

**ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI
BOLOGNA**

SEDE DI CESENA

**SECONDA FACOLTA' DI INGEGNERIA CON SEDE A CESENA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

TESI DI LAUREA

in
BIOIMMAGINI LM

**VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA DI
RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA MEDIANTE STUDIO
DELLA TRAIETTORIA DELL'ELETTROCATETERE IN
SENO CORONARICO**

CANDIDATO:
Alessandro Francesco Enrico Urgo

RELATORE:
Chiar.mo Prof. Ing. Stefano Severi

CORRELATORI:
Chiar.ma Prof.ssa Ing. Cristiana Corsi
Dott. Ing. Dario Turco

Anno Accademico 2011/2012
Sessione III

“You can do it.”

INDICE

Introduzione

Capitolo 1: La terapia di resincronizzazione cardiaca

1.1 – Introduzione	9
1.2 – Scompenso cardiaco ed asincronismo ventricolare	10
1.3 – Trattamento terapeutico nello scompenso cardiaco	16
1.4 – Terapia CRT	18
1.5 – Effetti della CRT	20
1.6 – Selezione dei candidati per CRT	22
1.7 – Dispositivo per la resincronizzazione cardiaca	25
1.8 – Sito di stimolazione del dispositivo.....	33
1.9 – Conclusioni	34

Capitolo 2: Il tracking del catetere in seno coronarico

2.1 – Introduzione	35
2.2 – Descrizione dello studio	36
2.3 – Protocollo per l’acquisizione delle immagini radiologiche.....	37
2.4 – Optical Flow e Region Based Matching.....	43
2.5 – Algoritmo di tracking	47
2.6 – RSA Stereofotogrammetria	55
2.7 – Ricostruzione della traiettoria 3D.....	58
2.8 – Conclusioni	59

Capitolo 3: Ottimizzazione e valutazione della procedura di tracking

3.1 – Introduzione	61
3.2 – Interazione con l’utente	62

3.3 – Ottimizzazione dell’algoritmo di tracking.....	63
3.4 – Ottimizzazione della maschera.....	66
3.5 – Esportazione su foglio di calcolo elettronico	69
3.6 – Calcolo dei parametri caratterizzanti la traiettoria	70
3.7 – Ottimizzazione del calcolo dei parametri	78
3.8 – Conclusioni	80

Capitolo 4: Risultati

4.1 – Introduzione	81
4.2 – Casistica dei pazienti selezionati	82
4.3 – Valutazione della risposta alla CRT	84
4.4 – Risultati della prima valutazione	86
4.5 – Risultati della seconda valutazione	90
4.6 – Conclusioni.....	96

Conclusioni	98
--------------------------	-----------

Bibliografia	101
---------------------------	------------

Ringraziamenti	103
-----------------------------	------------

INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca costituisce la causa principale di mortalità, morbilità e ospedalizzazioni nei pazienti di età ≥ 60 anni e, in termini di costi, rappresenta l'1-2% della spesa sanitaria. Malgrado siano stati compiuti significativi progressi nel campo della terapia medica riguardante l'insufficienza cardiaca, i tassi di morbilità e di mortalità sono rimasti alti.

Il 20% circa dei pazienti con insufficienza cardiaca grave ha un'aumentata durata del QRS (risultante ≥ 120 msec), suggestiva di un disturbo della conduzione intra- e/o interventricolare. Molti di questi pazienti presentano asincronia di contrazione tra il ventricolo destro ed il ventricolo sinistro e/o tra le diverse pareti del ventricolo sinistro.

La terapia di resincronizzazione cardiaca, detta *CRT* è stata introdotta dal 1995 in poi con il l'obiettivo di intervenire su questa grave sindrome clinica diffusa. Infatti, essa consente di applicare una stimolazione sincrona ad entrambi i ventricoli con notevole recupero di contrattilità e miglioramento della performance cardiaca. I benefici ottenuti sono simili sia nei pazienti con insufficienza cardiaca su base ischemica, sia in quelli con insufficienza cardiaca su base non ischemica.

L'obiettivo della *CRT* consiste nella correzione della asincronia cardiaca come causa di disfunzione meccanica atriale e ventricolare. Numerose evidenze infatti riportano come l'asincronia atrioventricolare, interventricolare ed intraventricolare sinistra peggiori la funzione sistolica e diastolica dei ventricoli, comprometta l'emodinamica aumentando le pressioni intra-cavitarie ed influisca negativamente anche sulla prognosi a lungo termine. Pertanto, la correzione di questa asincronia cardiaca, effettuata mediante impianto di un pacemaker atrio-biventricolare o di un defibrillatore ICD, è un obiettivo fondamentale da raggiungere nei pazienti con scompenso cardiaco nei quali la disfunzione meccanica, dovuta alla asincronia, si somma a quella dovuta alla compromissione contrattile del miocardio.

I grandi benefici dell'impianto di un dispositivo per terapia *CRT* ed il continuo sviluppo tecnologico di questo, hanno consentito ad una sua rapida diffusione ed un uso terapeutico sempre più usuale. Secondo l'esperienza ed i numerosi studi clinici, si evidenzia una presente ma ridotta frequenza di complicanze all'impianto di un dispositivo. Tra queste complicanze, le più frequenti risultano essere l'ematoma della tasca e la dislocazione o migrazione

dell'elettrodo ventricolare sinistro in un sito diverso da quello di impianto (1%-10%), anche dopo poco tempo dall'intervento.

Nonostante ciò, a sostegno dell'importanza di correggere la asincronia cardiaca, si osserva come la *CRT* migliori la performance cardiaca, riduca il rigurgito mitralico, le pressioni di riempimento ventricolare, determini un rimodellamento inverso del ventricolo sinistro ed una riduzione acuta della asincronia ventricolare sinistra $\geq 20\%$.

In questo senso, studi clinici randomizzati hanno dimostrato che la terapia di resincronizzazione cardiaca si associa ad un miglioramento dei sintomi di scompenso, riduzione delle ospedalizzazioni e riduzione della mortalità. In base alle attuali linee guida internazionali, sia americane che europee, la terapia *CRT* è raccomandata nei pazienti con scompenso cardiaco severo (classe *NYHA III-IV*) nonostante terapia medica ottimale, durata del QRS > 120 ms, e frazione d'eiezione del ventricolo sinistro $\leq 35\%$. Tuttavia, con i criteri di selezione attuali, circa un terzo dei pazienti sottoposti ad impianto di un dispositivo per resincronizzazione cardiaca presenta un'inadeguata e negativa risposta clinico-strumentale a tale trattamento terapeutico. Le ragioni di questi fallimenti risultano ancora poco chiare, ma sono solitamente relazionate a vari fattori, di tipo elettrico e meccanico, legati alla stimolazione biventricolare del dispositivo impiantato. Nello specifico, si tratta di una stimolazione non ottimale o non continua dovuta ad una posizione inadeguata ed instabile dell'elettrocattetero impiantato nel ramo seno coronarico, la quale induce ad una sottostimolazione del miocardio e, quindi, ad un'inferiore contrattilità meccanica dello stesso.

Pertanto, il riconoscimento preventivo della risposta negativa all'impianto terapeutico del dispositivo risulta di cruciale importanza al fine di poter migliorare, sul momento e non all'avanzare di mesi, il posizionamento del sito di pacing del dispositivo per la terapia di resincronizzazione cardiaca.

L'obiettivo di questo elaborato è, perciò, quello di andare a valutare nel tempo lo spostamento dell'elettrocattetero impiantato in seno coronario rispetto alla sua posizione basale. In questo modo si è in grado di poter predire e riconoscere, preventivamente, la risposta del paziente all'impianto del dispositivo. È stato dunque implementato un metodo che permette di ricostruire in 3D e valutare quantitativamente i movimenti anatomici della punta dell'elettrocattetero impiantato in seno coronarico, al fine di rappresentarne e determinarne le sue modifiche nel tempo.

Lo studio si baserà sull'elaborazione delle immagini fluoroscopiche, per mezzo del quale effettuerà la ricostruzione della traiettoria 3D della punta dell'elettrocattetero durante il trascorrere dei cicli cardiaci, ovvero eseguirà un cosiddetto *tracking* automatico della punta. Questo tracking verrà, pertanto, svolto prima, subito dopo l'impianto del dispositivo di stimolazione biventricolare, e ad un follow-up di 6 mesi, affinché si possano ricavare informazioni predittive sulla risposta del paziente alla terapia CRT.

Inizialmente, sono stati selezionati ed, in seguito, valutati tutti i pazienti sottoposti ad impianto BiV, ICD o pacemaker per terapia CRT, tenuti in cura nell'Ospedale "S.Maria delle Croci" di Ravenna, tramite l'acquisizione di 3 filmati di 3 proiezioni diverse ed alle 3 finestre temporali appena descritte, ottenute per mezzo di fluoroscopia.

È stato così realizzato l'algoritmo di tracking che inseguirà, per tutta la durata dell'acquisizione del filmato RX, gli spostamenti ed i movimenti della punta dell'elettrocattetero impiantata in ventricolo sinistro, sfruttando le tecniche imaging di *optical flow*.

Una volta che si saranno estratte le coordinate ottenute dal tracking, si potrà valutare la dislocazione dell'elettrocattetero e, quindi, la ricostruzione della sua traiettoria 3D, mediante un sistema di stereofotogrammetria, il quale consente di risalire alla posizione di un oggetto avendo a disposizione le sue proiezioni bidimensionali.

Nel corso dell'elaborato, valuterò poi la valenza e la funzionalità dell'algoritmo implementato in modo tale da ottimizzarlo nel modo più opportuno, apportandoci puntuali ed efficienti migliorie.

Dopo di ciò, analizzerò i pazienti selezionati, si risalirà alla posizione dell'elettrocattetero all'impianto e ad follow-up di 6 mesi. In questo modo, si effettuerà un'analisi qualitativa estraendo e valutando i parametri caratterizzanti la curva della traiettoria 3D ricostruita.

I risultati ottenuti li analizzerò e confronterò con i medesimi risultati conseguiti dallo stesso algoritmo, ma prima dell'ottimizzazione effettuata.

La scelta dell'ambiente di sviluppo è ricaduta su *Matlab*[®], ed è dovuta sia alla grande intuitività e semplicità sintattica, che alla grande quantità di funzioni libreria che mette a disposizione per lo studio dell'elaborazione delle immagini.

CAPITOLO 1

LA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

1.1 – INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco è tra le prime cause di morte nei paesi industrializzati e costituisce una patologia di notevole rilevanza epidemiologica. Quasi sette milioni di europei soffrono attualmente di scompenso cardiaco, con un incremento di oltre 500.000 nuovi casi all'anno. In Italia i dati sono ugualmente preoccupanti. Secondo lo Studio Seosi (condotto dall'*ANMCO* – Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri), nel nostro paese circa mezzo milione di pazienti accusano uno scompenso cardiaco, con un'incidenza di 100/150.000 nuovi casi all'anno.

Al momento una definizione semplice dello scompenso cardiaco cronico è impossibile, non ci sono sintomi che ci permettano di identificare, in modo affidabile, pazienti con scompenso cardiaco. Le diagnosi di scompenso cardiaco contano su valutazioni cliniche basate su una storia, esami fisici ed appropriate indagini.

Il continuo interesse scientifico sui fattori clinici e strumentali capaci di caratterizzare il corso naturale dell'insufficienza cardiaca ed i tentativi di trovare soluzioni alternative al trapianto d'organo hanno, pertanto, condotto all'individuazione degli effetti negativi che i ritardi di conduzione hanno sulla meccanica cardiaca, orientando la ricerca su strumenti e modalità tecniche capaci di correggere tali anomalie.

Nonostante i progressi degli ultimi decenni, lo scompenso cardiaco rimane una malattia invalidante e progressiva, che compromette significativamente la qualità e l'aspettativa di vita dell'individuo.

Lo scompenso cardiaco (Heart Failure - *HF* - chiamato anche scompenso cardiaco congestizio o insufficienza cardiaca) è una condizione nella quale il cuore non è più in grado di assicurare all'organismo una quantità di sangue sufficiente alle sue necessità. La prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco (*HF*) è infausta a breve termine ed è correlata prevalentemente alla progressiva disfunzione ventricolare sinistra. L'individuazione degli effetti negativi, sulla meccanica cardiaca e, dei ritardi di conduzione presenti nel 50% circa dei pazienti con *HF*, ha orientato la ricerca su modalità tecniche capaci di correggere tali anomalie.

La terapia di resincronizzazione cardiaca (*Cardiac Resynchronization Therapy*, o più brevemente *CRT*) è un trattamento dello scompenso cardiaco che prevede l'utilizzo di un dispositivo impiantabile il quale invia impulsi elettrici di intensità minima alle camere cardiache per ripristinare il corretto sincronismo nella contrazione interventricolare (fra ventricolo destro e ventricolo sinistro) e, se necessario, in quella atrio-ventricolare (*AV*). La *CRT* prevede la stimolazione di entrambi i ventricoli o anche del solo ventricolo sinistro. Ciò determina un ripristino o quantomeno un miglioramento della sincronia di contrazione dei due ventricoli, ovvero, una maggiore quantità di sangue pompata nell'organismo. La *CRT* inoltre riduce le pressioni all'interno del cuore, cosa che, a sua volta, diminuisce la congestione polmonare e migliora i sintomi e i segni di scompenso cardiaco. La *CRT*, associata a un programma terapeutico completo, ha dimostrato di poter migliorare la qualità della vita, riducendo i sintomi dello scompenso cardiaco, aumentando la tolleranza allo sforzo e consentendo a molti pazienti di ricominciare a svolgere varie attività abituali.

La terapia *CRT* attuata mediante impianto di un pacemaker biventricolare viene utilizzata nel trattamento dello scompenso cardiaco refrattario con bassa frazione di eiezione e asincronismo ventricolare.

1.2 – SCOMPENSO CARDIACO ED ASINCRONISMO VENTRICOLARE

Nella sua forma più comune, lo scompenso cardiaco si verifica sempre quando il miocardio è danneggiato e sovraffaticato. Provoca un ingrandimento del ventricolo sinistro ed una riduzione della sua capacità contrattile. Si ha un deficit di pompa del ventricolo sinistro, situazione che nel tempo innesca una serie di meccanismi che contribuiscono alla progressione del danno cardiaco e dei sintomi. Vengono così a crearsi diverse alterazioni nella circolazione arteriosa e in quella venosa che aggravano ulteriormente lo stato del cuore,

danneggiandolo in modo irreversibile. Inizialmente la quantità di sangue pompata dal cuore al resto dell'organismo risulta ridotta, mentre quella che torna dall'organismo al cuore incontra una resistenza superiore al normale. Di conseguenza, l'aumento della pressione venosa provoca un'uscita del sangue dai vasi e causa edema ai polmoni o agli arti inferiori (tipica la formazione di edema declive, caratterizzato dall'ingrossamento delle caviglie). Generalmente non si manifesta in modo improvviso, ma tende a svilupparsi lentamente; così possono trascorrere anni prima che emergano sintomi chiari e si possa intervenire. L'insufficienza funzionale cronica del cuore può avere anche esito fatale.

Molto spesso lo scompenso cardiaco è il punto di arrivo che è comune a diverse patologie che possono essere molto diverse fra loro, sia eziologicamente sia clinicamente. Si ricordano in particolare:

- aterosclerosi (l'ispessimento delle pareti arteriose, in particolare delle coronarie, causa la diminuzione dell'afflusso di sangue al miocardio, danneggiandolo);
- cardiomiopatie (patologie generalmente associate ad ipertrofia e/o dilatazione ventricolare, le quali possono essere primitive o secondarie);
- ipertensione arteriosa (livelli elevati di pressione costringono il cuore a pompare più del normale per consentire una circolazione di sangue normale nell'organismo, con un graduale affaticamento del miocardio);
- infarto (la zona più sofferente dopo l'infarto è il ventricolo sinistro);
- patologie valvolari (diverse malattie possono causare un malfunzionamento delle valvole cardiache, con conseguente affaticamento del cuore, costretto a lavorare più del normale);
- patologie specifiche del miocardio (per varie ragioni, fra cui l'abuso di alcol o sostanze stupefacenti e infezioni virali o batteriche).

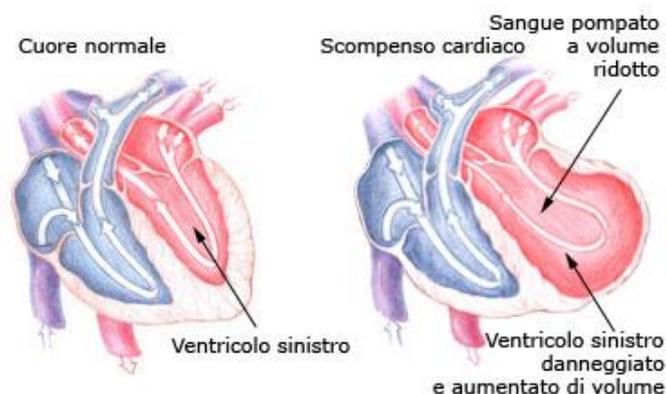


Fig. 1.1 – Anomalie cardiache dovute a scompenso cardiaco.

Vi sono poi diverse altre patologie che interessano secondariamente il cuore e predispongono alla comparsa di scompenso cardiaco; fra le più importanti si ricordano il diabete mellito (che, è bene ricordarlo, è la condizione metabolica più a rischio per la salute delle arterie), l'insufficienza renale e diverse patologie polmonari (che provocano una carenza nel rifornimento di ossigeno al cuore, costretto a un superlavoro).

Metà dei pazienti con uno scompenso cardiaco cronico avanzato presentano anche problemi di conduzione elettrica del cuore, situazione che può contribuire a peggiorare i sintomi.

La sintomatologia che caratterizza lo scompenso cardiaco è alquanto variegata e caratterizzata da un facile raggiungimento dello stato di stanchezza, ridotta tolleranza all'attività fisica, affanno nel corso di uno sforzo o a riposo (nelle forme più gravi) ma anche la ritenzione dei liquidi a livello degli arti inferiori e del fegato.

I sintomi con i quali tale condizione si manifesta con maggiore frequenza sono:

- dispnea (difficoltà nella respirazione); questo sintomo può fare la sua comparsa anche dopo sforzi di minima entità (in alcuni casi addirittura può comparire a riposo);
- facile affaticamento e sensazione di stanchezza (causata quest'ultima dal carente rifornimento di ossigeno ai muscoli e ai tessuti, con possibili danni a vari organi);
- capogiri;
- confusione mentale (perdite di memoria, disorientamento);

- edema (accumulo di liquido nell'addome, nei polmoni, nelle gambe, nei piedi; la causa è da ricercarsi nella ritenzione idrica, condizione di comune riscontro nello scompenso cardiaco);
- insufficienza respiratoria (causata da un eccesso di liquido nei polmoni, si presenta generalmente come un'asfissia da annegamento);
- tosse secca persistente, con respiro affannoso;
- inappetenza (per la ridotta efficienza dell'apparato digerente);
- aumento della frequenza cardiaca (il cuore aumenta i battiti per compensare la perdita della capacità di pompa muscolare, fino alla comparsa di palpitazioni);
- nicturia (necessità di urinare frequentemente durante le ore notturne).

La sintomatologia correlata alla capacità funzionale di un individuo risulta uno dei criteri utilizzati per la classificazione dello scompenso cardiaco nelle classi funzionali *NYHA* (New York Heart Association), le quali si distinguono in quattro classi funzionali (vedi Tab.1).

Circa il 30% dei pazienti con *HF* presenta una compromissione funzionale di grado moderato-severo (classe *NYHA III-IV*) e prognosi infausta a breve termine: la mortalità annuale è del 24.8% per i soggetti in classe *NYHA III* e del 36.7% per quelli in classe *NYHA IV*. In classe *NYHA II* la morte è prevalentemente di tipo improvviso (50-80%), legata ad aritmie fatali; in classe *NYHA IV* è correlata alla progressione della disfunzione ventricolare (70-95%), mentre in classe *NYHA III* risulta di tipo intermedio.

	CLASSIFICAZIONE NYHA (New York Heart Association)
Classe NYHA I	il paziente cardiopatico svolge le normali attività fisiche quotidiane senza affanno (condizione di normalità).
Classe NYHA II	il paziente cardiopatico sta bene a riposo ma nello svolgere le normali attività fisiche avverte un moderato affanno e limitazioni (stato patologico di moderata gravità)
Classe NYHA III	il paziente cardiopatico sta bene a riposo ma avverte un notevole affanno nello svolgere attività fisiche quotidiane (stato patologico di gravità medio-importante).
Classe NYHA IV	il paziente cardiopatico è affannato anche a riposo e qualunque attività fisica anche lieve gli risulta faticosa o impossibile (stato patologico di notevole gravità).

Tab. 1.1 – Classificazione NYHA che permette di avere un'idea della gravità della disfunzione contrattile.

Come scompenso cardiaco si ha l'asincronismo ventricolare, il quale è una conseguenza del progressivo e globale deterioramento del miocardio. In questi casi, si osserva una progressiva sostituzione delle aree di miocardio normale con fibrosi interstiziale responsabile, a sua volta, dell'eterogenea propagazione dell'attività elettrica, la quale genera, a vari gradi, asincronia dentro gli atri, tra l'atrio destro e il sinistro, tra gli atri e i ventricoli e tra i ventricoli.

Sulla base di valutazioni eco-Doppler effettuate, l'asincronia ventricolare viene convenzionalmente suddivisa in tre differenti sottotipi:

- *asincronismo atrioventricolare* deriva da una dissincronia tra la fine della sistole atriale e l'inizio della sistole ventricolare, talvolta accentuato da un disordine della conduzione atrioventricolare. La migliore prestazione ventricolare si ottiene quando la contrazione atriale precede il periodo di pre-eiezione ventricolare, così da aumentare adeguatamente il gradiente pressorio ventricolo-atriale e determinare la corretta e completa apposizione dei lembi mitralici. Può essere descritta come un accorciamento del tempo di riempimento ventricolare rispetto al ciclo completo e, occasionalmente, come un precoce riempimento ventricolare passivo sovrapposto al flusso prodotto dalla sistole atriale, oltre ad un allargamento del complesso QRS;
- *asincronismo interventricolare* deriva da una dissincronia tra il ventricolo destro ed il sinistro e si intende la non contemporanea contrazione dei due ventricoli, la quale è solitamente il risultato di un'attivazione ritardata del ventricolo sinistro. L'asincrona attivazione elettrica dei ventricoli, che avviene nei pazienti con blocco di branca sinistra, determina un ritardo nell'inizio della contrazione e del rilasciamento del ventricolo sinistro rispetto al ventricolo destro e genera un'asincronia interventricolare che coinvolge principalmente il setto interventricolare riducendo il suo contributo all'eiezione ventricolare sinistra;
- *asincronismo intraventricolare* deriva da una dissincronia con il ventricolo sinistro e consiste nell'eterogeneità della contrazione miocardica all'interno dello stesso ventricolo, dove è possibile osservare territori in fase di contrazione ed altri che contemporaneamente sono in fase di rilassamento. La contrazione coordinata del ventricolo sinistro dipende dalla normale attivazione ventricolare e quando una porzione del ventricolo sinistro viene prematuramente attivata, si generano regioni di precoce e ritardata contrazione che contribuiscono ad alterare la performance

globale del ventricolo sinistro, aumentando il volume telesistolico e lo stress di parete e ritardando il rilasciamento. L'asincronia intraventricolare sinistra, in quanto fattore predittivo indipendente di eventi cardiaci maggiori, assume notevole importanza nell'identificazione dei pazienti con alta probabilità di rispondere positivamente alla CRT.

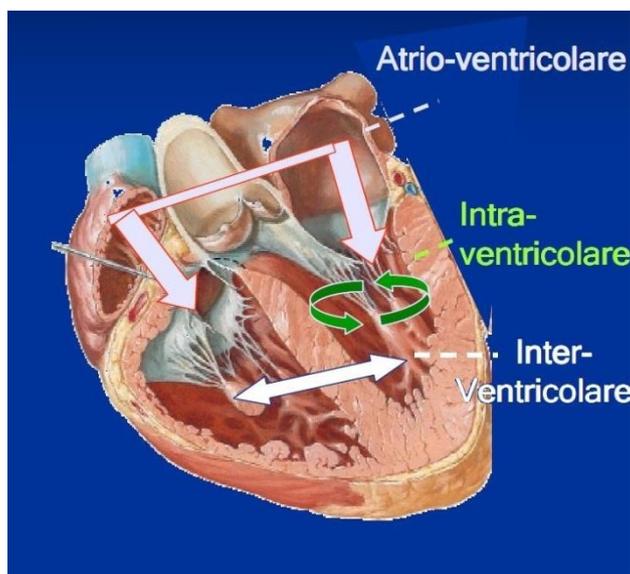


Fig. 1.2 – Rappresentazione dei 3 sottotipi di asincronismo ventricolare.

Valutando l'epidemiologia clinica dello scompenso cardiaco nell'anziano, studi recenti stimano che in Italia vi siano circa 3 milioni di cittadini affetti da questa patologia, sia in forma asintomatica che conclamata. Il DRG (Diagnosis Related Groups DRG 127- insufficienza cardiaca e shock cardiogenico) nel 2003 è stato il primo in assoluto per numerosità (190.340) tra le cause patologiche di ricovero ospedaliero (per acuti in regime ordinario).

Lo scompenso cardiaco costituisce circa l'1,9% del costo totale annuo dell'assistenza ospedaliera per il SSN e pertanto rappresenta la prima causa medica di consumo di risorse delle strutture ospedaliere. Il costo medio per singolo ricovero per insufficienza cardiaca, a livello nazionale, può essere stimato in € 3.236 nel 2003. Questo valore è mediamente superiore nei pazienti meno anziani (<65 anni: € 3.506) mentre è inferiore (€ 3.199) nei pazienti di 65 anni e oltre [1].

L'impatto di questa malattia sui servizi sanitari e sulla popolazione dei paesi occidentali sta diventando così dirompente da essere considerato ormai un vero e proprio problema

economico, come si rileva dai dati statistici raccolti negli ultimi anni e aggiornati al 2001. Per esempio solo in Italia nel 1997 sono stati ricoverati per scompenso cardiaco 139659 pazienti, secondo le statistiche dei registri ospedalieri, e per ciascuno di essi la media del periodo di ricovero si aggirava intorno ai 10,2 giorni. Tutta questa situazione ha comportato un costo, durante l'anno preso in considerazione, di circa 393.212.000 Euro per il Paese [2].

Tale situazione si è aggravata nel 1999, quando i ricoveri per scompenso in Italia sono arrivati a 175.420 in un anno e il periodo medio di degenza a 10,3 giorni [3]. L'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (*ANMCO*) ha creato, da marzo 1995, un database nazionale per lo scompenso cardiaco sfruttando le informazioni provenienti dalla rete italiana delle unità cardiologiche ospedaliere (*Italian Network on Congestive Heart Failure, IN-CHF*). Proprio grazie a questo lavoro si è potuto osservare non solo l'incidenza della patologia, ma anche quale, in Italia, sia la causa scatenante più comune e quale la percentuale di mortalità. Così considerando, per esempio solo il mese di Gennaio del 2000, si può rilevare che su 11.070 pazienti ricoverati in 150 unità cardiologiche diffuse in tutta la nazione solo il 33,5% era in un'età superiore ai 70 anni e l'eziologia più frequente risultava essere per il 39,8% una compromissione ischemica, per il 31,0% una cardiomiopatia dilatativa e in fine per il 12,9% l'ipertensione. Approssimativamente un quarto dei pazienti ha subito una riospedalizzazione durante il primo anno di follow-up di cui più della metà dei casi considerata urgente. Degli schedati il 29,8% appartenevano ad una classe *NYHA III-IV*. Purtroppo la sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco è scarsa e solo l'84,4% di questi rimane vivo dopo un anno. Si ricorda che la sopravvivenza ad un anno per la classe *NYHA I-II* è del 89,5% e che per quella *III-IV* è del 73,1%. Gli studi effettuati hanno quindi rilevato come si possano delineare correttamente l'evoluzione epidemiologica della patologia, la risposta dei clinici e le forze impiegate dal sistema sanitario, ma anche come solo una piccola parte dei casi di scompenso siano in effetti seguiti da cardiologi, situazione che non facilita il diffondersi di un'esperienza specifica tanto quanto servirebbe [2]

1.3 – TRATTAMENTO TERAPICO NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Il trattamento dello scompenso cardiaco varia sulla base della gravità della malattia. Si interviene con diversi tipi di farmaci, a seconda delle circostanze. I diuretici favoriscono l'eliminazione del sodio e dei liquidi in eccesso, ma sono controindicati nei casi di diabete,

gotta e livelli elevati di grassi nel sangue. I beta-bloccanti agiscono su recettori specifici diffusi in tutto l'organismo, e dunque anche nei vasi sanguigni, ma non possono essere presi da chi soffre d'asma, di insufficienza cardiaca, di depressione, di problemi gravi alla circolazione nelle gambe. Gli ACE-inibitori infine agiscono su un sistema di controllo della pressione situato nei reni e non hanno particolari controindicazioni, se non durante la gravidanza.

Nei primi anni '80, la terapia usata per contrastare la disfunzione ventricolare sinistra fu, appunto, inizialmente di tipo farmacologico. Nonostante la progressiva introduzione di farmaci con effetti modulatori di tipo neuroormonale in grado di migliorare l'evoluzione della malattia e di aumentare la sopravvivenza, come gli ACE-inibitori ed i beta-bloccanti, la maggior parte dei pazienti scompensati rimaneva fortemente sintomatica, con una prognosi deludente. A parte la possibilità della perdita di efficacia dopo alcuni anni di terapia, l'effetto dei farmaci dipende infatti anche dalla capacità di tollerarne l'assunzione e da un'aderenza alle prescrizioni nel lungo periodo. Questa metodica farmacologica fu perseguita per una ventina d'anni circa, successivamente fu integrata a nuove terapie elettriche come la CRT e all'impianto di device come defibrillatori e pacemaker (vedi Fig.3). Attualmente, a seconda dei casi, si può ricorrere a procedure invasive quali la chirurgia, l'angioplastica o l'impianto di un pacemaker o di un defibrillatore, come nel caso di terapia CRT. Nel futuro queste problematiche verranno trattate con l'ausilio della terapia genetica e mediante impianto/rigenerazione cellulare.

