



SIN

SOCIETA' ITALIANA DI NEFROLOGIA

2005

**AGGIORNAMENTI DI
ECOGRAFIA E COLORDOPPLER
IN NEFROLOGIA**

Nefropatia ischemica ed uremia terminale

Mario Meola

**Atti del 6° Corso di
ecografia e colorDoppler in Nefrologia**

LERICI 23 - 25 maggio 2005

ISBN 88-7596-006-2



9 788875 960063

EUREKA
Brain-made Projects

MEZZI DI CONTRASTO ECOGRAFICI O ECOAMPLIFICATORI. Stato dell'arte. Le tecnologie e le sequenze ecografiche contrasto-specifiche

Mario Meola

Ricercatore Confermato Scuola Superiore S. Anna.
U.O. Nefrologia Universitaria. Università di Pisa

1. INTRODUZIONE

I mezzi di contrasto per ecografia (Mdc) sono stati introdotti in commercio nella metà degli anni '90, quando il parco macchine a disposizione era costituito da apparecchiature analogiche con scarsa sensibilità Doppler. In quel periodo, tutti i lavori pubblicati sulla patologia steno-ostruttiva dell'arteria renale o di altri distretti vascolari viscerali come il sistema portale concludevano che l'eco-Doppler era fortemente operatore-dipendente e "time consuming" e relativamente sensibile e specifico. L'introduzione in commercio del primo ecoamplificatore, il Levovist®, (Schering AG, Berlino-Germania) scatenò un vero entusiasmo. L'iniezione endovena in bolo di microbolle d'aria determinava, per l'aumento dei riflettori endovascolari e della dispersione semplice a livello delle interfacce fra sangue/aria, un tale rinforzo del segnale-eco da rendere, nei pazienti più difficili, facilmente campionabili i vasi profondi e le arterie renali. In verità, in una fase iniziale, il Mdc provocava una fastidiosa sovrasaturazione del colore (fenomeno del *blooming*), ma questo artefatto era considerato dall'ecografista, spesso messo a dura prova nella sua pazienza e nella sua arte, un prezzo marginale da pagare per il miglioramento dell'*imaging* vascolare.

Contemporaneamente allo sviluppo ed alla commercializzazione del Levovist®, le aziende produttrici di apparecchiature ecografiche sviluppavano la tecnologia digitale, creavano algoritmi contrasto specifici come la "pulse inversion", miglioravano sensibilmente il *dynamic range* e la tecnica di costruzione delle sonde.

Nelle applicazioni Doppler, la tecnologia digitale ha significato la disgiunzione della frequenza e della PRF del B-Mode dalla frequenza e dalla PRF del Duplex e del Color-Doppler. Questo ha migliorato notevolmente la sensibilità del Doppler, la persistenza dell'immagine ed il "frame rate". Vasi profondi, come le arterie renali, sono diventati facilmente individuabili e campionabili in tutto il loro tragitto. Così, l'entusiasmo che aveva accompagnato la commercializzazione del Levovist®, contrasto con bassa resistenza alla pressione acustica, si è rapidamente sgonfiato così come l'uso del Levovist®.

Contemporaneamente allo sviluppo della tecnologia digitale e dell'*imaging* armonico, altre aziende farmaceutiche hanno sviluppato ecoamplificatori di seconda generazione, ad esempio Sonovue®, (Bracco SpA, Milano, Italia), che si differenziavano dal Levovist® per una resistenza media o elevata alla pressione acustica. In realtà, l'insonazione delle microbolle aumenta non solo la dispersione semplice della parte corpuscolata del sangue, ma genera anche un secondo fenomeno fisico: la risonanza delle microbolle. Infatti, quando le microbolle entrano in risonanza generano un segnale/eco di potenza più debole e di frequenza pari al doppio della frequenza fondamentale detto "seconda armonica". Questo segnale permette di creare un'immagine ecografica con pochi artefatti e che rappresenta, di fatto, il comparto endovascolare. La possibilità di caratterizzare il microcircolo parenchimale ha ravvivato nuovamente l'interesse dei sono-angiografisti per due motivi: 1) utilizzando il Mdc è possibile accentuare la differenza fra microcircolo e tessuti stazionari e caratterizzare, nell'ambito dello stesso o di organi vicini, aree con diversa microvascolarizzazione; 2) utilizzando il Mdc per applicazioni dinamiche/quantitative è possibile valutare le caratteristiche emodinamiche e perfusionali di un tessuto o di un organo. Allo stato attuale, esiste già una fiorente letteratura sulla caratterizzazione con Mdc delle patologie focali del fegato che sfrutta l'enhancement della fase arteriosa, portale e parenchimale.

Le applicazioni in altri settori e specialità non hanno fornito risultati dirompenti e significativi. In mancanza di algoritmi capaci di fornire un'analisi quantitativa della perfusione parenchimale e di applicazioni emodinamiche, l'uso di Mdc avrebbe in Nefrologia delle indicazioni assolutamente marginali. Pertanto questa *review* potrebbe sembrare relativamente contraddittoria. In realtà, chi scrive ha imparato che la tecnologia riserva sempre nuove possibilità e quest'argomento è ben lontano dall'esaurirsi nelle sue possibili applicazioni cliniche.

2. PRINCIPI FISICI BASILARI DEI MEZZI CONTRASTO PER ECOGRAFIA

I mezzi di contrasto o ecoamplificatori registrati ed in commercio e quelli in fase di studio o di registrazione (mezzi di contrasto di "terza generazione") sono accomunati da alcune proprietà fisiche comuni.

- Sono tutti costituiti da **microbolle d'aria o di gas inerte ed insolubile** (come il perfluorocarburo o l'esafluoruro di zolfo). Sono protette da un involucro stabilizzante (lipidi o polimeri biodegradabili) che ne prolungano la "vita" in circolo permettendo più passaggi attraverso il filtro capillare polmonare e periferico.
- Dopo iniezione in bolo diffondono nel sangue e **determinano un "enhancement"** teoricamente sfruttabile lungo l'intero sistema cardiovascolare, dal ventricolo sinistro, alle grosse arterie ed arteriole sino alle grandi vene periferiche ed al sistema portale. La durata di questo "enhancement" varia da prodotto a prodotto da **2 a 10 minuti**.
- Le microbolle hanno **grandezza variabile da 1 a 10 μ** : queste dimensioni assicurano il passaggio attraverso il filtro polmonare ed il letto capillare periferico e sono alla base del fenomeno di risonanza delle microbolle e della liberazione di energia in seconda armonica.
- Gli ecoamplificatori, a differenza dei mezzi di contrasto iodati o del gadolinio, **non diffondono nell'interstizio**. Taluni prodotti in fase di sperimentazione possono essere fagocitati dal sistema reticolo endoteliale (SRE) del fegato ed acquistano proprietà sfruttabili in diagnosi ed in terapia.
- Dopo alcuni minuti dall'iniezione il gas contenuto nelle microbolle è **esalato attraverso i polmoni** mentre l'involucro biodegradabile o lipidico viene distrutto attraverso varie vie metaboliche.
- Tutti i mezzi di contrasto ecografici sono risultati **sicuri (atossici) nella sperimentazione e privi d'effetti collaterali** significativi per le indicazioni riportate dalle singole aziende. L'esistenza di fenomeni di idiosincrasia e la recente segnalazione di casi mortali dopo infusione di Sonovue® in pazienti cardiopatici fortemente compromessi ne indica un uso controllato ed in ogni caso attento al di fuori delle indicazioni riportate.

