

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

---

Scuola di Scienze  
Dipartimento di Fisica e Astronomia  
Corso di Laurea Magistrale in Fisica

# Coronarografia con $CO_2$ : compensazione degli effetti del movimento vascolare.

Tesi di Laurea in Fisica Applicata

Relatore:  
Prof. Romano Zannoli

Presentata da:  
Sonia Sapignoli

Correlatore:  
Dott. Ivan Corazza

Anno Accademico 2016/2017



## Sommario

La coronarografia è una tecnica fondamentale per diagnosticare l'arteriosclerosi coronarica, una malattia vascolare che si manifesta tipicamente nell'età adulta o avanzata. Il mezzo di contrasto utilizzato per questa tecnica radiografica è lo Iodio. Questo può causare nefrotossicità ed allergie ad una categoria di pazienti che presentano patologie specifiche (melanoma, diabete, etc). Per risolvere tale problematica, negli ultimi anni, si è diffuso l'uso di  $CO_2$  come mezzo di contrasto. Nonostante questa non assorba radiazioni ma produca un contrasto "negativo" molto basso, grazie allo sviluppo di nuove tecniche di post-processing (DSA e stacking), tale metodica è oggi ampiamente utilizzata per angiografie di vasi periferici. Sfortunatamente ne è ancora sconsigliato l'utilizzo nelle arterie toraciche per il rischio di ischemia cerebrale. La possibilità di iniettare  $CO_2$  in coronaria senza avere reflusso in aorta è già stata studiata in un precedente lavoro sperimentale [1], ma la valutazione è stata fatta a cuore "fermo", senza trattare immagini coronariche in movimento (come avviene nella realtà). L'obiettivo di questa tesi è quello di valutare come il problema del movimento coronarico possa essere risolto sfruttando la periodicità della contrazione cardiaca e la ripetitività degli spostamenti. Partendo dallo studio anatomico e fisiologico del cuore, è stato costruito un sistema biomeccanico che riproduce le condizioni fisiologiche di flusso e pressione coronarici. Sono poi state simulate diverse condizioni di iniezione di gas con acquisizione simultanea dei segnali d'interesse e immagini ottiche. Grazie ad algoritmi specifici, sono stati estratti i frames sincroni, che sono poi stati filtrati, condizionati ed usati per la costruzione dell'immagine finale. Tale valutazione è stata ripetuta mediante l'utilizzo di un tubo RX e acquisizione di immagini radiografiche. I risultati ottenuti sono positivi e tali da giustificare un proseguimento della ricerca in questa direzione.

# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>iv</b>
<b>1 Il cuore e il circolo coronarico</b>	<b>1</b>
1.1 Il cuore . . . . .	1
1.1.1 Anatomia del cuore . . . . .	2
1.1.2 Piccola Circolazione e Grande Circolazione . . . . .	4
1.1.3 Conduzione elettrica del cuore . . . . .	4
1.1.4 Elettrocardiogramma ECG . . . . .	9
1.2 Struttura dell'albero coronarico . . . . .	13
<b>2 Angiografia</b>	<b>16</b>
2.1 Struttura di un sistema per Angiografia . . . . .	18
2.1.1 Tubo Radiogeno . . . . .	18
2.1.2 Generatore . . . . .	21
2.1.3 Intensificatori di brillantezza e flat panel detectors (FPDs)	25
2.2 Assorbimento di Raggi X . . . . .	28
2.3 Mezzi di contrasto . . . . .	30
2.3.1 Iodio . . . . .	31
2.3.2 CO <sub>2</sub> . . . . .	33
2.4 Sistemi di iniezione della CO <sub>2</sub> . . . . .	39
2.5 L'immagine radiologica . . . . .	42
<b>3 Materiali e metodi</b>	<b>45</b>
3.1 Modellizzazione . . . . .	45

---

3.2	Iniezione della $CO_2$ . . . . .	47
3.3	Simulatore Biomeccanico . . . . .	49
3.4	Sistema di acquisizione dati . . . . .	56
3.4.1	Il sincronismo . . . . .	58
3.5	Sistema di elaborazione delle immagini . . . . .	61
3.6	Protocollo sperimentale per immagini ottiche . . . . .	67
3.7	Sistema di acquisizione di immagini radiografiche. . . . .	68
3.8	Elaborazione immagini radiografiche . . . . .	71
3.9	Protocollo sperimentale per immagini radiografiche. . . . .	73
<b>4</b>	<b>Risultati</b>	<b>75</b>
4.1	Immagini Ottiche . . . . .	75
4.2	Immagini Radiografiche . . . . .	82
<b>5</b>	<b>Discussione</b>	<b>87</b>
	<b>Bibliografia e sitografia</b>	<b>89</b>

# Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora la principale causa di morte nel nostro paese, essendo responsabili del 44% di tutti i decessi. In particolare la cardiopatia ischemica è la prima causa di morte in Italia, rendendo conto del 28% di tutti i decessi, mentre gli accidenti cerebrovascolari sono al terzo posto con il 13%, dopo i tumori. Chi sopravvive ad un attacco cardiaco subisce un peggioramento della qualità della vita e diventa un malato cronico: in Italia la prevalenza di cittadini affetti da invalidità cardiovascolare è pari al 4,4 per mille (dati Istat). Il 23,5% della spesa farmaceutica italiana (pari all'1,34 del prodotto interno lordo), è destinata a farmaci per il sistema cardiovascolare [2]. Alla luce di tale situazione risulta evidente come la ricerca e il progresso tecnologico giochino un ruolo di fondamentale importanza per il miglioramento della società.

In questa tesi, è stata posta l'attenzione sull'angiografia coronarica (o coronarografia), una tecnica introdotta 60 anni fa per diagnosticare l'aterosclerosi coronarica, principale causa di cardiopatia ischemica. Tale esame, in genere, viene richiesto dopo che altri esami (elettrocardiogramma, ecocardiogramma, elettrocardiogramma da sforzo e/o dinamico, scintigrafia miocardica da sforzo o ecostress) hanno rinforzato il sospetto che i disturbi del malato siano provocati da un ridotto flusso di sangue al cuore. Altre volte, invece, deve essere eseguita d'urgenza, per esempio nel corso di un attacco cardiaco, per individuare i vasi da liberare con l'angioplastica o da scavalcare con l'intervento di by pass. Attualmente il mezzo di contrasto standard per rilevare tali restringimenti od ostruzioni dei vasi è lo iodio, grazie all'alto contra-

sto che genera nelle immagini radiografiche e alla facilità con cui può essere utilizzato. Non si tiene però conto che una grande fetta della popolazione che soffre di malattie cardiovascolari, sono persone anziane che presentano “fattori di rischio” per la nefropatia da mezzo di contrasto (CIN) come melanoma, diabete, aritmie, ipotensione e insufficienza renale. Alla nefrotossicità si aggiungono spesso reazioni allergiche che impediscono a tali pazienti di sottoporsi a questa tipologia d’esame (per lo meno in sessioni ravvicinate). Per questo motivo, negli ultimi anni, è stato introdotto un nuovo mezzo di contrasto biocompatibile: l’anidride carbonica. Sebbene il contrasto (negativo) generato dalla  $CO_2$  sull’immagine radiografica risulti 1/10 di quello prodotto dallo Iodio, questo limite è stato superato con accurate elaborazioni di post processing e la  $CO_2$  è stata già ampiamente utilizzata per l’imaging periferico. Questa tesi si pone l’obiettivo di valutare la fattibilità di una coronarografia con  $CO_2$ , ad oggi purtroppo ancora vivamente sconsigliata per il timore di un possibile reflusso di gas nell’apparato circolatorio cerebrale e conseguente ischemia. Il lavoro è iniziato approfondendo la conoscenza anatomica e fisiologica del cuore e della perfusione cardiaca; questo studio iniziale ha permesso di porre l’attenzione sul fatto che ogni fase del ciclo cardiaco sia rappresentata da un’onda sul segnale ECG e che questo si ripete periodicamente nel tempo. Da qui l’idea di sfruttare tale segnale per sincronizzare l’acquisizione di immagini in fase durante l’esame coronarografico. Questo esame è descritto nel capitolo 2, analizzando la struttura di un sistema angiografico in ogni suo componente, per capire come vengono prodotti i raggi X, come questi vengono attenuati in maniera diversa a seconda del materiale attraversato e, infine, come tale radiazione è rivelata e convertita in segnale digitale. È qui che si introduce la necessità di usare un mezzo per contrastare i tessuti biologici con circa lo stesso coefficiente di attenuazione lineare e si confronta il mezzo di contrasto classico (iodato), con l’anidride carbonica, evidenziandone le principali proprietà e modalità di iniezione. Il capitolo si conclude con un paragrafo di transizione: si passa dalla formazione, alla “lettura” dell’immagine radiologica; effettivamente,

in ambito clinico, al fine di una diagnosi accurata, è necessario avere una buona qualità dell'immagine radiologica, mantenendo il più basso possibile il livello di dose rilasciata al paziente. Elemento fondamentale per ottenere questo risultato è la scelta di un apparato che garantisca prestazioni fisiche (contrasto, risoluzione spaziale e rumore), adeguati alla specifica procedura. Non sempre, però, si ha l'opportunità di lavorare in condizioni perfette e spesso si ottiene un'immagine degradata, con molto rumore, motivo per cui è necessario effettuare delle operazioni per ricostruire e migliorare l'immagine originale (post processing). Nel capitolo 3 si entra nel vivo dell'esperienza, mettendo in pratica quanto precedentemente appreso: dopo aver modellizzato il sistema coronarico attraverso le leggi della fluidodinamica, sono trattate le modalità d'iniezione del gas e la costruzione del simulatore biomeccanico. Infine vi è la descrizione del sistema di acquisizione dati (ottici e radiografici) e della realizzazione del relativo software di elaborazione e ricostruzione delle immagini. Negli ultimi due capitoli sono inseriti e discussi i risultati ottenuti sia con immagini ottiche che con quelle radiografiche.

# Capitolo 1

## Il cuore e il circolo coronarico

### 1.1 Il cuore

Il cuore ha la funzione principale di pompare il sangue attraverso tutto il circolo sanguigno. È situato nella zona centrale della cavità toracica (mediastino) ed è avvolto da un sacco fibroso eroso (pericardio) che, di norma, contiene una piccola quantità di liquido lubrificante. La parte più rilevante di questo organo è sicuramente , il miocardio, ovvero il muscolo cardiaco. Esso è formato da fibre particolari le cui caratteristiche sono un'unione tra quelle del muscolo scheletrico (che rappresenta la maggior parte dei muscoli dell'organismo, circa il 40% del peso corporeo) e quelle del muscolo liscio (situato principalmente nelle pareti degli organi cavi come stomaco, vescica o vasi sanguigni):

- Presenta una contrazione involontaria (caratteristica del muscolo liscio);
- Risponde agli stimoli elettrici contraendosi come un'unica fibra (caratteristica del muscolo liscio);
- È un muscolo striato (caratteristica del muscolo scheletrico); le striature sono interpretabili dal fatto che ogni miofibrilla è costituita da numerose proteine contrattili ed elastiche tra cui la miosina e l'actina.

A differenza delle fibre muscolari scheletriche che sono allungate a forma di fuso, le cellule del miocardio sono però di forma cilindrica e non sono isolate;

- Ha una contrazione rapida che garantisce il giusto apporto di sangue a tutti gli organi e tessuti (caratteristica del muscolo scheletrico).

### 1.1.1 Anatomia del cuore

Come è possibile osservare in Figura 1.1 il cuore si presenta diviso, attraverso un setto, in una parte destra e una parte sinistra (non comunicanti), che hanno ruoli ben distinti tra loro: la parte destra riceve il sangue proveniente dai tessuti periferici e lo invia ai polmoni per essere ossigenato, mentre la parte sinistra pompa il sangue ossigenato ai vari distretti dell'organismo in modo tale da attuare gli scambi necessari al suo corretto funzionamento. Ciascuna di queste due parti del cuore, a sua volta, è costituita da due camere: un atrio che funge principalmente da cavità di raccolta del sangue e un ventricolo che spinge il sangue fino ai polmoni e a tutti gli altri distretti corporei.

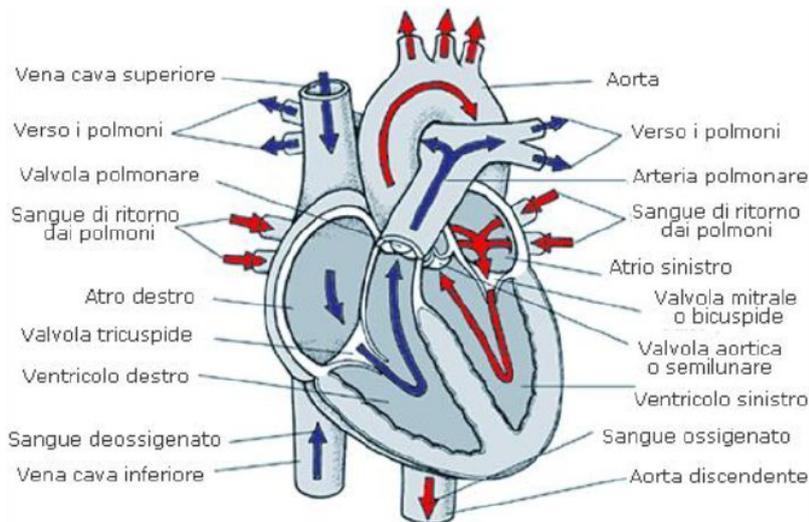


Figura 1.1: *Anatomia del cuore e percorso del sangue al suo interno.*

Ricoprono inoltre una notevole importanza le quattro valvole cardiache: le due valvole atrioventricolari e le due semilunari. Tutte e quattro le valvole cardiache consistono di sottili lembi di tessuto fibroso, flessibile ma resistente, rivestito di endotelio e saldamente attaccato agli anelli valvolari fibrosi. I movimenti di tali lembi valvolari sono essenzialmente passivi (determinati dalla pressione del sangue) e l'orientamento delle valvole cardiache assicura l'unidirezionalità del flusso di sangue attraverso il cuore.

Le valvole atrioventricolari (tricuspide a destra e bicuspidale o mitrale a sinistra) separano gli atri dai ventricoli; esse sono più o meno simili e differiscono soltanto per il numero di lamine fibrose, dette appunto cuspidi.

Le valvole semilunari sono, invece, entrambe costituite da tre lamine fibrose; in particolare la valvola semilunare aortica, strutturata a forma di nido di rondine, ha il compito di regolare il flusso sanguigno dal ventricolo sinistro verso l'aorta e dunque verso tutta la circolazione sistemica. La valvola semilunare polmonare, invece, regola il passaggio del sangue dal ventricolo destro all'arteria polmonare [3].

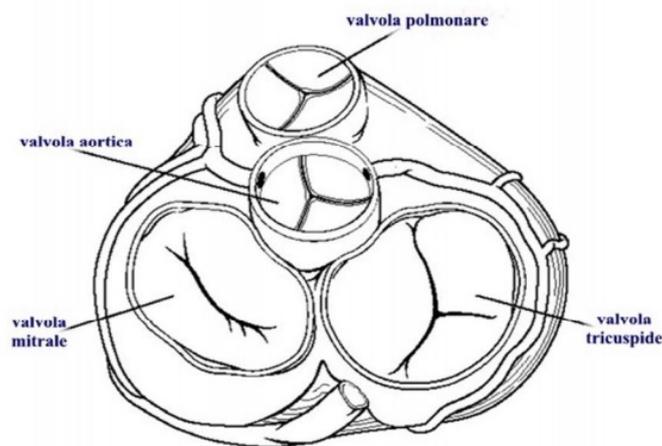


Figura 1.2: *Le valvole cardiache.*

### 1.1.2 Piccola Circolazione e Grande Circolazione

Riferendosi alla Figura 1.1 andremo ora a seguire il percorso del sangue all'interno del cuore distinguendo due diverse fasi:

1. Nella prima fase, tutto il sangue povero di ossigeno affluisce all'atrio destro attraverso le vene cave inferiori e superiori; da qui, all'apertura della valvola tricuspide, il sangue passa nel ventricolo destro che spinge il sangue nell'arteria polmonare dando inizio alla piccola circolazione. Durante questa prima fase, il sangue si libera dell'anidride carbonica e si ossigena attraverso fenomeni di scambio; una volta finito questo processo, il sangue giunge all'atrio sinistro attraverso le vene polmonari.
2. Nella fase successiva, la valvola bicuspidale (o mitrale) si apre e il sangue dunque può accedere al ventricolo sinistro che, contraendosi, consente l'apertura delle valvole semilunari aortiche e permette al sangue di giungere in aorta. Così inizia la grande circolazione che ha il compito di irrorare tutti i circoli sistemici, cedendogli ossigeno e nutrienti e raccogliendo materiali di scarto e metaboliti. Il sangue cosiddetto "venoso" ritornerà poi al cuore tramite le vene cave inferiori e superiori, ridando inizio al ciclo qui descritto [3].

### 1.1.3 Conduzione elettrica del cuore

Ci sono quattro strutture fondamentali che compongono il sistema di conduzione del cuore: il nodo seno-atriale, il nodo atrio-ventricolare, il fascio di His e le fibre del Purkinje.

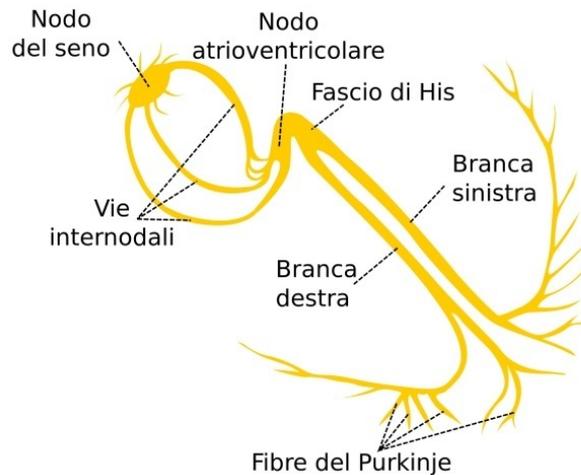


Figura 1.3: *Il sistema di conduzione del cuore: il nodo seno-atriale, il nodo atrio-ventricolare, il fascio di His e le fibre del Purkinje.*

Il nodo seno-atriale è situato in prossimità della giunzione tra vena cava superiore e atrio destro ed è costituito da abbondante tessuto connettivo che circonda piccole cellule miocardiche, chiamate cellule pacemaker. Tali cellule sono caratterizzate da un tipico potenziale d'azione transmembrana autogenerato ed hanno l'importantissima funzione di regolare sia la frequenza del battito cardiaco (che per un uomo adulto a riposo è circa 1 Hertz, cioè 60 bpm), sia la forza di contrazione atriale. L'onda di depolarizzazione autogenerata si propaga inferiormente fino a raggiungere il nodo atrio-ventricolare, da cui le fibre nodali si uniscono gradualmente con il fascio di His. La conduzione ventricolare parte proprio dal fascio di His, costituito da due branche principali che, a loro volta, si suddividono in una complessa rete di fibre di conduzione distribuite sulla superficie sub-endocardica di entrambi i ventricoli (fibre del Purkinje). Queste fibre (in cui si ha la maggior velocità di conduzione), si estendono fino ai muscoli papillari e alle pareti del ventricolo. È bene notare che la parete epicardica del ventricolo destro si attiva prima di quella del ventricolo sinistro, in quanto lo spessore del primo è molto minore di quello del secondo e, conseguentemente, lo stimolo si propaga più in fretta.

Come si origina questo potenziale? Tutte le cellule dell'uomo presentano un potenziale di membrana a riposo originato da un gradiente di concentrazione ionica tra l'interno e l'esterno della struttura cellulare; tale gradiente induce, infatti, la diffusione di alcuni ioni attraverso la membrana cellulare (selettivamente permeabile), fino al raggiungimento di una condizione di stabilità in cui si rileva una d.d.p di circa  $-90$  mV tra l'interno e l'esterno della cellula (negativi verso l'interno). Tale condizione, definita di "polarizzazione" è associata principalmente alla diffusione dello ione potassio. Se la cellula viene stimolata (meccanicamente o elettricamente), la membrana diventa permeabile ad altri ioni (in particolare il sodio), che diffondono in senso inverso e annullano la polarizzazione precedente: in questo passaggio, chiamato depolarizzazione, la cellula manifesta la sua funzione contrattile o di trasmissione dello stimolo elettrico.

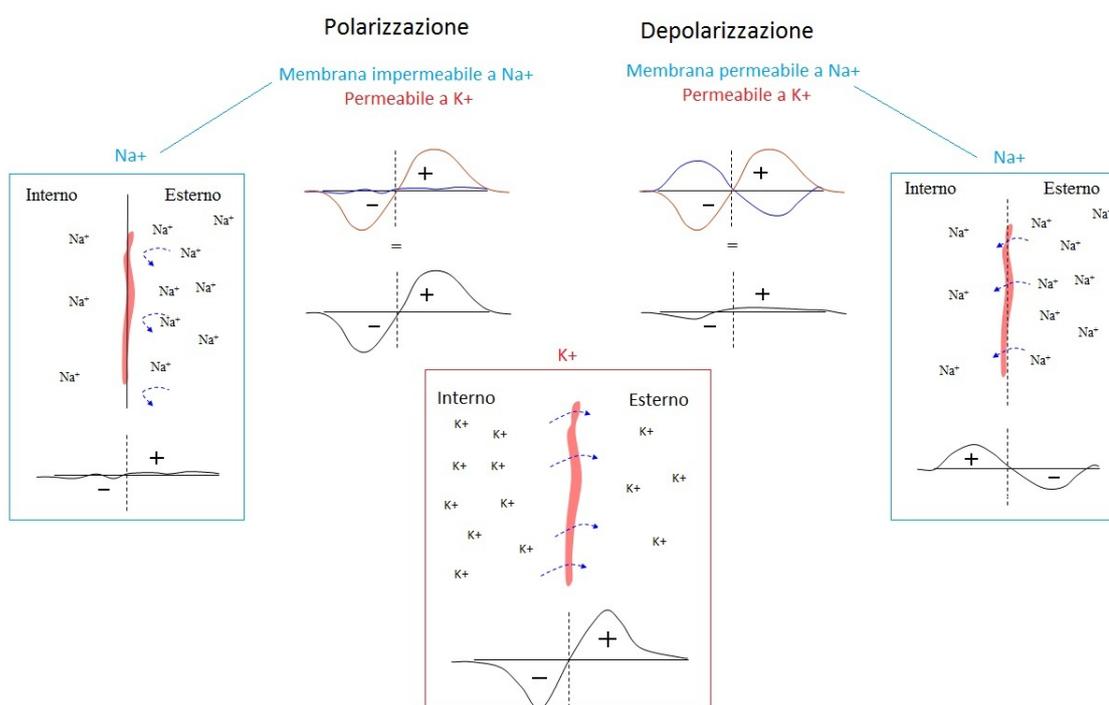


Figura 1.4: *Potenziale di membrana generato per diffusione ionica durante la fase di polarizzazione e depolarizzazione dovuti agli ioni  $\text{K}^+$  e  $\text{Na}^+$*

Alla fase di depolarizzazione segue poi la fase di ripolarizzazione, ovvero il ritorno condizione iniziale di permeabilità della membrana solamente ad alcuni ioni (chiusura canali del sodio). In realtà il potenziale di membrana non è dovuto solamente al sodio e al potassio, ma entrano in gioco anche altri ioni, la cui permeabilità nella membrana varia nel tempo. In effetti in Figura 1.4 è possibile notare che, durante la ripolarizzazione, esiste un plateau dovuto a due eventi contemporanei: la diminuzione della permeabilità di membrana al potassio e un aumento della permeabilità di membrana al calcio. La situazione torna alla stabilità con la chiusura dei canali degli ioni calcio e la riapertura di quelli del potassio, in circa 200 ms. A differenza di tutte le altre, le cellule pacemaker riescono ad autogenerare il potenziale d'azione. Questo è possibile poiché dispongono di una caratteristica peculiare: presentano un potenziale di membrana instabile che, partendo dal valore di  $-60$  mV, sale verso il valore soglia e, ogni volta che questo valore viene raggiunto, si genera un potenziale. Una spiegazione più dettagliata è visibile in Figura 1.6, ma è bene sapere che l'instabilità del potenziale di membrana dipende dal fatto che queste le cellule autoritmiche possiedono canali differenti da quelli presenti negli altri tessuti eccitabili.

