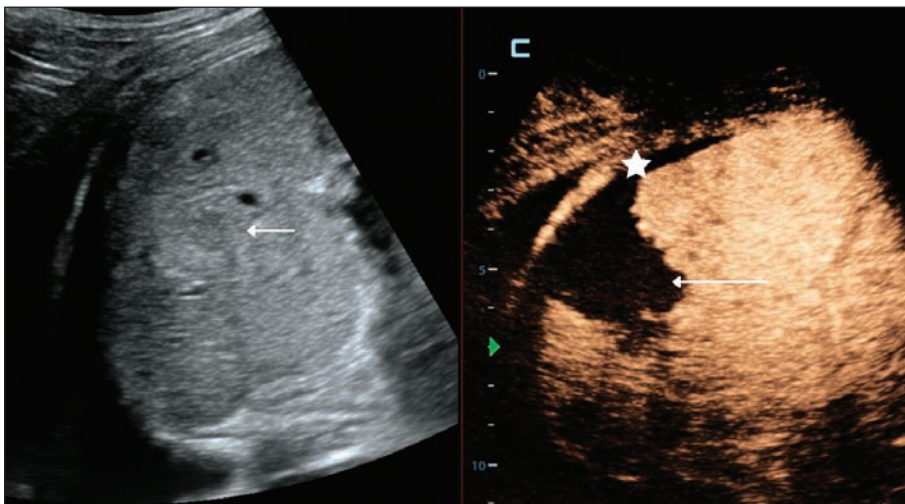
in hematomi se po vnosu UKS ne ojačajo; prikažejo se kot hipoehogena področja glede na parenhim organov (11).

Pljuča

Po dosedanjih raziskavah se je UZ z UKS izkazal za uporabnega pri diagnostiki pljučnice (še posebej nekrotizirajoče), pljučnih abscesov, plevralnih izlivov in bronho-plevralnih fistul (46, 47). Z uporabo UZ se tako lahko včasih izognemo uporabi rentgenskega slikanja in tudi CT.

Možgani

Pri novorojenčkih in dojenčkih, ki še nima-jo zraslih mečav, lahko mečave (največkrat veliko) uporabimo kot akustično okno za prikaz možganov. Pri starejših otrocih z zraslimi mečavami si možgane prikažemo preko senčnične kosti, ki je najtanjša kost v lobanji (48). Trenutno v raziskavah proučujejo številne indikacije za uporabo UZ z UKS na možganih, s katero so si do sedaj pomagali pri diagnozi tumorjev, žilnih malformacij in pri oceni hipoksično-ishemične okvare (slika 3) (48–50). Preiskavo



Slika 2. UZ pri 14-letnem fantu po padcu. Na nativnem UZ levega zgornjega kvadranta trebuha v sagitalni ravnini (levo, krajša puščica) je vranica v zgornjem polu heterogena, po intravenskem vnosu ultrazvočnega kontrastnega sredstva (UKS) (desno) se prikaže veliko področje raztrganine (daljša puščica), ki ne privzame UKS, in tanek perisplenični hematoma (zvezdica).

so uporabili tudi pri kirurški odstranitvi možganskih tumorjev in za spremljanje prekrvitve možganov med operacijo prirojnih srčnih napak (51, 52). Opisani so tudi primeri, ko so s preiskavo potrdili možganško smrt (53).

Skrotum

Zaradi dobrega prikaza prekrvitve mod in obmodkov si lahko z UZ z UKS pomagamo pri diagnozi tumorjev mod (prikaz ne-normalne strukture žilja v modu), cist, infarktov, hematomov in abscesov. Prikažemo lahko tudi zasuk ali raztrganje moda in hematokelo po poškodbi (53–55).

