
Mezzi di contrasto in ecografia

Applicazioni addominali

Emilio Quaia

Mezzi di contrasto in ecografia

Applicazioni addominali

A cura di

EMILIO QUAlA
Unità Clinica Operativa di Radiologia
Dipartimento di Scienze Cliniche
Morfologiche e Tecnologiche
Università degli Studi di Trieste
Ospedale di Cattinara
Trieste

ISBN 978-88-470-0616-4
e-ISBN 978-88-470-0617-1

Springer fa parte di Springer Science+Business Media
springer.com
© Springer-Verlag Italia 2007

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla citazione orale, alla trasmissione radiofonica o televisiva, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc. anche se non specificamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi non siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

Progetto grafico della copertina: Simona Colombo, Milano
Progetto grafico e impaginazione: Graficando snc, Milano
Stampa: Arti Grafiche Nidasio, Assago (Milano)

Stampato in Italia
Springer-Verlag Italia S.r.l., Via Decembrio 28, I-20137 Milano

A Lorenza e Benedetta

Presentazione

Questo libro nasce da una profonda conoscenza dell'ecografia in tutte le sue applicazioni e, in particolar modo, in quelle più avanzate. L'ecografia nel nostro paese è sempre stata all'avanguardia, soprattutto l'ecografia "radiologica". Ciò è stato ed è merito di un gruppo di radiologi che ha creduto fermamente in questa tecnica, facendo in modo che crescesse nell'ambito dell'ecografia una cultura che consente oggi alla radiologia italiana di essere presente con autorevolezza nello scenario internazionale.

Il libro nasce su queste basi e in particolare sull'esperienza, sulla competenza, e, per chi lo conosce bene, sull'impegno costante e sulla passione del Dott. Emilio Quaia, giovane ma allo stesso tempo affermato radiologo che si è fatto apprezzare nel mondo dell'ecografia in campo nazionale, ma ancor più in quello internazionale.

Il Dott. Emilio Quaia ha seguito con grande attenzione lo sviluppo dei mezzi di contrasto in ecografia, avendo la possibilità di frequentare a lungo, nel periodo della sua iniziale formazione, un importante centro internazionale di ricerca e applicazione clinica avanzata. Tale esperienza gli ha consentito di maturare una profonda conoscenza degli aspetti chimici, fisici nonché applicativi dei vari mezzi di contrasto ecografici.

Nel presente libro ha avuto, inoltre, il merito di coinvolgere un gruppo di colleghi sempre estremamente attivi in questo settore, che condividono con lui lo stesso entusiasmo per questo tema emergente. Il volume è dedicato ad una applicazione che si è affermata negli ultimi anni e che oggi fa parte della nostra attività clinica quotidiana. L'ecografia con mezzo di contrasto non ha avuto peraltro una vita facile, in quanto ha dovuto fronteggiare da un lato tecnologie molto avanzate quali la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica, dall'altro problematiche organizzative legate al prolungamento dell'esame ecografico o, ancora, a problemi economici. Va anche tenuta in considerazione una certa diffidenza da parte dei radiologi per questo tipo di esame che viene a complicare un esame "semplice" quale l'ecografia. Tuttavia il merito del Dott. Emilio Quaia e degli Autori dei vari capitoli consiste nell'aver fermamente creduto in questa nuova metodica e di averla sviluppata fino a raggiungere dei risultati clinici di assoluto rilievo in distretti come il fegato. Oggi altre applicazioni si stanno definendo, quali quelle a livello splenico, pancreatico, renale. Il lettore potrà trovare, in questo libro, un'ampia descrizione sullo stato dell'arte di tutte le applicazioni addominali dei mezzi di contrasto ecografici.

Il libro si avvale inoltre di un'iconografia particolarmente valida, ottenuta con le più moderne apparecchiature ecografiche oggi presenti sul mercato e con le tecniche e i software più aggiornati. Il libro presenta infine una veste editoriale e una cura nei particolari che completano brillantemente l'opera e la rendono di riferimento nella nostra disciplina.

11 maggio, 2007

Prof. Roberto Pozzi Mucelli
Istituto di Radiologia
Policlinico G.B. Rossi
Verona

Prof.ssa Maria Assunta Cova
Unità Clinica Operativa di Radiologia
Ospedale di Cattinara
Università degli Studi di Trieste
Trieste

Indice

Capitolo 1. Classificazione dei mezzi di contrasto a base di microbolle	1
<i>E. Quaia, A. Rossi</i>	
1.1 Introduzione	1
1.2 Composizione chimica e classificazione dei mezzi di contrasto a base di microbolle	2
1.2.1 Microbolle a base di aria	3
1.2.2 Microbolle a base di perfluorocarburi	4
1.2.3 Microbolle a base di esafluoruro di zolfo	4
1.3 Farmacocinetica dei mezzi di contrasto a base di microbolle	5
1.4 Effetti collaterali	5
Bibliografia	6
Capitolo 2. Principi fisici e tecniche contrasto-specifiche	7
<i>E. Quaia</i>	
2.1 Introduzione	7
2.2 Basi fisiche	7
2.2.1 Frequenza di risonanza - Frequenza fondamentale (o caratteristica) ...	7
2.2.2 <i>Scattering cross section</i> - Ecogenicità delle microbolle	8
2.2.3 Rapporto frazionario tra <i>scattering</i> ed attenuazione	9
2.2.4 Potenza acustica di insonazione	9
2.3 Tecniche contrasto-specifiche	10
2.3.1 Tecniche pseudo-Doppler	10
2.3.2 Tecniche armoniche	12
2.3.3 Tecniche a codici	14
2.3.4 Tecniche a modulazione di fase	15
2.3.5 Tecnica a modulazione di ampiezza - Power modulation	18
2.3.6 Tecnica a modulazione di fase e di ampiezza	18
2.4 Artefatti determinati dalle microbolle	19
2.4.1 Artefatti al Doppler	19
2.4.2 Artefatti con tecniche contrasto-specifiche	20
Bibliografia	20
Capitolo 3. Caratterizzazione di lesioni focali epatiche	21
<i>E. Quaia, M. D'Onofrio, P. Cabassa, A. Rossi, L. Azzali, M. Doddi, R. Pizzolato</i>	
3.1 Introduzione	21
3.2 Tecnica di esame	21
3.2.1 Fasi dinamiche a livello epatico dopo somministrazione delle microbolle ...	23
3.2.2 Patterns di enhancement	23

3.3	Lesioni focali epatiche benigne su fegato sano	24
3.3.1	Angioma	24
3.3.2	Iperplasia nodulare focale	28
3.3.3	Adenoma	30
3.3.4	Steatosi focale ed aree focali indenni da steatosi (steatosi macrovescicolare)	31
3.3.5	Altre lesioni benigne	32
3.4	Lesioni focali epatiche maligne su fegato sano	33
3.4.1	Metastasi	33
3.4.2	Colangiocarcinoma	35
3.4.3	Altri istotipi maligni	35
3.5	Lesioni focali epatiche maligne su fegato cirrotico	36
3.5.1	Terminologia e diagnosi	36
3.5.2	Noduli rigenerativi e displastici	36
3.5.3	Altri istotipi benigni e pseudo-noduli	38
3.5.4	Epatocarcinoma	40
3.6	Indicazioni della ecografia con mezzo di contrasto	43
	Bibliografia	43

Capitolo 4. Applicazione dei mezzi di contrasto ecografici nelle lesioni focali del fegato steatosico, nelle lesioni epatiche rare e nelle pseudolesioni del fegato 45

T.V. Bartolotta, A. Taibbi, E. Quaia, M. Midiri

4.1	Introduzione	45
4.2	Nota tecnica	45
4.3	Lesioni focali epatiche benigne	46
4.4	Lesioni focali epatiche maligne	51
4.5	Pseudolesioni epatiche	54
4.6	Altre lesioni epatiche rare	56
4.7	Conclusioni	60
	Bibliografia	61

Capitolo 5. Identificazione delle metastasi epatiche 63

E. Quaia

5.1	Introduzione	63
5.2	Tecnica di esame e parametri di regolazione	64
5.3	Confronto dell'accuratezza diagnostica dell'ecografia con mezzo di contrasto rispetto alle altre tecniche di maging (ecografia di base, TC, RM)	65
5.3.1	Ecografia di base	65
5.3.2	Tomografia computerizzata	68
5.3.3	Risonanza magnetica con mezzo di contrasto epatospecifico	70
5.3.4	Limiti dell'ecografia con mezzo di contrasto	71
5.4	Indicazioni all'ecografia con mezzo di contrasto	71
	Bibliografia	74