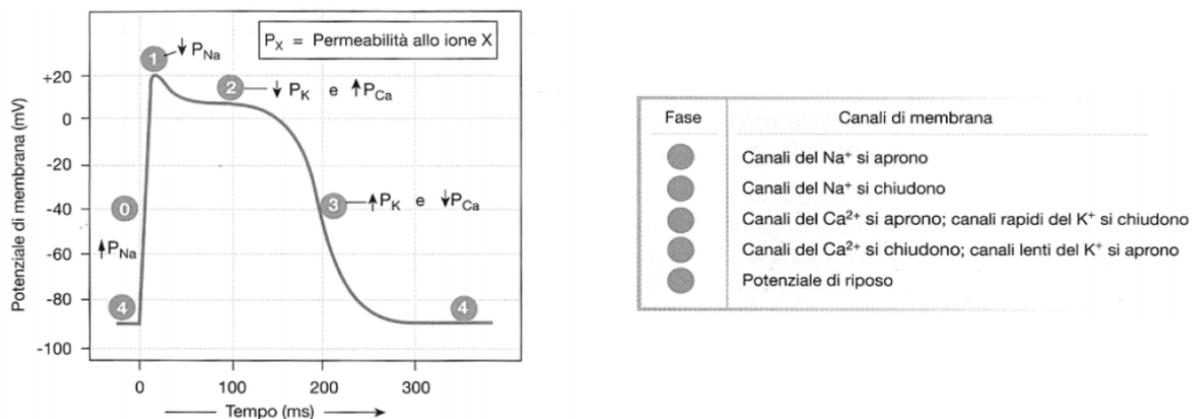


Figura 1.5: *Potenziale di membrana nelle cellule non autoritmiche, al variare della permeabilità degli ioni.*

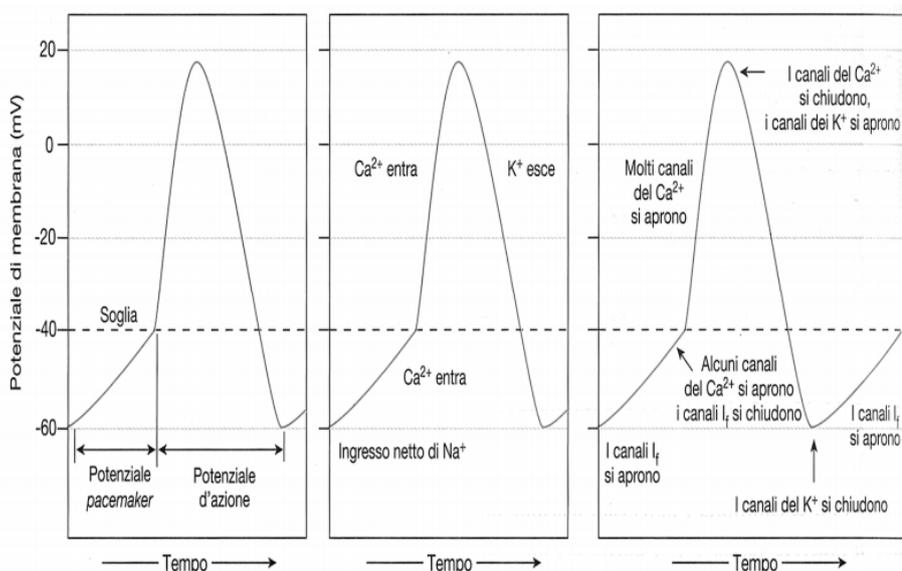


Figura 1.6: *Potenziale di membrana delle cellule autoritmiche. Quando il potenziale è al valore di  $-60\text{mV}$  sono aperti i canali del sodio e del potassio ma poiché l'ingresso di ioni sodio supera l'uscita di ioni potassio, vi è un ingresso netto di cariche positive definita corrente "funny" ( $I_f$ ) che depolarizza le cellule. Man mano che il potenziale di membrana diventa positivo i canali del sodio e del potassio si chiudono mentre si aprono i canali del calcio che continuano a depolarizzare la cellula; al picco di questo potenziale i canali del calcio si chiudono mentre quelli del potassio si aprono (ripolarizzazione della membrana).*

La velocità con cui le cellule pacemaker si depolarizzano determina la frequenza alla quale il cuore si contrae (cioè la frequenza cardiaca). L'intervallo di tempo che separa i potenziali d'azione può essere modificato alterando la permeabilità della membrana ai diversi ioni: l'aumento di permeabilità al sodio e al calcio accelera la fase di depolarizzazione e quindi la frequenza cardiaca, mentre la diminuzione della permeabilità al calcio la rallenta. [3].

### 1.1.4 Elettrocardiogramma ECG

L'elettrocardiogramma consiste nel prelievo e registrazione dei segnali elettrici generati dai processi di polarizzazione e depolarizzazione del tessuto cardiaco. Il prelievo di tali segnali viene effettuato applicando sulla superficie esterna del corpo degli elettrodi e amplificando le differenze di potenziale (di circa 1 mV) rilevate. Per capirne il funzionamento ci riferiamo alla teoria del dipolo elettrico. Per prima cosa occorre pensare alla membrana cellulare, per quanto detto nel paragrafo precedente, come costituita da tanti dipoli elettrici, ciascuno dei quali genera un campo ed un potenziale elettrico nei diversi punti dello spazio circostante. Facendo una modellizzazione matematica (visibile in Figura 1.7) è possibile considerare ogni cellula in fase di depolarizzazione come un dipolo e considerare il tessuto formato da tali cellule come il dipolo risultante, che si modifica continuamente nel processo e genera un campo elettrico variabile.

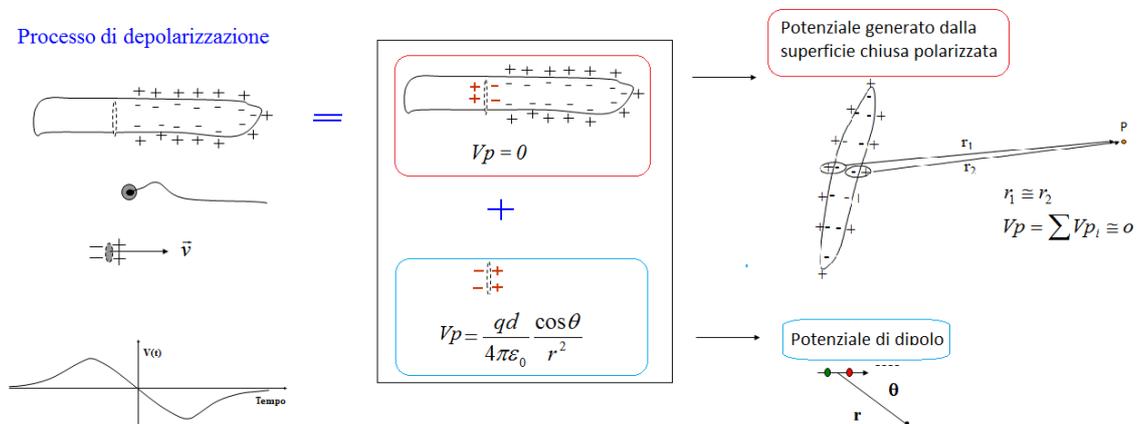


Figura 1.7: Modello matematico del processo di depolarizzazione cellulare: la cellula in fase di depolarizzazione si presenta come una superficie aperta polarizzata; aggiungendo e sottraendo due dipoli uguali ed opposti, tale cellula è rappresentabile come una superficie chiusa polarizzata (il cui potenziale in un punto lontano è considerabile nullo) e un dipolo semplice.

Come regola generale, per capire l'andamento dell' ECG, si considera che, se il fronte di depolarizzazione si avvicina (cioè il dipolo risultante è rivolto verso il punto di misura), si ha un potenziale positivo, viceversa, se si allontana è negativo. Siccome la morfologia ed ampiezza del segnale risultano dipendenti dalla direzione di spostamento del fronte di depolarizzazione rispetto all'elettrodo, è possibile, utilizzando diversi elettrodi, ricostruire il movimento spaziale del fronte di depolarizzazione e localizzare aree non vitali o con processo di polarizzazione-depolarizzazione alterato.

Non c'è da meravigliarsi che in condizioni di alterata perfusione ematica, sbilanciamento elettrolitico o morte cellulare (infarto), si rilevino delle alterazioni del segnale elettrico acquisito in vicinanza del tessuto. Essendo il cuore un organo tridimensionale, per descriverlo vengono utilizzati due piani (frontale e trasversale), individuati disponendo  $3 + 6 + 1$  elettrodi, le cui combinazioni forniscono 12 segnali variabili nel tempo (derivazioni elettrocardiografiche). L'elettrocardiogramma diagnostico standard comprende 12 derivazioni, tre delle quali bipolari, ovvero prelevate tra due elettrodi (I, II, III) e 9 unipolari, ovvero prelevate da un solo elettrodo rispetto ad un riferimento comune (aVR, aVL, aVF, V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub>).

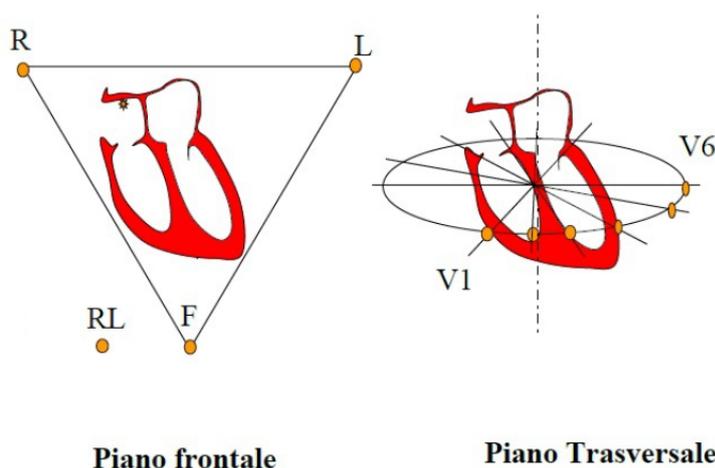


Figura 1.8: Le 12 derivazioni elettrocardiografiche: 6 sul piano frontale (I, II, III, aVR, aVL, aVF) e 6 sul piano trasversale (V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub>).

Il segnale che ne deriva è un segnale periodico il cui tracciato consta di tre onde:

- Onda P: depolarizzazione del tessuto atriale;

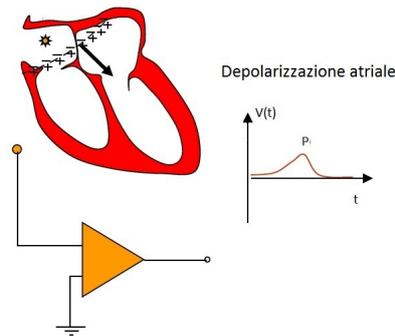


Figura 1.9: *Depolarizzazione atriale e formazione dell'onda P*

- Complesso QRS: sono tre onde che rappresentano la progressione dell'onda di depolarizzazione nei ventricoli. In particolare l'onda Q, dovuta a depolarizzazione del setto interventricolare, è negativa e di piccole dimensioni; l'onda R invece è caratterizzata da un picco positivo ingente; l'onda S, causata dalla depolarizzazione della regione basale e posteriore del ventricolo, è negativa. In media la durata del complesso QRS varia tra i 60 e i 110 ms.

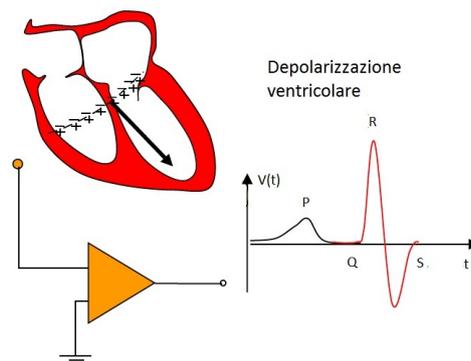


Figura 1.10: *Depolarizzazione ventricolare e formazione del complesso QRS*

- Onda T: la ripolarizzazione dei ventricoli.

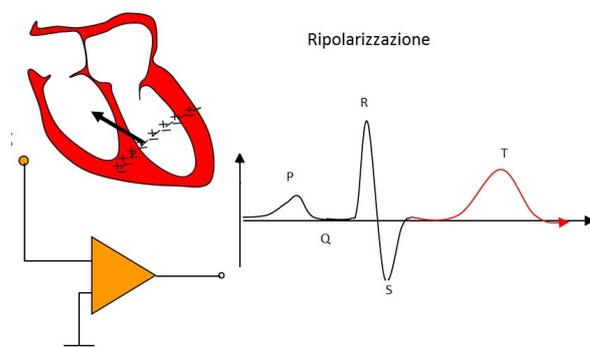


Figura 1.11: *Ripolarizzazione e formazione dell'onda T*

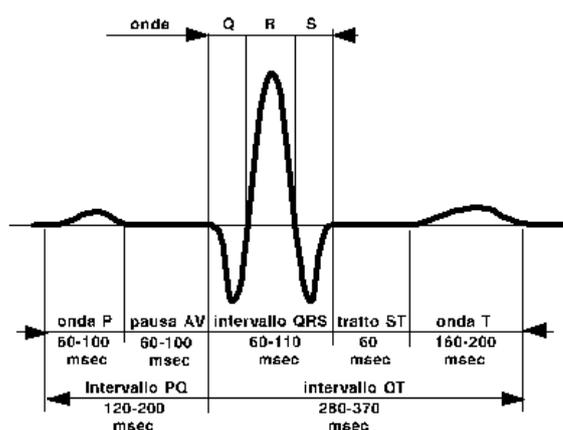


Figura 1.12: *ECG completo.*

I segmenti sono tratti di linea compresi tra due onde, mentre gli intervalli sono una combinazione tra onde e segmenti; Tra questi ricordiamo l'intervallo PR (che corrisponde al tempo di conduzione atrio-ventricolare), l'intervallo QT (che corrisponde al tempo di depolarizzazione-ripolarizzazione ventricolare) e l'intervallo ST (che è il periodo in cui le cellule ventricolari sono tutte depolarizzate e quindi non sono rilevabili movimenti elettrici). È molto importante che l'intervallo ST non devii per più di 1 mm al di sopra o al di sotto della linea isoelettrica altrimenti si sarebbe in presenza di un infarto miocardico o di un'ischemia del miocardio [4].

## 1.2 Struttura dell'albero coronarico

Il cuore riceve per via diretta, attraverso le pareti delle camere cardiache, solo una piccola quantità dei nutrienti necessari per il funzionamento. Il sangue nelle camere, infatti, riesce a irrorare bene soltanto la superficie interna dell'endocardio per uno spessore di 70-100 nm. Il sistema coronarico dunque è deputato al nutrimento dell'intero muscolo cardiaco.

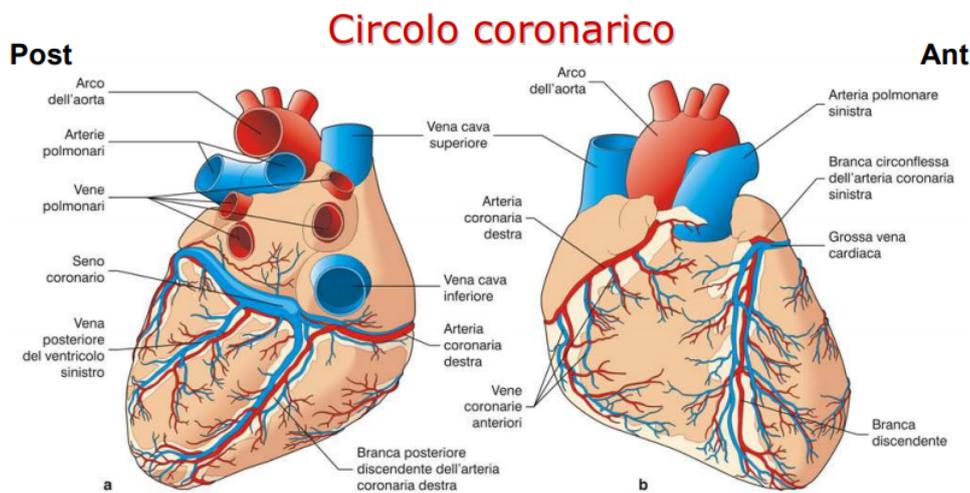


Figura 1.13: *Il sistema coronarico del cuore, costituito dalle due arterie principali (l'arteria coronaria destra e l'arteria coronaria sinistra). L'arteria coronaria destra si divide poi nei rami discendente posteriore e postero-laterali. Il ramo discendente posteriore con le sue branche perforanti, è il più importante ramo dell'arteria coronaria destra. L'arteria coronaria sinistra parte dal seno sinistro di Valsalva ad un livello più alto rispetto alla coronaria destra. Il tronco comune dell'arteria coronaria sinistra si estende per una lunghezza variabile dall'ostio della coronaria sinistra al punto della sua biforcazione nelle arterie discendente anteriore e circonflessa.*

Il circolo coronarico descritto in Figura 1.13 è costituito dalla progressiva ramificazione delle due arterie coronarie sinistra e destra, che si originano a livello dei seni coronarici del bulbo aortico con un diametro maggiore di 300

$\mu\text{m}$ . Le successive ramificazioni vanno a costituire prima le piccole arterie con diametro compreso tra i 300 ed i 150  $\mu\text{m}$  a decorso prevalentemente intramiocardico, poi le arteriole di diametro inferiore ai 150  $\mu\text{m}$ . L'anatomia vascolare coronarica può presentare grandi variazioni anatomiche, soprattutto per quel che riguarda i tratti terminali della coronaria destra e dell'arteria circonflessa. Nella classificazione riportata, si è seguito quello che è il modello più diffuso, ovvero quello della dominanza destra con una frequenza di circa l'85% sull'intera popolazione.

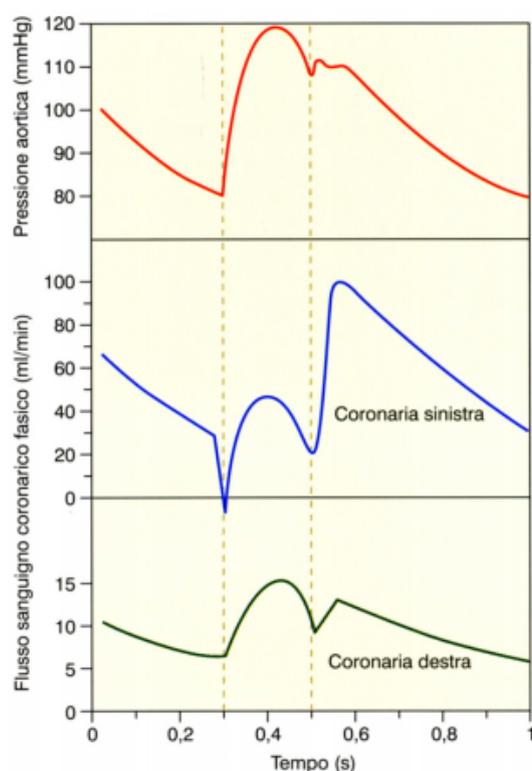


Figura 1.14: Grafici raffiguranti l'andamento della pressione aortica (linea rossa), del flusso sanguigno nella coronaria sinistra (linea blu) e del flusso sanguigno nella coronaria destra (linea verde), in funzione del tempo, durante un ciclo cardiaco. In esso è possibile osservare che durante la fase sistolica il flusso nella coronaria sinistra si riduce notevolmente, determinando una perfusione prevalentemente diastolica.

Il flusso coronarico si attua soprattutto in diastole, poiché in sistole la maggior parte dei vasi e dei capillari coronarici vengono virtualmente occlusi dalla contrazione (flusso solo superficiale, negli strati subepicardici). La presenza di una quantità maggiore di mioglobina negli strati subendocardici consente la cessione di  $O_2$  al tessuto anche durante la fase di arresto di flusso (compressione sistolica). Il rapporto tra il valore di flusso medio negli strati subendocardici e in quelli subepicardici è circa uno, perché i primi ricevono più sangue in diastole, a causa della maggiore densità capillare e minore resistenza arteriolare. Inoltre è da considerare che il flusso coronarico (di norma 60-80 ml/min/100g tessuto) è regolato da diversi fattori che collaborano al mantenimento di un flusso atto a soddisfare le esigenze del corpo [3]:

- Meccanico; ovvero dovuto alla muscolatura cardiaca che comprime le arterie coronarie;
- Metabolico, che consente cioè un'autoregolazione del flusso tramite la liberazione di metaboliti, direttamente legata al consumo di ossigeno;
- Ormonale, che consiste nella liberazione di ormoni vasodilatanti e vasoconstringenti;
- Nervoso, ovvero relativo al sistema nervoso autonomo, che influenza il flusso coronarico in maniera diretta ed indiretta.

## Capitolo 2

# Angiografia

L'angiografia (dal greco angeion per vaso e graphein per scrivere, rappresentare), è un esame radiologico che consente di visualizzare i vasi sanguigni o linfatici del corpo umano al fine di studiarne morfologia e decorso e svelarne eventuali alterazioni. La sua invenzione è dovuta al neurologo portoghese Egas Moniz (Nobel nel 1949) che nel 1927 utilizzò la tecnica dell'angiografia cerebrale a raggi X con mezzo di contrasto per diagnosticare diversi tipi di disturbi nervosi, come tumori o malformazioni arterovenose. Da lì in poi l'angiografia vide una progressiva evoluzione e sviluppo.

Poiché ogni immagine radiologica è la rappresentazione grafica del contrasto prodotto tra regioni prossimali (detto contrasto oggetto), è necessario che queste presentino attenuazioni differenti a fotoni X nel range energetico utilizzato per l'indagine radiologica (nel caso di procedure angiografiche, fasci X con energie 120 kV). In questa regione energetica, i vasi irrorati presentano coefficienti d'attenuazioni  $\mu(E)$  non dissimili dalle strutture in cui sono immersi: ciò rende l'immagine radiologica non clinica, a meno di esaltarne il contrasto iniettando nel vaso un mezzo il cui  $\mu(E)$  sia, nella regione energetica di interesse, diverso da quello delle strutture circostanti. Questo mezzo, per la sua caratteristica, viene quindi nominato "mezzo di contrasto". A seconda della sede di iniezione, l'angiografia assume nomi particolari: ventricolografia, aortografia, coronarografia ecc. [5]

In questa tesi verrà posta l'attenzione sulla coronarografia, l'esame angiografico che consente la visualizzazione delle arterie coronarie. Tale esame avviene in una sala operatoria dedicata, chiamata sala di Emodinamica, in anestesia locale e il catetere è inserito nell'arteria femorale attraverso una fine guida metallica; tale catetere, sotto controllo radiologico real-time, viene condotto nell'aorta e successivamente nell'ostio delle arterie coronarie. Rimossa la guida angiografica, viene quindi collegato ad un iniettore esterno che consente l'immissione del mezzo di contrasto. A seguito dell'iniezione, si procede con l'acquisizione delle immagini radiografiche utilizzando un setup che prevede l'utilizzo di un apparecchio, detto "arco a C", in cui il tubo radiogeno ed il detettore risultano montati agli estremi di un arco. Facendo ruotare l'arco attorno al paziente, sarà quindi possibile acquisire proiezioni differenti (di solito, da PA - postero anteriore, ovvero un angolo di  $0^\circ$  - a LAT - laterale, ovvero un angolo di  $90^\circ$  - con rotazioni sia a destra che a sinistra), ottenendo diverse sequenze di immagini della regione anatomica d'interesse. A volte queste radiografie vengono impiegate anche come sostegno real-time per la gestione mini-invasiva di problematiche clinico-chirurgiche. In tal caso si parla di attività interventistica guidata, utilizzata sia in ambito vascolare che extravascolare e oncologico.



Figura 2.1: *Sistema moderno: arco a C.*

## 2.1 Struttura di un sistema per Angiografia

Un sistema Angiografico è classicamente formato dall'apparato radiogeno (tubo e generatore), un sistema di rivelazione ed uno di visualizzazione, come schematizzato in Figura 2.2. In questo paragrafo tratteremo brevemente le componenti principali di tali apparati.

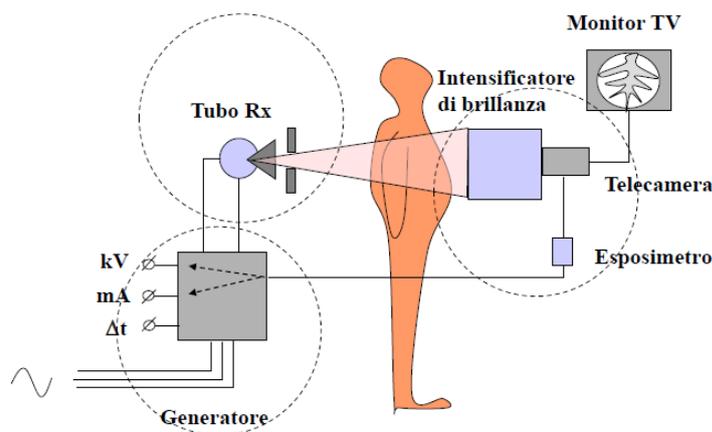


Figura 2.2: *Schema del sistema di imaging radiologico classico costituito dall'apparato radiogeno (tubo e generatore), un sistema di rivelazione ed uno di visualizzazione.*

Ad oggi gli apparati più moderni hanno un sistema “arco a C” in cui il tubo radiogeno ed il detettore risultano montati agli estremi di un arco che viene fatto ruotare attorno al paziente, come in Figura 2.1

### 2.1.1 Tubo Radiogeno

Ha l'importante funzione di produrre raggi X. Classicamente, il tubo RX è costituito da un catodo ed un anodo inseriti in un'ampolla di vetro, in cui è fatto il vuoto molto spinto: quando nel catodo (filamento) passa corrente, per effetto termoionico, si genera una nube di elettroni che, se “drenata” verso l'anodo da una differenza di potenziale, può impattare con il bersaglio anodico [7].