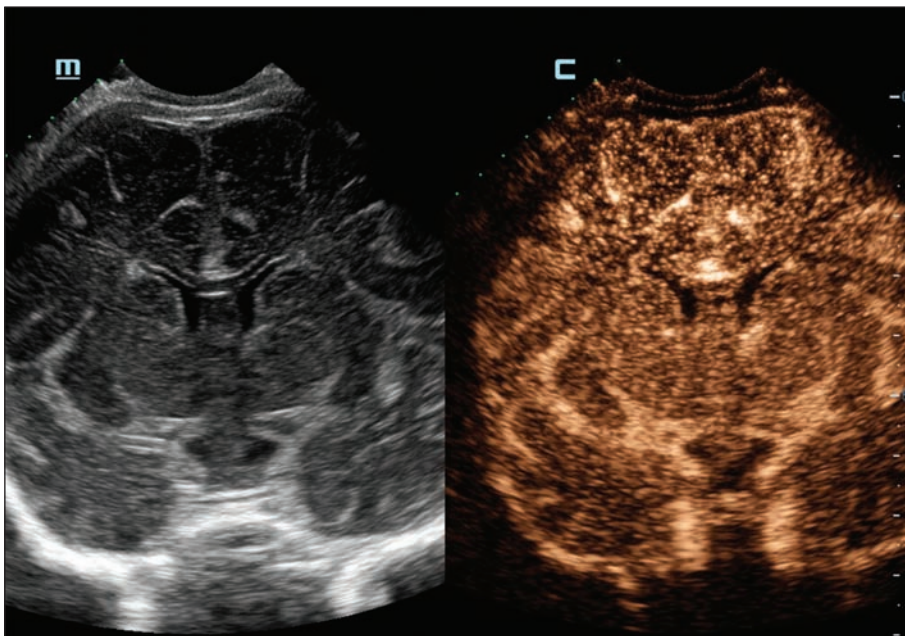
Skelet in mišice

Pri odraslih se UZ z UKS uporablja za diagnozo vnetnih bolezni sklepov in oceno prekrvitve kit in mišic ter opredelitev žariščnih sprememb v kosteh in mišicah. Pri otrocih se uporablja redko, se pa vse bolj uveljavlja

za oceno vnetja in sprememb sinovije pri juvenilnem idiopatskem artritisu in oceno prekrvitve glave stegenice po kirurškem zdravljenju displazije kolka in pri aseptični nekrozi epifize glave stegenice (Legg-Calvé-Perthesov sindrom) (56–59).

ZAKLJUČEK

UZ z intravenskim vnosom UKS je uporabna diagnostična metoda pri otrocih, saj je diagnostično zanesljiva, varna in dostopna, poleg tega pa pri njej ni prisotnega ionizirajočega sevanja ali potrebe po sedaciji. Intravenski vnos UKS nam omogoča opredelitev žariščnih sprememb v jetrih in poveča diagnostično točnost pri številnih drugih predstavljenih stanjih, tako da je metoda vključena v številne smernice in priporočila, marsikje pa je že postala del standardne klinične prakse. Potekajo tudi številne raziskave, ki bodo v prihodnosti opredelile še dodatne indikacije za uporabo UKS.



Slika 3. UZ pri dva dneva starem novorojenčku s sumom na hipoksično-ishemično okvaro možganovine. Gre za koronarni presek glave skozi veliko mečavo na nativnem UZ (levo) in po intravenskem vnosu ultrazvočnega kontrastnega sredstva (UKS) (desno). Vidna je normalna, simetrična prekrvitev celotne možganovine, brez žariščnih izpadov ali hiperemije.

