



SIN

SOCIETA' ITALIANA DI NEFROLOGIA

SIN 2005

**AGGIORNAMENTI DI
ECOGRAFIA E COLORDOPPLER
IN NEFROLOGIA**

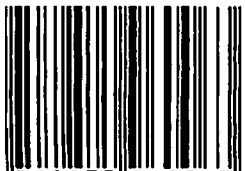
Nefropatia ischemica ed uremia terminale

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

L'IMAGING TISSUTALE IN SECONDA ARMONICA

Mario Meola

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

1. INTRODUZIONE

L'imaging armonico tissutale (THI) rappresenta l'avanzamento tecnologico più importante ed innovativo della ricerca ecografica degli ultimi anni. Introdotto in commercio da ATL, è una modalità di imaging B-Mode ormai disponibile in tutte le apparecchiature di fascia medio-alta con tecnologia digitale e sonde a banda larga (1). Il THI migliora sensibilmente la qualità dell'immagine B-Mode nei pazienti difficili, sovrappeso o obesi, in altri termini nei casi in cui l'ecografia B-Mode raccoglie immagini molto povere e scarse e mostra notevoli limiti nella diagnosi e nella caratterizzazione di lesioni tissutali. (2). In verità, è bene chiarire che il THI aggiunge ben poco alla qualità nei soggetti in cui l'immagine convenzionale è già molto buona. Tuttavia, trattandosi di una tecnica in evoluzione, è facile pensare che in futuro risulterà utile non solo nei soggetti difficili ma anche in quelli normali.

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.

2. GENESI DEL SEGNALE ARMONICO. DISTORSIONE DEGLI IMPULSI DA PROPAGAZIONE NON LINEARE

Il segnale riflesso che origina dalla interazione fra US ed interfacce tissutali in risposta ad uno stimolo può essere scomposto in due componenti:

1. segnale fondamentale con frequenza pari a quella di emissione (**armonica 0**);
2. segnale/i con frequenza/e multipla/e rispetto alla fondamentale (**armoniche**).

Il segnale armonico tissutale origina verosimilmente dalle modificazioni di velocità che gli US subiscono nei tessuti e deve essere completamente distinto dal segnale in seconda armonica che origina dalla risonanza degli ecoamplificatori. Il fenomeno fisico che genera segnale armonico è la **distorsione** (2). Al pari di tutti i fenomeni ondulatori a propagazione longitudinale, il fascio di US a mano a mano che si propaga nei tessuti subisce una distorsione del segnale fondamentale. Questa è particolarmente pronunciata per gli impulsi di maggior ampiezza ed in alcuni mezzi piuttosto che in altri. La distorsione del fascio di US è ben misurabile nell'acqua, ma il fenomeno è altrettanto significativo nei tessuti biologici.

In cosa consiste il fenomeno della distorsione? Attraversando progressivamente i tessuti, l'emiciclo positivo dell'onda sonora (fase di compressione) diventa progressivamente più ampio, ristretto e rapido, mentre l'emiciclo negativo (fase di rarefazione) si riduce in ampiezza e tende a slargarsi. La spiegazione fisica del fenomeno è sufficientemente semplice: i picchi di pressione positiva nei fenomeni ondulatori meccanici propagano più velocemente rispetto ai picchi di pressione negativa (**Fig. 1**). Se l'ampiezza dell'onda è sufficientemente grande e l'attenuazione è bassa,

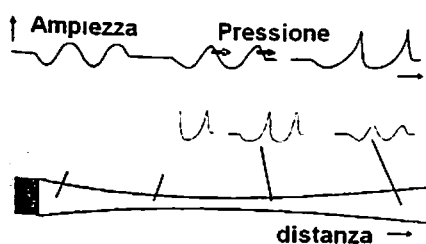


Figura 1. È importante ricordare che solo impulsi di una certa ampiezza ($Ml > 1$) generano un segnale armonico rilevante ed il fenomeno si verifica solo in un range limitato di profondità. Se consideriamo ad esempio un fascio di US focalizzato, la distorsione sarà scarsa o nulla in prossimità del tessuto sottocutaneo mentre diventerà massima nella zona focale. In profondità, dopo la zona focale, l'attenuazione e la divergenza del fascio determinano una riduzione del fenomeno di distorsione. Inoltre, poiché le armoniche hanno una frequenza più alta della fondamentale, esse saranno attenuate in funzione della distanza. In altri termini, il segnale armonico diventerà progressivamente meno leggibile a mano a mano che deriva dalle strutture più profonde del campo sonoro.

questa transizione fasica di compressione/rarefazione può diventare istantanea e generare il fenomeno conosciuto come "onda d'urto" o "shock-wave". Un esempio abusato di questo fenomeno è rappresentato dall'onda d'urto che è generata da un jet supersonico quando supera la barriera del suono.

È importante considerare che solo impulsi di una certa ampiezza generano un segnale armonico rilevante ed il fenomeno si verifica solo in un range limitato di profondità. Se consideriamo ad esempio un fascio di US focalizzato, la distorsione sarà scarsa o nulla in prossimità del tessuto sottocutaneo mentre diventerà massima nella zona focale. In profondità, dopo la zona focale, l'attenuazione e la divergenza del fascio determinano una riduzione del fenomeno di distorsione (Fig. 2). Inoltre, poiché le armoniche hanno una frequenza più alta della fondamentale, esse saranno attenuate in funzione della distanza. In altri termini, il segnale armonico diventerà progressivamente meno leggibile a mano a mano che deriva dalle strutture più profonde del campo sonoro.

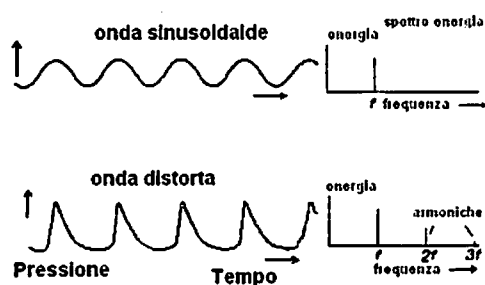


Figura 2. Onda sonora, energia spettrale e distorsione. Un'onda sinusoidale continua ha una singola banda spettrale su cui distribuisce tutta la sua energia acustica (f). Un'onda distorta, ha una frequenza spettrale multipla, e l'energia acustica viene distribuita fra la frequenza centrale o fondamentale (f) e le frequenze multiple o armoniche (f_1, f_2, f_3 etc). L'energia acustica delle frequenze armoniche è molto bassa. Il fenomeno della distorsione si realizza in quanto, attraversando i tessuti, l'emiciclo positivo dell'onda sonora (fase di compressione) diventa progressivamente più ampio, ristretto e rapido, mentre l'emiciclo negativo (fase di rarefazione) si riduce in ampiezza e tende a slargarsi. In altri termini, nei fenomeni ondulatori meccanici, i picchi di pressione positiva propagano più velocemente rispetto ai picchi di pressione negativa.