Capitolo 6.	Ecografia intraoperatoria con contrasto nell'identificazione delle metastasi epatiche	75
	<i>G. Torzilli, D. Del Fabbro, F. Botea, M. Marconi</i>	
6.1	Introduzione	75
6.2	Razionale dell'impiego del mezzo di contrasto in ecografia intraoperatoria	76
6.2.1	Modalità di esecuzione della CEIOUS	77
6.3	Metastasi da CRC	78
6.4	Metastasi di altra origine	80
6.5	Complicanze	80
6.6	Conclusioni	80
	Bibliografia	81
Capitolo 7.	Sistema vascolare epatico	83
	<i>G. Ghittoni, F. Torello Viera, L. Rosa, V. Ravetta, S. Rossi</i>	
7.1	Cenni di anatomia e fisiologia	83
7.2	Tecnica di studio ecografico del sistema vascolare epatico	83
7.3	<i>Shunt</i> vascolari intra-parenchimali epatici	84
7.4	Trombosi dei sistemi venosi epatici	86
	Bibliografia	92
Capitolo 8.	Valutazione della risposta al trattamento medico antitumorale delle metastasi epatiche	93
	<i>E. Quaia</i>	
	Bibliografia	94
Capitolo 9.	Guida alla terapia ablativa percutanea nei tumori epatici	95
	<i>L. Solbiati, T. Ierace, L. Cova, S. Zaid</i>	
9.1	Introduzione	95
9.2	Identificazione delle lesioni e selezione dei pazienti	95
9.3	Localizzazione spaziale delle lesioni e guida al trattamento ablativo mediante radiofrequenza	97
9.4	Valutazione del trattamento	97
9.5	Follow-up	103
	Bibliografia	103
Capitolo 10.	Linee guida europee nell'impiego dei mezzi di contrasto ecografici a livello epatico	105
	<i>E. Quaia</i>	
10.1	Introduzione	105
10.2	Caratterizzazione delle lesioni focali epatiche incidentali	105
10.3	Caratterizzazione delle lesioni focali epatiche nel fegato cirrotico e nel paziente oncologico	106
10.4	Identificazione delle metastasi epatiche	106
10.5	Guida e valutazione dell'efficacia del trattamento radioterapico	107
	Bibliografia	108

Capitolo 11. Applicazioni dei mezzi di contrasto ecografici a livello della milza 109

O. Catalano, A. Siani

11.1	Introduzione	109
11.2	Metodologia d'esame	109
11.3	Anatomia della milza all'ecocontrasto	109
11.4	Indicazioni allo studio con ecocontrastografia	110
11.5	Anomalie congenite	111
11.6	Patologia diffusa (splenomegalia)	111
11.7	Infarti	111
11.8	Ascessi	114
11.9	Lesioni focali	115
11.10	Traumi	117
11.11	Limiti dello studio ecocontrastografico	118
11.12	<i>Pitfalls</i>	118
	Bibliografia	118

Capitolo 12. Tumori renali 121

E. Quaia

12.1	Introduzione	121
12.2	Ecografia con mezzo di contrasto - Tecnica di scansione	121
12.3	Fasi dinamiche a livello renale dopo somministrazione di mezzo di contrasto ecografico	122
12.4	Tumori renali solidi	122
	12.4.1 Tumori renali solidi benigni	123
	12.4.2 Tumori renali solidi maligni	124
12.5	Tumori renali cistici	125
	12.5.1 Tumori renali cistici benigni	127
	12.5.2 Tumori renali cistici maligni	129
12.6	Indicazioni all'ecografia con mezzo di contrasto	131
	Bibliografia	131

Capitolo 13. Valutazione della perfusione renale 133

E. Quaia, A. Rossi

13.1	Quantizzazione della perfusione renale mediante ecografia con mezzo di contrasto	133
	13.1.1 Principio della quantizzazione del segnale	133
	13.1.2 Modelli matematici	134
	13.1.3 Applicazioni cliniche	136
13.2	Deficit di perfusione renale	136
	13.2.1 Infarto renale segmentario	136
	13.2.2 Necrosi corticale acuta	139
	13.2.3 Pielonefrite acuta focale ed ascesso renale	139
	Bibliografia	141

Capitolo 14. Applicazioni dell'ecografia con mezzo di contrasto nel rene trapiantato	143
<i>F.M. Drudi, V. Cantisani, G. Alfano, U. D'Ambrosio, L. Sabato</i>	
14.1 Introduzione	143
14.2 Valutazione diagnostica	143
14.2.1 Imaging integrato	143
14.2.2 Ecografia con mezzo di contrasto	144
14.2.3 Tecnica di esecuzione dell'esame	146
14.3 Conclusioni	146
Bibliografia	146
Capitolo 15. Valutazione della terapia ablativa dei tumori renali	147
<i>M.F. Meloni, F. Calliada, C.G. Alberzoni, A. Abate, F. Franzoso</i>	
15.1 Introduzione	147
15.2 Radiofrequenza	147
15.2.1 Tecnica	147
15.2.2 RF nel trattamento del tumore renale	148
15.3 Ruolo della CEUS nel management del paziente con tumore renale sottoposto a RF	149
15.3.1 Follow-up a breve termine	150
15.3.2 Follow-up a lungo termine	151
15.4 Conclusioni	152
Bibliografia	152
Capitolo 16. Traumi dell'addome	155
<i>O. Catalano, R. Lobianco</i>	
16.1 Introduzione	155
16.2 Metodologia d'esame	157
16.3 Indicazioni allo studio con ecocontrastografia	157
16.4 Lesioni traumatiche parenchimali	158
16.4.1 Segni indiretti	161
16.5 Limiti dello studio ecocontrastografico	163
Bibliografia	164
Capitolo 17. Patologia pancreatica	167
<i>M. D'Onofrio, G. Zamboni, E. Martone, R. Pozzi Mucelli</i>	
17.1 Introduzione	167
17.2 Perfusione pancreatica	167
17.3 Applicazioni cliniche pancreatiche	167
17.4 Lesioni solide del pancreas	169
17.4.1 Tumori esocrini	169
17.4.2 Tumori endocrini	170
17.4.3 Metastasi	171
17.4.4 Lesioni pancreatiche cistiche	171
Bibliografia	174

Capitolo 18. Ecografia con mezzo di contrasto nelle patologie gastroenteriche 177

G. Maconi, C. Bezzio, G. Bianchi Porro

18.1	Introduzione	177
18.2	Malattie infiammatorie dell'intestino	177
18.2.1	Malattie di Crohn	177
18.2.2	Appendicite	180
18.3	Ischemia intestinale	181
18.4	Malattie neoplastiche	181
18.4.1	Cancro gastrico	181
18.4.2	Carcinoma colon-rettale	182
18.4.3	Tumori stromali gastroenterici	182
18.5	Conclusioni	184
	Bibliografia	184

Capitolo 19. Vasi addominali 185

O. Catalano, A. Siani

19.1	Introduzione	185
19.2	Metodologia d'esame	185
19.3	Anatomia ecocontrastografica	186
19.4	Indicazioni allo studio con ecocontrastografia	186
19.5	Stenostruzioni vasali	187
19.6	Gli endoleak nelle protesi aortiche	189
19.7	Aneurismi e rottura aneurismatica	192
19.8	Emorragie attive	196
19.9	Limiti dello studio ecocontrastografico	197
19.10	<i>Pitfalls</i>	197
	Bibliografia	198

Capitolo 20. Reflusso vescico-ureterale 201

A.L. Valentini, R. Vitale

20.1	Introduzione	201
20.2	Eziopatogenesi	201
20.3	Complicanze	203
20.4	Metodiche di imaging tradizionali	205
20.5	Ecografia	206
20.6	Cistosonografia	206
	Bibliografia	212

Capitolo 21. Analisi economica 215

L. Romanini, M. Passamonti, L. Grazioli, F. Calliada, L. Aiani, A. Martegani

	Bibliografia	219
--	--------------------	-----

Glossario	221
------------------	-----

Indice analitico	223
-------------------------	-----

Elenco degli Autori

ANNA ABATE

Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica
Università degli Studi di Milano-Bicocca
Milano

LUCA AIANI

Unità Operativa di Diagnostica per Immagini
Ospedale Valduce
Como

CHIARA GIOVANNA ALBERZONI

Dipartimento di Radiologia Diagnostica
Ospedale "S. Gerardo"
Università degli Studi di Milano-Bicocca
Monza

CHIARA GIULIA ALBERZONI

Servizio di Radiologia
Ospedale Civile di Vimercate
Vimercate (Milano)

GUIDO ALFANO

Dipartimento ad Attività Integrata
Diagnostica per Immagini e Radioterapia
Azienda Policlinico "Umberto I"
Università degli Studi "La Sapienza"
Roma