Heart Failure Therapy Timeline

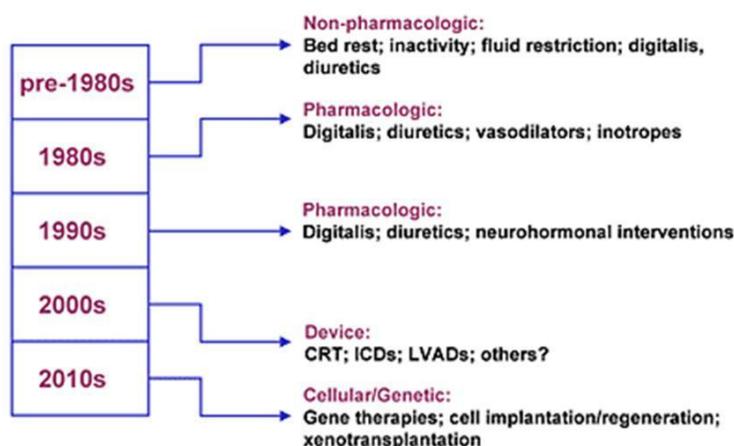


Fig. 1.3 – Rappresentazione della timeline della terapia dello scompenso cardiaco.

Il ruolo della terapia elettrica nel trattamento terapeutico nello scompenso cardiaco si è, quindi, andato a modificare progressivamente negli ultimi anni.

Inizialmente, la terapia elettrica ha trovato indicazione con l'impianto di pacemaker per correggere una frequenza cardiaca bassa non idonea e per ottimizzare l'intervallo atrioventricolare (AV), con l'obiettivo di incrementare la portata cardiaca.

Tuttavia, nell'insufficienza cardiaca, in assenza di chiare indicazioni, quali bradiaritmie documentate e sintomatiche, l'utilizzo profilattico del pacemaker è stato a lungo considerato sperimentale.

Nell'ambito delle terapie elettriche dello scompenso cardiaco, la CRT è attualmente una terapia di rilevante importanza ed uso.

1.4 – TERAPIA CRT

La terapia di resincronizzazione cardiaca CRT, introdotta dal 1995 in poi, consente di applicare una stimolazione elettrica sincrona ad entrambi i ventricoli, con un notevole recupero di contrattilità e miglioramento della performance cardiaca.

In presenza di asincronismo ventricolare, la terapia elettrica si propone, appunto, di migliorare le performance meccaniche del cuore mediante una resincronizzazione dell'attività ventricolare ottenuta con una diversa sequenza di attivazione. Vengono stimolati simultaneamente i ventricoli destro e sinistro per minimizzare il ritardo meccanico intraventricolare e sincronizzare l'apertura delle valvole polmonare ed aortica.

La terapia di resincronizzazione cardiaca, mediante stimolazione biventricolare, può essere guidata da un ritmo sinusale (modalità DDD) e consente di correggere l'asincronia meccanica atrioventricolare, interventricolare ed intraventricolare sinistra ed è attualmente approvata per il trattamento di pazienti con scompenso cardiaco refrattario di classe NYHA III-IV, con intervallo QRS ≥ 130 msec, diametro telediastolico ventricolare sinistro (LVEDD) ≥ 55 mm e frazione di eiezione $\leq 35\%$. Risulta essere tecnicamente fattibile, sicura ed affidabile infatti, solo in Italia, il numero di impianti è superiore a 3000 all'anno. L'efficacia di questa terapia elettrica nel migliorare i parametri emodinamici e gli indici di performance ventricolare sinistra (come la riduzione dell'entità del rigurgito mitralico, la riduzione dei volumi

ventricolari sinistri ed il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro) è stata dimostrata in diversi studi. Infatti, l'utilizzo della *CRT* nelle correnti linee guida per il trattamento di pazienti con scompenso cardiaco cronico, è suggerito dopo i risultati di differenti studi clinici includenti più di 4000 pazienti, in particolare è analizzato dallo studio *COMPANION CARE-HF* (Pacing Therapies for Congestive Heart Failure) [4] e *PROSPECT* (Predictors of response to cardiac resynchronization therapy) [5]. La ricerca promossa dalla Commissione europea *CRT Survey* che ha pubblicato i risultati sull'*European Journal of Heart Failure*, sostiene che la *CRT*, effettivamente, riduce i tassi di morte e il numero di re-ospedalizzazioni tra i pazienti con insufficienza cardiaca.

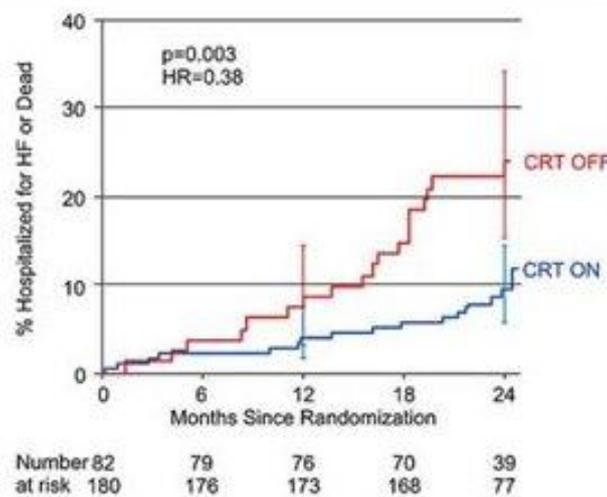


Fig. 1.4 – Ospedalizzazioni/morti dovute a scompenso cardiaco in pazienti con CRT OFF e CRT ON.

Uno studio clinico ci dimostra che i pazienti con classe II HF beneficiano abbastanza bene dalla terapia di CRT, tanto che si verifica una significativa differenza tra i 2 gruppi: i pazienti con CRT “OFF” (82 pazienti presi) sono stati ricoverati in ospedale o, nel peggiore dei casi, sono morti con frequenza maggiore rispetto ai pazienti i quali avevano CRT “ON” (180 pazienti presi) [6]. Infatti, dopo un anno di indagine, la maggior parte dei pazienti che avevano ricevuto un dispositivo CRT ha considerato i propri sintomi migliorati rispetto alle valutazioni relative al periodo del pre-impianto.

L'indagine congiunta dell'Heart Failure Association e dell'European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology (ESC) ha raccolto informazioni su più di 2000 pazienti in 141 centri in 13 Paesi europei.

Lo scopo era valutare l'effetto della *CRT* su 3 elementi:

- gravità dei sintomi cardiovascolari;
- ri-ospedalizzazione;
- sopravvivenza.

Il campione comprendeva soggetti con scompenso cardiaco, con fibrillazione atriale e precedentemente trattati con pacemaker o altri dispositivi. Analisi dei dati dell'indagine hanno mostrato che in un anno in media l' 81% ha registrato un miglioramento di auto-valutazione dei sintomi (con il 16% che non dava nessuna variazione e il 4% che registrava un peggioramento). L'indagine ha anche rilevato che quasi il 25% dei soggetti era morto o era stato nuovamente ricoverato entro i 12 mesi di follow-up. Questo risultato (il cui tasso è coerente con quello che si trova negli studi clinici) è direttamente associato alla gravità della diagnosi di insufficienza cardiaca, alla pre-esistenza di fibrillazione atriale (o altre malattie cardiache) e al tipo di dispositivo di resincronizzazione cardiaca impiantato.

1.5 - EFFETTI DELLA CRT

Una serie di studi, condotti su pazienti con scompenso cardiaco cronico e disfunzione ventricolare sinistra, ha documentato un miglioramento:

- della tolleranza allo sforzo e la capacità di svolgere altre attività fisiche,
- della qualità della vita,
- della classe funzionale *NYHA Classe III, IV*
- emodinamico acuto della stimolazione biventricolare, rappresentato da un incremento dell'indice cardiaco, del dP_{max}/dt , della frazione d'eiezione biventricolare,
- sulla riduzione della pressione capillare polmonare e delle resistenze vascolari [7].

In un follow-up a medio e lungo termine, la stimolazione biventricolare si è associata ad una riduzione dei diametri e volumi ventricolari, configurando un quadro di rimodellamento ventricolare. Questo si associa ad un incremento della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, e ad una riduzione dell'area di rigurgito mitralico [8]. Elemento cruciale è rappresentato dall'evidenza che il miglioramento della funzione sistolica indotto dalla terapia

di resincronizzazione cardiaca si verifica in associazione ad una riduzione del consumo miocardico di ossigeno, implicando un miglioramento dell'efficienza cardiaca. I benefici emodinamici e funzionali indotti dal pacing biventricolare si associano ad un miglioramento dei parametri clinici (qualità di vita, classe funzionale *NYHA*, distanza percorsa al test dei 6 minuti), con conseguente riduzione del numero di ospedalizzazioni ed una significativa riduzione della mortalità totale [9].

Nello specifico una riduzione della classe *NYHA* di appartenenza di almeno un livello, nell'arco di 6 mesi. Questo è uno dei motivi per cui lo scompenso cardiaco viene considerato un fattore predittivo, seppur secondario, di risposta positiva a *CRT*.

Pazienti affetti da scompenso cardiaco presentano una frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (*LVEF*) sotto il 35%. E' importante sottolineare come il valore medio di questa grandezza nelle svariate prove cliniche sia tra il 20 ed il 25% suggerendo come, la maggior parte dei pazienti inclusi in questi studi, avesse una disfunzione sistolica molta severa. Dopo trattamento con *CRT* in questi pazienti, si è evidenziato un miglioramento della disfunzione ventricolare, precisamente un aumento del 5% dell'indice *LVEF*, nell'arco di 6 mesi.

Questi pazienti che vengono sottoposti alla terapia *CRT* hanno la caratteristica di avere un ventricolo sinistro grande. Sono inclusi in questi trials, pazienti con un diametro telediastolico del ventricolo sinistro (*LVEDD*) maggiore di 55-60 mm. Generalmente il ventricolo sinistro è più dilatato del ventricolo destro, con una media di *LVEDD* di 73 ± 10 mm nel trial *MUSTIC* e di 68 mm nel trial *CARE-HF* [4].

Dopo trattamento con *CRT* in questi pazienti si è evidenziato una riduzione parziale del diametro telediastolico del ventricolo sinistro già a 3 mesi dal trattamento. In particolare si sono manifestati cambiamenti in massa, volume e forma del ventricolo; cambiamenti intracellulari ed extracellulari in strutture secondarie; depositi di collagene in strutture secondarie condotte a fibrosi miocardica; proliferazione di sarcomeri longitudinali e collaterali (paralleli).

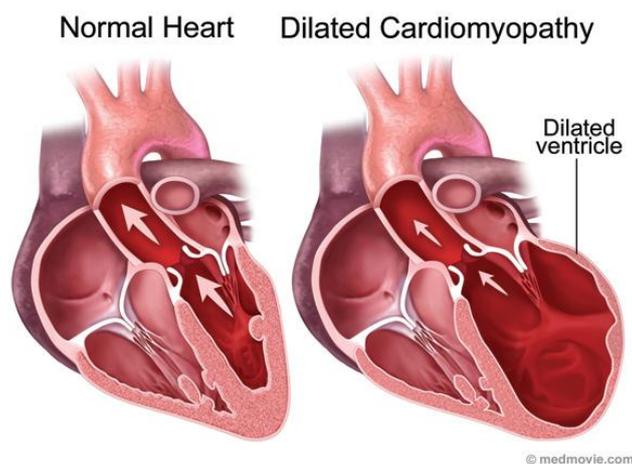


Fig. 1.5 – Caratteristica maggiore dimensione del ventricolo sinistro in pazienti sottoposti a CRT.

Contrariamente, nello studio InSync, è stato riscontrato che pazienti che avevano una cardiomiopatia dilatativa (*DCM*) di origine ischemica una volta comparati con quelli aventi una cardiomiopatia dilatativa di origine idiomatica non mostravano alcuna differenza in risposta alla CRT, presentando inoltre un tasso di sopravvivenza simile tra i pazienti.

1.6 - SELEZIONE DEI CANDIDATI PER CRT

Gli effetti dovuti alla terapia *CRT* determinano, così, delle linee guida per poter determinare quali pazienti possano sottoporsi alla terapia. Attualmente, queste linee guida consigliano l'applicazione della *CRT* a pazienti con scompenso cardiaco, selezionando in base a criteri di inclusione tratti da differenti trials clinici. Il medico può, quindi, utilizzare i seguenti criteri per determinare se il paziente è un potenziale candidato alla *CRT*:

- severità dello scompenso cardiaco, mediante la classe *NYHA III, IV* ;
- cardiomiopatia cardiomiopatia dilatativa (*DCM*), dove il gruppo French Bordeaux trovò che tra i pazienti “responders”, pochi avevano precedentemente avuto un infarto al miocardio (*MI*) e la percentuale di pazienti con cardiomiopatia di altra origine, rispetto a quella ischemica, era significativamente bassa. Questa è la reale motivazione per cui la *DCM* non può essere, almeno per ora, considerata un fattore predittivo di risposta positiva a *CRT*. [10] ;
- disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (*LVEF*), tutti i trials clinici sull'argomento includono pazienti con *LVEF* sotto il 35% e, dai risultati, non sono

emerse significative differenze sulla *LVEF* tra pazienti “responders” e “non responders”;

- rimodellamento del ventricolo sinistro, ovvero pazienti con un diametro telediastolico del ventricolo sinistro *LVEDD* > 55-60 mm;
- durata del complesso QRS di superficie, tratto in 12 tracciati di ECG. Le attuali linee guida usano come marker di dissincronia cardiaca un $QRS \geq 130$ msec, valore di soglia scelto secondo i criteri di inclusione dei trials *COMPANION* e *CARE-HF*, i quali richiedevano nei loro studi una larghezza di QRS superiore a 120 msec. In molti studi si è, però, visto che, ricorrendo alla *CRT* mediante pacing biventricolare, è possibile ridurre la durata del QRS dei pazienti trattati. Ciò si è osservato in studi che includevano per lo più pazienti con un largo QRS, con un valore medio tra i 170-190 msec, e che la percentuale di pazienti con QRS compreso tra 120 e 150 msec era molto bassa intorno , dell' 8%. In questi studi, nessuna differenza significativa fu osservata tra pazienti “responders” e “non responders” trattati con questa terapia. Ad oggi, il rateo di risposta positiva a *CRT* usando, come criterio di predizione il complesso QRS, resta stabile e al di sotto del 55-70%. Da quando si considera la durata del QRS come marker, seppur limitato, della dissincronia ventricolare sinistra, molte tecniche di imaging cardiaca sono state testate per quantificare - nel miglior modo - la dissincronia del LV e predire la risposta alla *CRT*;
- il ritmo atriale, attraverso il test di 6 minuti di cammino;
- desincronizzazione ventricolare, ovvero se le due camere inferiori del cuore non si contraggono contemporaneamente e non sono in grado di pompare il sangue efficacemente in tutto il corpo;
- inefficacia dei farmaci prescritti, i quali non sono in grado di trattare adeguatamente i sintomi e la qualità della vita del paziente continua ad essere mediocre;
- la presenza di rigurgito mitralico, valutato da molti ricercatori come un fattore predittivo di risposta positiva a *CRT*, in particolare si ha una decrescita della severità nell'arco di 6 mesi.

Interessante aspetto analizzato è che i pazienti in età avanzata costituiscono un gruppo numericamente rilevante della totalità dei pazienti con scompenso cardiaco ed è pertanto

importante stabilire se l'età ha un ruolo nel condizionare l'efficacia della *CRT*. L'analisi dei sottogruppi di pazienti di età maggiore e minore di 65 anni dello studio *COMPANION* e di quelli di età maggiore e minore di 66.4 anni dello studio *CARE-HF* ha mostrato che la *CRT* determina gli stessi benefici nei pazienti giovani ed anziani [11].

Inoltre, la *CRT* potrebbe essere estesa anche ad altri pazienti oltre a quelli aventi diritto nelle attuali linee guida.

Alcuni esempi sono:

- pazienti con fibrillazione atriale permanente:
tra i pazienti con *HF* da moderato a severo, il 20-30% mostra avere una fibrillazione atriale permanente. Tutti gli studi che hanno preso in considerazione soggetti in *FA*, hanno dimostrato un'efficacia della *CRT* quasi sovrapponibile a quella ottenuta in presenza di ritmo sinusale. Vista la limitata casistica è tuttavia necessario attendere i risultati degli studi in corso. I risultati del trial *MUSTIC* sulla *FA* mostrano che nei pazienti in cui la *CRT*, mediante stimolazione biventricolare, è stata usata più dell'85% delle volte ci sono stati miglioramenti significativi nei sintomi, nella tolleranza all'esercizio e nella qualità di vita rispetto a *CRT* mediante stimolazione del solo ventricolo destro;
- pazienti con scompenso cardiaco mite o disfunzione del ventricolo sinistro asintomatica:
i trials *MIRACLE ICD* e *CONTAK-CD* – che includono anche pazienti con *HF* miti (Classe *NYHA II*) - dimostrano che la *CRT* non migliora i sintomi o la qualità della vita, ma fornisce un effetto positivo sul rimodellamento inverso del ventricolo sinistro con una riduzione dei volumi in fine diastole e sistole nel ventricolo sinistro ed un aumento della *LVEF*. La dimensione dei benefici avuti dal rimodellamento inverso del ventricolo sinistro (nei pochi pazienti con *HF* severo) è simile a quella osservata nei pazienti con *HF* da moderato a severo (studi *CARE-HF*, *MIRACLE*). Attualmente lo studio *REVERSE*, dedicato in modo specifico ai pazienti con sintomi di *HF* mite o in assenza di sintomi, ha completato l'inclusione dei pazienti e i primi risultati sono attesi per il 2009.
- pazienti con “stretto” QRS:

studi ecocardiografici mostrano che il 20-40% dei pazienti con “stretto” QRS (ad es. con una durata inferiore a 120 msec sull’ECG di superficie) hanno una dissincronia intraventricolare sinistra e teoricamente potrebbero essere candidati per *CRT*. Sarebbe utile capire se una riduzione della durata del QRS possa essere considerata un fattore predittivo di risposta positiva alla *CRT*.

Il Dr. LeClercq, nel 1999, dimostrò che i miglioramenti della classe *NHYA* e dei picchi di VO_2 erano correlati alla riduzione della durata del QRS. Ciò fu dimostrato anche da altri studiosi [8]. Alcuni trials clinici prospettici mostrano che la *CRT* in pazienti di classe *NYHA III* o *IV* con *LVEF* < 35%, una larghezza del QRS inferiore a 120 msec e prove di una significativa dissincronia intraventricolare sinistra, migliora non solo la sincronia cardiaca, ma anche i sintomi, la qualità della vita e la tolleranza all’esercizio dei pazienti.

Altri studi invece non indicano alcuna correlazione tra miglioramenti funzionali e riduzione della durata del QRS.

Una volta selezionati i pazienti da sottoporre a terapia, il medico selezionerà il dispositivo per resincronizzazione cardiaca adatto al paziente, in base all’anamnesi medica di quest’ultimo e all’eventuale rischio di aritmie ventricolari.

Il pacemaker biventricolare fornisce la sola terapia di resincronizzazione cardiaca, mentre il defibrillatore biventricolare associa alla *CRT* associata alcune terapie per il trattamento di tachiaritmie ventricolari (*VT/VF*) e può proteggere il paziente dalla morte cardiaca improvvisa (*MCI*).

1.7 – DISPOSITIVO PER LA RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Se il proprio profilo clinico è in linea con i criteri di idoneità previsti, si potrebbe essere dei candidati all’impianto di un dispositivo per la terapia di *CRT*.

Un dispositivo *CRT* invia piccoli e impercettibili impulsi elettrici a entrambe le camere inferiori del cuore per aiutarle a battere in maniera più coordinata, ossia in sincronia, migliorando così la capacità del cuore di pompare sangue e ossigeno all’interno del sistema cardio-circolatorio.



Fig. 1.6 – Dispositivo Protecta™ CRT-D Devices con SmartShock Technology™ della Medtronic©.

Un dispositivo cardiaco per CRT risulta, fondamentalmente, costituito da tre elementi:

- generatore di impulsi;
- sistema elettrodo;
- elettrocatereteri.

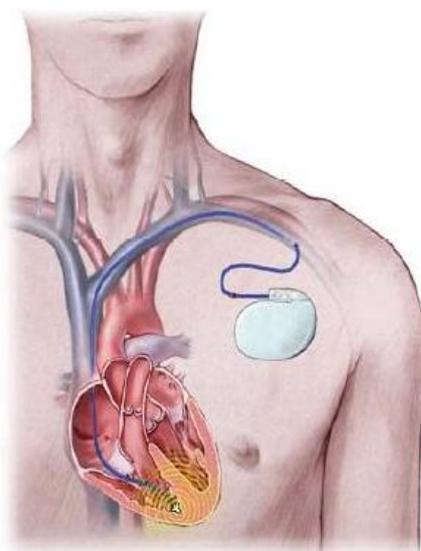


Fig. 1.7 – Rappresentazione di un dispositivo cardiaco per CRT impiantato.

I generatori hanno un involucro esterno in titanio e un peso che nel corso degli anni è passato dai 240 grammi dei primi modelli a meno di 80 grammi nei dispositivi più recenti. Al loro interno si riconoscono 4 sezioni fondamentali coordinate da un microprocessore:

- sezione di pacing per l'erogazione di impulsi di stimolazione convenzionale;

- sezione per l' erogazione degli shock ad alta energia;
- sezione di sensing per la rilevazione dei segnali endocavitari;
- sezione per la comunicazione telemetrica con l'esterno.

Il dispositivo cardiaco in sé è a tutti gli effetti un piccolo computer, alimentato a batteria, del tipo litio-ossido di argento e vanadio che garantiscono una durata di funzionamento variabile da tre a sei anni, in rapporto al modello ed al tipo di utilizzazione. È racchiuso in un piccolo involucro di titanio indicativamente delle dimensioni di un orologio da taschino e con un peso di 85 g circa. I dispositivi per la terapia di resincronizzazione cardiaca sono progettati per il trattamento dell'insufficienza cardiaca.

Un ulteriore componente è un programmatore, un computer esterno ubicato presso l'ambulatorio medico o la clinica, utilizzato per programmare il dispositivo cardiaco e ricavarne informazioni che saranno di supporto al medico durante la terapia.

Il dispositivo viene impiantato e collegato a tre elettrocateri (fili flessibili isolati), i quali, vengono inseriti ed impiantati nel cuore attraverso le vene. Questi elettrocateri possiedono due principali funzioni: trasmettere informazioni dal cuore al dispositivo e condurre gli impulsi elettrici al muscolo cardiaco, e possono essere di due tipi:

- a fissazione passiva, allo stato attuale sono porosi con vari tipi di aggancio al miocardio (alette, barbe e preformato a "J");
- a fissazione attiva, sono a vite esposta (poco usata) o vite detraibile, che consentono il posizionamento nella parete laterale dell'atrio destro e nel setto interatriale.

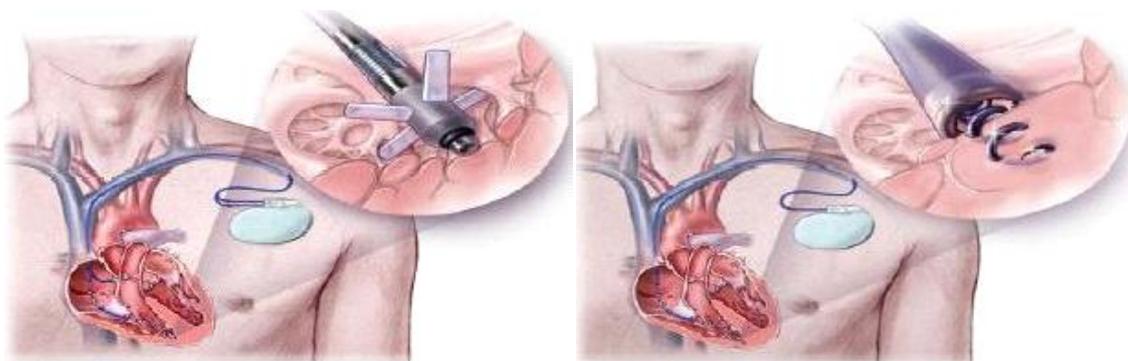


Fig. 1.8 – Tipi di elettrocateri a fissazione passiva (a sinistra) ed a fissazione attiva (a destra).

Gli elettrocateretri possono essere suddivisi in altre due tipologie: unipolari e bipolari.

Nel primo caso, la corrente di elettroni passa dal polo negativo (catodo), posto all'interno del cuore, al polo positivo (anodo), posto sullo stesso dispositivo. Nel secondo caso, entrambi gli elettrodi sono all'interno del cuore con il catodo alla punta dell'elettrodo e l'anodo a breve distanza dal catodo.

Il corpo di un elettrocaterete è composto da un filo conduttore che porta la corrente dal dispositivo alla punta dell'elettrodo stimolante. Questo conduttore è composto da una lega di nichel con altri metalli (cromo, cobalto e molibdeno) organizzati a spirale, con una parte cava interna attraverso cui si inserisce lo stiletto. I conduttori attuali sono multifilari (composti ognuno da 4 fili rivestiti ciascuno da un sottile strato isolante). La disposizione a spirale è stata studiata per consentire un'alta flessibilità e una grande resistenza alle torsioni a cui l'elettrodo viene sottoposto a ogni battito cardiaco e durante l'impianto. Un'altra caratteristica fondamentale del conduttore è la bassissima resistenza elettrica (solo poche decine di Ω).

È ben noto come, l'elettrodo in contatto con il miocardio, determini una reazione infiammatoria da corpo estraneo. Infatti, nei giorni successivi all'impianto si assiste ad un aumento della soglia di stimolazione, che in alcuni casi risulta anche molto marcata, tale da compromettere la corretta stimolazione del miocardio. È, quindi, evidente che diminuire la reazione infiammatoria prodotta dall'elettrodo in contatto con il miocardio è cruciale per avere una bassa soglia di stimolazione sia in acuto sia in cronico. In particolare in cronico, la minore reazione infiammatoria determina una minore formazione di tessuto fibroso attorno all'elettrodo.

Dal punto di vista funzionale, la vera superficie elettrodica è composta dall'elettrodo reale con sovrapposta la capsula fibrosa; le due componenti insieme formano l'elettrodo virtuale, il vero elettrodo stimolante. Poiché l'energia di stimolazione è direttamente proporzionale al voltaggio ed inversamente proporzionale al raggio di curvatura della superficie elettrodica, quanto più l'elettrodo virtuale è di piccola superficie, tanto più bassa sarà la soglia di stimolazione miocardica. Per ottenere un piccolo elettrodo virtuale è necessario non solo un piccolo elettrodo reale, ma soprattutto un piccolo spessore della capsula fibrosa. Un grande progresso nel ridurre l'infiammazione e quindi la capsula fibrosa è stato ottenuto mediante l'introduzione degli elettrodi a eliminazione di steroide.

Il primo elettrodo di questo tipo è stato il *Capsure* (*Medtronic*[®]), che ha dietro alla punta uno spazio contenente gomma di silicone impregnata di corticosteroidi che viene gradualmente liberato nel tempo verso l'esterno dell'elettrodo nel punto di contatto con il miocardio. La dimostrazione dell'efficacia dello sterioide è dimostrata dal mancato aumento della soglia di pacing nei giorni successivi all'impianto; la sua efficacia si mantiene per almeno 10 anni.

L'impianto di un dispositivo per il trattamento dello scompenso cardiaco è una procedura medica standard. Il dispositivo viene posizionato in una tasca sottocutanea nel torace e collegato a tre elettrocateri (fili flessibili isolati) che vengono inseriti ed impiantati nel cuore attraverso le vene.

Prima della procedura operatoria, il medico deve valutare la terapia farmacologica del paziente, sospendere eventuali farmaci anticoagulanti e instaurare un trattamento antibiotico per la prevenzione di infezioni che possono originarsi dall'impianto degli elettrocateri o del dispositivo. Proprio per questo motivo, è indispensabile assicurare le massime condizioni di asepsi e sterilità della sala operatoria, del personale presente all'impianto e dei materiali e dispositivi utilizzati direttamente sul campo sterile, visto che gli elettrocateri vengono posizionati direttamente all'interno delle camere cardiache.

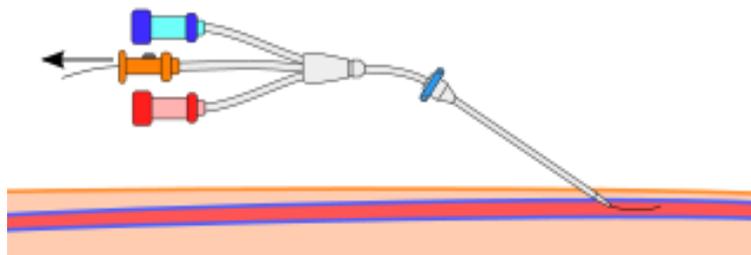


Fig. 1.9 – Introduzione degli elettrocateri secondo la tecnica di Seldinger.

Gli elettrocateri vengono normalmente introdotti nel sistema venoso e quindi nell'atrio e nel ventricolo destri, oltre che nel ventricolo sinistro, attraverso la vena cefalica o la vena succlavia, incannulata per via per cutanea secondo la *metodica di Seldinger* (vedi Fig. 1.9), solo in casi molto rari attraverso la vena giugulare. Dopo l'inserimento del catetere, l'introduttore viene represso e "sbucciato" (*peel away*) senza danneggiare l'elettrocatetere.

La vena succlavia è una scelta ottimale per l'impianto di un dispositivo per *CRT*, poiché si presta all'introduzione anche di due o tre elettrocateri.

La manovra di introduzione e progressione lungo il vaso venoso e all'interno delle cavità cardiache deve essere delicata e occorre evitare manovre forzate nel caso in cui si dovessero incontrare ostacoli, onde prevenire danni alle spirali stesse che potrebbero successivamente causare anomalie di funzionamento di tutto il sistema. Tutta la fase, fin dall'introduzione nella vena dell'elettrocater, deve essere effettuata sotto controllo radiologico. A tale scopo, per ridurre i tempi di scopia è opportuno che l'apparecchiatura radiologica sia dotata di interruttore a pedale, direttamente utilizzabile dal medico impiantatore.

La posizione più comune per il catetere atriale destro è l'auricola atriale destra, sebbene una stimolazione atriale soddisfacente possa essere ottenuta da numerosi sedi dell'atrio destro.

L'elettrocater ventricolare destro, deve essere posizionato in modo da garantire stabilità (punta verso il basso), in area apicale e con lo shock coil ventricolare appoggiato al setto interventricolare, per coinvolgere la maggior massa ventricolare possibile. Inoltre, deve evitare che la spirale di shock sia a cavallo della tricuspide (per limitare il rischio di non mantenimento della posizione), dove i parametri elettrici siano soddisfacenti.

Per l'elettrocater ventricolare sinistro, la tecnica più utilizzata è quella *over-the-wire*, che consente di inserire il catetere attraverso il seno coronario su un filo guida da angioplastica precedentemente posizionato in un ramo della vena laterale.