Riassumendo, il fenomeno della distorsione del fascio US genera un segnale armonico che ha frequenza doppia rispetto alla frequenza fondamentale. Questo segnale è quasi nullo a livello della parete cutanea ed aumenta con la profondità. L'attenuazione e la divergenza rendono marginale il fenomeno a profondità importanti. Il segnale armonico ha un'intensità più lieve del segnale fondamentale ed è massimo lungo l'asse e nella zona focale del fascio ultrasonoro, mentre è molto più debole nei lobi laterali. Questo fenomeno associato al fatto che il segnale in seconda armonica è considerato nullo a livello della parete cutanea rende conto dell'assenza di segnali parassiti (rumore, artefatti dei lobi laterali) presenti nell'immagine ecografica abituale.

3. THI E QUALITÀ DELLE IMMAGINI

In modalità THI gli echi di ritorno sono filtrati in modo tale che solo le frequenze in seconda armonica possano creare l'immagine B-Mode. In teoria, anche la terza o le armoniche superiori potrebbero essere usate a questo scopo. In questo caso, sarebbero necessari trasduttori a banda più ampia e dynamic range ancora più raffinati e sensibili. Allo stato attuale dell'arte, il segnale armonico addizionale di terza e quarta armonica non aggiunge molta energia ed informazioni. Come detto in precedenza, poiché lo spettro degli echi riflessi è una versione più debole della banda dell'impulso incidente, solo impulsi ricchi di componenti armoniche (impulsi di grande ampiezza che subiscono distorsione) generano segnali eco ricchi di segnale armonico. In ogni caso, i segnali di ritorno sono molto più deboli rispetto al segnale trasmesso quindi il contenuto armonico di un eco di ritorno si riduce a mano a mano che ritorna verso il trasduttore. Così gli echi generati da un impulso di bassa ampiezza non hanno una componente armonica apprezzabile e quindi non possono essere rappresentati in THI-mode (1,2).

Quanto detto è la chiave per comprendere come il THI possa ridurre significativamente gli artefatti. Infatti, nell'imaging convenzionale B-mode, le immagini scarse e ricche di artefatti che si registrano nei pazienti difficili sono dovute al rumore (**echi spuri**) generato dagli **impulsi spuri**, di bassa ampiezza, che accompagnano l'impulso principale. Questi echi possono mascherare il segnale puro, generare bande che oscurano l'immagine ed alterano la risoluzione del contrasto. Gli impulsi spuri di piccola ampiezza originano dalle riverberazioni e dalle riflessioni multiple che si realizzano a livello dell'interfaccia sonda-cutanea e sono presenti sia nel main lobe che nel grating lobe. Poiché questi impulsi a bassa energia non hanno una componente armonica apprezzabile, il rumore che essi generano non ha contenuto armonico e viene eliminato nelle immagini acquisite in THI (2).

4. RIDUZIONE DEGLI ARTEFATTI DI RIVERBERAZIONE

Gli echi generati dalle interfacce tessutali altamente riflettenti (**echi speculari**) nel tragitto di ritorno vengono in parte nuovamente riflessi verso i tessuti quando raggiungono le interfacce tessutali più superficiali ed in particolare il trasduttore. Questi impulsi "ri-riflessi" si comportano come "impulsi fantasma", vale a dire come una versione più debole e tardiva dell'impulso originale e generano a loro volta segnali eco deboli e ritardati responsabili a loro volta di un'ulteriore "trasmissione fantasma" verso il paziente. In altre parole, l'impulso originale generato dalla sonda è seguito da una serie ripetuta d'impulsi più deboli di riverberazione che generano dai tessuti superficiali e dall'interfaccia cute/trasduttore (2,3). In ecografia convenzionale l'artefatto di riverberazione significa che una singola interfaccia non è rappresentata da un solo segnale, ma da una serie ripetuta, regolare e ritardata di segnali eco sempre più deboli. L'artefatto di riverberazione è particolarmente evidente quando il fascio US incontra un'interfaccia lineare molto riflettente come la parete prossimale di un vaso arterioso. L'artefatto di scattering multiplo è simile per natura con la riverberazione, ma si distingue da questa in quanto origina dalla dispersione semplice. Sia la riverberazione che lo scattering multiplo sono artefatti che originano da impulsi "fantasma" secondari e di bassa intensità. Il THI elimina questi echi di riverberazione e di riflessione multipla in quanto la loro componente armonica non è valutabile (3).

5. RIDUZIONE DEGLI ARTEFATTI DA LOBO LATERALE (SIDE-LOBE ARTIFACT)

Gli artefatti da lobo laterale degradano la risoluzione laterale e la risoluzione di contrasto di bersagli di dimensione simile alla larghezza del fascio ultrasonoro. Il segnale che origina dai lobi laterali del fascio US ha una intensità sicuramente più bassa rispetto al segnale eco che origina dal main lobe e quindi non ha un contenuto armonico importante. Pertanto, gli echi che originano da un bersaglio posto nei lobi laterali del fascio sono bloccati dal filtro di seconda armonica e non compaiono nell'immagine in THI-mode. Questo riduce l'artefatto da lobo laterale, ma degrada l'immagine per mancanza di segnale di contrasto nei lobi laterali del fascio (2).

L'artefatto da *grating lobe* è una forma particolare di artefatto da lobo laterale che viene generato nei trasduttori lineari, convex e phased-array. Si tratta di una ripetizione a bassa intensità del fascio US (completo dei lobi laterali) che si genera per angoli di circa 90° su entrambi i lati del lobo principale. Gli echi che generano dai grating lobe degradano la risoluzione di contrasto dell'immagine. I segnali in seconda armonica che originano dai grating lobes sono deboli e pertanto, come nel caso degli artefatti da lobi laterali, vengono soppressi in THI-mode (3).

6. SVANTAGGI DEL THI

Il THI è meno sensibile dell'ecografia B-mode convenzionale in quanto solo una piccola parte dell'energia totale di un impulso distorto cade nello spettro della seconda armonica. Questo significa che il segnale eco in seconda armonica estratto dal filtro è debole e molto vicino al livello di rumore elettronico. Poiché l'acquisizione di un'immagine in armonica tissutale poggia sull'emissione di US a frequenza relativamente bassa (da 2 a 4 MHz) e ricezione in seconda armonica (da 4 a 8 MHz) diventa indispensabile che le frequenze, fondamentale ed armonica, vengano ben separate per evitare una sovrapposizione del segnale a ridosso delle due bande. Purtroppo, per comprimere le bande di frequenza in trasmissione e ricezione dentro la curva di risposta del trasduttore può essere necessario che una o entrambe debbano essere compresse nella porzione di curva in cui l'efficienza del trasduttore è bassa.

Naturalmente gli echi in seconda armonica possono essere amplificati, ma con essi viene amplificato anche il rumore di fondo per cui alcuni segnali amplificati verranno mascherati dal rumore. Fortunatamente il rumore di fondo è meno accentuato nel THI rispetto all'ecografia convenzionale. Pertanto, la risoluzione assiale e la risoluzione di contrasto sono peggiori in THI mentre la risoluzione laterale è simile a quella in B-mode.