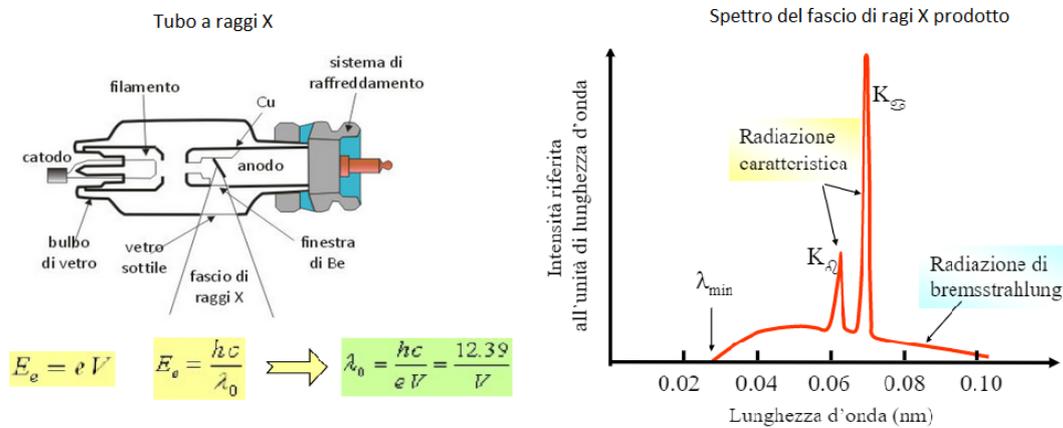


Figura 2.3: *Tubo a raggi X e spettro prodotto.*

Dall'interazione con il bersaglio anodico, si ha generazione di raggi X per:

- Radiazione caratteristica:

è la radiazione che si ha quando gli elettroni emessi per effetto termionico, colpendo l'anodo, determinano l'espulsione di un elettrone orbitale. La lacuna formatasi verrà prontamente colmata da un elettrone dei livelli più esterni, che emetterà, sotto forma di fotone, la differenza di energia tra i due orbitali; può avvenire che tale quanto energetico provochi l'ulteriore espulsione di elettroni più esterni (effetto Auger). Poiché l'energia del fotone X risulterà pari alla differenza tra le energie dei livelli orbitali, allora saranno fisse e caratteristiche di ogni elemento costitutivo dell'anodo (per esempio, molibdeno, tungsteno, rodio, rame...). Nello spettro, risulteranno individuabili come "righe" di energia caratteristica del materiale e risulteranno presenti solo quando la tensione risulta superiore ai valori energetici caratteristici dei picchi stessi (per esempio, nel caso di tubo RX con anodo in tungsteno, le righe caratteristiche saranno visibili nello spettro solo per tensioni superiori a 60 kV, in quanto la prima riga, detta  $k\alpha$ , risulta di energia 59 kV).

- Radiazione di frenamento o Bremsstrahlung:

è la radiazione che si ha quando gli elettroni emessi per effetto ter-

moionico, vengono deflessi dal nucleo a causa del campo coulombiano, ovvero quando subiscono una decelerazione (frenamento). Dal fenomeno descritto, si avranno raggi X prodotti con energia che va da  $E_{min}$  positivo (pari alla minima quantità di energia ceduta dall'elettrone per decelerazione), fino ad un valore massimo ( $E_{max}$ ) pari alla totalità di energia dell'elettrone ceduta per decelerazione istantanea: poiché numericamente l'energia dell'elettrone è pari alla differenza di potenziale impostata a consolle moltiplicata per la carica dell'elettrone (la nube elettronica prodotta in prossimità del catodo ha energia iniziale 0, quindi gli elettroni si ipotizza vengano prodotti per effetto termoionico a velocità iniziale nulla) allora risulterà che  $E_{max}$  sarà uguale al valore numerico della differenza di potenziale impostata. Da quanto detto, e poiché risulteranno più probabili le perdite parziali - e piccole - di energia per decelerazione, ne deriva che lo spettro di bremsstrahlung sarà rappresentabile come un "continuo", che ha il massimo a bassissima energia e poi decresce continuamente fino a  $E = E_{max}$ . D'altra parte, questa trattazione è vera se si acquisisse lo spettro X in prossimità del punto di formazione (ovvero, in prossimità dell'anodo): il fatto che i fotoni X debbano attraversare la finestra d'uscita, l'aria, ed ogni altro mezzo interposto tra il punto di formazione ed il punto di acquisizione, fa sì che la forma dello spettro risulti quello rappresentato in Figura 2.3, dove la regione di fotoni a bassissima energia è stata completamente eliminata dal passaggio attraverso questi materiali ("filtrazione inerente del tubo RX").

### 2.1.2 Generatore

Ha l'importante funzione di produrre l'alta tensione e la corrente di riscaldamento del filamento e di regolare ampiezza e periodo degli impulsi di corrente. Il generatore fornisce al tubo radiogeno un segnale la cui forma caratteristica è generata dal processo in Figura 2.4 [7].

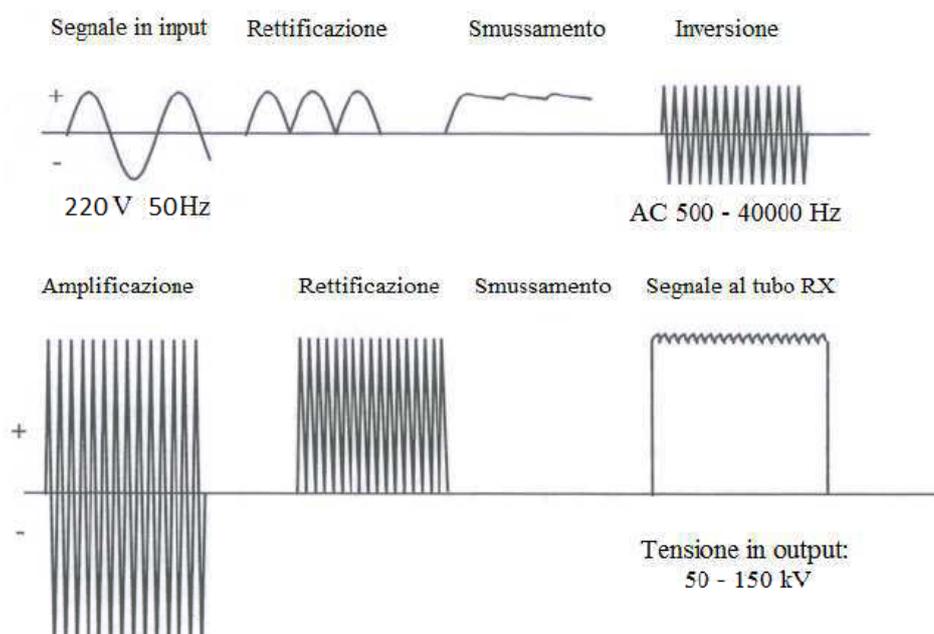


Figura 2.4: Il generatore prende la corrente alternata della rete dell'ospedale e la trasforma in continua nel processo di rettificazione; successivamente, attraverso dei capacitori ad alto voltaggio, subisce uno smussamento, in modo da generare un impulso di corrente diretta, approssimativamente costante durante l'intervallo temporale in cui viene generato. A questo punto un oscillatore trasforma la corrente da continua ad alternata con frequenza di 40000 Hz. Tale segnale, amplificato per mezzo di un trasformatore, aumenta la tensione disponibile fino a valori tra 20 kV e 150 kV. Infine, con un ulteriore processo di rettificazione e smussamento si genera un'onda approssimativamente quadra.

L'operatore ha la possibilità di regolare da consolle i kV (tensione applicata al tubo), i mA (corrente applicata al tubo), i tempi e le modalità di emissione (continua, impulsiva, cadenza di emissione, durata singola emissione). Questo risulta di fondamentale importanza, in quanto, al variare di tali parametri (a seconda del mezzo da attraversare), si determina la qualità dell'immagine radiografica e la dose assorbita.

Nel caso di procedure coronarografiche, la dose efficace è mediamente 10 mSv, con puntate anche superiori ai 100 mSv. Dal momento che ad ogni assorbimento di dose radiologica si può associare un rischio di tumore (cinque casi di tumore in una popolazione di 100 individui esposti ad una dose efficace di un Sievert), nel primo caso si ha un rischio di tumore di  $10 \cdot 10^{-3} \cdot 5 \cdot 10^{-2} = 0.5/1000$ , nel secondo 5/1000. Risulta opportuno, quindi, tenere a mente che l'aumento di dose è linearmente proporzionale alla corrente e varia invece in modo quadratico rispetto alla tensione (è dunque meglio diminuire leggermente i kV e aumentare i mA piuttosto che il contrario).

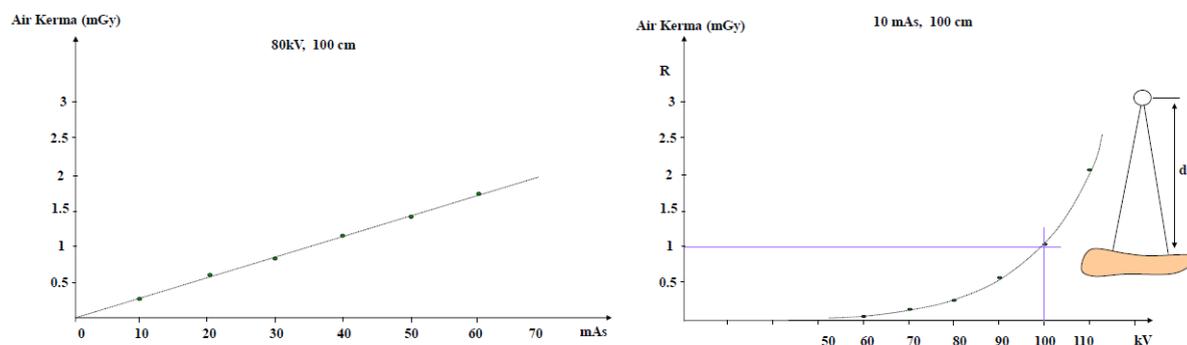
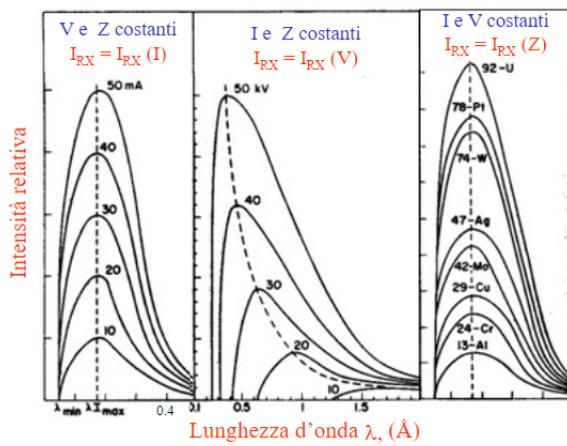


Figura 2.5: *Air Kerma in funzione della corrente (lineare) e del voltaggio applicato (quadratica).*

Per quanto riguarda invece la qualità dell'immagine, occorre tenere in considerazione che, quando si lavora a regime (ovvero con una tensione abbastanza alta -  $V \geq 60$  kV- da impedire la formazione di una nube di carica negativa davanti al catodo):

- Aumentando il livello di alta tensione si aumenta l'intensità e l'energia media e massima dei fotoni X prodotti;
- Aumentando la corrente del tubo e il tempo di esposizione, si aumenta il numero dei fotoni e quindi l'intensità del fascio, senza alterarne la distribuzione energetica.



#### ➤ Spettro dei raggi X

- *Bremsstrahlung*: parte continua 80%
- *Radiazione caratteristica*: righe discrete 20%

#### ➤ La qualità ( $\langle E_{\text{media}} \rangle \approx E_{\text{max}}/3$ ) dipende da

- kVp
- forma d'onda degli alimentatori
- filtraggio all'uscita dal tubo

#### ➤ La quantità (numero di fotoni) dipende

- $Z_{\text{bersaglio}} \times (\text{kVp})^2 \times \text{mA} \times \text{s}$
- forma d'onda dei generatori
- filtraggio all'uscita dal tubo

Figura 2.6: *Caratteristiche dello spettro al variare della corrente, della tensione e del materiale bersaglio.*

Al variare di questi parametri, esistono tre modalità operative:

#### 1. Fluoroscopia;

è un'emissione continua in bassa potenza per osservazione, caratterizzata da correnti di qualche mA.

#### 2. Scopìa pulsata;

È un'emissione impulsiva in media potenza per osservazione, caratterizzata da correnti qualche decina di mA ed emissioni pulsate di 30 - 40 ms. In tal caso la dose assorbita sarà 0.5-2 volte quella in scopìa continua.

#### 3. Grafia

è un'emissione impulsiva in alta potenza, caratterizzata da correnti di

centinaia di mA ed emissioni di qualche ms di durata. La dose assorbita è circa 10 volte quella utilizzata in scopia continua.

I sistemi moderni come gli “archi a C” che si usano in sala (sia nelle sale dedicate che nelle sale ibride) sono dotati di protocolli selezionabili a consolle. Infatti tali sistemi utilizzano il controllo automatico dell’esposizione (AEC): è il sistema che setta i parametri (kV e mA e tempi di esposizione), in base alla scelta del protocollo. Nelle applicazioni angiografiche la tensione del tubo varia dai 50 ai 120 kV e la corrente anodica può raggiungere i 1000 mA con possibilità di emissione impulsiva.

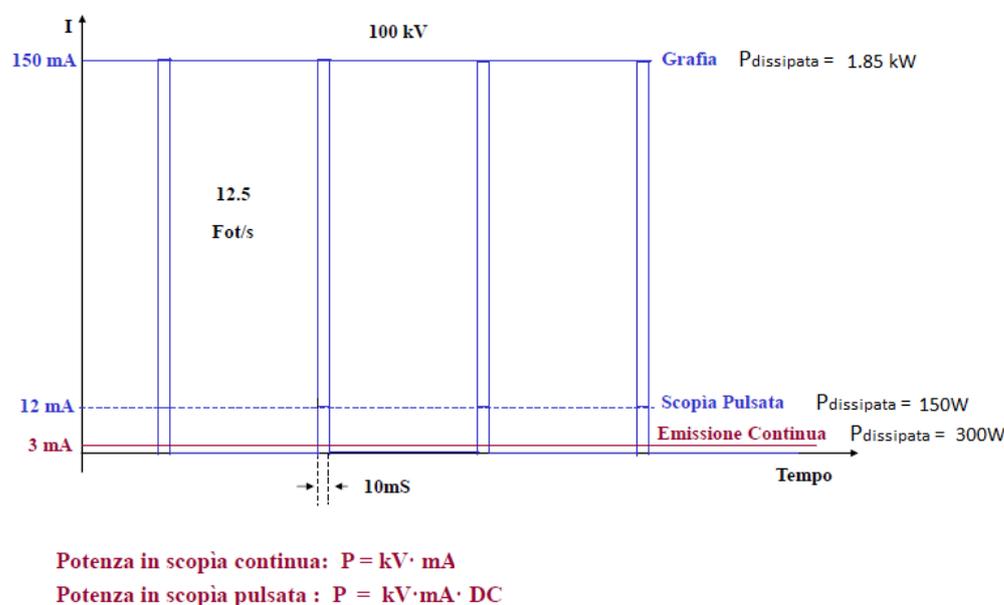


Figura 2.7: Confronto tra scopia continua, scopia pulsata e grafia con valori standard angiografici.

Il limite maggiore ad avere impulsi brevi e intensi è dato dalle capacità parassite dei cavi di alta tensione, che modificano sostanzialmente la morfologia dell’impulso (fronte di salita), con conseguente produzione di radiazione a bassa energia e aumento della dose cutanea (Figura 2.8). Nei vecchi sistemi, infatti, per generare alta tensione, si utilizzavano delle bobine molto grandi, dei tetrodi e dei lunghi cavi, ma, ad oggi, esistono generatori molto più com-

patti (monoblocco per le basse potenze e con tubo a griglia per i sistemi ad alta potenza) che limitano tale problema.

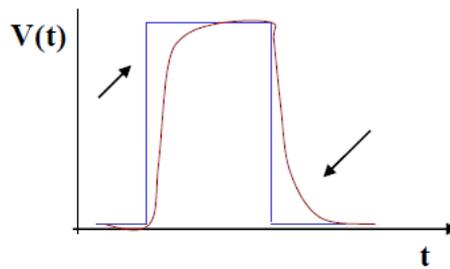


Figura 2.8: *Effetto delle capacità parassite che modificano gli impulsi ad alta tensione.*

Con la costruzione dei nuovi sistemi radiogeni si è ridotto anche un secondo problema consequenziale alla marcata modifica dell'impulso da parte delle correnti parassite: la sincronizzazione tra frequenza di acquisizione e quella di emissione. Infatti, un limite ancora oggi esistente, soprattutto con i sistemi ad alta potenza, consiste nel fatto che, emettendo per un periodo molto breve, è possibile che l'acquisizione non avvenga sempre durante la fase in cui la tensione è stabile e quindi che i fotogrammi non siano tutti prelevati nelle stesse condizioni.

### 2.1.3 Intensificatori di brillantezza e flat panel detectors (FPDs)

L'immagine radiologica è generata dall'interazione tra fotoni e i tessuti biologici attraversati ed è quindi rappresentata dalla distribuzione non uniforme dei fotoni emergenti dal paziente (immagine radiologica primaria). Per essere analizzata, dunque, deve essere convertita in immagine ottica: questo può avvenire tramite lastre sensibili, schermi fluorescenti o intensificatori di brillantezza (il cui funzionamento è spiegato in Figura 2.9).

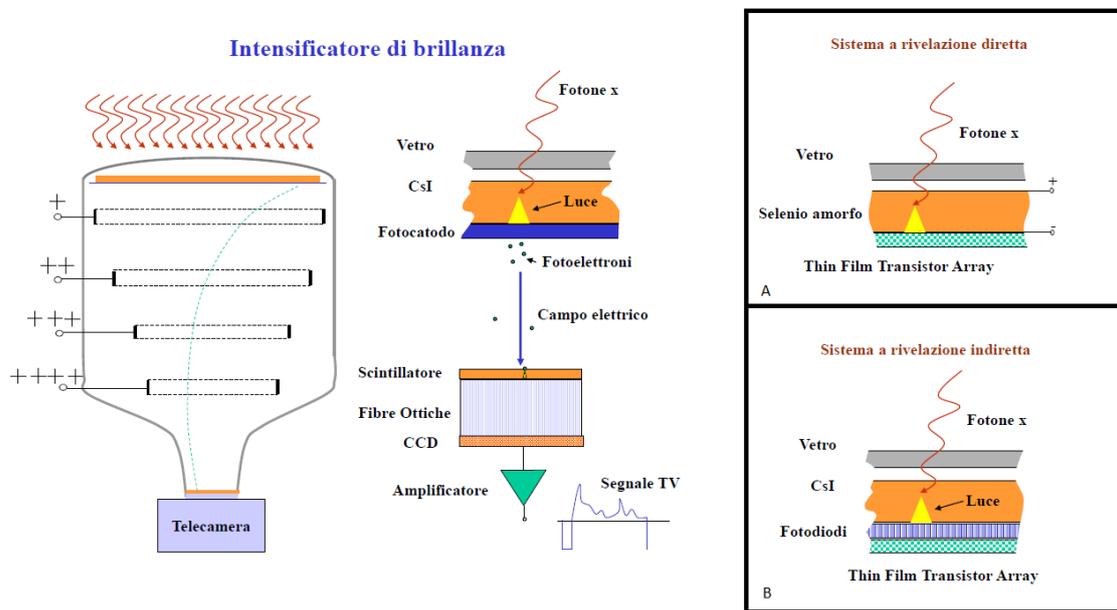


Figura 2.9: *Intensificatore di brillantezza: effettua la conversione da immagine radiologica ad immagine elettronica per mezzo di uno scintillatore. Questo processo può avvenire in modo diretto, ovvero tramite conversione diretta fotone-elettrone (A) o indirettamente, ovvero passando attraverso la conversione in luce visibile (B). Gli elettroni vengono accelerati da una differenza di potenziale fra il catodo e l'anodo, collimati e proiettati poi su di uno schermo fluorescente piccolo dove si realizza un'immagine molto luminosa. L'immagine può essere rilevata direttamente (da uno CCD) o registrata su un nastro magnetico oppure raccolte in pellicole fotografiche di piccolo formato.*

Questi intensificatori sono stati affiancati ben presto dai flat panel detectors (FPDs) a conversione diretta o indiretta, costituiti da schermi piatti a matrice attiva, molto più compatti, privi del veiling glare e geometricamente uniformi grazie al più ampio range dinamico. Questi, descritti in Figura 2.10 [6], risultano ideali quando si ha bisogno di immagini di parti estese del corpo, in quanto sono rivelatori a grande area e il loro utilizzo permette di diminuire la dose irradiata al paziente.

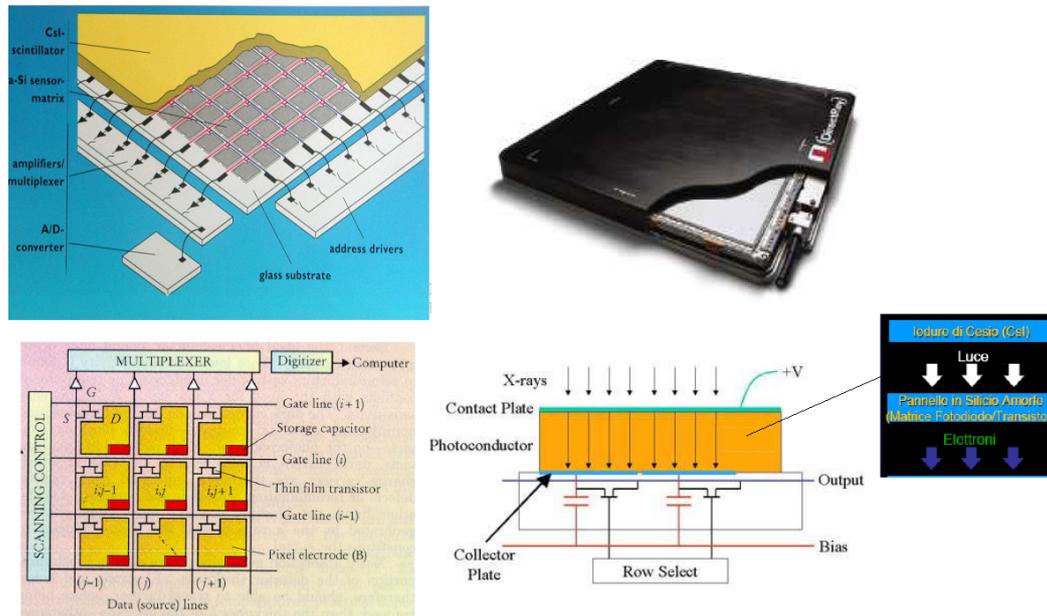


Figura 2.10: I FPDs a conversione indiretta: sono costituiti dallo scintillatore in Iouro di Cesio che assorbe i fotoni e li converte in luce e da un circuito integrato composto da qualche centinaia di migliaia (o anche diversi milioni) di elementi fotosensibili (pixel), reciprocamente isolati, depositati su uno strato di silicio amorfo (un discreto semiconduttore), e disposti secondo una matrice bidimensionale di righe e colonne (matrice attiva), che convertono la luce in carica. Tali pixel sono connessi da TFT (Thin Film Transistor, uno per ogni pixel) a linee di trasmissione che attraversando l'intero array (bus), sono collegati all'elettronica periferica. In particolare, il sensore di immagine è costituito da una matrice di rivelatori che, per effetto fotoelettrico, liberano una quantità di carica proporzionale alla durata e all'intensità del flusso luminoso incidente in quel punto. Questi sensori sono abbinati a registri di scorrimento verticale, che a loro volta, confluiscono in un unico registro di scorrimento orizzontale (di linea): i pacchetti di carica sulla stessa linea, tramite le linee di scorrimento verticale vengono svuotati parallelamente nel registro di scorrimento orizzontale che invierà così, linea per linea, le informazioni relative a tutta l'immagine allo stadio di uscita, per la conversione in tensione.

## 2.2 Assorbimento di Raggi X

L'angiografia si basa sulla capacità dei diversi tessuti di assorbire i raggi X (radioopacità) secondo la legge di Lambert-Beer che regola il meccanismo di assorbimento:

$$I = I_0 e^{-\sum_i \mu_i x_i}$$

dove  $I$  è l'intensità della radiazione rivelata,  $I_0$  quella della radiazione emessa,  $\mu_i$  il coefficiente di attenuazione lineare dei vari tessuti attraversati e  $x_i$  lo spessore attraversato dal fascio. Il coefficiente di attenuazione lineare è funzione dell'energia dei fotoni incidenti, delle proprietà atomiche dell'elemento interagente e dello stato fisico dello stesso. Si può esplicitare tale dipendenza esprimendo  $\mu_l$  in funzione di  $\mu_a$ , coefficiente di attenuazione atomico, dipendente dalle sole proprietà atomiche e dall'energia del fotone incidente:

$$\mu_l = \frac{\rho N_A}{A} \mu_a$$

dove  $\rho$  è la densità,  $A$  il peso atomico ed  $N_A$  è il numero di Avogadro. Il coefficiente  $\mu_a$  ha le dimensioni di una sezione d'urto microscopica ed indica la probabilità d'interazione tra un fotone attraversante una superficie unitaria contenente un solo atomo e quest'ultimo. Nei casi di interesse della radiologia interventistica, dove le energie dei fasci X sono tipicamente limitate a 120 kV, le interazioni con la materia sono prevalentemente di tre tipi: effetto fotoelettrico (assorbimento), scattering Compton e scattering coerente (Rayleigh). Per energie più elevate si avrebbe anche la produzione di coppie. La sezione d'urto atomica è quindi la somma delle sezioni d'urto atomiche dei singoli effetti. Si ha dunque:

$$\mu_l = \mu_f + \mu_c + \mu_r$$

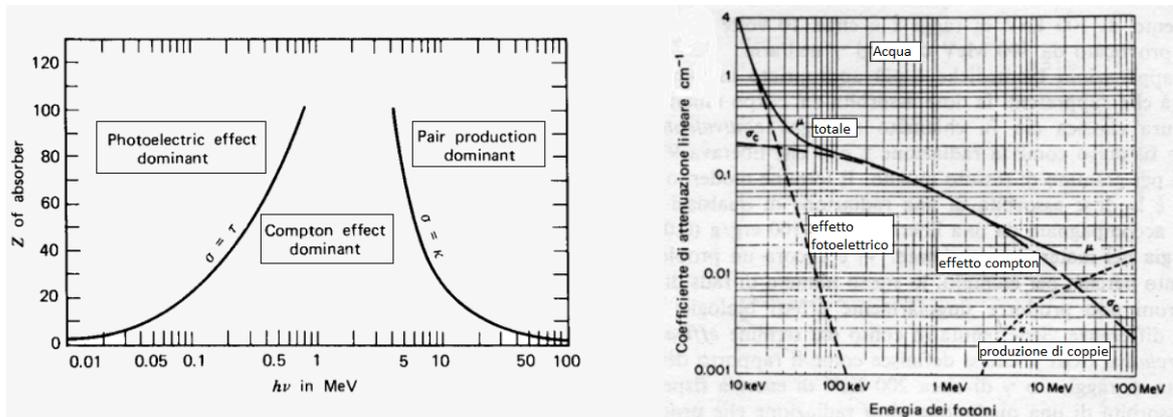


Figura 2.11: Il grafico a sinistra mostra le regioni dell'energia del fotone e di  $Z$  in cui prevalgono i tre effetti; il grafico a destra rappresenta il coefficiente di attenuazione lineare dell'acqua in funzione dell'energia del fotone.

