

ALMA MATER STUDIORUM-UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
SEDE DI CESENA
SECONDA FACOLTÀ DI INGEGNERIA CON SEDE A CESENA
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL'ELABORATO

*VALUTAZIONE DELLE FUNZIONALITÀ
CARDIACHE IN
PAZIENTI ONCOLOGICI*

ELABORATO IN:

INGEGNERIA CLINICA

Relatore

Prof. Ing. Lamberti Claudio

Presentata da

Biguzzi Stefano

Sessione

III

Anno Accademico

2010/2011

Indice generale

1	PROGETTO CARTOON 3D.....	2
1.1	Requisiti della popolazione indagata.....	2
1.2	Fasi del trattamento.....	3
1.3	Sospensione del trattamento.....	3
1.4	Protocollo di acquisizione dati dall'ecocardiografia.....	3
1.5	Dati raccolti per ogni visita.....	4
1.6	Rapporto E/A.....	5
1.7	Bull's Eye.....	6
1.8	Indice di torsione.....	7
1.9	Obiettivo della tesi.....	9
2	CARDIOTOSSICITA'.....	10
2.1	Cardiotossicità indotta dal farmaco antitumorale.....	11
2.2	Antracicline.....	12
2.3	Trastuzumab.....	14
a	Azione del farmaco.....	14
b	Applicabilità del trastuzumab.....	15
c	Cardiotossicità da Trastuzumab.....	15
2.4	Sospensione della cura.....	17
2.5	Diagnosi precoce della carditossicità.....	18
3	SISTEMA CIRCOLATORIO.....	20
3.1	IL CUORE.....	20
a	Cenni anatomici.....	21
b	Conduzione nel cuore.....	22
c	Ciclo Cardiaco.....	25
4	PRINCIPI BASE DELL'ECOGRAFIA.....	28
4.1	Ultrasuoni.....	28
4.2	Impedenza acustica.....	30
4.3	Interazioni ultrasuoni-materia.....	30
4.4	Piezoelettrico.....	32
4.5	Tecniche di imaging.....	34
4.6	Immagine bidimensionali.....	35
4.7	Immagine 3D.....	37
a	Ricostruzione in 3D da acquisizioni in 2D.....	38
b	Acquisizioni direttamente in 3D.....	39
4.8	Ecocardiografia.....	40
a	L'ecocardiografia M-mode.....	40
b	Ecocardiografia bidimensionale (immagini 4camere, 2camere, aplax).....	43
c	Strain Rate Analysis (Speckle Tracking).....	45
d	Vantaggi Speckle Tracking.....	47
5	RISULTATI DELL'INDAGINE.....	48
5.1	Confronto tra sensibilità di FE e Ds.....	48
a	POPOLAZIONE.....	48
b	METODO.....	48
c	CONCLUSIONI.....	50
5.2	Confronto tra sensibilità FE e Strain dal 4D.....	51
a	POPOLAZIONE e METODO.....	51
b	CONCLUSIONI.....	52
6	BIBLIOGRAFIA.....	54

1 PROGETTO CARTOON 3D

Il mio studio è nato all'interno del progetto Cartoon 3D.

Tale progetto sorge in virtù della collaborazione tra l'università di Bologna e l'Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei tumori (IRST) situato a Meldola.

In specifico si pone come obiettivo quello di valutare e individuare parametri cardiologici che possano risultare premonitori di insufficienze e disfunzioni cardiache in pazienti affetti da cancro alla mammella, sottoposti a cure oncologiche, attraverso l'utilizzo dell'ecocardiografia con acquisizioni trans-toracica apicale.

L'ecocardiografo in questione è un prodotto della GE Healthcare chiamato Vivid E9, un dispositivo di ultima generazione, che offre acquisizioni in 4D e tecniche innovative di indagine come lo speckle-tracking.

Inoltre è stato aggiunto, a tale ecocardiografo, anche un pacchetto software della Tomtec *4D LV-Function* che offre anch'esso indagini cardiache in 4D.

1.1 Requisiti della popolazione indagata

Saranno arruolati nello studio i pazienti che subiranno un trattamento chemioterapico adiuvante potenzialmente cardiotossico,

indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio cardiovascolare.

I pazienti che vengono esclusi sono pazienti che presentano FE (frazione di eiezione) $< 50\%$, pazienti con precedente cardiotossicità o precedente

cura chemioterapica e pazienti con cardiopatia valvolare o ischemica. Attualmente i pazienti che fanno parte del progetto risultano 123.

1.2 Fasi del trattamento

Il percorso può essere suddiviso in **tre fasi**:

- Fase di *pretrattamento*, nella quale si effettua una valutazione clinica cardiovascolare con ecg ,ecocardio e valutazione della troponina e della bnp (brain natriuretic peptide).
- Fase del *trattamento*, costituita da vari cicli di chemioterapia e radioterapia con valutazione al termine di ogni ciclo con ecocardio, ecg e valutazione della troponina e della bnp (dopo l'infusione).
- Fase di *follow-up* con valutazione a sei mesi e un anno, dopo la cura, con ecg e eco.

1.3 Sospensione del trattamento

Il trattamento verrà sospeso nel caso in cui si valuterà una cardiotossicità rilevante, manifestata a seguito di

- un calo di 15 punti della FE
- FE < 50%
- EDV(volume diastolico)>70ML\Mq
- inversione E/A

1.4 Protocollo di acquisizione dati dall'ecocardiografia

1. Registrazione 4 camere apicali, due camere apicali, tre camere apicali. Tutte e tre devono essere registrate con la stessa profondità e si deve

ottenere l'asse longitudinale massimo.

2. Analisi asse corto basale, a livello papillare e a livello apicale.
3. Acquisizione 3D in battito singolo e in multi frame.
4. Analisi del flusso transmitralico per parametri diastolici : E/A, Dect T, E/E'
5. Analisi segmentaria da immagini 2D con il metodo Speckle Tracking per la valutazione di accorciamenti delle fibre sull'asse longitudinale e asse trasversale.
6. Analisi Strain longitudinale, Strain circonferenziale e Strain radiale attraverso l'acquisizione 4D del software fornito dalla GE
7. Indice di torsione

1.5 Dati raccolti per ogni visita

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati:

- Il diametro sistolico (ricavato dall'analisi m-mode)
- Il diametro diastolico (ricavato dall'analisi m-mode)
- Il volume diastolico (calcolato a partire da immagini 2D attraverso modelli geometrici)
- Il volume sistolico (calcolato a partire da immagini 2D attraverso modelli geometrici)
- La frazione di eiezione (calcolata dai precedenti due volumi)
- Il volume sistolico (calcolato attraverso l'acquisizione 4D Tomtec)
- Il volume diastolico (calcolato attraverso l'acquisizione 4D Tomtec)

- La frazione d'eiezione (calcolata dai precedenti due volumi)
- Deceleration time (calcolato dall'esame doppler)
- E/A (calcolato dall'esame doppler)
- E/E' (calcolato dall'esame doppler)
- Il medio accorciamento longitudinale (ricavato dal Bull's Eye)
- Indice di torsione
- Il volume sistolico (calcolato attraverso l'acquisizione 4D della GE)
- Il volume diastolico (calcolato attraverso l'acquisizione 4D della GE)
- Strain radiale (calcolato attraverso l'acquisizione 4D della GE)
- Strain longitudinale (calcolato attraverso l'acquisizione 4D della GE)
- Strain circonferenziale (calcolato attraverso l'acquisizione 4D della GE)

1.6 Rapporto E/A

Il valore E corrisponde al picco di velocità in protodiastole (fase di chiusura della valvola aortica), mentre A al picco di velocità in telediastole (fase finale della diastole).

Entrambi questi parametri vengono calcolati attraverso un'indagine doppler.

Nel soggetto normale il rapporto E/A è superiore ad 1.

L'inversione di tale rapporto sembra essere dovuto sia ad una diminuzione della velocità massima dell'onda E, che ad un aumento della velocità massima dell'onda A. La ragione di questo va ricercata nel fatto che la

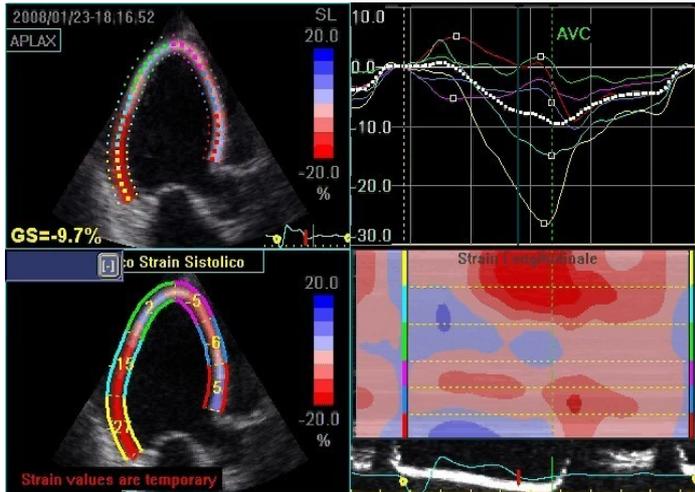
ridotta compliance ventricolare peggiora il riempimento che avviene durante la fase del rilasciamento ventricolare, richiedendo poi un maggior contributo alla sistole atriale[42].

1.7 Bull's Eye

Tracciando il contorno endocardico su un frame in telediastole delle tre proiezioni del ventricolo sinistro (4 camere, 3 camere, 2 camere), il software automaticamente calcola l'attività miocardica nei frame successivi mediante un'analisi definita speckle tracking. L'adeguatezza del tracking può essere verificata in tempo reale e si possono effettuare correzioni modificando le regioni di interesse o cambiando il contorno manualmente.

La parte del ventricolo, in ogni proiezione, viene suddivisa in 6 segmenti, ognuno dei quali viene valutato individualmente.

Una volta delimitati i contorni di tutte e tre le proiezioni si potrà ottenere la visione d'insieme della distribuzione dello strain longitudinale dei 17 segmenti in cui viene suddiviso il ventricolo sinistro, detto Bull's Eye. Successivamente si ricaverà il medio accorciamento longitudinale calcolando la media di tali segmenti.