3. PROPRIETÀ FISICHE DEI MEZZI DI CONTRASTO

Il meccanismo d'azione fondamentale dei mezzi di contrasto è l'amplificazione dello "scattering", in altre parole degli echi retrodiffusi che originano per dispersione semplice dagli elementi corpuscolati del sangue. Ricordiamo che la dispersione semplice degli US deriva dall'interazione con strutture di $\emptyset < 10$ m. Un fascio di US di 5MHz, ad esempio, ha una lunghezza d'onda di 0.3 mm, vale a dire 300 μ m, mentre la dimensione comune dei globuli rossi è di circa 6-7 μ m. Questo effetto d'amplificazione è ottenuto migliorando la **superficie di riflessione o capacità di diffusione** del sangue circolante. In fisica, la capacità di riflessione del sangue è definita con la notazione σ_{α_s} ed è strettamente dipendente dalla concentrazione di particelle riflettenti. Peraltro, il valore σ_{α_s} dipende non solo dal **numero e dalle dimensioni dei diffusori** ma anche da due caratteristiche fisiche fondamentali dei diffusori: la **densità e la comprimibilità**.

La relazione fra capacità di riflessione (σ_{α_s}) ed i parametri indicati può essere espressa:

$$\sigma_{\alpha_s} = (\pi \cdot r^2) Q_s \cdot N_s$$

ove:

r = il raggio della microbolla (il diametro non deve essere troppo piccolo rispetto alla lunghezza d'onda del fascio US); N_s = il numero dei diffusori; la riflettività è direttamente proporzionale al numero delle particelle; Q_s = definisce le caratteristiche di densità e comprimibilità delle microbolle che costituiscono i diffusori.

Le microbolle d'aria o gas inerte con $\emptyset < 7\mu$, sono "i riflettori" che meglio rispondono ai requisiti fisici di densità e comprimibilità necessari per ottenere un ottimo effetto d'amplificazione (il coefficiente d'ampiezza e quello d'intensità di riflessione dell'interfaccia aria/sangue sono rispettivamente 0.99 e 0.98). Il numero di microbolle necessario per ottenere un ottimo effetto di amplificazione è sufficientemente limitato (1.3 p.p.m.). Con frequenze di 3.5 MHz, il diametro o dimensione di risonanza delle microbolle è di circa 3 μ m. Le particelle con questo diametro hanno un Q_s di circa 200: questo significa che sono necessarie solo 1830 microbolle/ml di sangue per ottenere una efficace differenza di contrasto. Il diametro delle microbolle è un parametro fondamentale delle proprietà del MdC. Quando il diametro della microbolla rientra nelle dimensioni critiche o di risonanza e l'ampiezza dell'oscillazione esterna si avvicina alla frequenza naturale di oscillazione delle microbolle o frequenza di risonanza le microbolle vibrano con ampiezze quasi

pari al 100% del loro diametro. Questo fenomeno fisico è conosciuto come risonanza. In realtà, il comportamento fisico delle microbolle sollecitate dal fascio di US, come verrà detto in seguito, è diverso a seconda dell'ampiezza acustica o indice meccanico (MI) del fascio di ultrasuoni. Se le microbolle sono sollecitate da US con basso indice meccanico, esse vanno incontro a compressione (pressione positiva) e dilatazione (pressione negativa) di minor grado e si comportano come riflettori lineari della frequenza fondamentale. Viceversa, a mano a mano che l'indice meccanico aumenta la vibrazione delle microbolle diventa progressivamente maggiore. Nel caso in cui l'ampiezza dell'oscillazione esterna viene a coincidere con la frequenza naturale di risonanza la microbolla si rompe.

Per comprendere e ricordare il **fenomeno fisico della risonanza** è bello ricordare un aneddoto musicale. Si narra che il tenore Enrico Caruso era in grado di frantumare un calice di cristallo cantando a piena voce una sola nota della giusta frequenza. Questo è un esempio di risonanza: le onde sonore agiscono come un'oscillazione forzata sul calice. Nei casi in cui la frequenza applicata corrisponde alla frequenza naturale di risonanza del cristallo l'oscillazione risultante può avere un'ampiezza abbastanza grande da determinare il superamento del modulo elastico e rompere il calice.

Quando le microbolle entrano in oscillazione il movimento elastico di distensione e rilassamento determina accumulo e liberazione d'energia. Le frequenze liberate in fase di rilassamento corrispondono alla frequenza fondamentale del fascio di US (frequenza fondamentale), ed a frequenze multiple o armoniche. Questo accade comunemente anche quando è sollecitato un diapason, una corda di chitarra o la nota di un qualsiasi strumento musicale. Poiché le microbolle trasmettono una quantità di segnale in seconda armonica di gran lunga superiore a quella generata dai tessuti, l'**imaging armonico** è in grado di rappresentare efficacemente in rinforzo endovascolare generato dai mezzi di contrasto.

4. CLASSIFICAZIONE DEI MEZZI DI CONTRASTO

I mezzi di contrasto sono caratterizzati essenzialmente in base al gas contenuto (aria, pelfluorocarburo, esafluoruro), alla capsula ed al surfactante. Attualmente sono disponibili, in fase di studio o di registrazione circa 20 prodotti diversi. I fattori che contraddistinguono i singoli prodotti sono l'interazione fra fascio US e microbolle (tipo di gas, rigidità della capsula, diametro medio e distribuzione della grandezza), il grado di potenza acustica necessario per ottenere la liberazione locale di energia acustica, la capacità di attraversare il filtro capillare polmonare e periferico, la specificità d'organo.

La prima esperienza di rinforzo del segnale ecografico è stata segnalata nel 1967 da Gramiak e Shah in corso di cateterismo cardiaco. Per calcolare in M-Mode la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro e migliorare il segnale eco, questi autori iniettarono nel ventricolo sinistro del verde di indocianina. In seguito, il fenomeno venne anche segnalato con uso di soluzione fisiologica, soluzioni glucosate al 5% o soluzioni fisiologiche sonicate (arricchiti di microbolle d'aria). La soluzione fisiologica è stata una delle prime soluzioni utilizzate per generare il rinforzo del segnale eco: in questo caso il rinforzo derivava dalla riflessione degli ultrasuoni sulle microbolle d'aria che si generavano nella fase di iniezione per fenomeni di cavitazione. Il fenomeno era di frequente osservazione nelle fasi di riempimento forzato della vescica nei pazienti portatori di catetere ed in cui era necessario uno studio della parete vescicale. L'arrivo in vescica della soluzione fisiologica iniettata con una certa pressione, si accompagnava ad un forte rinforzo generato dalla microbolle d'aria mescolate alla soluzione e formatesi per fenomeni di cavitazione. Oltre al rinforzo del segnale ecografico, le microbolle d'aria libera possono rinforzare anche il segnale Doppler ma presentano alcuni inconvenienti fondamentali: 1) l'assoluta difformità delle dimensioni con possibili effetti di aggregazione e formazione di microemboli gassosi; 2) la incapacità di superare per queste caratteristiche il filtro capillare polmonare.

Le **microbolle libere di CO₂**, introdotte per via arteriosa, sono state utilizzate come contrasto ecografico per lo studio delle lesioni focali del fegato. La CO₂ è un gas caratterizzato da un alto coefficiente di perfusione alveolare e da una elevata solubilità plasmatica: la viscosità è ben 400 volte inferiore al contrasto iodato. L'iniezione della CO₂ è eseguita in corso di cateterismo selettivo dell'arteria epatica. L'esame ecografico eseguito dopo l'infusione di microbolle di CO₂ consente di osservare l'arrivo e la fissazione del contrasto nella lesione tumorale che diventa iperecogena. Questa tecnica si è rivelata utile al radiologo interventista per evitare in alcuni casi la TC con lipiodol.