In Figura 2.11 è possibile notare che l'effetto fotoelettrico è più probabile e prevalente alle basse energie dei fotoni e dipende fortemente dal numero atomico del materiale ( $Z^4$ ), mentre l'interazione Compton è più probabile ad energie più alte e non dipende dal numero atomico, ma solo dalla densità atomica del materiale. Per questo motivo, sapendo come l'assorbimento fotonico dipende dalle caratteristiche dei tessuti (numero atomico e densità atomica) è possibile regolare l'energia del fascio per evidenziare gli aspetti diagnostici che interessano: se si vuole visualizzare strutture a  $Z$  elevato (come le ossa), si deve accentuare l'effetto fotoelettrico ed usare energie basse, mentre se si vogliono evidenziare tessuti di diversa densità ma con numero atomico simile, si deve invece accentuare l'effetto Compton, utilizzando energie più alte. Infine, come da Figura 2.12, i coefficienti di attenuazione sono energy-dependent e caratteristici per ogni elemento o tessuto attraversato dal fascio: al fine di analizzare l'assorbimento diventa quindi fondamentale stabilire i valori e/o il range energetico dei raggi X che si utilizzeranno in fase di acquisizione immagine, al fine di stabilire non solo la capacità di un tessuto di presentare o meno contrasto, ma anche la quantità di radiazione eventualmente assorbita dallo stesso.

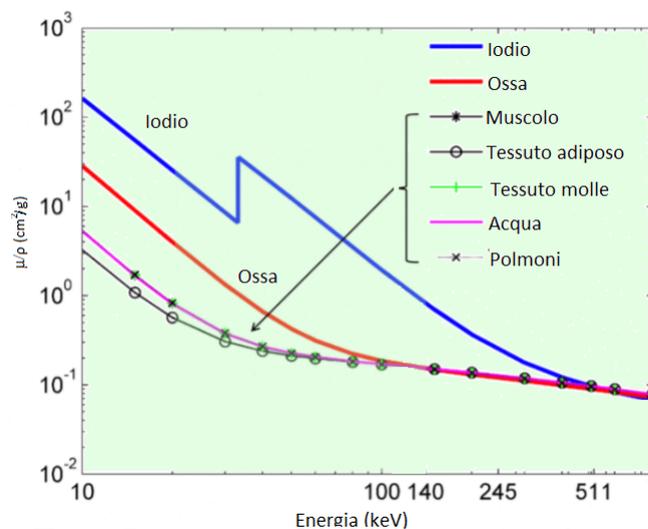


Figura 2.12: Grafico del coefficiente di assorbimento massico in funzione dell'Energia per i diversi tessuti.

## 2.3 Mezzi di contrasto

La necessità di utilizzare un apposito mezzo di contrasto per poter distinguere il circolo in esame dal tessuto circostante, nasce dal fatto che il sangue ha circa lo stesso coefficiente di attenuazione lineare (quindi stessa radiopacità) dei tessuti circostanti. I mezzi di contrasto (abbreviati in m.d.c.) o agenti di contrasto, sono quindi definiti come sostanze in grado di modificare il modo in cui una regione analizzata appare in un'immagine medica. Specificamente, alterano il contrasto di un organo, di una lesione, o di qualsiasi altra struttura, rispetto a ciò che la circonda, in modo da rendere visibili dettagli che altrimenti risulterebbero non apprezzabili.

I mezzi di contrasto possono essere utilizzati o in sottrazione temporale di immagine o in sottrazione di energia. La prima è eseguita con fasci RX policromatici, utilizzando una sottrazione tra due immagini acquisite allo stesso valore di tensione e corrente una pre- e l'altra post- iniezione (tecnica utilizzata in quasi tutte le macchine diagnostiche), mentre la Dual Energy Angiography (DEA), richiede spettri incidenti quasi monocromatici e due

successive acquisizioni a valori di tensioni diverse. Nel primo caso, l'assorbimento del m.d.c., determinerà una regione dell'immagine con contrasto diverso rispetto a quella acquisita senza, mentre nel secondo le caratteristiche diverse di assorbimento energetico determineranno due immagini di cui una contempla informazioni differenti dall'altra. In angiografia clinica comunque è prevalentemente utilizzata la sottrazione temporale. Il range di lavoro in angiografia è tra i 50 e i 120 kV. Tale range risulta il più indicato, in quanto, al di sotto di esso, il coefficiente di attenuazione lineare è alto (quindi si ha minor penetrazione e, al tempo stesso, maggior dose rilasciata al paziente) e, al di sopra di esso, i coefficienti di attenuazione per i diversi tessuti tendono ad essere simili e ciò riduce il contrasto nell'immagine ricostruita. In questo modo si riducono le dosi assorbite dal paziente, la quantità di m.d.c. iniettato e si limita l'invasività della metodica angiografica. Confronteremo due mezzi di contrasto molto diversi tra loro (ce ne si può accorgere facilmente osservando la Figura 2.17): lo Iodio, ovvero il mezzo di contrasto fino ad oggi maggiormente utilizzato, con la  $CO_2$ , in utilizzo già dalla prima metà del '900 ma che, ancora ad oggi, riscontra qualche diffidenza nonostante gli apprezzabili risultati ottenuti e i recenti sviluppi.

### 2.3.1 Iodio

I mezzi di contrasto più utilizzati in angiografia sono a base di iodio (liquido come il sangue stesso) e vengono chiamati mezzi di contrasto positivi, in quanto aumentano l'assorbimento delle radiazioni.

Il problema si riscontra quando il mezzo di contrasto deve essere eliminato dall'organismo del paziente tramite filtrazione renale e poi mediante urinazione (operazione che può durare anche diverse ore). I mezzi di contrasto iniettati per via endovenosa o intra-arteriosa, raggiungono infatti rapidamente i reni dove possono indurre danno renale con meccanismi diversi:

1. Vasocostrizione, che porta ad una riduzione del flusso di sangue nell'organo considerato, con conseguente ischemia e riduzione della velocità

di filtrazione glomerulare; questi effetti sono più marcati quando si utilizzano mezzi di contrasto ad alta osmolarità.

2. Tossicità diretta nei confronti delle cellule tubulari: questo stesso meccanismo di diffusione ionica negli organi tubulari, che funge da filtro per liberare l'organismo dalle sostanze dannose, determina l'entrata delle sostanze tossiche nelle cellule stesse dei reni e il loro ristagno in loco (in quanto non assorbibili dall'organismo), con conseguente necrosi o apoptosi.

Secondo quanto detto da Irwin F. Hawkins [8], l'incidenza di insufficienza renale dovuta al mezzo di contrasto iodato aumenta drasticamente nei pazienti che presentano "i fattori di rischio", passando dal 1.2-1.6 % al 14.8-55%. Tali fattori di rischio che predispongono un paziente al CIN possono essere: melanoma, diabete, aritmie, ipotensione, insufficienza renale. Inoltre per i pazienti che sviluppano un'insufficienza renale tale da richiedere la dialisi, il tasso di mortalità è circa il 45.2%. Secondo recenti stime [9], per ogni paziente in dialisi ve ne sarebbero almeno 200 con un certo grado di compromissione della funzione renale in cui la somministrazione di mezzo di contrasto iodato non è indicata. In Italia ci sono oggi 2 milioni e 200 mila pazienti con insufficienza renale cronica ma non ancora in dialisi; nel complesso, si stima la presenza di più di 300 milioni di pazienti portatori di un danno renale e non si può presupporre che nessuno di loro debba sottoporsi ad un tipo di indagine diagnostica che richiede l'iniezione di un mezzo di contrasto. Inoltre c'è la possibilità che un paziente senza alcun problema legato ai reni sia allergico al mezzo di contrasto utilizzato. Considerati gli questi numeri sarebbe quindi importante trovare una strategia alternativa ai mezzi di contrasto radioopachi, al fine di poter effettuare le indagini diagnostiche più adatte ai pazienti, riducendo anche i costi dell'erogazione di tale prestazione, in quanto i mezzi di contrasto iodati sono molto costosi e facilmente deperibili.

### 2.3.2 CO<sub>2</sub>

L'anidride carbonica è un ossido acido formato da un atomo di carbonio legato covalentemente a due atomi di ossigeno. A differenza dei mezzi di contrasto classici, è un gas altamente comprimibile con una densità mille volte inferiore rispetto a questi. Apparendo, al contrario dello iodio, come una regione più scura nel radiogramma, la CO<sub>2</sub> viene definita come mezzo di contrasto negativo, in quanto non è in grado di assorbire la radiazione che la investe. Di seguito discuteremo alcune caratteristiche di tale sostanza [8, 10, 11]:

#### 1. Compressibilità:

la CO<sub>2</sub> segue la legge di Boyle: a temperatura costante, il volume di un gas è inversamente proporzionale alla sua pressione:  $PV = K$ . Questo fa sì che, passando dal catetere al sangue, il volume di CO<sub>2</sub> iniettato vari in modo inverso rispetto alla variazione di pressione. Quando il gas compresso esce dal catetere, l'ambiente in cui si trova ha una pressione minore: il volume si espande e, nel caso di volumi eccessivi, può causare sia dolore al paziente che una peggiore qualità dell'immagine. Per eseguire un buon esame occorre, perciò, tenere in considerazione questa proprietà, in modo da evitare quello che viene detto "explosive delivery". Buona pratica, a tal proposito, è quella di pulire il catetere con una iniezione di 3 - 5 mL prima dell'iniezione vera e propria, in modo da ridurre la compressione e la resistenza. La compressibilità può inoltre causare un reflusso del gas molto dannoso, in quanto si potrebbe ricadere nel trapping e quindi di nuovo nel rischio di ischemia.

#### 2. Viscosità:

premettendo che la viscosità di un fluido rappresenta l'indice di resistenza al flusso, la CO<sub>2</sub> risulta avere una viscosità 400 volte minore del mezzo iodato. Questo permette l'iniezione del mezzo di contrasto attraverso un catetere più piccolo, l'utilizzo di una linea guida e la visualizzazione di piccoli vasi, stenosi sottili o emorragie. Le applicazioni

cliniche che sfruttano tale vantaggio sono divese e riguardano la diagnosi e il trattamento di malattie occlusive delle vene o arterie, come la visualizzazione di fistole arterio-venose o il rilevamento di emorragie traumatiche o gastrointestinali.

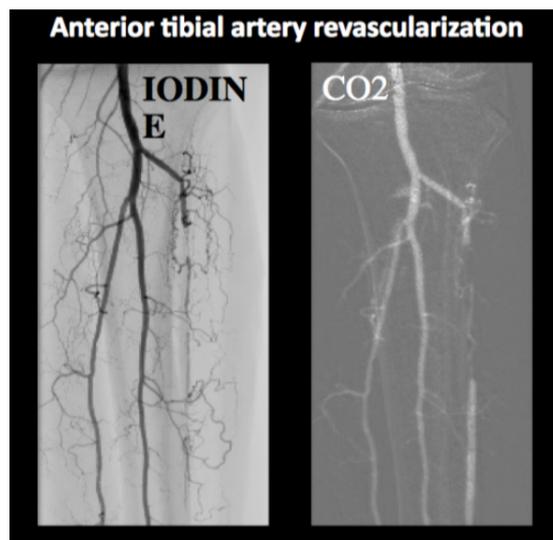


Figura 2.13: Vascolarizzazione dell'arteria tibiale anteriore, con mezzo di contrasto iodato (sinistra) e  $CO_2$  (destra), nella figura a destra si riesce facilmente a riconoscere la stenosi grazie alla minor resistenza al flusso di tale mezzo.

### 3. Solubilità e Diffusività:

definita la solubilità come la capacità di un soluto di sciogliersi in un di solvente, si può affermare che l'anidride carbonica è circa 20-30 volte più solubile dell'ossigeno nel sangue. Questa proprietà, unita alla diffusività (ovvero la capacità di una sostanza di attraversare una membrana tramite un gradiente di concentrazione), è fondamentale, in quanto permette che non si verificino delle embolie a seguito dell'iniezione di tale gas (vedi Figura 2.14). Inoltre è importante considerare che la velocità con cui l'anidride carbonica viene espulsa dall'organismo dipende dalla localizzazione del sito stesso di iniezione (ad esempio 5 mL di

$CO_2$  nel tratto polmonare impiegano 45 secondi per scomparire ma la stessa quantità di  $CO_2$  nell'atrio destro impiega più tempo).

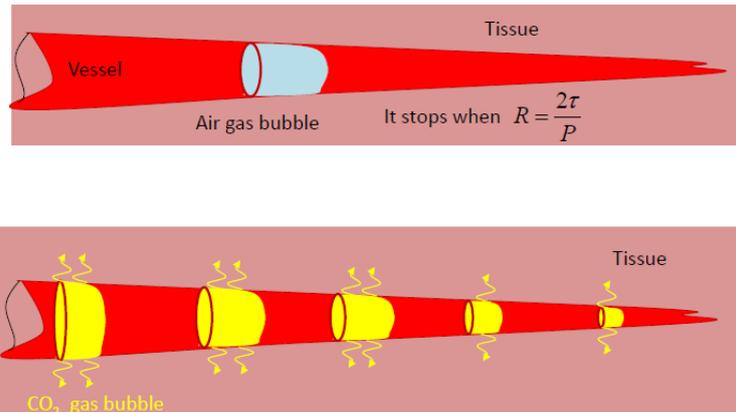


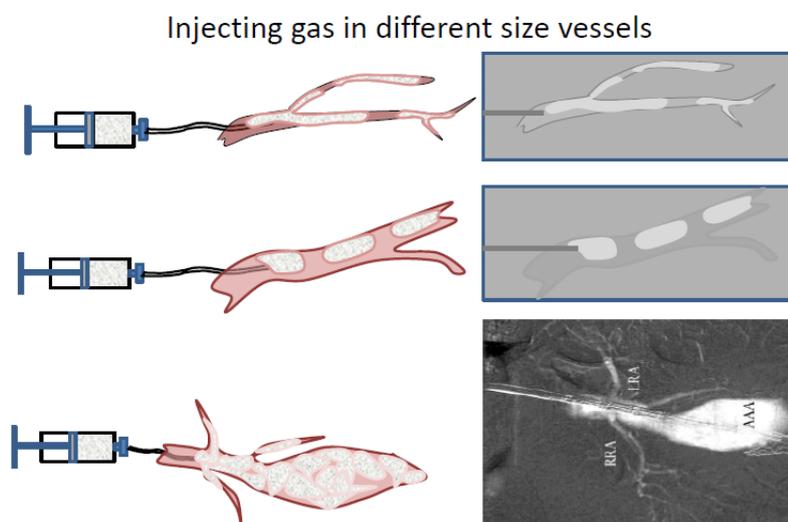
Figura 2.14: *La frazione tra la superficie di diffusione e il volume della bolla decresce al diminuire del diametro: le bolle diffondono nel tessuto circostante.*

Nonostante la grande solubilità e diffusività, il rischio di ischemia non è del tutto eliminato, per questo motivo occorre mettere in atto alcune strategie riguardanti il controllo dei volumi di  $CO_2$  immessi (0.2-1.6 cc/kg è una dose considerata accettabile), l'intervallo tra le iniezioni fino a 3-5 minuti in pazienti con problemi polmonari (quali enfisema o ipertensione polmonare), il monitoraggio tramite scopia, il movimento del paziente (in modo tale da rimuovere le ostruzioni e rendere possibile l'aspirazione della  $CO_2$  qualora si rendesse necessaria). Infatti un rischio legato proprio alla diffusione è che la differente concentrazione della  $CO_2$  nella siringa (99,9%) e in aria (0.03%) potrebbe provocare una contaminazione in modo molto rapido (0.2 cc/sec) con conseguente iniezione di aria in corpo e dunque embolia.

#### 4. Galleggiabilità:

quando la  $CO_2$  è immersa in un liquido, le bolle di gas si dirigono verso l'alto poiché la forza esercitata in quella direzione dal fluido (Archimede) è più forte della forza peso della  $CO_2$  stessa. La galleggiabilità

è definita, così, come la tendenza di un corpo a risalire se sommerso da un liquido. Questa proprietà costringe a prendere in considerazione la grandezza del vaso e il volume e la pressione di iniezione. In particolare tale caratteristica rende difficoltosa la visualizzazione di grandi cavità, in quanto il riempimento risulta inadeguato rispetto al volume interessato; un ulteriore problema potrebbe delinarsi nell' intrappolamento del gas stesso in tali cavità con conseguente occlusione (parziale o totale) del vaso stesso.



**Understanding the basic concepts of CO<sub>2</sub> angiography**  
 Romano Zannoli, David Bianchini, Pier Luca Rossi, James G. Caridi, and Ivan Corazza  
 Journal of Applied Physics 120, 194904 (2016); doi: 10.1063/1.4968170

Figura 2.15: *L'immagine mostra come, al variare della dimensione dei vasi, la CO<sub>2</sub> riesca a riempire completamente il lumen. Il primo caso si verifica con vasi di raggio  $\leq 5$  mm. Il secondo caso per vasi di raggio  $\geq 5$  mm. L'ultimo caso rappresenta un aneurisma, con raggio  $\gg 5$  mm (si riesce ad osservare solo iniettando ad alta pressione in modo da avere un comportamento randomico del gas)*

Tale caratteristica può essere anche utilizzata in modo vantaggioso in diagnostica poiché, scegliendo con attenzione la posizione del paziente durante l'iniezione di CO<sub>2</sub> e l'acquisizione dell'immagine (ed eventual-

mente cambiandola durante la procedura), possono essere visualizzate diverse parti in maniera selettiva (ad esempio l'asse celiaco, l'arteria mesenterica superiore o inferiore).

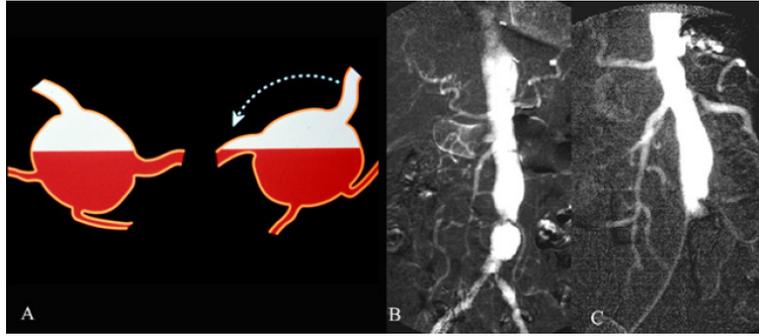


Figura 2.16: Immagine rappresentante la sezione assiale dell'arteria renale pre e post rotazione del paziente sul lato destro in modo da visualizzare anche il l'arteria renale sinistra (posteriore). Le figure B e C mostrano rispettivamente gli angiogrammi pre e post rotazione. Nella figura C è visibile l'arteria renale sinistra.

5. Gas endogeno:

l'anidride carbonica è prodotta in modo endogeno approssimativamente a 200-250 cc per minuto. Essa è un prodotto naturale presente nei tessuti (120 litri) ed è trasportato nel sangue attraverso tre meccanismi: dissoluzione diretta nel sangue (7%), legato all'emoglobina (10%), trasportato come ione bicarbonato (85%). Poiché è già presente a livello endogeno, non può causare allergie o tossicità renale.

6. Invisibilità:

questa è una delle principali cause di diffidenza dal momento che potrebbe essere scambiato con aria (anche grazie alla sua diffusività), la quale è molto più occlusiva e potrebbe causare embolia gassosa e ischemia.

7. Non infiammabile.

## 8. Costi contenuti.

In tabella sono infine riassunte le differenze tra i due mezzi:

	CO <sub>2</sub>	Iodio
Proprietà	Gas	Liquido
Radioopacità	Negativa	Positiva
Fonte	Sottoprodotto	Composto chimico
Solubilità	Alta	Bassa
Viscosità	Bassa	Alta
Galleggiabilità	Sì	No
Compressibilità	Sì	No
Ipersensibilità	No	Sì
Nefrotossicità	No	Sì
Aorta toracica	No	Sì
Limiti di dose	No	Sì
Costi	Bassi	Alti

## Comparison of linear absorption coefficients

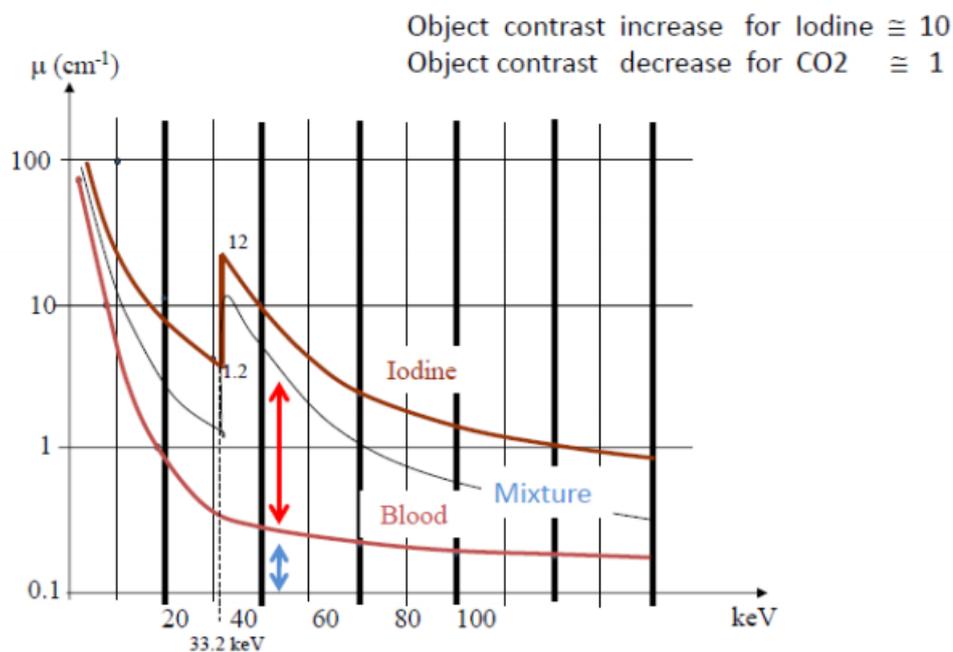


Figura 2.17: Grafico dei coefficienti di attenuazione lineare di due diversi mezzi di contrasto in funzione dell'energia utilizzata.

## 2.4 Sistemi di iniezione della $CO_2$

La scelta del sistema di iniezione della  $CO_2$  è di fondamentale importanza per la corretta riuscita dell'esame angiografico, in quanto determina in modo diretto, la pressione di iniezione (e dunque un possibile reflusso) e il volume di iniezione (e quindi una possibile somministrazione esplosiva), ma anche il tempo di esposizione del paziente alla radiazione e conseguentemente la dose assorbita. I primi sistemi ad iniezione manuale (costituiti semplicemente da una siringa direttamente riempita di gas da una bombola contenente  $CO_2$ ), erano non solo privi di ogni controllo su pressione e volume di iniezione, ma anche soggetti a contaminazione da aria (dunque molto pericolosi per possibili embolie). Con il Plastic Bag Delivery system sono stati apportati alcuni miglioramenti mirati ad eliminare la possibilità di contaminazione da aria, grazie all'utilizzo di un sistema composto da più valvole di non ritorno e ad un controllo maggiore sulla pressione di iniezione; nonostante ciò il flusso di gas iniettato è ancora determinato dalla manualità dell'operatore che effettua l'iniezione, rendendo questa procedura operatore-dipendente e soggetta ad eventuali errori umani [8].

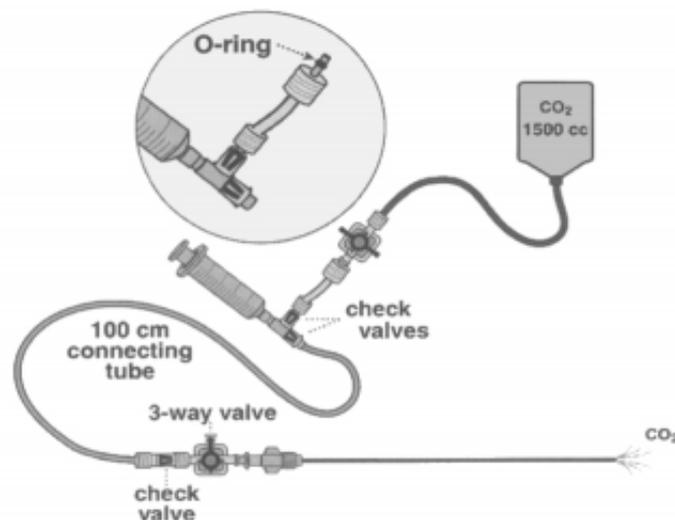


Figura 2.18: *Sistema di iniezione Plastic Bag Delivery System.*

Oggi, accanto ai sistemi di iniezione manuale, ci sono sistemi di iniezione automatica, tra cui l'iniettore di  $CO_2$  automatico sviluppato e commercializzato dalla ditta Angiodroid Srl con la collaborazione scientifica del Centro di coordinamento delle attività di fisica medica (DIMES-Università di Bologna). Esso consente un controllo preciso della pressione e del volume di iniezione, eliminando, attraverso il mantenimento di una pressione positiva, qualsiasi rischio di contaminazione. In esso la  $CO_2$  è inizialmente prelevata da una bombola e immessa in serbatoio di carico, il quale può contenere un volume massimo di 400 ml di gas. Questo serbatoio è mantenuto costantemente ad una pressione positiva in modo da evitare qualsiasi rischio di contaminazione anche in caso di perdite. A seguito dell'impostazione nel pannello di comando della macchina dei parametri di iniezione (volume e pressione), il gas desiderato viene prelevato da una siringa calibrata e trasferito in una seconda sacca, che può contenere al massimo 200 ml di gas. Questa sacca è posta in una camera di pressurizzazione, la quale, riempita con più di 700 ml di aria, esercita una pressione variabile sulla sacca di iniezione, consentendo la regolazione e il mantenimento di una pressione di iniezione quasi costante durante la fase di iniezione del gas nei vasi sanguigni [12].