Bordo endocardico suddiviso in 6 segmenti

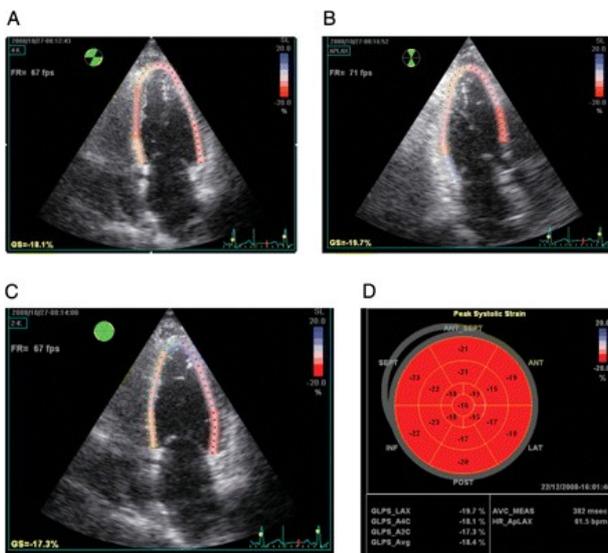


Illustrazione 1: 4 camere, 3 camere, 2 camere e bull's eye

1.8 Indice di torsione

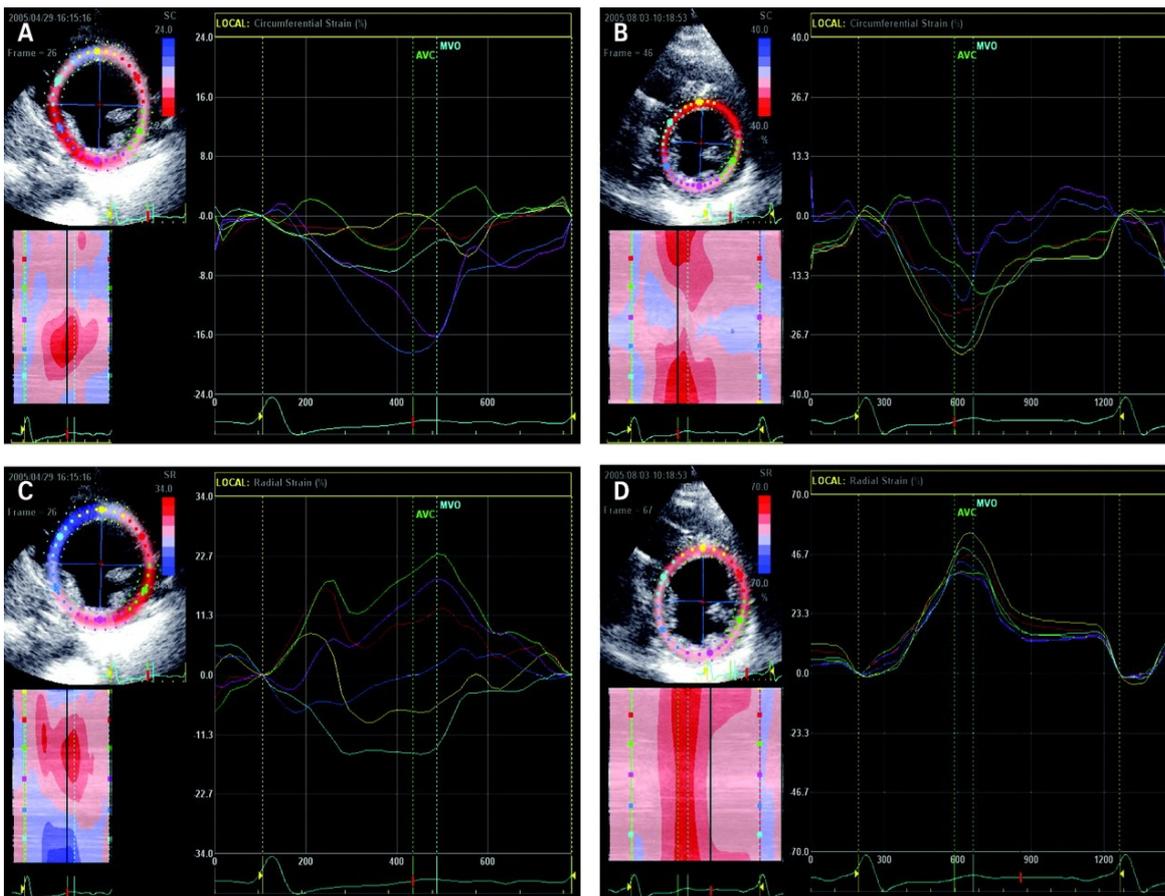
L'analisi di speckle-tracking è stata applicata in questo caso per valutare il twist del ventricolo sinistro. In particolare, dalla proiezione parasternale asse corto sono state acquisiti 3 livelli distinti di immagini:

- 1) livello basale, individuato dalla valvola mitrale;
- 2) livello dei muscoli papillari;

3) livello apicale (la cavità più piccola ottenibile distalmente ai muscoli papillari).

Il software consente all'operatore di controllare e validare la qualità di monitoraggio e di adeguare il confine endocardico o modificare la larghezza del ROI, se necessario. Inoltre, in ogni asse-corto l'immagine è stata automaticamente suddivisa in 6 segmenti standard: settale, anteroseptale, anteriore, laterale, posteriore e inferiore.

Il software speckle-tracking calcola la rotazione dell'apice e della base del ventricolo sinistro come lo spostamento angolare medio dei 6 segmenti standard di riferimento rispetto al baricentro ventricolare, fotogramma per fotogramma.



Confine endocardico a livello dei muscoli papillari, della valvola mitrale e a livello apicale

1.9 Obiettivo della tesi

Il progetto che prende il nome di "CARTOON 3D", sta raccogliendo informazioni su pazienti malati di cancro alla mammella, sottoposti a cure chemioterapiche, per ricercare un parametro che sia il più predittivo nell'individuare sviluppi di cardiotossicità. Lo strumento che si utilizza per questo tipo di indagine è, come abbiamo già visto in precedenza, un ecografo molto avanzato a livello tecnologico, capace di acquisizioni in 4D e analisi speckle-tracking.

I dati a nostra disposizione sono piuttosto numerosi se si considerano le misurazioni più classiche, come ad esempio i diametri e i volumi ventricolari e le frazioni di eiezione.

Mentre i dati relativi allo strain ottenuto dall'analisi 4D sono ancora limitati perché la loro raccolta è iniziata recentemente.

Quello che mi prefiggo di indagare in questa ricerca è quale tra il parametro FE (frazione d'eiezione) e il parametro Ds (diametro sistolico) sia più predittivo sul fronte di una possibile cardiotossicità.

Il primo parametro viene ricavato dall'analisi 2D attraverso il metodo Simpson, mentre il secondo da una semplice indagine m-mode.

Mi chiedo anche quale sarà il comportamento di un parametro rispetto all'altro: ad esempio se la FE cala, il diametro sistolico come si comporta?

Inoltre confronto la sensibilità del parametro FE con quella dei differenti Strain, calcolati entrambi con il metodo 4D.

Questa ultima indagine seppur molto interessante, perché analizza nuovissime tecnologie ecocardiografiche, è da parte mia solo accennata, a

causa della mancanza di dati sufficienti per rendere possibile una concreta ricerca statistica.

2 CARDIOTOSSICITA'

Le malattie oncologiche sono oggi in aumento e, fortunatamente, cure nuove e migliori creano una popolazione di malati di tumore che sopravvive lunghi periodi.

Inoltre, la stragrande maggioranza della popolazione, che ha aspettativa di vita sempre più lunga, va incontro più frequentemente a patologie cardiache.

L'effetto combinato di:

- una popolazione sempre più anziana (aspettativa di vita > 80 anni);
- malati di cuore in aumento ed in grado di sopravvivere a lungo;
- pazienti oncologici mantenuti in vita in condizioni buone e per periodi in passato insperati

farà sì che nei prossimi anni vi sarà un incremento formidabile dei casi di malati contemporaneamente affetti da malattia cardiaca e da tumore.[1]

La *cardiotossicità*, intesa sia come disfunzione elettrofisiologica del cuore sia come effettivo danneggiamento del muscolo cardiaco stesso, rappresenta uno dei principali impedimenti per quel che concerne il ricorso all'uso dei farmaci antitumorali.

Nella prima parte del capitolo viene introdotto e illustrato il problema della

cardiotossicità, mentre successivamente si andrà a presentare i farmaci antitumorali che più vengono utilizzati nella lotta contro il tumore mammario (malattia che affligge i pazienti che il progetto Cartoon 3D tiene in considerazione).

2.1 Cardiotossicità indotta dal farmaco antitumorale

Si definisce **cardiotossicità**, l'azione lesiva sul tessuto cardiaco, spesso irreversibile, talvolta letale, indotta a seguito della somministrazione acuta o cronica di particolari farmaci[2].

La tossicità cardiaca può essere correlata alla radioterapia, ai chemioterapici, all'ormonoterapia e ai più recenti farmaci biologici. Tutti i chemioterapici antitumorali, in monoterapia o in associazione, a dosi standard o ad alte dosi, possono determinare effetti indesiderati a carico del cuore e dei vasi, soprattutto nei pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia.

Tra le principali complicanze cliniche cardiache causate dai farmaci antineoplastici ricordiamo[3]:

- Aritmie
- Cardiomiopatia dilatativa post-ischemica
- Sindrome coronarica acuta (angina pectoris o infarto del miocardio)
- Pericardite
- Miocardite

Il danno può essere acuto o cronico:

La *cardiotossicità acuta* è dose-indipendente, reversibile e non predittiva di future cardiopatie, può presentarsi come anomalie elettrocardiografiche, aritmie (sia sopraventricolari che ventricolari), allargamento del complesso QRS, anomalie del tratto ST, disfunzione ventricolare, incremento nel plasma del peptide natriuretico cerebrale (un marker di aumento delle pressioni di riempimento cardiaco e d'insufficienza cardiaca), oppure con una sindrome miocardite-pericardite^{[3][4]}.

La *cardiotossicità cronica* è dose-dipendente, spesso progressiva ed irreversibile ed a prognosi severa in oltre un terzo dei pazienti. Può insorgere al termine del trattamento, dopo settimane o mesi (forma subacuta) oppure dopo anni (forma tardiva), quando al danno miocardico si associano aritmie, diventando evidente oltre un anno dopo il trattamento^[4].

2.2 Antracicline

Numerosi farmaci chemioterapici sono in grado di causare cardiotossicità. Le antracicline (doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, epirubicina, e l'antrachinone mitoxantrone) sono i farmaci più frequentemente incriminati.

La sintomatologia può regredire, stabilizzarsi o evolvere gradualmente in un quadro classico di scompenso cardiaco, che rappresenta l'evenienza più

frequente.

La patogenesi del danno alla miocellula cardiaca da antracicline è solo parzialmente noto.

Quando i metaboliti delle antracicline entrano nella cellula, si legano agli ioni Fe^{3+} formando i complessi “antraciclina-ferro”, che determinano la produzione di radicali liberi. Ne consegue uno stress ossidativo con vari effetti citolesivi, fra i quali l’alterata permeabilità delle membrane cellulari e l’induzione dell’apoptosi.

Le antracicline causano alterazioni morfologiche di tutte le strutture miocellulari, ben evidenti in fase precoce al microscopio elettronico[4].

Segni di cardiotossicità cronica sono stati osservati nel 5-10% delle pazienti trattate con antracicline per cancro della mammella in fase metastatica, e si stima che circa il 10% di esse morirà per cause cardiache[5].

Farmaco	Sigla
Doxorubicina	DOX
Capecitabina	X
Ciclofosfamide	CTX
Epirubicina	EPI
Docetaxel*	TXT
Paclitaxel*	TXL
Trastuzumab	H
Carboplatino	CBDCA
Vinorelbina	V

Tabella 1. Legenda delle sigle utilizzate per i farmaci

2.3 Trastuzumab

Tra i nuovi farmaci biologici, il trastuzumab, anticorpo monoclonale umanizzato anti-HER2, può determinare cardiotossicità, specie in associazione alle antracicline e/o ai taxani[5].

Il Trastuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, approvato nel 1998 dalla FDA e nel 2000 dalla Comunità Europea.

La chemioterapia con il Trastuzumab rappresenta un'alternativa per le pazienti con carcinoma mammario metastatico con iperespressione del recettore HER2[6].

Gli anticorpi monoclonali sono sostanze sintetiche, prodotte in laboratorio, in grado di distruggere alcuni tipi di cellule tumorali limitando al minimo il danno per le cellule sane[7].

a Azione del farmaco

La loro funzione è quella di riconoscere determinate proteine (recettori) presenti sulla superficie di alcune cellule tumorali. Quando l'anticorpo monoclonale riconosce la presenza del recettore sulla superficie della cellula tumorale, vi si aggancia.

In questo modo stimola il sistema immunitario dell'organismo ad aggredire le cellule neoplastiche e può anche indurre queste ultime ad autodistruggersi, oppure blocca il recettore (HER2) impedendogli di legarsi a una proteina diversa che stimola la crescita delle cellule

neoplastiche.

Il fattore di crescita umano dell'epidermide è una proteina prodotta naturalmente dal corpo umano, che in alcuni casi si attacca a un'altra proteina (HER2 o CerbB2) che si trova sulla superficie delle cellule neoplastiche. Questo legame stimola la moltiplicazione delle cellule neoplastiche.

Il trastuzumab blocca tale azione attaccandosi alla proteina HER2, impedendo in tal modo al fattore di crescita umano dell'epiderma di raggiungere le cellule neoplastiche e, di conseguenza, impedendone la divisione e la crescita[7].

b Applicabilità del trastuzumab

Il trastuzumab è efficace solo nelle donne con un livello elevato di proteina HER2, mentre i suoi effetti sono meno evidenti nelle altre pazienti.

Allo stato attuale sembra che solo uno su cinque (20%) casi di tumore della mammella sia sensibile a questo farmaco.

Sono disponibili diverse modalità di determinazione del livello di HER2. Attualmente il dosaggio della proteina HER2 si esegue di routine su tutte le pazienti affette da tumore della mammella[7].

c Cardiotossicità da Trastuzumab

La cardiotossicità sembra essere il principale evento avverso nelle pazienti trattate con Trastuzumab, per cui è opportuno effettuare sia una appropriata valutazione del grado di rischio prima di iniziare la terapia, che un attento

monitoraggio cardiologico durante il trattamento[6].