Le **bolle di gas stabilizzate** sono un'evoluzione delle bolle di gas libero. In questo caso le microbolle sono mescolate ad una sostanza solubile (galattosio, albumina umana) e stabilizzate da un guscio di lipidi (acido palmitico) o proteine denaturate insolubili (frazioni proteiche di albumina insolubile). In generale le microbolle sono più piccole di quelle di gas libero. L'**Echovist**®, ed il **Levovist**®, (Schering AG, Berlino, Germania) e l'**Albumex**®, (MBI) sono un esempio di questo tipo di contrasti. Il **Levovist**®, è stato il primo contrasto registrato ed introdotto in commercio.

È una polvere cristallina costituita da particelle di galattosio aggregate fra loro e con acido palmitico allo 0.01%. Prima dell'iniezione in vena, è preparato in sospensione con aggiunta di quantità variabili di acqua in base alla concentrazione desiderata. La soluzione viene quindi agitata dolcemente per qualche secondo in modo che i granuli si disintegrino ed in parte si disciolgano liberando microbolle di aria che vengono incarcerate nell'aggregato cristallino. L'acido palmitico aggregato ai cristalli di galattosio si libera e forma uno strato avvolgente che impedisce il rapido dissolvimento e l'escissione delle microbolle d'aria. La dimensione e la conformazione sterica dei cristalli di galattosio sono decisive per la formazione, il numero e la grandezza delle microbolle d'aria. Nel Levovist®, il volume totale di gas per grammo è di 100 µl, mentre la dimensione media delle microbolle è di 2 µm per un numero di particelle di circa 1010/ml. Il comportamento del Levovist® è diverso in base alla potenza acustica con cui vengono insonate le microbolle. Il loro comportamento meccanico varia in accordo con tre diversi livelli di potenza acustica. Con indice meccanico basso, (*Mechanical Index* MI <0.4), il diametro delle microbolle varia in modo sincrono con il fascio degli ultrasuoni, senza deformità; in questo caso, l'*enhancement* deriva dalla riflessione lineare (frequenza fondamentale) ed è evidente in modalità Doppler (analisi spettrale, color e power-Doppler). A potenza acustica intermedia (MI fra 0.4 e 1.0), la variazione di diametro delle microbolle aumenta e diventa asincrona con il fascio di US; la risonanza porta alla emissione di frequenze armoniche alla base dell'imaging in *pulse inversion*. Con potenze acustiche elevate (MI >1.0), la distruzione delle microbolle è massiva e determina la liberazione di un intenso segnale acustico transitorio con alto contenuto in armoniche.

Al contrario, Optison® (Malinkrodt, St Louis- USA), costituito da microbolle di perfluoropropano incarcerate in un involucro di albumina denaturata ed insolubile, reagisce in un modo completamente diverso e libera un segnale armonico molto intenso con impulsi di bassa potenza acustica. EchoGen®, (Sonus Pharmaceuticals, Bothell USA) il gas perfluorato è il perfluoropentano che preparato in una emulsione acquosa ha la caratteristica fisica di diventare gas quando si riscalda alla temperatura corporea. Sonovue®, (Bracco SpA, Milano, Italia), Definity®, (DuPont Merck, Billerica) Imagent®, (Alliance, San Diego, USA), sono invece esempi di una importante famiglia di microbolle in cui l'involucro è costituito da fosfolipidi ed il gas è rispettivamente esafluoruro di zolfo ed in perfluoropropano.

I MdC contenenti gas perfluorati ad elevato peso molecolare (perfluorocarburi, come il perfluoropropano e il perfluoropentano) e l'esafluoruro di zolfo hanno il vantaggio di migliorare l'*enhancement* rispetto all'aria sia per la minore solubilità nell'acqua e nel plasma, sia per la maggiore durata in circolo (circa 10 m dopo l'iniezione in bolo).

Fra i nuovi mezzi di contrasto in fase di studio e di registrazione è particolarmente interessante il Sonavist®, (Shering AG, Berlino, Germania), un polimero biodegradabile che forma un involucro stabile intorno ad una microbolla di aria di diametro contenuto fra 1-2 µm. L'involucro di polibutil-2-cianoacrilato, utilizzato da lungo tempo come adesivo tessutale in chirurgia, forma una pellicola di circa 100nm di spessore intorno alla microbolla gassosa. La stabilità del polimero consente la fagocitosi da parte cellule del sistema reticolo-endoteliale del fegato e mantiene intatte le caratteristiche di elasticità della microbolla che può vibrare più a lungo e con ampiezza elevata quando è investita da un fascio di ultrasuoni. Sonavist® può essere considerato come un **contrasto organo** specifico.

L'elevata stabilità delle microbolle consente ad un tempo sia l'elevata persistenza in circolo che la cattura da parte del sistema reticolo-endoteliale del fegato della milza e dei linfonodi. Questo contrasto consente teoricamente due fasi diagnostiche: una iniziale legata alla diffusione delle microbolle nel sangue (*blood-pooling*) ed una seconda fase legata alla captazione delle particelle da parte del sistema reticolo endoteliale.

I tumori primitivi del fegato sono privi di cellule del sistema reticolo-endoteliale. Ciò crea i presupposti per differenziare il tessuto normale ricco di cellule reticolari (iperecogeno in B-Mode, con forte segnale policromatico al campionamento CD) dal tessuto tumorale privo di cellule reticolari (anecogeno o privo di rinforzo al CD).

5. TECNICHE DI ACQUISIZIONE DEL SEGNALE DEL MDC

Intuitivamente, i mezzi di contrasto migliorano il segnale che origina dai vasi amplificando il segnale di ritorno. In realtà, l'interazione fra US e MdC nel pool ematico è più complessa. Le microbolle d'aria modificano completamente il segnale che origina dal sangue circolante ed il rinforzo del *backscattering* rappresenta solo una parte di quest'azione.

Le microbolle distribuite nel pool ematico (**bubble behavior**), insonate da un fascio di US, si comportano come altrettanti riflettori potenziando il segnale di *backscattering* che deriva dai GR, ma entrano anche in risonanza ed emettono una frequenza armonica specifica in relazione al loro diametro iniziale. Come accennato nel precedente paragrafo per Levovist®, è stato dimostrato che il comportamento delle microbolle varia in relazione alla potenza degli ultrasuoni.

Nelle apparecchiature analogiche il *Mechanical Index* era una funzione sconosciuta all'operatore in quanto la potenza acustica del fascio di US era prerogolata in base alle applicazioni cliniche. Quando l'energia pressoria che investe le microbolle è inferiore a 100 Kpa le microbolle si comportano in modo lineare come semplici riflettori. In altri termini generano un rinforzo di segnale riflettendo esclusivamente la frequenza fondamentale e non liberano segnale armonico. A mano a mano che l'intensità acustica aumenta da 100 Kpa a 1 Mpa (0.2-1 MI), il comportamento delle microbolle non è più lineare. Le microbolle entrano in risonanza, si contraggono e si espandono sino a duplicare il loro diametro iniziale. La fase di compressione delle microbolle in risonanza è sempre più rapida e veloce rispetto alla fase di decompressione e diventa asincrona rispetto agli ultrasuoni. Questo comporta una distorsione del segnale periodico. Nella fase di rilassamento la microbolla libera l'energia acustica accumulata distribuendola nella frequenza fondamentale e nelle frequenze armoniche. Questo comportamento è conosciuto come *scattering* o *riflessione non lineare*. Quando le microbolle vengono sottoposte ad intensità di pressione acustica >1Mpa, esplodono generando una forte *emissione acustica stimolata* (SAE) che contiene frequenze armoniche molto più intense e disordinate (Fig. 1). Questa risposta non lineare dipen-