LORENZA AZZALI

Unità Clinica Operativa di Oncoematologia
Istituto per l'infanzia
Ospedale "Burlo Garofolo" IRCCS
Trieste

TOMMASO VINCENZO BARTOLOTTA

Diagnostica per Immagini e Radioterapia
Università degli Studi di Palermo
Palermo

CRISTINA BEZZIO

Dipartimento di Scienze Cliniche
Ospedale – Polo Universitario "L. Sacco"
Università degli Studi di Milano
Milano

GABRIELE BIANCHI PORRO

Dipartimento di Scienze Cliniche
Ospedale – Polo Universitario "L. Sacco"
Università degli Studi di Milano
Milano

FLORIN BOTEA

Unità di Chirurgia Epatica
Divisione di Chirurgia Generale 3
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Milano
Istituto Clinico Humanitas IRCCS
Rozzano (Milano)

PAOLO CABASSA

Dipartimento di Diagnostica
per Immagini 1^a Sezione
Spedali Civili di Brescia
Brescia

FABRIZIO CALLIADA

Istituto di Radiologia
Università degli Studi di Pavia
Pavia

VITO CANTISANI

Dipartimento ad Attività Integrata
Diagnostica per Immagini e Radioterapia
Azienda Policlinico "Umberto I"
Università degli Studi "La Sapienza"
Roma

ORLANDO CATALANO

Unità Operativa Complessa di Radiodiagnostica
Istituto Nazionale Tumori IRCCS
Fondazione "G. Pascale"
Napoli

LUCA COVA

Dipartimento di Diagnostica per Immagini
Ospedale di Busto Arsizio
Busto Arsizio (Varese)

UGO D'AMBROSIO
Dipartimento ad Attività Integrata Diagnostica
per Immagini e Radioterapia
Azienda Policlinico "Umberto I"
Università degli Studi "La Sapienza"
Roma

DANIELE DEL FABBRO
Unità di Chirurgia Epatica
Divisione di Chirurgia Generale 3
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Milano
Istituto Clinico Humanitas IRCCS
Rozzano (Milano)

MARCO DODDI
Unità Clinica Operativa di Radiologia
Dipartimento di Scienze Cliniche
Morfologiche e Tecnologiche
Università di Trieste
Ospedale di Cattinara
Trieste

MIRKO D'ONOFRI
Istituto di Radiologia
Policlinico Universitario "G.B. Rossi"
Verona

FRANCESCO MARIA DRUDI
Dipartimento ad Attività Integrata
Diagnostica per Immagini e Radioterapia
Azienda Policlinico "Umberto I"
Università degli Studi "La Sapienza"
Roma

FRANCESCO FRANZOSO
Dipartimento di Urologia
Azienda Ospedaliera Ospedale Civile di Vimercate
Vimercate (Milano)

GIORGIA GHITTONI
Unità Operativa di Medicina VI
ed Ecografia Interventistica
Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo"
Pavia

LUIGI GRAZIOLI
Dipartimento di Diagnostica
per Immagini 1^a Sezione
Spedali Civili di Brescia
Brescia

TIZIANA IERACE
Dipartimento di Diagnostica per Immagini
Ospedale di Busto Arsizio
Busto Arsizio (Varese)

ROBERTO LOBIANCO
Dipartimento di Diagnostica
per Immagini e Radiologia Interventistica
ASL Na2 - Ospedale "S.Maria delle Grazie"
Pozzuoli (Napoli)

GIOVANNI MACONI
Ospedale - Polo Universitario "L. Sacco"
Università degli Studi di Milano
Milano

MATTEO MARCONI
Unità di Chirurgia Epatica
Divisione di Chirurgia Generale 3
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Milano
Istituto Clinico Humanitas IRCCS
Rozzano (Milano)

ALBERTO MARTEGANI
Unità Operativa di Diagnostica per Immagini
Ospedale Valduce
Como

ENRICO MARTONE
Istituto di Radiologia
Policlinico Universitario "G.B. Rossi"
Verona

MARIA FRANCA MELONI
Servizio di Radiologia
Azienda Ospedaliera Ospedale Civile di Vimercate
Vimercate (Milano)

MASSIMO MIDIRI
Diagnostica per Immagini e Radioterapia
Università degli Studi di Palermo
Palermo

MATTEO PASSAMONTI
Servizio di Radiologia
Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi
Lodi

RICCARDO PIZZOLATO
Unità Clinica Operativa di Radiologia
Dipartimento di Scienze Cliniche
Morfologiche e Tecnologiche
Università di Trieste
Ospedale di Cattinara
Trieste

ROBERTO POZZI MUCELLI
Istituto di Radiologia
Policlinico Universitario "G.B. Rossi"
Verona

EMILIO QUAIA

Unità Clinica Operativa di Radiologia
Dipartimento di Scienze Cliniche
Morfologiche e Tecnologiche
Università di Trieste
Ospedale di Cattinara
Trieste

VALENTINA RAVETTA

Unità Operativa di Medicina VI
ed Ecografia Interventistica
Fondazione IRCCS Policlinico “San Matteo”
Pavia

LAURA ROMANINI

Dipartimento di Diagnostica per Immagini
I Servizio di Radiologia
Spedali Civili di Brescia
Brescia

LAURA ROSA

Unità Operativa di Medicina VI
ed Ecografia Interventistica
Fondazione IRCCS Policlinico “San Matteo”
Pavia

ALEXIA ROSSI

Unità Clinica Operativa di Radiologia
Dipartimento di Scienze Cliniche
Morfologiche e Tecnologiche
Università degli Studi di Trieste
Ospedale di Cattinara
Trieste

SANDRO ROSSI

Unità Operativa di Medicina VI
ed Ecografia Interventistica
Fondazione IRCCS Policlinico “San Matteo”
Pavia

LUCIA SABATO

Dipartimento ad Attività Integrata
Diagnostica per Immagini e Radioterapia
Azienda Policlinico “Umberto I”
Università degli Studi “La Sapienza”
Roma

ALFREDO SIANI

Unità Operativa Complessa di Radiodiagnostica
Istituto Nazionale Tumori IRCCS
Fondazione “G. Pascale”
Napoli

LUIGI SOLBIATI

Dipartimento di Diagnostica per Immagini
Ospedale di Busto Arsizio
Busto Arsizio (Varese)

ADELE TAIBBI

Diagnostica per Immagini e Radioterapia
Università degli Studi di Palermo
Palermo

MASSIMO TONOLINI

Istituto di Radiologia
Ospedale di Busto Arsizio
Busto Arsizio (Varese)

FRANCESCA TORELLO VIERA

Unità Operativa di Medicina VI
ed Ecografia Interventistica
Fondazione IRCCS Policlinico “San Matteo”
Pavia

GUIDO TORZILLI

Unità di Chirurgia Epatica
Divisione di Chirurgia Generale 3
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Milano
Istituto Clinico Humanitas IRCCS
Rozzano (Milano)

ANNA LIA VALENTINI

Dipartimento di Bioimmagini
e Scienze Radiologiche
Istituto di Radiologia
Università Cattolica del Sacro Cuore
Policlinico Universitario “A. Gemelli”
Roma

RENATA VITALE

Dipartimento di Bioimmagini
e Scienze Radiologiche
Istituto di Radiologia
Università Cattolica del Sacro Cuore
Policlinico Universitario “A. Gemelli”
Roma

SORAYA ZAID

Dipartimento di Diagnostica per Immagini
Ospedale di Busto Arsizio
Busto Arsizio (Varese)

GIULIA ZAMBONI

Istituto di Radiologia
Policlinico Universitario “G.B. Rossi”
Verona

1

Classificazione dei mezzi di contrasto a base di microbolle

Emilio Quaia, Alexia Rossi

1.1 Introduzione

La prima applicazione delle microbolle come mezzi di contrasto per ecografia, e quindi come ecoamplificatori del segnale proveniente dal sangue, fu per la prima volta descritta nel 1968 quando fu osservato un transitorio aumento della ecogenicità del sangue a livello dell'aorta toracica durante la somministrazione di soluzione fisiologica salina in corso di cateterismo cardiaco [1]. Questo aumento transitorio della ecogenicità del sangue è determinato dalla produzione di microbolle di aria in seguito al rapido aumento della pressione locale durante la somministrazione della soluzione salina attraverso il catetere per un fenomeno fisico denominato cavitazione. Da allora sono stati condotti numerosi studi chimico-fisici e sono stati realizzati cospicui investimenti economici da parte delle ditte multinazionali produttrici di mezzi di contrasto per lo sviluppo di mezzi di contrasto ecografici a base di microbolle che potessero presentare una possibile applicazione in campo clinico.

