

動物超音波

林芬瓊醫師 / 林口長庚醫院 心內二科

除傳統 M-型超音波、B 型雙面超音波以外，彩色杜卜勒超音波、能量超音波(power Doppler)、分頻譜超音波(spectral Doppler)以及組織型杜卜勒超音波(tissue Doppler)都是非侵襲性的檢查技術。可重覆系列性的觀察同一隻老鼠的心臟血管功能，在野生種老鼠可長期觀察牠們年紀漸長的老化相關心血管功能變化，對做基因改變的老鼠，則重覆的心超檢查可觀察到微細手術誘發疾病之前與之後，或治療前、治療後一系列心血管功能的變化。對小鼠的胚胎及循環系統的心超觀察，最早可在懷孕小鼠胎兒 7.5 天時做到，更遑論小鼠生下的第一天到老化死之當天。但小鼠的心肌收縮

功能，在不同麻醉程度及不同壓力之下，會受到某種程度以上的影響與干擾。斑馬魚(Zebrafish)則因從幼魚時期，幾乎全身透明，所以可以全程觀察正常或基因改變所引發的擬人類心臟生理/病理發展及衍變。近年來許多實驗室經由最新基因編碼技術做為心臟肌肉血管再生生理及病理機轉的研究，使得斑馬魚的心超觀察日趨重要。

不論大小動物的超音波發展，隨著對各種動物長期的生理病理現象研究之外，也可以經誘發擬人類生理病理之動物模式，將心超用來研究人類的生理及病理機轉，以期對治療動物及人類的各種疾病上有所貢獻。超音波為最實用又經濟

方便的非侵襲性檢驗工具，所以在研究、觀察與治療動物及人類的疾病過程中，自然是很重要的一環。

大動物生存期長，觀察生理及病理變化需時很長，消耗人力、物力、財力均多過小動物，尤其做基因變化的研究上，knock-out mice 繁衍期短，較快速即可觀察到很多種不同的變化，很得研究者的喜愛。小動物體型小，要清晰擷取小動物各器官組織的變化之超音波影像，該超音波儀器就需具備很高的空間解像力(spatial resolution)，尤其是心臟影像的擷取，配合小動物快速心跳，必須發展出具高時間解像力(temporal resolution)的心超檢查儀器，才能擷取到清晰且即