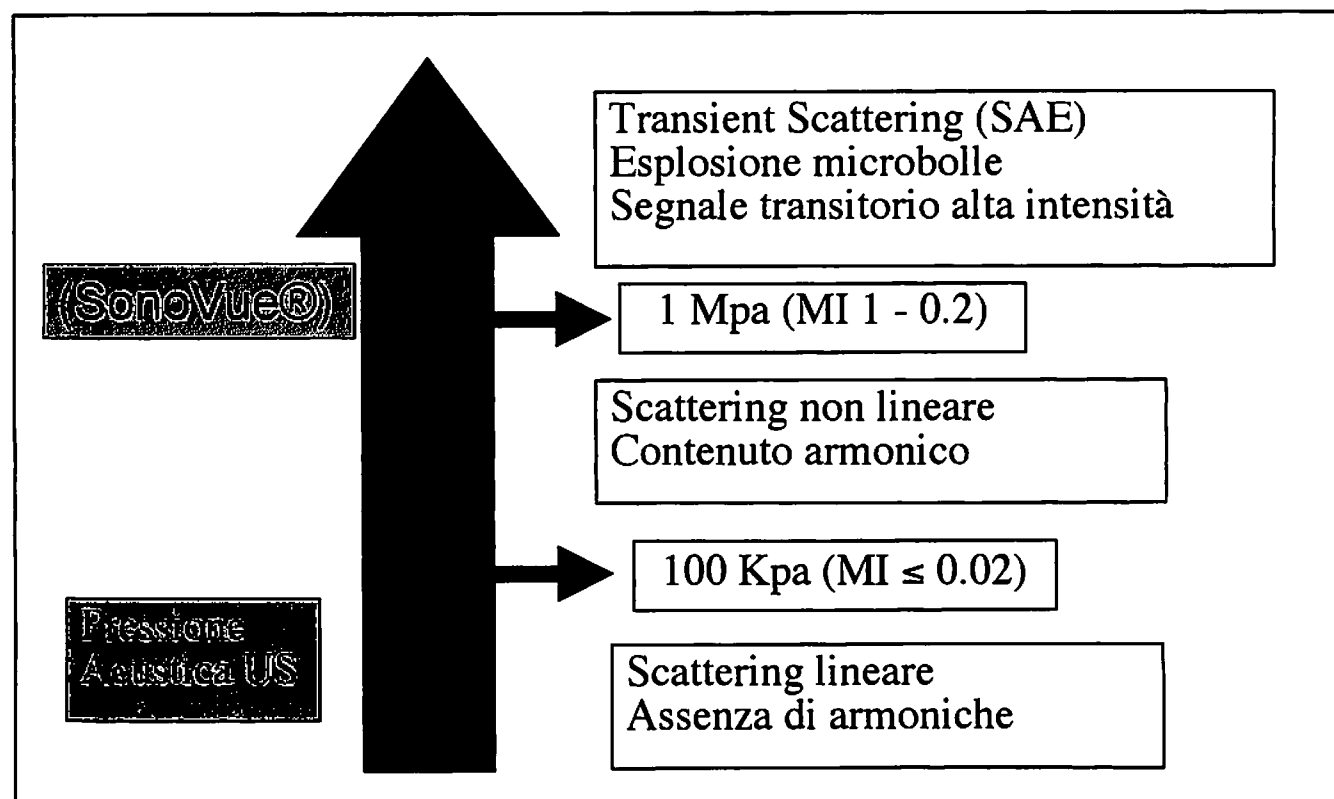


Figura 1. Il comportamento delle microbolle è diverso in relazione alla intensità dell'energia acustica con cui sono insonate. Quando l'energia pressoria che investe le microbolle è inferiore a 100Kpa le microbolle si comportano in modo lineare come semplici riflettori degli US. A mano a mano che l'intensità acustica aumenta da 100Kpa a 1Mpa (0.2-1 Indice Meccanico, MI), il comportamento non è più lineare, le microbolle entrano in risonanza, si contraggono e si espandono sino a duplicare il loro diametro iniziale. La fase di compressione delle microbolle in risonanza è sempre più rapida e veloce rispetto alla fase di decompressione. Questo comporta una distorsione del segnale periodico e determina nella fase di rilassamento la liberazione di un segnale di frequenza fondamentale e di seconda armonica. Questo comportamento è conosciuto come scattering o riflessione non lineare. Quando le microbolle vengono sottoposte ad intensità di pressione acustica >1Mpa, esplodono emettendo un segnale acustico di alta intensità ricco di frequenze armoniche. Questo comportamento è conosciuto come Emissione Acustica Stimolata (SAE)

de principalmente dal picco di pressione incidente, dalla distribuzione del diametro critico delle microbolle ed anche dalle proprietà fisiche dell'ecoamplificatore (presenza di un film lipidico marginale, solubilità e diffusività del gas). Tuttavia, bisogna considerare che nell'ambito di una popolazione di microbolle esiste un range di variabilità del diametro. Ciascuna bolla può pertanto rispondere in maniera diversa in accordo con la grandezza, il gas contenuto, la sede del campo acustico in cui si trova, la pressione sanguigna locale. Nello stesso modo, la pressione acustica locale varia in accordo con la profondità e la distanza dalla zona focale e dal centro del fascio degli US perciò è veramente difficile predire la risposta dell'intera popolazione di microbolle. In altri termini, l'eterogeneità dei parametri può giustificare una risposta variabile che va dalla riflessione lineare con rinforzo del backscatter a bassa potenza, ad una risposta non lineare a bassa potenza, ad uno scattering transitorio ad alta potenza. Una singola microbolla si muove nel campo d'insonazione e viene ad attraversare punti diversi del campo e ad essere sottoposta a pressioni acustiche diverse. Quando la microbolla raggiunge la zona focale viene esposta al massimo picco di pressione incidente. Il vantaggio della seconda armonica dopo somministrazione di contrasto deriva dal fatto che l'energia armonica d'origine tessutale è molto meno intensa rispetto a quella che origina dal sangue perfuso da milioni di piccole particelle d'aria riflettenti. Così utilizzando la frequenza di trasmissione di 3.5 MHz il segnale di ritorno in seconda armonica di origine vascolare avrà una frequenza di 7 MHz.

5.1 Enhancement del segnale spettrale Doppler

Dopo infusione venosa in bolo i MdC determinano un rinforzo del segnale di circa 25 dB [1]. Questo *enhancement* è dose dipendente ed è rivelato da un aumento della brillantezza del segnale spettrale. Il rinforzo può superare il *dynamic range* di rappresentazione del segnale e causare una sovrasaturazione che può essere limitata riducendo il guadagno del segnale Doppler.