I fattori di rischio devono essere accuratamente valutati mediante anamnesi ed esame obiettivo prima di iniziare il trattamento con Trastuzumab, così da considerare in modo adeguato il rapporto rischio/beneficio.

Le pazienti ritenute a rischio sono quelle che manifestano:

- scompenso cardiaco sintomatico;
- ipertensione;
- frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF)<50;
- malattia artero-coronarica.

Con l'aumento dei casi trattati e del tempo di osservazione, è stato rilevato che in una certa percentuale di pazienti compariva una disfunzione ventricolare sinistra con riduzione della frazione di eiezione e possibile evoluzione in un quadro conclamato di scompenso cardiaco congestizio.

In monoterapia, il trastuzumab determina disfunzione ventricolare sinistra nello 0,5-5% dei casi.

Quando l'anticorpo viene utilizzato con le antracicline, in più del 25% dei casi si osservano segni di scompenso cardiaco.

Anche i taxani, che in monoterapia si associano a cardiotossicità nell'1% dei casi, se somministrati con il trastuzumab, comportano eventi cardiaci più o meno gravi nel 13% dei pazienti[5].

2.4 Sospensione della cura

La chemioterapia, decisiva nella cura dei tumori, causa, in una percentuale ancora troppo elevata di casi, danni ad un cuore sano, o, in altra ipotesi, danneggia ulteriormente un cuore già malato.

La comparsa di sintomi e segni clinici di scompenso cardiaco, per esempio tachicardia, aumento del peso corporeo (superiore a 2 kg in una settimana), edema, ritmo di galoppo, dispnea da sforzo necessitano di essere valutati attentamente e sono sufficienti per una diagnosi di cardiotossicità.

Nelle donne che presentano cardiotossicità la dose di Trastuzumab può essere aggiustata secondo le linee guida proposte da alcune società scientifiche. Queste prevedono la sospensione del Trastuzumab per quattro settimane se la FEVS diminuisce più del 16% dal basale oppure scende del 10 – 15% al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità.

Trascorso questo periodo la FEVS viene rivalutata. Se i valori di FEVS rimangono al di sotto di questi limiti, il farmaco non viene più ripreso. Se la paziente ha insufficienza cardiaca sintomatica durante il trattamento con Trastuzumab questo dovrebbe essere sospeso.

Come abbiamo già detto, il rischio di cardiotossicità da Trastuzumab è aumentato in modo significativo se il farmaco viene aggiunto alle antracicline[8].

2.5 Diagnosi precoce della cardiotossicità

La diagnosi e il monitoraggio della cardiotossicità correlata ai trattamenti antineoplastici si basano principalmente sulla misurazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF)[5].

Tale linea guida suggerisce la valutazione della LVEF all'inizio del trattamento chemioterapico, dopo la somministrazione di metà della dose totale prevista e prima di ogni dose successiva; al completamento della terapia, viene consigliata una valutazione della LVEF a 3, 6, 12 mesi.

Una riduzione della LVEF maggiore di 10 punti percentuali, oppure un valore assoluto minore del 50%, sono considerati indici di cardiotossicità ed impongono una rivalutazione della posologia dei farmaci o la loro sospensione[9].

Sono stati, tuttavia, evidenziati alcuni chiari limiti nell'applicazione clinica di queste indicazioni, primo di tutti uno scarso valore predittivo.

Altri metodi, come la biopsia endomiocardica, presentano, per la loro invasività, evidenti limiti applicativi.

Per tale motivo, sia da parte degli oncologi sia dei cardiologi, vi è una crescente aspettativa di nuovi strumenti diagnostici, non invasivi, sensibili e poco costosi, che consentano di identificare precocemente i pazienti a maggior rischio di sviluppare una disfunzione cardiaca da chemioterapici.

In quest'ottica, l'impiego di biomarcatori cardiospecifici, facilmente determinabili nel sangue, quali le troponine cardiache o i peptidi natriuretici cardiaci (PNC), è stato valutato sia in modelli animali sia in numerosi studi clinici.

La valutazione della Troponina I (TnI) consentirebbe di identificare i pazienti a rischio di cardiotoxicità in una fase estremamente precoce (subito dopo la CT), quando la compromissione funzionale cardiaca non si è ancora sviluppata e quindi non può essere ancora rilevata con criteri clinici e/o strumentali, con un anticipo di almeno 3 mesi rispetto la comparsa di una significativa riduzione della FEVS[10].

L' aumento della TnI permetterebbe di instaurare in tempo utile specifiche terapie cardioprotettive capaci di rallentare o bloccare l'evoluzione della disfunzione ventricolare dovuta alla cardiotoxicità.

Secondo quest'ottica il progetto Cartoon 3D si impegna a cercare parametri innovativi per predire in maniera tempestiva l'insorgere di fenomeni di cardiotoxicità.

Persegue questo obiettivo l'utilizzo di tecniche di indagine innovative come lo Speckle-Tracking ed indagini 4D.

3 SISTEMA CIRCOLATORIO

Il sistema circolatorio provvede al trasporto e alla distribuzione delle sostanze essenziali ai tessuti e alla rimozione dei prodotti di scarto del metabolismo^[11].

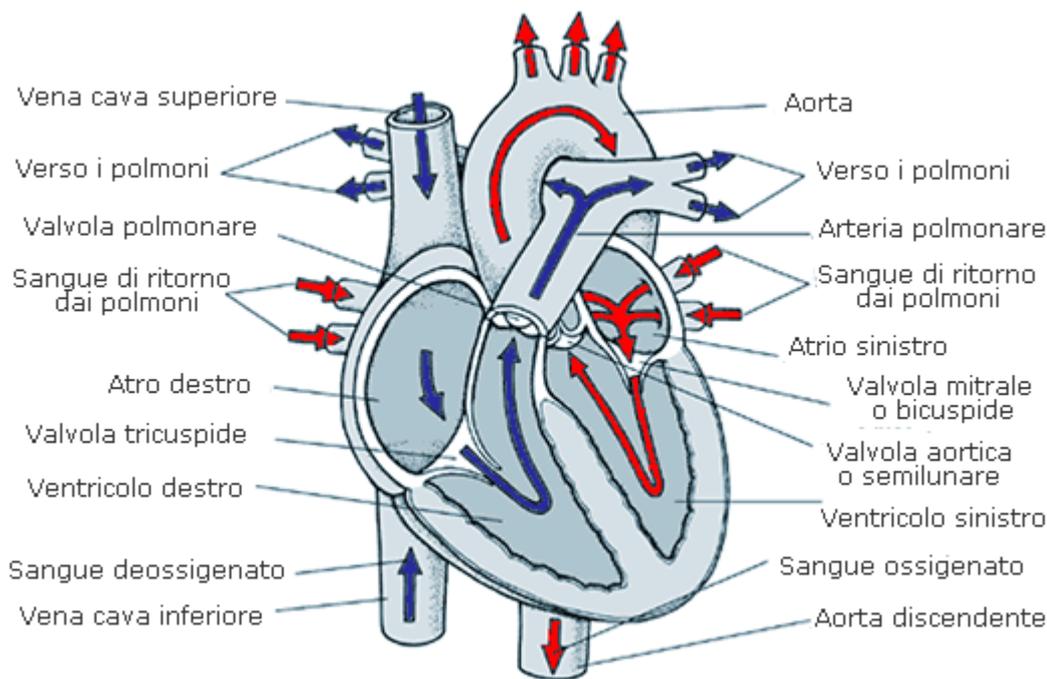
Inoltre, il sistema cardiovascolare svolge una funzione importante nella comunicazione intercellulare e nella difesa dell'organismo contro gli agenti estranei.

Le componenti che costituiscono tale sistema sono i **vasi sanguigni**, condotti attraverso i quali il sangue circola, e il **cuore**, una pompa muscolare che distribuisce il sangue nei vasi attraverso la produzione di un gradiente pressorio.

Il sangue si muove lungo il sistema cardiovascolare in un'unica direzione grazie alla presenza delle valvole.

3.1 IL CUORE

Il cuore è costituito da due pompe disposte in serie: una pompa (quella destra) spinge il sangue attraverso i polmoni assicurando lo scambio di ossigeno e anidride carbonica, mentre l'altra (quella sinistra) spinge il sangue in tutti gli altri tessuti del corpo^[11].



a Cenni anatomici

Il cuore è un organo muscolare avvolto in un sacco membranoso detto pericardio ed è contenuto al centro della gabbia toracica, appena sopra al diaframma[13].

L'apice è piegato verso sinistra, mentre la base si trova dietro allo sterno e può essere immaginato come un cono rovesciato con l'apice in basso e la base in alto[12].

Il cuore presenta quattro camere, due superiori chiamate **atri**, riceventi il sangue che ritorna al cuore dai vasi venosi, e due inferiori chiamati **ventricoli** che sono più grandi degli atri e raccolgono la massa sanguigna. I ventricoli generano la pressione che serve per spingere il sangue fuori dal cuore verso i vasi arteriosi.

Gli atri e i ventricoli sono separati dalle valvole atrio-ventricolari (valvole **AV**) che permettono al sangue di fluire dall'atrio al ventricolo ma non

viceversa.

La valvola AV sinistra è costituita da due cuspidi e perciò viene chiamata valvola bicuspidale o anche valvola mitralica.

La valvola AV destra, invece, ha tre cuspidi ed è perciò detta valvola tricuspide[14].

I lembi sono lievemente inspessiti a livello del bordo libero e si attaccano sul versante ventricolare a corde di tessuto ricco di collagene, le **corde tendinee**.

Le estremità opposte delle corde tendinee sono inserite su estensioni del muscolo ventricolare chiamate **muscoli papillari**[15].

Durante la contrazione ventricolare, anche i muscoli papillari si contraggono ed esercitano tensione sulle corde tendinee evitando il prolasso dei lembi valvolari.

Tuttavia, né i muscoli papillari né le corde sono in grado di aprire e chiudere in modo attivo le valvole AV. Le valvole, infatti, si aprono e si chiudono passivamente in base alla spinta del flusso ematico.

Le altre due valvole cardiache, le valvole semilunari (valvole **SL**), sono localizzate dove l'arteria polmonare e l'aorta hanno origine dai ventricoli destro e sinistro, rispettivamente.

Esse impediscono al sangue entrato nelle arterie di rifluire nei ventricoli durante il rilasciamento ventricolare.

b Conduzione nel cuore

Perché il cuore pompi adeguatamente il sangue nel sistema circolatorio, il muscolo cardiaco deve contrarsi in maniera sincrona, prima contraendo

entrambi gli atri, poi contraendo entrambi i ventricoli. Le contrazioni cardiache sono coordinate da un elaborato sistema di conduzione che impartisce la sequenza di eccitazione alle cellule muscolari cardiache[14]. L'attività contrattile del cuore è detta **miogena** poiché il muscolo cardiaco non richiede stimoli da parte del sistema nervoso per contrarsi.

La comunicazione elettrica nel cuore inizia con un potenziale d'azione generato da una cellula auto-ritmica.

Vi sono nel cuore due tipi di cellule auto-ritmiche: le cellule **pacemaker**, che avviano i potenziali d'azione e stabiliscono il ritmo cardiaco, e le **fibrocellule** del sistema di conduzione, che consentono ai potenziali d'azione di propagarsi lungo il cuore in maniera estremamente coordinata. Le cellule che invece generano la forza contrattile sono dette cellule contrattili[16].

Le cellule pacemaker sono concentrate principalmente in due zone: il nodo **senoatriale** (nodo SA), localizzato nella parte superiore dell'atrio destro, e il nodo **atrioventricolare**, posto vicino alla valvola tricuspide.

Dal momento che le cellule del nodo SA hanno frequenza di scarica maggiore sono esse a stabilire il ritmo cardiaco e sono esse ad inizializzare la depolarizzazione.

La depolarizzazione si propaga rapidamente alle cellule adiacenti attraverso le giunzioni comunicanti.

L'onda di depolarizzazione è seguita da un'onda di contrazione che passa prima attraverso gli atri per poi trasferirsi ai ventricoli.

