

ALMA MATER STUDIORUM UNIVERSITA' DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Corso di laurea in

Tecniche di radiologia medica, per immagini e radioterapia

*Cardio RM nelle anomalie congenite: il valore aggiunto dallo strain  
nella valutazione della funzionalità ventricolare destra*

Tesi di laurea in Tecniche di Imaging RM

Relatore

Dott. Paolo Morgagni

Laureanda

Valeria Rasi

Correlatrice

Prof.ssa Sara Piciucchi

---

I Sessione

Anno Accademico 2024/2025



## Indice

Indice.....	3
Introduzione .....	5
Capitolo 1: Principi generali di risonanza magnetica .....	6
1.1 Elementi di Risonanza .....	6
1.2 Il segnale .....	10
1.3 Localizzazione spaziale del segnale.....	11
1.4 Dal segnale all'immagine .....	12
1.5 Sequenze Spin Echo e Gradient Echo .....	13
1.5.1 Steady State Free Precession (SSFP) .....	16
1.6 Tecniche Angiografiche in Risonanza Magnetica .....	18
1.6.1 Bright-Blood e Dark Blood .....	19
1.6.2 Time-of-Flight (TOF) .....	20
1.6.3 Phase Contrast.....	21
1.6.4 Contrast-Enhanced MR Angiography (CE-MRA) .....	22
Capitolo 2: Il cuore .....	24
2.1 Anatomia .....	24
2.2 Elettrofisiologia .....	30
2.3 Fisiologia .....	33
Capitolo 3: Anomalie congenite cardiache .....	37
3.1 Circolazione fetale e perinatale .....	37
3.2 Fisiopatologia delle anomalie cardiache congenite .....	39
3.3 Difetto del setto interventricolare (DIV).....	40
3.3.1 Classificazione .....	41
3.3.2 Fisiopatologia e sintomatologia .....	42
3.3.3 Diagnosi e trattamento.....	43
3.4 Difetto del setto interatriale (DIA) .....	45
3.4.1 Fisiopatologia e sintomatologia .....	46
3.4.2 Diagnosi e trattamento.....	47
3.5 Tetralogia di Fallot (TOF).....	49

3.5.1 Fisiopatologia e sintomatologia .....	49
3.5.2 Diagnosi e trattamento.....	51
3.6 Atresia della valvola polmonare .....	52
Capitolo 4: Tecniche di Risonanza Magnetica Cardiaca.....	54
4.1 La sicurezza in Risonanza Magnetica.....	55
4.2 Preparazione all'esame e verifica delle controindicazioni .....	56
4.2.1 Trigger cardiaco e respiratorio.....	57
4.2.2 Il mezzo di contrasto .....	59
4.3 I piani di studio cardiaci.....	60
4.4 Protocollo di studio Tetralogia di Fallot.....	67
Capitolo 5: Lo Strain .....	70
5.1 Lo Strain miocardico .....	70
5.2 Tecniche di Strain .....	72
5.2.1 Myocardical tagging .....	73
5.2.2 Strain-Encoded Imaging (SENC).....	74
5.2.3 Tecnica DENSE.....	76
5.2.4 Tecnica Tissue Phase Mapping .....	77
5.2.5 Feature Tracking.....	78
5.3 Misurazioni dello Strain .....	80
5.4 Applicazioni cliniche .....	82
5.4.1 Anomalie congenite .....	82
Capitolo 6: Raccolta dati .....	84
6.1 Materiali e metodi .....	84
6.2 Analisi statistica e risultati.....	85
6.4 Conclusioni.....	87
Sitografia .....	88
Bibliografia .....	89

## **Introduzione**

La Risonanza Magnetica Cardiaca consiste in una metodica di imaging non invasiva che, negli ultimi anni, riveste un ruolo sempre più di rilievo nella valutazione di condizioni patologiche cardiache, soprattutto nella valutazione di: cardiopatia ischemica, cardiomiopatie, e patologie congenite.