La tasca di alloggiamento del dispositivo viene preparata in sede pettorale sottoclavicolare. Sebbene nei pazienti molto magri sia ancora consigliabile posizionare il dispositivo sotto il muscolo pettorale, le dimensioni contenute degli attuali dispositivi consentono normalmente l'impianto sottocutaneo.

Le dimensioni della tasca devono essere adeguate alle dimensioni del generatore in modo da evitare nel tempo il decubito.

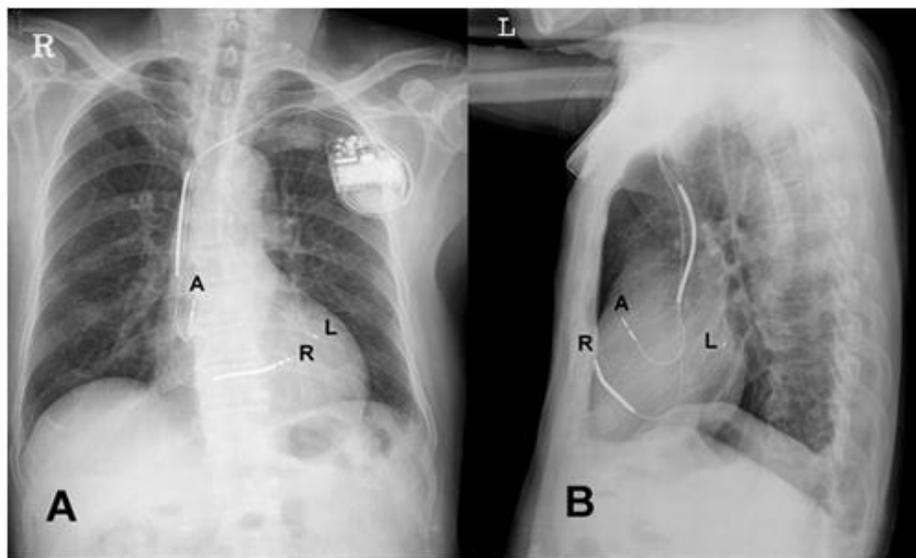


Fig. 1.10 – Visualizzazione dell' impianto del dispositivo cardiaco e gli elettrocateri tramite apparecchiatura radiologica

Durante la procedura il paziente è sedato e tranquillo. Dopo l'impianto è possibile notare un lieve rigonfiamento sottocutaneo in corrispondenza del dispositivo. Gli elettrocateri sono molto sottili e non visibili.

L'impianto richiede una degenza di due giorni; una volta a casa, il paziente deve attenersi alle istruzioni ricevute in ospedale. Per alcuni giorni dopo l'intervento, il movimento del braccio a livello dell'impianto può risultare difficoltoso.

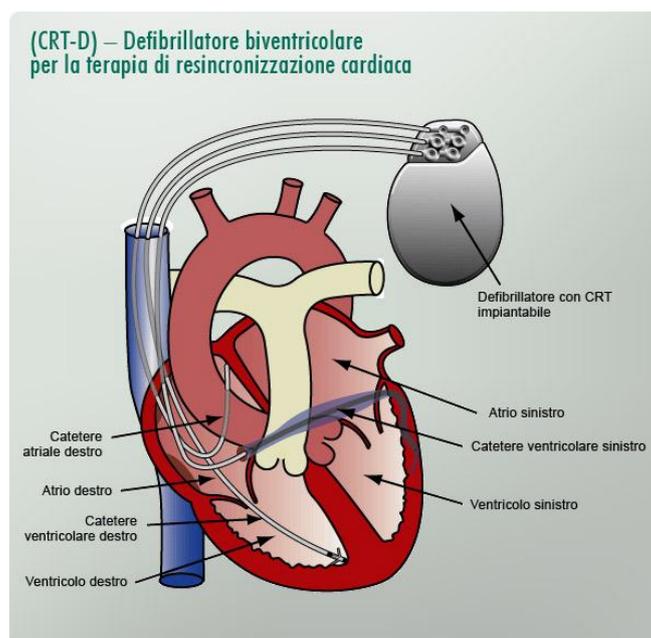


Fig. 1.11 – Impianto di defibrillatore biventricolare per la terapia CRT.

Esistono due tipi di dispositivi impiantabili per il trattamento dell'insufficienza cardiaca:

- pacemaker *CRT*,
- pacemaker *CRT* combinato a terapia di defibrillazione.

Entrambi aiutano a coordinare l'attività di pompaggio e a migliorare il flusso ematico, oltre che a regolare una frequenza cardiaca eccessivamente bassa.

Il pacemaker *CRT* combinato a terapia di defibrillazione (*CRT-D*) consente inoltre di rilevare e correggere ritmi cardiaci pericolosamente accelerati, un rischio a cui possono andare incontro gli individui che hanno subito lesioni del miocardio. Il medico stabilirà quale dispositivo *CRT* sia più adatto al quadro clinico del paziente [12].

I dispositivi biventricolari riuniscono, quindi, in un unico device un pacemaker biventricolare con un defibrillatore. La funzione di pacemaker biventricolare si ottiene attraverso l'inserimento di un elettrodo in seno coronarico in grado di stimolare il ventricolo sinistro. In aggiunta ai 2 elettrodi standard presenti nell'atrio e ventricolo destro, permette la resincronizzazione atrio-ventricolare e tra ventricolo destro e ventricolo sinistro, con un miglioramento della funzione contrattile del cuore.

La programmazione del dispositivo impiantabile è specifica per ogni paziente, in particolare la tempistica AV e quella VV. Nonostante ciò, l'ottimizzazione di queste tempistiche spesso non è consentita perché richiede molto tempo. Sono stati recentemente sviluppati e attualmente sono sotto valutazione, nuovi comportamenti per determinare la tempistica AV e VV automaticamente, un esempio è l'algoritmo *QUICK-OPT*[®].

Il prossimo passo potrebbe essere una continua e permanente ottimizzazione della tempistica usando un sistema a loop chiuso.

Per migliorare la *CRT* sono necessarie vie d'accesso alternative per inserire le guide in particolare nel ventricolo sinistro. Infatti, le vene coronariche sono occasionalmente non accessibili e potrebbe non essere presente il sito di stimolazione ottimale. E' importante perciò un'evoluzione anche in questa direzione.

1.8 - SITO DI STIMOLAZIONE DEL DISPOSITIVO

Attualmente, la guida per la stimolazione del ventricolo sinistro è solitamente posizionata nella regione laterale o postero laterale del ventricolo sinistro con le limitazioni dovute all'anatomia del seno coronarico e a questioni tecniche. Molti studiosi, dimostrarono l'importanza della concordanza tra il sito di pacing (zona laterale o postero-laterale) e quello di ultima stimolazione al fine di conoscere il sito di stimolazione ottimale.

Si può ragionevolmente ipotizzare che la *CRT* possa essere migliorata posizionando l'elettrocattetero di pacing in una area vasta o in più siti del ventricolo sinistro

Per migliorare il posizionamento della guida del ventricolo sinistro, sono attualmente sotto studio nuove tecnologie come una navigazione assistita magnetica o robotica al fine di valutare la fattibilità e l'efficacia di nuove modalità di pacing.

Dati recenti hanno dimostrato che la concordanza del sito di pacing con la parete più ritardata del ventricolo sinistro può dare risultati migliori rispetto alla scelta casuale del sito di stimolazione. La parete più ritardata del ventricolo sinistro è localizzata nel 58% dei casi a livello della parete postero-laterale, nel 26% a livello della parete anteriore e nel 16% a livello del setto o della parete inferiore [13]. Pertanto, il riconoscimento preliminare della parete caratterizzata dal maggior grado di ritardo e/o disfunzione miocardica, se associato alla stimolazione selettiva della stessa, consentirebbe di migliorare l'efficienza del pacing.

Alcuni ricercatori hanno analizzato e fatto emergere che, la concordanza fra sito di stimolazione e quello di maggiore ritardo elettromeccanico stabilito mediante tecniche ultrasonore, determina una migliore risposta alla *CRT* in termini di:

- variazione immediata a medio e a lungo termine dei volumi e della *FE* del ventricolo sinistro;
- inversione del rimodellamento ventricolare sinistro dopo 6-10 mesi di *CRT*.

Pertanto, la realizzazione di tale concordanza appare un obiettivo fondamentale da raggiungere per migliorare la risposta alla *CRT* e può essere ottenuta attraverso il posizionamento eco-guidato del catetere stimolatore sinistro.

Le osservazioni appena riportate lasciano, quindi, intravedere la possibilità di un uso integrato delle tecniche non invasive di imaging per l'ottimizzazione della sede di impianto dell'elettrodo stimolatore nel ventricolo sinistro.

CONCLUSIONI

Tecniche ecocardiografiche hanno mostrato interessanti prospettive per l'ottimizzazione della selezione dei pazienti per l'uso della *CRT*, ma sono tuttora in fase di validazione.

Il recente e futuro sviluppo tecnologico nelle apparecchiature aiuterà ad ottimizzare la terapia e a migliorare il monitoraggio dello scompenso cardiaco usando dispositivi con particolari sensori ed sfruttando un monitoraggio a distanza tramite telefono o internet.

Poiché circa un terzo dei pazienti sottoposti ad impianto di un dispositivo per *CRT* non mostra alcun miglioramento funzionale ed ecocardiografico, alla luce della complessità delle procedure di impianto e dei costi associati appare necessario identificare quali siano i migliori parametri clinico–strumentali (rilevabili in condizioni basali e/o durante sforzo) in grado di predire la risposta al trattamento di resincronizzazione cardiaca. A questo proposito, poiché la durata del QRS non si è dimostrata un buon predittore di risposta alla *CRT*, un crescente interesse è stato riposto nella valutazione della dissincronia ventricolare mediante metodiche di imaging.

È evidente pertanto che oltre alla dissincronia cardiaca, che costituisce la base fisiopatologica del trattamento resincronizzante, vi sono anche altri fattori che condizionano la risposta alla *TRC*. In epoca recente sono apparsi in letteratura numerosi studi che hanno cercato di stabilire l'impatto di fattori clinici, di parametri strumentali e laboratoristici nonché del sito e della modalità di pacing sulla risposta alla *CRT*. Tali studi hanno valutato sia la fase pre-impianto che quella dell'impianto e del follow-up seguente.

CAPITOLO 2

IL TRACKING DEL CATETERE IN SENO CORONARICO

2.1 – INTRODUZIONE

Una delle complicanze più diffuse dopo un impianto biventricolare (defibrillatore ICD o pacemaker CRT), legata al sistema di stimolazione, risulta essere la dislocazione dell'elettrocattetero sinistro allocato in seno coronarico.

In numerosi studi si è visto come questa complicanza sia molto diffusa anche tra i pazienti a breve tempo dall'intervento. Allo stato attuale, nessuna causa imputabile a questo fenomeno è stata identificata [14].

Lo scopo dello studio è quindi quello di valutare le variazioni anatomiche nel tempo della posizione dell'elettrocattetero in seno coronarico durante terapia di resincronizzazione cardiaca. In questo senso si vuole sviluppare un algoritmo di tracking in modo tale da poter predire la risposta della terapia di resincronizzazione cardiaca. Inoltre, si vogliono correlare tali variazioni ai parametri elettrici del ventricolo sinistro rilevati all'impianto e al follow-up.

Per effettuare queste valutazioni si sviluppa un algoritmo in grado di effettuare il tracking dell'elettrocattetero impiantato in seno coronarico e, successivamente, essere in grado di ricostruire la traiettoria 3D della posizione e dei suoi movimenti, prendendo in esame un singolo ciclo cardiaco selezionato.

Lo studio intende eseguire, quindi, un'elaborazione di immagini radiologiche, ottenute tramite tecnica di fluoroscopia, presso pazienti tenuti in cura all' "Ospedale Santa Maria delle Croci", Ravenna. L'obiettivo è quello di andare ad effettuare il tracking degli elettrocatteteri dei pazienti presi in esame pre, post impianto ed al follow up a 6 mesi, in modo tale da

valutarne le modifiche e le variazioni presenti tra le traiettorie 3D ricostruite alle 3 finestre temporali considerate.

2.2 – DESCRIZIONE DELLO STUDIO

In questo studio, sono stati valutati tutti i pazienti sottoposti ad impianto BiV, (ICD o pacemaker) ai fini di CRT, nel laboratorio di emodinamica dell’Ospedale “S.Maria delle Croci” di Ravenna, nel corso del 2008. Di tutti i pazienti presi in esame, son stati rilevati:

- età,
- genere,
- frazione di eiezione del ventricolo sinistro (*LVEF*),
- natura della cardiopatia (ischemica o non ischemica),
- patologie concomitanti ad altri organi e sistemi,
- pregresso intervento cardiocirurgico e di chirurgia toracica,
- durata QRS,
- classe *NYHA*,
- ramo coronarico di collocazione dell’elettrodo sinistro
- informazioni sul tipo di dispositivo impiantato
- informazioni sulla scelta degli elettrocateteri fatta.

Lo studio, prevede l’acquisizione dei dati in 3 finestre temporali, ovvero prima dell’ impianto (tempo “T-1”), al termine dell’impianto (tempo “T0”) ed a 6 mesi (tempo “T1”).

I dati che son stati acquisiti ai 3 tempi sono, quindi:

- parametri elettrici di sensing, pacing e di impedenza di stimolazione dei 3 elettrocateteri,
- ritardo locale di attivazione rispetto all’inizio del QRS su ECG di superficie,
- frequenza cardiaca,
- frequenza respiratoria,
- *LVEF*,
- classe *NYHA*,
- volumi e diametri telediastolico del ventricolo sinistro durante sistole e diastole.

Si acquisiscono inoltre 3 filmati tramite fluoroscopia indicanti 3 diverse proiezioni, comprendenti ciascuna almeno 5 cicli cardiaci completi:

- proiezione antero-posteriore (AP),
- proiezione antero-obliqua-sinistra (OAS) a 30°,
- proiezione antero-obliqua-destra (OAD) a 30°.

I filmati acquisiti per ogni paziente sono stati, così, analizzati frame per frame al fine di verificare se in T-1, T0 ed in T1 vi siano state variazioni di posizione dell'elettrocattetero in seno coronarico, conferendo un punteggio dell'entità dello spostamento:

- “0” se invariato (sotto 2 mm);
- “1” se modica variazione (entro 5 mm) nello stesso singolo vaso;
- “2” se moderata variazione (oltre 5mm) nello stesso vaso o passaggio ad altro vaso secondario o terziario;
- “3” passaggio a ramo coronarico principale o uscita da seno coronarico.

Per ogni rilevazione anatomica (T-1, T0 e T1) sono stati rilevati parametri elettrici principali in posizione supina ed ortostatica. Successivamente, si valutano i parametri clinici ed elettrici associati a stabilità e spostamento.

Le problematiche riscontrate nella metodica per la ricostruzione delle coordinate 3D sono legate alla mancanza di sincronizzazione tra acquisizione RX della posizione del catetere e fasi del ciclo cardiaco. Un'ulteriore problematica di rilievo è di tipo strutturale e consiste nella mancata disponibilità, durante impianto e follow-up, del segnale ECG sincronizzato all'attrezzatura RX disponibile. Sotto sono descritte le modalità in cui si è deciso procedere per ovviare a queste difficoltà.

2.3 – PROTOCOLLO PER L'ACQUISIZIONE DELLE IMMAGINI RADIOLOGICHE

Tutte le immagini radiologiche acquisite e su cui si è lavorato per la ricostruzione delle coordinate 3D sono files di tipo DICOM.

Lo standard DICOM (Digital Imaging and COmmunications in Medicine, immagini e comunicazione digitali in medicina) definisce i criteri per la comunicazione, la

visualizzazione, l'archiviazione e la stampa di informazioni di tipo biomedico quali ad esempio immagini radiologiche.

Lo standard DICOM è pubblico, nel senso che la sua definizione è accessibile a tutti. La sua diffusione si rivela estremamente vantaggiosa perché consente di avere una solida base di interscambio di informazioni tra apparecchiature di diversi produttori, server e PC, specifica per l'ambito biomedico. Dal punto di vista dell'immagine segue norme molto recise e in particolare le parti che riguardano gli standard sulla struttura del file e dell'immagine.

Allo stato dell'arte la tipologia di immagini utilizzate nel formato DICOM sono quelle comunemente utilizzate su tutti i sistemi informatici e come molti sanno ognuna di queste ha caratteristiche e politiche particolari. In particolare, dalla versione 3 di DICOM sono state aggiunte specifiche di compatibilità con metodi di compressione JPEG, JPEG-LS, RLE per consentire un minor impegno di risorse sia dei sistemi di visualizzazione che su quelli di immagazzinamento.

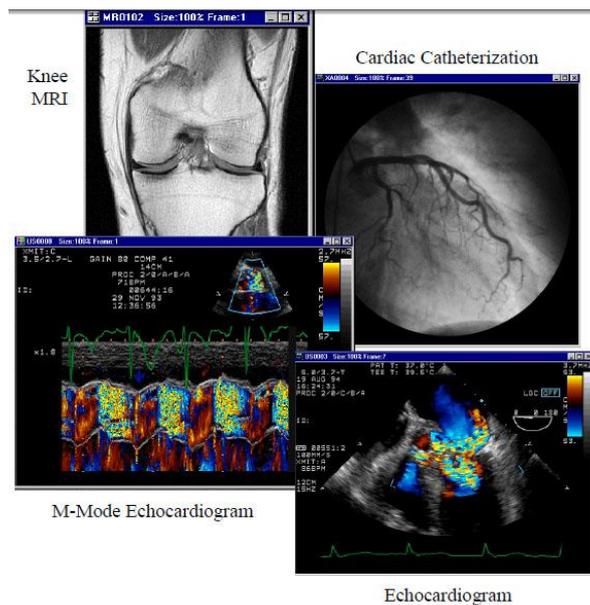


Fig 2.1 – Immagini mediche utilizzate nel formato standard DICOM.

Il file DICOM, quindi, oltre ad utilizzare al suo interno vari formati di immagine, con le relative informazioni sul tipo e sul formato, utilizza procedure standard per l'immagazzinamento strutturato di tutta una serie di altre informazioni che ne descrivono in modo preciso e univoco il contesto di appartenenza (TC, RMN, ecc) [15].

Le immagini radiologiche sono state acquisite sotto forma di files DICOM e nelle 3 finestre temporali T-1, T0 e T1. Per riuscire ad assicurare la riproducibilità delle acquisizioni dei dati risulta quindi indispensabile poter osservare sempre, con precisione, la stessa zona anatomica. In questo modo è possibile ottenere un'accurata valutazione delle variazioni anatomiche nel tempo della posizione dell'elettrocattetero in seno coronarico. Per questo motivo, è stato definito un protocollo tecnico di acquisizione dei dati che ora verrà descritto.

Innanzitutto, i dati provenienti dai pazienti sono stati ottenuti usando un attrezzatura a raggi X (RX) digitale per acquisizioni di immagini cardiovascolari (Integris CV-9, Philips®).



Fig. 2.2 – Apparecchiatura a RX Integris CV-9, Philips®

Le attrezzature di RX-grafia non sono dotate, come i dispositivi per la radioterapia, di un puntatore luminoso per la centratura del fascio focale nella regione che interessa scandagliare. Per ovviare a questa problematica è stato messo a punto, assieme ai tecnici di radiologia medica (TSRM) del laboratorio di elettrodinamica ed elettrofisiologia dell'ospedale di Ravenna, questo protocollo tecnico di acquisizione delle immagini da usare durante l'impianto BiV ed ai follow-up. Il protocollo utilizzato è riassumibile nei seguenti punti:

- acquisizione dei dati:
qualche giorno prima dell'impianto o del controllo si contatta i TSRM del Servizio di Fisica Sanitaria per verificare la disponibilità del filtro di Leeds M1. Il giorno dell'impianto o del controllo si ritira il filtro di Leeds M1 dai TSRM del Servizio di Fisica Sanitaria. Si monta il filtro di Leeds M1 sull'intensificatore di brillantezza

(*IB*) facendo attenzione a far corrispondere le linee di direzione. Si posiziona il lettino radiologico nella posizione più alta (105 cm). Si sistema la distanza fuoco film (*SID*) a 115 cm. Inserire il programma di acquisizione a 25 FPS Coronary. Si va a centrare il cuore con la visione delle punte dei tre cateteri. Successivamente si posiziona il repere di piombo (ovvero, un pallino con cerotto) in un punto centrale sopra il torace del paziente in modo tale che sia visibile e presente nelle 3 inquadrature (solitamente ~3 cm a sinistra dello xifoide). Si fa attenzione a posizionare il repere di piombo il più possibile sopra un incrocio di linee e si acquisisce in grafia l'immagine AP. Dopodiché, analogamente al punto di repere si acquisisce in grafia l'immagine OAD 30° e l'immagine OAS 30°. Infine, si effettua il tatuaggio, si masterizza il CD e si stampa una immagine per proiezione su carta.

- controllo dell'acquisizione dei dati:

qualche giorno prima dell'impianto o del controllo si contatta i TSRM del Servizio di Fisica Sanitaria per verificare la disponibilità del filtro di Leeds M1. Il giorno dell'impianto o del controllo si ritira il filtro di Leeds M1 dai TSRM del Servizio di Fisica Sanitaria. Si monta il filtro di Leeds M1 sull'intensificatore di brillantezza (*IB*) facendo attenzione a far corrispondere le linee di direzione. Dopodiché, si posiziona il lettino radiologico tutto su, ovvero a 105 cm. e la distanza fuoco-film (*SID*) a 115 cm. Si inserisce, poi, il programma di acquisizione a 25 FPS Coronary e si centra il cuore con la visione delle punte dei tre cateteri. Con attenzione, si posiziona il repere di piombo (il pallino con cerotto) esattamente sul tatuaggio. Successivamente si posiziona il repere di piombo il più possibile sopra l'incrocio di linee dell'acquisizione in grafia fatta in AP eseguita in precedenza, ed il più possibile sopra l'incrocio di linee dell'acquisizione in grafia fatta in precedenza, che sarà diverso dal precedente e si acquisisce l'immagine OAD 30° in grafia. Analogamente, si effettua lo stesso procedimento per acquisire l'immagine OAS 30°. Si masterizza il CDe e si stampa una immagine per proiezione su carta

- realizzazione del tatuaggio:

si segna il punto esatto con un pennarello e si versa una goccia di china sul punto. Si fora, poi, con l'apposita lancetta e girare ripetutamente (8-10 volte) bene sulla goccia e si medica, lasciando la goccia residua in sede con un piccolo tampone e applicare un cerotto.

Mantenere l'obiettivo dell'*IB* ad una certa distanza dal paziente (distanza definita nel protocollo tecnico sopra riportato) porta inevitabilmente alla presenza, nelle immagini acquisite, di un fattore di ingrandimento intrinseco e piuttosto rilevante. Se avessimo mantenuto l'intensificatore di brillantezza a contatto con il paziente, avremmo annullato il fattore di ingrandimento nell'immagini, ma non avremmo potuto avere un'accurata centratura della zona da irradiare durante l'impianto ed il follow-up.

Le distanze che inducono un fattore di ingrandimento sono 2, le quali sono:

- distanza fuoco-film: tra la sorgente luminosa e lettino paziente;
- distanza *IB*-film: tra intensificatore di brillantezza e lettino paziente.

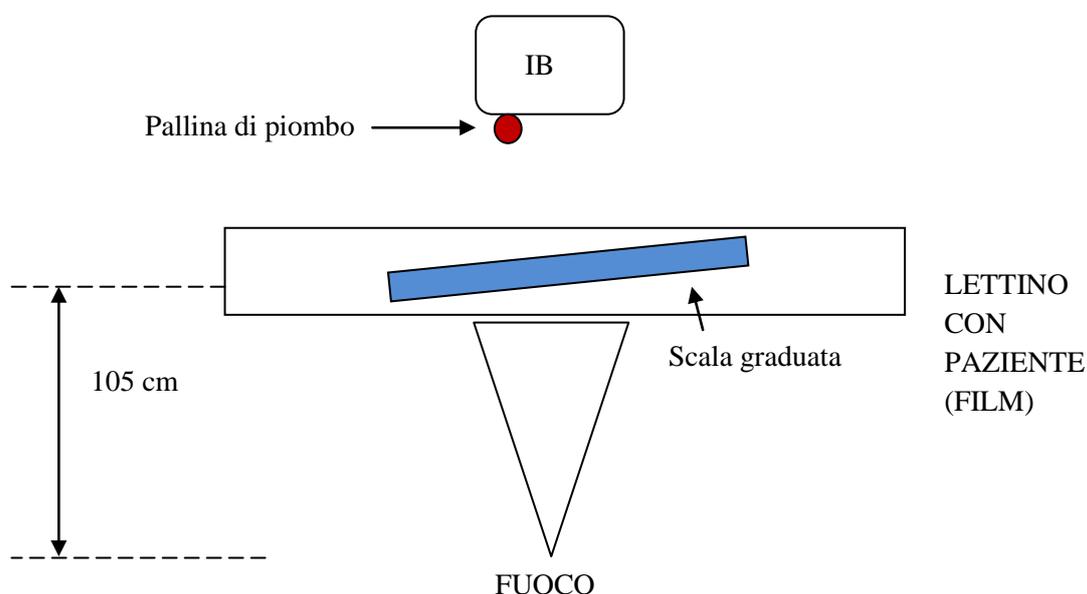


Fig.2.3 – Rappresentazione schematica delle distanze fuoco-film e IB-film.

Il fattore di ingrandimento indotto (secondo le linee guida dell'apparecchiatura) dalla distanza tra fuoco e film è del tutto trascurabile se la distanza tra questi 2 oggetti è compresa tra i 105÷110 cm; se, invece, la distanza tra i due dovesse calare (ad es. a 90 cm), allora questa distanza diventerebbe rilevante. Nella definizione del nostro protocollo tecnico, la distanza impostata tra fuoco e film è pari a 105 cm, quindi, questo fattore di ingrandimento, lo si considera trascurabile, mentre il fattore di ingrandimento indotto dalla distanza tra lettino paziente ed IB viene considerato, invece, rilevante e non trascurabile.

Per poter valutare e compensare questo fattore di ingrandimento è stato implementato, assieme ai TSRM un sistema di calibrazione in grado di quantificare l'ingrandimento a cui le immagini RX sono soggette. È stato applicato un cerotto ad una sfera di piombo di diametro $\Phi = 20$ mm sul vetro dell'intensificatore di brillantezza, mentre sul lettino è stata adagiata una scala graduata e fluorescente (ogni tacca misura 10 mm) ed, infine, sono state seguite tutte le indicazioni del protocollo tecnico di acquisizione (lettino tutto su, distanza paziente-IB 115 cm, etc.). Con questa configurazione, nelle immagini acquisite si avrà che la sfera non è soggetta a fattore di ingrandimento, mentre la scala graduata sì. Una volta eseguita l'acquisizione, l'immagine ottenuta è la seguente:

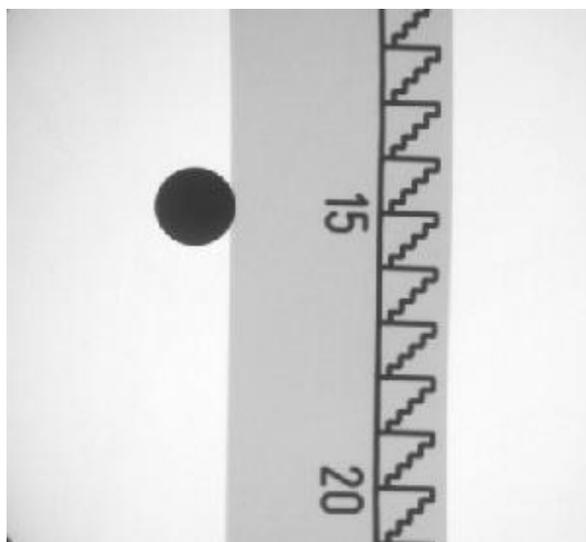


Fig.2.4 - Acquisizione RX della sfera di piombo e della scala graduata.

Successivamente, è stata calibrata la macchina con cui facciamo le acquisizioni. Essendo la sfera appoggiata sull'IB, quindi avente fattore di ingrandimento nullo, è stato impostato il suo diametro (20mm) come indice di calibrazione del sistema e successivamente si è valutato il valore corrispondente di una tacca della scala graduata.

Come mostra l'immagine seguente, si è osservato come 10 mm della scala graduata corrispondano, nell'immagine acquisita mediante il protocollo, a 13,78 mm; e come 0.182 mm corrispondano a 1 pixel dell'immagine RX. Da queste misure è stato, perciò, determinato un fattore di ingrandimento dell'immagine, rispetto alla realtà, pari al 37,8%.

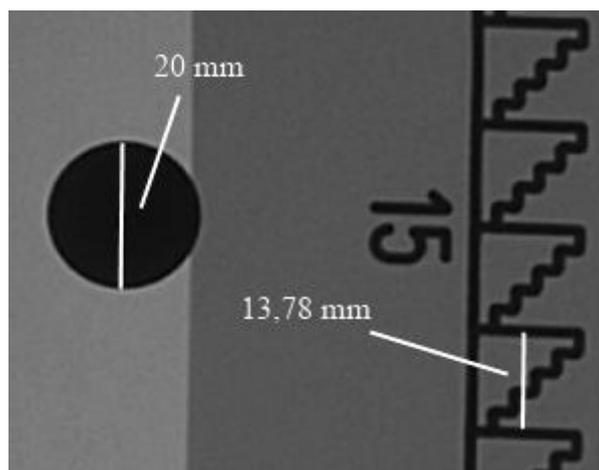


Fig. 2.5 - Acquisizione RX della sfera di piombo e della scala graduata.

2.4 – OPTICAL FLOW E REGION BASED MATCHING

L'obiettivo di questo studio consiste nell'implementare un algoritmo di tracking della punta dell'elettrocattetero impiantato in seno coronarico, ovvero in grado di seguire una feature per tutta la durata del filmato ottenuto tramite acquisizione RX, al cui interno contiene almeno 5 cicli cardiaci. Per poter elaborare e calcolare lo spostamento pixel per pixel di una feature da un'immagine alla successiva, sono stati utilizzati gli algoritmi di “*Optical Flow*” locale anche chiamati algoritmi di “*Image Velocity*”. Recenti studi sostengono che gli errori relativi nella tecnica di Optical Flow siano inferiori al 10% [16].

Si definisce Optical Flow un concetto che considera il moto di un oggetto all'interno di una rappresentazione visuale digitale. Tipicamente il moto è rappresentato come un vettore che si origina da (o termina su) un pixel, ad esempio in una sequenza di frame.

Lo scopo dell' Optical Flow è quello di assegnare ad ogni pixel appartenente al frame corrente un motion vector che punta verso la posizione dello stesso pixel in un frame di riferimento successivo.