Il principale problema da affrontare è stato la ridotta stabilità e persistenza delle microbolle prodotte a livello del circolo periferico e nel contesto del cuore, data l'alta pressione presente a livello del ventricolo sinistro. Tuttavia l'introduzione di microbolle molto stabili, grazie alla presenza di una capsula periferica a base di fosfolipidi, ha risolto questo problema. Le microbolle di nuova generazione sono infatti in grado di persistere all'interno del circolo periferico per oltre 10 minuti. Il secondo problema è stato il superamento del filtro polmonare da parte delle microbolle in seguito alla somministrazione per via endovenosa che richiedeva un diametro delle microbolle inferiore ad almeno 8 μm .

Recentemente, i mezzi di contrasto a base di microbolle hanno raggiunto un livello di stabilità elevato unitamente ad un elevato profilo di sicurezza ed efficacia diagnostica. I mezzi di contrasto ecografici vengono iniettati principalmente per via endovenosa ed attraversano agevolmente il filtro polmonare capillare dato che il loro diametro è inferiore a quello dei globuli rossi (Fig. 1.1). Le micro-

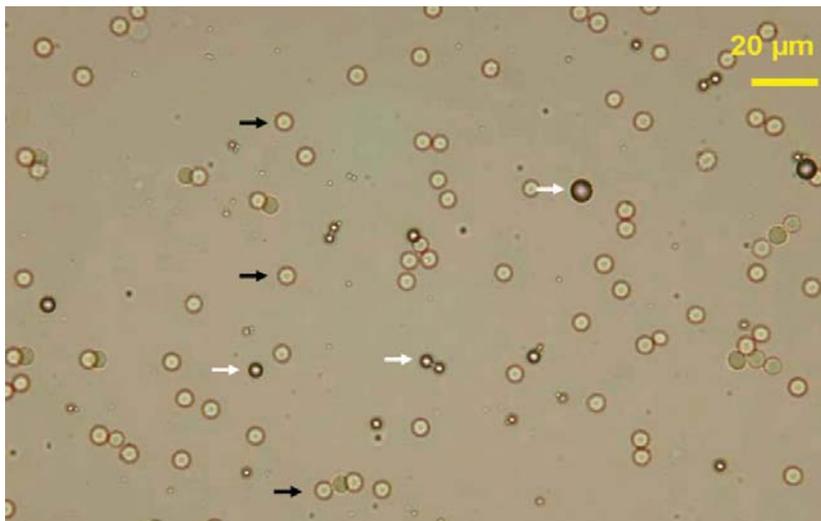


Fig. 1.1

Foto al microscopio ottico di microbolle di SonoVue (frecche bianche) contrapposte a globuli rossi (frecche nere). Il diametro è comparabile. Riprodotta da [3], con autorizzazione

bolle persistono all'interno dei vasi sanguigni (effetto *blood-pool*) e determinano un aumento della riflettività del sangue, che attualmente è pari a molti minuti (10-15 minuti) con i mezzi di contrasto di nuova generazione. Questo aumento persistente della riflettività del sangue consente di avere a disposizione una finestra temporale sufficiente per eseguire uno studio completo dei grandi vasi addominali oppure dei parenchimi addominali [2].

1.2 Composizione chimica e classificazione dei mezzi di contrasto a base di microbolle

I mezzi di contrasto a base di microbolle presentano un diametro compreso tra 3 e 10 μm (Fig. 1.1) e sono rivestiti da una capsula periferica a base di materiale biocompatibile composto da proteine, galattosio, lipidi oppure biopolimeri sintetici. Il mezzo di contrasto ecografico ideale dovrebbe essere inerte, iniettabile per via endovenosa con modalità a bolo (3-4 mL/sec) oppure per iniezione lenta (0,5-1 mL/sec), essere stabile durante il passaggio attraverso le camere cardiache ed il circolo polmonare, persistere all'interno del circolo sanguigno periferico e presentare una specificità tissutale preferenzialmente a livello epatico [2, 3]. Tale mezzo di contrasto dovrebbe inoltre fornire un prolungato aumento della riflettività del sangue pari almeno al tempo di durata dell'esame, un ristretto range dimensionale delle microbolle prodotte e dovrebbe presentare una definita ri-

sposta non-lineare armonica in seguito alla insonazione (Fig. 1.2).

Attualmente solo quattro mezzi di contrasto a base di microbolle sono approvati in ambito clinico in Europa e corrispondono al Levovist (Schering, Berlino, Germania), SonoVue (Bracco, Milano, Italia), Optison (Mallinckrodt, USA) e Definity (Bristol-Myers Squibb, USA). Tre mezzi di contrasto sono approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) americana per l'uso in ambito ecocardiografico al fine di ottenere l'opacizzazione del ventricolo sinistro, e corrispondono all'Optison, al Definity ed all'Imagent (Alliance Pharmaceutical Corporation, USA) [3].

Sono stati sviluppati due diversi approcci per aumentare la stabilità e la persistenza delle microbolle nel circolo periferico. La prima strategia è consistita nella produzione di una capsula esterna stabilizzata. Per aumentare la loro emivita a livello del circolo periferico le microbolle vengono rivestite da una capsula periferica rigida costituita da materiale biocompatibile, oppure flessibile, e composta prevalentemente da fosfolipidi ed il cui spessore può variare tra 10 e 200 nm.

La seconda strategia è consistita nell'utilizzo di un gas all'interno della microbolla caratterizzato da un basso coefficiente di diffusione nel sangue al fine di condizionarne la persistenza all'interno della microbolla. Mentre infatti l'aria presenta un'elevata solubilità nel sangue, alcuni gas a bassa solubilità e bassa diffusibilità, come il perfluorocarburo e l'esafluoruro di zolfo, aumentano notevol-

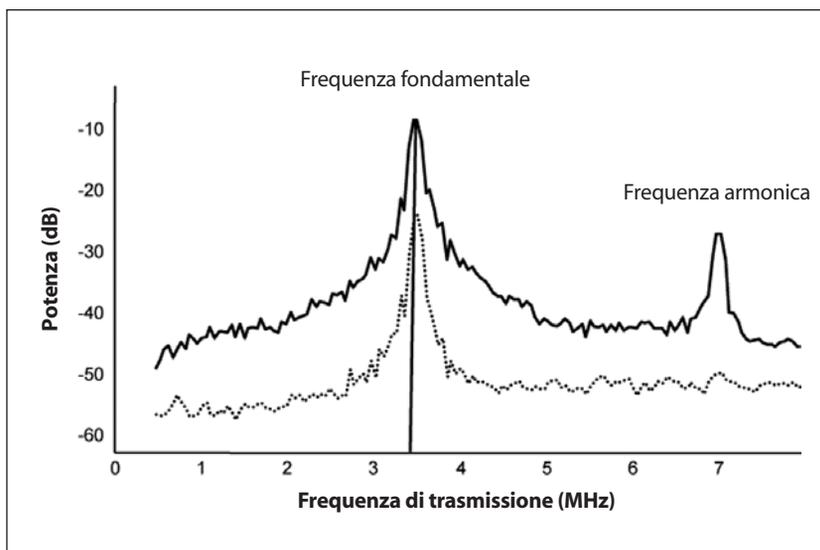


Fig. 1.2

Lo spettro di intensità acustica delle microbolle a base di esafluoruro di zolfo rispettivamente per una bassa (---) ed alta potenza di insonazione (—). I tessuti stazionari presentano un unico picco di emissione in corrispondenza della frequenza fondamentale (risonanza) mentre le microbolle presentano anche l'emissione di una frequenza doppia rispetto alla frequenza fondamentale corrispondente alla frequenza armonica. Riprodotta da [3], con autorizzazione

Tabella 1. Mezzi di contrasto a base di microbolle - Classificazione in base al gas

Aria (Azoto)	Perfluorocarburi	Esaffluoruro di zolfo
Albunex (Mallinckrodt) *	BR14 (Bracco)	SonoVue (Bracco)
Echovist (Schering) ◇	Definity (Bristol – Myers Squibb Medical Imaging)	
Levovist (Schering) ◇	Echogen (Sonus Pharmaceuticals)	
Myomap (Quadrant) *	Imagent – Imavist (Alliance)	
Quantison (Quadrant) *	Optison (GE Healthcare)*	
Sonavist (Schering) ‡	Sonazoid (GE Healthcare)	

Note: tutti i mezzi di contrasto presentano una capsula di fosfolipidi tranne: ◇, capsula di galattosio; *, capsula di albumina; ‡, capsula di cianoacrilato. Echovist, Levovist, Optison, e SonoVue sono approvati in Europa. Definity, Imagent, and Optison sono approvati in USA per uso cardiologico

mente la persistenza in circolo delle microbolle [3]. La bassa solubilità nel sangue, infatti, determina un'alta concentrazione di gas all'interno della microbolla in rapporto al sangue circostante e determina un gradiente osmotico che si oppone alla diffusione del gas all'esterno della microbolla ed anche alla combinazione tra la forza di tensione di superficie e la pressione del sangue arterioso che tendono a far collassare la microbolla.