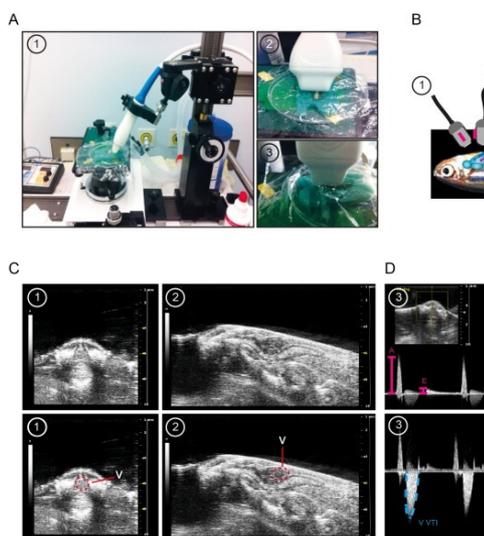


圖 1

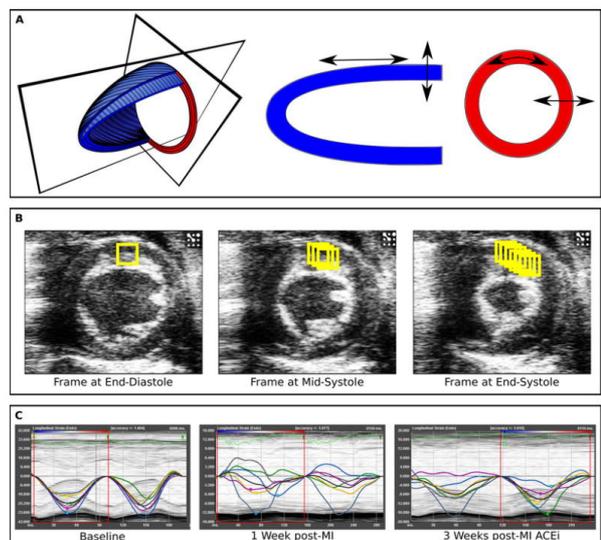


圖 2

時(real-time)的心臟影像，做觀察研究之用。依據超音波原理，就是需要越高頻幅(MHz)的偵測探頭，及能夠越快速的處理大量資訊的電腦軟硬體。

成年斑馬魚(Zebrafish)的心臟大小約 1mm^* ($0.5\sim 1.0$) mm，約是小鼠的十分之一，小鼠的心臟大小又幾乎是人類的十分之一，即小鼠的心臟約 $10^*10^*(10\sim 20)\text{mm}$ 大小，小鼠的心跳為 400~600 次/分，所以要用心超檢查，清晰的觀察小動物心臟影像時，對斑馬魚心超適用探頭需 55MHz，可達 40~70um 的空間解像力(圖 1，A~D)，用於小鼠心臟檢查的探頭為 35~40MHz，空間解像力為 0.1mm (圖 2)。

本人與小鼠心超結緣於 2010 年，在哈佛大學心肌研究室(附圖 3)受教於廖容儷教授(圖 4)實驗室內來自奧地利(Austria)的歐洲帥哥醫師 Michael Bauer(圖 5，註：Michael 已於 2015 年 9 月參加奧地利馬拉松用力賽跑途中猝死，特此紀念他)，Michael 耐心說明小鼠心超檢查所需的軟硬體設備，親自示範從小鼠麻醉、脫毛、保溫、貼心電圖導極、如何固定小鼠於方便心超檢查的位置(圖 6. B)，又親手執行心超檢查、擷取影像和儲存(詳細步驟可參考 Journal of Visualized Experiment JOVE 2010)，除小鼠心臟在胸腔內的位置是幾乎與胸骨平行外，其他一般與人體心超檢查一樣，可從左胸長軸切面開始(圖 7)。

2D guided M-mode(圖 8)可測量計算 LV function 相關指



圖 3



圖 4、廖容儷教授



圖 5、Michael Bauer

數，如大小、容積、LVEF、mass 等等，但小鼠的 suprasternal echo window 很好，此 view 可擷取到很清新的影像(圖 9)，使用 color Doppler imaging study 輔助，對於小鼠做主動脈束綁(Aortic Banding)誘發左心室肥厚，日後併發非缺血性心衰竭小鼠模式的確認，佔很重要的地位。因為研究者可以經由這些影像及彩色杜卜勒心超檢查，確認束綁位置正確，壓力差足夠可以引發心肌肥厚併心衰竭，但不會導致小鼠短期內

死亡，可以每星期 1~2 次對小鼠心臟做系列性追蹤檢查。當年該實驗室設有波士頓地區第一台具備斑點追蹤法，可做心肌變形率分析(speckle-tracking based-strain analysis)的軟體最新機台。

本人加入 Michael 已做二年的實驗，他做的是將左前下降支冠狀動脈結紮引發的缺血性心衰竭小鼠模型實驗(LAD-ligation-induced ischemia，圖 6. A~C)，做引發前後及用藥前後之系列性心超