Si può vedere come un oggetto in movimento sul piano di un' immagine appare in figura:

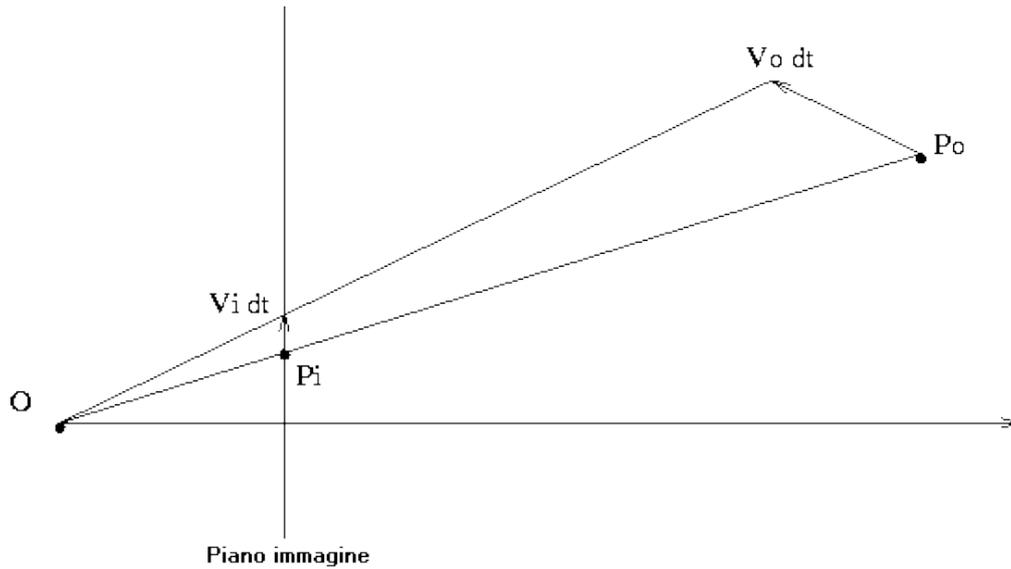


Fig. 2.6 – Rappresentazione del campo del moto di un punto.

Infatti dato il punto P_0 nello spazio e la sua relativa proiezione P_i , possiamo ricavare, data la velocità V_0 dell'oggetto, il vettore V_i relativo allo spostamento del punto P_i nell'immagine. Dato un corpo rigido in movimento è quindi possibile costruire un "campo di spostamenti" determinato dall'insieme dei vettori spostamento V_i .

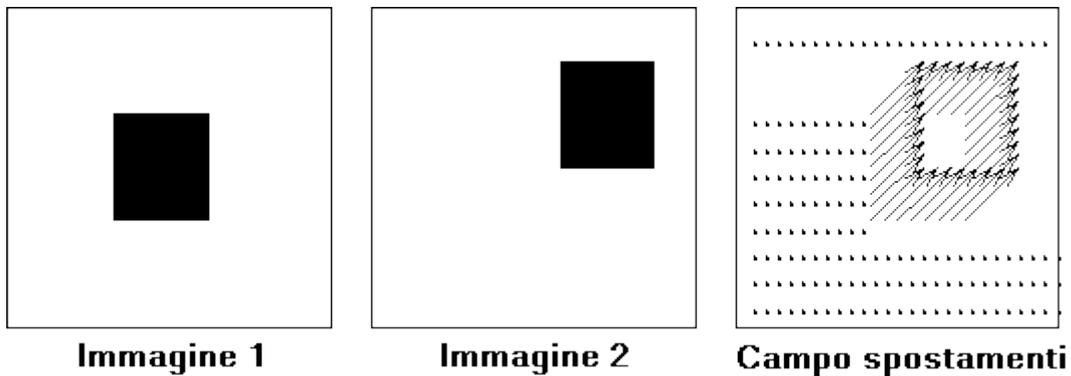


Fig.2.7 – Campo degli spostamenti di un'immagine.

L'optical flow è una tecnica che permette di determinare il campo degli spostamenti basandosi non tanto sullo spostamento dell'oggetto bensì sulla sua intensità luminosa. Nella maggior parte dei casi il campo degli spostamenti coincide con il campo determinato mediante l'optical flow stesso ma questo non è sempre vero. Questa incongruenza è dovuta al fatto che tale tecnica è in grado di misurare esclusivamente la componente del movimento nella direzione del gradiente dell'intensità luminosa come illustra l'immagine seguente.

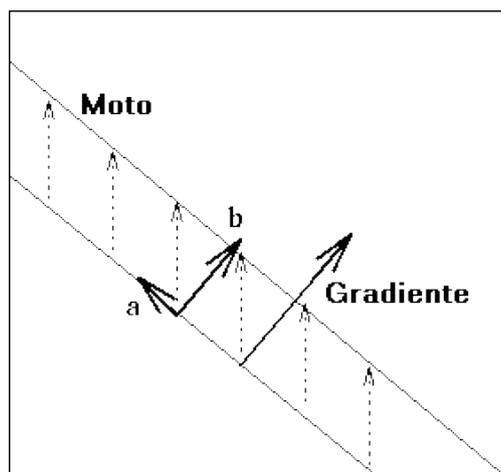


Fig. 2.8 – Componente del movimento e della direzione del gradiente di intensità luminosa.

Si assegna a $I(x,y,t)$ l'intensità luminosa; questa è una funzione di 3 variabile che denota la variazione spazio temporale del nostro segnale. Per poter vedere come cambia nel tempo bisogna effettuare la sua derivata rispetto t

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\partial I}{\partial x} \frac{dx}{dt} + \frac{\partial I}{\partial y} \frac{dy}{dt} + \frac{\partial I}{\partial t}$$

Assumendo che l'intensità luminosa di ogni punto dell'oggetto è invariante nel tempo (per esempio le ombre e l'illuminazione non cambiano durante lo spostamento infinitesimo) si ottiene che

$$\frac{dI}{dt} = 0,$$

e ciò implica che

$$I_x u + I_y v + I_t = 0,$$

dove le derivate parziali di I sono indicate dai pedici e dove u e v sono le componenti x e y del vettore optical flow. Quest'ultima equazione è chiamata *optical flow constraint equativo*, poichè impone dei vincoli sulle componenti u e v e può anche essere riscritta nel modo seguente

$$(I_x, I_y) \cdot (u, v) = -I_t.$$

Per ricavare le componenti della velocità di spostamento nella direzione del gradiente dell'intensità luminosa si usa

$$\|F\| = \frac{-I_t}{\sqrt{I_x^2 + I_y^2}}$$

dove F è la norma del vettore (u,v) [17].

Una tecnica alternativa a quella di optical flow consiste nell'utilizzare il metodo cosiddetto di “*Region-Based Matching*”, sfruttato nell'algoritmo usato in questo studio e che ora verrà brevemente descritto.

Ad ogni oggetto viene associata una regione corrispondente, dove si va ad eseguire una stima del moto su sottoparti dell'immagine e si raggruppano quelle con spostamenti simili. In questo modo, gli oggetti così determinati vengono infine riconosciuti nella sequenza.

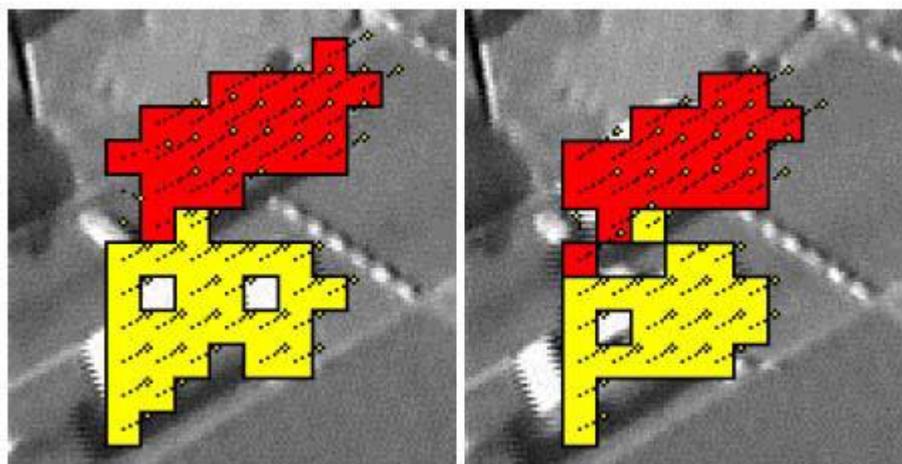


Fig 2.9 – Riconoscimento di regioni simili tramite la tecnica di Region Based Matching.

I parametri fondamentali che entrano in gioco sono, quindi:

- dimensione delle regioni,
- massimo spostamento,
- finestra di ricerca, che comprende tutti i pixel relativi alle posizioni che le regioni possono assumere.

Tale metodo definisce la variazione tra due frame successivi di una stessa immagine, cioè la velocità v come lo spostamento $d=(dx,dy)$ che meglio descrive il comportamento di una regione dell'immagine in differenti istanti di tempo.

Trovare il migliore match, ovvero la regione che meglio approssima la zona che stiamo osservando, equivale a massimizzare una misura di somiglianza (oltre a d), come la cross-correlazione normalizzata, o minimizzare una misura di distanza come la somma della differenza al quadrato (SSD):

$$SSD_{1,2}(x, d) = \sum_{j=-n}^n \sum_{i=-n}^n W(i, j) [I_1(x + (i, j)) - I_2(x + d + (i, j))]^2,$$

nella quale W rappresenta una finestra 2D discreta, e $d = (dx, dy)$ assume valori interi.

Esiste una relazione chiusa tra la misura di distanza SSD , la cross-correlazione e le tecniche differenziali, infatti, minimizzare la distanza SSD equivale a massimizzare l'integrale del prodotto $I_1(x)I_2(x+d)$. Questa tecnica è usata quando un approccio differenziale può essere inappropriato per la presenza di rumore, di aliasing o del ridotto numero di frame nelle immagini acquisite.

2.5 – ALGORITMO DI TRACKING

L'algoritmo di tracking utilizzato in questo studio si prefissa di seguire per tutta la durata dell'acquisizione del filmato RX , gli spostamenti ed i movimenti della punta dell'elettrocattetero impiantata in ventricolo sinistro. Per implementarlo e per analizzare conseguentemente i dati dei pazienti salvati nei files DICOM, è stato utilizzato il software *Matlab*[®] *R2009a*, sviluppato da *The MathWork Inc.*

L'algoritmo di tracking implementato si può suddividere nelle seguenti fasi:

- caricamento dei dati;
- pre-processing dell'immagine;
- tracking della punta dell'elettrocattetero;

- filtraggio del segnale;
- selezione di un ciclo cardiaco e normalizzazione;

- Caricamento dei dati.

Il codice realizzato permette di selezionare il file DICOM relativo ad ogni rispettivo paziente ed, in questo modo, di caricare l'immagine *RX* corrispondente.

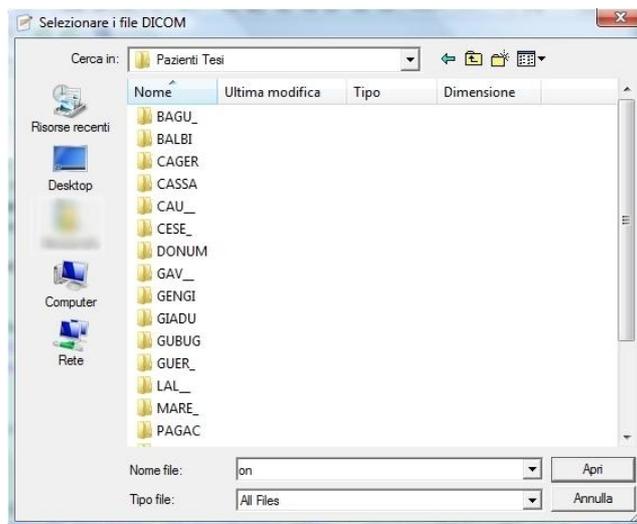


Fig. 2.10 – Fase di caricamento del file DICOM corrispondente al paziente.

Per ogni paziente corrispondono in tutto 9 file DICOM: ovvero 1 file per ognuna delle 3 viste acquisite (antero posteriore AP, obliqua destra OAD ed obliqua sinistra OAS), e tutte le 3 viste acquisite in ognuna delle 3 diverse finestre temporali T-1, T0 e T1.

Una volta selezionato il file DICOM desiderato, il sistema carica l'immagine in esso contenuta e visualizza a schermo il 1° frame del video *RX*. A questo punto, si ha modo di selezionare una porzione dell'immagine mediante un *cropping* di essa.

In questo modo, è possibile l'individuazione manuale, per mezzo di input dato da mouse, del punto dov'è situato l'elettrocatetere impiantato di cui si vuole effettuare il tracking.

Il *cropping* permette così di avere un inseguimento più accurato della punta del catetere.

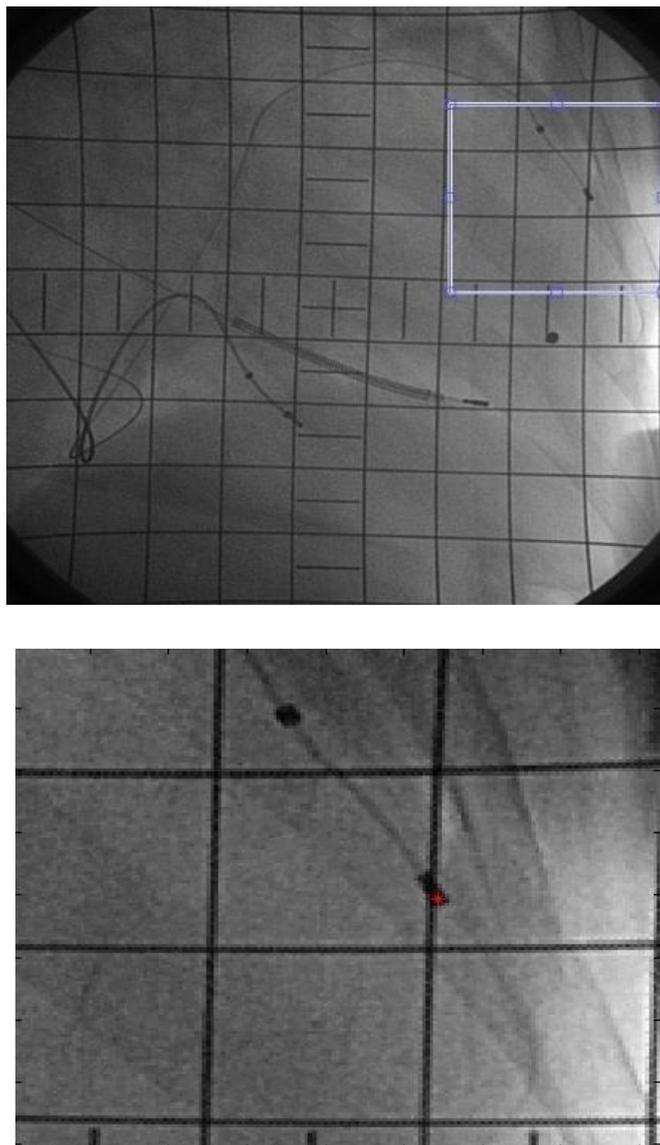


Fig 2.11 – (a) Cropping dell'immagine selezionata; (b) in rosso l'elettrocatetere selezionato.

- Pre-processing dell'immagine.

Un pre-processing dei dati risulta necessario per evitare che il filtro di Leeds nascondi la punta dell'elettrocatetere durante il tracking dei cicli cardiaci. Infatti, la griglia che compare e che è visibile in tutti i fotogrammi video, rappresenta un fattore di confusione per il tracking automatico della punta del catetere. Questo pre-processing consiste, quindi, nell'andare a sottrarre da ogni frame, un nuovo frame della stessa dimensione e, così, attribuire ad ogni valore di intensità dei pixel, il valore medio dei pixel aventi le stesse coordinate in tutti i fotogrammi. In questo modo, si ottiene un video che mostra soltanto il movimento dell'elettrocatetere senza mostrare più la griglia visualizzata.

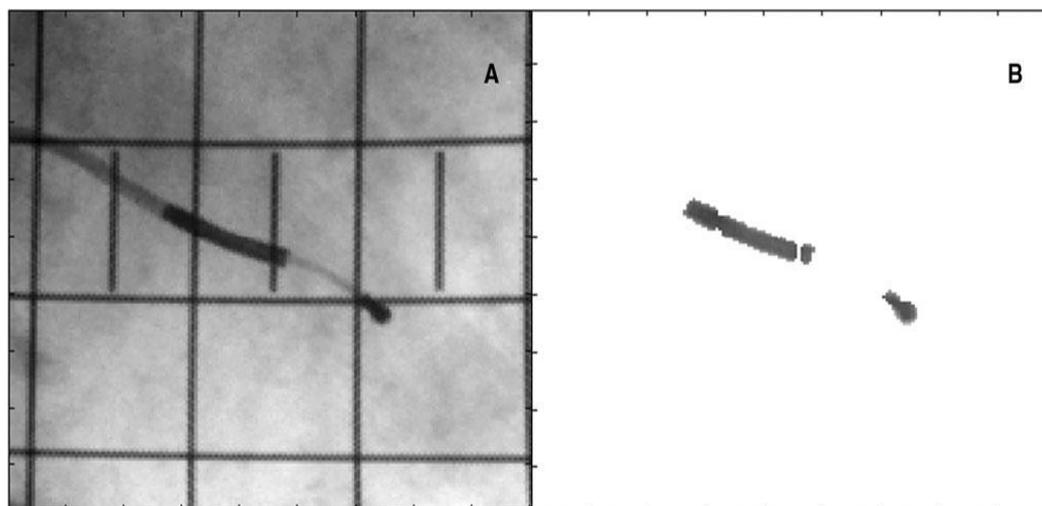


Fig. 2.12 – (b) Immagine risultante dal pre-processing e (a) prima di esso.

- Tracking della punta dell'elettrocattetere.

Una volta selezionato, nel 1° frame, la posizione iniziale p_i della punta di catetere, l'algoritmo di tracking calcola la luminosità media di una regione $F(p_i)$ di dimensione $dF_r \times dF_r$, centrata in questo punto. Nel frame successivo, definisce un'altra finestra $V(p_i)$ di dimensione $dF_s \times dF_s$, centrata sempre nel punto iniziale selezionato. Per ogni punto p_i di questa finestra $V(p_i)$, l'algoritmo valuta l'intensità luminosa media di una regione $F(p_i)$ di dimensione $dF_r \times dF_r$, centrata in p_i . Successivamente, sfruttando la tecnica di *Region Based Matching* [16], l'algoritmo confronta la luminosità media ottenuta nel 1° frame con quella ottenuta nel 2° frame per ogni punto della finestra bidimensionale $F(p_i)$ di dimensione $dF_s \times dF_s$. La regione che meglio approssima la luminosità media cercata, ovvero quella con intensità media come quella iniziale, rappresenta la zona in cui la punta di catetere si trova in questo nuovo frame. Per comparare le finestre viene, quindi, utilizzata la somma della differenza al quadrato (SSD) delle intensità di immagini, ovvero

$$\Phi(p^k) = \sum_{i=-\frac{dF_r}{2}}^{\frac{dF_r}{2}} \sum_{j=-\frac{dF_r}{2}}^{\frac{dF_r}{2}} \left[I_i(p_i + (i, j)) - I_{i+1}(p^k + (i, j)) \right]^2.$$

Ora, il valore centrale di questa finestra corrisponde, perciò, alle coordinate x, y della punta nel 2° frame. Medesimo procedimento avviene per il 3° frame, il quale viene confrontato col 2° frame, e così via. Generalizzando, si ha che l'algoritmo confronta l'intensità media all' $i+1$ -esimo frame con l' i -esimo frame, come mostrato nella figura seguente [18].

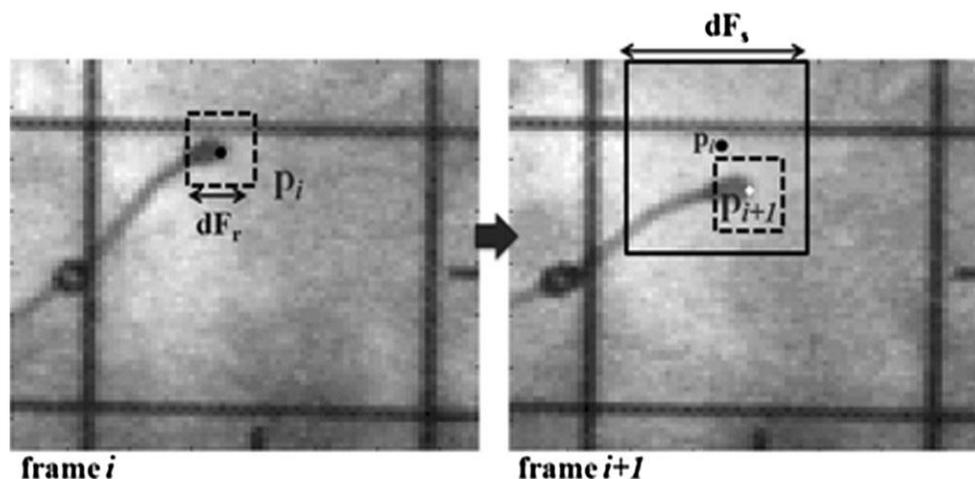


Fig. 2.13 – Raffigurazione della ricerca di regioni simili tramite tecnica region based matching

Una volta completato l'inseguimento della punta dell'elettrocattetero, le coordinate (x,y) possono essere rappresentate in un piano bidimensionale e mostrate, così, l'andamento della punta sul piano (x,y) come in figura

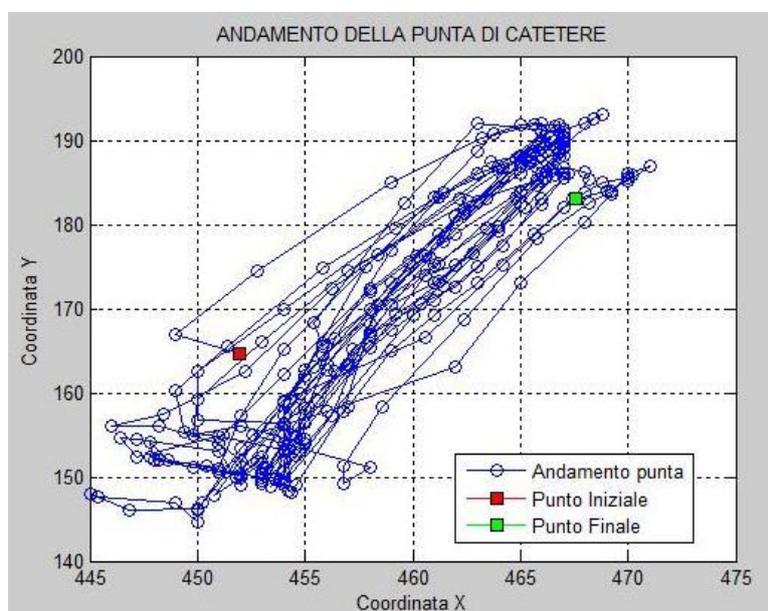


Fig. 2.14 – Rappresentazione cartesiana dell'andamento della punta dell'elettrocattetero

Lo stesso procedimento di tracking viene nuovamente eseguito per un secondo file DICOM, ovvero per una seconda vista differente da quella appena usata.

- Filtraggio del segnale.

I tracking delle punte degli elettrocateretri dei 2 rispettivi files DICOM saranno quindi caratterizzati dalle loro rispettive coordinate (x,y) , le quali vengono salvate assieme alle coordinate dei rispettivi punti di *reper*, ovvero quei punto su cui è stato realizzato il tatuaggio. In questo modo, è possibile rappresentare gli andamenti delle coordinate (x,y) delle punte ognuna su un proprio piano 2D dove, sull'asse delle ascisse troviamo il tempo, espresso in secondi, e sull'asse delle ordinate troviamo la coordinata x (o y) della punta considerata, espressa in mm.

Si ottengono, perciò, 4 grafici, ovvero 2 per ogni proiezione acquisita rappresentati nella figura seguente, nei quali vengono raffigurati gli andamenti delle $x(t)$ e $y(t)$.

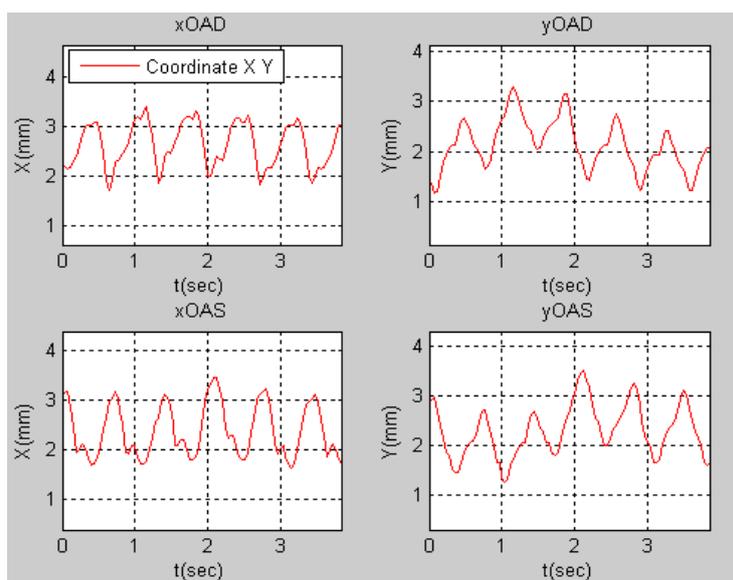


Fig .2.15 – Andamenti delle coordinate $x(t)$ e $y(t)$ di 2 proiezioni selezionate.

Se si analizza l'andamento di queste curve, in particolare della coordinata y che rappresenta lo spostamento verticale del catetere, si osserva che in entrambe le proiezioni il segnale oltre ad avere un andamento periodico, attribuibile al ciclo cardiaco, manifesta anche un andamento fluttuante, riconducibile invece all'atto respiratorio (più in particolare alla fase inspiratoria, che fornisce un contributo maggiore rispetto alla fase espiratoria).

Infatti, come descritto nel protocollo tecnico, durante l'acquisizione delle immagini il paziente non viene costretto all'apnea, ma è invece lasciato libero di respirare.

Ecco perché a questo punto, per valutare con estrema correttezza i movimenti dell'elettrocattetere, è necessario compensare il segnale ottenuto cercando di eliminare il contributo del segnale respiratorio.

Conseguentemente, per compensare il segnale respiratorio, è stato usato un filtraggio passa-alto in modo tale da eliminare la componente a bassa frequenza del respiro. Conoscendo, infatti, il numero di atti respiratori al minuto di ogni paziente F_r , è possibile risalire al periodo e, quindi, alla frequenza respiratoria da usare nel filtraggio ω_n .

Perciò, si ottiene così il segnale filtrato con la componente del respiro eliminata, ovvero un segnale esente dall'andamento a bassa frequenza che riusciva a mascherare la visualizzazione dei periodici cicli cardiaci.

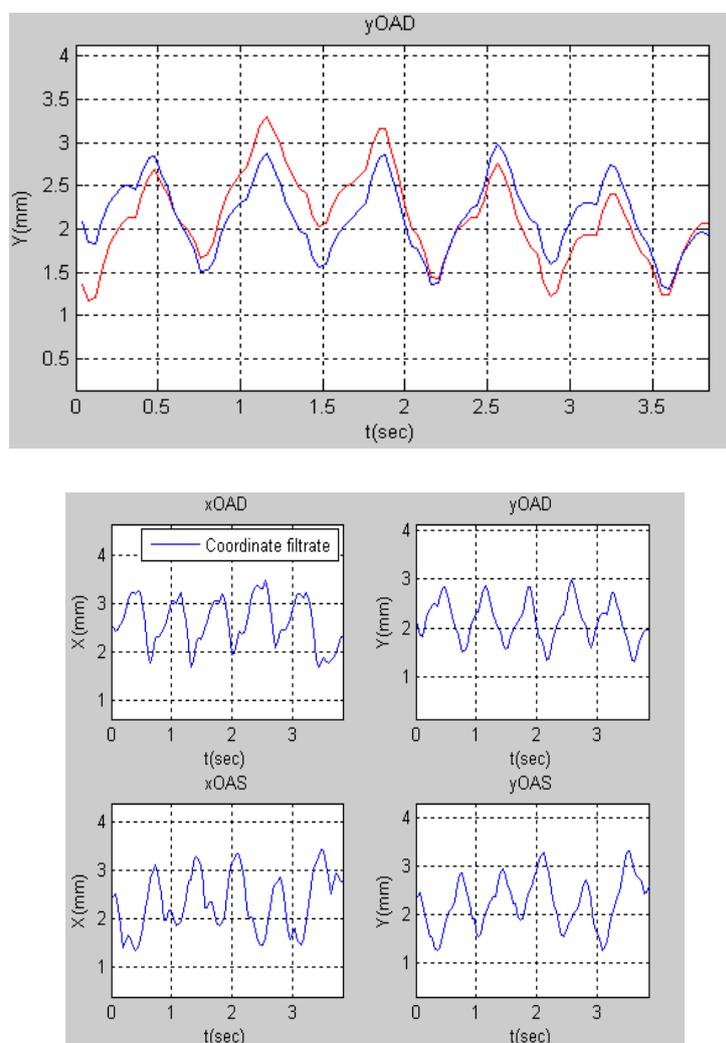


Fig. 2.16 – (a) Rappresentazione del segnale della coordinata $y(t)$ originale in rosso, e del segnale filtrato in blu; (b) andamenti dei segnali filtrati delle coordinate $x(t)$ e $y(t)$ di 2 proiezioni selezionate.

- Selezione di un ciclo cardiaco e normalizzazione.

Una volta visualizzato a schermo il segnale delle coordinate $x(t),y(t)$ filtrate, si procede alla selezione, tramite input da utente, del ciclo cardiaco che più si ripete nell'andamento complessivo dei tracciati in esame. È possibile sceglierlo sia dalle coordinate delle $y(t)$ che delle $x(t)$, e va selezionato un ciclo per entrambe le proiezioni considerate.

In questo modo, il ciclo che si vuole considerare sarà individuato dalla selezione di una coordinata all'istante iniziale e di una all'istante finale del ciclo identificato.

Si individuerà perciò la fase di sistole e quella di diastole facenti parte di un singolo ciclo cardiaco. Così facendo, si riesce a risolvere una delle problematiche riscontrate in questa metodica, ovvero quella di non avere un'acquisizione sincronizzata delle immagini RX destra e sinistra. Inoltre, selezionando manualmente il ciclo cardiaco, possiamo sincronizzare i due segnali alla fase iniziale di sistole.