7. IL THI PUÒ RIVOLUZIONARE LA DIAGNOSTICA ECOGRAFICA?

Il ricorso all'imaging armonico tissutale nelle applicazioni routinarie ha determinato un notevole miglioramento della qualità dell'immagine in diversi settori (1,4).

- 1- In **cardiologia**, se si conosce la difficoltà di ottenere un'immagine di qualità delle cavità e la delimitazione della parete ventricolare il miglioramento qualitativo del THI è veramente importante (Fig 3, 4).
- 2- Nella diagnostica del **settore addominale** il miglioramento del THI-mode è significativo nella delimitazione delle lesioni epatiche metastastiche e nella definizione degli aloni perilesionali, nello studio della vena porta, della colecisti ed in particolare del colletto della colecisti (Fig. 5).
- 3- In **nefrologia** il THI appare particolarmente interessante per differenziare le masse surrenaliche (Fig. 6), la malattia policistica (Fig. 7), le cisti renali complesse (Fig. 8) le cisti complicate (Fig. 9), il tumore renale (Fig. 10) e le pielonefriti focali (Fig. 11) e consente spesso di evitare il ricorso a tecniche più costose ed invasive. Particolarmente utile il THI risulta nella valutazione delle lesioni del retroperitoneo (Fig. 12), nello studio della litiasi reno-ureterale (Fig. 13) ed in particolare della vescica (Fig.14, 15).
- 4- In **ostetricia** l'utilizzazione del THI è molto ampia in particolar modo nella visualizzazione delle strutture intracraniche e cardiache.
- 5- In **ginecologia** il THI può competere nella diagnosi di certe lesioni con le capacità risolutive delle sonde endovaginali (Fig. 16, 17).



Figura 3. a, b, c. Scansione subxifoidea (long-axis) sul cuore (a). Scansione sottocostale ascendente sulla confluenza delle vene sovraepatiche (b). Scansione obliqua intercostale sulla linea medioascellare posteriore sinistra (c). Tutte le immagini sono state acquisite in THI. Il paziente, in MHD, lamentava affaticamento, febbre e dolore precordiale atipico con VES elevata. In ecografia era evidente un quadro di pleuropericardite fibrinosa con dilatazione della vena cava e delle vene sovraepatiche da sovraccarico destro.

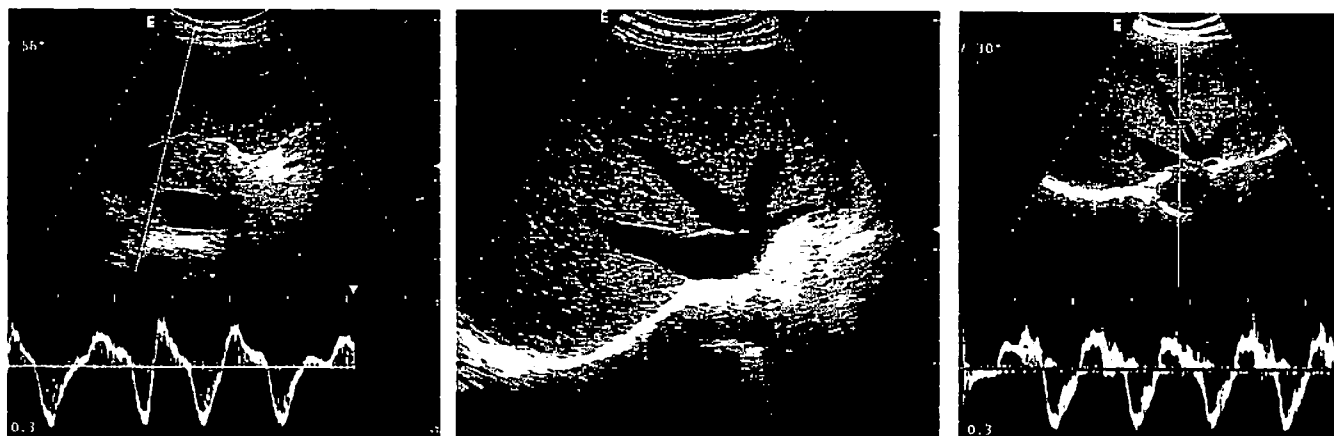


Figura 4. a, b, c. Paziente con segni di sovraccarico destro. Estasia delle vene sovraepatiche e velocitogramma nella sovraepatica media e destra

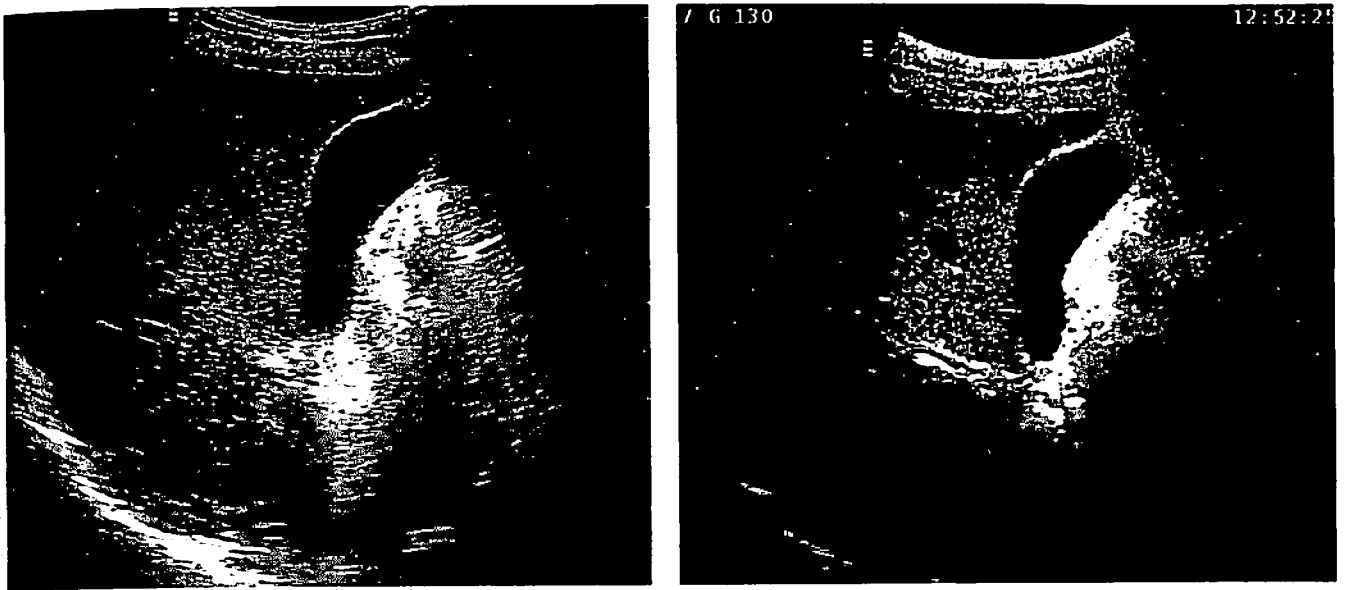


Figura 5. a, b. Scansione longitudinale intercostale sulla colecisti. L'immagine B-Mode convenzionale (a) mostra a livello del collo e della regione infundibolare una lieve ecogenicità che simula la presenza di bile densa. Questa "sabbiosità" riferibile ad un artefatto di riverberazione scompare nell'immagine in THI (b) e l'infundibulo appare libero da concrezioni o sabbia biliare.