Figura 2.19: *Sistema di iniezione automatica Angiodroid.*

La principale differenza tra l'iniezione manuale e quella automatica sta nel poter selezionare (nel secondo caso) sia il volume che la pressione del gas

iniettato, in modo che tali parametri rimangano circa costanti nel tempo. Questo fa sì che l'importanza assunta nell'esame angiografico dall'abilità e dall'esperienza degli operatori, venga ridotta notevolmente (con conseguente riduzione di tempi e costi di formazione). Inoltre è importante notare come la possibilità di iniettare in maniera automatica abbia dei riscontri positivi sfruttabili nell'acquisizione delle immagini radiografiche. Nella Figura 2.20 si nota che è presente un lasso di tempo tra l'espulsione del liquido dal catetere e l'iniezione del gas vera e propria (non presente con le iniezioni manuali) che rende possibile il prelievo della maschera (da utilizzare poi nel post processing) dopo l'espulsione del liquido anziché prima; questo dettaglio consente di evitare che i possibili movimenti del paziente in seguito all'espulsione del liquido non permettano una perfetta corrispondenza tra la maschera e i frames successivi e soprattutto la somministrazione di radiazioni "inutili" al paziente.

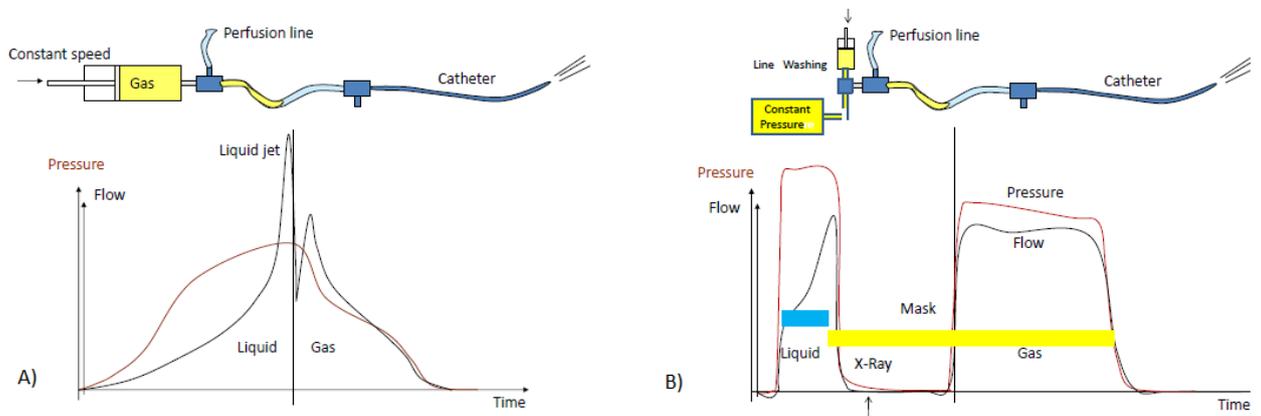
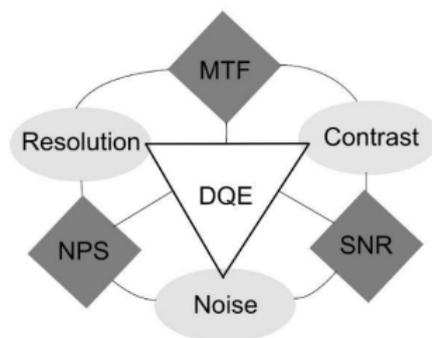


Figura 2.20: A sinistra (A) è rappresentata una linea di iniezione manuale e il relativo grafico dell'andamento della pressione (rosso) e del flusso (blu) nel tempo; a destra (B) è rappresentata una linea di iniezione automatica e il relativo grafico dell'andamento della pressione (rosso) e del flusso (blu) nel tempo.

## 2.5 L'immagine radiologica

Nell'ambito clinico, al fine di una diagnosi accurata, è necessario avere una buona qualità dell'immagine radiologica mantenendo il più basso livello di dose rilasciata al paziente. Elemento fondamentale per ottenere questo risultato è la scelta del rivelatore di radiazione X, che deve garantire prestazioni fisiche (contrasto, risoluzione spaziale e rumore) adeguati alla specifica procedura. Infatti nelle immagini digitali le principali cause di degrado si hanno durante il processo di acquisizione e trasmissione, motivo per cui spesso è necessario effettuare delle operazioni per ricostruire l'immagine originale. La qualità di un'immagine è una nozione soggettiva e dipende dall'uso che si vuole fare dell'immagine, tuttavia può essere descritta da diverse misure, ad esempio il contrasto (differenza dei livelli di grigio tra due regioni adiacenti nell'immagine:  $C = \frac{I_a - I_b}{I_b}$ ), la risoluzione spaziale (quanto due punti possono essere vicini ed essere distinguibili) e il rumore (presenza delle fluttuazioni stocastiche nel segnale) [13, 14].



Le metriche oggettive che misurano queste caratteristiche sono:

- SNR (Signal-to-Noise Ratio):

ipotizzando che il numero  $N$  di fotoni rilevati segua una fluttuazione stocastica in accordo con la statistica Poissoniana

$$SNR = \frac{\text{Segnale}}{\text{Rumore}} = \frac{I_{medio}}{\sigma} = \frac{N}{\sqrt{N}} = \sqrt{N}$$

dove  $I_{medio}$  è il valore medio di livello di grigio (LG) e  $\sigma$  è la deviazione standard misurati nella ROI.

- NPS (Noise Power Spectrum): rappresenta la varianza della intensità nell'immagine (ovvero il rumore) in funzione delle frequenze che compongono l'immagine stessa. Questo parametro viene normalmente calcolato su una ROI (Region of interest) dell'immagine. La sua definizione matematica è data dalla trasformata di Fourier del solo rumore dell'immagine:

$$NPS = \frac{\Delta x \Delta y}{N_x N_y M} \sum_{m=0}^M \left| \sum_{i=0}^{N_x} \sum_{j=0}^{N_y} [I(x_i, y_j) - \bar{I}] e^{-2\pi i(u_n x_i + v_k y_j)} \right|^2$$

dove  $I(x, y)$  è il valore di intensità dell'immagine,  $\bar{I}$  è il valore medio dell'immagine,  $\Delta x$ ,  $\Delta y$  sono le dimensioni espresse in mm di un singolo pixel dell'immagine, mentre  $N_x$ ,  $N_y$  è la dimensione in pixel della ROI su cui è calcolato. Infine, per evitare gli errori statistici dovuti ad un'unica misura, la ROI iniziale presa in considerazione viene ulteriormente divisa in M ROI di cui è poi calcolata la media. In molti casi al posto del NPS è calcolato il Normalized Noise Power Spectrum (NNPS). Questo è definito come la normalizzazione del NPS rispetto al guadagno del sistema; in questo modo si ottiene una misura non dipendente dal valore assoluto dei livelli di intensità presenti nell'immagine.

- MTF (Modulation Transfer Function): descrive come un segnale viene trasferito e riprodotto dal rivelatore al variare della frequenza spaziale, e quindi descrive la capacità del rivelatore di trasmettere i dettagli e il contrasto. La MTF è definita matematicamente come il modulo normalizzato della trasformata di Fourier (identificata da  $\mathcal{F}$ ) della Point Spread Function (PSF) che descrive, a sua volta, la risposta di un sistema di imaging a una sorgente puntiforme.

$$MTF(u, v) = \frac{\|\mathcal{F}(PSF(u, v))\|}{\|\int PSF(x, y) dx dy\|}$$

La sua determinazione è effettuata spesso tramite un barn pattern, come visibile in figura:

$$MTF(u) = \frac{M_{out}(u)}{M_{in}(u)}$$

dove  $M_{in}$  e  $M_{out}$  sono le modulazioni in entrata e uscita dal rivelatore e  $u$  è la frequenza spaziale (lp/mm, cioè coppie di linee al millimetro).

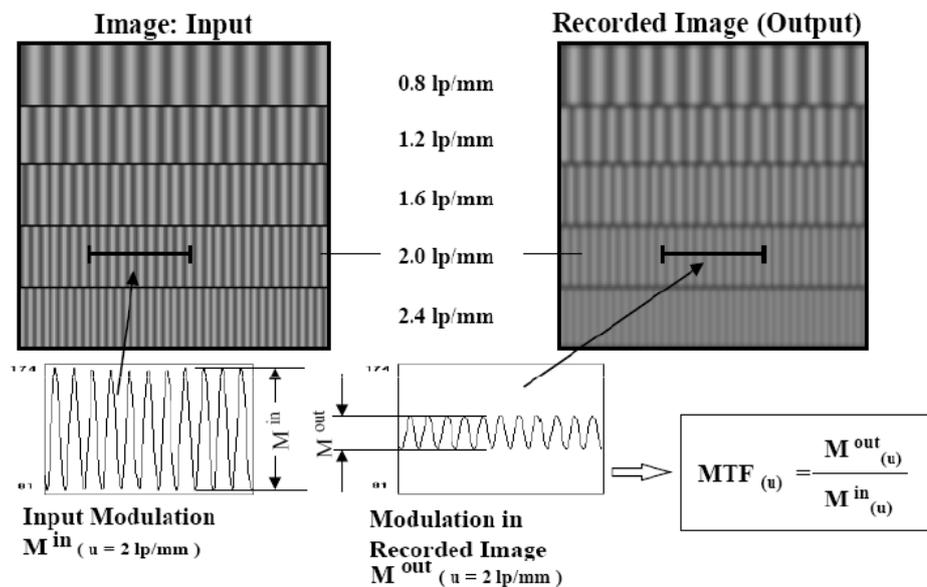


Figura 2.21: *Calcolo dell'MTF.*

- DQE (Detective Quantum Efficiency):

il parametro più completo e adatto a stabilire le performance di un sistema di imaging. Esprime l'efficienza di un sistema nel convertire i quanti dei raggi X incidenti in segnale utilizzabile, in relazione al rumore presente nell'immagine stessa; può essere anche riscritto in termini di MTF e NPS:

$$DQE(u) = \frac{SNR_{out}^2(u)}{SNR_{in}^2(u)} = \frac{MTF^2}{NNPS}$$

L'oggettività di queste misure consente anche di mettere a confronto tra loro diversi sistemi di rivelazione ma è anche vero che, soprattutto in ambito clinico, la qualità dell'immagine è un parametro legato alla soggettività. Per valutare in modo corretto un'immagine non è sufficiente utilizzare un solo parametro ed è necessaria anche una valutazione visiva dell'immagine.

# Capitolo 3

## Materiali e metodi

Per valutare la fattibilità di una coronarografia con  $CO_2$  è stato sviluppato un simulatore biomeccanico in grado di riprodurre le condizioni fisiologiche di flusso e pressione presenti all'interno dei vasi coronarici. Tale simulatore è stato testato attraverso immagini ottiche, che permettono una visualizzazione diretta e semplice dei vasi e del comportamento del gas al loro interno; soltanto dopo aver ottimizzato il processo di iniezione e di elaborazione di immagini ottiche, si è passati alla valutazione radiologica e all'elaborazione di immagini radiografiche.

### 3.1 Modellizzazione

Un modello meccanico della pompa cardiaca abbastanza fedele a quello reale, si può ottenere tramite l'utilizzo di un generatore di flusso pulsatile (a cui è associata una pressione pulsatile), accoppiato ad un sistema che simuli l'elasticità delle pareti vasali durante il ciclo cardiaco e ad una resistenza idraulica dei condotti costituenti il sistema circolatorio. Il comportamento di un ventricolo viene meccanicamente descritto dal ciclo pressione-volume, che si suddivide principalmente in due fasi: diastole (riempimento del ventricolo) e sistole (svuotamento in arteria). Il sangue è modellizzabile come liquido viscoso (reale) e, i vasi sanguigni come condotti cilindrici di dimensioni va-

riabili, le cui proprietà geometriche - insieme al coefficiente di viscosità del liquido - determinano la resistenza idraulica al flusso. Infatti, in analogia con i circuiti elettrici, possiamo assimilare la portata all'intensità di corrente, la caduta di pressione tra gli estremi del condotto con la differenza di potenziale e la resistenza meccanica al flusso con la resistenza elettrica, ricavando così la Legge di Poiseuille:

$$Q = \frac{P_1 - P_2}{R} = \frac{\pi(P_1 - P_2)r^4}{8\eta L}$$

Dove  $Q$  è la portata, ovvero la variazione di volume di fluido nel tempo,  $P_1$  e  $P_2$  sono le pressioni a monte e a valle del tratto considerato ed  $R$  è la resistenza idraulica determinata dal raggio del condotto elevato alla quarta potenza (quindi si avrà una resistenza molto bassa per vasi grandi), dalla lunghezza del condotto e dalla viscosità  $\eta$  del liquido. A questo modello si associa una lettura macroscopica, ovvero la caduta di pressione relativa alla resistenza idraulica, ed una lettura microscopica, legata al profilo di velocità parabolico del fluido viscoso nel cilindro: la velocità di scorrimento del liquido su un piano trasversale non è costante, ma varia in relazione alla distanza dall'asse centrale del condotto. L'elemento fondamentale di unione tra i due approcci è che, lungo il condotto, le forze resistenti, dovute alla viscosità, si manifestano non con una riduzione della velocità delle particelle, ma con una riduzione della forza agente, la quale provoca una caduta di pressione [15]. Nel Sistema Cardiovascolare, la pressione media generata dal cuore è di circa 100 mmHg per un individuo adulto sano e diminuisce dal cuore verso la periferia. La legge di Poiseuille agisce soltanto a livello delle arteriole poiché le arterie hanno un diametro tanto grande da poter considerare la resistenza idraulica praticamente inesistente. All'uscita della pompa cardiaca, non si considerano le resistenze delle singole arteriole, essendo il sistema di distribuzione composto da moltissimi piccoli vasi in parallelo, ma si apprezza la resistenza idraulica totale, che determina la portata cardiaca. I vasi grandi come l'aorta e le arterie principali non contribuiscono alla resistenza idraulica totale ma hanno un'altra caratteristica meccanica di notevole interesse: l'elasticità, ovvero la capacità di immagazzinare energia potenziale durante la

fase sistolica e rilasciarla in quella diastolica. In analogia coi circuiti elettrici è definita una capacità idraulica detta compliance o capacitanza:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

Dove  $\Delta V$  è una variazione di volume e  $\Delta P$  di pressione. Dunque il nostro sistema arterioso è modellizzabile come un carico elastico di tipo passivo ed una resistenza idraulica fissa, ovvero da un circuito RC. Quindi, la componente resistiva periferica modifica la pressione arteriosa media, mentre la componente capacitiva aortica è strettamente legata al valore del polso pressorio ( $P_{max} - P_{min}$ ).

### 3.2 Iniezione della $CO_2$

La modalità d'iniezione del gas è una parte fondamentale dell'imaging con  $CO_2$  in quanto determina la forma, la lunghezza e la direzione delle bolle di gas. Ritornando infatti alla legge di Poiseuille, nel vaso si avrà:

$$Q_{gas} = \frac{(P_{gas} - P_{sangue})}{R}; \quad Q_{sangue} = \frac{P_{sangue}}{R}$$

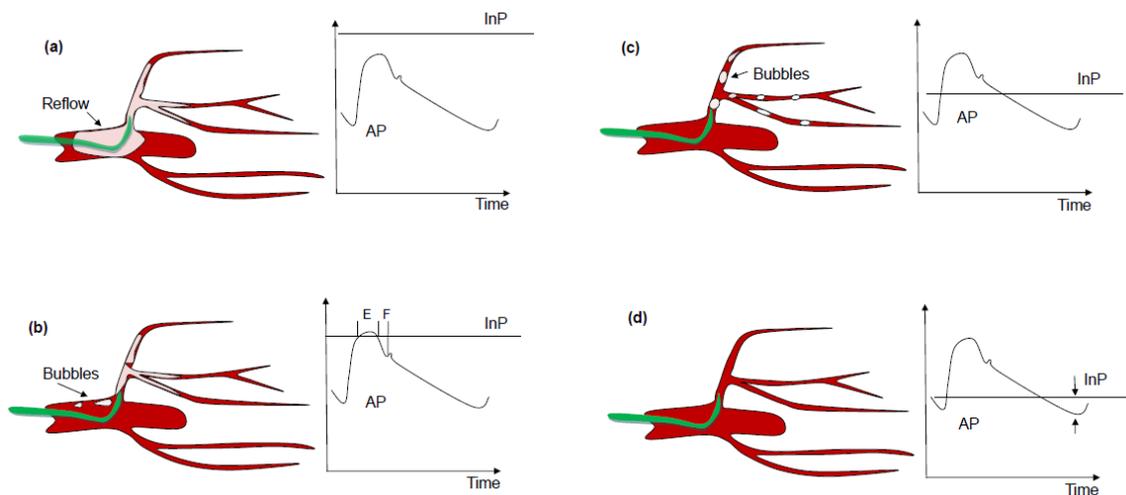


Figura 3.1: *Comportamento del gas al variare della pressione di iniezione.*

Da queste due formule possiamo ottenere tre informazioni:

1. Se la pressione di iniezione del gas è minore della pressione sanguigna, la  $CO_2$  non verrà iniettata nel vaso;
2. Lavorando sullo stesso sistema ( $P_{sangue} = cost$ ), alla stessa pressione di iniezione ( $P_{gas} = cost$ ), il flusso di gas nel condotto varia a seconda del catetere utilizzato, ovvero della resistenza idraulica al flusso. Non è detto che, sebbene vi sia un  $\Delta P$ , vi sia necessariamente anche un flusso di gas;
3. Finché è  $Q_{gas} < Q_{sangue}$ , il gas è spinto in avanti dal sangue stesso, mentre per  $Q_{gas} = Q_{sangue}$ , il gas blocca il flusso di sangue e se  $Q_{gas} > Q_{sangue}$ , si ha inversione del flusso ematico e reflusso di gas [16].

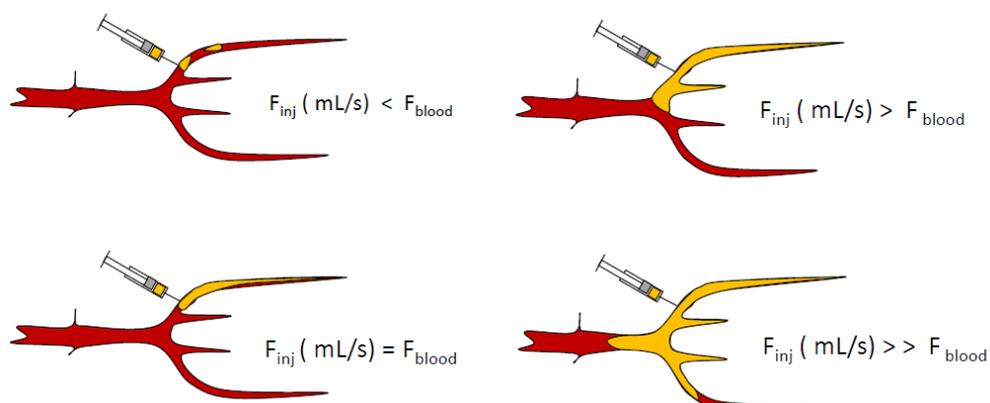


Figura 3.2: *Comportamento del gas al variare dei flussi.*

È bene chiarire che, affinché l'esame coronarico sia eseguito in sicurezza, il reflusso non deve essere presente. Per questo motivo, nella coronarografia con  $CO_2$ , non è possibile iniettare il gas direttamente ad una pressione maggiore di quella sistolica, poiché il flusso coronarico, specialmente nella coronaria sinistra, subisce un arresto durante la fase sistolica che può causare un reflusso di gas nell'aorta ascendente e quindi un possibile danno al paziente. È stata perciò sviluppata una procedura che eviti l'iniezione di gas nelle coronarie durante la fase sistolica: essa consiste nell'iniezione di gas ad una pressione

inferiore alla pressione massima presente all'interno dei vasi coronarici in modo da ottenere un flusso di gas uscente solo durante la fase diastolica, evitando, quando il flusso coronarico è azzerato, un possibile reflusso di gas in aorta (situazione (c) della Figura 3.1).

### 3.3 Simulatore Biomeccanico

Presso il Centro di Coordinamento delle Attività di Fisica Medica, è stato realizzato un simulatore biomeccanico basato sul modello di sistema cardiovascolare descritto nel paragrafo precedente.

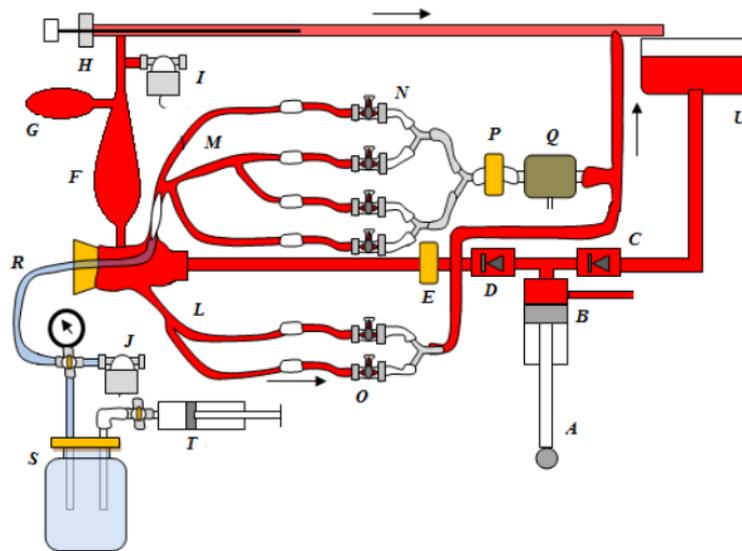


Figura 3.3: Schema del simulatore per angiografie coronariche. In esso sono indicati: A-motore elettrico e sistema biella-manovella, B Siringa, C valvola mitrale, D valvola aortica, E flussimetro aortico, F aorta, G sacca elastica modulabile per la regolazione della compliance aortica, H resistenza idraulica variabile, I Barometro(Pressione aortica), L coronarie destre, M coronarie sinistre, N resistenze vascolari coronariche, O valvole, P flussimetro coronarico, Q Relé per interruzione flusso coronarico, R catetere arterioso, S Camera di stoccaggio gas, T siringa per generazione pressione iniezione, U Barometro(pressione iniezione), V vasca di raccolta.

Tale simulatore è stato costruito in modo da riprodurre le condizioni fisiologiche di flusso e pressione presenti all'interno dei vasi coronarici, ed utilizzato inizialmente in condizioni statiche. Come ben sappiamo, però, il circuito coronarico si muove in fase col cuore stesso, ritornando cioè nella posizione iniziale dopo un intervallo di tempo  $\Delta T = \frac{1}{f}$  (dove  $f$  rappresenta la frequenza cardiaca). Per poter simulare tale spostamento è stato aggiunto al modello descritto in Figura 3.3 [1], un supporto con perno fisso che permettesse il movimento del circolo coronarico.

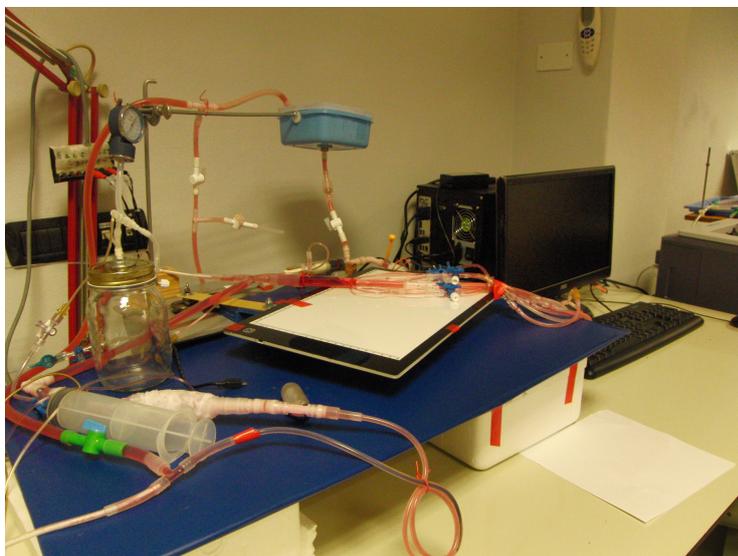


Figura 3.4: *Setup del simulatore con movimento coronarico.*

Gli elementi principali che compongono il nuovo sistema sono:

- Il sangue: simulato mediante soluzione salina allo 0,9% (9g/l) colorata di rosso tramite colorante alimentare E 120.
- Il generatore pulsatile: è costituito da un motore elettrico collegato ad un sistema biella-manovella che, trasformando il moto circolare del motore in un moto alternativo della manovella, consente l'iniezione dei 20 ml di soluzione contenuta nella siringa nel condotto che alimenta il sistema coronarico. Il motore elettrico che muove il pistone compie 67 giri al minuto iniettando 5 ml di liquido alla volta.