La sequenza degli eventi elettrici responsabili del battito cardiaco può essere schematizzata nel modo seguente:

1-Depolarizzazione del nodo SA

2-Il segnale elettrico raggiunge rapidamente il nodo AV tramite le vie internodali mentre è più lenta la depolarizzazione attraverso l'atrio

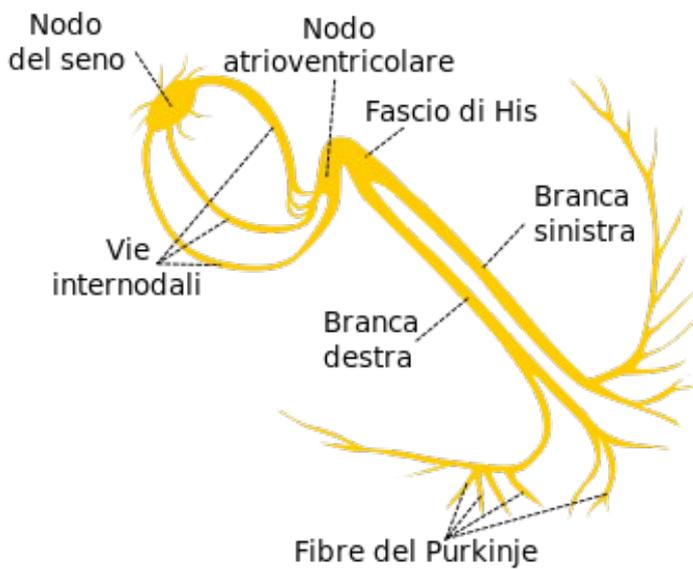
3-In corrispondenza del nodo AV il segnale viene momentaneamente ritardato(di circa 0,1 sec)

4-Dal nodo AV l'impulso viaggia attraverso il fascio di His, un fascio compatto di fibre muscolari localizzato nel setto interventricolare (questa è la sola connessione elettrica esistente tra atri e ventricoli, che sono altrimenti separati dallo scheletro fibroso).

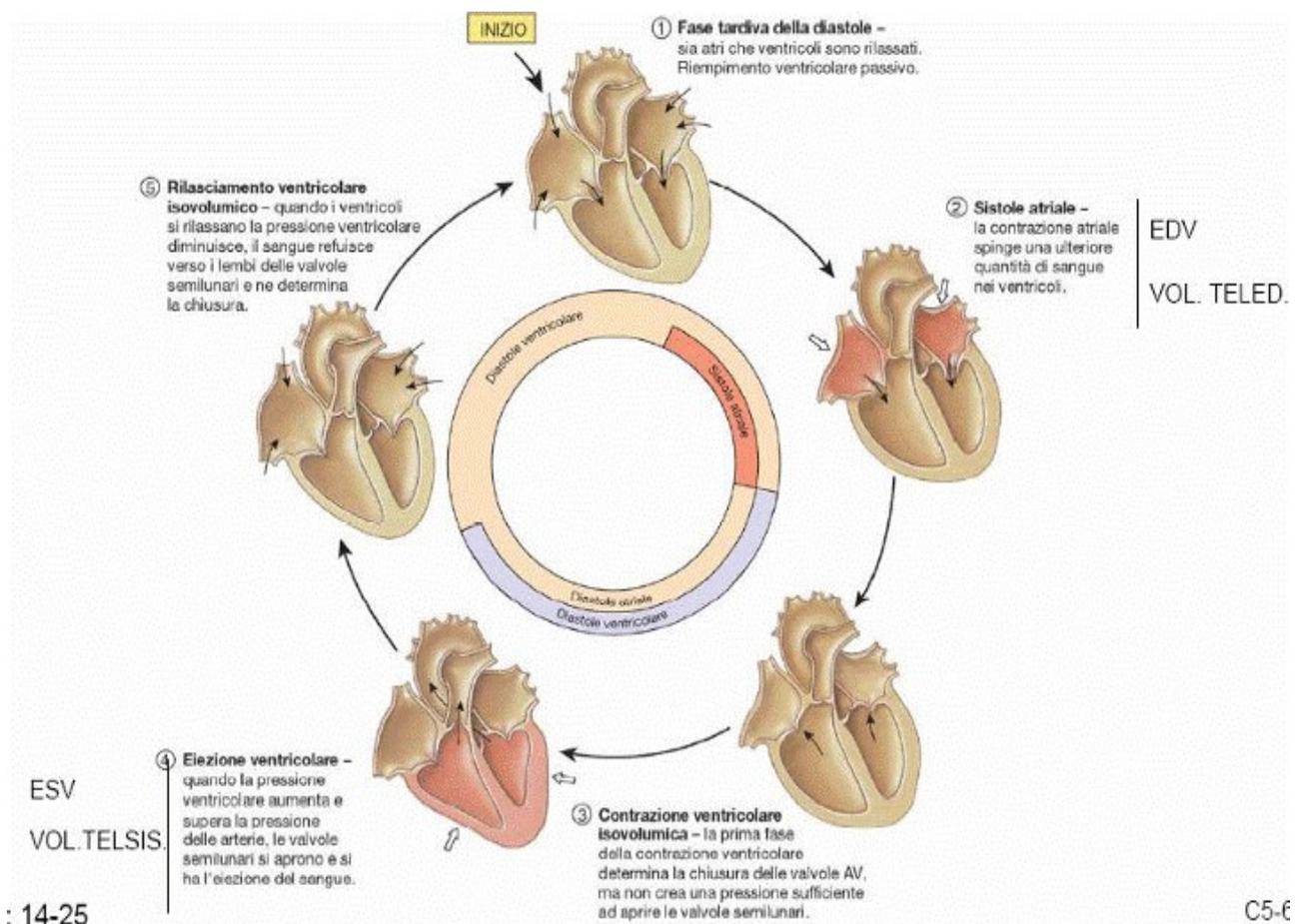
5-Il segnale percorre per un breve tratto il fascio AV per poi dividersi nelle branche del fascio di destra e sinistra che conducono l'impulso, rispettivamente, al ventricolo di destra e a quello di sinistra.

6-Dalle due branche il segnale passa alle fibre di Purkinje, cellule di conduzione specializzate che trasmettono il segnale molto rapidamente (con velocità fino a 4m/s) dall' apice verso la base.

Il ritardo di depolarizzazione presso il nodo AV è essenziale per l'efficienza della funzione cardiaca; esso consente all'onda di eccitazione di diffondere completamente attraverso gli atri prima che essa raggiunga i ventricoli, assicurando così che la contrazione atriale sia completata prima che inizi quella ventricolare.



c Ciclo Cardiaco



Il ciclo cardiaco comprende tutti gli eventi associati con il flusso del sangue attraverso il cuore durante un singolo battito cardiaco[17].

Tale ciclo è scandito da due fasi principali: la **sistole**, il periodo della contrazione ventricolare, e la **distole**, il periodo del rilasciamento ventricolare^[18].

1 Diastole atriale e ventricolare. Gli atri sono in fase di riempimento, mentre i ventricoli hanno appena terminato la loro contrazione. Appena i ventricoli si rilasciano, le valvole AV si aprono e il sangue raggiunge i ventricoli grazie alla loro pressione.

2 Sistole atriale. Con la contrazione atriale avviene il pieno riempimento dei ventricoli

3 Contrazione isovolumetrica. Mentre gli atri si contraggono, l'onda di depolarizzazione si muove lentamente attraverso le cellule del nodo AV, poi rapidamente lungo le fibre di Purkinje fino a raggiungere l'apice del cuore.

La sistole ventricolare inizia a questo livello, con i fasci muscolari disposti a spirale che spingono il sangue verso la base del cuore creando una pressione sulla faccia inferiore dei lembi delle valvole AV, chiudendole; le valvole semilunari restano ancora chiuse perchè la pressione ventricolare non è abbastanza alta da forzarne l'apertura. Questa fase viene chiamata **contrazione isovolumetrica** perchè avviene a volume costante. Nel mentre gli atri si rilassano fino a che la pressione degli atri diventa minore di quella delle vene ripristinando così il flusso del sangue verso gli atri.

4 Eiezione ventricolare. Ad un certo punto la contrazione dei ventricoli alzerà la pressione ventricolare fino a determinare l'apertura delle valvole semilunari. Il sangue viene spinto a elevata pressione nelle arterie.

5 Rilasciamento ventricolare. Quando la pressione ventricolare è divenuta

tanto bassa da essere inferiore alla pressione aortica, le valvole semilunari si chiudono terminando l'eiezione e dando inizio alla diastole. Le valvole AV rimangono chiuse perchè, nonostante la pressione stia diminuendo, non è ancora abbastanza bassa. Dal momento che tutte le valvole sono chiuse e il volume di sangue rimane costante, tale fase è conosciuta come rilasciamento isovolumetrico.

Quando la pressione ventriolare diviene minore della pressione atriale, le valvole AV si aprono e il ciclo ricomincia.

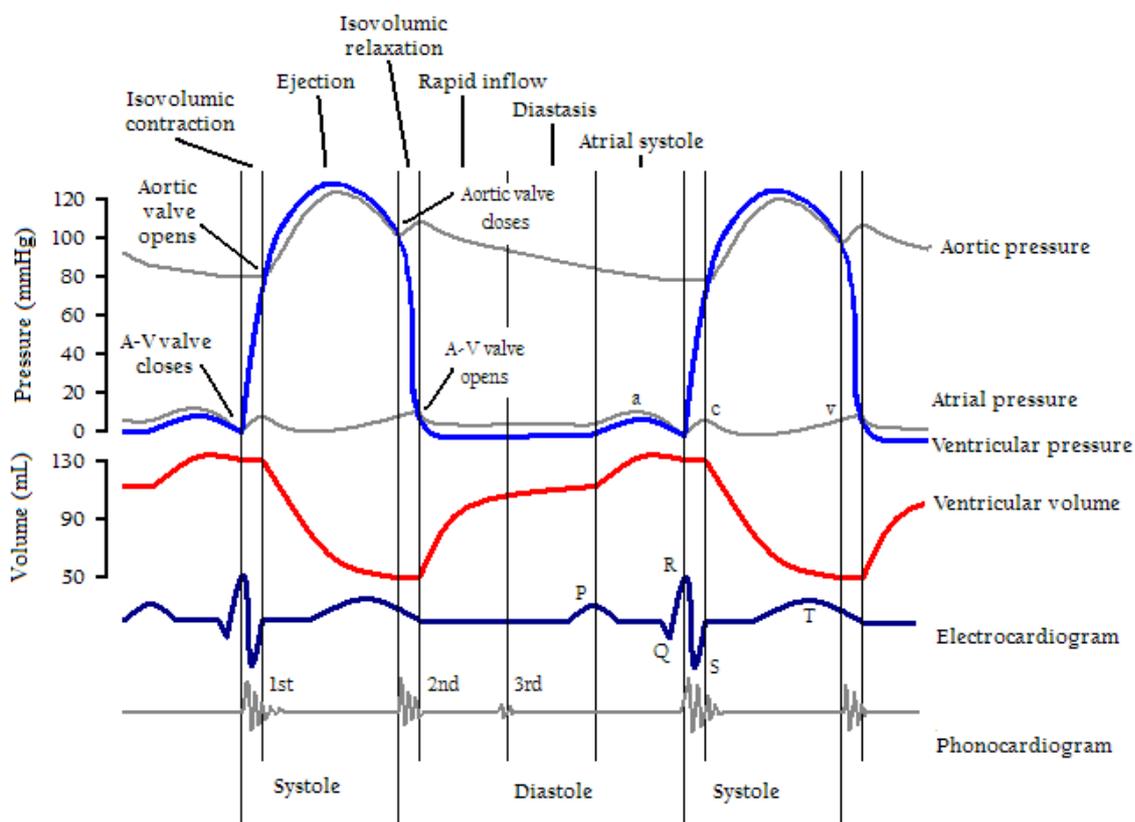


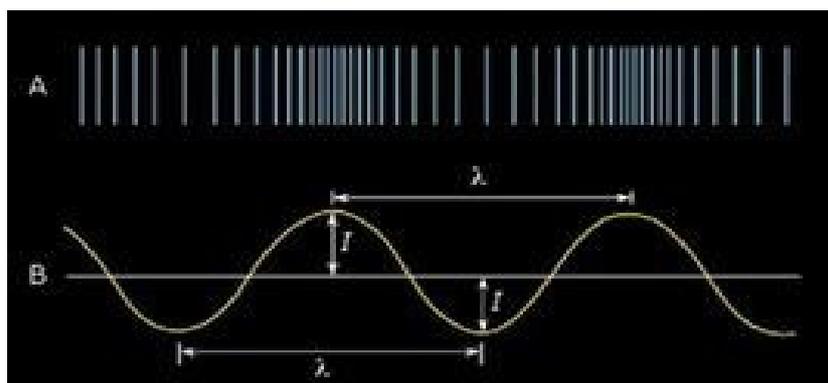
Diagramma di Wiggers del ciclo cardiaco

4 PRINCIPI BASE DELL'ECOGRAFIA

4.1 Ultrasuoni

Gli ultrasuoni(US) sono onde sonore ad alta frequenza ($>1,5$ Mhz), ben oltre i limiti di percezione dell'orecchio umano(entro 20 kHz)[19].