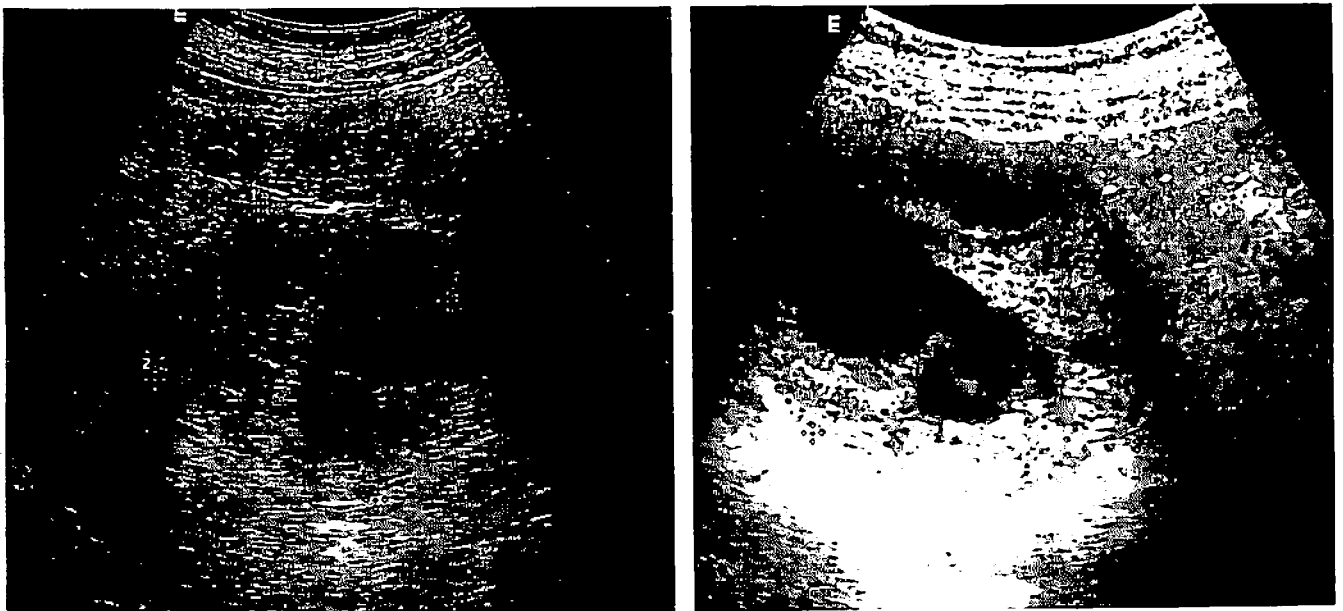


Figura 6. a, b. Scansione obliqua ascendente nella regione dell'ipocondrio sinistro. Giovane donna di 38 anni con crisi ipertensive accompagnate da sintomi neurovegetativi (nausea, flash cutanei, tachicardia, vomito). L'immagine B-Mode convenzionale (a) evidenzia una massa complessa di circa 77 x 70 mm, con aree strutturate ed aree anecogene in sede surrenalica sinistra mal delimitata nel retroperitoneo. L'immagine in THI (b), modestamente amplificata rispetto alla precedente, mostra chiaramente la natura complessa del feocromocitoma, con una componente solida ed una colliquata ed ipo-anecogena dovuta a fenomeni involutivi contestuali.

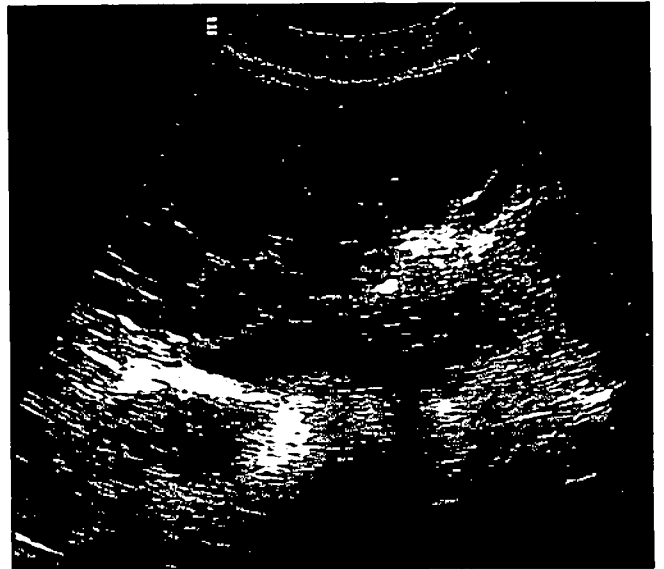
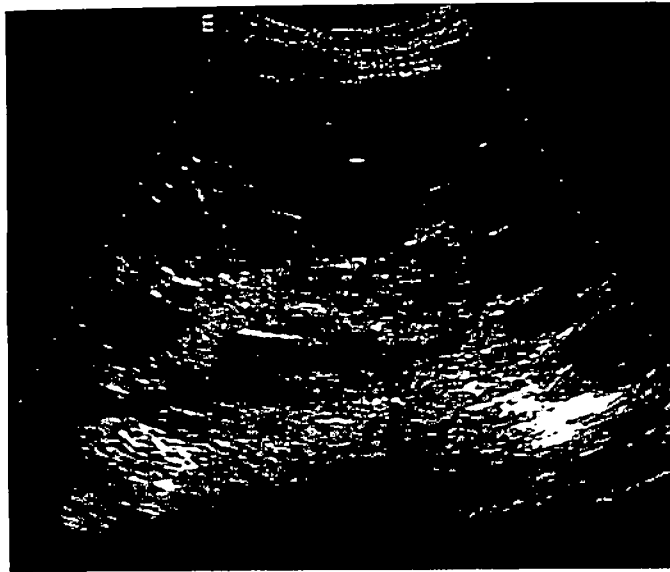


Figura 7. a, b. Malattia policistica autosomica dominante. Scansione coronale sul rene destro in B-Mode convenzionale (a) e in THI (b). L'immagine in THI è più povera di informazioni, ma le pareti ed il contenuto delle cisti, e complessivamente i margini del rene appaiono più netti, demarcati e puliti. Non sono evidenti in questo caso cisti complicate o concrezioni litiasiche nelle vie escrettrici.