La Tabella 1 propone la classificazione dei mezzi di contrasto ecografici in base al gas presente nella microbolla. I vari mezzi di contrasto vengono preparati in modo diverso a seconda delle loro diversa composizione chimico-fisica.

1.2.1 Microbolle a base di aria

A) Capsula di Galattosio

Levovist (SHU 508 A; Schering AG, Berlin, Germany). Il *Levovist* è formato da microbolle di aria che presentano un diametro inferiore a 7 µm e sono ricoperte da una capsula di galattosio ed acido palmitico [3]. Il *Levovist* è disponibile in fiale contenenti dei microgranuli di galattosio in formulazioni da 2,5 g oppure da 4 g di cui 1 g risulta composto da 999 mg di galattosio e 1 mg di acido palmitico. Le microbolle possono essere preparate in concentrazione di 200, 300 e 400 mg/dL in relazione alla quantità di soluzione fisiologica aggiunta ai microgranuli. La concentrazione di 200 mg/dL viene impiegata per gli studi Doppler contrastografici transcranici, mentre le concentrazioni di 300 e 400 mg/dL vengono generalmente impiegate per le applicazioni addominali e per la valutazione cardiaca. Quando la matrice di zucchero si scioglie nel plasma, le microbolle di aria precedentemente intrappolate nelle maglie del ga-

lattosio vengono liberate nella soluzione e risultano ricoperte da un sottile strato di acido palmitico. Le microbolle sono abbastanza stabili da passare attraverso il letto capillare e produrre un'amplificazione del segnale Doppler per un tempo compreso tra 1 e 5 minuti. Dopo l'eliminazione dal circolo sanguigno periferico il *Levovist* presenta una fase parenchimale epato e spleno-specifica tardiva da 2 a 5 minuti dopo la somministrazione determinata dall'accumulo delle microbolle a livello del sistema reticolo-endoteliale oppure dall'adesione a livello delle pareti dei sinusoidi epatici [4-7].

B) Capsula di Albumina

Quantison (Quadrant Ltd., Nottingham, UK). Il *Quantison* è composto da microbolle a base di aria e rivestite da una sottile (200-300 nm) e rigida capsula di albumina ricombinata. Il fegato è l'organo che presenta il più alto uptake con un accumulo di circa il 40% della dose somministrata dopo un'ora dalla somministrazione.

Myomap (AIP 201, Quadrant Ltd., Nottingham, UK). Il *Myomap* è costituito da microbolle ripiene d'aria rivestite da una capsula di albumina ricombinata che presenta uno spessore (600-1000 nm) tre volte minore rispetto a quello del *Quantison*. Il diametro medio delle microbolle è di circa 10 µm (range 1,46-23,5 µm).

C) Capsula di Cianoacrilato

Sonavist (SHU 563A, Schering AG, Berlin, Germany). Il *Sonavist* è composto da microsferi ripiene d'aria con un diametro medio di 2 µm e con una capsula formata da un sottile strato di 100 nm di un polimero biodegradabile di n-butil-2-cianoacrilato. Come il *Levovist* presenta una fase epato e spleno-specifica in fase tardiva.

1.2.2 Microbolle a base di perfluorocarburi

Perflubron (Alliance Pharmaceutical Corporation, San Diego, USA). I perfluorocarburi sono gas inerti che presentano una bassa tensione di superficie e possono essere somministrati per via endovenosa solo se in emulsione. Il Perflubron (*Perfluoroctyl bromide*) è un'emulsione liquida di perfluorocarburi formata da particelle il cui diametro varia da 0,06 a 0,25 μm . Il Perflubron ha un'emivita di alcune ore a livello del circolo sanguigno periferico, si accumula all'interno delle cellule del sistema reticolo-endoteliale e successivamente diffonde, caso unico tra i mezzi di contrasto ecografici, anche a livello dello spazio interstiziale circostante.

Capsula di fosfolipidi

Definity (MRX 115, Bristol-Myers Squibb Medical Imaging, North Billerica, MA, USA). Il Definity è costituito da microbolle riempite con octofluoropropano (perflutren) e rivestite da un singolo strato di fosfolipidi con un diametro medio di circa 2,5 μm . Le microbolle si formano dopo aver scosso energeticamente la soluzione per 45 secondi e poi può essere iniettato. La fiala contiene un liquido chiaro, non colorato, sterile, non pirogenico ed ipertonico che dopo la sua attivazione diventa una sospensione omogenea ed iniettabile di microsfele di perflutren lipidico.

Imavist or Imagent (AFO - 150; Imcor Pharmaceutical, San Diego, CA, USA). L'Imagent è formato da microbolle che presentano una capsula periferica a base di fosfolipidi e che contengono il gas perfluoroesano. Il perfluoroesano possiede una solubilità molto bassa nel sangue e questo aumenta la stabilità delle microbolle nel circolo periferico. L'Imavist, come il Levovist, il Sonavist e il Sonazoid, presenta una fase epatospecifica a 3-5 minuti dall'iniezione e ciò suggerisce un'adesione a livello dei sinusoidi epatici al pari degli altri mezzi di contrasto con fase epatospecifica.

Sonazoid (NC100100, Amersham Health, Oslo, Norway). Il Sonazoid è costituito da microbolle costituite da una capsula lipidica periferica, dal gas perfluorobutano [8] e da un diametro complessivo di circa 3-5 μm . Il Sonazoid presenta una fase tardiva epatospecifica con persistente accumulo delle microbolle a livello epatico.

Capsula di Albumina

Optison (FS069; sviluppato da Molecular Biosystems Inc., San Diego, CA, USA; distribuito da Mal-

linckrodt, St Louis, MO, USA). L'Optison è formato da microbolle contenenti perfluorobutano (perflutren), rivestite da un sottile strato di 15 nm di albumina umana e preparate direttamente in soluzione. Il diametro medio delle microbolle varia tra 1,0 e 2,25 μm . L'Optison è stato recentemente approvato in Europa, in Canada e negli Stati Uniti per uso cardiologico.

Microbolle con cambio di fase (Phase shift)

EchoGen (QW3600; prodotto da Sonus Pharmaceuticals, Bothell, WA, USA). Il fenomeno definito cambio di fase (*Phase shift*) si verifica quando si assiste ad un cambiamento dello stato fisico del mezzo di contrasto da liquido a gas. L'EchoGen è un'emulsione liquida che contiene dodecafluoropentano liquido che si converte alla forma gassosa alla temperatura corporea determinando la formazione di microbolle di 3-8 mm di diametro. La transizione dalla fase liquida alla fase gassosa viene ottenuta immediatamente prima della somministrazione, producendo una pressione negativa in aspirazione all'interno della siringa seguita da un'intensa pressione positiva. Il dodecafluoropentano fa parte dei gas perfluorocarburi e possiede un basso punto di ebollizione (28,5 °C), una bassa diffusibilità e una bassa solubilità nel plasma, consentendo una prolungata persistenza delle microbolle nel circolo periferico.

1.2.3 Microbolle a base di esafluoruro di zolfo

SonoVue (BR1, Bracco Imaging, Milano, Italia). Il SonoVue è un mezzo di contrasto a base di microbolle contenenti esafluoruro di zolfo e rivestite da una capsula di fosfolipidi preparati sotto forma di liofilizzato [9, 10]. Una sospensione di microbolle viene ottenuta aggiungendo alla polvere di liofilizzato (25 mg), immersa in una atmosfera di esafluoruro di zolfo, 5 mL di soluzione salina (0,9% di cloruro di sodio) ed agitando quindi la soluzione. La densità delle microbolle così ottenute è di 2×10^8 microbolle / mL mentre il diametro medio delle microbolle è di 3 μm . Le microbolle vengono stabilizzate utilizzando, a livello della capsula periferica, alcuni surfattanti, come il glicol-polietilenico, i fosfolipidi e l'acido palmitico, e rimangono stabili all'interno della fiala per alcune ore (generalmente meno di 6 ore) durante le quali è possibile la loro somministrazione per via endovenosa. Dopo la somministrazione, il tem-

po di emivita delle microbolle a livello del circolo periferico è di circa 6 minuti, mentre più dell'80% del composto viene eliminato attraverso i polmoni in circa 11 minuti. La presenza di esafluoruro di zolfo all'interno delle microbolle offre numerosi vantaggi tra cui l'elevata e prolungata stabilità all'interno del circolo periferico, grazie alla bassa solubilità del gas ed alla stabilità della capsula periferica di fosfolipidi, e l'uniformità di diametro delle microbolle che migliora la risposta armonica all'insonazione.