LITERATURA

1. Bauer A, Hauff P, Lazenby J, et al. Wideband harmonic imaging: A novel contrast ultrasound imaging technique. *Eur Radiol.* 1999; 9 (Suppl 3): S364–7.
2. Paefgen V, Doleschel D, Kiessling F. Evolution of contrast agents for ultrasound imaging and ultrasound-mediated drug delivery. *Front Pharmacol.* 2015; 6: 197.
3. Ključevšek D. Vloga ultrazvočnih preiskav z intravenskim vnosom ultrazvočnega kontrastnega sredstva pri otrocih. *Slov Pediatr.* 2017; 24: 152–61.
4. EMA: SonoVue [internet]. Amsterdam: European medicines agency; c1995–2023 [citirano 2023 Jan 7]. Dosegljivo na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sonovue>
5. Podlogar V, Plut D, Marčun R. Osnove ultrazvoka in gumbologija. In: Marčun R, Jug B, Gubenšek J, et al. eds. *Obposteljna ultrazvok pri nujnih stanjih: strokovna monografija, univerzitetni učbenik.* Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Društvo študentov medicine Slovenije; 2022. p. 1–24.
6. Sidhu PS, Sellars ME, Deganello A. Contrast-enhanced ultrasound in pediatric imaging. London: Springer Cham; 2021. p. 1–12.
7. Greis C. Ultrasound contrast agents as markers of vascularity and microcirculation. *Clin Hemorheol Microcir.* 2009; 43 (1–2): 1–9.
8. FDA: Lumason Pediatric Safety Review [internet]. New Hampshire: Food and Drug Administration; 2020 [posodobljeno 2023; citirano 2023 Jan 7]. Dosegljivo na: <https://www.fda.gov/media/140202/download>
9. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012; 33 (1): 33–59.
10. Squires JH, McCarville MB. Contrast-enhanced ultrasound in children: Implementation and key diagnostic applications. *AJR Am J Roentgenol.* 2021; 217 (5): 1217–31.
11. Sidhu PS, Cantisani V, Deganello A, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in paediatric practice: An EFSUMB position statement. *Ultraschall Med.* 2017; 38 (1): 33–43.
12. Rosado E, Riccabona M. Off-label use of ultrasound contrast agents for intravenous applications in children: Analysis of the existing literature. *J Ultrasound Med.* 2016; 35 (3): 487–96.
13. Laugesen NG, Nolsøe CP, Rosenberg J. Clinical applications of contrast-enhanced ultrasound in the pediatric work-up of focal liver lesions and blunt abdominal trauma: A systematic review. *Ultrasound Int Open.* 2017; 3 (1): E2–7.
14. Chiorean L, Tana C, Braden B, et al. Advantages and limitations of focal liver lesion assessment with ultrasound contrast agents: Comments on the European federation of societies for ultrasound in medicine and biology (EFSUMB) guidelines. *Med Princ Pract.* 2016; 25 (5): 399–407.
15. EMA: SonoVue: EPAR – product information [internet]. Amsterdam: European medicines agency; 2008 [posodobljeno 2021; citirano 2023 Jan 7]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sonovue-epar-product-information_en.pdf
16. Rafailidis V, Deganello A, Watson T, et al. Enhancing the role of paediatric ultrasound with microbubbles: A review of intravenous applications. *Br J Radiol.* 2017; 90 (1069): 20160556.
17. Riccabona M. Application of a second-generation US contrast agent in infants and children: A European questionnaire-based survey. *Pediatr Radiol.* 2012; 42 (12): 1471–80.
18. Anupindi SA, Biko DM, Ntoulia A, et al. Contrast-enhanced US assessment of focal liver lesions in children. *Radiographics.* 2017; 37 (6): 1632–47.
19. Hakobyan K, Gaddam M, Ojinnaka U, et al. Contrast-enhanced ultrasound as a main radiological diagnostic method for primary liver neoplasms and hemangiomas. *Cureus.* 2021; 13 (9): e18288.
20. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver—update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med.* 2013; 34 (1): 11–29.
21. Jacob J, Deganello A, Sellars ME, et al. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) characterization of grey-scale sonographic indeterminate focal liver lesions in pediatric practice. *Ultraschall Med.* 2013; 34 (6): 529–40.
22. Dai Y, Chen MH, Yin SS, et al. Focal liver lesions: Can SonoVue-enhanced ultrasound be used to differentiate malignant from benign lesions? *Invest Radiol.* 2007; 42 (8): 596–603.
23. Jang HJ, Kim TK, Burns PN, et al. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: Comparison with histologic differentiation. *Radiology.* 2007; 244 (3): 898–906.