- Le valvole (aortica e mitrale): realizzate con l'importante scopo di far fluire in modo unidirezionale il sangue nel sistema, sono state costruite interponendo una lamina sagomata in silicone tra due tubi di diametro differente come rappresentato in Figura 3.5. Sono state installate due valvole: una è posta tra la siringa e il sistema aortico, mentre l'altra tra il sistema di raccolta e la siringa, in modo che il liquido venga prelevato dal sistema di raccolta solo durante la diastole e, una volta iniziata la fase sistolica, venga pompato soltanto nel sistema coronarico e nell'aorta.

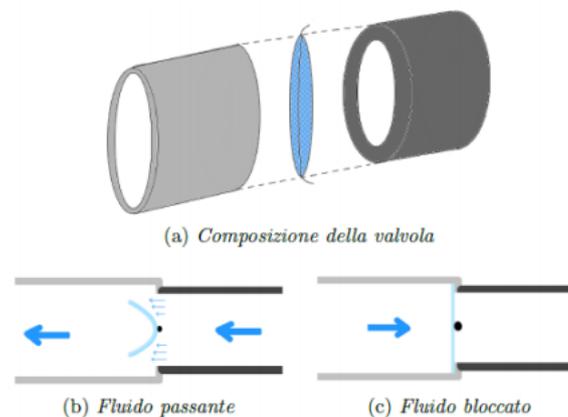


Figura 3.5: *Schema di realizzazione e funzionamento delle valvole.*

- Sistema coronarico: è formato da un sistema di condotti in vetro alla cui estremità finale sono poste delle resistenze idrauliche (costituite da piccoli cateteri venosi), allo scopo di ottenere un flusso coronarico nel nostro simulatore simile a quello fisiologico.
- Sistema di simulazione del movimento coronarico: è costituito da un piano mobile sul quale è fissato il sistema coronarico. Il movimento è stato creato trasformando il moto circolare del motore già presente nel simulatore in un moto alternativo che desse poi origine ad una traiettoria costituita da un piccolo arco di circonferenza percorsa ciclicamente in una direzione e nell'altra.

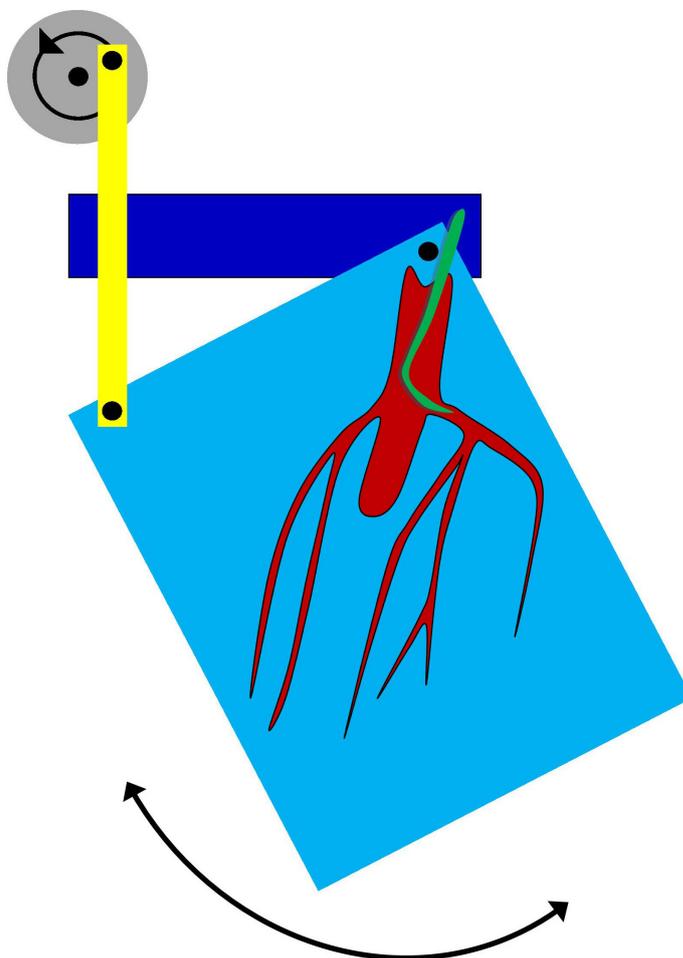


Figura 3.6: *Schema del supporto del sistema di simulazione del movimento coronarico.*

- Sistema di arresto del flusso coronarico durante la fase sistolica: ottenuto tramite un relè che occlude il condotto di ritorno del sangue dai vasi coronarici. Il relè è alimentato da un circuito elettronico che viene chiuso al termine di ogni fase sistolica attraverso un interruttore mosso dal generatore pulsatile stesso.

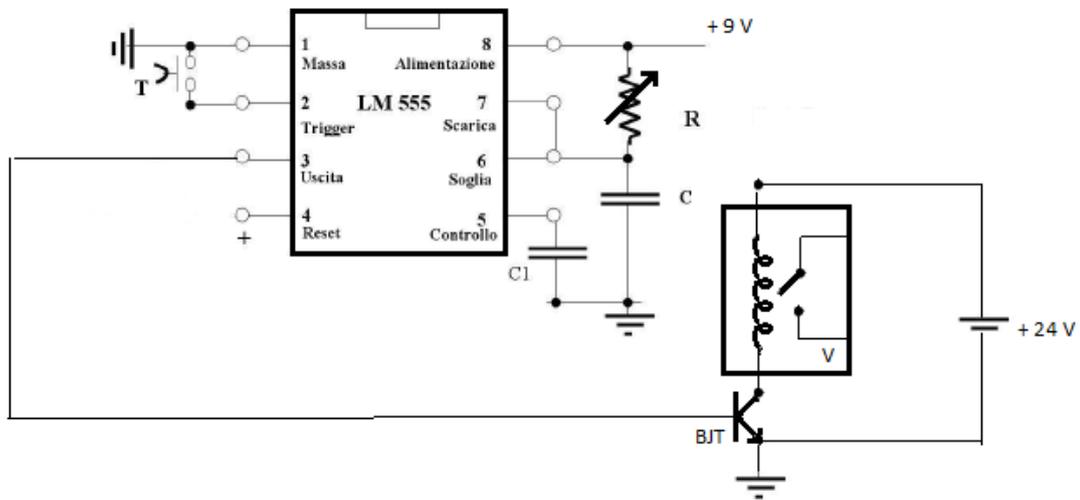


Figura 3.7: *Schema del circuito elettronico che simula l'arresto del flusso coronarico durante la fase sistolica.*

Il circuito elettronico visibile in Figura 3.7 è formato da:

1. Un temporizzatore (LM555) monostabile, il cui funzionamento è spiegato in figura in Figura 3.8, che fornisce in uscita (pin 3) un impulso di durata nota ogni volta che viene premuto il tasto T. L'impulso in uscita presenta una forma rettangolare con il fronte di salita corrispondente all'istante di chiusura del tasto e il fronte di discesa corrispondente all'istante di raggiungimento della soglia  $2/3 V_0$  da parte del potenziale di carica del condensatore C. Il condensatore C1 ha l'unica funzione di mantenere stabile il potenziale del pin 5, che rappresenta la soglia d'innescò della scarica. Per calcolare la durata dell'impulso generato in funzione del valore della resistenza R e del condensatore C, possiamo riferirci alla funzione che descrive la carica del condensatore, da cui, scegliendo una resistenza variabile, si può ottenere un impulso di durata voluta:  $t = 1.09RC$ .

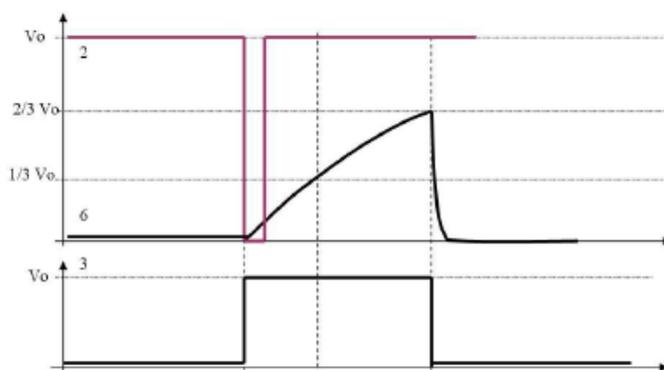


Figura 3.8: Segnali di tensione relativi al pin 2 (trigger), al 6 (condensatore) e al 3 (uscita). In condizione di riposo, il pin 2, che attiva la funzione di temporizzazione, è tenuto alla tensione di alimentazione (alto) e l'uscita è bassa (0 Volt). Quando viene premuto il tasto T, il potenziale applicato al pin 2 scende al di sotto della soglia di trigger (posta internamente a  $1/3$  del potenziale di alimentazione), il temporizzatore viene attivato e il potenziale del pin 3 passa al livello alto. Nello stesso istante viene aperto il collegamento interno del pin 7, che lo teneva collegato a massa, ed il condensatore C comincia a caricarsi attraverso la resistenza R. Quando il processo di carica porta la tensione del pin 6 al valore di soglia ( $2/3$  della tensione di alimentazione), l'uscita (pin 3) viene riportata a zero e viene attivato il collegamento interno del pin 7 a massa. Il condensatore C si scarica ed il temporizzatore viene a trovarsi nella condizione iniziale di riposo.

2. Un BJT (npn) che funziona da interruttore: se alla base arriva un segnale alto rimane aperto, mentre se arriva un segnale basso si chiude; esso collega il temporizzatore alla valvola;
3. Un generatore a 24 V che alimenta la valvola;
4. La valvola: un relè che trasforma gli impulsi elettromagnetici in movimenti meccanici: esso è formato da una bobina, da un nucleo ferromagnetico e da un'ancora; al passare della corrente nella bobina, il nucleo ferromagnetico verrà magnetizzato e l'ancora

verrà attratta producendo a sua volta il movimento meccanico che permette di “schiacciare” il vaso.

- Aorta e sistema di resistenze periferiche: è stato precedentemente detto il nostro sistema arterioso è modellizzabile come un carico elastico di tipo passivo e una resistenza idraulica fissa, ovvero da un circuito RC. Per la realizzazione fisica di tale modello sono stati sfruttati: un tratto di condotto elastico costituito da silicone che simula l'aorta e il suo comportamento elastico; una sacca di espansione del liquido costituita da una membrana di materiale elastico che genera una netta riduzione della differenza fra la pressione massima e minima originata dal generatore pulsatile; una resistenza idraulica regolabile che aumenta o diminuisce il flusso aortico.
- Sistema di raccolta (atrio): è costituito da un recipiente a cui giungono i condotti del vaso aortico e dei vasi coronarici. Sul fondo del recipiente, è stato praticato un foro ed installato un raccordo per la connessione al sistema di pompaggio del simulatore: in tal modo il liquido che fluisce nei vasi è raccolto e reimpresso nel sistema.
- Sistema di iniezione della  $CO_2$ : è costituito da un serbatoio di caricamento di vetro, il quale è portato alla pressione di iniezione desiderata immettendo gas nel serbatoio tramite la siringa ad esso collegata. In questo modo, il gas è successivamente iniettato nel sistema coronarico - tramite un catetere - a una pressione che rimane circa costante per piccoli intervalli (in generale varia esponenzialmente). Il catetere utilizzato è quello da 2 french ( $D = 0.67$  mm) in quanto, nella sperimentazione precedente è risultato che cateteri piccoli offrono maggior resistenza idraulica e quindi la pressione di iniezione che determina reflusso di gas in aorta è ridotta al caso di pressione di iniezione superiore alla sistolica. In tabella è possibile vedere le differenze tra due diversi cateteri:

Catetere	Pressione di iniezione ( $P_i$ )	Reflusso	Dimensione delle Bolle	Numero di bolle	Riempimento del vaso
2F	$P_i > P_{max}$	+++	++-	+++	+++
	$P_{max} > P_i > P_d$	+--	+--	+++	+++
	$P_d > P_i > P_{min}$	---	+--	++-	++-
	$P_i = P_{min}$	---	+--	+--	+--
6F	$P_i > P_{max}$	+++	+++	+++	+++
	$P_{max} > P_i > P_d$	+--	+++	++-	+++
	$P_d > P_i > P_{min}$	---	++-	+--	++-
	$P_i = P_{min}$	---	---	---	---

### 3.4 Sistema di acquisizione dati

Il sistema di acquisizione dati è formato da:

- Videocamera DSE RE TCC5HDU la cui scheda tecnica è la seguente:

#### OBBIETTIVO

CCD 1/4"	CCD 1/3"	Focale [mm.]	F-Stop
33° .. 13°	43° .. 18°	da 6 a 15	F:1.4



Figura 3.9: Scheda tecnica dell'obiettivo della videocamera.

## VIDEOCAMERA DSE RE – TCC5HDU

Tipo di telecamera	CVBS
Colori / bianco/nero	colori
Tipo di sensore	C-MOS
Costruttore del sensore	Sony Exmor
Dimensione del CCD	1/3"
Risoluzione analogica CVBS	1000 linee TV
Minima illuminazione richiesta per la ripresa (IR spento)	0,0005 Lux
Correzione gamma	0,45
Rapporto Segnale/Rumore (S/N ratio)	Oltre 50 dB
Programmazione a schermo (OSD)	Si
Comando OSD	Pulsantiera sul retro oppure con comando remoto UTC
Controllo del guadagno automatico (AGC)	Si (livello programmabile)
Bilanciamento del bianco automatico (AWB)	Si (programmabile)
Otturatore elettronico automatico	1/50...1/50.000 s.
Funzione Giorno/Notte (colori/BN)	Si
Filtro IR rimovibile (ICR)	Si
Illuminazione a infrarosso compatibile	850 nm
Illuminatore integrato	-
Uscita video	Video composito - BNC
Uscita audio	RCA
Microfono incorporato	Si
Alimentazione della telecamera	12V DC
Assorbimento massimo	300 mA
Alimentatore 230VAC/12VDC incluso	No
Staffa di supporto inclusa	No
Obiettivo	Non incluso (attacco CS)
Obiettivi compatibili	Tutti attacco C/CS Esclusi modelli autoiris
Compensazione del contro luce (BLC)	Si
Wide Dynamic Range	Digitale
AGC Sense-Up (DSS)	Si
3D-DNR (riduzione rumore)	Si
Contenitore stagno	NO - IP40
Temperatura d'esercizio	-10°...+50°C
Dimensioni esterne (mm.)	65(L)x56(H)x133(P)
Peso	400 gr.

Figura 3.10: Scheda tecnica della videocamera.

- Due trasduttori Biotronex BL 610 collegati ad un Poligrafo Esaote EP 12 Polyanalyze per prelevare due segnali di pressione: uno è collegato a

monte dell'arteria (pressione di iniezione), l'altro più a valle (pressione arteriosa);

- Un Flussimetro Biotronex BL 6030 B58 per la determinazione del flusso coronarico;
- Un sistema Registrazione e Analisi dei segnali Light; esso è un sistema di acquisizione e digitalizzazione dei segnali prodotto dalla ditta SparkBio srl, che consente di convertire fino a 32 segnali analogici nel range 0 - 5 V e ad una frequenza massima di acquisizione di 4000 Hz, con una risoluzione di 12 bit. Per le nostre acquisizioni abbiamo utilizzato 8 canali e 1000 Hz.
- Un interruttore posto sulla circonferenza percorsa dalla biella che, collegato ad un circuito elettronico, genera un ECG semplificato. Questo ECG, in realtà, rappresenta soltanto l'inizio della fase sistolica ma è fondamentale per lo scopo di questa tesi in quanto permette la determinazione dei frames in fase (ovvero di quei frames che si trovano nello stesso punto del ciclo cardiaco).

### 3.4.1 Il sincronismo

I segnali analogici provenienti dai trasduttori di pressione e temperatura, dall'interruttore e dalla videocamera, sono stati interfacciati al sistema Registrazione e analisi dei segnali Light. Avendo come obiettivo l'acquisizione sincrona tra segnale e immagini, tale sistema è stato perfezionato sincronizzando al trigger della scheda di acquisizione dei segnali analogici anche l'acquisizione video. In particolare la scheda di acquisizione video Matrox ha due ingressi: il primo riceve il segnale video PAL dalla telecamera, il secondo è un ingresso trigger che decide quando i fotogrammi che la scheda riceve dalla telecamera devono essere acquisiti (livello logico alto) o ignorati (livello logico basso). Il modulo di acquisizione Light ha un'uscita digitale che è a livello logico basso quando l'acquisizione non è attiva e a livello logico alto

quando l'acquisizione è attiva. Tale uscita è connessa all'ingresso trigger della scheda Matrox. All'inizio l'acquisizione video e quella dei segnali sono disattive. Per prima cosa il programma attiva l'acquisizione video senza acquisire alcun fotogramma in quanto l'ingresso trigger della scheda Matrox è a livello logico basso. Poi il programma comanda l'inizio dell'acquisizione dei segnali da parte del modulo Light. Così facendo imposta l'uscita digitale a livello logico alto in modo tale che anche la scheda Matrox inizia ad acquisire i fotogrammi generati dalla telecamera (poiché il trigger riceve in entrata il livello alto). In questo modo viene sincronizzato l'inizio di entrambe le acquisizioni (c'è ovviamente una differenza massima di  $1/n$  dove  $n$  è il frame-rate della telecamera). Se le due frequenze di acquisizione sono esattamente quelle che ci si aspetta, tutto rimane sincronizzato.

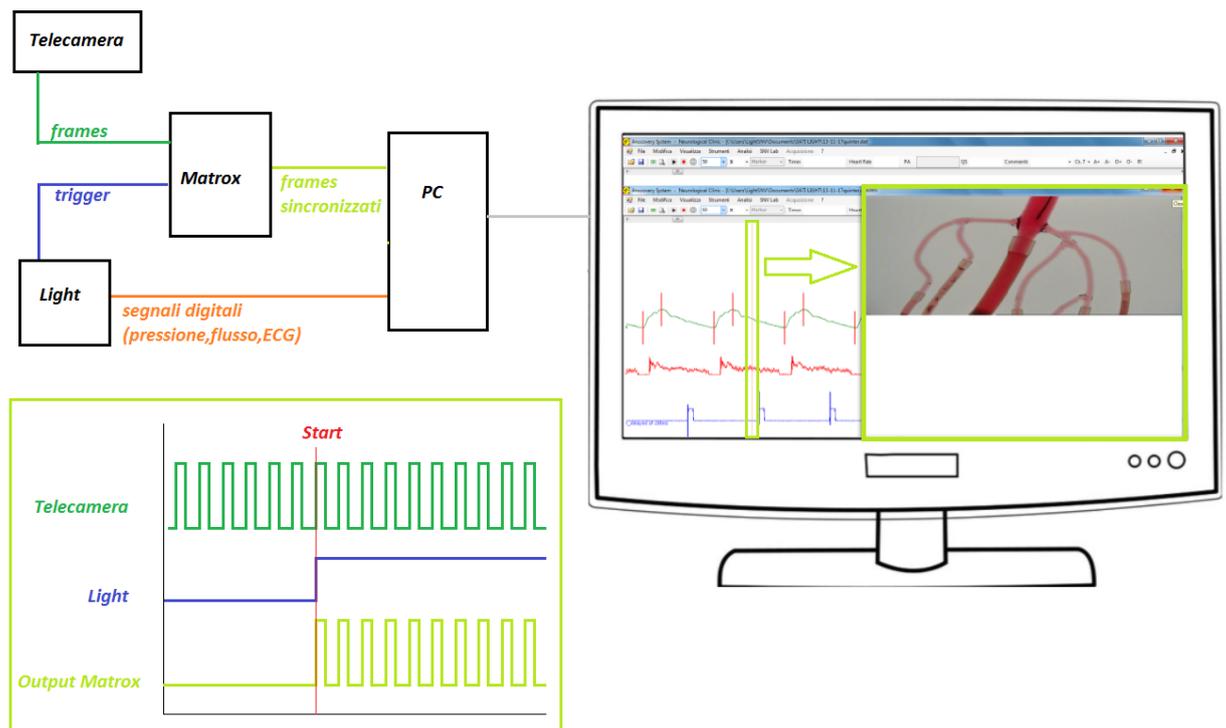


Figura 3.11: Schema di sincronizzazione di telecamera e segnali attraverso il trigger del Light.

Importante a questo scopo è la scelta di una videocamera che non ac-

cumuli ritardi (delay) tra l'acquisizione e l'invio dei frames, ovvero che non elabori già al suo interno le immagini registrate. Le uniche videocamere che non hanno questo ritardo sono le PAL, ovvero quelle che presentano un formato basato su una frequenza dell'alimentazione di 50 Hz. Questo tipo di formato permette l'acquisizione di 25 fotogrammi al secondo e presenta un numero di linee orizzontali componenti ogni fotogramma di 625. Il prezzo da pagare per avere tale sincronizzazione è che il sistema di trasmissione del video è composito, ovvero che, al contrario di quello a componenti, presenta le informazioni componenti il video (luminanza, crominanza, sincronismi d'immagine e di colore), miscelate in un unico flusso informativo; perciò, di norma, presenta una qualità peggiore, in quanto è estremamente difficile impedire che le componenti video interferiscano tra loro. Per aumentare la qualità, si è deciso di acquisire solo le linee pari, ottenendo conseguentemente un'immagine dimezzata orizzontalmente. L'acquisizione sincrona tra segnale ECG e video ha permesso la selezione di frames in fase (ovvero dei frames che si trovano nello stesso punto del ciclo cardiaco) tramite il seguente processo:

- Selezione di un frame a cui corrisponde un punto sull'ECG;

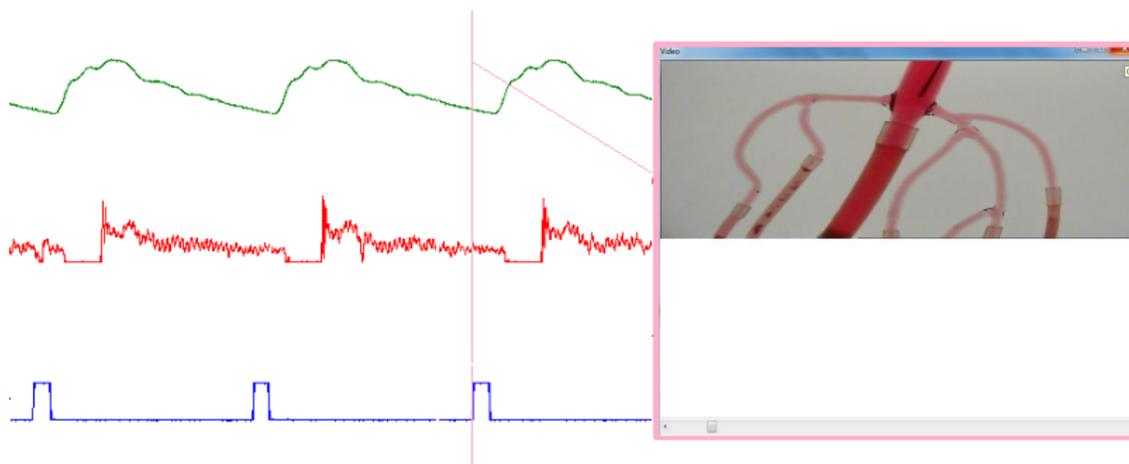


Figura 3.12: Selezione di un frame (che si trova in corrispondenza della linea rosa), a cui corrisponde un punto sull'ECG (linea blu).

- Individuazione e targeting di tutti i frames che si trovano nello stesso

punto del ciclo cardiaco (tramite un algoritmo che sfrutta la derivata sull'ECG);

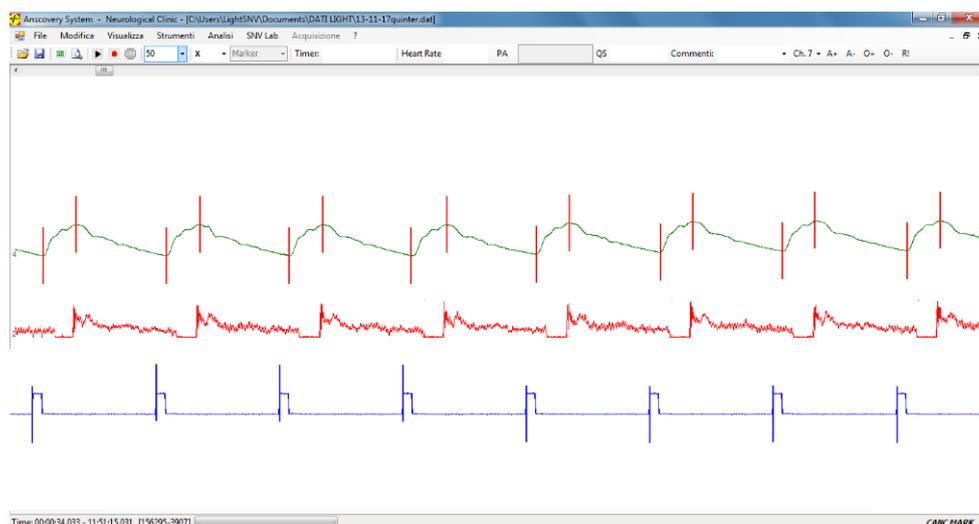


Figura 3.13: Schermata del Light con markers per la selezione dei frames da estrarre e dei valori di sistolica e diastolica.