1.3 Farmacocinetica dei mezzi di contrasto a base di microbolle

Successivamente alla preparazione della sospensione di microbolle è sempre consigliabile eseguire l'iniezione endovenosa attraverso una cannula endovenosa di calibro sufficiente e generalmente pari almeno a 18 Gauge [3, 11]. Ciò per evitare la presenza dell'effetto Venturi, determinato dal ridotto calibro degli aghi, che determina la distruzione delle microbolle per la turbolenza creata all'estremità di uscita dell'ago. Successivamente alla somministrazione delle microbolle si devono somministrare 5-10 mL di soluzione fisiologica per il lavaggio della cannula dalle microbolle che vi rimangono dopo la somministrazione. L'uso di un raccordo a tre vie è raccomandato per eseguire la somministrazione della soluzione fisiologica subito dopo le microbolle. Le microbolle possono essere iniettate a bolo (2-4 mL/sec) oppure mediante iniezione lenta (0,5-1 mL/sec).

L'iniezione a bolo è facile da eseguire, ma l'aumento della reflattività del sangue è breve. La curva tempo-intensità mostra una prima parte ripida seguita da una seconda parte che indica una lenta eliminazione. L'aumento della reflattività dimostra una relazione lineare con la dose. Il principale limite di questa modalità di somministrazione è la possibilità di creare artefatti durante la concentrazione di picco delle microbolle. Nella modalità di somministrazione mediante iniezione lenta l'enhancement è stabile e nella curva tempo-intensità si osserva un plateau a 1-2 minuti dall'inizio della somministrazione. L'iniezione lenta può anche essere eseguita utilizzando un iniettore automatico dedicato ed è preferibile negli studi di quantizzazione della perfusione parenchimale per mantenere livelli stazionari ematici di microbolle.

Dopo l'iniezione endovenosa il mezzo di con-

trasto a base di microbolle può presentare una distribuzione puramente intravascolare come un agente *blood pool* oppure una fase epato e spleno-specifica [4-7] dopo la preliminare fase vascolare determinata dal *pooling* selettivo delle microbolle a livello dei sinusoidi epatici oppure dalla fagocitosi da parte delle cellule del sistema reticolo-endoteliale nel fegato e nella milza.

Il contenuto gassoso delle microbolle viene comunemente eliminato attraverso i polmoni mediante la respirazione mentre i componenti utilizzati come stabilizzatori vengono filtrati attraverso i reni oppure metabolizzati dal fegato. I perfluorocarburi e l'esafluoruro di zolfo sono gas inerti che non vengono metabolizzati dall'organismo e vengono eliminati dopo pochi minuti attraverso i polmoni con la medesima modalità dell'aria. Il 40-50% del volume dell'esafluoruro di zolfo viene eliminato dopo due minuti dall'iniezione mentre l'80-90% del volume viene eliminato dopo circa 11 minuti.

I fosfolipidi che compongono la capsula esterna entrano nel normale metabolismo fosfolipidico. Il galattosio invece entra nel metabolismo del glucosio, oppure può essere immagazzinato all'interno del fegato dopo essere stato trasformato in galattosio-1-fosfato, o ancora può essere metabolizzato e degradato in CO₂ dopo isomerizzazione in glucosio-1-fosfato. Se i livelli plasmatici del galattosio superano i 50 mg/100 mL, e quindi la capacità di eliminazione da parte del fegato, il galattosio viene eliminato dai reni. La quota di eliminazione del galattosio nei pazienti affetti da patologie epatiche è circa un terzo di quella di pazienti sani nei quali i livelli di galattosio diminuiscono del 10% ogni minuto. Il galattosio ha un tempo di emivita di circa 10-11 minuti negli adulti e di circa 7-9 minuti nei bambini.

1.4 Effetti collaterali

Negli uomini le microbolle hanno dimostrato un eccellente profilo di sicurezza senza tossicità a carico dei reni, del fegato e dell'encefalo. Le reazioni avverse sono rare e quando si verificano sono transitorie e di media intensità. Nelle strette vicinanze del sito di iniezione, o lungo il decorso della vena utilizzata per l'iniezione, durante o immediatamente dopo l'iniezione stessa, si può manifestare un transitorio senso di dolore, calore o freddo, o irritazione tissutale. Si può inoltre manifestare una transitoria ed aspecifica irritazione dell'endotelio delle vene a causa dell'iperosmolarità delle microbolle.

Sono stati inoltre descritti casi isolati di dispnea, dolore toracico, ipo o ipertensione, nausea e vomito, alterazione del gusto, cefalea, vertigini, sensazione di calore facciale, arrossamento generale ed eruzioni cutanee. Sono stati inoltre riportati sensazioni di ronzio, più o meno prolungata, torpore, alterazione del gusto e vertigini. Non sono invece state descritte reazioni di ipersensibilità al mezzo di contrasto a base di microbolle. Anche se l'insufficienza cardio-respiratoria non è considerata una controindicazione per la somministrazione delle microbolle, bisogna attentamente valutare il rapporto rischio-beneficio nell'insufficienza cardiovascolare severa.

Recentemente la *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) ha predisposto delle precauzioni nell'utilizzo delle microbolle di esafluoruro di zolfo nei pazienti con patologie cardiovascolari, in particolare in pazienti con patologia coronarica nota, infarto acuto del miocardio, angina instabile, scompenso cardiaco acuto o cronico di classe III e IV, aritmie severe, endocarditi acute, protesi vascolari cardiache [2, 12]. Ciò è stato determinato da un limitato numero di reazioni allergiche, in pazienti sottoposti ad ecocardiografia, che possono causare dei problemi cardiovascolari secondari come l'ipotensione severa, la bradicardia e lo shock anafilattico oppure l'exitus. Da una recente analisi [12] l'incidenza delle

reazioni avverse dopo la somministrazione di SonoVue è risultata essere pari a circa 0,009% e quindi molto inferiore alle percentuali riportate per i mezzi di contrasto iodati ionici (0,09-0,22%), non ionici (0,02-0,1%) e a base di gadolinio (0,1-0,2%).

Il fenomeno della cavitazione inerziale, consistente nella rapida formazione, crescita e collasso di una bolla di gas all'interno di un liquido, come risultato di un'esposizione al fascio ultrasonoro, viene tradizionalmente considerato la causa dei principali effetti avversi dei mezzi di contrasto a base di microbolle sugli animali, quali l'emolisi, l'aggregazione piastrinica ed il danno delle cellule endoteliali. Anche se questi effetti sono stati osservati sia in vitro che in vivo, non sono state riportate prove di effetti biologici conseguenti all'esposizione agli ultrasuoni ed ai mezzi di contrasto ecografici in ambito clinico. Effetti biologici significativi sono stati ottenuti sperimentalmente utilizzando condizioni di insonazione estreme con elevate dose di microbolle, prolungata esposizione alle onde ultrasonore oppure un elevato indice meccanico. I criteri protezionistici consigliano di impiegare il più basso indice meccanico possibile, il più basso tempo di esposizione possibile, la più bassa dose di mezzo di contrasto possibile e la più alta frequenza possibile, il tutto compatibilmente con l'ottenimento di adeguate informazioni diagnostiche.

Bibliografia

1. Gramiak R, Shah PM (1968) Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 3:356-366
2. Quaia E (2007) Microbubble Ultrasound Contrast Agents: An Update. *Eur Radiol*, In press
3. Quaia E (2005) Classification and safety of microbubble-based contrast agents. In: Quaia E (ed) *Contrast media in Ultrasonography: basic principles and clinical applications*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 2-14
4. Blomley MJK, Albrecht T, Cosgrove DO et al (1998) Stimulated acoustic emission in liver parenchyma with Levovist. *Lancet* 351:568-569
5. Bauer A, Blomley MJK, Leen E et al (1999) Liver-specific imaging with SHU 563 A: diagnostic potential of a new class of ultrasound contrast media. *Eur Radiol* 9[Suppl 3]:S349-S352
6. Quaia E, Blomley MJK, Patel S et al (2002) Initial observations on the effect of irradiation on the liver-specific uptake of Levovist. *Eur J Radiol* 41:192-199
7. Kono Y, Steinbach GC, Peterson T et al (2002) Mechanism of parenchymal enhancement of the liver with a microbubble-based US contrast medium: an intravital microscopy study in rats. *Radiology* 224:253-257
8. Marelli C (1999) Preliminary experience with NC100100, a new ultrasound contrast agent for intravenous injection. *Eur Radiol* 9[Suppl 3]:S343-S346
9. Schneider M, Arditi M, Barrau MB et al (1995) BR1 a new ultrasonographic contrast agent based on sulphur hexafluoride-filled microbubbles. *Invest Radiol* 30:451-457
10. Morel DR, Schwiager I, Hohn L et al (2000) Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue™, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest Radiol* 35:80-85
11. Correas JM, Bridal L, Lesavre A et al (2001) Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol* 11:1316-1328
12. Piscaglia F, Bolondi L (2006) The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 32:1369-1375

2.1 Introduzione

I mezzi di contrasto ecografici sono costituiti da microbolle (diametro compreso nel range 2-6 μm) contenenti aria oppure gas, caratterizzati da una bassa solubilità nel sangue (perfluorocarburi oppure esafluoruro di zolfo) e da una capsula periferica di varia composizione (galattosio, albumina, oppure fosfolipidi). Le microbolle non presentano una fase tissutale interstiziale, permanendo sempre all'interno dei vasi e comportandosi quindi come dei mezzi di contrasto *blood-pool*. Le proprietà fisiche delle microbolle sono strettamente correlate al tipo di gas contenuto ed alla composizione della capsula periferica, alla frequenza di insonazione, alla frequenza di ripetizione dell'impulso ultrasonoro ed alla potenza di insonazione acustica [1].