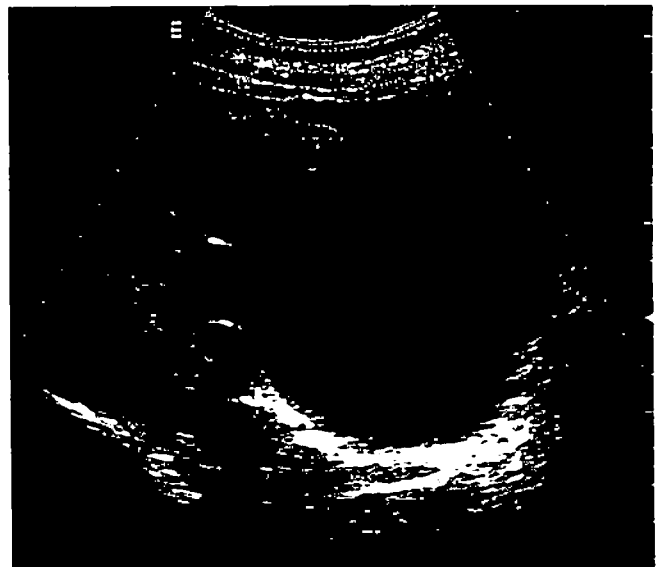
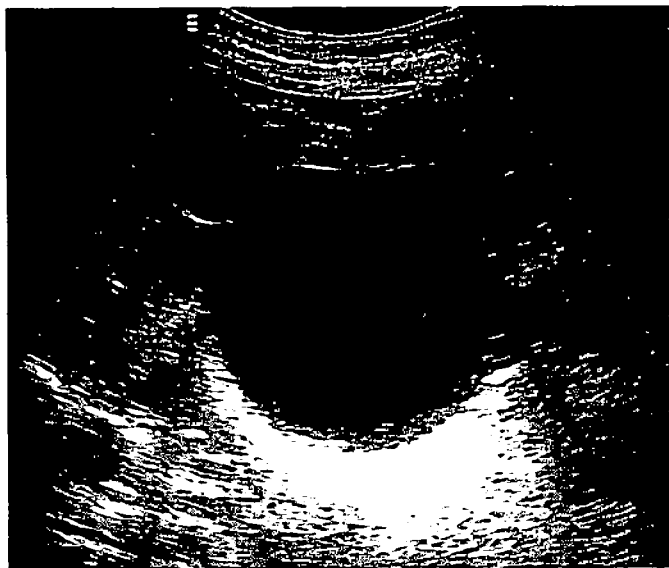


Figura 8. a, b. Scansione trasversale sull'ilo renale destro. Cisti semplice con \varnothing max circa 7 cm. A ridosso della cisti di maggior diametro sono evidenti cisti più piccole. L'immagine B-Mode convenzionale (a) appare più ricca rispetto all'immagine in THI (b). Notare la netta riduzione del rinforzo di parete posteriore e delle riverberazioni che conferiscono all'immagine convenzionale un aspetto corpuscolato e "sporco".

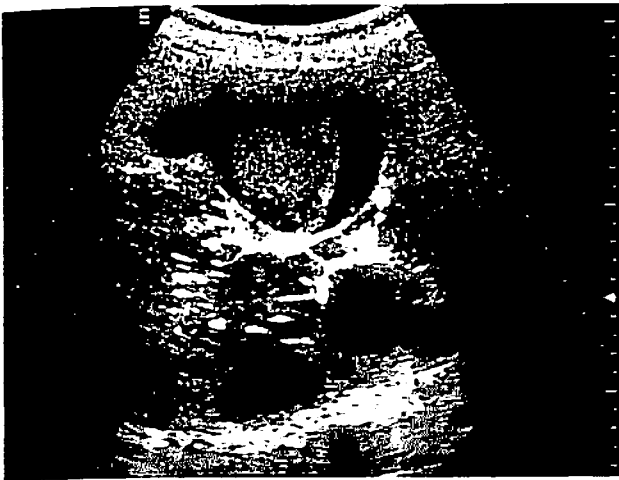


Figura 9. Malattia policistica autosomica dominante dell'adulto. Recente episodio di dolore violento al fianco con ematurai grossolana ed espulsione di coaguli. Nel contesto della degenerazione cistica massiva sono evidenti cisti con vegetazione finemente iperecogena e strutturata, a tratti disomogenea per presenza di piccole lacune anecogene da riferire a cisti complicata. La mancanza di segnale Doppler nel contesto della vegetazione endocistica e la mancata perulsione al MDC ed alla TC depongono per la natura degenerativa della cisti.

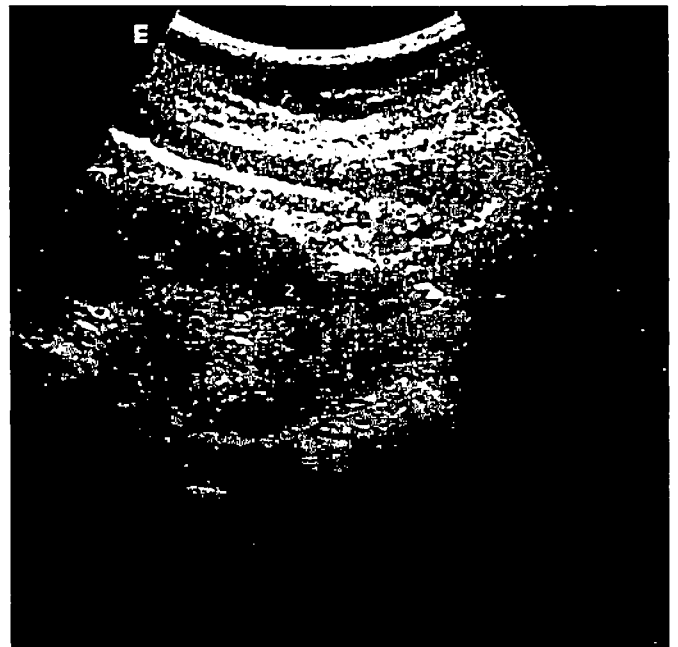
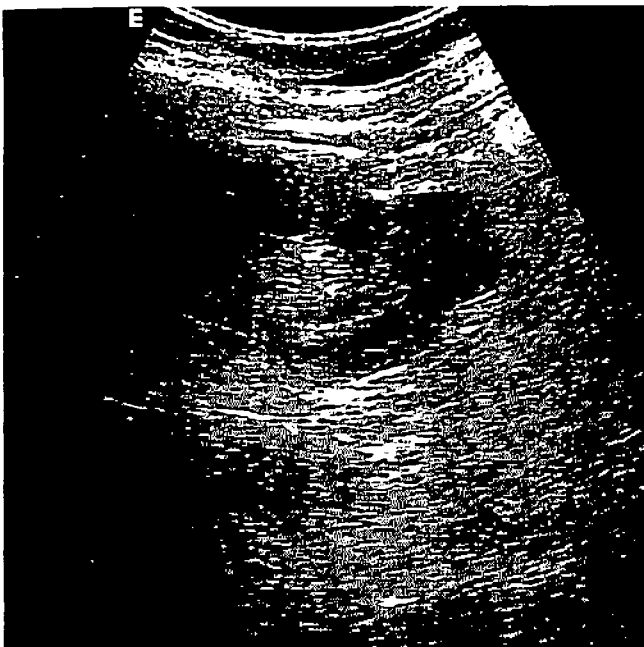


Figura 10. a, b. Scansione coronale sul rene sinistro. A livello del polo inferiore è presente una vegetazione nodulare esofitica di 30x28 mm, ben marginata, disomogenea rispetto al parenchima sano e da riferire ad eteroplasia (small cancer). L'immagine B-Mode convenzionale (a) appare più ricca di informazioni. L'immagine in THI (b) è più povera e grossolana. In questo caso l'immagine convenzionale è già ben definita, ma i profili sono più netti e demarcati rispetto al tessuto perirenale.