- Estrazione di tutti i frames corrispondenti ai target.

### 3.5 Sistema di elaborazione delle immagini

È stato realizzato un software di elaborazione immagini utilizzando Visual Studio 2017 che permette di estrarre i frames desiderati e di effettuare le operazioni di post processing su un'immagine (filter) o su un'intera cartella contenente diversi frames (Images Processing). L'operazione preliminare a tutte le operazioni di imaging è la conversione del frame in una immagine png a 16 bit in scala di grigio. Tali operazioni sono elencate e spiegate in tabella:

Nome	Descrizione
Alpha Trimmer	Applica un filtro medio 3x3 escludendo i pixel con valori max e min.
Brightness	Modifica la luminosità (muovendo il cursore).
Contrast	Modifica il contrasto (muovendo il cursore).
Cut white pixel	Elimina i pixel che si discostano al più del 2% dal valore massimo.
Derivative	Applica il filtro laplaciano.
Extraction	Permette di selezionare ed estrarre una parte dell'immagine.
Find Edges (Sobel)	Estrae i bordi con il filtro di Sobel 3x3
Gaussian	Applica un filtro gaussiano all'immagine.
Invert	Inverte i livelli di grigio dell'immagine.
Load	Permette di caricare un'immagine e di visualizzarla.
Mask Subtraction	Effettua la sottrazione pixel a pixel di due immagini scelte (una è detta mask).
Mean	Applica un filtro medio 3x3 all'immagine.
Median	Applica un filtro mediano 3x3 all'immagine.
Morphological (Dilatation)	Associa al pixel centrale il valore più alto tra i 9 inclusi nell'SE.
Morphological (Erosion)	Associa al pixel centrale il valore più basso tra i 9 inclusi nell'SE.
Remove Outliers	Rimuove gli outliers con un filtro mediano se distano più di una certa soglia dal mediano della matrice 3x3 considerata.
Rotation	Ruota l'immagine dell' angolo (in gradi) impostabile nel box in alto a destra.
Save	Permette di salvare un'immagine.
Save Hystogram (CVS)	Permette di salvare l'istogramma su un file CSV.
Thresholding	Applica una soglia (minima o massima) variabile.
Window Level	Effettua un Window level a soglia variabile.

Nella voce “Images Processing” le operazioni che si possono effettuare sono circa le stesse, con qualche importante aggiunta di cui vale la pena parlare separatamente:

- Mask Apply:

La DSA (Digital Subtracion Angiography) è una tecnica angiografica che, grazie alla sottrazione fra un’immagine acquisita prima dell’iniezione del mezzo di contrasto (maschera) e un’immagine acquisita dopo l’iniezione, consente di aumentare in maniera significativa il contrasto delle zone in cui è presente il mezzo, eliminando le altre strutture anatomiche.

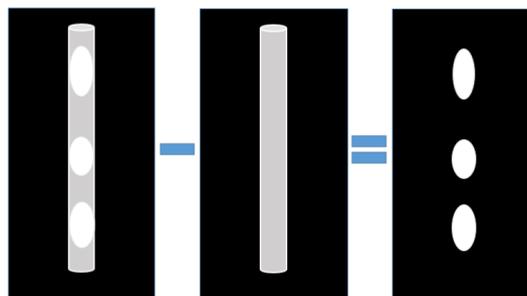


Figura 3.14: *Schema della DSA: le prime due immagini rappresentano il vaso con e senza (maschera) bolle, mentre la terza, la loro sottrazione.*

La nostra funzione permette di scegliere un frame da utilizzare come maschera e una cartella contenente altri frames a cui verrà sottratta (linearmente o logaritmicamente), la maschera. Scegliendo questo comando si genera una nuova cartella chiamata “subtraction” in cui si troveranno i risultati delle immagini sottratte. Questa operazione permette di eliminare il fondo e mettere in evidenza le variazioni di intensità, ovvero, nel nostro caso, i treni di bolle.

In questa funzione esiste inoltre la possibilità di impostare anche alcune correzioni che vengono applicate ad ogni frame: il filtro derivativo, un filtro di smoothing e la correlazione tra matrici. Quest’ultima permette di correggere i piccoli movimenti dei tubi (e in generale la diversa

posizione dell'inquadratura) attraverso le seguenti operazioni:

- 1) selezione di una ROI quadrata sull'immagine maschera in cui verrà effettuata la correlazione;
- 2) rotazione della stessa matrice quadrata sul frame in esame (non sulla maschera) di un angolo compreso tra -1 e +1 con step di 0.2 gradi;
- 3) ad ogni rotazione la matrice quadrata è traslata di 10 pixel in ogni direzione principale (destra, sinistra, in alto e in basso);
- 4) per ogni traslazione viene effettuata una correlazione tra i valori di ciascun pixel della ROI della maschera e del frame in esame;
- 5) viene scelta la pozione della matrice con la correlazione migliore;
- 6) vengono estratti i parametri e messi in un vettore tridimensionale (angolo di rotazione, traslazione orizzontale, traslazione verticale);
- 7) l'intero frame in esame viene roto-traslato e salvato.

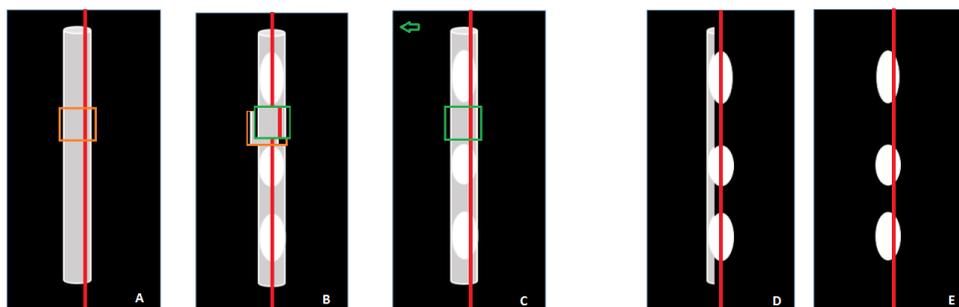


Figura 3.15: Schema della correzione sfruttando una sorta di template. In figura A è visibile la maschera e la ROI selezionata per la correlazione; in figura B è chiaramente presente un movimento del vaso rispetto alla sua posizione nella maschera: la ROI arancione genera una bassa correlazione tra le immagini, mentre quella verde avrà il miglior punteggio in quanto le due immagini risultano coincidenti in seguito a tale trasformazione; la figura C mostra l'immagine traslata con i parametri ricavati dalla posizione della sottomatrice in verde; le ultime due immagini rappresentano la DSA senza (D) e con (E) correzione sul movimento del sistema considerato. È chiaro che la E è la migliore perché elimina completamente il fondo.

- Stacking:

Lo stacking è un algoritmo utilizzato in DSA per il miglioramento della qualità delle immagini angiografiche. Letteralmente “stacking” significa “sovrapporre” e infatti questa tecnica consiste proprio nel sovrapporre più immagini della stessa zona in esame, ottenute ad istanti di tempo diversi, in modo da avere un’unica immagine della zona interessata. Lo Stacking è un’operazione fondamentale per il conseguimento di una buona immagine angiografica con  $CO_2$ , in quanto, ricordiamo, le bolle di  $CO_2$  (soprattutto utilizzando un catetere ad alta resistenza) sono piccole e, ad ogni immagine, non corrisponde la completa visualizzazione di un vaso, bensì di una piccola parte di esso. L’algoritmo di stacking più semplice determina il valore del pixel  $(x_n, y_n)$  dell’immagine finale come valore massimo o minimo dei pixel  $(x_n, y_n)$  - a seconda del mezzo di contrasto utilizzato - delle immagini selezionate per lo stacking. Nel programma realizzato si è pensato di creare anche una cartella di stacking progressivo in cui il primo frame salvato sarà uguale a quello presente nella cartella “subtraction”, il secondo sarà lo stacking dei primi due e così via: l’n-esimo frame salvato sarà lo stacking dei primi n-frame presenti in “subtraction”. Con queste immagini è stato creato poi un video in cui si può osservare il progressivo riempimento del vaso col passare del tempo.



Figura 3.16: *Schema dell'operazione di stacking ed esempio di un fotogramma confrontato con lo stacking finale.*

È bene ricordare che sommando più immagini viene ridotto il rumore. Quest'ultima affermazione è matematicamente dimostrata come segue: se un'immagine  $g(x,y)$  raccolta può essere scritta come

$$g(x, y) = f(x, y) + n(x, y)$$

dove  $g(x,y)$  è il segnale vero e  $n(x,y)$  è il rumore, sommando  $M$  immagini si avrà:

$$\overline{g(x, y)} = \frac{1}{M} \sum_{i=0}^{M-1} g_i(x, y)$$

il cui valore atteso e la deviazione standard saranno:

$$E(\overline{g(x, y)}) = f(x, y), \quad \sigma_{\overline{g(x, y)}} = \frac{1}{\sqrt{M}} \sigma_{g(x, y)}$$

Per cui l'operazione di stacking porta con se anche un miglioramento del rapporto segnale-rumore.

- Opening:

L'operazione morfologica di Opening (Apertura) rende più omogenei i contorni di un oggetto, elimina le piccole interruzioni e le protuberanze sottili. L'apertura di  $A$  attraverso  $B$  si ottiene eseguendo in sequenza erosione e dilatazione; in modo più formale:

$$f \circ B = (f \ominus B) \oplus B$$

dove l'erosione  $(f \ominus B)(x, y) = \min_{s,t \in B} \{f(x+s, y+t)\}$  rimuove pixel ai contorni di un oggetto quando l'elemento strutturante risulta esterno all'oggetto, mentre la dilatazione  $(f \oplus B)(x, y) = \max_{s,t \in B} \{f(x-s, y-t)\}$  li aggiunge. Questa operazione è utile per rimuovere gli effetti di bordo soprattutto nelle nostre simulazioni.

## 3.6 Protocollo sperimentale per immagini ottiche

È bene premettere che per le simulazioni d'iniezione coronarica, per semplicità, è stata utilizzata dell'aria anziché anidride carbonica, in quanto il comportamento fisico dei due gas, in assenza di tessuto biologico, risulta simile e, nel complesso, adeguato agli aspetti presi in analisi in questo lavoro di tesi. Tale protocollo ha visto svolgersi le seguenti operazioni:

1. Impostazione della frequenza cardiaca fisiologica;  
il motore elettrico che muove il pistone del generatore pulsatile compie 67 giri al minuto simulando la frequenza cardiaca di un uomo in condizioni normali.
2. Creazione delle condizioni di pressione entro il range fisiologico;  
dal momento che il flusso del sistema in questione è determinato dal volume iniettato dalla siringa nelle coronarie (e si ripete, dunque, uguale nel tempo), la condizione fisiologica pressoria è stata ricreata variando le resistenze periferiche e la compliance aortica. In particolare variando le resistenze periferiche si determina la pressione media:

$$P_m = \frac{Q}{R}$$

mentre, variando la compliance, si determina il polso pressorio:

$$\Delta P = \frac{\Delta V}{C}$$

I parametri sono stati scelti in maniera sperimentale, ovvero acquisendo i dati relativi all'andamento della pressione per diversi valori di R e C, fino ad ottenere il valore desiderato.

3. Inserimento del catetere nella coronaria destra;
4. Riempimento manuale del serbatoio di caricamento fino a pressione desiderata tramite siringa.

5. Avvio dell'acquisizione di segnali e video tramite il Light;
6. Estrazione delle immagini in fase come descritto in sezione 3.4.1
7. Elaborazioni delle immagini tramite il software descritto in sezione 3.5.

I punti dal 4 in avanti sono stati ripetuti più volte per stimare in modo più accurato la pressione alla quale non vi è più reflusso e quella alla quale, invece, non ci sono più bolle.

### 3.7 Sistema di acquisizione di immagini radiografiche.

Oltre ad aver testato il simulatore con immagini ottiche, sono state effettuate anche prove radiografiche. Per fare questo è stata utilizzata la catena di acquisizione di immagini a raggi X presente al centro di coordinamento delle attività di fisica medica:

- Tubo a raggi X fabbricato dalla ditta IAE modello RTM (Renio-Tungsteno-Molibdeno) 70 H 0.3/0.6, le cui principali caratteristiche sono visibili in Figura 3.17:

Focal spot	0.3 – 0.6 mm
Anode speed	3000 min <sup>-1</sup>
Anode material	RTM (rhenium, tungsten, molybdenum)
Anode angle	10°
Radiation field	25 cm (at 0.7m) – 35 cm (at 1.0 m)
Inherent filtration	0.7 mmAl eq
Nominal X-ray tube voltage	130 kV
Maximum filament current	5.4 A

Figura 3.17: *Caratteristiche del tubo a raggi X RTM70H.*

- Generatore di tensione con inverter ad alta frequenza fornito dalla ditta SIAS;

- Consolle di comando delle modalità e dei parametri di irraggiamento;
- Flat panel PaxScan 4030CB prodotto dalla ditta Varian. Una delle sue principali caratteristiche è quella di avere la possibilità di programmare il frame rate, la sensibilità, la risoluzione e il campo visivo (FOV), in modo da avere diverse modalità di lettura. Il sistema di acquisizione ha tre componenti principali: il Detettore (le cui caratteristiche sono visibili in Figura 3.18 ), costituito da uno scintillatore di Ioduro di Cesio dopato al Tallio (CsI(Tl)) depositato direttamente su un array di Silicio amorfo; il Command Processor, che rappresenta l'interfaccia tra il Recettore e il sistema di imaging; il generatore di tensione che alimenta entrambi.

<b>Scintillator type</b>	Integral columnar CsI(Tl)
<b>Scintillator thickness</b>	600 $\mu\text{m}$
<b>Imaging area</b>	40 $\times$ 30 cm $\times$ cm
<b>Array size</b>	2048 $\times$ 1536
<b>Image depth</b>	14 bits
<b>Pixel pitch</b>	194 $\mu\text{m}$
Limiting resolution	2.58lp/mm at 7.5fps(1x1 binning mode)
MTF(1.0 lp/mm) at 80kVp (1x1)	>45%
DQE(0), RQA5	70% $\pm$ 5%
Energy range	40-150 kVp
Maximum dose entrance/ frame	4000 $\mu\text{R}$
Radiation tolerance	1MRad (active area) - 10kRad(electronics)
Spectral response	400-700 nm; 550 nm peak
Fill factor	70%
Scan method	Linear progressive scanning
Lag	<5% (first frame, 7.5fps,1x1)
Non-uniformity	1% maximum
Inactive lines	$\leq$ 9 total rows and column , minimum separation 16 lines
Inactive pixels	no inactive pixels visible after interpolation

Figura 3.18: *Specifiche tecniche del PaxScan4030CB.*

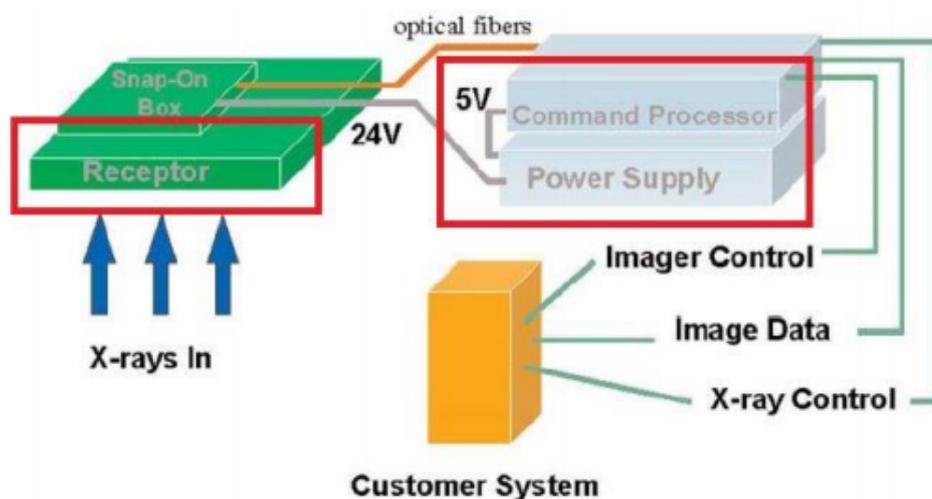


Figura 3.19: *Schema del Flat panel.*

- Software di comando del tubo, acquisizione ed elaborazione delle immagini, denominato XrayGrab. Questo programma offre la possibilità di comandare le impostazioni del tubo (mA, kV, fps) da PC, consente la visualizzazione real time e il salvataggio delle immagini acquisite tramite il flat panel Pax Scan 4030CB e ha una serie di funzioni per l'elaborazione delle immagini acquisite fra le quali si citano: filtri di riduzione del rumore, correzione di flat field, applicazione di un algoritmo di auto regolazione di contrasto e luminosità, sottrazione normale e logaritmica delle immagini, applicazione di algoritmi di stacking...

### 3.8 Elaborazione immagini radiografiche

Le immagini radiologiche acquisite, prima di essere visualizzate subiscono una serie di operazioni di pre- e post-processing [14].

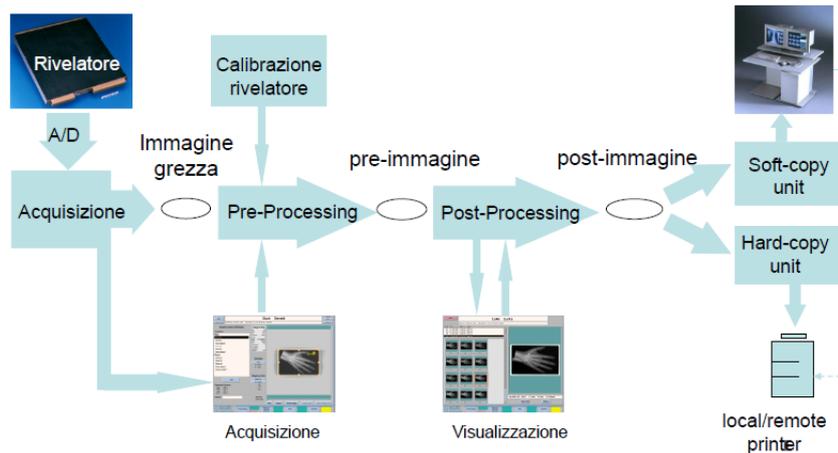


Figura 3.20: *Schema di acquisizione, elaborazione e visualizzazione dell'immagine.*

Le operazioni di pre-processing principali sono principalmente correzioni di calibrazione. L'operazione fondamentale per immagini radiologiche è la correzione di flat field, che permette di eliminare la non uniformità del campo di radiazioni, l'offset e il guadagno di ciascun pixel. Tale operazione necessita di acquisire due immagini prima dell'esame vero e proprio:

- L'immagine del fondo;  
il fondo è acquisito in assenza del campo di radiazioni: i rivelatori a semiconduttore tipicamente hanno una conduzione di carica a temperatura ambiente per effetto termico; l'importante è che questo sia stabile e inferiore al 50 % del range dinamico dell'acquisizione.
- L'immagine del campo a vuoto;  
in tal caso i fotoni X arrivano direttamente sul rivelatore senza dover attraversare alcun oggetto. Contiene le informazioni sulle fluttuazioni

attorno al valore medio dell'immagine e rappresenta il rumore statistico che diminuisce all'aumentare del numero di eventi. È una componente sistematica ed ha una notevole importanza per la normalizzazione delle immagini radiografiche.

A questo punto, una volta acquisita l'immagine grezza, si effettuano due operazioni:

- Sottrazione del fondo;

l'immagine del fondo è utilizzata per rimuovere l'offset di ogni pixel:

$$I = I' - I_f$$

dove  $I_f$  è l'intensità dell'immagine del fondo;

$I'$  è l'intensità dell'immagine grezza acquisita (col fondo);

$I$  è l'intensità della stessa immagine a cui è stato rimosso il fondo.

- Normalizzazione;

sull'immagine grezza viene fatta anche una normalizzazione che, in termini di operazioni tra matrici, implica effettuare il rapporto tra l'immagine dell'oggetto ( $I$ ) e l'immagine di campo a vuoto ( $I_0$ ):

$$I_N = \frac{I}{I_0} = M \frac{I' - I_f}{I_0 - I_f}$$

Questa operazione permette di avere un'immagine di maggiore qualità perché, nel dividere ogni pixel con se stesso, le differenze sistematiche vengono equalizzate. Per questa ragione, infatti, spariscono le bande verticali, caratteristiche del rilevatore e si ha un profilo più piatto e uniforme. Inoltre essa ha anche significato fisico in quanto, ricordando la legge di Lambert-Beer, i valori dei pixel così ottenuti dipendono dal coefficiente di attenuazione lineare e rappresentano quindi la frazione di segnale trasmesso attraverso l'oggetto.

$$\frac{I}{I_0} = e^{-\mu x}$$

In particolar modo si avrà una proporzionalità diretta se si compie un'operazione matriciale pixel per pixel di logaritmo e di moltiplicazione per -1.

Nella funzione creata per effettuare l'operazione di Flat Field è stato inserito inoltre un guadagno (M) calcolato come differenza media di fondo e offset. Una volta effettuata la correzione di flat field, le immagini così ottenute (in formato png in scala di grigio a 16 bit), sono poi state analizzate mediante il sw descritto nel paragrafo 3.5. Nel caso di immagini radiografiche, non essendo possibile effettuare un'acquisizione sincrona di immagine e segnali, è stata creata una funzione che seleziona solo i frames in cui le coronarie si trovano nella stessa posizione; tale funzione applica un template su una sottomatrice delle immagini, in cui il parametro discriminatorio è la differenza quadratica media. Su tale parametro è stata applicata una soglia, in maniera tale da rigettare tutti i frames che non contengono informazione utile.

### 3.9 Protocollo sperimentale per immagini radiografiche.

Il protocollo per ottenere le immagini radiografiche è uguale a quello relativo alle immagini ottiche per quanto riguarda l'impostazione delle condizioni iniziali del simulatore e del serbatoio di caricamento (punti 1, 2, 3, 4), ma ha delle tempistiche e delle modalità di acquisizione dei segnali diverse. Tale protocollo si sviluppa nelle seguenti operazioni:

1. Accensione e riscaldamento del tubo a raggi X, del flat panel e del software di comando, acquisizione ed elaborazione dei segnali;
2. Acquisizione del fondo;
3. Determinazione dei valori di tensione e corrente appropriati per la visualizzazione delle bolle;
4. Acquisizione di immagini di campo a vuoto;

5. Posizionamento di spessori che simulino i tessuti molli del torace;
6. Acquisizione della maschera, ovvero di radiografie del simulatore senza l'iniezione di gas;
7. Acquisizione di radiografie del simulatore con l'iniezione di gas a pressioni tali da non avere reflusso (in base ai risultati ottenuti precedentemente con le immagini ottiche);
8. Selezione dei frames in fase con e senza bolle tramite il software (come in 3.7);
9. Elaborazioni delle immagini radiografiche, descritte in 3.7.

È da osservare che i punti 5 e 6 sono stati effettuati separatamente in modo da non avere esposizione ai raggi da parte degli operatori; nel caso fosse stato disponibile un iniettore automatico controllabile a distanza, la maschera e gli altri frames sarebbero stati acquisiti durante la stessa emissione. È ovvio che nel caso reale l'operatore dovrebbe in ogni caso acquisirle durante la stessa emissione (ricevendo dunque più o meno radiazione a seconda del tipo di iniettore).

# Capitolo 4

## Risultati

Sono state effettuate delle simulazioni di iniezione coronarica in assenza di reflusso in aorta in modo da ottenere immagini ottiche e radiografiche.