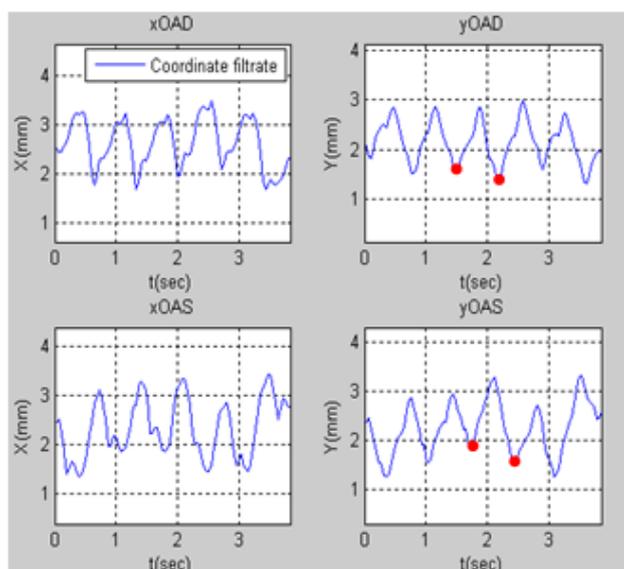


Fig. 2.17 – Selezione di un ciclo cardiaco nel segnale delle coordinate $x(t),y(t)$ filtrate.

Risulta migliore la scelta di individuare il ciclo nella coordinata y perché questo segnale risulta essere, rispetto al segnale x , quello più stabile in entrambe le proiezioni, visto che rappresenta lo spostamento verticale del catetere.

Una volta selezionato il ciclo cardiaco, questo deve essere ora normalizzato. Questo procedimento consente di rappresentare il ciclo selezionato nelle due viste sempre con la stessa quantità di informazione, cioè dallo stesso numero punti, e rendere così la metodica insensibile alla frequenza cardiaca del paziente, registrata durante l’acquisizione delle immagini.

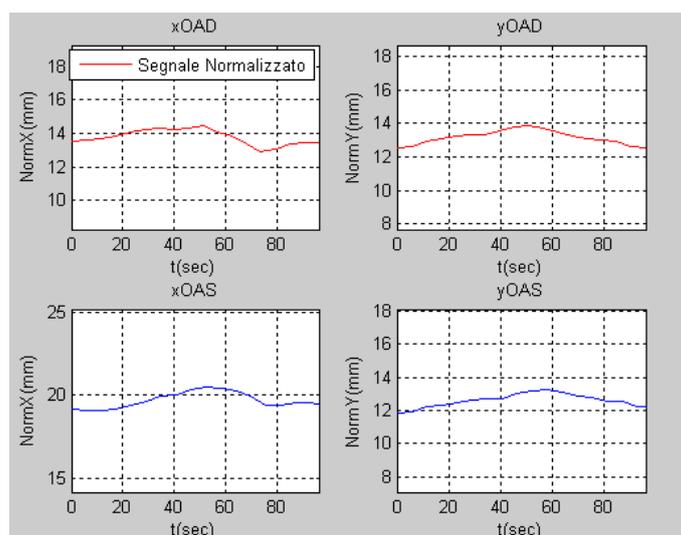


Fig. 2.18 – Normalizzazione del ciclo cardiaco selezionato nelle 2 proiezioni scelte.

2.6 – RSA STEREOFOTOGRAMMETRIA

La selezione manuale del ciclo cardiaco consente di andare a calcolare l’andamento della coordinata 3D della punta di elettrocatetere. Per risalire alla posizione 3D della punta di catetere abbiamo ricostruito queste coordinate mediante un sistema *RSA*, che è l’abbreviazione di “*Roentgen Stereo-photogrammetric*”, dove *fotogrammetria* indica letteralmente un processo di misura effettuato su fotogrammi, ovvero immagini riprodotte per mezzo della luce, mentre *stereo* si riferisce alla tridimensionalità dei solidi.

RSA corrisponde, dunque, all’analisi di immagini, ottenute con tecniche radiografiche e raffiguranti le proiezioni di un solido, finalizzata alla localizzazione nello spazio del solido stesso.

In letteratura, il termine stereo in stereofotogrammetria si riferisce all'immagine tridimensionale del paziente ottenuta con due sorgenti *roentgen* sincronizzate. Per dedurre la posa di un oggetto dalle sue proiezioni bidimensionali è necessario che queste si riferiscano entrambe alla posa cercata. Per prevenire errori dipendenti da movimenti del paziente tra le due acquisizioni la configurazione ottimale risulta essere a due fuochi sincronizzati. Riferito alle modalità prese in esame in questo studio, le 2 acquisizioni non sono sincronizzate ma, mediante i passi sopra elencati di selezione e normalizzazione del ciclo cardiaco, possiamo affermare di aver sincronizzato 2 segnali che inizialmente non lo erano.

Utilizzando, quindi, 2 proiezioni generate da angolazioni differenti ($\pm 30^\circ$) è possibile ricostruire la posizione tridimensionale della punta di catetere rispetto al punto di reperi.

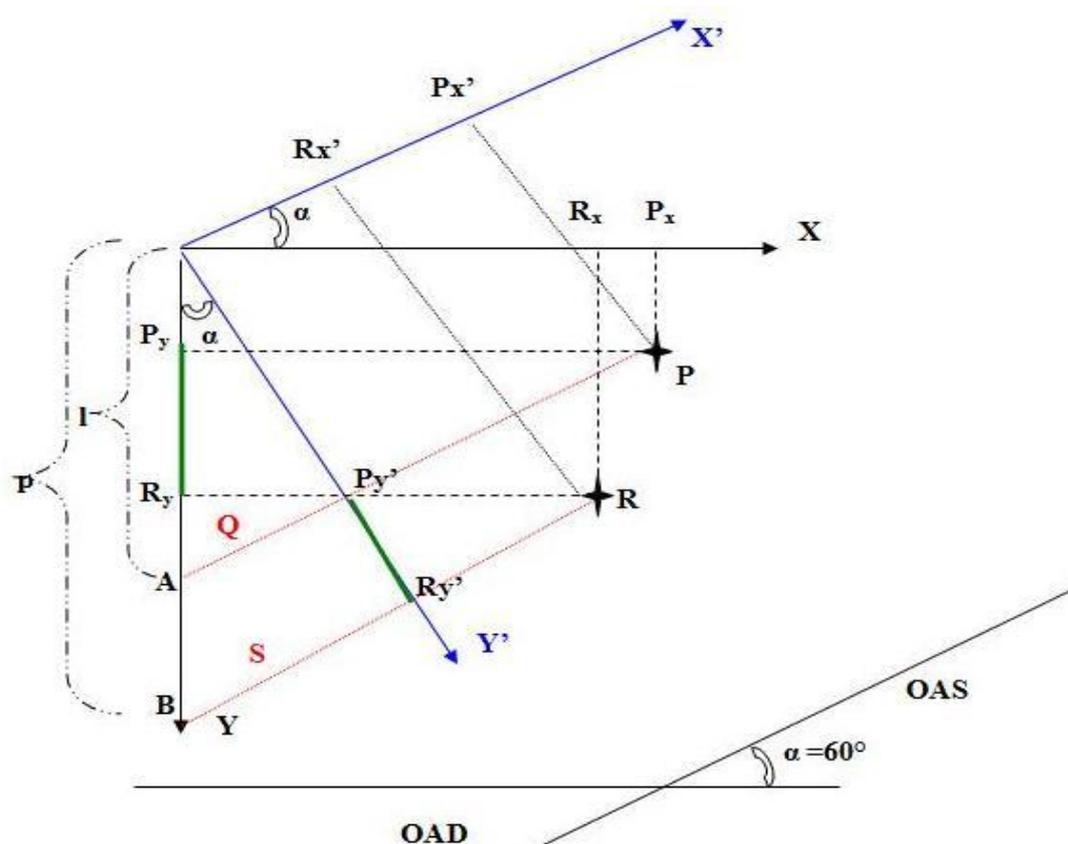


Fig. 2.19 – Schematizzazione del sistema di acquisizione mediante RSA stereofotogrammetrica

Il sistema implementato è costruito nel seguente modo: date le due proiezioni OAD e OAS, tra loro distanti 60° , disposte come nella figura sottostante, si vanno a costruire 2 sistemi di riferimento, uno per la proiezione OAD indicato con la terna XYZ , ed un altro per la proiezione OAS indicato con la terna $X'Y'Z'$, dove Y e Y' indicano la direzione dello spostamento della punta nel piano mancante.

Noti R_x, P_x, R'_x, P'_x ed $\alpha = 60^\circ$, l'incognita del problema rimane la distanza $|R_y - P_y|$ (nel piano XYZ) oppure la distanza $|R'_y - P'_y|$ (nel piano $X'Y'Z'$), rappresentate graficamente in figura dalle due linee verdi.

Le due stelle nere R e P rappresentano rispettivamente il punto di repere (R), cioè il tatuaggio su cui viene allocata la pallina di piombo durante l'acquisizione delle immagini in grafia, e la punta dell'elettrocattetero (P) allocato in ventricolo sinistro.

Attraverso i passaggi matematici, sotto riportati, è possibile risalire alle distanze cercate durante un periodo (pari ad un ciclo cardiaco) tra repere e punta dell'elettrocattetero.

$$Q = \overline{AP}, \quad S = \overline{RB},$$

dai triangoli $\widehat{AP_yP}$ e $\widehat{BR_yR}$ si ricava che

$$P_x = Q \cdot \cos \alpha \Rightarrow Q = \frac{P_x}{\cos \alpha}$$

$$R_x = S \cdot \cos \alpha \Rightarrow S = \frac{R_x}{\cos \alpha}$$

Inoltre vale che

$$\begin{cases} Q - P'_x = l \cdot \sin \alpha \\ P'_y = l \cdot \cos \alpha \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} l = \frac{Q - P'_x}{\sin \alpha} \\ P'_y = \frac{Q - P'_x}{\sin \alpha} \cdot \cos \alpha \end{cases},$$

e che

$$\begin{cases} S - R'_x = p \cdot \sin \alpha \\ R'_y = p \cdot \cos \alpha \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} p = \frac{S - R'_x}{\sin \alpha} \\ R'_y = \frac{S - R'_x}{\sin \alpha} \cdot \cos \alpha \end{cases}.$$

Sapendo che

$$P_x = Q \cdot \cos \alpha \Rightarrow Q = \frac{P_x}{\cos \alpha},$$

e che

$$R_x = S \cdot \cos \alpha \Rightarrow S = \frac{R_x}{\cos \alpha},$$

allora si riesce a dedurre che la distanza $|R'_y - P'_y|$ vale

$$|R'_y - P'_y| = \frac{(R_x - P_x) + (P'_x - R'_x) \cos \alpha}{\sin \alpha}.$$

2.7 – RICOSTRUZIONE DELLA TRAIETTORIA 3D

Questo metodo *RSA* stereofotogrammetrico è stato, quindi, utilizzato sia sulle immagini acquisite in fase di impianto, sia sulle immagini acquisite durante i follow-up al fine di ricostruire la posizione 3D della punta dell'elettrocattetero.

In questo modo si è riuscito ad ottenere l'informazione di come la punta si muova all'interno del seno coronarico in un ciclo cardiaco.

Perciò, una volta selezionato e normalizzato il ciclo cardiaco, l'algoritmo carica le coordinate del punto di repere per poter applicare il metodo *RSA* appena visto.

Quindi, il sistema procede nel calcolo delle distanze $|R'_z - P'_z|$, $|R'_x - P'_x|$ ed $|R'_y - P'_y|$, ottenute tramite lo sviluppo dei calcoli visti in precedenza, e dell'andamento della traiettoria 3D dei movimenti della punta.

La traiettoria viene, così, rappresentata in un grafico tridimensionale, indicato nella figura seguente.

L'andamento della traiettoria risulta, così, ciclico e la coincidenza tra il punto iniziale e quello finale ci fa capire come la scelta del ciclo cardiaco sia stata ottimale.

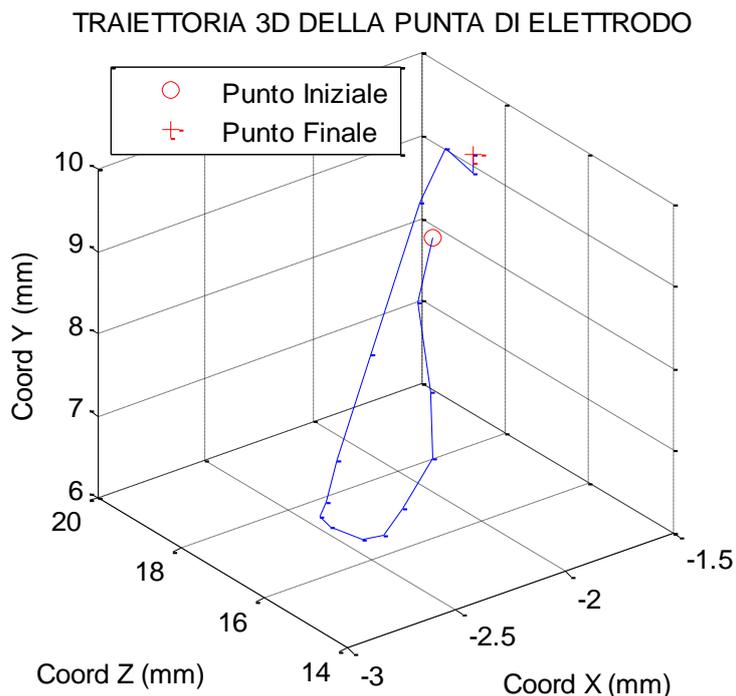


Fig. 2.20 – Traiettoria 3D della punta di elettrocatetere in seno coronarico.

2.8 - CONCLUSIONI

In questo studio è stato presentato un metodo quasi automatico per l'inseguimento della punta di elettrocateteri impiantati in seno coronarico tramite tecniche di imaging attuate su immagini ottenute in fluoroscopia. La tecnica sviluppata richiede una selezione iniziale della punta dell'elettrocatetere nel 1° frame di 2 proiezioni del medesimo paziente acquisite. Successivamente, la procedura è completamente automatica il cui esito finale risulta essere la traiettoria 3D dei movimenti effettuati dalla punta del catetere durante il ciclo cardiaco.

L'algoritmo di tracking che è stato implementato si basa sulla tecnica di *region-based matching* la quale, tra le tecniche di *optical flow*, presenta diversi vantaggi: è veloce e robusta, la sua implementazione è efficiente e non richiede forti ipotesi da dover soddisfare sulle immagini prese in esame. La procedura di tracking che è stata utilizzata, risulta essere stata precedentemente applicata ad altre applicazioni biomediche. In questa precisa applicazione, il

sistema analizzato ha conseguito il miglior adattamento tra aree di immagini in tempi diversi, minimizzando al meglio la somma della differenza al quadrato (*SSD*) delle intensità di immagini. Nonostante la mediocre qualità delle immagini fluoroscopiche sono stati ottenute buone prestazioni a livello computazionale e di velocità nell'inseguimento dei movimenti della punta [18].

Però, come già accennato in precedenza, una problematica considerevole riscontrata durante l'applicazione dell'algoritmo di tracking è la presenza del filtro di Leeds M1 usato durante l'acquisizione delle immagini. La presenza di questa griglia è sì fondamentale per poter osservare lo stesso campo anatomico sia all'impianto che al follow-up ma, allo stesso tempo, produce un disturbo "visivo" all'algoritmo di tracking, andando a limitare l'inseguimento dei movimenti della punta.

Un'ulteriore problematica riscontrata è la fuoriuscita della finestra di ricerca dF_r dall'immagine di cropping su cui l'algoritmo sta lavorando. Ciò comporta una successiva impossibilità a continuare l'inseguimento della punta dell'elettrocattetero.

Queste ed altre problematiche verranno analizzate ed affrontate nei capitoli seguenti.

CAPITOLO 3

OTTIMIZZAZIONE E VALUTAZIONE DELLA PROCEDURA DI TRACKING

3.1 – INTRODUZIONE

Finora è stato implementato, analizzato e descritto l'algoritmo automatico di tracking il cui scopo è quello di valutare le variazioni anatomiche nel tempo della posizione dell'elettrocattetero in seno coronarico durante terapia di resincronizzazione cardiaca. In questo senso, è stato sviluppato l'algoritmo di tracking in modo tale da essere in grado di predire la risposta del paziente alla terapia di resincronizzazione cardiaca, tramite la ricostruzione della traiettoria 3D della posizione e dei suoi movimenti di un singolo ciclo cardiaco preso in esame.

Lo scopo, ora, sarà quello di andare a riscontrare le varie problematiche che si rilevano nel codice *Matlab*[®] finora sviluppato, in modo tale da riuscire a migliorare l'inseguimento della punta e raggiungere l'obiettivo finale con maggiore efficienza.

Si analizzeranno, perciò, tutte queste tematiche per andarle ad ottimizzare nei loro aspetti, sia dal punto di vista computazionale, che della facilità di interazione con l'utente ed anche del miglioramento dei risultati ottenuti. In questo modo si riuscirà a valutarne, così, il miglioramento ottenuto.

La realizzazione della traiettoria 3D consente la visualizzazione del movimento anatomico della punta dell'elettrocattetero, ovvero permette di effettuare una valutazione "visiva" dello spostamento in un singolo ciclo cardiaco. Perciò, ulteriore studio sarà quello di implementare ed elaborare un'analisi qualitativa e quantitativa della traiettoria 3D, andando ad estrarre dei parametri specifici caratterizzanti l'andamento della punta.

3.2 – INTERAZIONE CON L'UTENTE

Partendo dall'inizio, e seguendo un percorso iterativo, si analizzano in ordine i vari oggetti di studio dichiarati precedentemente.

Uno degli obiettivi dell'ottimizzazione dell'algoritmo di tracking implementato consiste nel rendere, quest'ultimo, computazionalmente più efficiente e “*user-friendly*”, in modo da facilitare la comprensione, l'uso e l'identificazione delle svariate funzioni presenti.

Indi per cui, il primo aspetto realizzato è stato quello di creare un *main* principale, che distinguesse e racchiudesse in un semplice “*menu*”, la gamma di possibili funzioni da poter utilizzare. Il *main* principale costituisce quindi il primo collegamento con l'utente, avente caratteristiche di semplicità e velocità nel potenziale uso delle funzioni presenti. Va evidenziato come tutto il sistema, in special modo tutte le funzioni, siano state modificate e raggruppate in modo tale da risultare più ottimali e prestanti possibile sia a livello computazionale, che di velocità, di facilità ed anche di visione totale.

Si riscontra, pertanto, l'iniziale scelta bivalente la quale permette la selezione di 1 oppure 2 file DICOM contemporaneamente, ovvero si va a compiere la scelta di

- 1 file, nella quale il sistema effettua ed esegue solamente un semplice tracking e, quindi, un solo inseguimento della punta dell'elettrocaterete della proiezione del paziente selezionato. Dopodiché salva le coordinate del catetere rilevate durante il tracking frame per frame;
- 2 files, dove il sistema effettua prima i tracking di entrambi le proiezioni selezionate eseguendo, quindi, per 2 volte l'algoritmo di inseguimento della punta. Successivamente, avendo rilevato e salvato le coordinate delle 2 proiezioni prese in esame ed, una volta selezionato il ciclo cardiaco, è in grado di elaborare la ricostruzione della traiettoria 3D secondo la tecnica di *RSA* stereofotogrammetria. A questo punto, il sistema esporta su foglio di calcolo elettronico Excel la ricostruzione 3D ricavata e la selezione del ciclo cardiaco effettuata, ed esegue il successivo calcolo di vari parametri, anch'essi esportati in un altro file Excel. Entrambe le ultime 2 azioni verranno spiegate nel prosieguo del capitolo.

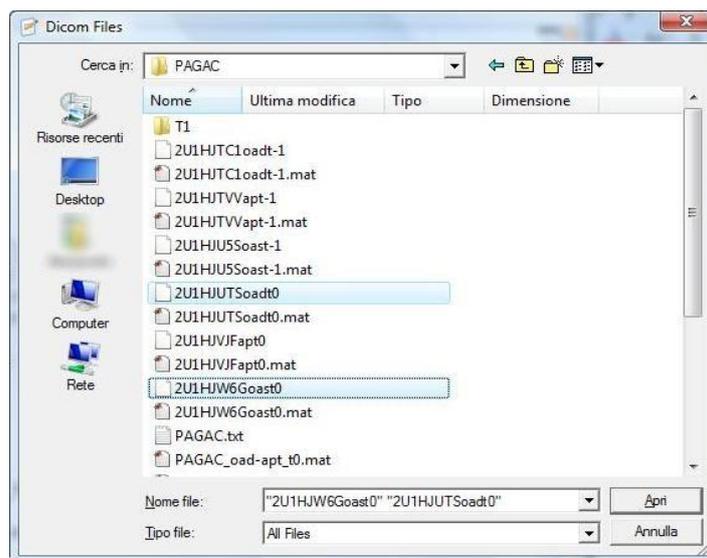


Fig. 3.1 – Multiselezione di 2 files DICOM di un paziente contemporaneamente.

Un' ulteriore particolarità di questo *main* principale è quella di consentire una reiterata esecuzione, a seconda della volontà dell'utente di procedere nuovamente o meno.

Nel migliorare l'interfacciamento dell'algorithmo all'utente e la corretta archiviazione dei risultati ottenuti dall'elaborazione, sono state aggiunte delle immissioni da input di alcune variabili caratteristiche del paziente selezionato, come per esempio la frequenza respiratoria F_r , la finestra temporale scelta (T-1, T0 o T1).

3.3 – OTTIMIZZAZIONE DELL'ALGORITMO DI TRACKING

Nel capitolo precedente è stato descritto ed analizzato l'algorithmo di tracking della punta di elettrocatetere in seno coronarico. In secondo luogo, sono state anche citate alcune delle problematiche riscontrate nella prima implementazione dell'algorithmo del tracking che verranno ordinatamente sciorinate, spiegate e risolte.

Come prima cosa, si è andati ad automatizzare il *cropping* iniziale del 1° frame del filmato DICOM. Inizialmente, infatti, si aveva modo di selezionare una porzione dell'immagine e, successivamente, individuare manualmente il punto dov'è situato l'elettrocatetere impiantato di cui si vuole effettuare il tracking. L'automatizzazione di questo processo è stata creata andando ad eliminare questa fase di *cropping* ed, andando a sostituire invece, con l'aggiunta di una finestrazione automatica.

Questa finestra viene costruita a partire da una selezione manuale, tramite mouse, da parte dell'utente, della punta dell'elettrocatero che appare nella visualizzazione del 1°frame. Una volta selezionato il punto corrispondente al catetere, il sistema procede alla creazione automatica della finestra rettangolare che avrà, come centro, il punto cliccato.

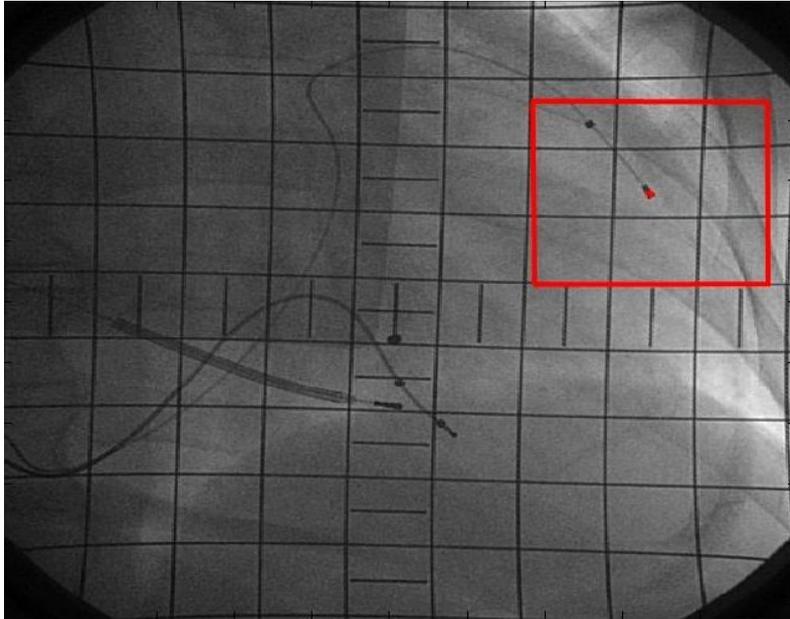


Fig. 3.2 – Finestratura automatica centrata nella punta dell'elettrocatero.

La finestra possiede una dimensione predefinita che è stata scelta secondo l'esperienza data dai tracking effettuati.

L'automatizzazione della finestra portava però con sé una problematica legata ai bordi dell'immagine. Infatti, nel caso in cui la punta dell'elettrocatero sia vicino ad uno o due bordi dell'immagine, l'algoritmo imbatte nel problema della fuoriuscita della finestra automatica dall'immagine. In questi casi, l'algoritmo era impossibilitato a proseguire con l'esecuzione in quanto, al di fuori dell'immagine, non esistono pixel.

Per riuscire ad ovviare a questo sistematico problema, si è andati ad operare sull'adattamento della finestra automatica ai bordi dell'immagine. Ciò significa che, nel caso in cui la punta dell'elettrocatero si trovi in una posizione pericolosamente vicina ad uno o due bordi dell'immagine DICOM, l'algoritmo adatta la finestra di selezione dell'immagine in modo tale da non farla fuoriuscire al di fuori di essa.

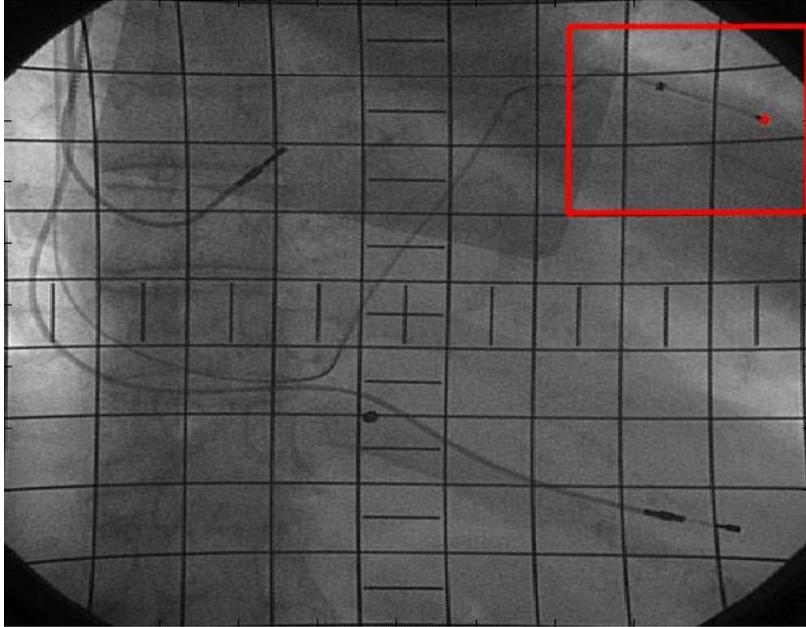


Fig 3.3 – Adattamento della finestra automatica a seconda della vicinanza ai bordi.

Una volta ottenuta la finestra, viene eseguito il tracking già analizzato, la quale elabora come risultato le coordinate (x,y) della punta del catetere. Queste coordinate sono, ovviamente, riferite al sistema di riferimento della finestra dell'immagine (locale) e non all'immagine originale stessa (globale). Questa questione è stata risolta trasformando la posizione della punta dell'elettrocattetero da coordinate locali in coordinate globali, andando ad effettuare una traslazione nel sistema di riferimento dell'immagine. In questo modo, la ricostruzione della traiettoria 3D durante un ciclo cardiaco selezionato, si riferirà correttamente alle coordinate globali e non locali. In aggiunta, tutte le successive elaborazioni sono riferite sistema di riferimento globale dell'immagine originale.

Si ricordi che, per ottenere la ricostruzione 3D è necessario conoscere le coordinate del punto di *repere* a cui si fa riferimento. Perciò, l'algoritmo di tracking effettua l'inseguimento anche dello stesso punto di *repere* per poter, così, elaborare la traiettoria dei movimenti anatomici della punta del catetere.

È possibile osservare che il punto in cui è stato realizzato il tatuaggio al paziente, risulta fermo e stabile nella sua posizione per tutta la durata del filmato DICOM. Per questo motivo, sotto ipotesi convalidata [18], vengono considerati trascurabili i minimi spostamenti possibili del punto di *repere* durante il filmato.

Perciò, il punto corrispondente viene selezionato manualmente nel 1° frame ed assunte, le sue coordinate, uguali e costanti per tutta la durata del filmato. Sfruttando questa ipotesi, è stato possibile rimuovere il filtraggio passa alto delle coordinate del punto di *repere* che serviva ad eliminare il contributo oscillatorio della frequenza di respirazione *Fr*. Questo fattore contribuisce, così, a diminuire il costo computazionale dell'algoritmo.

A questo punto, l'algoritmo utilizzato salvava le coordinate di tracking della punta e del punto di *repere* in 2 files diversi. Per questioni di praticità e velocità computazionale, è stato ottimizzato il salvataggio di entrambe le coordinate in un singolo file corrispondente al paziente ed alla vista selezionati.

Queste coordinate sono riferite all'unità di misura dell'immagine, ovvero ai pixel. Per poter rendere più comprensibile la ricostruzione della traiettoria degli spostamenti, è stata effettuata la banale conversione da pixel a millimetri (*mm*), così da rendere in grado l'utente di apprezzare e valutare correttamente i movimenti della punta del catetere. In questo modo, tutte le successive elaborazioni sono riferite all'unità di misura corretta in *mm*.

Come si è visto nel paragrafo 2.6, il calcolo della distanza $|R'_y - P'_y|$, ottenuta tramite metodo *RSA* stereofotogrammetrico, dipende dall'angolo α compreso tra le 2 proiezioni. Inizialmente, questo angolo α veniva introdotto manualmente tramite input immesso da utente. Per ovviare a questa dipendenza dall'utente, è stato reso automatico il riconoscimento e l'elaborazione dell'angolo α , andando semplicemente a sfruttare la selezione delle 2 proiezioni che vengono prese in esame.

3.4 – OTTIMIZZAZIONE DELLA MASCHERA

Per poter inseguire correttamente la punta dell'elettrocattetere, l'algoritmo fa uso di una maschera che gli consente di valutare le similitudini tra le regioni dell'immagine.

Questa maschera è stata perciò ottimizzata al meglio per velocizzare, aumentare l'efficienza ed evitare di imbattersi in errori e problemi.

Una volta selezionata la finestra automatica dell'immagine, il sistema procede a creare una maschera binaria che evidenzia le regioni che hanno intensità luminosa che varia tra un frame ed il successivo, a discapito delle regioni con intensità quasi invariata.