24. Wang G, Xie X, Chen H, et al. Development of a pediatric liver CEUS criterion to classify benign and malignant liver lesions in pediatric patients: A pilot study. *Eur Radiol.* 2021; 31 (9): 6747–57.
25. Bonini G, Pezzotta G, Morzenti C, et al. Contrast-enhanced ultrasound with SonoVue in the evaluation of post-operative complications in pediatric liver transplant recipients. *J Ultrasound.* 2007; 10 (2): 99–106.
26. Franke D, Daugherty RJ, Ključevšek D, et al. Contrast-enhanced ultrasound of transplant organs – liver and kidney – in children. *Pediatr Radiol.* 2021; 51 (12): 2284–302.
27. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, et al. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105 (3): 599–609.
28. Ioanitecu ES, Copaci I, Mindrut E, et al. Various aspects of contrast-enhanced ultrasonography in splenic lesions – A pictorial essay. *Med Ultrason.* 2020; 22 (3): 2521.
29. Zavariz JD, Konstantatou E, Deganello A, et al. Common and uncommon features of focal splenic lesions on contrast-enhanced ultrasound: A pictorial review. *Radiol Bras.* 2017; 50 (6): 395–404.
30. D'Auria D, Ferrara D, Argenziano G, et al. Identification of secondary splenic lymphoma with contrast-enhanced ultrasound in the pediatric population: A case report. *Radiol Case Rep.* 2021; 17 (3): 467–72.
31. Catalano O, Sandomenico F, Vallone P, et al. Contrast-enhanced sonography of the spleen. *Semin Ultrasound CT MR.* 2006; 27 (5): 426–33.
32. Stang A, Keles H, Hentschke S, et al. Differentiation of benign from malignant focal splenic lesions using sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast-enhanced pulse-inversion sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193 (3): 709–21.
33. Franke D, Anupindi SA, Barnewolt CE, et al. Contrast-enhanced ultrasound of the spleen, pancreas and gallbladder in children. *Pediatr Radiol.* 2021; 51 (12): 2229–52.
34. Ardelean M, Şirli R, Sporea I, et al. Contrast enhanced ultrasound in the pathology of the pancreas – A mono-centric experience. *Med Ultrason.* 2014; 16 (4): 325–31.
35. Ripollés T, Martínez MJ, López E, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the staging of acute pancreatitis. *Eur Radiol.* 2010; 20 (10): 2518–23.
36. Kapur J, Oscar H. Contrast-enhanced ultrasound of kidneys in children with renal failure. *J Med Ultrasound.* 2015; 23 (2): 86–97.
37. Pšeničný E, Glušič M, Pokorn M, et al. Contrast-enhanced ultrasound in detection and follow-up of focal renal infections in children. *Br J Radiol.* 2022; 95 (1140): 20220290.
38. Gokli A, Dillman JR, Humphries PD, et al. Contrast-enhanced ultrasound of the pediatric bowel. *Pediatr Radiol.* 2021; 51 (12): 2214–28.
39. Ključevšek D, Vidmar D, Urlep D, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound of the bowel wall with quantitative assessment of Crohn's disease activity in childhood. 2016; 50 (4): 347–54.
40. Ponorac S, Gošnak RD, Urlep D, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the evaluation of Crohn disease activity in children: Comparison with histopathology. *Pediatr Radiol.* 2021; 51 (3): 410–8.
41. Ponorac S, Dahmane Gošnak R, Urlep D, et al. Diagnostic value of quantitative contrast-enhanced ultrasound in comparison to endoscopy in children with Crohn's disease. *J Ultrasound Med.* 2023; 42 (1): 193–200.
42. Miele V, Piccolo CL, Trinci M, et al. Diagnostic imaging of blunt abdominal trauma in pediatric patients. *Radiologia Medica.* 2016; 121 (5): 409–30.
43. Zhang Z, Hong Y, Liu N, et al. Diagnostic accuracy of contrast enhanced ultrasound in patients with blunt abdominal trauma presenting to the emergency department: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 4446.
44. Valentino M, Serra C, Pavlica P, et al. Blunt abdominal trauma: Diagnostic performance of contrast-enhanced US in children: Initial experience. *Radiology.* 2008; 246 (3): 903–9.
45. Paltiel HJ, Barth RA, Bruno C, et al. Contrast-enhanced ultrasound of blunt abdominal trauma in children. *Pediatr Radiol.* 2021; 51 (12): 2253–69.
46. Deganello A, Rafailidis V, Sellars ME, et al. Intravenous and intracavitary use of contrast-enhanced ultrasound in the evaluation and management of complicated pediatric pneumonia. *J Ultrasound Med.* 2017; 36 (9): 1943–54.
47. Rafailidis V, Andronikou S, Mentzel HJ, et al. Contrast-enhanced ultrasound of pediatric lungs. *Pediatr Radiol.* 2021; 51 (12): 2340–50.
48. Hwang M, Riggs BJ, Katz J, et al. Advanced pediatric neurosonography techniques: Contrast-enhanced ultrasonography, elastography, and beyond. *J Neuroimaging.* 2018; 28 (2): 150–7.
49. Hwang M. Introduction to contrast-enhanced ultrasound of the brain in neonates and infants: Current understanding and future potential. *Pediatr Radiol.* 2019; 49 (2): 254–62.