Gli ultrasuoni, come tutte le onde sonore, possono essere descritti come dei fenomeni di compressione e rarefazione della materia ovvero, su un piano cartesiano, come una linea sinusoidale i cui i picchi positivi coincidono con la massima compressione e quelli negativi con la massima rarefazione[20].



La presenza di un mezzo materiale è necessaria per la propagazione degli ultrasuoni, il cui meccanismo è basato sul movimento vibratorio della sorgente sonora.

Le grandezze che descrivono un'onda acustica sono: la *frequenza*, il periodo, la *lunghezza d'onda*, la *velocità di propagazione* e l'*intensità*.

La *frequenza* indica il numero di oscillazioni complete (cicli) compiute in un secondo ed è espressa in Herz. In diagnostica medica si utilizzano ultrasuoni di frequenza compresa tra 2 e 15 MHz circa.

Il *periodo* T è il tempo necessario per eseguire un ciclo completo e la relazione che lo lega alla frequenza è :

$$f = 1/T$$

La *lunghezza d'onda* è lo spazio necessario alla realizzazione di un ciclo completo.

Lunghezze d'onda tipiche in cardiografia sono $0,1 \text{ mm} < \lambda < 1 \text{ mm}$

L'*ampiezza* dell'onda ultrasonora è la massima pressione cui è sottoposto il mezzo durante il transito dell'onda stessa.

La *velocità* di propagazione dipende dalla densità atomica e dalle proprietà elastiche del mezzo nel quale si diffondono le onde e rappresenta la velocità con la quale l'energia meccanica lo attraversa.[21]

I materiali densi saranno poco comprimibili e avranno alte velocità di propagazione.

Nell'aria la velocità del suono è di circa 340 m/s.

Nei liquidi e nei solidi essa è molto maggiore: nell'acqua è di circa 1480m/s, mentre nei tessuti molli è in media di 1540 m/s.

La velocità degli US (v) dipende dalla lunghezza d'onda (λ) e dalla frequenza(f) in base all'equazione :

$$v = f * \lambda$$

Poiché non è possibile risolvere oggetti più piccoli della lunghezza d'onda,

la relazione precedente mostra come sia auspicabile impiegare frequenze più elevate possibili (corrispondenti a lunghezza d'onda più piccole) per ottenere le migliori risoluzioni[22].

4.2 Impedenza acustica

Ogni mezzo oppone una certa “resistenza” alla propagazione di un’onda sonora. Questa resistenza è detta “*impedenza*”.

La sua unità di misura è il Rayl .

L'impedenza acustica Z è definita come il prodotto della densità del mezzo ρ per la velocità di propagazione c [23]:

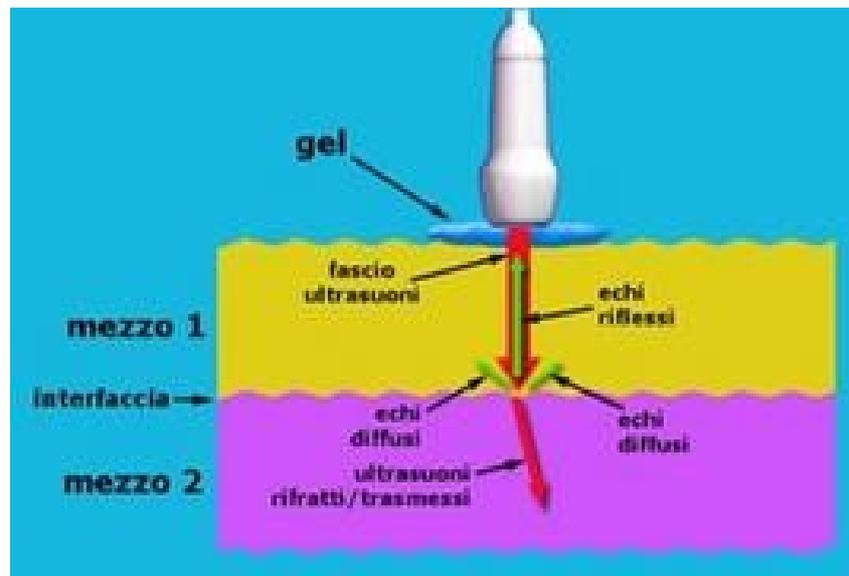
$$Z = \rho * c$$

4.3 Interazioni ultrasuoni-materia

Durante l’attraversamento delle varie strutture tissutali, l’energia (l’intensità) posseduta dall’ultrasuono viene progressivamente attenuata.

L’attenuazione si verifica principalmente per:

- riflessione;
- trasmissione;
- rifrazione[20].



I fenomeni di maggiore interesse dal punto di vista della diagnostica ad ultrasuoni sono rappresentati dalla riflessione e dalla rifrazione che si manifestano in presenza di difformità presenti nei tessuti biologici[28].

Se la differenza d'impedenza è grande, gran parte dell'energia acustica è riflessa e solo una piccola porzione sarà trasmessa. Viceversa se le impedenze sono comparabili, la frazione riflessa sarà esigua fino ad annullarsi nel caso in cui coincidano[29].

La percentuale riflessa porta informazioni sulla differenza di impedenza tra i due tessuti ed è pari a[30]:

$$R = \frac{(Z_1 - Z_2)^2}{(Z_1 + Z_2)^2}$$

L'attenuazione cresce all'aumentare del percorso e all'aumentare della frequenza. Infatti alte frequenze producono immagini ben definite, ma

penetrano meno profondamente nei tessuti; al contrario frequenze basse perdono in definizione ma forniscono immagini accettabili anche a maggior distanza dalla sonda.

4.4 Piezoelettrico

Gli ultrasuoni vengono generati per mezzo di materiali con particolari caratteristiche meccanico-elettriche, i materiali piezoelettrici.

Questi particolari materiali come ad esempio il quarzo o il titanio di bario hanno la caratteristica di generare una differenza di potenziale se compressi o stirati in senso trasversale; viceversa, se applicata una differenza di potenziale ai loro estremi, questi si comprimono o dilatano in senso trasversale. Proprio quest'ultima caratteristica viene sfruttata per generare queste onde meccaniche sopra il campo dell'udibilità (ultrasuoni) [31].

Le strutture più lontane dalla sonda rifletteranno gli US con maggior ritardo ed in base al tempo di andata e a quello di ritorno delle onde US si riuscirà a dedurre la posizione spaziale.

Le strutture sono in genere riflesse e quindi riprodotte in base alla differenza di densità acustica fra tessuti adiacenti.

Le **componenti fondamentali** di un ecografo sono il *trasduttore* o sonda, il *sistema elettronico* di controllo, il *convertitore* di scansione ed i *sistemi di visualizzazione e registrazione*[32].

Il *trasduttore*, o sonda, è la componente periferica dell'ecografo; assume rapporto diretto con la regione corporea in studio generando e inviandovi i successivi impulsi ultrasonori e ricevendo gli echi di ritorno.

Il *sistema elettronico* è costituito da una serie di circuiti che pilotano il trasduttore nel suo ciclo elettroacustico, generano l'impulso elettrico di eccitazione, ricevono il segnale elettrico indotto dall'eco di ritorno, amplificano ed elaborano il segnale.

Il *convertitore di scansione* digitalizza e memorizza i dati durante l'effettuazione della scansione e li converte nel formato necessario per rappresentare l'immagine o il tracciato.

I *sistemi di visualizzazione e registrazione* rispettivamente visualizzano (in genere su monitor) e registrano l'immagine o il tracciato.

In ecografia il trasduttore alterna la funzione di trasmettitore e ricevitore di ultrasuoni secondo un ciclo elettroacustico, che può essere così schematizzato:

-fase di *trasmissione*, nella quale avviene l'emissione dell'impulso ultrasonoro, della durata di circa un milionesimo di secondo;

-fase di *ricezione*, durante la quale sono ricevuti gli echi di ritorno dai tessuti;

-fase di *azzeramento* del sistema, che si prepara per una nuova trasmissione.

Queste fasi si alternano nel tempo con una cadenza caratteristica numericamente equivalente al numero di impulsi ultrasonori trasmessi nell'unità di tempo, definita *frequenza di ripetizione*.

Gli echi di ritorno hanno, in base ai fenomeni di riflessione o diffusione, intensità molto minori (da 10 a 1.000.000 di volte) rispetto all'impulso ultrasonoro di partenza e poiché il trasduttore, eccitato meccanicamente, genera un impulso elettrico proporzionale all'ampiezza dell'eco, la tensione risultante è molto bassa.

Di conseguenza, il primo dispositivo elettronico cui viene inviato il segnale elettrico in uscita dal trasduttore è un *preamplificatore*.

L'attenuazione degli ultrasuoni nel contesto dei tessuti fa sì che gli echi provenienti dalle strutture più profonde risultino di ampiezza via via minore di quelli provenienti dai piani superficiali.

Si compensa questo effetto assoggettando ad amplificazione progressivamente maggiore gli echi più lontani mediante un amplificatore differenziale il cui "guadagno" aumenta all'aumentare del tempo di ritorno dell'eco e quindi della profondità di formazione[33].

4.5 Tecniche di imaging

La più semplice soluzione tecnologica per la rappresentazione del segnale ecografico è l'**A-mode** (Amplitude moduled mode), ma ovviamente è anche la più limitata sotto il punto di vista diagnostico. Essa consiste nella presentazione degli echi sotto forma di grafico in cui sono rappresentati dei picchi, la cui ampiezza è proporzionale al tempo intercorso fra l'invio dell'impulso e la ricezione degli echi a esso associati. L'immagine A-mode risulta essere una rappresentazione monodimensionale dell'ampiezza del segnale e permette la visualizzazione di una sola linea di scansione[34].

Nel **B-mode** (Brightness modulated mode), gli echi sono visualizzati sotto forma di punti aventi luminosità proporzionale all'ampiezza degli echi stessi. Quindi l'immagine B-mode è formata da un insieme di punti (pixel), a ciascuno dei quali viene attribuito una tonalità di grigio differente a seconda dell'intensità del segnale eco[35].

Con questa tecnica è possibile fornire immagini bidimensionali dell'area d'interesse. Ciò è possibile sottoponendo la zona d'interesse a molteplici scansioni da differenti posizioni. Inoltre il trasduttore dovrà essere collegato ad un sistema che rileva accuratamente posizione e orientamento. Questo viene realizzato collegando la sonda ad un complesso sistema definito "scanning arm", costituito da un braccio meccanico flessibile.

L'**M-mode** (Motion Mode) è un metodo particolare dell'utilizzo del B-mode, nel quale gli echi vengono acquisiti lungo una sola linea di scansione e perciò verrà generato un grafico monodimensionale, nel quale verranno rappresentate le posizioni assunte nel tempo dalle strutture in movimento[36].

4.6 Immagini bidimensionali

Per ottenere immagini ecografiche bidimensionali, il fascio ultrasonoro deve investire tutta la sezione che si desidera visualizzare.

Esistono due tecniche di scansione: meccaniche ed elettroniche.

La tecnica di scansione meccanica viene utilizzata sia con trasduttori

monoelemento sia con sonde costituite da più elementi piezoelettrici (annular array) e come è intuibile, prevedono un movimento meccanico della sonda.

Invece, la tecnica di scansione elettronica non prevede parti in movimento: spostamento del fascio è ottenuto attraverso eccitazioni sequenziali dei cristalli, con piccoli ritardi di fase tra coppie adiacenti, applicabile perciò solo a trasduttori pluri-elemento.

Le sonde meccaniche, a differenza di quelle elettroniche, consentono un frame rate minore: circa 30 o 40 immagini al secondo. Inoltre la struttura meccanica, seppur meno costosa e più semplice, è soggetta a usura.