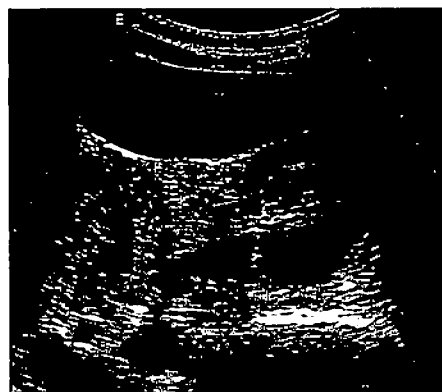
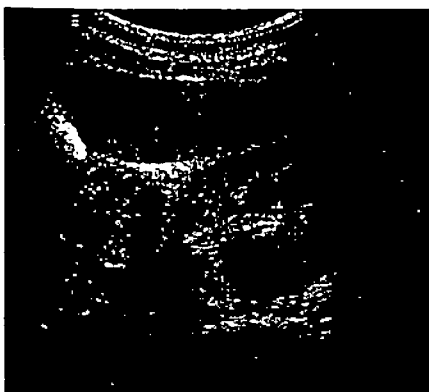


Figura 11. a, b, c. Scansione obliqua ipocondrio-fianco sinistro (a, b) e scansione coronale (c) sul rene sinistro. Paziente di sesso femminile con storia recente di cisto-pielite acuta da *Escherichia coli*. Dopo terapia antibiotica poco aggressiva, la paziente continua a lamentare dolore al fianco sinistro accompagnato da aumento della VES; leucocituria e febbricola. Giordano vivace e positivo a sinistra. La scansione B-Mode convenzionale (a) non evidenzia con chiarezza la presenza di una focalità infiammatoria disposta sul profilo posteriore dell'anello parenchimale. La nefrite focale è ben evidente nella scansione obliqua e coronale in THI.0

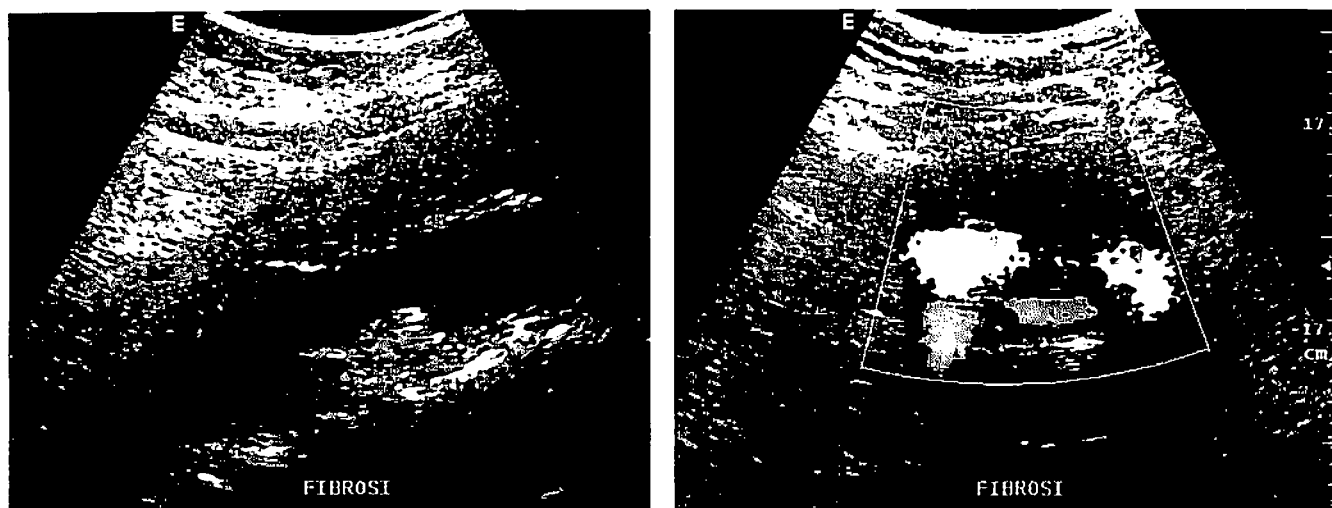


Figura 12. a, b. Scansione longitudinale (a) e trasversale (b) sull'aorta lombare in THI. Paziente di 58 aa, di sesso maschile, con storia clinica di dolori persistenti in regione lombare. Recente aumento della sCr (2,2 mg/dL) ed evidenza di idronefrosi bilaterale, più evidente a sinistra. Nella scansione longitudinale l'aorta lombare è circondata sul profilo anteriore e posteriore da grossolana ganga ipoecogena. L'intima e la parete aortica appaiono nettamente irregolari per presenza di multiple placche atero-calcifiche. In scansione trasversale la placca circonda ed ingloba sia il carrefour aortico con il tratto iniziale delle AIC, sia la confluenza delle vene iliache comuni in vena cava. Non è presente trombosi venosa. La sovrasaturazione colore delle AIC dipende dai bassi livelli del PRF impostati per campionare il flusso venoso nelle vene iliache. Diagnosi clinico-ecografica: fibrosi retroperitoneale.