In questo modo, la maschera risulterà bianca (valore binario pari a 1) attorno alla punta del catetere selezionata al 1° frame, mentre il resto dell'immagine che rimane invariata risulterà nera (ovvero valore binario pari a 0). Inoltre, la regione bianca viene dilatata in modo tale da aumentare e migliorare l'accuratezza dell'inseguimento della punta nel filmato *RX*.

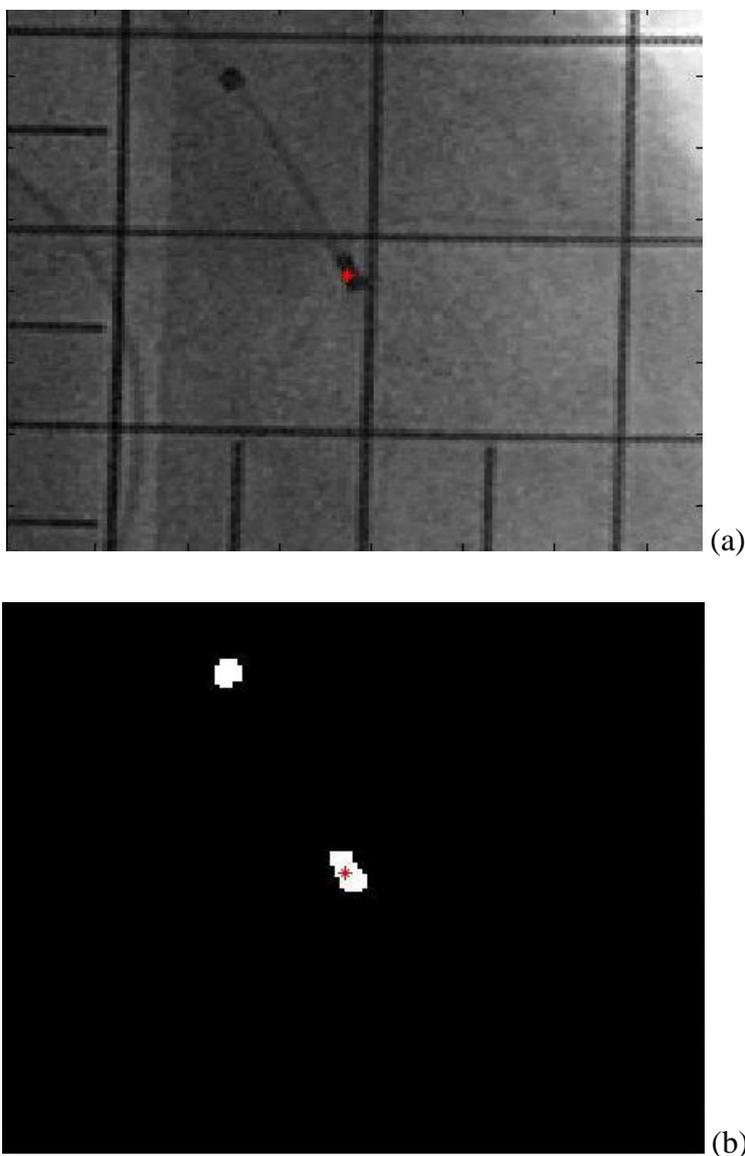


Fig. 3.4 – (a) finestra automatica con punto del catetere evidenziato in rosso; (b) maschera corrispondente dove la punta del catetere e la sua ancora possiedono risultano bianche.

Analogamente alla finestra automatica creata in precedenza, anche qui si presenta la medesima problematica: ovvero la vicinanza della finestra, che in questo caso risulta essere la dF_s , ad 1 o 2 bordi dell'immagine presente in finestra.

Indi per cui, è stato effettuato un controllo per evitare questo problema, nel caso in cui la punta si avvicini ai bordi dell'immagine. Similmente alla risoluzione dello stesso problema affrontato in precedenza, la finestra dF_s si va ad adattare in caso di fuoriuscita dall'immagine. In questo modo, non si rischia in nessun modo di imbattersi in errori di questo tipo, che annullerebbero il tracking svolto.

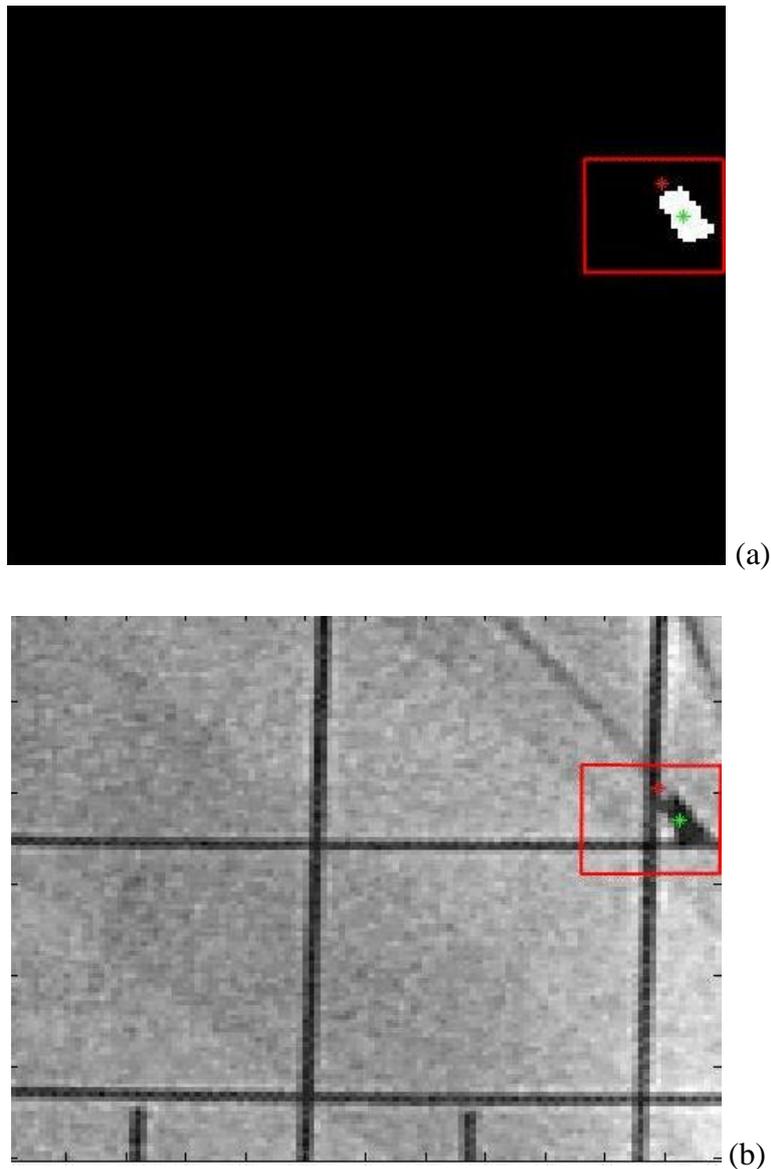


Fig. 3.5 – Adattamento della finestra dF_s alla vicinanza ai bordi della maschera (a) e del cropping ottenuto tramite la finestrate automatiche dell'immagine (b).

3.5 – ESPORTAZIONE SU FOGLIO DI CALCOLO ELETTRONICO

Finora, gli algoritmi di tracking e di ricostruzione della traiettoria 3D dei movimenti anatomici della punta dell'elettrocateretere elaborano dei risultati i quali vengono salvati ed archiviati in files rispettivamente di tipo *Matlab*[®] o di tipo immagine.

In questo modo, i risultati così posti figurano distinti gli uni dagli altri in files separati, di difficile visione e comprensione per un ipotetico utente, vengono archiviati in parti dislocate e risultano quindi poco confrontabili in una visione complessiva d'insieme.

Per poter utilizzare a posteriori i risultati elaborati è necessario l'utilizzo dell'ambiente per il calcolo numerico *Matlab*[®], il quale può non essere posseduto da un qualsiasi utente e non è di subitaneo uso, relativamente alla comodità ed alla comprensione.

Perciò, è stata creata una via più immediata per poter ovviare a questa problematica, ovvero una funzione che permetta l'esportazione di risultati, variabili, immagini e quant'altro, su foglio di calcolo elettronico *Excel*, software prodotto dalla *Microsoft*[®].

Questo algoritmo riceve in ingresso, innanzitutto, i dati, i parametri e le immagini che si desiderano esportare. Successivamente, si prende in ingresso anche le coordinate precise del file, del foglio di lavoro e della cella corrispondente su cui si ha intenzione di archiviare i dati, ed in aggiunta delle varie opzioni tra cui, per esempio, la scelta delle dimensioni delle immagini. Dopodiché, colloca ed esporta tutto ciò che ha ricevuto in ingresso nel foglio di calcolo *Excel* selezionato, alle coordinate indicate.

Precisamente, nel caso del sistema di tracking implementato in questo studio, l'algoritmo prende in ingresso parametri come il nome del paziente, frequenza respiratoria Fr , le proiezioni, l'angolo α loro compreso e la finestra temporale selezionati.

Inoltre, esporta nel foglio di calcolo elettronico anche 2 immagini utili ed indicative per la ricostruzione della traiettoria 3D dei movimenti della punta, ovvero la rappresentazione degli andamenti delle coordinate (x,y) con relativo ciclo cardiaco selezionato ed, appunto, la raffigurazione tridimensionale della traiettoria degli spostamenti anatomici.

Ottimizzazione e valutazione della procedura di tracking

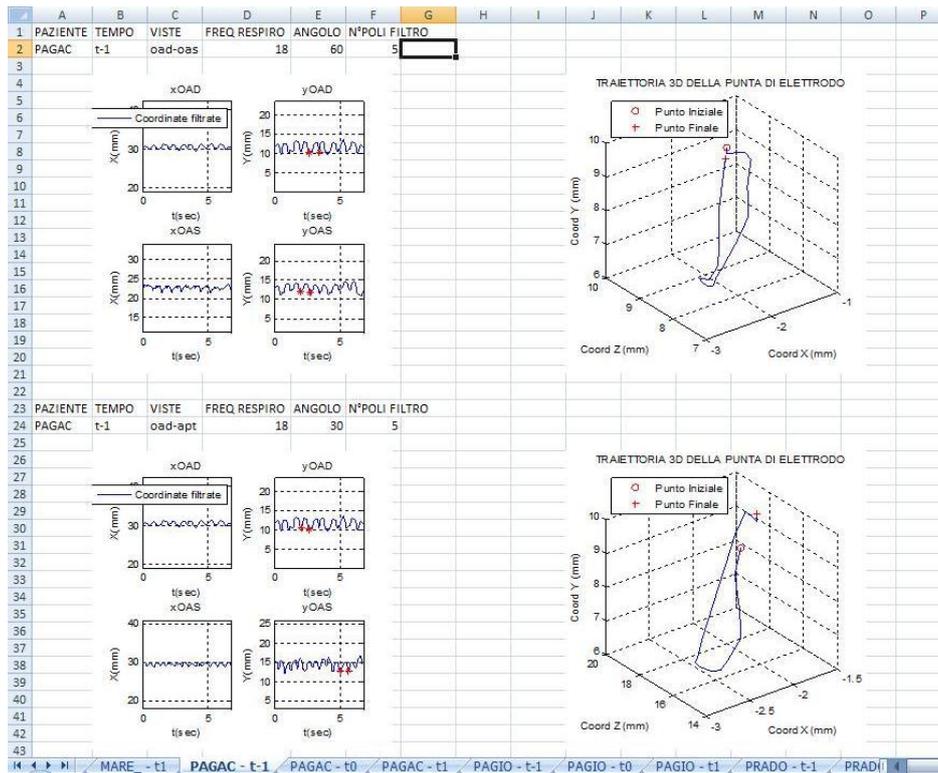


Fig. 3.6 – Esempio di esportazione dei dati, della selezione del ciclo cardiaco e della traiettoria 3D.

Come visibile dalla figura, risulta, così, possibile archiviare innumerevoli tracking di elettrocatereteri dei vari pazienti presi in esame dallo studio, compresi di ricostruzione della traiettoria 3D e dei parametri annessi.

L’archiviazione appare ordinata secondo paziente, finestra temporale T-1,T0 o T1, e per le proiezioni considerate. Questo grazie all’automazione conferitagli nell’individuare la corretta collocazione delle informazioni elaborate dall’algoritmo di tracking.

3.6 – CALCOLO DEI PARAMETRI CARATTERIZZANTI LA TRAIETTORIA

I risultati finora ottenuti dal sistema di tracking della punta dell’elettrocateretere son stati analizzati ed ottimizzati a livello di algoritmo. Ora, lo studio valuta ed elabora un’analisi qualitativa e quantitativa della traiettoria 3D andando, così, ad estrarci dei parametri specifici caratterizzanti l’andamento della punta. Perciò, con questi parametri si è in grado di valutare il processo di tracking finora elaborato.

Sommariamente, per ogni traiettoria, i parametri estratti sono

- lunghezza e superficie,
- tre direzioni principali della traiettoria ed i corrispondenti valori singolari,
- tre angoli dei due piani che meglio approssimano la superficie 3D,
- rapporto tra i due valori principali singolari,
- eccentricità della traiettoria,
- indice di sfericità,
- curvatura media,
- baricentro della traiettoria,

i quali vengono spiegati qui di seguito.

- Lunghezza e superficie.

Da letteratura il perimetro è la misura della lunghezza del contorno di una figura piana.

Per le classiche figure geometriche esistono le consuete formule già calcolate, ma per una generica curva, come nel caso in esame, non si ha una formula applicabile. Perciò, per calcolare la lunghezza della curva si vanno a sommare tutte le distanze che intercorrono tra 2 punti successivi.

Presi 2 punti generici in uno spazio tridimensionale $P = (p_x, p_y, p_z)$ e $Q = (q_x, q_y, q_z)$, la distanza tra 2 punti calcolata risulta

$$distanza = \sqrt{(p_x - q_x)^2 + (p_y - q_y)^2 + (p_z - q_z)^2}.$$

A questo punto, il perimetro complessivo della curva della traiettoria 3D di tracking non sarà nient'altro che la somma di tutte le distanze calcolate tra gli i -esimi ed $i+1$ -esimi punti presi

$$L = \sum_i distanza_i.$$

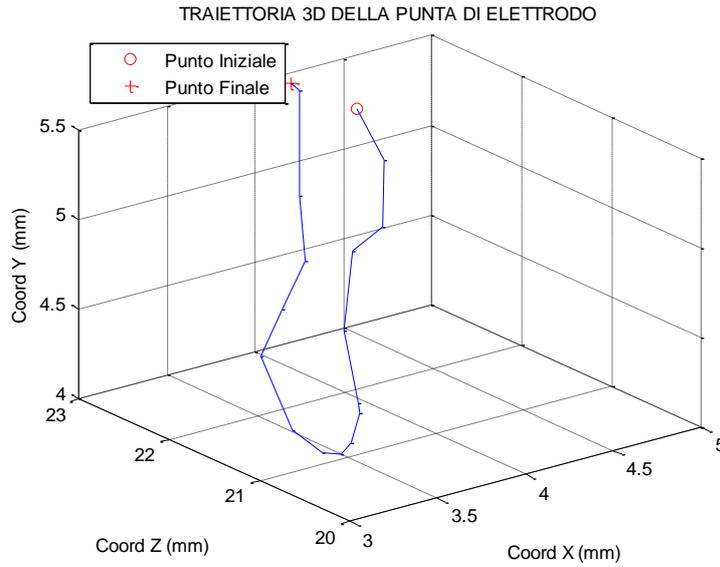


Fig. 3.7 – Rappresentazione della traiettoria su cui si calcola il perimetro.

Analogamente, l'area è la misura dell'estensione di una regione bidimensionale di uno spazio, ovvero la misura dell'estensione di una superficie, di cui esistono già le formule per le figure geometriche più note.

Per il calcolo dell'area della curva della traiettoria 3D si ricorre all'uso della suddivisione della superficie in triangoli. I vertici che compongono i triangoli saranno formati dal punto *i-esimo* della proiezione ortogonale della traiettoria, dall' *i+1-esimo* e dal baricentro della proiezione ortogonale. Ogni singola area dei triangoli viene calcolata e, poi, vengono sommate tutte le *i-esime* aree a formare il valore complessivo dell'area della curva.

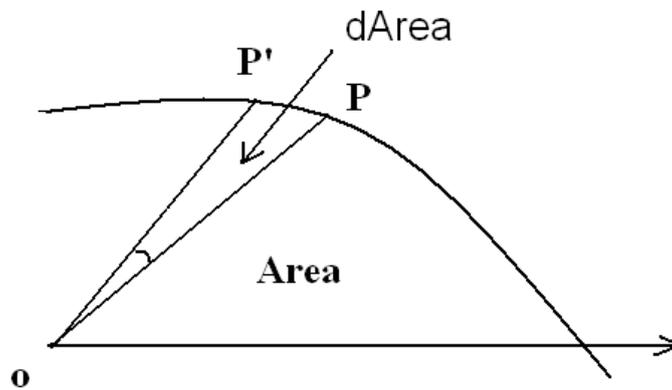


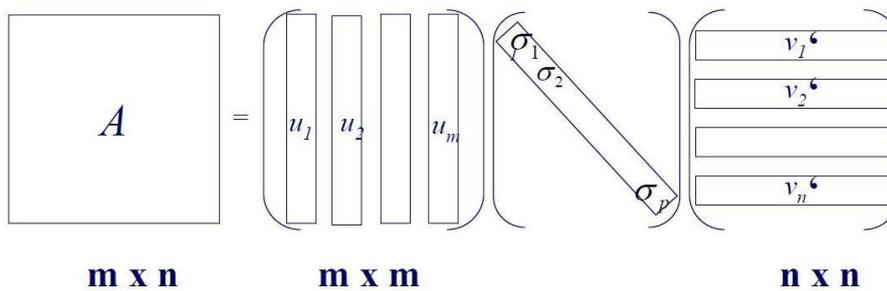
Fig. 3.8 – Rappresentazione schematica delle aree triangolari.

- Tre direzioni principali della traiettoria ed i corrispondenti valori singolari.

La decomposizione ai valori singolari (o SVD, Singular Value Decomposition) è una particolare fattorizzazione basata sull'uso di autovalori e autovettori, utilizzata per produrre un'approssimazione della matrice originaria con minor rango.

Si ha che, data una matrice $A \in R^{m \times n}$ esistono due matrici ortogonali $U \in R^{m \times m}$ e $V \in R^{n \times n}$ tali che

$$A = U\Sigma V^T, \text{ quindi } \Sigma = U^T A V,$$



dove la matrice $\Sigma \in R^{m \times n}$ è diagonale

$$\Sigma = \begin{bmatrix} \sigma_1 & & & \\ & \sigma_2 & & \\ & & \dots & \\ 0 & 0 & 0 & \sigma_n \\ & & & & 0 \end{bmatrix},$$

con

$$\sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \dots \geq \sigma_p \geq 0, \quad p = \min(m, n),$$

chiamati *valori singolari* della matrice A .

Si ha che le colonne di U (di V) rappresentano gli *autovettori* di AA^T (di $A^T A$), ed inoltre si noti che σ_i^2 sono gli autovalori di $A^T A$.

Da questa decomposizione, si ricavano i 3 vettori singolari V , ovvero le 3 direzioni principali, ed i 3 corrispettivi valori singolari σ_i che costituiscono e formano il piano rappresentato

Tale decomposizione di A, trova molte applicazioni tra le quali il calcolo della soluzione di norma minima per il problema dei minimi quadrati.

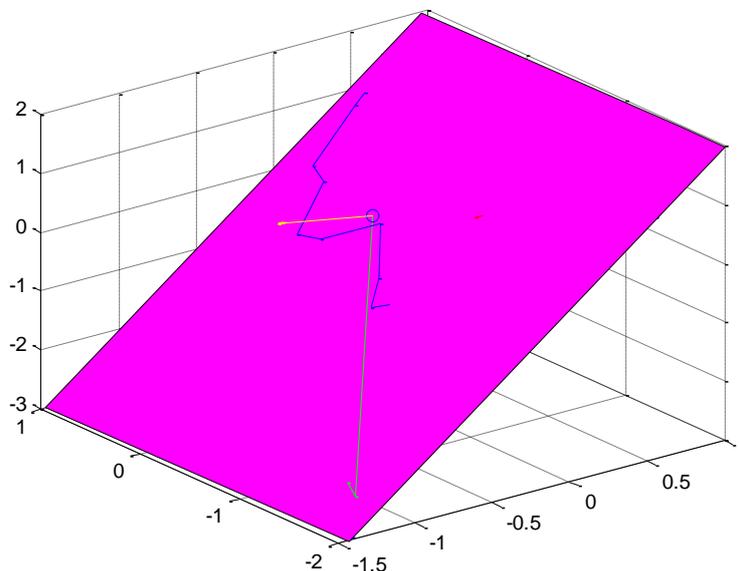


Fig. 3.9 – Rappresentazione del piano formato dai 3 vettori singolari V ed i loro valori singolari.

- Tre angoli dei due piani che meglio approssimano la superficie 3D.

A questo punto, è possibile ottenere e ricavarsi gli angoli dei due piani che meglio approssimano la superficie della traiettoria 3D tramite risoluzione dei minimi quadrati applicato al problema in questione.

Si ottengono, in questo modo, gli angoli direttori α , β , e γ .

- Rapporto tra i due valori principali singolari.

In aggiunta, una volta ottenuti i valori singolari tramite decomposizione ai valori singolari, è possibile determinare il rapporto tra i 2 valori singolari principali, ovvero il rapporto tra i 2 valori singolari maggiori

$$\text{rapporto} = \frac{\sigma_1}{\sigma_2}.$$

- Eccentricità della traiettoria.

Un ulteriore parametro estratto dalla traiettoria 3D è l'eccentricità, la quale è associata ad ogni sezione conica. Essa può essere pensata come una misura di quanto la conica discosti dall'essere circolare. Infatti le eccentricità di

- un cerchio è zero.
- un'ellisse che non è un cerchio è maggiore di zero, ma inferiore a 1.
- una parabola è 1.
- un'iperbole è maggiore di 1.

Perciò, per comprendere quanto la traiettoria si avvicini o meno alla circonferenza, si calcola l'eccentricità tramite i 2 valori singolari principali, nel seguente modo

$$ecc = \frac{\sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}}{\sigma_1}.$$

- Indice di sfericità.

Dalla traiettoria, si riesce a ricavare la sfericità, che consiste in una misura della compattezza della forma considerata. Per esempio, un cerchio è la forma più compatta, perciò più una curva è compatta, più assomiglia ad un cerchio.

La sfericità è un rapporto e risulta quindi un numero adimensionale. Questo rapporto può essere calcolato per una qualsiasi curva bidimensionale, affinché la sua area e perimetro siano noti, e lo si calcola tra l'area della curva in esame (A_{curva}) e l'area di un cerchio con lo stesso perimetro ($A_{cerchio}$)

$$csi = \frac{A_{curva}}{A_{cerchio}}.$$

Ponendo l' $A_{cerchio}$ in termini di circonferenza, si ottiene

$$\left\{ \begin{array}{l} L = 2\pi r \\ A_{cerchio} = \pi r^2 \end{array} \right. \xrightarrow{\text{da cui}} \left\{ \begin{array}{l} r = \frac{L}{2\pi} \\ A_{cerchio} = \frac{L^2}{4\pi} \end{array} \right.$$

dove L è il perimetro.

A questo punto, andando a sostituire nel rapporto di sfericità, si ottiene infine

$$csi = \frac{4\pi A}{L^2}$$

dove A è area ed L il perimetro. Il rapporto csi potrà risultare maggiore di 0, minore di 0 oppure uguale a 1. Una curva allungate e sottile avrà una sfericità che si avvicina a 0, mentre un cerchio una circolarità di 1.

- Curvatura media.

È possibile estrapolare un successivo parametro dalla traiettoria 3D, ovvero la curvatura media.

Il termine curvatura si riferisce alla misura di quanto un determinato oggetto si discosti dall'essere piatto. La misura della curvatura viene definita in modi diversi a seconda dell'ente geometrico cui è applicata.

Si distinguono due tipi essenziali di curvatura:

- curvatura estrinseca: è la curvatura posseduta dall'oggetto in relazione ad uno spazio piatto di dimensione superiore in cui è immerso e determinabile solo confrontando elementi dell'oggetto in relazione ad elementi dello spazio contenitore;
- curvatura intrinseca: è la curvatura determinabile utilizzando solo operazioni eseguite su elementi dell'oggetto medesimo.

La curvatura è, quindi, il modulo del vettore normale alla curva, dalla quale si può calcolare la curvatura media effettuando la media aritmetica delle singole curvature *i-esime*, ovvero

$$curv_i = \frac{|P_{i+1} - P_{medio}| - |P_i - P_{medio}|}{|P_{i+1} - P_i|}$$

Ora è possibile calcolare la curvatura media, come

$$K_m = \frac{\sum_{i=1}^N curv_i}{N}$$

dove N corrisponde al numero dei punti facenti parte della traiettoria 3D.

- Baricentro della traiettoria.

Ultimo parametro ricavato dalle caratteristiche della curva della traiettoria della punta del catetere consiste nell'immediato baricentro.

Dalla geometria, la definizione di baricentro è quella di intersezione di tutti gli iperpiani che dividono, in due parti di misura identica, una figura n -dimensionale in uno spazio euclideo n -dimensionale. Più semplicemente, è esprimibile come la media di tutti i punti della figura considerata, ovvero

$$B = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$$

con $x_1 + x_2 + \dots + x_n$ coordinate cartesiane dei punti della figura.

Perciò, nello studio in esame, il baricentro sarà determinato dalle medie delle 3 coordinate

$$\begin{cases} x_m = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} \\ y_m = \frac{y_1 + y_2 + \dots + y_n}{n} \\ z_m = \frac{z_1 + z_2 + \dots + z_n}{n} \end{cases}$$

Tutti questi parametri estratti, che descrivono la posizione 3D della punta e la sua traiettoria durante il ciclo cardiaco in $t-1$ e t_0 , sono stati calcolati e confrontati tra pazienti responder (R) e non-responder (NR), definito a 6 ± 3 mesi di follow-up da parte esami ecocardiografici

definita come una riduzione > 15% del volume finale sistolica (ESV), al follow-up rispetto ai pre-impianto.

3.7 – OTTIMIZZAZIONE DEL CALCOLO DEI PARAMETRI

I parametri appena visti son stati implementati per poter caratterizzare al meglio la traiettoria 3D dei movimenti della punta dell'elettrocateretere in seno coronarico.

Anche in questo caso, si è andati ad effettuare un'aggiuntiva ottimizzazione dell'algoritmo che li elabora, in modo tale da migliorarne l'efficienza e, soprattutto, l'esportazione dei risultati ottenuti, aspetto alquanto importante per questa ingente mole di dati finali.

Innanzitutto, come detto inizialmente, anche questa particolare funzione è stata modificata e raggruppata assieme alle altre, in modo tale da risultare più ottimali e prestanti possibile sia a livello computazionale, che di velocità, di facilità ed anche di visione totale.

In questo modo, son state eliminate le parti superflue necessarie a catalogare i risultati ottenuti, e son state sostituite dall'acquisizione delle corrette coordinate relative al paziente, già utilizzate dal precedente algoritmo di tracking. Perciò, informazioni come, per esempio, il paziente, la finestra temporale, le proiezioni impiegate, vengono passate direttamente dal sistema all'algoritmo per l'elaborazione dei parametri. Queste informazioni le usa per indirizzare e salvare i risultati calcolati.

Infatti, il sistema di calcolo salva i risultati ottenuti in file di tipo *Matlab*[®] e, come per le ricostruzioni 3D, li esporta su foglio di calcolo elettronico *Excel*.

Per fare ciò, utilizza la medesima funzione descritta in precedenza per l'esportazione di parametri e di immagini su foglio *Excel*, la quale riceve in ingresso, innanzitutto, i dati, i parametri e le immagini che si desiderano esportare. Successivamente, si prende in ingresso anche le coordinate precise del file, del foglio di lavoro e della cella corrispondente su cui si ha intenzione di archiviare i dati, ed in aggiunta delle varie opzioni tra cui, per esempio, la scelta delle dimensioni delle immagini. Dopodiché, colloca ed esporta tutto ciò che ha ricevuto in ingresso nel foglio di calcolo *Excel* selezionato, alle precise coordinate indicate.

In questo caso, l’algoritmo prende in ingresso parametri come il nome del paziente, le proiezioni, la finestra temporale selezionati ed, in più, tutto il resto dei parametri calcolati ed elencati in precedenza.

Oltre a ciò, esporta nel foglio di calcolo elettronico anche 2 immagini, ovvero la rappresentazione della traiettoria traslata con annesso baricentro ed, anche, la rappresentazione del piano formato dai 3 vettori singolari V ed i loro corrispondenti valori singolari.

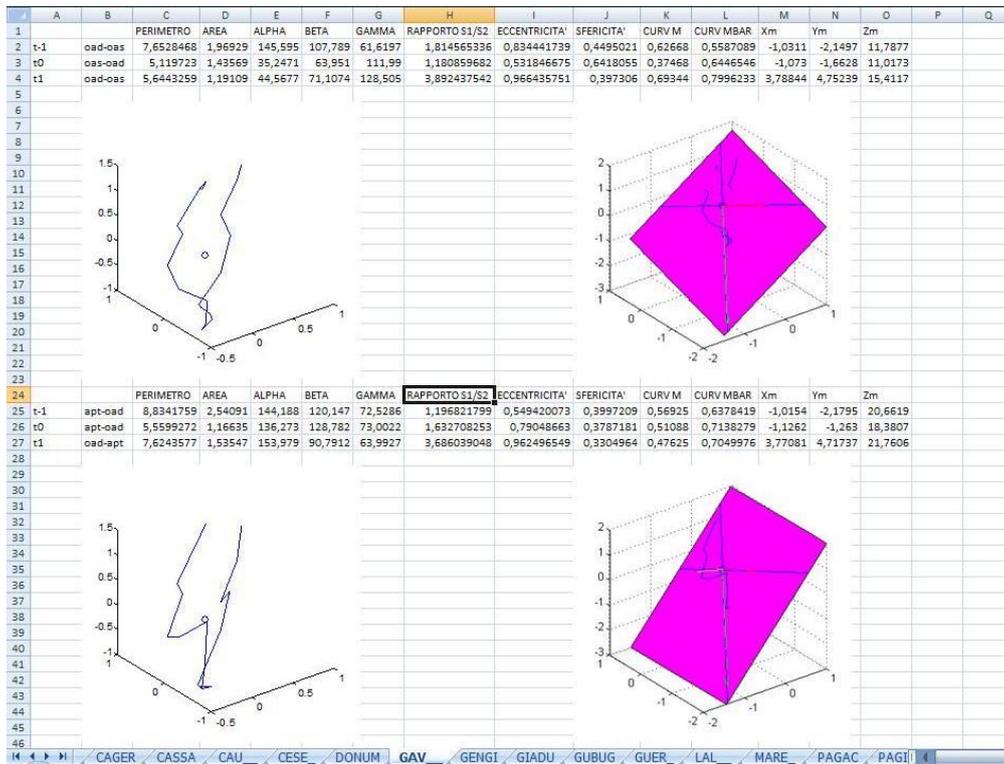


Fig. 3.10 – Esempio di esportazione dei parametri e delle relative figure inerenti.

