

## Considerazione sui mezzi di contrasto ultrasonografici

F. DRUDI

Il mezzo di contrasto ultrasonografico può essere definito come una sostanza esogena che può essere somministrata, sia come «blood pool» sia in cavità, per aumentare il segnale ultrasonografico. La farmacocinetica dei mdc ultrasonografici è differente da quella degli altri mdc per radiologia o RM, perché non si distribuiscono nei liquidi tissutali ma rimangono nei vasi o nelle cavità.

Iniettati per via endovenosa sono composti che passano attraverso il letto capillare polmonare perché il loro diametro è inferiore ai globuli rossi (micobolle di dimensioni 3-5  $\mu\text{m}$ ).

La durata dell'enhancement è in funzione della stabilità e dell'elasticità delle micobolle ed è di alcuni minuti (4-7) tempo questo sufficiente per un completo studio del letto vascolare di un parenchima sia utilizzando un'iniezione a bolo che in infusione lenta.

Due principali linee di ricerca sono state sviluppate per incrementare la stabilità delle micobolle: il rivestimento esterno della bolla con o senza surfattante e la scelta di un gas con basso coefficiente di diffusione. Le micobolle sono state stabilizzate utilizzando uno zucchero come matrice come per esempio il galattosio o microsfele costituite da albumina, lipidi o polimeri.

Albunex è stato il primo mezzo di contrasto ultrasonografico approvato in USA per applicazioni in campo cardiologico. È costituito da micobolle di aria stabilizzate da un sottile guscio di albumina umana di 30-50 nm. Le micobolle di albunex sono molto sensibili alle variazioni dei valori pressori. La loro emivita è molto breve (<1 min).

Echovist è utile nell'identificazione degli shunts cardiaci. Le micobolle di aria sono stabilizzate senza una matrice di galattosio.

Levovist si differenzia dall'Echovist per una bassa quantità di acido palmitico (0,1) aggiunto alle particelle di galattosio.

Echogen è una soluzione liquida che contiene dedecafluoropentano.

Optison è molto simile all'Albunex eccetto che l'aria è sostituita da un gas di perfluorocarbene. L'Optison è ottenuto dall'insonazione di albumina umana con octafluoropropano.

SonoVue è un mezzo di contrasto fondato su un gas di perfluorocarbonio e, le micobolle sono stabilizzate con diversi surfattanti (polietilene, fosfolipidi, acido palmitico).

Definity è una molecola di ottofluoropropano stabilizzato con un doppio strato lipidico. La formulazione fu precedentemente introdotta con aria e differenti contenuti gassosi

come aerosomi. Tale mdc è indicato essenzialmente per uso cardiologico; è inoltre approvato in Canada per l'imaging epatico e renale.

Imagent composto in polvere con sodio clorido e fosfato «buffers» e perfluoroesano. La sospensione è formata con acqua sterile. L'impiego è esclusivamente cardiologico.

Nella sicurezza clinica dei mezzi di contrasto ultrasonografici le dimensioni delle micobolle sono così piccole che l'ostruzione o l'intrappolamento nei capillari pare non essere un problema. I pazienti devono comunque essere monitorati dall'osservazione clinica, test di laboratorio.

Non esistono studi sistematici su casistiche sufficientemente ampie per la valutazione delle eventuali reazioni e/o controindicazioni all'uso dei mezzi di contrasto ecografici. I mezzi di contrasto ultrasonografici considerati come farmaci hanno soddisfatto le più severe norme di controllo effettuate in molti paesi. Si è comunque evidenziato che ad esempio il Levovist è controindicato nei casi di galattosemia. In alcuni casi si è avuto una flocculazione del mezzo di contrasto in fase preparatoria. Il SonoVue è controindicato nei casi di shunt destro-sinistro, gravi aumenti di pressione nell'arteria polmonare, ipertensione incontrollata e sindrome da distress respiratorio [1].

Un aspetto estremamente importante, e ancora da chiarire totalmente, è l'interazione tra le onde ultrasonografiche e i tessuti in presenza delle micobolle del mezzo di contrasto. Il fenomeno più conosciuto è la cavitazione che consiste nella formazione, crescita e collasso di una bolla di gas in un fluido sottoposto a fascio ultrasonoro. La diretta conseguenza di questo fenomeno è che la compressione e il susseguente collasso di una micobolla produce una grande quantità di energia in un piccolissimo volume, raggiungendo al centro dell'area collassata migliaia di gradi di Kelvin che formano radicali liberi ed emettono radiazioni elettromagnetiche [2-4]. Questo fenomeno fisico è stato studiato anche prima dello sviluppo del mezzo di contrasto [5]. Ad oggi molti studi sono stati fatti per determinare gli effetti del fenomeno cavitazione accentuati dalla presenza di micobolle nel mezzo di contrasto [6-11] ma solo uno studio fatto su cavie ha dimostrato emorragia polmonare causata da cavitazione [12]. Altri studi hanno dimostrato l'incremento dell'effetto cavitazione per la presenza di micobolle di mezzo di contrasto e conseguentemente un potenziamento degli effetti biologici. Questi effetti biologici, (emolisi, piastrinolisi) si sono verificati però ad elevate concentrazioni di mezzo di contrasto o in pazienti con valori di ematocrito ben al di sotto dei range fisiologici.

## Bibliografia

- 1) Correas JM, Helenon O: Hands-on Contrast Ultrasound. In: Solbiati L, Martegani A, Leen E *et al*: Contrast-enhanced ultrasound of liver diseases. Springer, 2003.
- 2) Plesset MS: The dynamics of cavitation bubbles. *J Appl Mech* 16: 272-282, 1949.
- 3) Poritsky H: The collapse of growth of a spherical bubble or cavity in a viscous fluid. In: Stenberg E (ed): First US National Congress on Applied Mechanics, pp. 813-821. Washington DC, 1951.
- 4) Rayleigh L: On the pressure developed in a liquid during the collapse of a spherical cavity. *Philosophy Magazine Series* 6: 94-98, 1917.
- 5) Brennan CE: Cavitation and bubble dynamics. Oxford University Press, New York, 1995.
- 6) Everbach EC, Makin IRS, Francis CW *et al*: Effect of acoustic cavitation on platelets in the presence of an echo-contrast agent. *Ultrasound Med Biol* 24: 129-136, 1998.
- 7) Holland CK, Roy RA, Apfel RE *et al*: *In vitro* detection of cavitation induced by a diagnostic ultrasound system. *IEEE Trans. IEEE Transaction on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency control* 29: 95-101, 1992.
- 8) Miller DL, Gies RA, Chrisler WB: Ultrasonically induced hemolysis at high cell and gas body concentrations in a thin-disk exposure chamber. *Ultrasound Med Biol* 23: 625-633, 1997.
- 9) Miller DL, Thomas RM: Ultrasound contrast agents nucleate inertial cavitation *in vitro*. *Ultrasound Med Biol* 21: 1059-1065, 1995.
- 10) Miller MW, Miller DL, Brayman A: A review of *in vitro* bioeffects of inertial ultrasonic cavitation from a mechanistic perspective. *Ultrasound Med Biol* 22: 1131-1154, 1996.
- 11) Williams AR, Kubowicz G, Cramer E: The effects of the microbubble suspension SHU 454 (Echovist) on ultrasound-induced cell lysis in a rotating tube exposure system. *Echocardiography* 8: 423-433, 1991.
- 12) Child SZ, Hartman CL, Schery LA *et al*: Lung damage from exposure to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 16: 817-825, 1990.