5.2 Enhancement del segnale color power Doppler

In modalità color-power Doppler, l'*enhancement del backscattering* migliora la dimostrazione dei vasi con bassa intensità di segnale come i piccoli vasi, i vasi profondi, ed i vasi con flusso lento. Diversi artefatti possono essere generati dalla variazione dell'ecogenicità del pool ematico ed in particolare dall'incremento del segnale Doppler. La regolazione basale dello strumento deve offrire un ottimo bilancio fra sensibilità, risoluzione e frame rate. Questo *preset* imposta aggiustamenti opportuni sulla *pulse repetition frequency* (PRF), sul filtro di parete, sul guadagno colore, sulla densità di linea, sulla profondità complessiva, sulla persistenza dell'immagine e sul *dynamic range*. Con le variazioni del segnale ematico questo preset può diventare inappropriato per ottenere un'ottima immagine. Alcuni di questi parametri possono essere modificati dall'operatore, ma molti altri restano inaccessibili. La sovrasaturazione del segnale Doppler (*blooming*) si manifesta quando aumenta l'intensità di segnale. In queste condizioni, i vasi insonati appaiono più grandi a causa della ristrettezza dal fascio US a banda larga e dei valori fissi del filtro soglia B-Mode/color-Doppler che codificano un pixel come segnale Doppler o B-Mode secondo l'intensità di segnale. Questi due fattori generano una sbavatura simmetrica del colore. Il *blooming* è massimo con il picco di *enhancement* e tende a scomparire con la progressiva eliminazione del MdC. Il *blooming* può essere contenuto riducendo la sensibilità, il guadagno colore, la persistenza, ed agendo sulla PRF. Sfortunatamente per mantenere al massimo l'efficacia diagnostica ed evitare questi artefatti bisogna ricorrere a continui aggiustamenti delle funzioni ed il tempo di attività del MdC non sempre consente un settaggio ottimale.

Il power Doppler disegna una cartografia dinamica della potenza acustica nella finestra color-Doppler. Molti degli artefatti indotti dall'infusione di MdC come il *blooming* possono essere ridotti in modalità power aumentando il *dynamic range*. Il power Doppler è molto sensibile ai movimenti lenti rilevati con bassi valori di PRF. La specifica sensibilità ai bassi flussi viene esaltata dall'amplificazione del segnale determinata dal MdC e rende il power particolarmente indicato per gli studi di quantificazione della perfusione e quindi di efficacia del MdC.

6. SEQUENZE ECOGRAFICHE DEDICATE. IMAGING CONTRASTOGRAFICO IN SECONDA ARMONICA

La dimostrazione dei piccoli vasi tessutali è diventata una sfida per tutte le tecniche d'imaging. Essa richiede un *enhancement* del segnale endovascolare tale da superare il rumore di fondo ed il debole segnale che origina dai tessuti che circondano i vasi. La tecnica di sottrazione d'immagine non migliora la dimostrazione del contrasto nel micro-

circolo a causa della varianza degli *speckle*. Per questo con l'introduzione dei MdC in ecografia e la comprensione della risposta non lineare delle microbolle sono state studiate sequenze di acquisizione contrasto-specifiche.

Da un punto di vista tecnologico, l'imaging in seconda armonica è il risultato della ricerca ecografica sulla tecnica di costruzione del *beam-former* e delle sonde, associata allo sviluppo della capacità di calcolo degli elaboratori dell'immagine (Fig. 2). Per comprendere questi avanzamenti tecnologici bisogna fare un piccolo passo indietro e ricor-

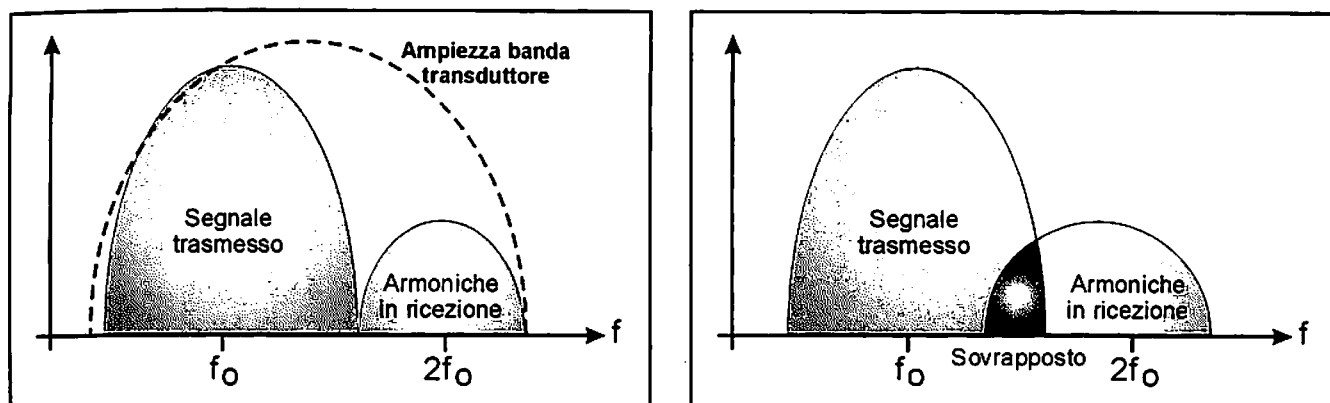


Figura 2. L'efficacia dell'imaging armonico dipende dalle caratteristiche delle microbolle (bubble behaviour) e dalle proprietà del trasduttore. Le sonde ad ampia banda dovrebbero essere in grado di raccogliere senza sovrapposizione il segnale in frequenza fondamentale e la frequenza multipla (f_0 e $2f_0$). In realtà la gran parte dei trasduttori non risponde al comportamento atteso di separare le due bande. Il risultato reale è spesso la sovrapposizione del segnale fondamentale ed armonico e questo determina una scarsa sensibilità della THI.

dare alcuni principi basilari della fisica degli US. La frequenza fondamentale di una sonda dipende strettamente dallo spessore dei cristalli piezoelettrici che la compongono. L'emissione degli US si realizza secondo un ciclo elettroacustico ben definito, strettamente legato allo spessore del cristallo. Per ottenere un treno d'onda il più possibile omogeneo alla frequenza di trasmissione, le sonde sono smorzate con filtri (*quarter-wave matching layer*) che tendono ad eliminare il segnale spurio derivante dalla riverberazione dei tessuti superficiali. D'altra parte, gli echi riflessi, per poter essere adeguatamente rappresentati, devono essi stessi avere una frequenza prossima a quella fondamentale e non superare la banda passante della sonda e la capacità di risoluzione di contrasto (capacità dello strumento di risolvere interfacce acustiche con impedenza molto bassa, *dynamicrange*).

Il Levovist®, è stato introdotto nella pratica clinica, quando il "parco strumentale" era essenzialmente rappresentato da ecografi analogici capaci di rilevare il rinforzo del segnale doppler, ma privi delle caratteristiche tecniche (sonde a larga banda, *dynamicrange* elevato) capaci di sfruttare la seconda armonica. La durata relativa del rinforzo ed il costo elevato del prodotto, dopo un periodo iniziale di forte entusiasmo, ne hanno limitato la diffusione.

La tecnologia ecografica negli ultimi anni si è rapidamente adattata ai MdC realizzando un gran salto di qualità con l'introduzione del "digital beamformer" e delle sonde a banda larga, cioè di sonde in grado di trasmettere e ricevere una larga banda di frequenze in tempo reale o *step-by-step*. L'avanzamento tecnologico unito alla fortunata coincidenza che le particelle d'aria comunemente utilizzate per il contrasto entrano in risonanza con frequenze di 3.5 MHz ha portato al rapido sviluppo della tecnologia in seconda armonica B-mode, color, power-doppler (*contrast harmonic imaging*). In una prima fase, questo tipo di tecnologia era stata specificamente studiata per sfruttare le proprietà dei mezzi di contrasto, cioè rappresentare il segnale in seconda armonica derivante dalla presenza di ecomplificatori nel letto vascolare. Il rapido miglioramento del "dynamicrange" ha permesso lo sviluppo della tecnologia di rappresentazione del segnale B-mode in seconda armonica anche con la scala di grigi e senza uso di contrasto (*tissue harmonic imaging, THI*).