Come visibile dalla figura, risulta, così, possibile archiviare innumerevoli parametri elaborati dei vari pazienti presi in esame dallo studio, compresi di immagini allegate.

L’archiviazione appare ordinata secondo paziente, finestra temporale T-1, T0 o T1, e per le proiezioni considerate. Come detto in precedenza, questo grazie all’automazione conferitagli nell’individuare la corretta collocazione delle informazioni elaborate dall’algoritmo di tracking, le quale le passa successivamente

3.8 - CONCLUSIONI

È stata affrontata l'ottimizzazione degli algoritmi di tracking sotto vari aspetti.

A cominciare dalla creazione del primo collegamento interattivo, semplice ed efficiente per l'utente. Un possibile punto su cui lavorare potrà essere quello di aggiungere più opzioni possibili di scelta per l'utente, per aumentare l'interattività e la possibilità di scelta.

Si è riusciti ad ottimizzare l'algoritmo di tracking creando la finestra automatica di cropping dell'immagine originale con il suo controllo di fuoriuscita, riportando le coordinate locali in globali, ottimizzando la selezione del punto di repera, aggiungendo automatismi nelle informazioni di coordinate del paziente e salvando i risultati correttamente.

Inoltre si è andati ad ottimizzare l'algoritmo che lavora sulla maschera binaria per permettere il tracking della punta ed, in aggiunta, si è immesso il controllo della fuoriuscita della finestra di ricerca.

Si è poi effettuata una valutazione del sistema di tracking tramite l'elaborazione di vari parametri caratterizzanti la curva della traiettoria 3D dei movimenti della punta di catetere.

Quindi, la creazione di un algoritmo che sia in grado di esportare parametri ed immagini su di un foglio di calcolo elettronico, utile all'archiviazione delle ricostruzioni 3D e dei parametri elaborati.

Ulteriori sviluppi potranno ottimizzare ancora di più l'algoritmo, specialmente nella creazione di una selezione automatica del ciclo cardiaco.

CAPITOLO 4

RISULTATI

4.1 – INTRODUZIONE

Finora, è stato studiato ed analizzato l'algoritmo di tracking della punta dell'elettrocattetero in seno coronarico, la sua corrispondente ricostruzione della traiettoria 3D e l'elaborazione dei parametri caratteristici estrapolati da quest'ultima.

Tutto questo sistema, sin qui visto, è stato implementato con l'obiettivo di poter creare un corretto metodo di predizione della responsività del paziente, affetto da scompenso cardiaco, all'impianto del dispositivo utilizzato nella terapia di resincronizzazione cardiaca.

Per poter definitivamente creare un metodo di giudizio valido, sono stati elaborati i parametri caratterizzanti la traiettoria 3D dei movimenti anatomici della punta durante un ciclo cardiaco accuratamente selezionato. Quindi, risulta necessario valutare i pazienti attraverso l'uso di questi parametri estratti.

Si testerà, perciò, il sistema implementato ed ottimizzato su una popolazione di pazienti pre-impianto (T-1), post-impianto (T0) ed al follow-up a 6 mesi di distanza (T1). Saranno valutati tutti i pazienti che sono stati sottoposti ad impianto BiV, (ICD o pacemaker) ai fini di CRT, nel laboratorio di emodinamica dell'Ospedale "S.Maria delle Croci" di Ravenna, nel corso del 2008.

I risultati ottenuti verranno, così, analizzati e confrontati con i medesimi risultati conseguiti dallo stesso algoritmo, ma prima dell'ottimizzazione effettuata.

In questo modo, si andrà a verificare l'affidabilità e l'adeguatezza delle modifiche e migliorie apportate. Si andrà soprattutto ad avvalorare la valenza, la correttezza e la riproducibilità del metodo di predizione per pazienti sottoposti a terapia di resincronizzazione cardiaca.

4.2 – CASISTICA DEI PAZIENTI SELEZIONATI

Per questo studio sulla valutazione della predizione della risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca, sono stati selezionati determinati pazienti, i quali hanno tutti dato consenso informato.

Sono stati, perciò, valutati pazienti sottoposti ad impianto di un dispositivo per terapia *CRT* ed usando come criteri di selezione:

- classe funzionale *New York Heart Association (NYHA)* di tipo III o insufficienza cardiaca IV, nonostante siano stati sottoposti a terapia medica ottimale;
- frazione di eiezione del ventricolo sinistro *LVEF* <35%;
- durata del QRS > 120 ms;
- condizione di stabilità clinica ed emodinamica al momento dell'impianto;
- insufficienza cardiaca congestizia (*CHF*) presente da più di 6 mesi;
- assenza di infarto miocardico, riparazioni o intervento chirurgico della valvola, rivascolarizzazione coronarica negli ultimi 6 mesi;
- assenza di bradi-aritmie concomitanti;
- sottoposizione della terapia *CRT* nel caso in cui, un precedente dispositivo pacemaker o ICD sia stato impiantato negli ultimi 6 mesi.

Inoltre, ulteriori criteri dovevano essere verificati alla fine di questa procedura protocollare ma, contemporaneamente, prima dell'acquisizione dei dati tramite fluoroscopia ai raggi X. Questi criteri corrispondono a:

- stabile stato emodinamico, senza la rivelazione di importanti cambiamenti della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, di cui quest'ultima stabile tra 60 ed 80 battiti al minuto;
- non più di 1 battito prematuro (sopraventricolare) ogni sequenza di almeno 5 battiti regolari;
- frequenza respiratoria stabile e non superiore ai 25 respiri al minuto.

Prima dell'impianto *CRT*, tutti i pazienti sono stati, quindi, sottoposti ad una valutazione dello stato clinico e ad una ecocardiografia trans-toracica.

Il protocollo finora descritto, è stato approvato dalla *Area Vasta Romagna*, comitato etico che comprende i territori delle Aziende sanitarie di Cesena, Forlì, Ravenna e Rimini, e rappresenta una prospettiva strategica per assicurare al sistema socio-sanitario romagnolo, equità di accesso ad una gamma di servizi completa e di qualità, adeguata allo stato delle conoscenze scientifiche ed alle aspettative della popolazione.

Seguendo queste indicazioni protocollari, sono stati così selezionati 21 pazienti sottoposti ad impianto di un dispositivo *CRT*, formati da 18 maschi e 3 femmine, aventi età media di circa 70 ± 10 anni.

Di questi pazienti selezionati, si riscontra che 14 casi dei 21 possedevano un dispositivo *CRT* defibrillatore, quindi di tipo *CRT-D*, mentre i restanti 8 casi avevano pacemaker, quindi di tipo *CRT-P*. Ulteriore distinzione dei pazienti era che 12 di loro avevano degli impianti nuovi ed, invece, 9 di loro erano stati sottoposti ad un miglioramento di dispositivo, ovvero 3 casi di *ICD* a *CRT-D*, 4 casi da *PM* a *CRT-P* e 2 casi da *PM* a *CRT-D*. A causa di una bassa frequenza ventricolare, 7 di questi 9 casi hanno avuto bisogno di un pacing ventricolare a ritmo costante.

PAZIENTI	TUTTI 21	RESPONDERS 8 (38%)	NON- RESPONDERS 13 (62%)
Age (years)	70,9 ± 10,6	73,2 ± 6,4	69,3 ± 12,7
Male gender	18 (86%)	8 (100%)	10 (77%)
Heart Rate (bpm)	74 ± 11	72 ± 8	76 ± 13
Upgrade	9 (43%)	5 (62%)	4 (31%)
Ischemic Disease	8 (38%)	3 (37%)	5 (38%)
Hypertension	11 (52%)	3 (38%)	8 (62%)
Diabetes	9 (43%)	2 (25%)	7 (54%)
Valvular prothesis/ Previous CABG	0	0	0
Previous PTCA	7 (33%)	2 (25%)	5 (38%)
Sieric creatinin > 1.8 mg/dl	6 (29%)	0 (0%) *	6 (46%) *
MR > moderate	6 (29%)	1 (13%)	5 (38%)
VTD (ml)	260 ± 74	256 ± 49	263 ± 90
VTS (ml)	182 ± 59	178 ± 38	184 ± 71
FE (%)	29 ± 5	28 ± 6	30 ± 5
LATERAL placement of CS Lead	18 (86%)	8 (100%)	9 (69%)

Tab. 4.1 – Caratteristiche cliniche dei pazienti selezionati con confronto tra responders e non responders. Le variabili sono espresse come media ± SD. (* P=0,046)

4.3 – VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA CRT

I pazienti selezionati secondo la procedura protocollare vista precedentemente, sono stati poi sottoposti ad esami, tra cui l'ecocardiografia, per poter valutare la risposta alla terapia di CRT.

Si ha quindi che, mediante ecocardiografia trans-toracica, l'effettiva risposta alla CRT è stata definita in modo univoco da una riduzione superiore al 15% del volume telesistolico del ventricolo sinistro, comparandola tra lo stato pre-impianto e ad un follow-up di 6 mesi. Quindi, come evidenziato in tabella, i pazienti sono stati classificati come responders (R) e non-responders (NR), a seconda della loro responsività alla terapia CRT.

Come già summenzionato nei capitoli precedenti, le acquisizioni dei dati ecocardiografici e clinici sono stati ottenuti nelle seguenti finestre temporali:

- pre-impianto (T-1),
- subito dopo avvenuto l'impianto del dispositivo (T0),
- 6 mesi di follow-up (T1).

Una volta acquisiti i video in fluoroscopia in formato files DICOM, come descritto ed analizzato nei capitoli precedenti, sono stati eseguiti i tracking delle punte degli elettrocateri dei dispositivi impiantati nei vari pazienti in tutte e 3 le finestre temporali considerate.

Un radiologo esperto ha effettuato, inizialmente, delle analisi ecocardiografiche poco prima dell'impianto ed al follow-up di 6 mesi T1. Le analisi sono state eseguite on-line, secondo le raccomandazioni attuali, ed i risultati sono stati determinati al meglio di misurazioni multiple, di cui solitamente si trattavano di 3 misure. Ulteriori analisi sono state effettuate off-line sempre dallo stesso esperto clinico. In questo caso, sono stati esaminati i volumi telediastolico (*EDV*) e telesistolico (*ESV*) del ventricolo sinistro, la frazione d'eiezione sempre del ventricolo sinistro (*EF*), calcolata tramite la regola di Simpson, ed infine il grado di rigurgito mitralico, classificato da lieve a grave: + / + + + +.

Dopodiché, lo stesso radiologo esperto ha anche valutato le traiettorie di inseguimento della punta dell'elettrocatero, che ha qualitativamente classificato come buone, medie, e cattive.

In primo luogo, per poter valutare l'accuratezza e la risoluzione del sistema di misurazione si è ipotizzato che, le traiettorie 3D delle punte degli elettrocateri durante il trascorrere dei cicli

cardiaci consecutivi, dovrebbero essere circa le stesse e che, le differenze casomai riscontrate, dovevano essere correlate a limitazioni del sistema implementato.

A questo punto, è stato testato il sistema implementato, prima quello iniziale poi quello ottimizzato, sulla popolazione di pazienti selezionati nelle 3 finestre temporali pre-impianto (T-1), post-impianto (T0) ed al follow-up a 6 mesi di distanza (T1). Tramite il primo sistema di tracking implementato, è stato effettuato l'inseguimento della punta in tutti i filmati DICOM di tutte le proiezioni in tutte e 3 le finestre temporali, ovviamente per tutti i pazienti selezionati. Successivamente, i tracking delle punte degli elettrocatereteri sono stati seguiti dalle ricostruzioni delle corrispondenti traiettorie 3D dei movimenti della punta, ricavati tramite il metodo *RSA stereofotogrammetrico*. Infine, sono stati estratti ed elaborati i parametri caratterizzanti la traiettoria 3D, visti nel capitolo 3.

La medesima sequenza iterativa è stata, poi, effettuata con il sistema di tracking successivamente ottimizzato estraendone, così, i rispettivi parametri caratteristici delle traiettorie 3D.

I duplici risultati ottenuti sono stati, così, analizzati prima singolarmente ed in seguito sono stati confrontati tra di loro.

In questo modo, dalla prima valutazione effettuata è stato possibile identificare una distinzione tramite un confronto dei parametri tra i pazienti che risultano, da analisi clinica, responders (R) e quelli non-responders (NR). Dalla successiva seconda valutazione si andrà a verificare l'affidabilità e l'adeguatezza delle modifiche e delle migliorie apportate e, soprattutto, si andrà ad avvalorare la valenza, la correttezza e la riproducibilità del metodo di predizione i per pazienti presi in esame.

Si ricorda che, come già espresso in precedenza, tutti questi parametri estratti, che descrivono la posizione 3D della punta e la sua traiettoria ricostruita durante il ciclo cardiaco in T-1 e T0, sono stati calcolati e confrontati tra pazienti eco-responder (R) e non-responder (NR), definiti tali ad un follow-up di 6 mesi tramite valutazione ecocardiografica in cui, per definire la risposta alla terapia, è stata utilizzata una riduzione $>$ del 15% del volume di fine sistole (ESV) comparandolo al valore del pre-impianto.

4.4 – RISULTATI DELLA PRIMA VALUTAZIONE

La prima valutazione effettuata sui pazienti presi in esame è stata eseguita utilizzando il primo sistema di tracking della punta dell'elettrocattetero. Sono state realizzate le valutazioni di tutte le finestre temporali di tutte e 3 le proiezioni acquisite tramite l'analisi delle ricostruzioni delle traiettorie 3D e dei parametri caratteristici estratti dalle stesse.

Come si evince dalla tabella 4.1, ad un follow-up di 6 mesi, 8 pazienti sono risultati responder e 13 non responder. Si osserva inoltre che non è stato riscontrato nessun difetto o anomalia nella soglia di stimolazione dei dispositivi impiantati, a parte un paziente non responder il quale ha avuto una soglia costantemente alta dall'impianto.

Per quanto riguarda le caratteristiche basali, è stata rilevato una maggiore presenza di insufficienza renale solo nel gruppo dei NR. Dalla tabella sottostante, si desume anche che le variazioni percentuali dei parametri *ESV*, *EDV* e *EF*, tra il tempo T-1 ed il tempo T1, risultano significativamente differenti tra i due gruppi R e NR, al contrario non lo sono le variazioni di durata del QRS e della classe funzionale *NYHA*.

Δ	TUTTI	R	NR
T1 e T-1	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)
ESV (%)	-8 \pm 29	-30 \pm 20	7 \pm 24
EDV (%)	-2 \pm 2	-13 \pm 15	5 \pm 9
EF	5,9 \pm 8	12 \pm 7	1,7 \pm 5,7
QRS (%)	-21 \pm 11	-17 \pm 10	-22 \pm 10
NYHA	-1,3 \pm 0,8	-1,6 \pm 1	-1 \pm 0,7

Tab. 4.2 – Variazioni percentuali degli indici clinici ed ecocardiografici, valutati tra il pre-impianto T-1 ed al follow-up di 6 mesi T1

A questo punto, è stata effettuata una valutazione delle traiettorie dei pazienti R e NR e sono state messe a confronto tra di loro. Come mostrato in figura, si evince come le traiettorie tra i due gruppi assumano già differenti caratteristiche. Per i pazienti R si osserva un visibile acquisto di circolarità ed ampiezza della traiettoria ricostruita subito dopo l'impianto T0, rispetto alla traiettoria prima dell'impianto T-1. Invece, per i pazienti del gruppo NR ciò non accade e non si osservano cambiamenti visibili nella traiettoria.

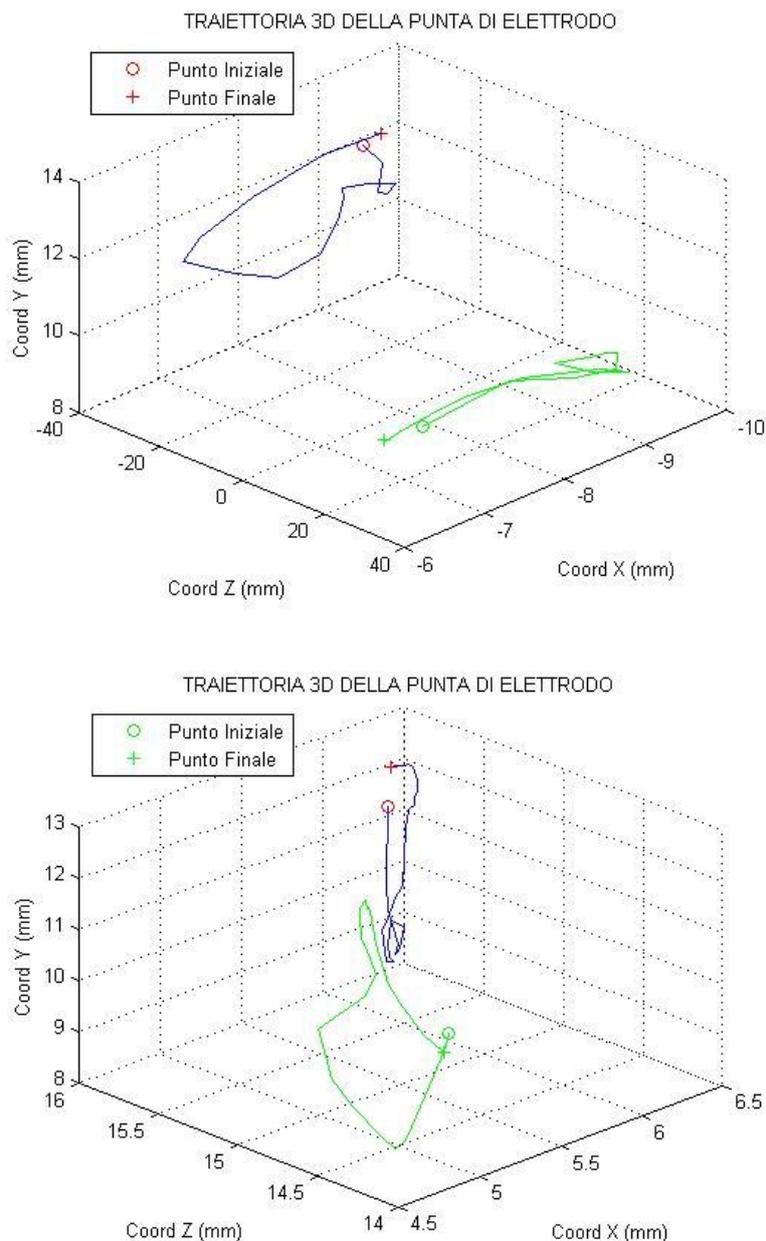


Fig. 4.1 – Rappresentazione delle traiettorie 3D in un paziente Responder (in alto) ed in un paziente Non Responder (in basso), entrambi al tempo T-1 (in verde) e T0 (in blu).

Andando a vedere più nel dettaglio, da queste traiettorie 3D sono stati estrapolati i relativi parametri caratteristici. Una volta estrapolati sono stati catalogati per paziente, per finestra temporale e per proiezioni considerate, in modo tale da poter essere confrontati con facilità.

I parametri sono stati così confrontati tra di loro, differenziando i pazienti identificati come R e NR dal medico esperto. In questo modo, è stato possibile valutare ed individuare quale fossero i parametri che discriminassero i due gruppi di pazienti.

La comparazione ha così messo in evidenza una significativa ed importante dissomiglianza riscontrata nel rapporto tra i 2 assi principali della traiettoria, ovvero nel rapporto S_1/S_2 , soprattutto nella loro differenza percentuale tra le finestre temporali T0 e T-1. Un'ulteriore parametro discriminante i 2 gruppi R e NR è risultato essere anche l'eccentricità, nei medesimi intervalli temporali tra T0 e T-1. Tali risultati sono stati confermati all'analisi effettuata sulle acquisizioni al tempo T1.

Al contrario, non si sono riscontrate differenze significative per tutti gli altri parametri estratti.

PAZIENTI	T-1	T0	T1	$\Delta S_1/S_2$	$\Delta S_1/S_2$	ECCENTRICITA'	CURVATURA	Δ VTS%
				(%) T0 e T-1	(%) T1 e T-1	(%) T0 e T-1	MEDIA T0 e T-1	
R	4,39	1,65	1,69	62,37	61,48	-18,25	-0,14	-18
	2,73	1,43	1,16	47,52	57,60	-23,10	-0,20	-66
	3,89	2,23	1,55	42,68	60,22	-7,50	0,05	-16
	2,92	1,69	1,62	42,38	44,75	-14,35	-0,03	-25
	3,40	1,57	1,62	54,02	52,27	-19,52	0,01	-68
	3,45	2,77	2,21	19,56	35,86	-2,54	0,10	-22
	4,00	1,83	1,67	54,26	58,17	-13,50	-0,19	-22
	3,28	2,60	1,96	20,66	40,21	-3,07	-0,01	-15
NR	3,05	4,57	2,71	-49,92	11,06	3,30	0,18	7
	1,46	1,69	1,80	-15,78	-22,69	10,56	0,00	16
	4,37	7,88	3,93	-80,43	10,14	1,90	0,00	-3
	3,55	5,16	3,28	-45,04	7,85	2,23	0,07	37
	2,52	5,12	2,27	-102,84	10,08	6,82	0,10	3
	1,66	1,99	3,73	-20,13	-124,83	8,39	-0,21	76
	1,22	1,52	1,22	-24,77	0,22	31,64	0,09	-9
	1,60	6,13	2,72	-283,71	-70,05	26,46	-0,02	-6
	2,56	2,49	2,47	2,75	3,64	-0,52	0,06	0
	1,66	2,55	2,64	-53,57	-58,90	15,24	0,03	-8
	2,69	2,47	6,16	8,01	-128,95	-1,47	-0,06	-5
	1,55	1,47	2,71	4,95	-74,92	-19,06	-0,02	2
	1,81	2,27	1,69	-25,59	6,64	7,79	0,13	-12

Tab. 4.3 – Estrazione i vari parametri caratteristici delle traiettorie 3D ricostruite tramite sistema di tracking della punta dell'elettrocattetero.

Andando ora a raffigurare in grafico le differenze percentuali del rapporto tra gli assi principali della traiettoria $\Delta S_1/S_2$, risulta evidente la netta distinzione tra i due gruppi di

pazienti R e NR. Ciò significa che il parametro $\Delta S_1/S_2$ sia significativamente discriminante per differenziare in modo corretto i 2 gruppi di pazienti.

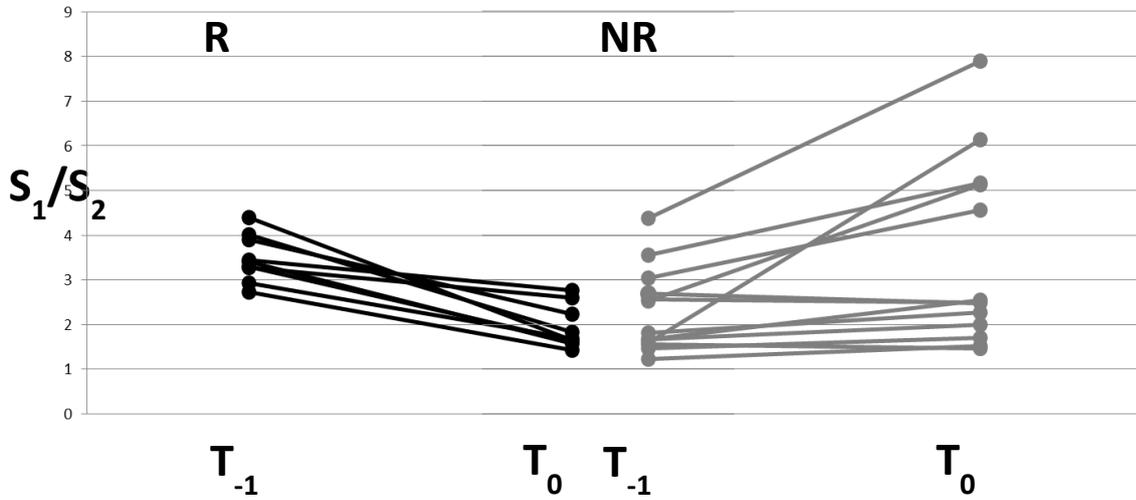


Fig. 4.2 – Rappresentazione del rapporto $\Delta S_1/S_2$ % tra il tempo T-1 e T0 e la corrispondente distinzione tra i due gruppi R (in nero) e NR (in grigio).

La differenza percentuale del rapporto $\Delta S_1/S_2$ tra il tempo T-1 e T0 distingue i due raggruppamenti dei pazienti R, con range 19,6÷62,4 e NR con range -283,7÷8,0, come mostrato anche nella figura seguente. Analogamente, l'analisi a T1 ha confermato la stabilità dei parametri in tutti i pazienti.

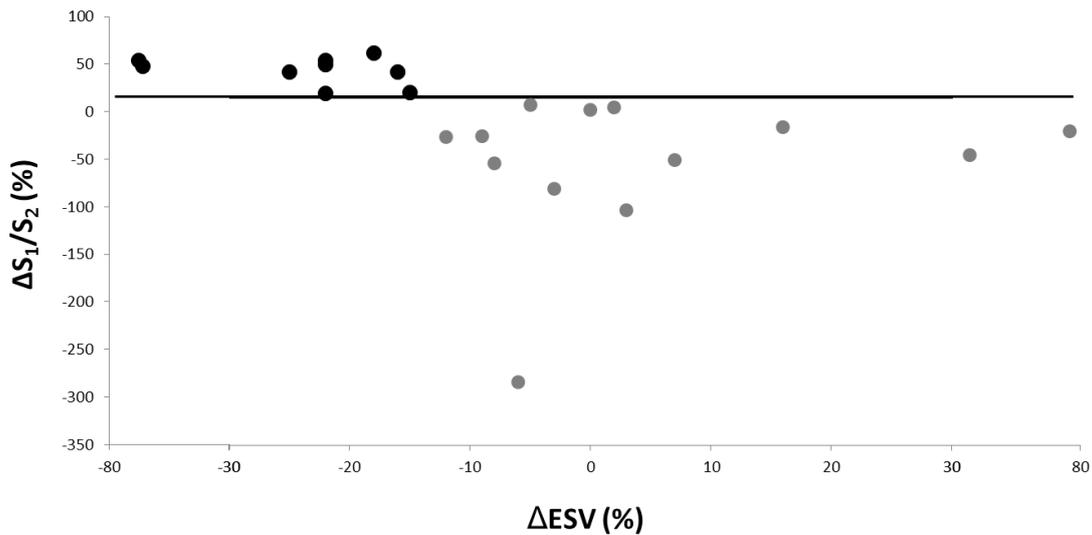


Fig. 4.3 – Rappresentazione delle variazioni percentuali del rapporto tra i due valori principali singolari $\Delta S_1/S_2$ % rispetto alle variazioni percentuali del volume telesistolico ΔESV %.

4.5 – RISULTATI DELLA SECONDA VALUTAZIONE

La seconda valutazione effettuata sui pazienti selezionati è stata eseguita utilizzando ora il sistema di tracking da me ottimizzato. Analogamente alla prima valutazione, sono state realizzate le medesime valutazioni di tutte le finestre temporali di tutte e 3 le proiezioni acquisite tramite l'analisi delle ricostruzioni delle traiettorie 3D e dei parametri caratteristici estratti.

Questa valutazione va ad analizzare e confrontare i risultati ottenuti con i medesimi risultati conseguiti precedentemente dallo stesso algoritmo prima di venire ottimizzato.

In questo modo, si andrà a verificare l'affidabilità e l'adeguatezza delle modifiche e dei miglioramenti apportati. Si andrà soprattutto a valutare la valenza, la correttezza e la riproducibilità di questo metodo di predizione per pazienti sottoposti a terapia di resincronizzazione cardiaca.

Analogamente a quanto visto in precedenza, sono stati estratti i parametri caratteristici delle ricostruzioni delle traiettorie 3D, catalogati ed analizzati.

PAZIENTE	PROIEZ.	T-1	T0	T1	$\Delta S1/S2$ (%) T-1 e T0	$\Delta S1/S2$ (%) T-1 e T1
R	dx-sx	*	1,61	1,26	*	*
	dx-ap	2,60	1,48	1,50	43,03	42,17
	dx-sx	1,73	2,11	1,57	-21,70	9,59
	dx-ap	2,93	2,42	1,58	17,40	46,13
	dx-sx	4,35	2,91	4,43	33,12	-1,85
	dx-ap	4,56	1,34	3,44	70,64	24,65
	dx-sx	1,81	1,18	3,89	34,92	-114,51
	dx-ap	1,20	1,63	3,69	-36,42	-207,99
	dx-sx	*	3,10	2,99	*	*
	dx-ap	1,85	3,65	1,98	-97,03	-6,75
	dx-sx	1,78	1,15	1,81	35,24	-1,82
	dx-ap	1,92	1,28	1,29	32,99	32,73
	dx-sx	1,65	2,85	1,88	-72,52	-13,76
	dx-ap	3,11	6,33	5,50	-103,44	-76,79
	dx-sx	2,80	4,09	2,54	-46,12	9,31
	dx-ap	3,81	1,85	6,06	51,50	-59,39

NR	dx-sx	3,62	2,74	2,88	24,22	20,46
	dx-ap	4,54	2,24	3,59	50,56	20,93
	dx-sx	4,56	3,03	1,58	33,7	65,47
	dx-ap	3,92	2,08	2,96	46,85	24,52
	dx-sx	7,86	7,11	3,06	9,55	61,05
	dx-ap	3,93	4,09	3,27	-4,29	16,66
	dx-sx	2,35	1,61	1,76	31,58	25,12
	dx-ap	1,53	1,56	1,54	-2,33	-0,92
	dx-sx	2,18	2,24	2,12	-3,18	2,53
	dx-ap	1,61	1,87	2,97	-16,5	-84,75
	dx-sx	3,93	2,24	2,57	43,04	34,62
	dx-ap	3,23	1,39	1,5	56,87	53,48
	dx-sx	2,77	1,55	2,21	44,03	20,18
	dx-ap	1,69	1,49	2,19	11,58	-29,37
	dx-sx	2,4	5,43	3,72	-126,01	-55,09
	dx-ap	1,83	4,15	1,6	-127,14	12,13
	dx-sx	2,67	3,4	2,39	-27,46	10,37
	dx-ap	*	1,42	1,17	*	*
	dx-sx	1,43	2,36	2,13	-65,78	-49,15
	dx-ap	1,73	1,07	1,74	38,2	-0,84
	dx-sx	3,77	6,39	13,29	-69,67	-253,06
	dx-ap	5,42	4,62	5,83	14,66	-7,69
	dx-sx	2,86	3,57	3	-24,83	-4,95
	dx-ap	2,17	2,53	6,84	-16,49	-214,72
dx-sx	3,24	3,03	3,32	6,73	-2,31	
dx-ap	2,12	2,14	2,53	-1,14	-19,55	

Tab. 4.4 – Estrazione dei rapporti $\Delta S_1/S_2$ % delle traiettorie 3D ricostruite tramite sistema di tracking ottimizzato (* proiezione non disponibile).