Per quanto riguarda la patologia congenita, la risonanza ha un ruolo fondamentale nella valutazione del paziente in follow-up, grazie alla possibilità di eseguire una valutazione morfologica dell'anatomia cardiaca e uno studio quantitativo riguardante la portata dei flussi sistemici e polmonari. Mediante questa tipologia di studio è possibile diagnosticare la presenza di insufficienza cardiaca, la quale, ad esempio, si presenta come conseguenza nei pazienti che hanno subito l'intervento di riparazione per la Tetralogia di Fallot, ovvero una malformazione cardiaca congenita complessa.

All'interno dell'elaborato, oltre ad analizzare lo studio morfo-funzionale mediante la metodica di Risonanza Magnetica Cardiaca, si è approfondita la valutazione dei pazienti attraverso lo strain miocardico. Lo studio riguardante lo strain miocardico è stato eseguito con la tecnica Feature-Tracking, ovvero una metodica di rielaborazione dei dati in post-processing eseguita sulle acquisizioni TrueFISP cine sui piani asse corto e asse lungo tre camere sul ventricolo destro, con l'obiettivo di valutare se, attraverso la valutazione dello strain, risulta possibile diagnosticare precocemente il quadro patologico di insufficienza cardiaca.

## Capitolo 1: Principi generali di risonanza magnetica

### 1.1 Elementi di Risonanza

La Risonanza Magnetica è una tecnica diagnostica avanzata che si basa sulle proprietà magnetiche ed elettriche dei nuclei atomici, in particolare di quelli dell'idrogeno, al fine di analizzare i tessuti biologici. Il principio sfruttato in Risonanza Magnetica è fondato sull'interazione dei nuclei con onde a radiofrequenza quando essi sono immersi in un campo magnetico esterno, studiando il loro ritorno allo stato di equilibrio in seguito all'assorbimento di energia. Nel momento in cui si verifica l'interazione, viene generato un segnale che, mediante le bobine presenti nell'apparecchiatura RM, viene rilevato per ottenere le immagini di risonanza.

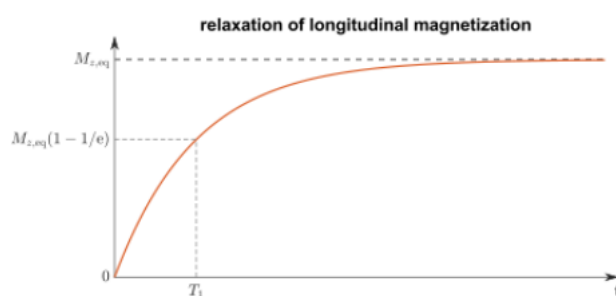
Un aspetto rilevante della risonanza magnetica consiste nell'impiego di radiazioni non ionizzanti, le quali non dispongono di energia sufficiente a rimuovere elettroni dagli atomi attraversati e, pertanto, non inducono modificazioni strutturali o danni biologici alle molecole, garantendo un utilizzo sicuro sui tessuti umani.

Il corpo umano è costituito in gran parte da atomi di idrogeno, i quali presentano uno spin intrinseco pari a  $\pm\frac{1}{2}$ . Lo spin, che costituisce una proprietà intrinseca delle particelle elementari, determina la rotazione del protone attorno al proprio asse e per mezzo di questo movimento genera un campo magnetico che viene definito momento magnetico nucleare.

Gli atomi sottoposti a un campo magnetico compiono un movimento caratteristico detto precessione, che avviene alla frequenza di Larmor. Per descrivere tale dipendenza viene utilizzata l'equazione di Larmor:  $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$ , mediante la quale si va a definire con  $\omega_0$  la frequenza di precessione, con  $\gamma$  la costante giromagnetica (ovvero un valore che è caratteristico per ogni elemento) e con  $B_0$  l'intensità del campo magnetico, che viene espressa in Tesla. La velocità con cui il momento magnetico nucleare ruota attorno al campo magnetico esterno viene misurata come "frequenza di precessione", un valore proporzionale all'intensità del campo magnetico applicato e che varia in base alla costante giromagnetica degli atomi.