I mezzi di contrasto ecografici attualmente presentano una prolungata persistenza nel circolo periferico grazie alla presenza di una stabile capsula periferica ed un forte comportamento armonico con emissione caratteristica di segnali non-lineari. Il principio di funzionamento fondamentale dei mezzi di contrasto ecografici è rappresentato dall'aumento della riflettività del sangue (enhancement) che viene determinato da tre fenomeni fondamentali. Nei capitoli successivi verranno descritti dettagliatamente i principi fisici di funzionamento dei mezzi di contrasto a base di microbolle.

2.2 Basi fisiche

2.2.1 Frequenza di risonanza - Frequenza fondamentale (o caratteristica)

La presenza di una capsula periferica crea resistenza alla oscillazione delle microbolle nel mezzo, determinata dal suo effetto visco-elastico [1]. Per produrre un efficace aumento della riflettività del sangue, le microbolle devono essere insonate

alla loro frequenza di risonanza caratteristica (f_0). Ad una bassa potenza acustica di insonazione compresa tra 10 e 20 Kilo Pascal (KPa), le microbolle presentano un comportamento lineare (Fig. 2.1a) e producono un segnale ecografico generato dalla riflessione omnidirezionale (*scattering*) della frequenza fondamentale determinato dalla natura di riflettori puntiformi delle microbolle e dalla marcata differenza di impedenza acustica tra le microbolle ed il sangue circostante. Se vengono invece insonate dalla frequenza fondamentale, utilizzando una potenza acustica attorno ai 40-50 KPa, le microbolle presentano un grado di espansione, durante la rarefazione del mezzo, molto superiore al grado di riduzione del diametro durante la fase di compressione del mezzo (Fig. 2.1b). Tale comportamento asimmetrico (non-lineare) determina l'emissione di frequenze armoniche multiple ($2f_0$, $4f_0$, etc.) della frequenza di risonanza (f_0). Aumentando la potenza di insonazione, le microbolle presentano un comportamento non lineare e generano frequenze armoniche multiple della frequenza di risonanza ($2f_0$, $3f_0$, $4f_0$, ecc.) e frequenze sub-armoniche ($f_0/2$, $f_0/3$, ecc.). Aumentando ulteriormente la potenza di insonazione fino ad 1 mega Pascal (MPa) l'espansione eccessiva del raggio della microbolla determina la rottura della capsula e l'esplosione della microbolla con l'emissione di un segnale non lineare ad ampia banda.

Secondo un modello fisico che descrive la riflettività di una microbolla a base di aria e con capsula periferica elastica, e considerando la forza elastica inerziale di ritorno al raggio iniziale, la frequenza di risonanza (f_0) è inversamente correlata con il diametro della microbolla secondo la relazione:

$$f_0 \approx \frac{1}{2\pi R} \sqrt{\frac{3\gamma p_0}{\rho_0}}$$

dove R indica il diametro della microbolla, p_0 la pressione del fluido, ρ_0 la densità del mezzo circostante, γ la costante adiabatica dei gas. In questa

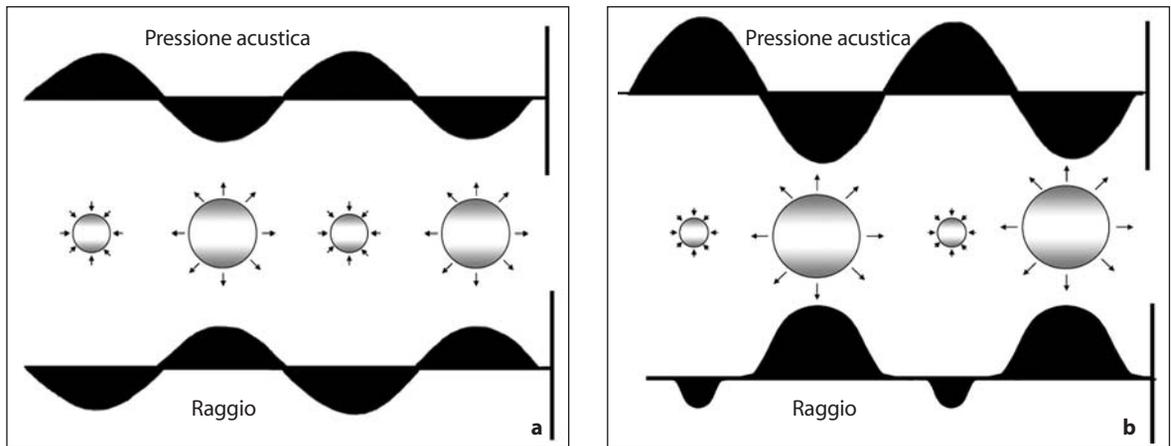


Fig. 2.1 a, b

a Le microbolle presentano un comportamento fisico lineare a bassa potenza d'insonazione ed alla frequenza di risonanza. Il raggio delle microbolle presenta un grado di compressione durante la fase positiva dell'impulso ultrasonoro uguale al grado di espansione durante la fase negativa. **b** Le microbolle dimostrano invece un comportamento fisico non lineare se la potenza d'insonazione viene progressivamente aumentata mantenendo la frequenza di risonanza. Nel comportamento fisico non lineare le microbolle presentano un grado di espansione maggiore di quanto avvenga nella fase di compressione. Questo comportamento non lineare determina la produzione di frequenze armoniche (Da [1], con autorizzazione)

equazione la resistenza determinata dal mezzo circostante sulla superficie della microbolla è considerata trascurabile.

E ancora:

$$f_0 \approx \frac{1}{2\pi R} \sqrt{\frac{3\gamma}{\rho} \left(P_0 + \frac{\pi S_e}{3\gamma r} \right)}$$

ove S_e , il parametro che descrive la elasticità della capsula periferica, è definito come:

$$S_e = 8 \pi \frac{R_0 - R_i}{1 - \nu} E$$

ove E rappresenta il modulo elastico di Young che descrive la rigidità della capsula della microbolla, R_i e R_0 il diametro interno ed esterno della microbolla (e la differenza $R_0 - R_i$ è uguale allo spessore della capsula), ν il rapporto di Poisson, definito come il rapporto tra il grado di contrazione in direzione perpendicolare alla forza di contrazione applicata ed il grado di espansione relativa nella direzione della forza applicata (pari a 0,5 per un materiale incompressibile).

2.2.2 Scattering cross section - Ecogenicità delle microbolle

La superficie di *scattering* (*scattering cross section*), σ , viene usata come parametro per descrivere il comportamento acustico delle microbolle e corri-

sponde al rapporto tra la potenza acustica riflessa in tutte le direzioni e l'intensità acustica di insonazione, ove la potenza (intensità) riflessa I_s è una funzione dell'intensità acustica di insonazione, la distanza tra il trasduttore e il punto di riflessione (*scatterer*) z , e la *scattering cross section* (σ) secondo l'equazione:

$$I_s = \frac{I_0 \sigma}{4\pi z^2}$$

La *scattering cross section* (σ) è direttamente correlata con la potenza acustica riflessa ed il diametro della microbolla ed è inversamente correlata con la potenza acustica di insonazione.

L'espressione generale per la *scattering cross section* nel dominio della frequenza è:

$$\sigma(\omega, R) = 4\pi R_0^2 \frac{\Omega^4}{(1 - \Omega)^2 + (\Omega\delta)^2}$$

ove $\Omega = \omega/f_0$, con ω che rappresenta la frequenza di insonazione, f_0 la frequenza di risonanza, δ la costante di *damping* (frizione) e R il diametro della microbolla. E nella sua variante semplificata:

$$\sigma = R_0^6 f_0^4 [\approx Z]$$

ove R_0 è il diametro iniziale della microbolla, f_0 è la frequenza di risonanza e Z è la differenza in impedenza acustica tra il mezzo circostante e la microbolla.