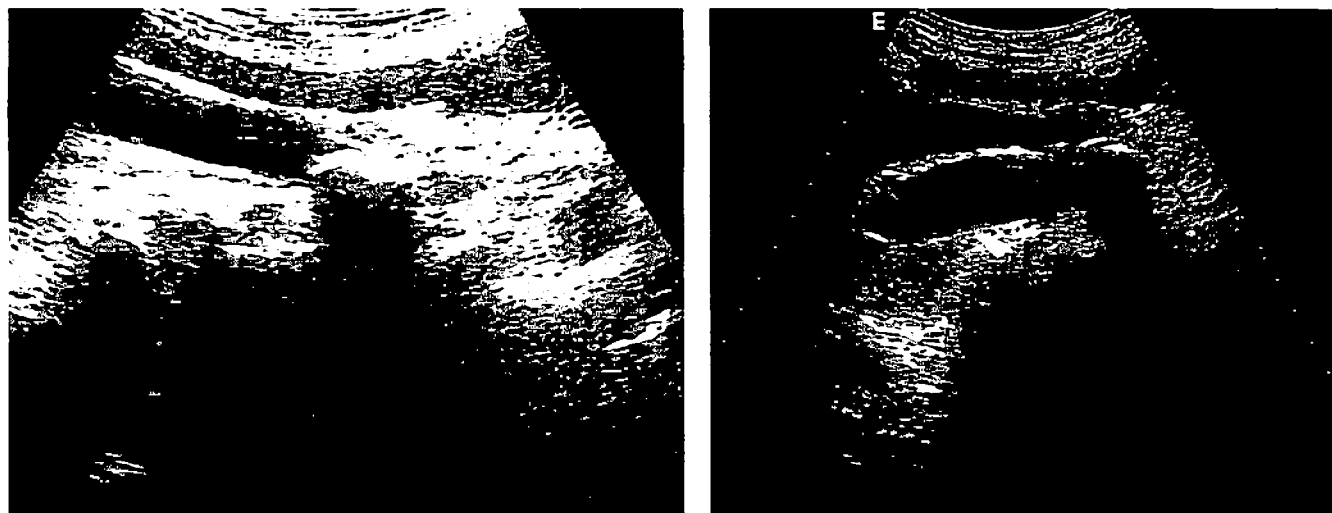


Figura 13. a, b. Scansione longitudinale lungo l'ileopsoas di sinistra con sonda inclinata verso il piano dell'aorta. L'immagine in THI mostra una ectasia diffusa e marcata del tratto medio-superiore dell'uretere sinistro che si arresta a livello del terzo medio-inferiore in corrispondenza di multiple concrezioni litiasiche. Il paziente aveva lamentato una recente colica reno-ureterale sinistra ed era stato trattato con ESWL.

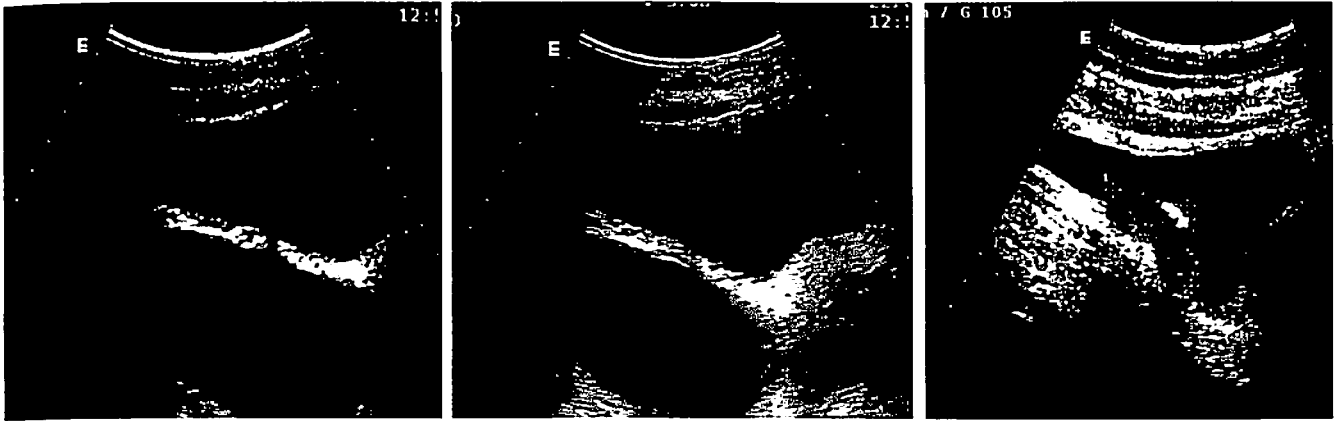


Figura 14. a, b, c. Scansione obliqua destra sulla vescica in B-Mode convenzionale (a) e in THI (b, c). Nella scansione tradizionale il colletto del diverticolo basale posteriore è scarsamente definito, mentre si delinea con chiarezza nella scansione in THI. In (c) un grossolano tumore, a larga base d'impianto, mostra la sua struttura complessa ed il profilo anteriore ad alta ecogenicità tipico degli uroteliomi vescicali

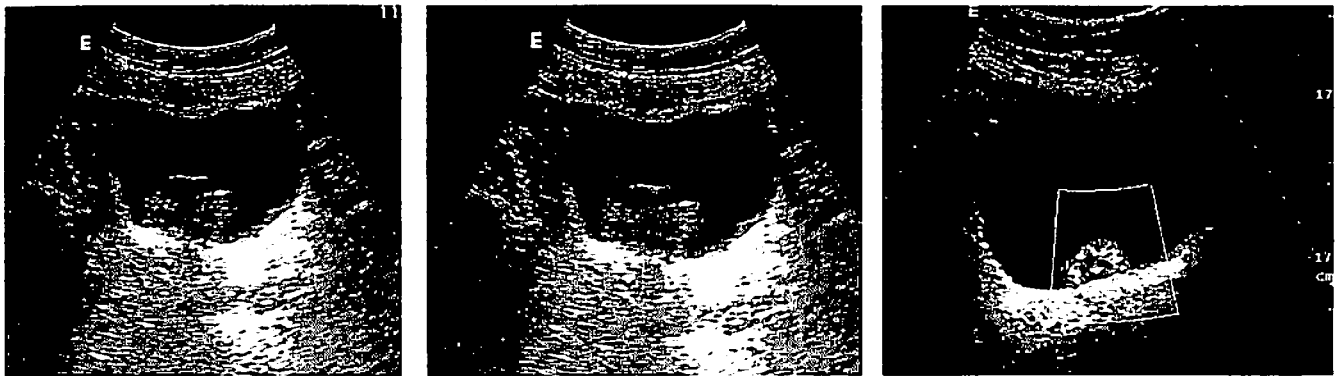


Figura 15. a, b, c. Scansione trasversale in B-Mode (a, b) e scansione trasversale in THI (c) sulla vescica. Paziente di sesso maschile con ematuria grossolana occasionale. La scansione B-Mode convenzionale (a, b) evidenzia una grossolana vegetazione papillare con margini e profili meno chiari e definiti rispetto alla formazione papillare evidente in THI. Il box colore mostra la presenza di un asse vascolare nonostante il piccolo diametro dell'oggetto.