In assenza di un campo magnetico esterno, i nuclei atomici tendono ad assumere un orientamento casuale, mediante il quale il loro momento magnetico complessivo risulta nullo. Tale caratteristica che assumono li rende dei dipoli e permette loro di allinearsi lungo la direzione del campo magnetico esterno nel momento in cui vengono sottoposti a quest'ultimo. L'orientamento acquisito dagli spin può avvenire seguendo due modalità: parallelo o antiparallelo. Ognuno corrisponde ad un differente livello energetico e, affinché l'atomo risulti più stabile, è necessario un allineamento secondo lo stato di energia inferiore, che coincide con

l'orientamento parallelo al campo  $B_0$ . È noto, infatti, che le forze magnetiche caratterizzate da stessa intensità, ma verso e direzione opposti, hanno come conseguenza l'annullamento reciproco, per cui, se il vettore magnetico risultante presenta una direzione parallela al campo magnetico esterno, il livello energetico risulterà inferiore e gli spin atomici tenderanno ad assumere tale allineamento in presenza di  $B_0$ . I vettori di magnetizzazione protonica, i quali non tenderanno ad annullarsi reciprocamente, si sommano generando una magnetizzazione complessiva orientata parallelamente a  $B_0$ . Tale componente, definita magnetizzazione longitudinale ( $M_z$ ), non può essere direttamente misurata poiché ha la stessa direzione del campo magnetico esterno. Per cui, per poter osservare il fenomeno e misurare  $M_z$  è necessario perturbare il sistema tramite una nuova magnetizzazione caratterizzata da un orientamento trasversale rispetto alla precedente, a tal fine viene inviato un impulso a radiofrequenza (RF), ovvero un'onda elettromagnetica di breve durata a frequenza pari a quella di Larmor. Le conseguenze dell'applicazione dell'impulso RF prevedono, in primo luogo, il trasferimento di energia ai protoni con conseguente riduzione di  $M_z$ ; in secondo luogo, durante l'impulso RF i protoni sono in fase e generano la magnetizzazione trasversale ( $M_{xy}$ ). Terminato l'impulso RF, si ottiene un'onda la cui ampiezza dipende dalla perdita di fase degli spin, il segnale ottenuto viene denominato Free Induction Decay (FID) e si ottiene in seguito alla cessazione dell'impulso RF e al ritorno dei protoni allo stato stazionario, di cui si tratterà al paragrafo 1.2. Il processo di rilassamento degli spin comprende due componenti principali: il T1 o rilassamento longitudinale spin-reticolo (Fig. 1.1) e il T2 o rilassamento trasversale spin-spin (Fig. 1.2).



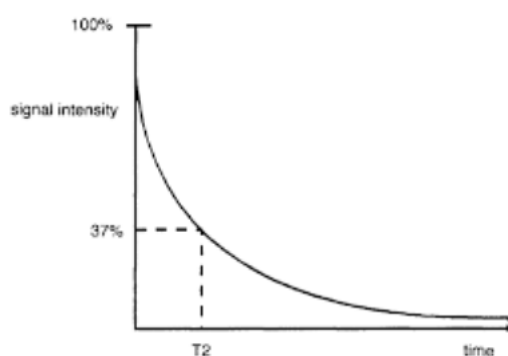
*Fig. 1.1 Tempo di rilassamento T1*

Il rilassamento T1 consiste in uno scambio energetico che avviene tra gli spin e il loro ambiente esterno dal quale deriva la denominazione di rapporto "spin-reticolo". Lo spin protonico si trova in rapporto con la molecola e, mediante collisioni continue, trasferisce parte dell'energia al sistema in cui si trova. L'energia che viene ceduta è in quantità molto minori rispetto alle

normali energie molecolari cinetiche, per cui si disperde rapidamente. Il T1 viene definito come il tempo necessario affinché la magnetizzazione longitudinale recuperi circa il 63% del proprio valore massimo, ovvero affinché raggiunga il valore di  $1 - 1/e$ .

Il tempo di recupero presenta una durata che può variare da frazioni di secondo a diversi secondi e dipende notevolmente dall'ambiente circostante e dalle sue caratteristiche chimiche. Nei tessuti ricchi di acqua oppure di sostanze liquide, il ritorno all'equilibrio risulta più lento, determinando un T1 maggiore. Infatti, le molecole di acqua sono in continuo e rapido movimento, per cui il tempo di recupero di  $M_z$  risulterà maggiore.