Tra i sistemi di scansione elettronica, il Phased Array è il tipo di trasduttore che, grazie alla sua ridotta superficie di contatto, risulta essere specificatamente adatto per esami di tipo cardiologico, nei quali infatti risulta indispensabile sfruttare finestre acustiche intercostali di piccole dimensioni.

Tale dispositivo è composto da un numero elevato di cristalli piezoelettrici che sono in grado di generare fasci ultrasonori focalizzabili e direzionabili elettronicamente.

Il principio che è alla base della *focalizzazione* elettronica è quello dei ritardi di fase, il quale consiste nell'eccitazione preliminare dei due elementi estremi, seguita da quella delle coppie di elementi via via più interni. I singoli fronti d'onda vengono a disporsi lungo un'unica linea concava che tende a focalizzarsi ad una certa distanza dal trasduttore, realizzando il medesimo effetto che si otterrebbe con una lente acustica. Inoltre tale distanza è modificabile impostando ritardi differenti.

Per quanto riguarda la *direzionabilità* del fascio, anch'essa si ottiene sfruttando il principio dell'attivazione dei singoli elementi piezoelettrici con piccoli ritardi di fase, ma in questo caso si produrrà un'attivazione ordinata da un'estremità all'altra del trasduttore, generando un fronte d'onda disposto su un piano obliquo rispetto alla superficie del trasduttore[37]. In questa maniera l'area di scansione risulterà una zona a forma di settore circolare, con vertice coincidente con la superficie d'appoggio del trasduttore.

Questo ultimo tipo di sonde, appena citate, hanno riscontrato un notevolissimo sviluppo tecnologico mirato sull'esaltazione delle caratteristiche di velocità di scansione e di focalizzazione dinamica, a discapito dei trasduttori a scansione meccanica.

4.7 Immagini 3D

Come si può intuire, la rappresentazione di immagini in due dimensioni presenta alcune importanti limitazioni. In primo luogo richiede un difficile processo mentale di ricostruzione dell'immagine del cuore, con il risultato di una valutazione alquanto soggettiva delle strutture in esame, inoltre necessita di assunzione geometriche per il calcolo di volumi.

Senza contare che la visualizzazione di immagini bidimensionali lungo diverse sezioni non è sempre possibile senza prima dover ripetere l'intera procedura ecografica e può succedere poi, che la finestra anatomica non sia libera da ostacoli.

Ed è proprio per ovviare a queste problematiche che nasce l'ecografia 3D. Esistono principalmente due modalità per ottenere immagini in formato

tridimensionale.

a Ricostruzione in 3D da acquisizioni in 2D

La prima prevede l'acquisizione di immagini bidimensionali e la successiva ricostruzione numerica dell'immagine tridimensionale. Si tratta quindi di una ricostruzione in 3D di immagini originariamente acquisite in 2D. La qualità del prodotto finale risulterà dipendente da differenti fattori:

- la qualità intrinseca delle immagini;
- dal numero delle immagini 2D acquisite;
- dalla possibilità di limitare il movimento durante l'acquisizione.

Naturalmente maggiore sarà il numero di immagini (densità), maggiore sarà la qualità dell'oggetto finale; tuttavia un numero più alto di immagini implica anche un prolungamento del tempo necessario per l'esame, aumentando così la probabilità di riscontro di artefatti in movimento. Per questo motivo il numero ottimale di immagini dipenderà dalla struttura cardiaca in esame e dalla risoluzione richiesta.

L'acquisizione può avvenire attraverso movimenti sistematici della sonda, cioè con intervalli uguali e predefiniti tra un'immagine e l'altra, o invece con movimenti casuali. Nel primo caso la scansione può essere di tipo lineare, facendo slittare la sonda linearmente così da creare immagini di sezioni parallele; oppure può essere rotazionale creando una sezione conica con un angolo di 180° .

Diversamente, nell'acquisizione con movimenti casuali, non sarà presente un ordine preciso e le immagini possono essere raccolte da finestre acustiche differenti con distanze e angolazioni diverse. Conseguentemente a ciò, in questo tipo di acquisizione, sarà necessaria un'informazione

posizionale che verrà garantita dalla presenza di un braccio meccanico. Alla fase di acquisizione, seguirà la fase di rielaborazione nella quale avverrà una trasformazione geometrica da pixel a voxel attraverso algoritmi capaci di trasformare la serie di sezioni bidimensionali nel corrispondente oggetto tridimensionale.

b Acquisizioni direttamente in 3D

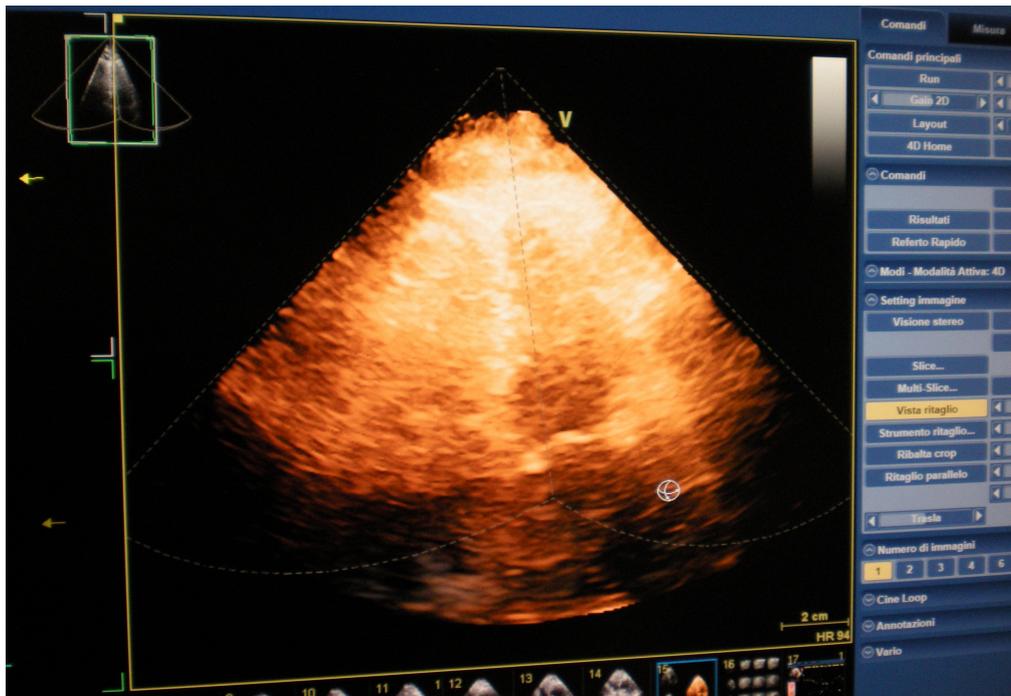
Questa modalità di acquisizione è possibile grazie all'utilizzo di sonde a matrice con le quali si acquisisce direttamente un volume anziché piani. In questo modo non si ha la necessità di avere sistemi di riferimento spaziale.

Il fascio ultrasonoro emesso dalla sonda ha 3 dimensioni:

- Assiale (Y, profondità);
- Laterale (X, larghezza);
- Altezza (Z, spessore).

La profondità dipende dalla frequenza. La larghezza e lo spessore dipendono dalle dimensioni del cristallo emettente. La risoluzione spaziale (capacità di distinguere come separati due oggetti molto vicini) dipende dalla:

- risoluzione assiale (lungo l'asse del fascio: Y);
- risoluzione laterale (lungo i piani perpendicolari al fascio: X e Z)[20].



Tecnica di acquisizione di dati direttamente in 3D (Tomtec)

4.8 Ecocardiografia

L'esame cardiaco ad ultrasuoni, ecocardiografia, è un metodo non invasivo basato sulle tecniche mono, bidimensionali e tridimensionali che permettono un'analisi completa della morfologia e della funzione del cuore in posizione di decubito, anche in caso di pazienti gravemente compromessi.

a L'ecocardiografia M-mode

Con l'uso di un sottile fascio di ultrasuoni si ottiene una sezione monodimensionale del cuore che permette di effettuare misurazioni e valutazioni dettagliate delle strutture cardiache.

Nella modalità M-Mode gli echi vengono rilevati lungo una singola direzione e vengono rappresentati sullo schermo di un oscilloscopio in funzione del tempo. La rappresentazione M-Mode consiste nella storia temporale delle posizioni occupate da riflettori in movimento[31].

La frequenza dei trasduttori utilizzati varia da 2,25 a 5 Mhz, a seconda delle necessità diagnostiche.

Di conseguenza per la risonanza del cuore, che avviene alla profondità di 5-25 cm, vengono utilizzati di preferenza trasduttori da 2,25 a 3,5 Mhz.

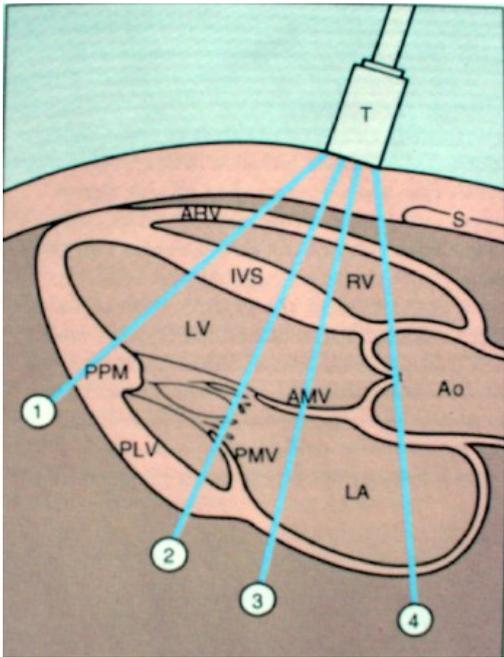
La modalità M-Mode viene oggi utilizzata in misura modesta, tuttavia si rivela ancora di grande utilità quando occorre compiere misure dimensionali (spessore del setto o delle pareti, individuazione delle linee di apertura delle valvole eccetera), poiché con questa rappresentazione tali misure sono ottenibili più facilmente che con altre.

Attualmente i tracciati M-Mode vengono in genere effettuati assieme a quelli B-Mode, mantenendo il trasduttore fisso nella posizione prescelta tra quelle utilizzate per la costruzione dell'intera scansione bidimensionale.

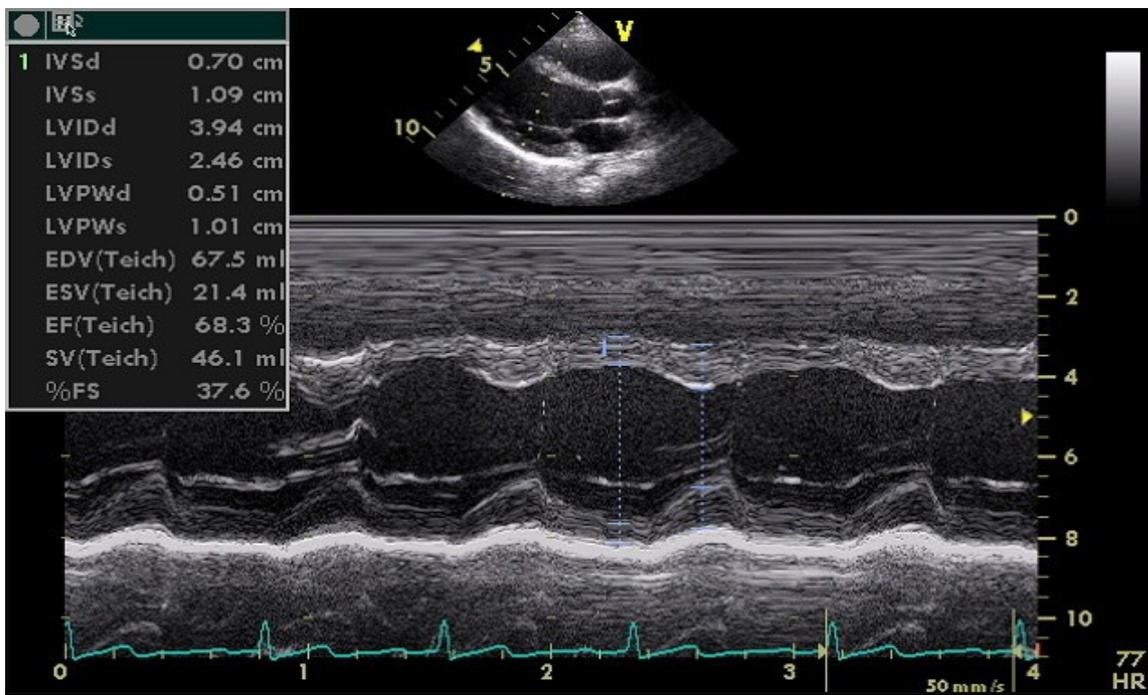
Le misure dimensionali vengono solitamente effettuate alla fine delle fasi sistoliche e diastoliche.