Se lo strumento opera una selezione del segnale di ritorno sulla frequenza fondamentale, saranno automaticamente rappresentati solo i segnali derivanti dal rinforzo vascolare in armonica, senza alcun artefatto derivante dalle strutture adiacenti con un netto miglioramento del rapporto segnale/rumore. Impropiamente viene eseguita una sottrazione digitale non molto diversa da quella comunemente utilizzata in angiografia digitale. La seconda armonica consente di evidenziare anche vasi di diametro molto piccolo ($<40 \mu\text{m}$) con flussi veramente lenti. Nell'ultimo decennio, la ricerca farmacologica sui mezzi di contrasto ecografici ha favorito un rilevante miglioramento di alcune caratteristiche fondamentali come la persistenza, l'efficacia, la tollerabilità e le modalità d'uso. L'interazione fra il fascio di

US e le microbolle che rappresentano la componente attiva del contrasto è complessa ed impone comunemente una impostazione strumentale sofisticata, dedicata specificamente all'acquisizione dell'immagine con ecocontrasto. La necessità di settaggi dedicati ha trovato un notevole vantaggio nella flessibilità e nelle capacità di calcolo delle piattaforme digitali a larga banda. Di recente, questi sviluppi hanno portato alla definizione di sequenze specifiche nell'acquisizione delle immagini molto simili a quelle usate nell'imaging in MR.

6.1 Imaging contrastografico in seconda armonica con tecnica pulse inversion

La "Pulse Inversion" è una sequenza di acquisizione contrasto-specifica studiata e brevettata da ATL e sviluppata anche da altre aziende (*Phase Inversion*- Siemens). Nell'imaging "convenzionale" in seconda armonica, per essere certi che il segnale armonico possa essere correttamente separato dalla frequenza fondamentale, bisogna che la banda del segnale sia sufficientemente ristretta in trasmissione e ricezione. Se lo spettro delle frequenze trasmesse si sovrappone a quello delle frequenze armoniche i due segnali non possono essere adeguatamente rappresentati. Questo è chiaramente illustrato nella Fig. 2. L'imaging armonico in *Pulse Inversion* elimina questi limiti in quanto per sottrarre la frequenza fondamentale utilizza non un filtro ma le specifiche caratteristiche di risonanza delle microbolle. Questo consente di usare sia in trasmissione che in ricezione un segnale a larga banda e permette di migliorare la sensibilità al contrasto. In *Pulse Inversion harmonic Imaging*, su ciascuna linea che compone il campo sonoro sono inviati due treni di impulsi anziché uno solo come accade nell'imaging tradizionale. Il primo è un impulso normale, il secondo è una copia identica del primo, ma in fase inversa (180°); in altri termini nel primo impulso viene trasmessa una pressione positiva mentre nel secondo viene trasmessa una pressione identica ma negativa. Qualsiasi bersaglio (ad esempio i globuli rossi o le strutture tessutali) che si comporta in modo lineare e risponde alla pressione positiva e negativa in modo eguale rifletterà verso il transduttore segnali uguali ma di fase inversa. Questi segnali sono addizionati e cancellati dal *beamformer* perché si annullano. Le Fig. 3 e 4 mostrano il principio basilare dell'imaging ad inversione di fase.

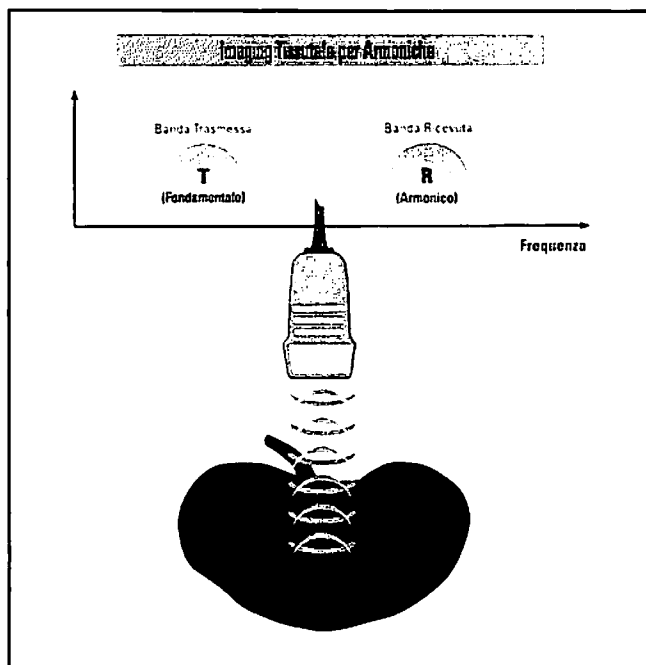


Figura 3. L'imaging armonico tissutale (THI) rappresenta l'avanzamento tecnologico più importante ed innovativo della ricerca ecografica degli ultimi anni. In modalità THI, il *beamformer* viene programmato in ricezione su una frequenza centrale uguale a due volte la frequenza dell'impulso trasmesso. Per esempio, nell'esame degli organi dell'addome, la ricezione è tarata su una frequenza centrale di 3,5, 5, 6, 8 MHz, mentre il fascio di US trasmesso ha una frequenza centrale di 1,75, 2,5, 3, 4 MHz. In altri termini, il THI sfrutta la capacità di penetrazione delle frequenze US più basse e regola la ricezione sulle frequenze solitamente usate per lo studio dei visceri addominali.

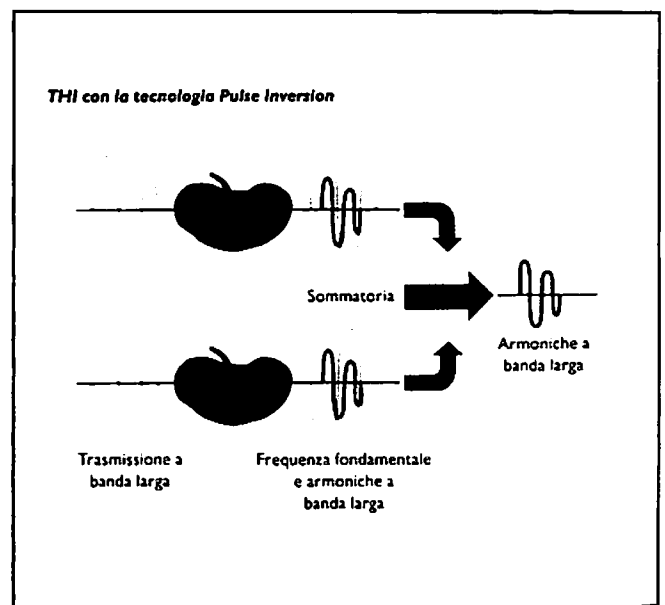


Figura 4. In *Pulse Inversion harmonic Imaging*, su ciascuna linea che compone il campo sonoro sono inviati due treni di impulsi anziché uno solo come accade nell'imaging tradizionale. Il primo è un impulso normale, il secondo è una copia identica del primo, ma in fase inversa (180°); in altri termini, nel primo impulso viene trasmessa una pressione positiva mentre nel secondo viene trasmessa una pressione identica ma negativa. Le strutture tessutali che riflettono l'energia US in modo lineare rifletteranno verso il transduttore segnali uguali e di fase inversa che vengono addizionati e cancellati dal *beamformer*. I segnali in seconda armonica, generati dai due stimoli in controfase, sono asincroni ed in fase fra loro per cui tendono a sommarsi ed aumentare il segnale armonico.