Invece, in strutture con molecole di dimensioni intermedie, ad esempio i lipidi, lo scambio energetico e il recupero di  $M_z$  risulterà più rapido e il T1 più breve.



*Fig. 1.2 Tempo di rilassamento T2*

Il rilassamento T2, invece, consiste nel processo mediante il quale le componenti trasversali della magnetizzazione  $M_{xy}$  decadono o si disallineano. Tale rilassamento corrisponde al tempo richiesto affinché la magnetizzazione trasversale si riduca al 37% (ovvero  $1/e$ ) del valore iniziale, a causa della perdita di coerenza di fase tra i protoni.

Interrotto l'impulso RF, si avrà una diminuzione di  $M_{xy}$ , dovuta dalla variazione di fase degli spin protonici. Quando sono presenti fattori che influenzano il numero e la disposizione delle componenti vettoriali trasversali, il processo di defasamento degli spin viene accelerato, per cui il tempo di rilassamento T2 risulta ridotto. Al contrario, in presenza di molecole d'acqua il T2 risulterà maggiore poiché persiste coerenza di fase degli spin protonici per un maggiore intervallo temporale, come conseguenza delle caratteristiche chimiche molecolari unite alle proprietà fisiche del campo magnetico.



Ad influenzare notevolmente il tempo di rilassamento T2 è la componente T2\*, che viene definita come T2 “effettivo”, ovvero la velocità con la quale si ha il decadimento della magnetizzazione trasversale, la quale restituisce un valore sempre inferiore o uguale al T2.

La formula con cui viene definita la componente T2\* è la seguente:

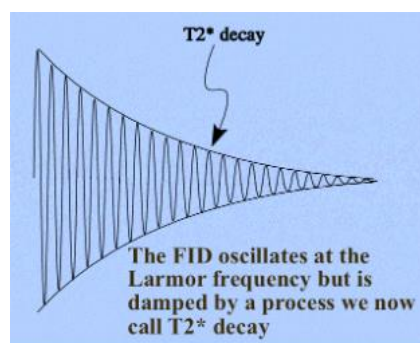
$$1/T2^*=1/T2+1/T2_i$$

Nella formula emerge il parametro  $1/T2_i$ , mediante il quale si va a definire la velocità con cui avviene il rilassamento attraverso un voxel e in relazione alle disomogeneità di campo causate da  $B_0$ .

La componente T2\* subisce maggiore influenza dalle disomogeneità di campo magnetico, rendendo le sequenze con tale pesatura molto sensibili ad emorragie o calcificazioni, per tale motivazione trova la sua principale applicazione nella tecnica BOLD in fMRI.

I tempi T1 e T2 sono indipendenti l'uno dall'altro, poiché il primo riguarda lo scambio energetico con il reticolo, mentre il secondo si riferisce alla perdita di fase degli spin. Essi sono processi che avvengono in maniera simultanea: ogni volta che si verifica un rilassamento T1, si verifica anche un rilassamento T2, al contrario, nel momento in cui si presenta il rilassamento T2, non è detto che si verifichi anche il rilassamento T1. Questa condizione è prodotta poiché gli spin protonici non possono riallinearsi sulla magnetizzazione longitudinale se prima non si verifica un'interazione e perdita di coerenza di fase. Inoltre, il rilassamento T2 è sempre inferiore rispetto al rilassamento T1.

## 1.2 Il segnale



*Fig. 1.3 Il FID*

Il ritorno all'equilibrio del vettore di magnetizzazione trasversale  $M_{xy}$  di un sistema di spin che ha assorbito l'impulso RF genera un segnale che può essere rilevato e viene denominato Free Induction Decay (FID). (Fig. 1.3)

Il segnale FID viene solitamente rappresentato con un andamento a sinusoidale, con frequenza equivalente a quella di risonanza e con progressivo esaurimento del segnale a causa del rilassamento trasversale. L'ampiezza del segnale FID dipende dalla perdita di fase degli spin e costituisce il primo segnale che viene rilevato, ma non è l'unico funzionale alla creazione dell'immagine RM, poiché riveste un ruolo fondamentale anche il segnale di eco.