50. Gumus M, Oommen KC, Squires JH. Contrast-enhanced ultrasound of the neonatal brain. *Pediatr Radiol*. 2022; 52 (4): 837–46.
51. He W, Jiang X, Wang S, et al. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound for brain tumors. *Clin Imaging*. 2008; 32 (6): 419–24.
52. Knieling F, Ruffer A, Cesnjevar R, et al. Transfontanellar contrast-enhanced ultrasound for monitoring brain perfusion during neonatal heart surgery. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020; 13 (3): e010073.
53. Slak P, Pušnik L, Plut D. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) as an ancillary imaging test for confirmation of brain death in an infant: A case report. *Children (Basel)*. 2022; 9 (10): 1525.
54. Yusuf GT, Rafailidis V, Moore S, et al. The role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the evaluation of scrotal trauma: A review. *Insights Imaging*. 2020; 11 (1): 68.
55. Huang DY, Sidhu PS. Focal testicular lesions: Colour Doppler ultrasound, contrast enhanced ultrasound and tissue elastography as adjuvants to the diagnosis. *Br J Radiol*. 2012; 85 (1): S41–53.
56. Doria AS, Guarniero R, Cunha FG, et al. Contrast-enhanced power Doppler sonography: Assessment of revascularization flow in Legg-Calvé-Perthes' disease. *Ultrasound Med Biol*. 2002; 28 (2): 171–82.
57. Doria AS, Kiss MH, Lotito AP. Juvenile rheumatoid arthritis of the knee: Evaluation with contrast-enhanced color Doppler ultrasound. *Pediatr Radiol*. 2001; 31 (7): 524–31.
58. Back SJ, Chauvin NA, Ntoulia A, et al. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound imaging of femoral head perfusion in developmental dysplasia of the hip: A feasibility study. *J Ultrasound Med*. 2020; 39 (2): 247–57.
59. Doria AS, Guarniero R, Molnar L., et al. Three-dimensional (3D) contrast-enhanced power Doppler imaging in Legg-Calvé-Perthes' disease. *Pediatr Radiol*. 2000; 30 (12): 871–4.

Prispelo 30. 1. 2023