Le microbolle rispondono in modo non lineare alle pressioni positive e negative e non riflettono in modo identico le onde con fase negativa. Per questo, quando queste onde vengono sommate non si cancellano completamente. La frequenza armonica viene a sommarsi raddoppiando l'ampiezza del segnale di una singola onda. L'uso di un doppio impulso su ciascuna linea del campo sonoro comporta altri effetti. Qualsiasi bersaglio che si muove nell'intervallo di tempo che separa l'impulso in fase e controfase introduce nell'immagine artefatti da movimento. Questo artefatto si traduce in un lieve incremento della brillantezza dell'immagine in scala di grigi in pratica in un rinforzo del segnale in *Pulse Inversion*.

7. APPLICAZIONI RENALI DEI MEZZI DI CONTRASTO

Teoricamente il rene è un organo privilegiato per lo studio con MdC. Nell'adulto a riposo ciascun rene riceve una portata ematica di circa 400-500 ml/m, pari a circa il 10% della portata cardiaca. Tuttavia, lo studio della vascolarizzazione renale si presta a numerose limitazioni legate alla morfologia delle arterie renali, alle variazioni emodinamiche del circolo intrarenale che risente di numerosi fattori di regolazione nervosi, ormonali (sistema renina-angiotensina, trombossano, prostaglandine), farmaci (furosemide, inibitori dell'enzima di conversione etc..).

È conveniente distinguere i risultati che possono essere ottenuti con MdC a bassa resistenza meccanica (*Levovist*®) e MdC di seconda generazione a media resistenza alla pressione acustica (*Sonovue*®, *Definity*®). Questo per giustificare anche la scomparsa dei primi dal commercio a causa dello sviluppo tumultuoso della tecnologia ecografica. Il rinforzo del segnale ecografico osservato nei vasi dopo iniezione endovena di MdC a bassa resistenza meccanica (*Levovist*®) può raggiungere 25-30 dB. Il rinforzo da *Levovist*® è stato inizialmente studiato con il color ed il power-Doppler. Si è osservato un miglioramento sensibile della visualizzazione dei vasi che presentavano di base un segnale Doppler debole in ragione della velocità di scorrimento lenta (vene renali e vena cava), di una situazione anatomica profonda (arterie renali) o del diametro troppo esile (vasi corticali). Il rinforzo a livello della corteccia periferica è legato alla tecnica d'esplorazione: se il box colore viene aperto su una zona limitata di parenchima nelle prime immagini si evidenzia un rinforzo omogeneo dei vasi corticali distali seguito quindi da una attenuazione del segnale a causa della distruzione delle microbolle mal compensata dall'arrivo del flusso sanguigno.

Per rimediare a questo inconveniente e permettere l'arrivo di nuove microbolle nella zona di interesse è conveniente studiare il rene settore per settore. Una seconda possibilità è rappresentata dall'uso di sequenze di acquisizione intermittenti, per esempio una immagine ogni ciclo cardiaco. Questi risultati, sono in ogni caso da riferire ad uno studio perfusionale della corticale renale con strumenti color-powerDoppler analogici. Il disegno del "blushing" corticale con *Levovist*® non è migliore di quello comunemente ottenibile con le normali apparecchiature digitali che hanno un ampio *Range Dinamico* ed un'elevata sensibilità Doppler.

Questo consente di valutare le arterie renali di maggior calibro nel loro intero decorso e fornisce immagini spettacolari sul "blushing parenchimale" e sulle arteriole corticali. L'effetto fisico di rinforzo del segnale Doppler legato alla riflessione lineare delle microbolle viene così completamente annullato e questo ha causato l'uscita quasi completa dal commercio del *Levovist*®.

I mezzi di contrasto di ultima generazione (ad es. *Sonovue*®, *Definity*®) mostrano una maggiore resistenza alla rottura ed una migliore risposta armonica. Usando algoritmi dedicati nell'acquisizione del segnale, è possibile valutare in tempo reale la perfusione microvascolare sino a livello capillare con minima rottura delle microbolle.

Nel rene con funzione normale, dopo infusione in bolo in vena di MdC, la perfusione della corteccia renale si evidenzia in THI dopo circa 16-19 secondi. Il contrasto perfonde in modo progressivo prima la corticale e, dopo circa 30-40 secondi, la regione midollare. L'immagine del rene così acquisita in THI deriva quasi esclusivamente dalla perfusione renale. Le informazioni morfofunzionali che si ottengono con l'imaging perfusionale non differiscono sostanzialmente dall'immagine B-Mode con color-Doppler. Pertanto, al di là della spettacolarità, la fase perfusionale fornisce scarse informazioni sulla natura delle patologie parenchimali, sebbene si è rivelata particolarmente utile nella valutazione di patologie vascolari che determinano la comparsa nel rene di aree con differenti caratteristiche di perfusione. Le variazioni del tempo necessario per raggiungere la completa perfusione e le variazioni dell'intensità del segnale rappresentano un parametro che potrebbe fornire, con controlli seriati nel tempo e nel singolo paziente, dati utili per valutare il danno parenchimale progressivo.

Questi parametri possono essere determinati solo con la ricostruzione delle curve intensità/tempo. L'analisi

tempo/intensità riporta su un grafico l'andamento medio dell'intensità del segnale (o l'andamento medio della deviazione standard) misurato sul vettore delle immagini B-Mode più Color-Power-Doppler contenute in una sequenza cine registrata nella memoria dell'ecografo. In ascissa è indicato il valore del tempo in secondi, mentre in ordinata è indicato il valore medio dell'intensità (o della deviazione standard delle intensità) in un determinato momento o *frame*, normalizzato fra 0 ed 1.

L'analisi tempo/intensità consiste in due procedimenti separati: il primo volto all'acquisizione dei *frames* temporali ed il secondo all'elaborazione dei dati ed alla visualizzazione della curva da loro ottenuta. Lo scopo è quello di valutare le curve di durata/intensità del segnale nell'ambito degli organi in esame dopo l'iniezione in bolo del MdC e di confrontare la curva ottenuta con quella estrapolata durante la stessa procedura applicata sul rene normale. Le curve tempo/intensità sono in realtà un'elaborazione in post-processing dell'immagine acquisita durante la fase di perfusione del rene. Per ottenere una buona curva bisogna che l'acquisizione sia sufficientemente lunga ed interessi un'area più o meno estesa. In fase di acquisizione, bisogna evitare movimenti spontanei della sonda o para-fisiologici del rene legati al respiro. Sulla sequenza cine sono disegnate 1, 2 o più aree d'interesse (ROI = *Region Of Interest*) come in angioscintigrafia. La definizione delle ROI è un punto critico dell'esame e per ottenere una buona riproducibilità, le ROI disegnate sull'organo al primo esame, dovrebbero essere riprodotte fedelmente negli successivi esami. Le variazioni di intensità del segnale ecografico corrispondono alle variazioni di concentrazione delle microbolle in corrispondenza del parenchima in esame o di una lesione specifica sebbene l'attenuazione ed altri fattori di minore importanza impediscano la valutazione della concentrazione assoluta.

La conoscenza della concentrazione relativa è sufficientemente attendibile per fornire una stima quantitativa di parametri quali il volume vascolare di un tessuto, la velocità di flusso, l'indice di perfusione. Mediante software dedicati sarà possibile in un prossimo futuro ottenere mappe parametriche distinte per ognuno di questi valori in modo non dissimile dalla medicina nucleare.

8. TECNICHE DI INIEZIONE

Per le applicazioni renali possono essere adottate tre diverse tecniche:

- L'iniezione in bolo (<5 sec) resta utile quando si vuole valutare semplicemente lo stato di permeabilità dei vasi; questa tecnica d'infusione è indispensabile per gli studi dinamici. L'iniezione in bolo tuttavia crea degli artefatti legati all'eccesso di segnale (blooming in modalità color-Doppler e saturazione in modalità Doppler spettrale) nella fase iniziale arteriosa.
- L'iniezione più lenta, fra 20 e 40 secondi, previene la formazione di artefatti, grazie ad un picco di concentrazione più basso e quindi un rinforzo di minore intensità ma di durata significativamente più prolungata.
- L'iniezione molto lenta (>40 sec) può essere ottenuta con l'uso di siringhe automatiche.