I parametri rilevabili nel M-Mode sono quindi solo quelli geometrici: dimensione lineari e areali della sezione retta del ventricolo sinistro, dimensione del setto intraventricolare, spessore di parete dei ventricoli destro e sinistro[39].

Rappresentazione schematica dell'ecocardiografia M-mode del cuore, dall'apice (1) alla base (4) del cuore.



RV = cavità del ventricolo destro; LV= cavità ventricolare sinistra; PPM = muscolo papillare posteriore; PLV = parete posteriore del ventricolo sinistro; AVM = lembo anteriore della valvola mitrale; PMV= lembo posteriore della valvola mitrale; Ao = aorta; LA = cavità dell'atrio sinistro.



Esempio di analisi ecocardiografica m-mode

In base a questi valori viene calcolato l'accorciamento percentuale del diametro:

$$\%D = [(DD-DS)/DD] \times 100 \%$$

Questa grandezza è risultata essere il parametro fondamentale per la caratterizzazione della funzione ventricolare nell'ecocardiogramma M-Mode.

b Ecocardiografia bidimensionale (immagini 4camere, 2camere, aplanx)

L'ecocardiografia bidimensionale permette di scomporre il cuore in un numero illimitato di sezioni.

La singola linea di scansione è affiancata a molte altre così da formare un “pennello” o un “ventaglio” che fornirà, quindi, immagini bidimensionali di sezioni di un organo o di un tessuto

Le sezioni standard si trovano in posizione ortogonale l'una rispetto all'altra.

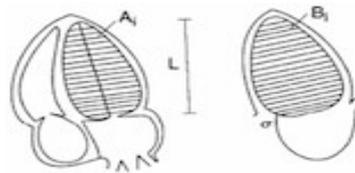
Sull'asse lungo vengono rilevati, in posizione parasternale e apicale, il ventricolo sinistro con tratto di afflusso e di efflusso e la cuspidi della valvola mitrale e aortica.

Per valutare la funzionalità delle valvole mitrale e tricuspide viene inoltre impiegata la sezione apicale a quattro camere.

Poiché l'ecocardiografia bidimensionale permette di rappresentare il

profilo completo del ventricolo sinistro in piani di sezione multipli è possibile calcolare anche i volumi telediastolico e telesistolico, utilizzando gli algoritmi corrispondenti.

L'algoritmo con il quale è stato possibile ottenere la massima precisione è il modello della sommazione dei singoli segmenti, basato sulla regola di Simpson. Il volume del ventricolo sinistro viene ottenuto sommando il volume di una serie di sezioni cilindriche sovrapposte; naturalmente quanto più numerosi sono i dischi in cui viene scomposto il ventricolo tanto più accurata sarà la stima del volume.



Nel nostro progetto, che considera pazienti con carcinoma mammario e di conseguenza vede escluse malformazioni ventricolari, il modello della sommazione dei segmenti è considerato un valore attendibile nel contesto di una diagnosi ecografica.

Dalla differenza del volume telediastolico (EDV) e telesistolico (ESV) viene calcolata la gittata cardiaca e la frazione di eiezione :

$$\%EF = [(EDV - ESV) / EDV] \times 100 \%$$

c Strain Rate Analysis (Speckle Tracking)

L' ϵ è la deformazione di un oggetto rispetto alla sua dimensione originaria ed è espresso come percentuale.

Per ogni oggetto unidimensionale, con una sola possibile deformazione (per esempio allungamento), la deformazione fisica di ϵ è la variazione di lunghezza dell'oggetto rispetto alla sua lunghezza originaria:

$$\epsilon = (L - L_0) / L_0$$

dove L è la lunghezza dell'oggetto dopo la deformazione e L_0 la sua lunghezza originaria.

Lo SR è la velocità con cui si verifica la deformazione miocardica, ed è espresso in l/s.

$$SR = (L - L_0 / L_0) / T$$

La curva di ϵ regionale rappresenta la deformazione miocardica durante l'intero ciclo cardiaco.

Questa grandezza, espressa in percentuale, prende il nome di Strain.

Dallo SR regionale, calcolando l'integrale, si ottiene lo Strain regionale.

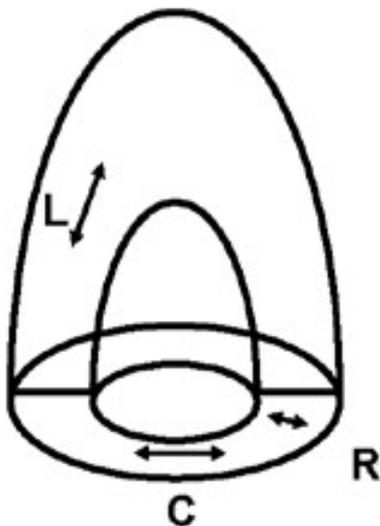
La contrazione del cuore avviene lungo tre piani:

- 1) longitudinale (accorciamento-allungamento del ventricolo per l'avvicinarsi del piano atrio-ventricolare all'apice cardiaco durante la sistole ed il suo allontanamento durante la diastole);
- 2) radiale (ispessimento o assottigliamento delle pareti ventricolari);

3) circonferenziale (movimento di twisting-untwisting che avviene durante la fase di contrazione isovolumetrica e di rilasciamento isovolumetrico)[40];

La metodologia oggi disponibile rende possibile studiare lo SR lungo tutti e tre i suddetti piani.

Il principio fondamentale dell'analisi di speckle-tracking si basa sull'assunzione che ogni segmento miocardico è caratterizzato da un peculiare ed unico pattern di grigi all'immagine bidimensionale ("speckle pattern"). Una volta identificato tale pattern il software è in grado di seguire il segmento miocardico lungo tutto il ciclo cardiaco fornendo informazioni circa le velocità e le deformazioni attive del segmento.



$$S = \frac{\Delta L}{L_0} = \frac{L - L_0}{L_0}$$

$$SR = \frac{S}{\Delta t} = \frac{\Delta L / L_0}{\Delta t} = \frac{\Delta L / \Delta t}{L_0} = \frac{\Delta V}{L_0}$$

L: longitudinale; R: radiale; C: circonferenziale. S: strain; ΔL: variazione assoluta di lunghezza; L₀: lunghezzabasale. SR: strain rate; Δt: intervallo temporale; ΔV: gradiente di velocità nel segmento studiato.

d Vantaggi Speckle Tracking

La valutazione di nuove strategie terapeutiche, farmacologiche e non che possono influenzare la funzione ventricolare, potrebbero beneficiare di una tecnica di imaging come lo SR/ε che è non invasiva, è economica ed altamente sensibile.

Gli indici ecocardiografici convenzionali, utilizzati per monitorare variazioni funzionali (frazione di accorciamento e frazione di eiezione) e morfologiche del ventricolo sinistro, hanno scarsa sensibilità, cosicché, ad oggi, per individuare variazione della funzione ventricolare o nella massa ventricolare sinistra, sono necessari lunghi periodi di follow-up, con variazioni spesso misurabili solo a livello di gruppo.

Ciò comporta l'assunzione da parte del paziente, per lunghi periodi di tempo, di farmaci che, quando non siano dannosi, risultano inefficaci nel ridurre il danno d'organo e nel migliorare la funzione miocardica.

Lo SR/ε imaging, al contrario, è dotato di una maggiore sensibilità, come dimostrato da studi sperimentali, rispetto agli indici ecocardiografici tradizionali[41].

5 RISULTATI DELL'INDAGINE

5.1 Confronto tra sensibilità di FE e Ds

a POPOLAZIONE

La popolazione conta un numero di 22 pazienti, tutti sottoposti a cure chemioterapiche e aventi un numero di visite maggiore o uguale a 5.

Il periodo di monitoraggio di ogni paziente non è standardizzato, ma risulta essere maggiore o uguale a 8 mesi.

Il mio interesse si concentra solo sui casi in cui FE diminuisce almeno di 1% rispetto al valore iniziale. Perciò il numero dei pazienti che considero si riduce a 9 casi, nei quali studio l'andamento del diametro sistolico.

I dati relativi alla frazione d'eiezione e al diametro sistolico sono stati raccolti con due cifre significative.

b METODO

Come prima cosa ho inserito tutti i dati relativi ai pazienti su un foglio Excel, col quale ho graficato l'andamento della FE (espresso in percentuale) e del diametro sistolico(espresso in mm) rispetto al tempo, utilizzando un diagramma a dispersione.

Successivamente ho linearizzato, attraverso due linee di tendenza, l'andamento dei due parametri.

Ricavati i coefficienti angolari di tali rette e moltiplicati per cento, mi sono trovato quanto i due parametri considerati siano cambiati nell'arco della

terapia.

La pendenza delle linee viene arrotondata considerando due cifre significative, introducendo così un errore dello 0,1%.

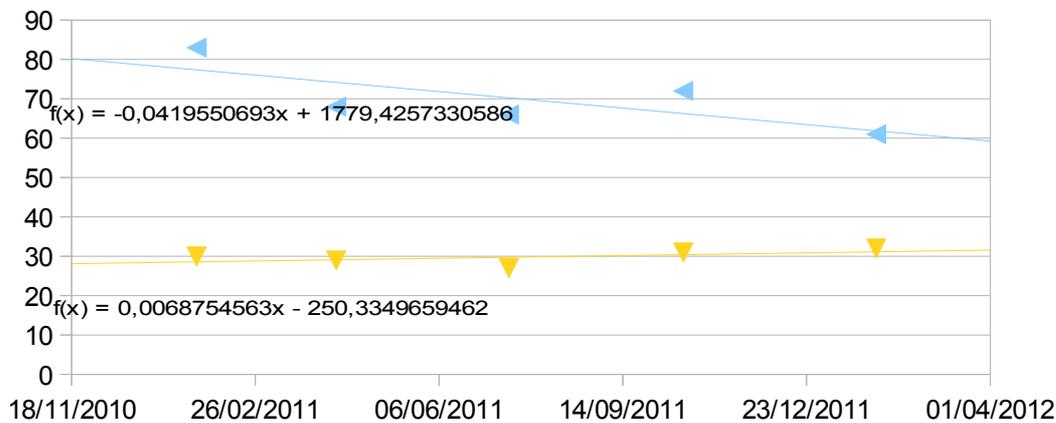


Figura 1: Ad esempio in questo caso la Fe diminuisce di 4,2 % (linea azzurra) e il Diametro sistolico aumenta di 0,7 % (linea gialla).

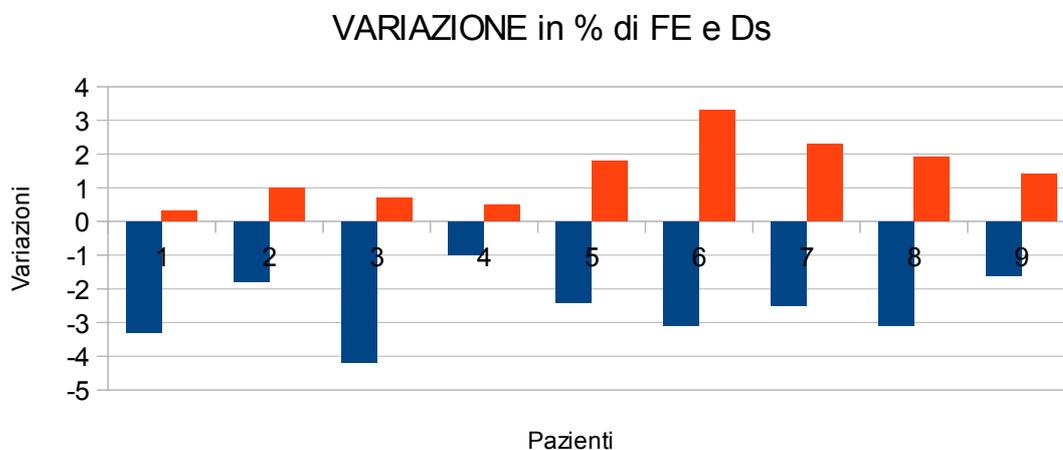


Figura 2: In questo grafico sono rappresentate le variazioni delle FE e del diametro sistolico nei 9 pazienti sui quali è stata svolta l'indagine. In blu vengono rappresentate le variazioni in percentuale della FE, mentre in rosso le variazioni in percentuale del diametro sistolico. Dal grafico è immediato intendere che quando la FE cala, il diametro sistolico aumenta.

c CONCLUSIONI

A questo punto ho raccolto tutti i risultati in una tabella e sono giunto a tali conclusioni: in tutti i casi in cui la FE diminuisce di almeno un punto percentuale avremo che il diametro sistolico aumenta.