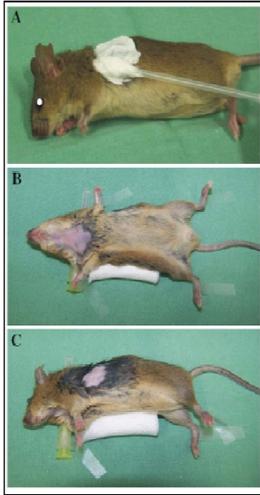


圖 6

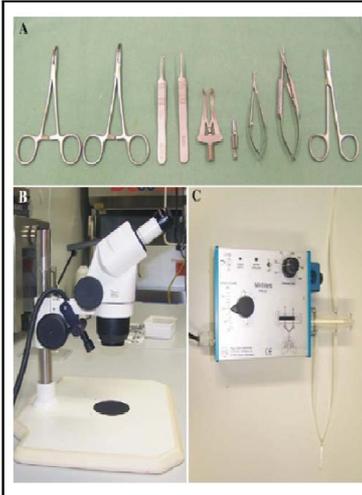


圖 7

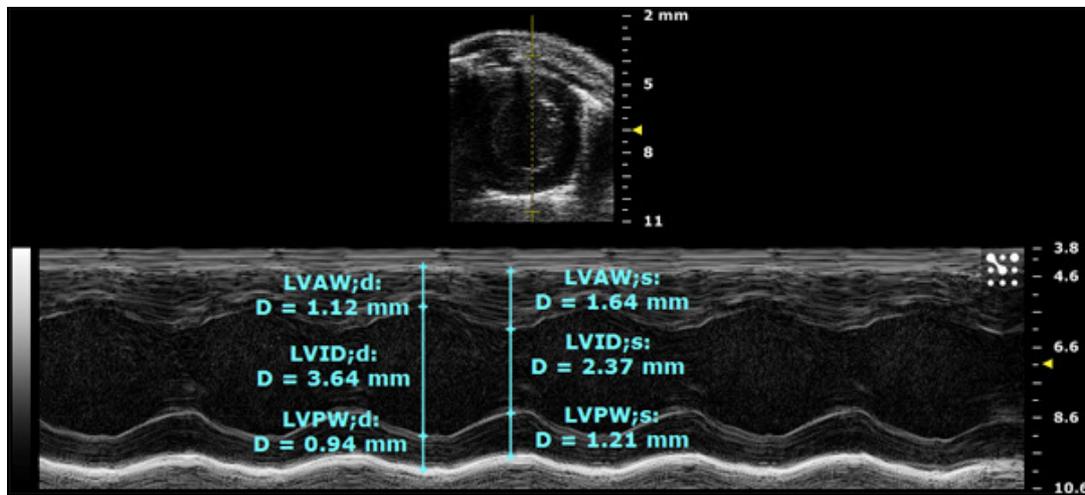
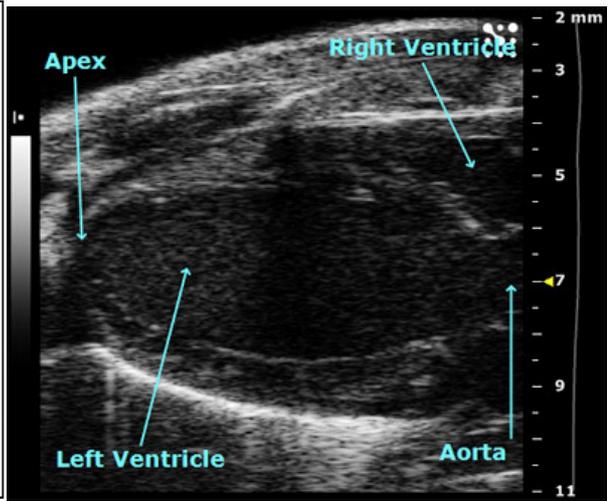


圖 8

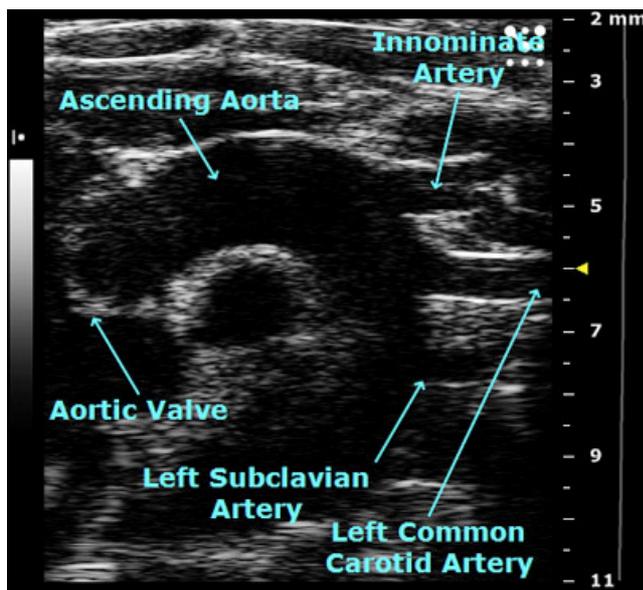


圖 9

檢查加心肌變形率分析，得知使用心肌變形率分析可以比傳統的 M-mode, 2D 所測量之左心室搏出率(Left ventricle Ejection Fraction, LVEF)等指數，更早偵測到心肌收縮功能進步或變壞的跡象(圖 2)，成果撰寫論文發表在 2011 年 Circulation Research 雜誌(參