9. APPLICAZIONI CLINICHE DEI MDC IN NEFROLOGIA

La maggior parte dei lavori sperimentali nell'uomo sui campi d'applicazione clinica dei MdC risalgono agli anni '95-2000. Diversi lavori hanno dimostrato l'interesse del Levovist® (Schering) e dell'Echogen (Sonus, Mallinkrot) nella ricerca dei segni diretti o indiretti di stenosi dell'arteria renale. In un esteso studio multicentrico europeo [16], l'iniezione di Levovist® migliorava sia la sensibilità e la specificità dell'esame, sia la percentuale di esami completi dell'arteria renale principale in particolar modo nei soggetti obesi e nei pazienti con IRC nei quali la riduzione della portata ematica rende estremamente difficile l'esame color-Doppler. Negli studi monocentrici [13-15], l'uso del Levovist® o dell'Echogen ha permesso di portare al 95% la percentuale di fattibilità dell'esame Doppler delle arterie renali principali e segmentarie e di migliorare la evidenziazione delle arterie polari e di portare a migliorare la sensibilità e la specificità nella diagnosi di stenosi della arteria renale al 95%.

L'enhancement del segnale doppler dei piccoli vasi si è rivelato molto utile per caratterizzare il pattern vascolare di lesioni tumorali. La neovascolarizzazione tumorale ha sempre un'architettura anomala, caotica, irregolare. L'uso dei MdC consente di rilevare il segnale CD anche nei vasi di calibro più piccolo con flusso lento e spesso facilita la diagnosi ecografica. Nell'adulto l'80-90% delle masse renali solide è rappresentata dal carcinoma a cellule renali. La diagnosi differenziale del carcinoma renale comprende gli pseudotumori, la nefrite focale batterica, i tumori benigni (angiomiolipoma, oncocitoma) o altri tumori maligni più rari (lipoma, sarcoma, metastasi). A differenza del fegato, non esistono lavori sul-

l'uso dei MdC nella diagnosi differenziale delle masse focali renali. Al contrario, la caratterizzazione delle masse tumorali del rene con MdC è stata oggetto di numerosi lavori che hanno dimostrato una diffusa ipervascolarizzazione dei noduli di carcinoma. In verità, l'interesse del pattern vascolare del nodulo tumorale resta aleatoria avendo gli studi angiografici dimostrato il carattere aspecifico degli aspetti di ipervascolarizzazione descritti nei vari tumori. La dimostrazione del circolo nel contesto del tumore si è rivelata invece utile nella diagnosi differenziale dei piccoli tumori o nei casi in cui la TC è difficile da interpretare per l'effetto di volume parziale [18, 19]. Nelle lesioni cistiche di tipo 2 e 3 secondo la classificazione di Bosniak, lo studio attento della settazione o della parte strutturata intralesionale permette di orientare la diagnosi verso la natura della malattia in modo non dissimile dai criteri di perfusione usati in TC o MR. Nei tumori più voluminosi, il rinforzo di segnale permette di migliorare lo studio della distribuzione vascolare. La scansione della lesione e la ricostruzione 3D permette di ottenere nei casi favorevoli una rappresentazione qualitativa dei vasi normali e patologici e di produrre una sorta di cartografia vascolare [12]. L'associazione del MdC con la ricostruzione 3D può essere utile nei casi in cui un bilancio di estensione intrarenale del tumore è fondamentale per pianificare una chirurgia conservativa [18] o nei casi in cui è necessario valutare l'estensione del tumore in vena renale e in vena cava inferiore per valutare l'aderenza del trombo neoplastico alla parete venosa [19].

Diversi lavori sperimentali hanno dimostrato l'attitudine dei MdC a visualizzare i difetti di vascolarizzazione renali da infarto segmentario. [20]. L'ecografia convenzionale B-Mode non mostra alcuna modificazione della struttura parenchimale nella prima ora che segue all'infarcimento emorragico, mentre l'iniezione di MdC permette di mostrare immediatamente un difetto di vascolarizzazione con geometria triangolare, a limiti netti ed a sommità corticale capsulare. Questo si rivela particolarmente utile in un paziente che si presenta con una crisi di lombalgia acuta, ematuria e/o febbre e potrebbe avere applicazioni anche nella diagnostica delle pielonefriti, della necrosi corticale acuta dove l'approccio in powerDoppler può non essere così semplice a causa degli artefatti indotti dai movimenti respiratori, dalle pulsazioni arteriose trasmesse, dai movimenti intestinali e dall'attenuazione in profondità [21].

Dopo infusione in vescica, il MdC ha rivelato con buona sensibilità il rigurgito di urina nelle cavità calico-pieliche o nell'uretere retrovescicale. Questa tecnica potrebbe sostituirsi in certi casi alla cistografia minzionale retrograda o alla cistografia minzionale con radioisotopi per la diagnosi di reflusso vescico-ureterale [22]. Anche la ricerca di vasi polari responsabili di una sindrome giuntale sembra essere promettente [23]. La trombosi della vena renale nei pazienti con insufficienza renale in caso di sindrome nefrosica, o in rianimazione, è spesso difficile da confermare o escludere in ragione del basso flusso sanguigno renale e/o delle condizioni di esecuzione del color-Doppler. L'iniezione di MdC dovrebbe permettere di evidenziare il segnale nei vasi venosi, abbreviare il tempo e migliorare l'efficacia dell'indagine. Il trapianto renale dovrebbe anch'esso beneficiare dell'uso dei MdC, ma questo sarà oggetto di un capitolo specifico e dedicato.

CONCLUSIONI

L'entusiasmo iniziale che ha accompagnato la comparsa e l'introduzione in commercio dei MdC si è rapidamente affievolito in ragione degli sviluppi tecnologici dirompenti che hanno caratterizzato le apparecchiature ecografiche, in parte sollecitate dalla stessa introduzione dei MdC nel tentativo di sfruttare il fenomeno della risonanza e dell'imaging armonico. Il risultato finale, intorno agli anni 2000, è stato l'abbandono dei MdC di prima generazione per la completa inutilità in quelle che erano le indicazioni fondamentali: lo studio dei grossi vasi profondi.

L'immissione in commercio dei MdC di seconda generazione si è avuta quando la rivoluzione digitale dell'imaging ecografico era già completato così come le applicazioni della seconda armonica. Si è chiaramente compreso che gli eco amplificatori devono essere sfruttati essenzialmente per la caratterizzazione del microcircolo parenchimale e laddove è possibile favorire una diagnosi differenziale sulla natura della lesione. Questo sta stimolando sempre più la ricerca e lo sviluppo di software e modalità di analisi della perfusione che avvicineranno l'eco-contrastografia alle tecniche di secondo livello e alla medicina nucleare.

In verità, la fase attuale è nuovamente una fase di stallo. Se il MdC ha trovato e trova un largo impiego nella diagnostica differenziale delle lesioni focali del fegato, in altri settori specialistici dalla cardiologia, alla nefrologia, dall'endocrinologia alla neurologia non ha segnato miglioramenti o sviluppi significativi che inducono all'entusiasmo. Sicuramente il prossimo futuro e la volontà, anche dei nefrologi, di usare questa tecnica diagnostica potrebbero aprire nuove vie nella caratterizzazione delle patologie renali diffuse oltre che focali.