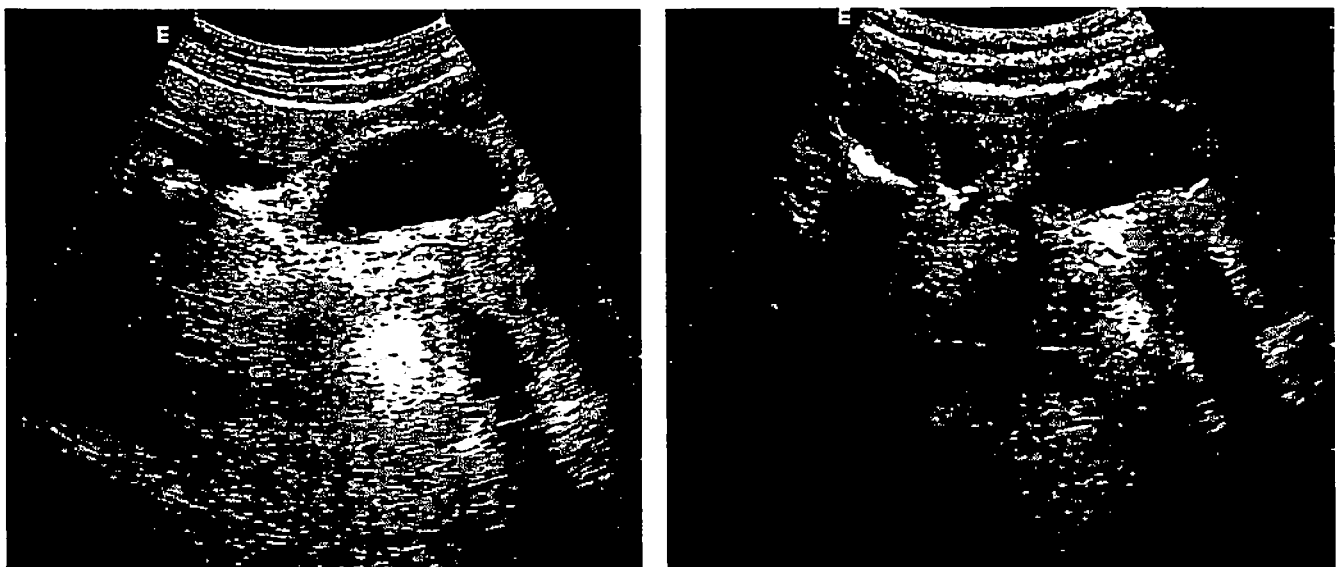


Figura 16. Cisti semplice disontogentica sulla parete anteriore della vagina \varnothing max 41 x 23 mm. Giovane donna, asintomatica. Scansione sagittale sullo scavo pelvico con vescica in media replezione in B-Mode convenzionale (a) e in THI (b). Nell'immagine THI le pareti della vescica e la parete anteriore della vagina risultano nettamente delineate. La cisti mostra margini netti e definiti. Il contenuto è anecogeno e le pareti senza vegetazioni. Questo depone per una cisti semplice senza segni di flogosi attuale o pregressa.

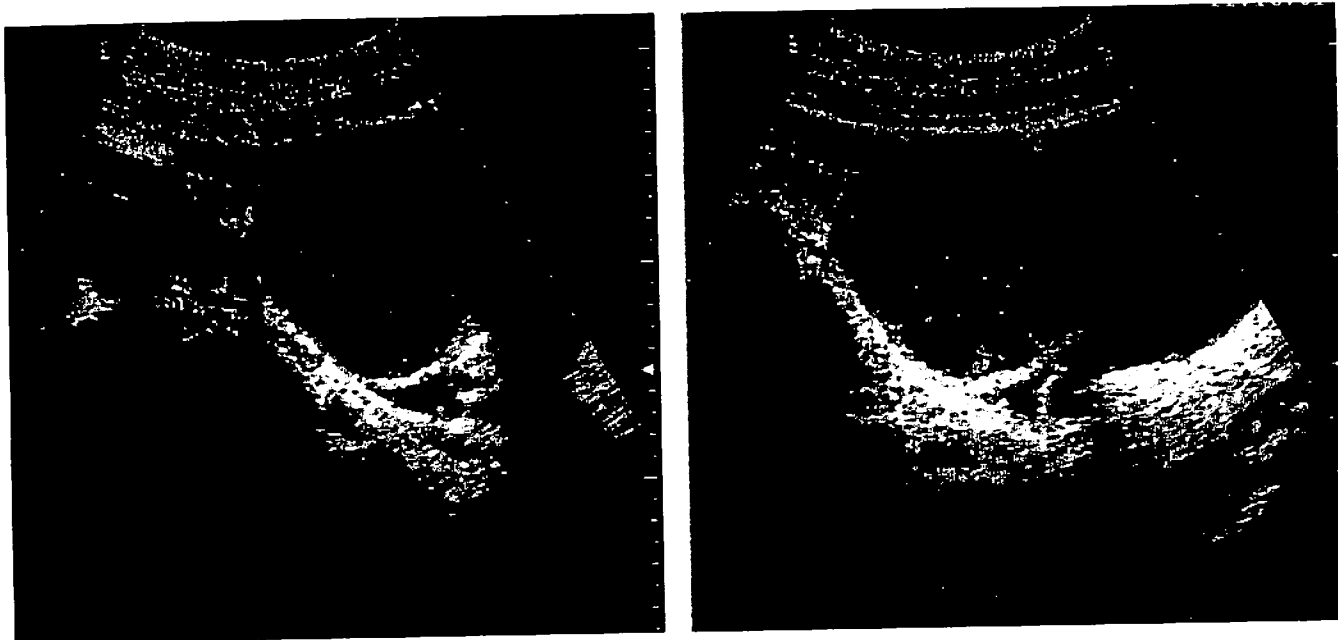


Figura 17. Scansione obliqua e trasversale sulla regione annessiale destra in THI. Vescica ben distesa e repleta. Giovane donna di 28 anni con storia di dolori pelvici perimesenteriali, accompagnati da corredo neurovegetativo imponente (nausea, ipotensione, vomito, ileo paralitico) associati ad irregolarità del ciclo. L'immagine evidenzia una massa complessa di circa 45 x 47 mm, con seppimentazioni (setti fibrinosi) ed aree ipoecogene ripiene di materiale finemente corpuscolato come da recente emorragia in fase di organizzazione. I margini sono netti e definiti. Diagnosi clinico-ecografica di cisti complessa emorragica.

CONCLUSIONI

In conclusione, anche se il THI non permette di aumentare in modo significativo la profondità di esplorazione, l'acquisizione di una immagine chiara e definita, con poco rumore ed in ogni caso con un rapporto segnale/rumore favorevole consente una ottima definizione delle strutture a profondità intermedia in particolare nei soggetti difficili, poco esplorabili con l'ecografia convenzionale. Nella pratica clinica il THI appare come una rivoluzione uguale forse per importanza a quella conseguente all'introduzione della modalità color-power-Doppler.

BIBLIOGRAFIA

1. Tranquart F. *L'imagerie harmonique peut-elle révolutionner le diagnostic ultrasonore?* JEMU 1998 ; 19:354-355.
2. Whittingham TA. *Tissue harmonic imaging.* Eur. Radiol 1999; 9: S323-S326.
3. Blackwell R. *Ultrasound equipment.* In: *Abdominal and General Ultrasound* Ed. H. Meire H, Cosgrove Dewbury DK, Farrant P. Churchill Livingstone, London 2003. Cap. 2. Pag. 13-36.
4. Cosgrove D. *Echo-enhancers and ultrasound imaging.* Eur J Radiol 1997; 26:64-76.