L'eco consiste in un segnale di risonanza che si ottiene dopo la rifocalizzazione degli spin, i quali si trovano in coerenza di fase producendo la replica del FID originario. Può essere ottenuto attraverso due tipologie di sequenze: dalle spin echo, da cui si ottiene in seguito all'impulso di rifocalizzazione a  $180^\circ$ , e dalle gradient echo, dalle quali si ottiene dopo l'inversione del gradiente di lettura. Per ottenere la generazione del segnale di eco risultano fondamentali due parametri estrinseci: il tempo di ripetizione (TR) e il tempo di eco (TE), i quali presentano come unità di misura i millisecondi (ms) e la cui principale caratteristica e funzione è quella di modulare il contrasto delle immagini RM e predisporre se ottenere immagini maggiormente pesate T1, T2 o in densità protonica (DP).

Il TR rappresenta il tempo che intercorre tra un impulso di eccitazione e quello successivo, applicati alla stessa selezione di strato e ha maggiore influenza sulla pesatura T1 delle immagini.

Per quanto riguarda il TE, consiste nel tempo che trascorre tra l'applicazione dell'impulso RF e il centro dell'eco risultante e ha maggior influenza sulla pesatura T2 delle immagini di risonanza.

TR e TE sono entrambi fondamentali per ottenere la pesatura delle immagini. Con TR e TE brevi si avrà una pesatura T1, con TR e TE lunghi la pesatura risulterà T2, mentre con TR lungo e TE breve la pesatura sarà in densità protonica (DP), il cui contrasto dipende dalla densità dei protoni presenti nel tessuto oggetto di studio.

### **1.3 Localizzazione spaziale del segnale**

Per ottenere un'immagine di risonanza è necessario localizzare spazialmente il segnale e, per farlo, vengono utilizzati i gradienti di campo magnetico, che consistono in una variazione del campo magnetico rispetto alla direzione di applicazione. Essi vengono generati da bobine apposite che variano linearmente l'intensità nelle tre direzioni spaziali (x, y e z), rappresentanti i tre principali gradienti che permettono la localizzazione spaziale del segnale: il gradiente di selezione di strato, di fase e di read-out.

Il gradiente di selezione di strato ( $G_z$ ) consiste nella prima codifica di frequenza che viene applicata. Con questo gradiente si induce una variazione lineare nelle frequenze di risonanza lungo la direzione di applicazione e fa sì che la frequenza di risonanza sia proporzionale alla posizione dello spin nello spazio. Tramite l'intensità del gradiente si ottiene lo spessore della slice di acquisizione inviando un impulso RF che prende il nome di sinc pulse e ha la funzione di selezionare lo spessore di strato.

Il gradiente di codifica di fase ( $G_x$ ) viene acceso per un breve periodo di tempo dopo il gradiente di selezione di strato e prima della codifica del segnale. Con questo gradiente si ha una variazione delle frequenze degli spin protonici e, nel momento in cui viene disattivato, le magnetizzazioni trasversali si troveranno ad angoli di fase differenti, i quali risulteranno tanto maggiori quanto più lunga sarà la permanenza del gradiente. Lo scopo del gradiente di codifica di fase consiste nel discriminare la posizione degli spin lungo un asse perpendicolare a quello del gradiente di read-out all'interno del K spazio.

Il gradiente di read-out ( $G_y$ ) consiste in una seconda applicazione della codifica di frequenza lungo la terza dimensione spaziale e, alterando la frequenza degli spin in tale direzione, permette di ottenere la localizzazione spaziale del segnale.

Mediante la localizzazione spaziale dell'immagine che si verifica attraverso l'applicazione dei gradienti, si ha la suddivisione in voxel della slice acquisita. Il voxel rappresenta il volume elementare dello strato da esaminare e va a definire la dimensione del pixel e lo spessore della slice sull'immagine RM. Ogni voxel presenterà una diversa combinazione di fasi e frequenze che consentiranno il suo orientamento nello spazio. Il segnale complessivo che andrà a

costituire l'immagine di risonanza è rappresentato dalla somma di migliaia di FID ed eco che provengono da voxel differenti e presentano caratteristiche distinte: ognuno di essi, infatti, è dotato di ampiezze, frequenze e fasi proprie. Il segnale che viene generato dall'impulso RF viene rilevato dalle bobine e rielaborato per ottenere l'immagine RM.