La presenza di una capsula periferica riduce l'influenza della frequenza di risonanza sulla *scattering cross section* dato che minore è l'elasticità della capsula più alta è la frequenza di risonanza. Dato che la *scattering cross section* è anche inversamente correlata alla costante *damping*, la presenza della capsula periferica rigida e spessa produce una riduzione della *scattering cross section* anche a causa delle proprietà viscoelastiche della capsula stessa.

2.2.3 Rapporto frazionario tra scattering ed attenuazione

Il rapporto tra *scattering* ed attenuazione (STAR) è una misura dell'efficacia acustica di un mezzo di contrasto. STAR è definito come:

$$\text{STAR}(\omega) = \frac{\mu_s(\omega)}{\mu_a(\omega) + \mu_s(\omega)}$$

ove $\mu_s(\omega)$ rappresenta la parte di energia riflessa omodirezionalmente dalla microbolla, e $\mu_a(\omega)$ rappresenta la parte della energia assorbita dalla microbolla. Quindi minore è l'assorbimento da parte della microbolle della potenza di insonazione, maggiore è il parametro STAR che raggiunge il massimo valore di 1 quando l'assorbimento è pari a 0. Il parametro STAR è valido solo per basse potenze di insonazione, dato che ad alta potenza di insonazione appare un effetto non-lineare di breve durata.

2.2.4 Potenza acustica di insonazione

Per ottenere un segnale armonico, utile per la costruzione dell'immagine, le microbolle devono essere insonate mediante la loro specifica frequenza fondamentale, detta anche di risonanza, che fortunatamente si trova nel range di frequenze usualmente impiegate per l'ecografia dell'addome, da 3 a 3,7 MHz [1]. La potenza acustica a cui le microbolle vengono insonate viene di solito espressa da un parametro definito indice meccanico (IM). La formula che lo rappresenta è la seguente:

$$\text{IM} = \frac{p-}{\sqrt{fc}}$$

dove $p-$ indica il picco massimo di pressione negativa (rarefazione) che l'impulso trasmesso potrebbe potenzialmente raggiungere in un mezzo che possiede uno specifico indice di attenuazione,

mentre fc rappresenta la frequenza centrale della banda impiegata. IM, in realtà, è un indice protezionistico e rappresenta la probabilità che si verifichino effetti biologici non determinati dall'energia termica durante l'insonazione ed ha inoltre lo svantaggio di presentare una scarsa riproducibilità tra le varie apparecchiature ecografiche. Un indice maggiormente riproducibile è invece rappresentato dalla potenza acustica espressa in MPa che viene riportata sul monitor operativo di alcuni ecografi.

Le varie tecniche ecografiche contrasto-specifiche si basano sulle proprietà non lineari delle microbolle [2, 3] registrando selettivamente il segnale da loro prodotto durante l'insonazione. Esistono due diverse tecniche di insonazione delle microbolle. La prima è rappresentata dall'insonazione ad alta potenza acustica (circa 1 MPa) che produce la distruzione delle microbolle con la conseguente emissione di un segnale non-lineare irregolare ad ampia banda, simile ad uno scoppio, definito anche emissione acustica stimolata (*Stimulated Acoustic Emission*, SAE) ovvero anche perdita di correlazione (*Loss of Correlation*, LOC). La soglia per raggiungere la distruzione delle microbolle è variabile e dipende da numerosi fattori, quali il diametro della microbolla, la composizione chimica della capsula periferica e del gas contenuto all'interno della microbolla, nonché dal grado di attenuazione del fascio ultrasonoro prodotto dai tessuti circostanti. Queste tecniche vengono generalmente impiegate per insonare le microbolle a base di aria con una capsula poco resistente e con scarso comportamento armonico, e sono limitate dalla scarsa persistenza del segnale prodotto che appare rilevabile solo per 2-3 *frame* alla produzione normale di 10-12 *frame* al secondo. Questo limite può essere in parte risolto impiegando una insonazione di tipo intermittente a basso *frame rate* (una immagine prodotta ogni 2-3 secondi) in modo da limitare la distruzione delle microbolle da parte del fascio ultrasonoro.

La seconda tecnica è l'insonazione a bassa potenza ed è quella attualmente impiegata nell'ecografia con mezzo di contrasto grazie alla disponibilità di microbolle ad elevato comportamento armonico, come le microbolle a base di perfluorocarburi oppure esafluoruro di zolfo e con capsula periferica a base di fosfolipidi, che consentono l'esecuzione di una scansione ecografica in tempo reale data la persistenza del segnale prodotto. L'insonazione delle microbolle viene realizzata mante-

nendo costantemente il fascio ultrasonoro a bassa potenza acustica (30-70 kPa). Con questa tecnica si riduce la probabilità di rottura delle microbolle, si minimizza la produzione di frequenze armoniche da parte dei tessuti stazionari che presentano comportamento armonico se viene impiegata una elevata potenza di insonazione e viene sfruttata la produzione di frequenze armoniche elettivamente da parte delle microbolle. Insonando le microbolle alla loro specifica frequenza fondamentale (di risonanza) ed impiegando una bassa potenza di insonazione, le microbolle presentano quindi un comportamento non lineare, determinato dalla presenza di un grado di compressione molto minore rispetto al loro grado di espansione. Ciò determina la presenza di una oscillazione asimmetrica che determina l'emissione di frequenze uguali alla frequenza fondamentale, ma anche di frequenze armoniche multiple della frequenza fondamentale.

2.3 Tecniche contrasto-specifiche

In base al loro principio di funzionamento, le tecniche ecografiche contrasto-specifiche [2, 3] si possono distinguere in tecniche pseudo-Doppler, ar-

moniche, a modulazione di fase, a modulazione di ampiezza ed a modulazione di ampiezza e di fase.

2.3.1 Tecniche pseudo-Doppler

Consistono in tecniche di insonazione multi-impulso e ad alta potenza acustica. Le tecniche pseudo-Doppler sfruttano il fenomeno della SAE corrispondente all'emissione di un segnale armonico ad ampia banda quando le microbolle vengono distrutte. Queste tecniche sono limitate dalla forte presenza di artefatti e dalla scarsa persistenza del segnale.

Emissione acustica stimolata - Stimulated Acoustic Emission (SAE). In questa tecnica il segnale prodotto dall'insonazione delle microbolle appare come un mosaico di colori che si estende ad una profondità limitata e che è maggiormente evidente in prossimità del punto di massima focalizzazione [5]. Questa tecnica porta anche il nome di perdita di correlazione (*Loss of Correlation*, LOC). Il suo principio si basa infatti sull'iniziale identificazione delle microbolle da parte del primo impulso e sulla loro immediata scomparsa determi-

Tabella 1. Tecniche contrasto-specifiche

Pseudo-Doppler	Imaging armonico	Imaging a codici	Modulazione di fase	Modulazione di ampiezza	Modulazione di fase e di ampiezza
<ul style="list-style-type: none"> - Stimulated Acoustic Emission (SAE) - Cadence Agent Detection Imaging (ADI) - Advanced Dynamic Flow (ADF) (ePHD) - Tissue Signature Imaging (TSI) 	<p>1) Tecniche in scala di grigi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Second harmonic imaging - cCube - Flash echo imaging - Extended pure harmonic detection - Contrast Tuned Imaging (CnTI) - Ultra-armonico imaging - Sub-harmonic imaging - 1.5 harmonic imaging <p>2) Tecniche Doppler:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Harmonic power doppler 	<ul style="list-style-type: none"> - Coded harmonic angio - Chirp excitation* 	<p>1) Tecniche in scala di grigi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pulse inversion - Microflow imaging - Contrast Tissue discriminator (CTD)# - Coherent Contrast Imaging (CCI) <p>2) Tecniche Doppler:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Power pulse inversion - Vascular Recognition Imaging (VRI) - Low MI color flow contrast 	<ul style="list-style-type: none"> - Power modulation 	<ul style="list-style-type: none"> - Cadence Contrast Pulse Sequencing (CPS)

Note. Classificazione delle tecniche ecografiche contrasto-specifiche secondo la tecnica di trasmissione dell'impulso e di elaborazione del segnale.
 * Rappresenta una tecnica in cui gli impulsi presentano una morfologia simile ad una curva aussiana (*chirps*) ed il codice dell'impulso corrisponde ad una progressiva variazione dell'ampiezza e della fase con cui viene confrontato l'impulso ricevuto. # *Contrast tissue discriminator* presenta un principio simile alla *pulse inversion*