考文獻 2.)，獲得很大迴響。傳統心超檢查方法小鼠的心尖部切面不容易做到，本人以三十年成人心超工作經驗，示範如何擷取小鼠清晰的心尖部 4 腔切面，達成當時 Brigham and Women's Hospital 資深心超技術員均認為不可能做到的技術，提供對大小動物及人類在

組織杜卜勒超音波及心肌變形率研究方面很重要的輔助技巧，目前也逐漸有許多研究報告指出，經心尖部所擷取的 4.2.3 腔切面在臨床研究心肌變形率是最具再現性 (Reproducibility)的心超影像切面(圖 10)，這是本人最感有回饋且很覺得安慰事件之一。

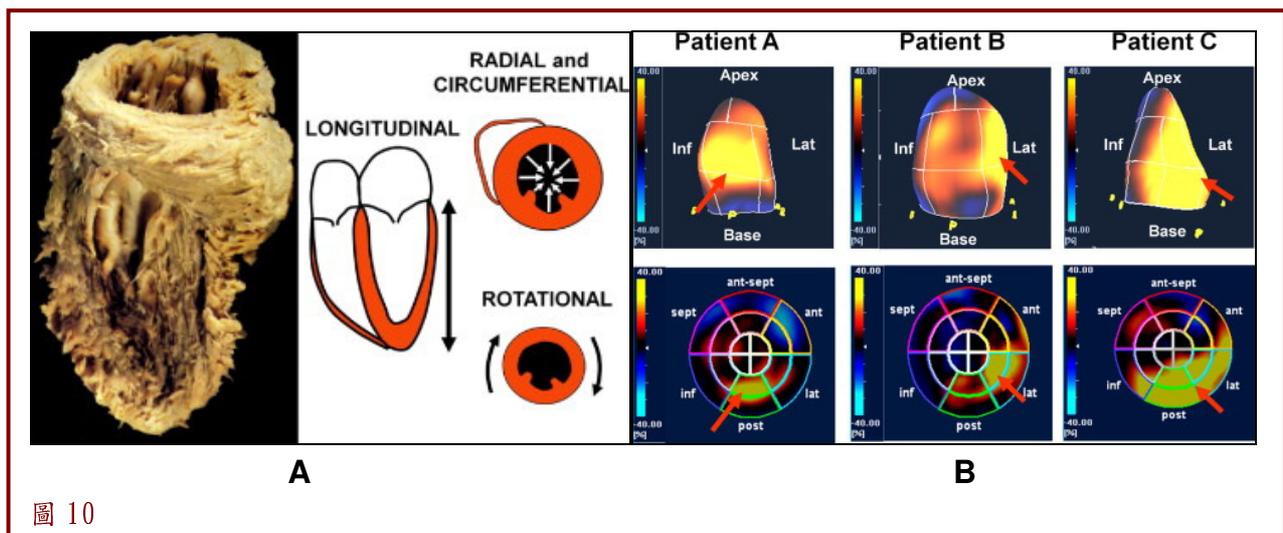


圖 10

參考文獻

1. J Am Coll Cardiol. 2011 Sep 27;58(14):1401-13. Echocardiographic assessment of myocardial strain.
2. Circ Res. 2011 Apr 15;108(8):908-16. Echocardiographic speckle-tracking based strain imaging for rapid cardiovascular phenotyping in mice.
3. J Vis Exp. 2010; (42): 2100. Murine Echocardiography and Ultrasound Imaging.
4. JACC Cardiovasc Imaging. 2015 Dec;8(12):1351-9. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction.
5. PLoS One. 2015; 10(4): e0122665. Advanced Echocardiography in Adult Zebrafish Reveals Delayed Recovery of Heart Function after Myocardial Cryoinjury.
6. Echocardiography. 2007 Jan;24(1):97-112. Doppler ultrasound in mice.