Questo dato mostra come la diminuzione della funzionalità cardiaca è correlata ad un aumento del diametro sistolico e conseguentemente anche del volume sistolico.

Infatti, da come si può verificare dalla formula:

$$FE = [(VD - VS) / VD] \times 100 \%$$

dove VD stà per volume diastolico e VS per volume sistolico, è evidente che un incremento di VS comporta una diminuzione della FE.

Inoltre nel 88 % dei casi in cui la FE è diminuita di almeno 1%, la variazione di FE risulta maggiore rispetto a quella del diametro sistolico, confermando la maggiore predittività del primo parametro rispetto al secondo.

Infine, per valutare quanto un parametro risulti essere più predittivo rispetto ad un altro, ho calcolato le differenze, in valore assoluto, delle variazioni dei due parametri.

Il risultato mostra che in media la FE varia più velocemente rispetto al diametro sistolico di un punto percentuale.

Da questo ultimo dato possiamo notare che la sensibilità della FE non risulta essere tanto superiore a quella del diametro sistolico.

Sappiamo che la FE, come visto in precedenza, viene calcolata con tecniche ecocardiografiche 2D o 3D, mentre il diametro sistolico mediante una semplice diagnosi m-mode.

Confrontando queste due tecniche differenti posso affermare come le prime non siano tanto superiori nel predire cardiotossicità rispetto una semplice diagnosi m-mode.

Allo stesso tempo si è spronati a cercare nuovi parametri più predittivi per individuare il prima possibile l'insorgere di cardiotossicità.

5.2 Confronto tra sensibilità FE e Strain dal 4D

a POPOLAZIONE e METODO

La popolazione considerata è composta da solo una paziente afflitta da tumore mammario della quale sono stati registrati 4 monitoraggi.

I dati riportati sono stati raccolti nell'arco di 3 mesi durante la cura chemioterapica e sono rispettivamente:

- la frazione d'eiezione (calcolata dall'analisi 4D del software fornito dalla GE)
- lo Strain longitudinale
- lo Strain circonferenziale
- lo Strain radiale

Tutti i valori dello Strain sono calcolati automaticamente dal software che acquisisce direttamente in 4D tutto il muscolo cardiaco.

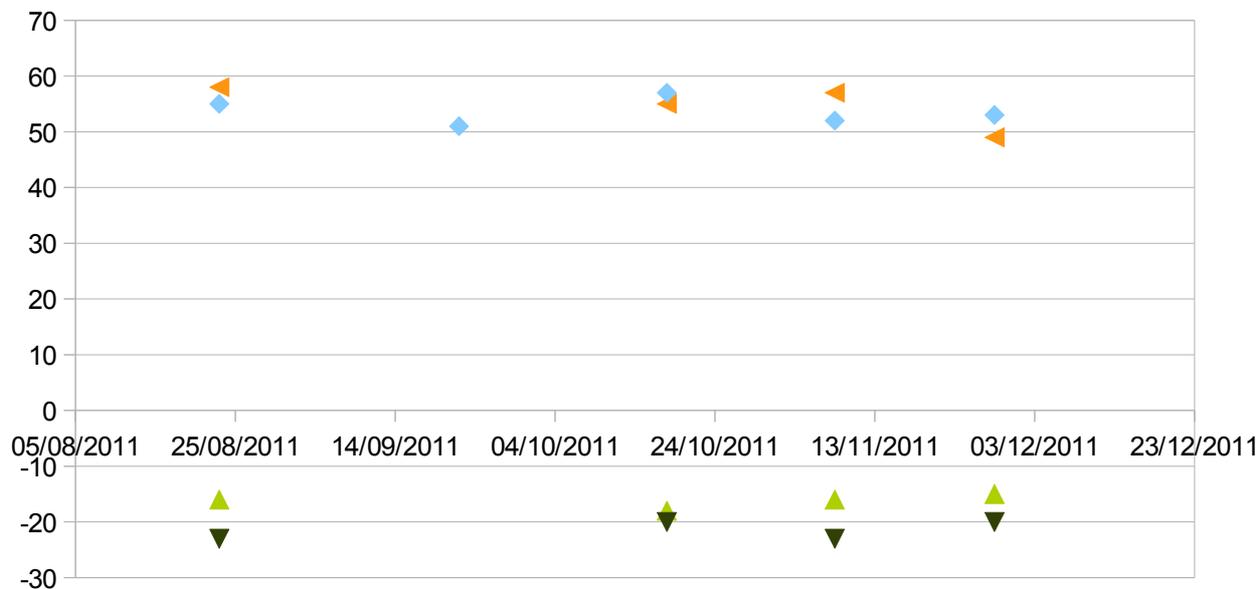


Figura 3: In questo grafico vengono riportati i dati raccolti appartenenti allo stesso paziente. In azzurro abbiamo rappresentato la FE, in arancione lo Strain radiale, in verde chiaro lo Strain circonferenziale e in verde scuro lo Strain longitudinale.

Il metodo con cui ho graficato e calcolato la variazione dei vari parametri è uguale a quello visto in precedenza.

b CONCLUSIONI

Le conclusioni a cui possiamo giungere sono molto limitate visto il numero estremamente ridotto di popolazione considerato.

Tuttavia possiamo dire che in questo caso, in cui la frazione di eiezione subisce una diminuzione di 1,20% in soli 3 mesi, lo strain radiale subisce una diminuzione del 7%.

Sicuramente valutare quanto gli strain siano predittivi sotto il punto di vista della cardi tossicità è un aspetto da approfondire ed una volta che si avrà un numero sufficiente di dati si potrà indagare e proseguire con la ricerca.

Sta negli studi futuri indagare se effettivamente può risultare un buon parametro per la predittività.

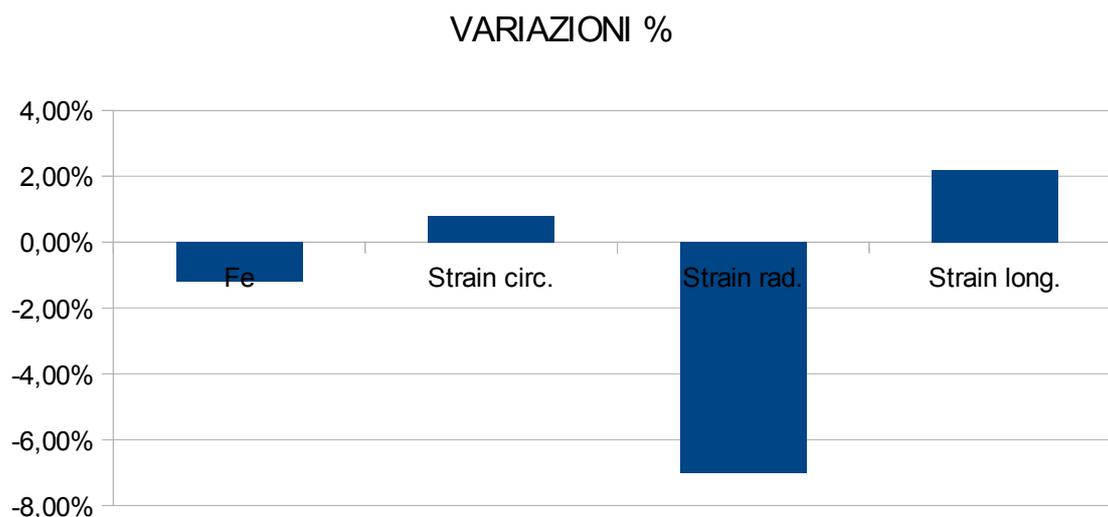


Figura 4: In questo grafico vengono mostrate le variazioni percentuali dei vari parametri raccolti su di uno stesso paziente durante la cura chemioterapica

6 BIBLIOGRAFIA

- [1] <http://www.cardioncology.com/home>
- [2] <http://www.treccani.it/enciclopedia/cardiotoxicita>
- [3] <http://www.emopatie.it/?p=7404#more-7404><http://www.sigg.it/public/doc/GIORNALEART/1428.pdf>
- [4]<http://www.sicoa.net/cardiology/Rivista26/rassegnesilingardi.pdf> CARDIOLOGY SCIENC
- [5] <http://www.sigg.it/public/doc/GIORNALEART/1428.pdf>
- [5'] Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. Cancer 2002;95:1592-600.
- [6]http://www.sifoweb.it/pubblicazioni/pdf/gifac_1_2009/contributi_2.pdf
- [7]<http://www.aimac.it/page.php?idtree=mKub>
- [8]<http://www.antologiamedica.it/2011/02/19/cardiotoxicita-da-trastuzumab-%E2%80%93-terapia-e-reversibilita/>
- [9]http://www.giornaledicardiologia.it/allegati/00701_2006_09/fulltext/09-06_03%20604-611.pdf
- [10]<http://www.cardiofasano.it/pagine/PROTOCOLLO%20CARDIOONCOLOGIA.pdf>
- [11] “Fisiologia” Robert M. Berne, pag.292
- [12] “Fisiologia-un approccio integrato” Silverthorn, p.511
- [13]”Fisiologia” Stanfield, p.366
- [14]”Fisiologia” Stanfield, p.367
- [15] “Fisiologia-un approccio integrato” Silverthorn, p.514
- [16]”Fisiologia” Stanfield, p.368
- [17]”Fisiologia” Stanfield, p.379
- [18]“Fisiologia-un approccio integrato” Silverthorn, p.532
- [19]”**Ecocardiografia per l'intensivista** Di Armando Sarti p.11
- [20] <http://www.federica.unina.it/medicina-veterinaria/radiologia-veterinaria-e-medicina-nucleare/ultrasuoni-ecografia-principi-fisici-formazione-immagini/5/>
- [21]”Ecografia: principi fisici e sviluppi tecnologici” C. Lamberti, M. Garagnani p.20
- [22]”Ecografia: principi fisici e sviluppi tecnologici” C. Lamberti, M. Garagnani p.25
- [23]”Ecografia: principi fisici e sviluppi tecnologici” C. Lamberti, M. Garagnani p.26
- [28]”Ecografia: principi fisici e sviluppi tecnologici” C. Lamberti, M. Garagnani p.28
- [30] <http://it.wikipedia.org/wiki/Ecografia>
- [29]”Ecografia: principi fisici e sviluppi tecnologici” C. Lamberti, M. Garagnani p.35
- [31]<http://it.wikipedia.org/wiki/Ultrasuoni>
- [32]”**Ecografia**” Di G. Gavelli, Antonino Lentini p.11
- [33]”**Ecografia**” Di G. Gavelli, Antonino Lentini p.12

- [34]”Ecografia: principi fisici e sviluppi tecnologici” C. Lamberti, M. Garagnani p.110
- [35]”Ecografia: principi fisici e sviluppi tecnologici” C. Lamberti, M. Garagnani p.114
- [36]”Ecografia: principi fisici e sviluppi tecnologici” C. Lamberti, M. Garagnani p.118
- [37]”Ecografia: principi fisici e sviluppi tecnologici” C. Lamberti, M. Garagnani p.80
- [38]”**Fondamenti Di Ingegneria Clinica: Volume 2: Ecotomografia**”Di Francesco Paolo Branca, p.463
- [39]”**Fondamenti Di Ingegneria Clinica: Volume 2: Ecotomografia**”Di Francesco Paolo Branca, p.468-469
- [40]”**Nuove tecniche ecocardiografiche: dalla metodologia alla clinica**”Di Raffaele Calabrò p.86
- [41]”**Nuove tecniche ecocardiografiche: dalla metodologia alla clinica**”Di Raffaele Calabrò p.103
- [42]”**Trattato di ecocardiografia clinica**” di G. Luigi Nicolosi p.2493