Concentrandosi particolarmente sul parametro che più differenzia e distingue i due raggruppamenti di pazienti, vengono mostrati in tabella 4.4 i risultati dei rapporti tra gli assi principali delle traiettorie $\Delta S_1/S_2$ ottenuti.

I risultati ottenuti sono costituiti ognuno dalle 2 combinazioni di proiezioni utilizzate per ricostruire le traiettorie 3D, tramite il metodo stereofotogrammetrico.

Da questi risultati, si evince come si manifesti una generale tendenza a corrispondere con i precedenti risultati della prima valutazione effettuata. Si osservano però dei casi di pazienti e/o di proiezioni che non corrispondono con i risultati precedenti e con la valutazione clinica del medico.

In particolare, si riscontrano dei casi di pazienti che manifestano discordanza di entrambi i risultati delle 2 combinazioni di proiezioni usate, sia per il gruppo di R che per gli NR. Di questo tipo di risultati completamente diversi rispetto ai precedenti, ovvero casi in cui questi errori non dipendono dalle viste, se ne presentano:

- 2 su 8 pazienti per il gruppo R, ovvero il 25%;
- 3 su 13 pazienti per il gruppo NR, ovvero il 23,08%.

Inoltre, si riscontrano anche dei casi di pazienti che invece presentano discordanza tra 1 solo dei 2 risultati delle 2 proiezioni usate rispetto al risultato precedente.

Questi tipi di casi sono errori che dipendono dalle proiezioni utilizzate e si sono anch'essi manifestati in entrambi i gruppi:

- 3 su 8 pazienti per il gruppo R, ovvero il 37,5%;
- 3 su 13 pazienti per il gruppo NR, ovvero il 23,08%.

Questi risultati discordanti con la prima valutazione effettuata, hanno fatto sì che si andasse a ricercarne la causa scatenante in modo da comprendere dove si generassero all'interno del sistema di tracking. Per questa ricerca si è proceduto gradualmente, confrontando il sistema di tracking ottimizzato con quello precedente di questi pazienti che presentano discordanza.

In primo luogo, sono stati confrontati direttamente i tracking, ovvero gli inseguimenti delle punte degli elettrocateri, sia nel sistema ottimizzato che in quello della prima valutazione. Più precisamente, sono stati comparati tra loro i movimenti dei cateteri, memorizzati nei files tramite le coordinate (x,y) dai 2 algoritmi di tracking.

Come evidenziato dalle immagini seguenti, la procedura di tracking dei 2 sistemi risulta essere robusta e comparabile. Indi per cui, il tracking si dimostra essere corretto e non causa di questi casi discordanti.

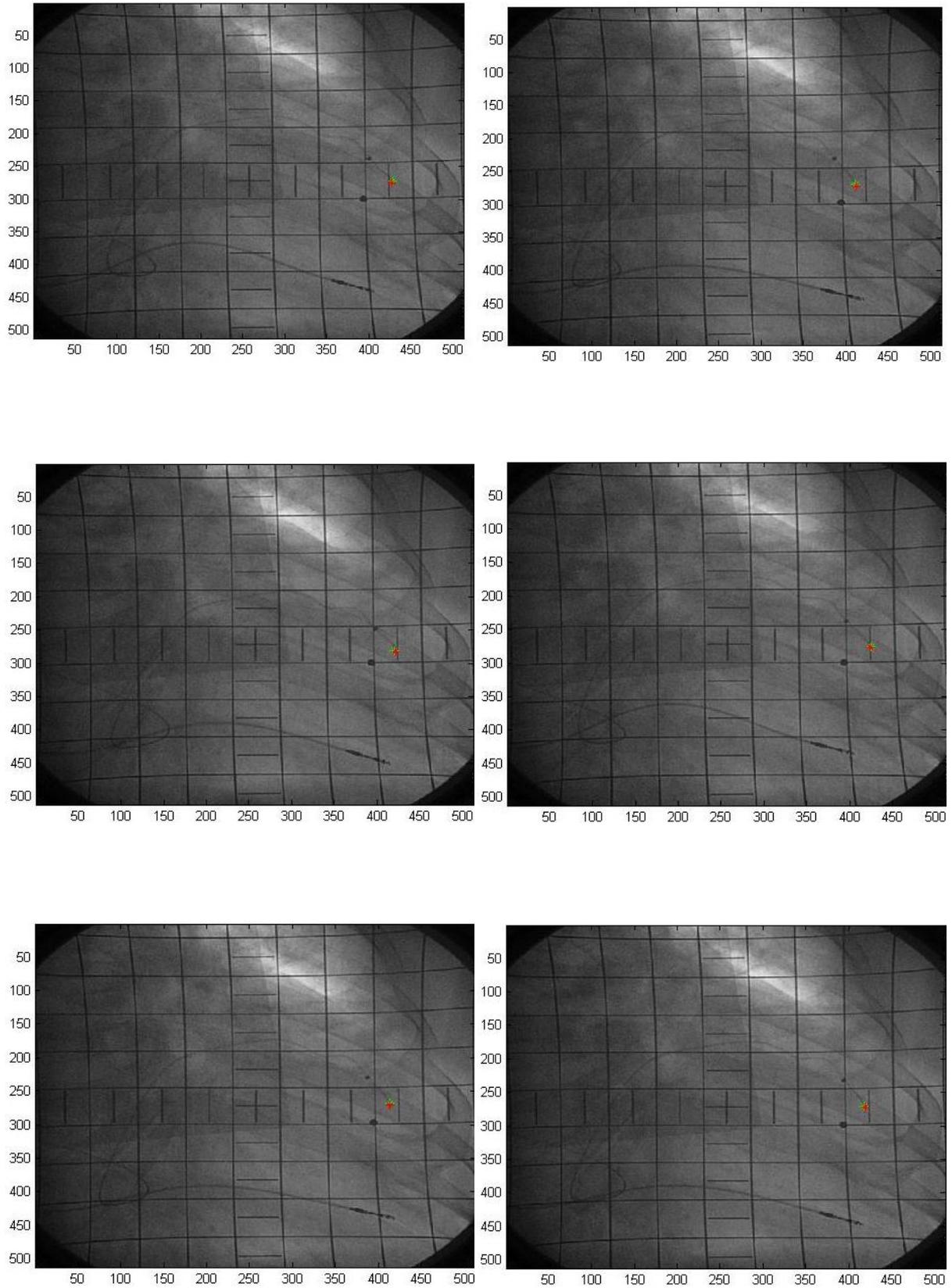


Fig. 4.4 – Sequenza del tracking della punta di elettrocatteter tramite il sistema precedente (in rosso) ed il sistema ottimizzato (in verde). Immagini ai frame 30, 60, 90, 120, 150 e 170.

Risulta quindi essere un'altra la causa che va ad inficiare il problema riscontrato in questa seconda valutazione. Infatti, è stato dimostrato come l'origine di questi errori sia la selezione dei cicli cardiaci manualmente. Sono stati rappresentati gli andamenti delle coordinate (x,y) di entrambi i sistemi di tracking e poi messi a confronto.

Questi andamenti risultano essere confrontabili, come per la procedura di tracking. Successivamente, sono stati selezionati manualmente gli stessi 2 cicli cardiaci corrispondenti ai 2 sistemi di tracking in esame e, da questi, sono state ricostruite le traiettorie 3D. A questo punto, come mostrato dalle figure sottostanti, sono state riscontrate delle discordanze sulle traiettorie ricavate.

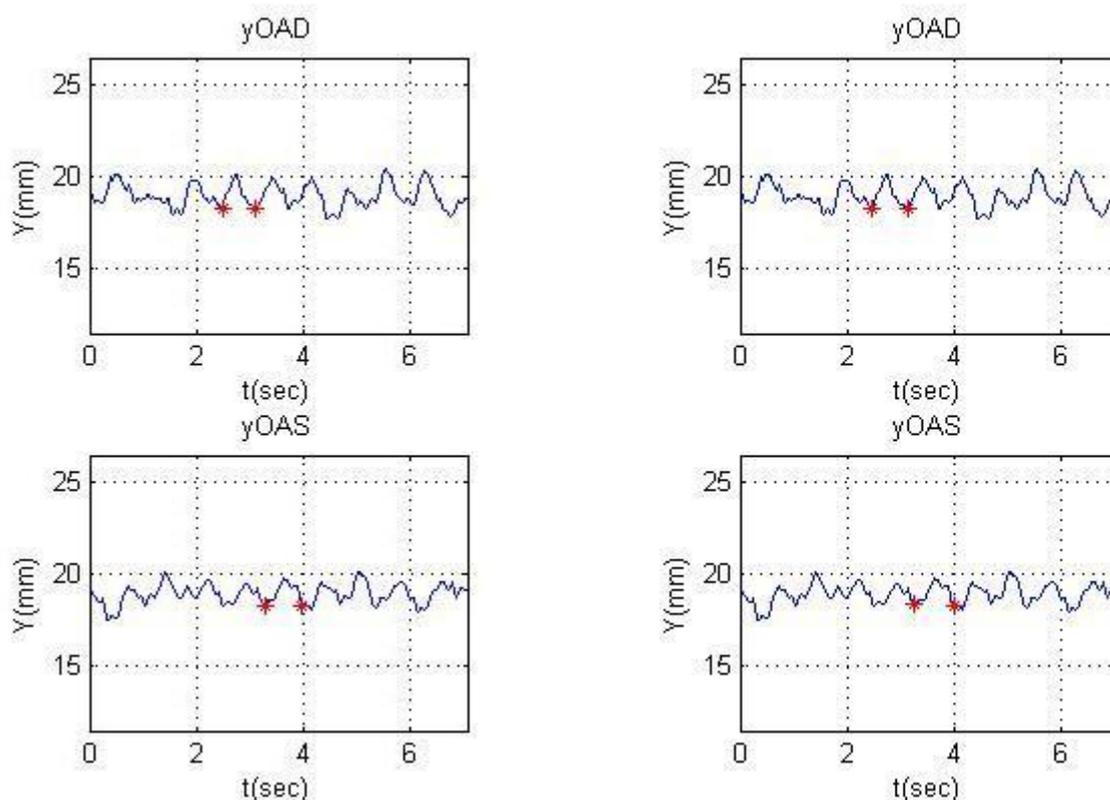


Fig. 4.5 – Selezione dei cicli nel 1° sistema di tracking (sinistra) e nel sistema ottimizzato (destra).

La selezione manuale dei cicli cardiaci risulta quindi essere una procedura variabile, seppure in piccola parte. Nonostante siano stati selezionati gli stessi cicli in entrambi i sistemi di tracking messi a confronto, le traiettorie ottenute sono risultate differenti.

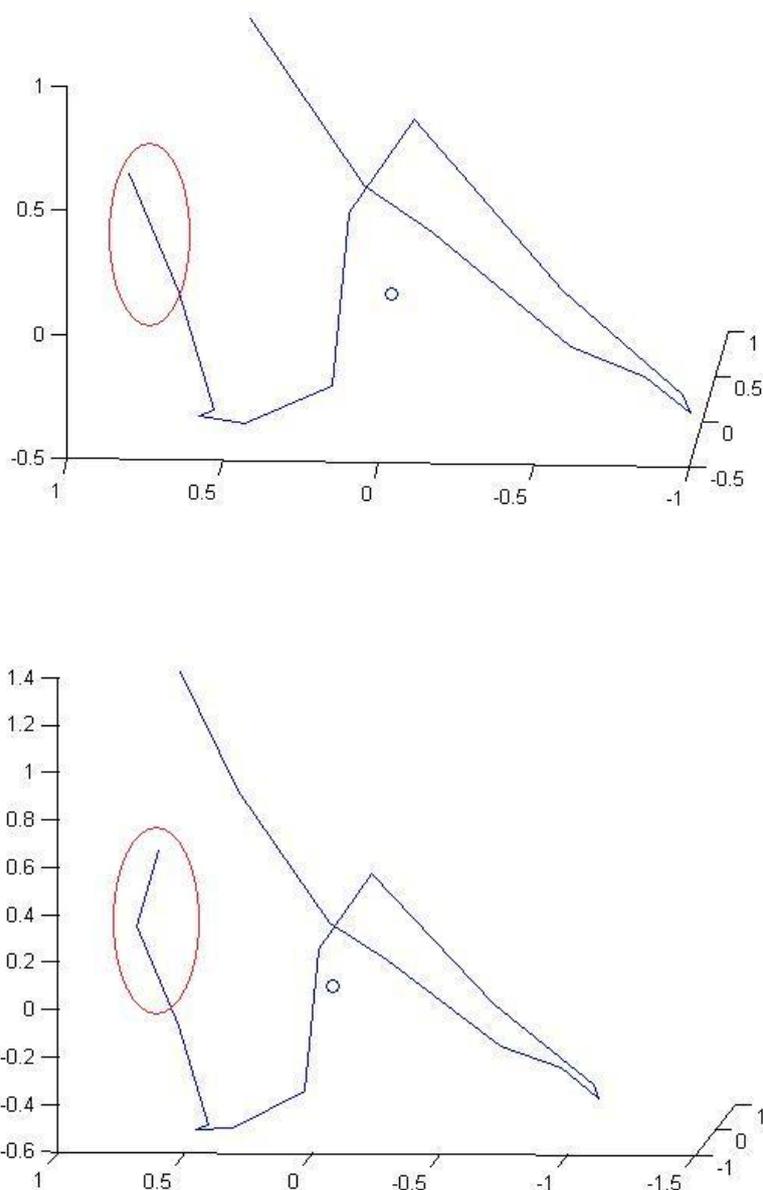


Fig. 4.6 – Differenze nelle traiettorie a seconda dei cicli cardiaci selezionati nel 1° sistema di tracking (alto) e nel sistema ottimizzato (basso)

Questa discordanza si presenta poiché il metodo di selezione risulta essere significativamente dipendente dall'operatore, il quale deve scegliere manualmente il ciclo cardiaco su cui andare ad effettuare poi la ricostruzione 3D. Questa forte dipendenza dalla selezione dei cicli, comporta una variazione nella ricostruzione della traiettoria tridimensionale. Questa variabilità modifica infine i risultati ricavati dai parametri caratteristici della traiettoria.

4.6 - CONCLUSIONI

È stato visto come la terapia *CRT* possa presentare una risposta positiva o negativa a seconda del paziente. Il riconoscimento preventivo della risposta negativa all'impianto terapeutico del dispositivo per *CRT* risulta di cruciale importanza al fine di poter migliorare, sul momento, il posizionamento del sito di pacing del dispositivo per la terapia di resincronizzazione cardiaca.

Tramite una prima valutazione, è stato identificato il parametro discriminante che permette di predire la risposta negativa o positiva di un paziente, ovvero il rapporto tra i 2 assi principali della traiettoria 3D ricostruita.

Con la seconda valutazione, è stata verificata l'affidabilità e l'adeguatezza delle modifiche e dei miglioramenti apportati nell'ottimizzazione del sistema di tracking. Sono state poi confrontate le due valutazioni fatte, le quali hanno messo in evidenza una buona riproducibilità e correttezza nella distinzione dei pazienti responsivi e non.

In particolare, è stato valutato come la forte dipendenza dall'operatore nella selezione manuale dei cicli cardiaci comporti la formazione di errori nella distinzione della risposta di un paziente alla terapia.

Ulteriori sviluppi futuri portano alla realizzazione di una scelta automatica dei cicli cardiaci e non più manuale, andando ad implementare un algoritmo di riconoscimento dei minimi o massimi locali, oppure sfruttando la ridondanza nel selezionare più cicli cardiaci.

Una prospettiva futura è legata alla possibilità di correlare l'acquisizione degli spostamenti della punta del catetere al segnale elettrocardiografico.. Questa misura attualmente non può essere realizzata causa l'impossibilità di effettuare in simultanea l'acquisizione fluoroscopia ed elettrocardiografica.

CONCLUSIONI

Il motivo principe alla base di questo studio consta nel fatto che circa un terzo dei pazienti sottoposti ad impianto di un dispositivo per CRT non mostra alcun miglioramento funzionale ed ecocardiografico. Alla luce della complessità delle procedure di impianto e dei costi associati appare necessario identificare quali siano i migliori parametri clinico–strumentali in grado di predire la risposta al trattamento di resincronizzazione cardiaca.

A questo proposito, poiché si è visto la durata del QRS non si è dimostrata un buon predittore di risposta alla CRT, un crescente interesse è stato riposto nella valutazione dei movimenti anatomici dell'elettrocaterere impiantato, mediante l'uso di metodiche di imaging. Per il momento, ci risulta essere il primo metodo che valuti la risposta in questo modo, utilizzando l'elaborazione di immagini, acquisite tramite fluoroscopia.

In questo studio è stato presentato un metodo quasi automatico per il tracking della punta di elettrocaterere impiantato in seno coronarico, il quale si basa sul metodo di *region-based matching*, facente parte delle tecniche di *optical flow*. Si è visto come questa tecnica presenti diversi vantaggi riguardanti la velocità, la robustezza e l'efficienza, senza richiedere forti ipotesi da dover soddisfare sulle immagini prese in esame.

Il sistema che è stato implementato, permette poi di andare a ricostruire la traiettoria 3D della punta dell'elettrocaterere tramite l'uso di 2 proiezioni bidimensionali, seguendo le regole della stereofotogrammetria.

Una volta effettuato ciò, è stata affrontata l'ottimizzazione degli algoritmi di tracking sotto vari aspetti, a cominciare dalla creazione di un'interattiva interfaccia semplice ed efficiente per l'utente. Si è riusciti, poi, ad ottimizzare l'algoritmo di tracking creando una finestratura automatica di cropping dell'immagine originale ed il suo relativo controllo di fuoriuscita dall'immagine, riportando le coordinate da locali a globali, ottimizzando la selezione del punto di repere, aggiungendo automatismi nelle informazioni di coordinate del paziente e salvando i risultati correttamente.

Inoltre si è andati ad ottimizzare l'algoritmo che lavora sulla maschera binaria per permettere il tracking della punta ed, in aggiunta, si è immesso un ulteriore controllo della fuoriuscita della finestra di ricerca stessa.

Si è, successivamente, effettuata una valutazione del sistema di tracking tramite l'elaborazione di vari parametri caratterizzanti la curva della traiettoria 3D dei movimenti della punta di catetere. Quindi, in seguito, la creazione di un algoritmo che risulta essere in grado di esportare parametri ed immagini su di un foglio di calcolo elettronico *Excel*, utile all'archiviazione delle ricostruzioni 3D e dei parametri elaborati.

È stata fatta una prima valutazione sul sistema di tracking, dalla quale si è riusciti ad identificare il parametro discriminante che permette di predire la risposta negativa o positiva di un paziente, ovvero il rapporto tra i 2 assi principali della traiettoria 3D ricostruita.

Una seguente valutazione è stata effettuata sul sistema di tracking ottimizzato. Questa seconda valutazione ha verificato l'affidabilità e l'adeguatezza delle modifiche e dei miglioramenti apportati nell'ottimizzazione del sistema di tracking. Sono state poi confrontate le due valutazioni fatte, le quali hanno messo in evidenza una buona riproducibilità e correttezza nella distinzione dei pazienti responsivi e non alla terapia *CRT*.

In particolare, si è rilevata la forte dipendenza dall'operatore della selezione manuale dei cicli cardiaci, da cui deriva la variabilità nei valori dei parametri che descrivono la traiettoria 3D dell'elettrodo in seno coronarico. Ciò comporta la formazione di errori nella distinzione della risposta di un paziente alla terapia.

Una delle possibili prospettive future della metodica vista potrà essere quello di sviluppare la possibilità di scegliere i cicli cardiaci non più manualmente, ma in modo automatico. Un modo potrà essere quello di implementare un algoritmo di riconoscimento di uno stesso ciclo cardiaco tramite la selezione dei minimi o massimi, oppure sfruttando la ridondanza nel selezionare più cicli cardiaci.

In prospettiva di un impiego dell'algoritmo in strumentazioni utilizzabili direttamente dal medico, un possibile punto su cui poter lavorare potrà essere quello di aggiungere più opzioni possibili di scelta per l'utente, per poter aumentare l'interattività e la possibilità di scelta.

Un ulteriore sviluppo futuro è legato alla possibilità di correlare l'acquisizione degli spostamenti subiti dall'elettrocattetere al segnale elettrocardiografico. In questo modo risulterà

possibile sincronizzare gli andamenti dei cicli cardiaci con i dati provenienti dall'ECG e poter, così, selezionare il ciclo cardiaco con assoluta correttezza.

BIBLIOGRAFIA

[1] - www.salute.gov.it.

[2] - Senni M, Gavazzi A. “How patients with heart failure are managed in Italy”. *Eur J Heart Fail*, 2001; 3:257-60.

[3] - Silvestrini P, Pedicini C, Topolini G, Scherillo M. “Scompenso cardiaco e sindromi coronariche acute gestite grazie all’impiego della tele cardiologia”. *La rete di Benevento dallo start-up*. *Cardiolink Scientific News*, 2003; 2 (Suppl).

[4] Christophe LeClercq et al. “Cardiac resynchronization therapy: clinical results and evolution of candidate selection”. *European Heart Journal Supplements* 9, 2007.

[5] Cheuk-Man YU et al. “Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT) – study design”. Elsevier Inc, 2005.

[6] Daubert C, et al. *J Am Coll. Cardiol.*, 2009; 54:1837 – 1846.

[7] Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. “Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay”. *Circulation*, 1999; 99:1567-1573.

[8] Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. “Cardiac resynchronization in chronic heart failure”. *N Engl J Med*, 2002; 346:1845-53.

[9] McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. “Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction”. *JAMA*, 2007; 297:2502-2514.

[10] Reuter S, Garrigue S, Barolo SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M e Clementy J. “Comparison of characteristics in Responders Versus NonResponders with Biventricular Pacing for Drug-resistant Congestive Heart Failure”. *Am J Cardiol*, 2002.

[11] Kron J, Conti JB. “Cardiac resynchronization therapy for treatment of heart failure in the elderly”. *Heart Fail Clin*, 2007; 3: 511-8.

[12] www.medtronic.it.

- [13] Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. "Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing". *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39:489- 499.
- [14] Butter C, Hindricks G. "Cardiac Resynchronization therapy: haemodynamic background and perspectives". *European Heart Journal Supplements*, 2007.
- [15] Deseri S. "Il Sistema DICOM e i Protocolli di Trasmissione". Seminario per TSRM "L'Immagine Radiologica in Rete". Genova, 1 Dicembre 2001.
- [16] Barron JL, Fleet DJ e Beauchemin SS. "Performance of Optical Flow Techniques". *IJCV*, 1994.
- [17] Rovelli F, Carnevali G. "Rilevamento del moto mediante optical flow". 2000-2001.
- [18] Corsi C, Tomasi C, Turco D, Margheri M, Lamberti C, Severi S. "3D dynamic position assessment of the coronary sinus lead in cardiac resynchronization therapy". *Medical and Biological Engineering and Computing*, 2011.

RINGRAZIAMENTI

Dopo lunghi 6 anni, mi ritrovo finalmente a scrivere questa pagina cui tanto sognavo di poter un giorno comporre e, come ogni volta, non si sa mai da dove partire e cosa dire.

Innanzitutto, desidero ringraziare il Prof. Stefano Severi che mi ha permesso e dato l'opportunità di intraprendere questo percorso che ha portato alla stesura di questa tesi. Un grazie per avermi da subito ispirato con il suo contagioso entusiasmo. Vorrei ringraziare anche la Prof.ssa Cristiana Corsi per la sua disponibilità e cortesia con la quale mi ha continuamente seguito ed aiutato in questo lavoro. Un sentito e particolare ringraziamento va all' Ing. Dario Turco, o meglio a Dario, che mi ha veramente accompagnato dall'inizio fino alla fine in questo percorso con la sua enorme pazienza, fornendomi un preziosissimo aiuto indispensabile per la riuscita di questa tesi.

Il mio ringraziamento più profondo va alla mia famiglia. Cominciando dai miei fratelli: Mariasole ed Antonino. Nonostante sappiate che io sia "superiore", sono perfettamente in grado di dire che siete la cosa migliore e più importante della mia vita, e vi ringrazio semplicemente di esistere. Non sembrerò me stesso nel pronunciare queste parole, ma sappiate che senza di voi nulla sarebbe così bello, persino questa tesi. Poi vorrei ringraziare mamma e papà: senza di voi nulla di ciò sarebbe mai potuto accadere. Vi ringrazio per avermi potuto regalare la vita e la possibilità di intraprendere questo lungo e tortuoso percorso universitario, con la speranza di potervi io regalare gioia e soddisfazione grazie al conseguimento di questo importante mio traguardo. Vorrei ringraziare la nonna Maria, il quale ha sempre gioito per ogni esame passato, che si trattasse di un 18 o di un 30; andava bene, "basta che te li scarichi, che così ti voglio vedere Ingegnere!".

Non manca di ringraziare anche il resto della famiglia bolognese che mi è sempre stata vicina supportando incondizionatamente ogni mia scelta: lo zio Giovanni, la zia Patrizia, Marianna e Veronica, e pure Giusy ed Anna, che sono interamente parte della famiglia anche loro, ed a cui devo molto. Un ringraziamento anche ai parenti che, purtroppo, sono lontani fisicamente ma vicini col pensiero: grazie a tutti gli zii sparsi per la Campania e per l'Italia, in particolar modo un grazie a zia Carmelina e zio Mario, che son sempre stati vicini. Vorrei ringraziare

per il loro affetto anche tutti i cugini, anche loro sparsi per la Campania e l'Italia, ma che non elencherò per evitare di far finire la carta alla stamperia che stamperà questa mia tesi.

Inoltre, vorrei dedicare un ringraziamento anche alla nonna Lucia, al nonno Antonino ed al nonno Federico che da lassù, son sicuro, stiano brindando alla mia piccola ma felice vittoria.

Riguardo tutti i familiari che non ho citato, vi ringrazio tutti indistintamente, ma se dovessi elencarvi tutti, toccherebbe scrivere un'altra tesi.

Desidero ringraziare Enrico, in special modo, perché in un certo senso mi ha contagiato, riuscendo ad infondermi un po' della sua enorme intelligenza nella mia testa.

Uno speciale ringraziamento va alla Prof.ssa Magnani, oramai Loredana, che con la sua grande abilità di insegnante, ha permesso di innamorarmi della biologia in generale ed, in particolar modo, della medicina, tanto da influenzarmi la scelta del mio percorso universitario.

Pensando a tutti coloro che mi sono stati vicino in questo lungo, arduo e, quasi, infinito cammino non sia mai che manchi di ringraziare i miei amici, fonte di gioia, felicità, divertimento, di vita, senza i quali non sarei la persona che sono adesso.

Parto dal più pallone di tutti, colui che non mi ha mai dengato per tutti e 6 anni, e per cui gli ho visto perdere la maggior parte dei capelli: un grazie a te, Franz, re dei palloni e dei king. Qui, finalmente, non potrai negarmi i tuoi prestigiosi e veri titoli nobiliari, visto che è scritto tutto nero su bianco. A parte ciò, non so come ringraziarti per l'amicizia che ci lega, per tutti gli anni di studi, per tutte le uscite, per tutti i basket, per tutto. Un grazie va anche alla tua super nonna che, con la sua simpatia e leggerezza, ci ha saputo deliziare in questi tortuosi anni di sacrifici.

Non può mancare un doveroso ringraziamento al secondo pallone: il re degli stalloni Bonfi. Grazie per i mille milioni sms di insulti e cavolate che ci inviamo da 6 anni a questa parte: abbiamo fatto la fortuna della Vodafone, mi sa!

Ringrazio tutti gli altri palloni di ingegneria con cui ho vissuto e percorso questi lunghi anni fatti di studi, dolori, ma soprattutto di tante gioie: da Ase amico di mille e più cavolate (ed a volte anche discorsi seri!), a Davide che senza le sue mirabolanti "minchiate" ci saremmo persi migliaia di risate, a Jimmy, a Crema, a Paolo, ai 3 indimenticabili bagnacavallo Simo Mazza e Fabri, Live, Pane, Rispo, e gli altri che nominarvi tutti mi riesce proprio impossibile.

Un grazie va anche ad un'altra pallona: un sentitissimo ringraziamento va a Francesca, con cui ho passato bene questi ultimi 2 anni di Magistrale e a cui devo ancora una cena di pesce per gli innumerevoli riassunti prestatimi.

Un ringraziamento agli amici più irriducibili e di lunga durata che io ho: un grazie ad Elena, che mi impressiona ogni volta che si ricorda tutto dall'asilo fino ai giorni nostri, ed a Cippo, grandissimo amico da sempre e che mi è sempre stato vicino.

Mi sento di ringraziare anche il basket, ed in sé tutti i miei compagni di squadra, per tutto ciò che mi ha aiutato e che mi continua ad aiutare a fare, a non dimenticarmi mai che gli obiettivi si raggiungono solo col sudore, la fatica ed il lavoro di squadra, senza demordere mai.

Ringrazio tutti gli amici, belli e brutti, vicini e lontani, che non sono stati menzionati, ma che mi ricordo e ringrazio sempre.

Allargo il ringraziamento, a tutte le persone che con i loro consigli, critiche, suggerimenti, indicazioni e sostegno morale mi hanno aiutato nella stesura di questo elaborato.

Un ultimo, ma non meno importante, particolare e sentito grazie va anche a te che sei e sai di essere una persona speciale con cui spero di continuare a percorrere questo cammino ancora assieme.

E perché no? Ringrazio pure me stesso, perché sembra che solo tutti coloro che ho elencato abbiano passato, al mio posto, questi 6 anni trascorsi a distruggermi di studio, a passare ore intere sui treni per andare fino a Cesena ogni santo giorno, ad impararmi milioni di dimostrazioni e formule, ad elaborare e scrivere questa tesi, senza ancora aver perso alcun capello e, forse, alcun barlume di cervello (ripeto, forse!). Quindi un grazie anche a me, che vi ringrazio a tutti.