### 4.1 Immagini Ottiche

Adattando le resistenze periferiche e la compliance aortica, abbiamo ottenuto condizioni fisiologiche, che sono state verificate estraendo i valori di pressione sistolica e diastolica su 100 battiti mediante il software di acquisizione ed elaborazione dati (con un algoritmo di rilevazione di massimi e minimi) e trasferiti in un file CSV. Su tali dati è stata estratta la pressione sistolica e diastolica media e la relativa deviazione standard:

$$P_s = (137 \pm 2) \text{ mmHg}, \quad P_d = (69 \pm 2) \text{ mmHg},$$

determinando così

$$P_m = (103 \pm 2) \text{ mmHg}, \quad \Delta P = (68 \pm 3) \text{ mmHg}$$

A questo punto, dopo aver creato delle condizioni fisiologiche di lavoro (67 battiti/minuto,  $P_m = (103 \pm 2) \text{ mmHg}$ ,  $\Delta P = (68 \pm 3) \text{ mmHg}$ ), ci siamo messi nelle condizioni di indagare a quale pressione iniettare per ottenere bolle senza reflusso. Come spiegato nella Sezione 3.2, infatti, la pressione

d'iniezione ha un ruolo fondamentale nel determinare la presenza o l'assenza di reflusso. La prova è stata effettuata partendo da una pressione a cui ci si aspettava reflusso e lasciando fluire il gas finchè la pressione d'iniezione non si fosse stabilizzata e non si vedessero più bolle (tenendo monitorato il tempo trascorso):

T(s)	P(mmHg)	Reflusso	Dimensione	Numero
0	170	+++	++-	+++
10	160	+++	++-	+++
33	150	++-	++-	+++
65	140	+--	+--	+++
120	130	---	+--	++-
190	125	---	+--	+--

Da tali dati è possibile notare che la pressione d'iniezione non è scesa sotto alla pressione dicrotica ( $P_{dicrotica} = (110 \pm 2) \text{ mmHg}$ ) anche se, rispetto alla teoria illustrata nei primi paragrafi di questo capitolo, l'andamento della dimensione e del numero di bolle sembrerebbe coerente. Ciò è giustificabile con una caduta di pressione dovuta alla resistenza del catetere (di circa 90 mmHg/ml). La pressione che noi misuriamo a monte non sarà quindi quella di iniezione, ma sarà shiftata di un certo  $\Delta P = Q_{gas} \cdot R_{catetere}$ . Da ciò è possibile dedurre la pressione di iniezione da utilizzare affinché non vi sia reflusso, ed un numero di bolle appropriato (ovvero una pressione minore della sistolica e maggiore della dicrotica, in quanto la resistenza del catetere non permette il flusso di aria per pressioni troppo basse):

$$P_i = (130 \pm 2) \text{ mmHg}$$

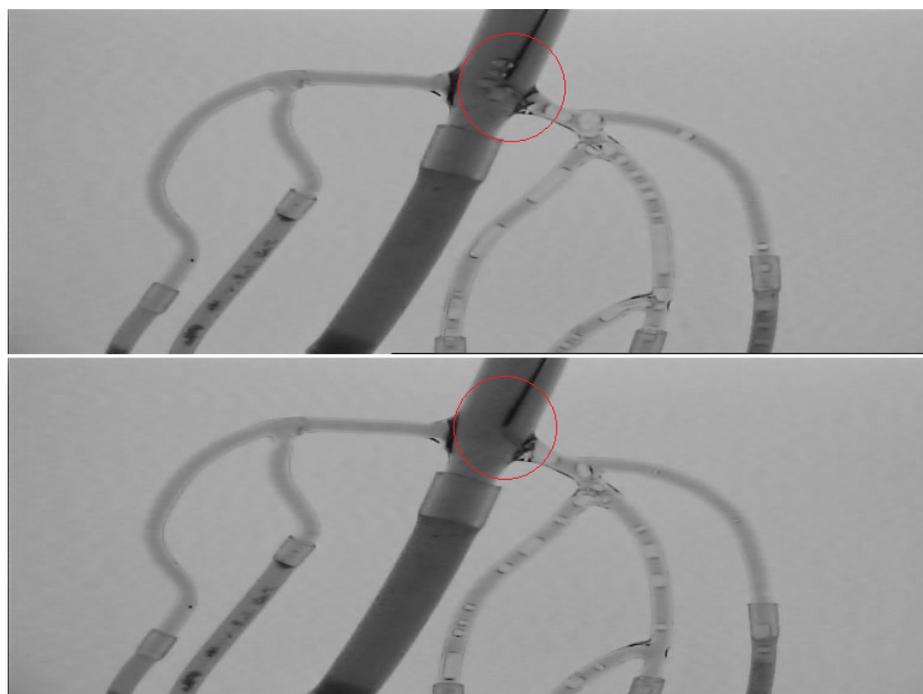


Figura 4.1: *In alto un esempio di immagine in toni di grigio con reflusso ( $P_i = 150 \text{ mmHg}$ ) e, in basso, la stessa immagine senza reflusso ( $P_i = 132 \text{ mmHg}$ ).*

Dopo aver acquisito i frames ad una frequenza di 25 f/s, sono stati estratti quelli in fase con la modalità descritta in 2.4. Mediamente i frames estratti sono distanziati temporalmente di circa 0.9 secondi uno dall'altro, ovvero vengono selezionati tutti quelli che si trovano nella stessa fase del ciclo cardiaco. Questo potrebbe essere un limite nel momento in cui si lavora a basse pressioni e con cateteri ad alta resistenza, ovvero mantenendo basso e costante anche il numero e la dimensione delle bolle. Infatti, essendo l'emissione di bolle determinata dal ciclo cardiaco (flusso soltanto in diastole), anche tale emissione sarà sincronizzata con la selezione dei frames, con il risultato che le bolle si troveranno sempre nella stessa posizione e nello stacking non vedrà il vaso riempito completamente.

Le immagini sono state elaborate secondo la seguente successione:

- Da RGB a scala di grigio a 16 bit;

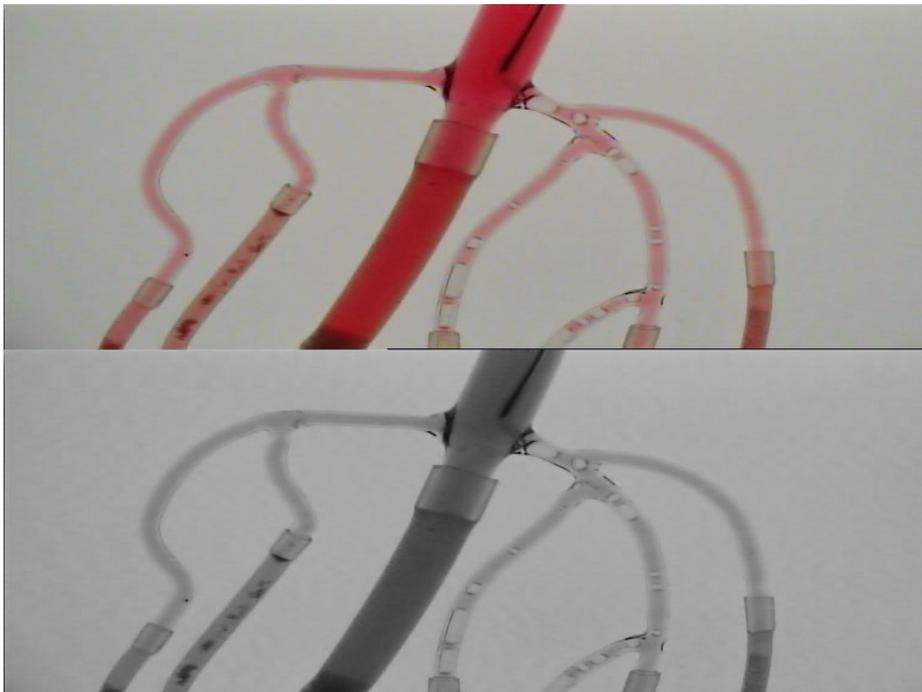


Figura 4.2: *In alto il frame in RGB, in basso lo stesso frame in scala di grigio.*

- Selezione della maschera;  
in particolare sono state selezionate più immagini senza bolle a cui è stata applicata l'operazione di stacking, in modo da eliminare anche i più piccoli spostamenti dei vasi nel passaggio successivo (sottrazione);

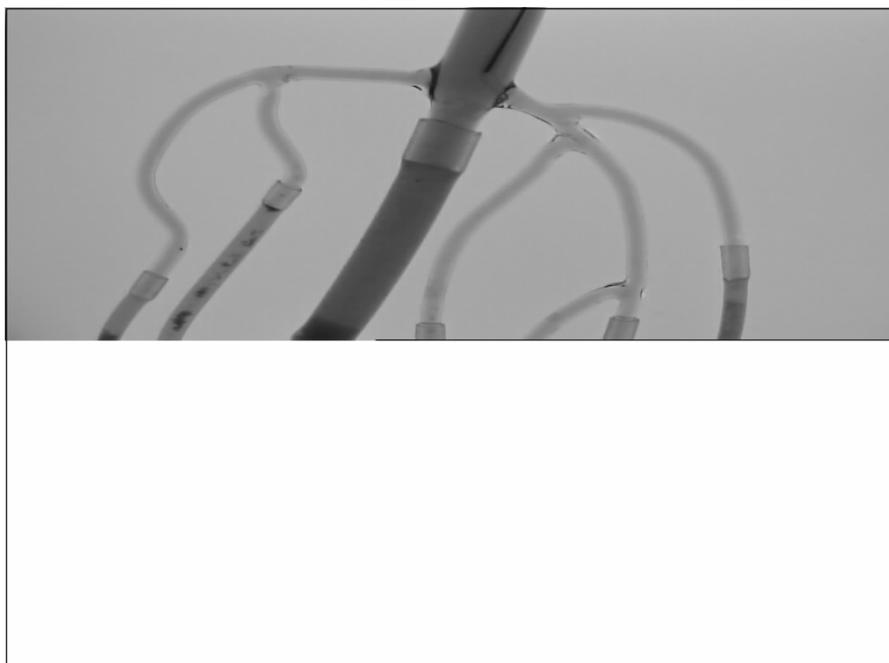


Figura 4.3: *Stacking delle immagini prive di bolle. Notare che l'immagine è definita con la metà delle righe verticali.*

- Sottrazione della maschera ai frames estratti;



Figura 4.4: *Risultato della sottrazione della maschera al frame scelto precedentemente. Notare che il contrasto tra la bolla e il fondo è appena percettibile.*

- Stacking delle immagini sottratte;

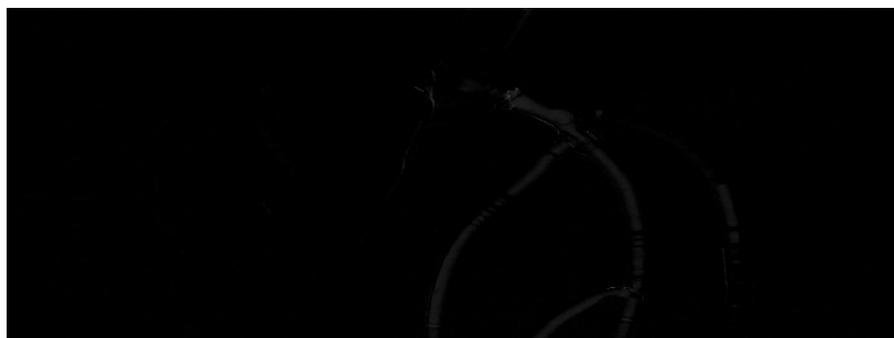


Figura 4.5: *Stacking di una settantina di immagini, dunque di circa un minuto di acquisizione.*

- Operazioni di miglioramento dell' immagine;  
in questa categoria rientrano il contrast enhancement, le operazioni di sogliatura per uniformare il fondo e l'estrazione di una parte dell' immagine per evidenziare soltanto la regione d'interesse;



Figura 4.6: *La stessa immagine in cui è stata effettuata un'operazione di contrast enhancement. Rilevante è la presenza del contorno dei tubi in vetro che, verosimilmente, dovrebbero essere stati eliminati in quanto parte "statica" dell'immagine.*

- Eliminazione dei bordi;  
questa operazione è menzionata a parte perché riguarda in particolar

modo il nostro simulatore biomeccanico: essendo le coronarie in vetro, riflettono la luce in maniera imprevedibile, a seconda del movimento svolto, del punto in cui si trovano e della variazione della luce ambientale. L'eliminazione dei bordi è effettuata con l'operazione di Opening ed, eventualmente, con la sogliatura.

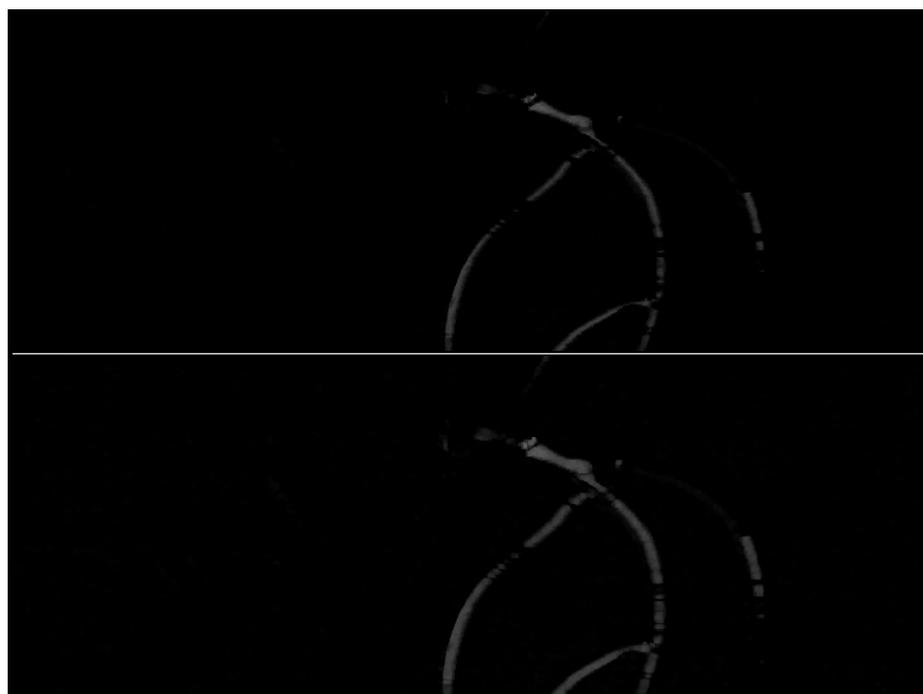


Figura 4.7: *L'immagine precedentemente elaborata sulla quale viene eseguita in successione un'erosione (in alto) e una dilatazione (in basso).*

È bene chiarire che i risultati da noi ottenuti hanno l'obiettivo di riuscire ad individuare in modo più realistico possibile le dimensioni dei vasi, non preoccupandosi troppo della definizione dell'immagine. Per questo motivo, l'immagine erosa, che sembrerebbe migliore rispetto a quella successivamente dilatata, non risulta attendibile per effettuare una buona diagnosi. Inoltre è possibile notare che il ramo destro è visibile soltanto in modo parziale: ciò implica che le bolle, di fronte ad una biforcazione, sono confluite maggiormente negli altri rami. Da questo si può dedurre che il simulatore era leggermente

inclinato e/o che la resistenza interna al braccio destro è maggiore rispetto agli altri. Questo problema è evidenziato anche grazie al sincronismo di emissione di bolle e selezione dei frames discusso precedentemente.

## 4.2 Immagini Radiografiche

Lo studio di fattibilità radiografica è stato effettuato in scopia continua, con tensioni e correnti relativamente basse (60 kV, 4 mA), in quanto, a causa di problemi tecnici, non è possibile ottimizzare le condizioni di lavoro dal punto di vista radiologico (non è stato possibile utilizzare la grafia pulsata). Nonostante ciò è stato possibile ricavare delle immagini significative, seguendo il protocollo sperimentale precedentemente descritto. Dopo aver acquisito una decina di immagini di fondo e di campo a vuoto, sono state mediate in modo tale da aumentare il SNR.



Figura 4.8: *Immagine utilizzata come fondo (a sinistra); immagine di campo a vuoto con 60 kV e 4 mA (a destra). Entrambe sono state ricavate dalla media di altre 10 immagini.*

Tali immagini saranno utilizzate per la correzione di Flat Field su ogni radiografia effettuata sul nostro simulatore:

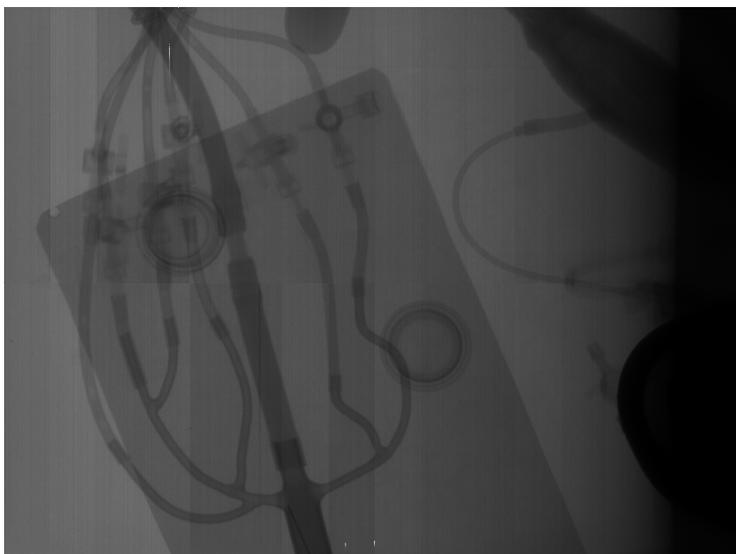


Figura 4.9: *Immagine senza correzione di Flat Field.*

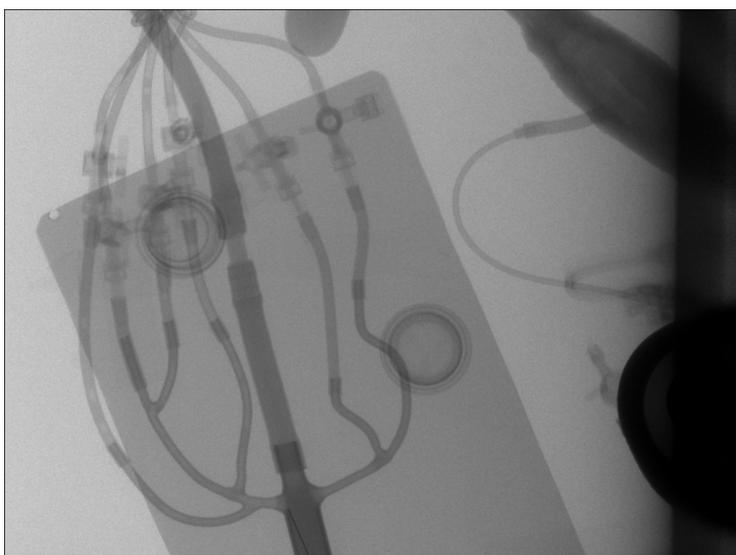


Figura 4.10: *Immagine dopo la correzione di Flat Field.*

A questo punto le immagini possono essere selezionate ed elaborate tramite il software descritto in 3.5. L'elaborazione seguente è stata effettuata su 11 frames in fase:

- Sottrazione della maschera a tutti i frames selezionati;



Figura 4.11: Risultato della sottrazione tra un frame scelto e l'immagine. In questa immagine è stato aumentato il contrasto in modo da vedere chiaramente le bolle.

- Applicazione di un filtro di smoothing per attenuare il rumore;

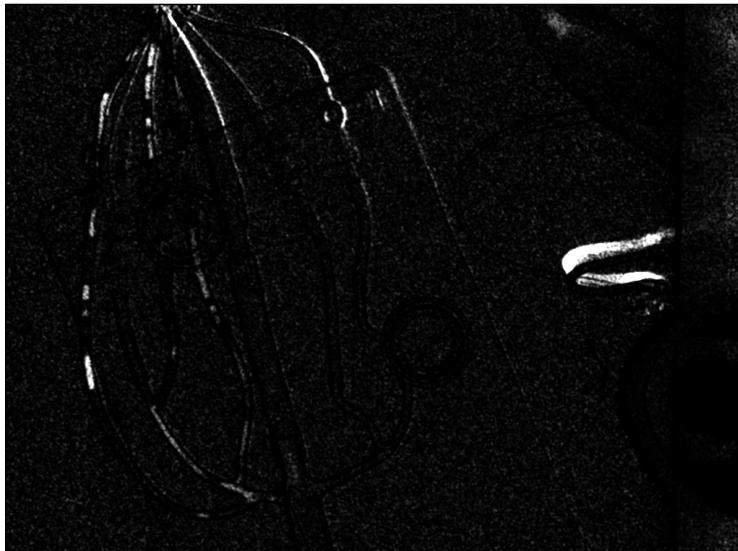


Figura 4.12: Stessa immagine di prima a cui è stato applicato un filtro di smoothing. È possibile notare che il rumore è notevolmente diminuito.

Effettivamente è stato calcolato il rapporto segnale rumore su una stessa ROI, ottenendo:

Image	$I_m$	$\sigma$	SNR
No filter	3644	8271	0.44
Filter	2204	1948	1.13

dove  $I_m$  è il valore medio e  $\sigma$  la deviazione standard.

Da questa tabella è possibile notare come il rapporto segnale rumore sia sensibilmente cresciuto e, visivamente, l'immagine risulta sufficientemente nitida e contrastata.

- Stacking dei frames:



Figura 4.13: *Stacking degli 11 frames.*

- Miglioramento dell'immagine: dal frame precedente è stata estratta la parte d'interesse, è stata effettuata un'operazione di una sogliatura per

uniformare il fondo ed un altro filtro di smoothing. Il risultato ottenuto è il seguente:

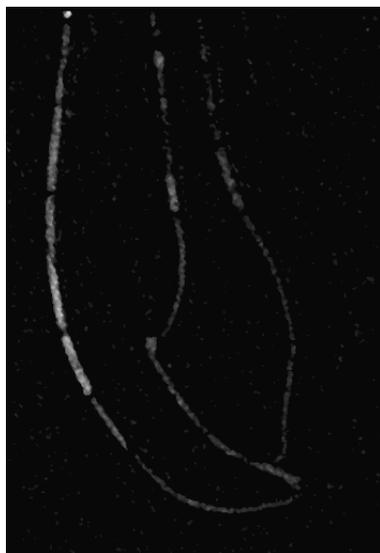


Figura 4.14: *Risultato finale.*

# Capitolo 5

## Discussione

L'obiettivo di questo lavoro è la valutazione della fattibilità di una corografia con  $CO_2$ . In particolare, si è cercato di risolvere il problema del movimento coronarico sfruttando la periodicità della contrazione cardiaca e la ripetitività degli spostamenti. Da qui, sono sorte una serie di problematiche collaterali relative all'acquisizione sincrona di segnali digitali e immagini e alla selezione di frames che si trovano nella stessa fase del ciclo cardiaco. La sincronizzazione è stata ottenuta con modalità differenti per immagini ottiche e radiografiche: per le prime si è risolto il problema direttamente in acquisizione, ovvero sincronizzando i segnali analogici (ECG, flussi e pressioni), con i segnali video; nel secondo caso, invece, sono stati implementati algoritmi di selezione post-acquisizione basati sul riconoscimento di un template. Non è da escludere che, in un futuro, si possa sincronizzare l'acquisizione di segnali ECG, quelli del flat panel e - lavorando in pulsata - l'emissione dei raggi X, anche se risulta un processo notevolmente più complicato. I risultati ottenuti sono stati interessanti e tali da giustificare un proseguimento della ricerca in questa direzione. In questo senso, supportano la tesi che, sviluppando un sistema di iniezione automatico collegato ad un sistema di monitoraggio digitale della pressione sanguigna, si possano effettuare coronarografie in maniera sicura per il paziente, senza il rischio di avere reazioni allergiche o di nefropatie indotte da mezzi di contrasto iodati. Nonostante i buoni risultati

ottenuti, il nostro studio ha riscontrato dei limiti (che possono essere superati con l'impiego di nuove strumentazioni), quali:

- L'utilizzo di vasi coronarici in vetro che, sebbene utili per acquisire immagini ottiche, riflettono la luce in maniera casuale e non permettono una completa eliminazione dei bordi con una semplice DSA; tale problema è stato limitato attraverso ulteriori operazioni di post-processing;
- La sincronizzazione tra emissione di bolle (flusso di gas soltanto in diastole) e l'acquisizione di immagini; infatti, lavorando condizioni pressorie tali da non causare reflusso e utilizzando cateteri ad alta resistenza - che generano un basso numero di bolle di piccole dimensioni - non è possibile una completa visualizzazione del vaso in quanto le bolle si troveranno sempre nella stessa posizione in ogni frame selezionato;
- Alcuni problemi tecnici relativi al tubo a raggi X non hanno permesso di effettuare l'ottimizzazione parametri di generazione e acquisizione delle immagini angiografiche con  $CO_2$  (intensità e durata dell'esposizione, filtrazione ed energia del fascio) ma solo una verifica di fattibilità.

Da queste valutazioni si potrebbe partire per migliorare e sviluppare ulteriormente questo lavoro in modo tale da rendere possibile, un giorno, l'utilizzo di  $CO_2$  anche in zone non periferiche e permettere l'esecuzione di coronarografie in completa sicurezza anche a pazienti che soffrono di nefropatia e/o allergia al mezzo iodato.

# Bibliografia

- [1] Pirazzini E, *Coronarografia con CO<sub>2</sub>: studio di fattibilità di una procedura di imaging considerata impossibile*, Università di Bologna, Corso di Laurea Specialistica in Fisica Applicata, 2016.
- [2] Centro nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute Istituto superiore di sanità.
- [3] Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton, *Fisiologia di Berne e Levy*, Ed. Cea, 2010.
- [4] Zannoli R. e Orsi C., *Elementi di Strumentazione Medica*, Società Editoriale Esculapio, 1999.
- [5] <http://www.my-personaltrainer.it/cardiopatia-ischemica/angiografia.html>
- [6] Morigi M. P., Dispense del corso di Fisica Sanitaria, Università di Bologna, 2015.
- [7] M. Boni, *Ottimizzazione del rapporto qualità immagine / dose in procedure di elettrofisiologia: il caso dei pm biventricolari*, Università di Bologna, Corso di Laurea Specialistica in Fisica Applicata, 2009.
- [8] Kyung J. Cho, Irvin F. Hawkins, *Carbon Dioxide Angiography: Scientific Principles and Practice*, 2015.
- [9] Thomas D. DuBose, *American Society of Nephrology Congress*, 15-20.11.06, San Diego.

- 
- [10] Kyung J. Cho, David R. Cho, Kyung S. Song, and Irvin F. Hawkins, *Physical Properties and Flow Dynamics of CO<sub>2</sub>*, 2007.
- [11] J. Caridi, K. Cho, et al., *Carbon Dioxide Digital Subtraction Angiography: A Comprehensive User Guide for All Operators*, Vascular Disease Management, 2014.
- [12] <http://www.co2angio.org/pdf/delivery/angiodroid-co2-injector.pdf>
- [13] Maschio M. C., *Performance evaluation of detector for digital radiography*, Università di Bologna, Corso di Studio in Fisica, 2015.
- [14] Lanconelli N., Dispense del Corso di Laboratorio di Fisica Applicata, Università di Bologna, 2015/2016.
- [15] Biasini M., *Moto dei fluidi con applicazioni al sistema circolatorio*, Disponibile on line, 2002.
- [16] Zannoli, R., Bianchini D., Rossi P.L., Caridi J. G., Corazza I., *Understanding the basic concepts of CO<sub>2</sub> angiography*, Journal of applied Physics, 2016.