Le bobine sono elementi fondamentali in Risonanza Magnetica poiché possono generare l'impulso RF, ricevere il segnale FID ed eco e generare i gradienti di selezione di strato, codifica di fase e di read out. Le bobine di trasmissione hanno lo scopo di generare l'impulso RF necessario per orientare la magnetizzazione degli spin protonici.

Le bobine di ricezione andranno a misurare l'eco, che subirà poi il processo di amplificazione del segnale e digitalizzazione, venendo poi rielaborato per ottenere l'immagine di risonanza. Infine, le bobine di gradiente andranno a generare i campi magnetici variabili che consentono di ottenere le codifiche spaziali del segnale.

#### **1.4 Dal segnale all'immagine**

I dati che sono stati acquisiti vengono posizionati all'interno del K spazio, ovvero la matrice di memorizzazione dei dati grezzi con i quali si otterrà l'immagine RM. All'interno del K spazio viene rappresentato il dominio delle frequenze e delle fasi emesse dal tessuto sottoposto all'impulso RF e, al suo interno, sono racchiuse tutte le informazioni riguardanti le frequenze spaziali che serviranno poi per la ricostruzione dell'immagine.

Generalmente, la visualizzazione dei dati all'interno del K spazio avviene utilizzando il piano cartesiano, i cui assi principali sono:  $k_x$ , ovvero la componente orizzontale, e  $k_y$  che consiste nella componente verticale. La matrice di punti che compongono il K spazio sono delle onde sinusoidali che derivano dai segnali di eco rilasciati dalla stimolazione dei tessuti. All'interno del K spazio vengono immagazzinati i dati sotto forma di matrice numerica che viene convertita in livelli di grigio.

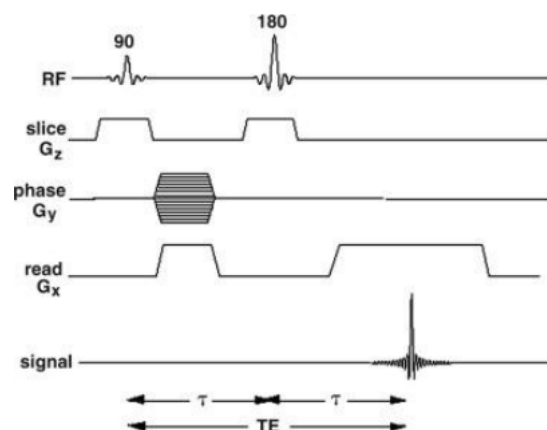
La modalità principale di riempimento del K spazio è rappresentata dal metodo cartesiano, il quale prevede un riempimento lineare dei dati al suo interno e ogni eco riempie una riga del K spazio. Nonostante tutto non è l'unica modalità di riempimento, in quanto può essere ottenuto anche tramite un campionamento radiale o a spirale dei dati. Con l'acquisizione radiale si parte dal centro del K spazio e si ottengono immagini con meno artefatti da movimento, un buon SNR e rapidità nell'acquisizione, poiché si predilige l'acquisizione dei dati centrali nei quali vengono riportate le informazioni riguardanti il contrasto per poi ricostruire i dati mediante la caratteristica di simmetria del K spazio.

Nella porzione centrale del K spazio si trovano tutte le informazioni riguardanti la risoluzione di contrasto, che sono raccolte dalle basse frequenze, mentre a livello periferico si trovano le informazioni che riguardano la risoluzione spaziale, campionate dalle alte frequenze. L'insieme di tutte le onde sinusoidali racchiuse all'interno del K spazio vanno poi a costituire l'immagine di risonanza magnetica.

Per ottenere l'immagine di risonanza magnetica dai dati grezzi raccolti nel K spazio è necessaria la Trasformata di Fourier, all'interno della quale sono racchiuse sia le componenti reali sia quelle immaginarie. La componente reale rappresenta l'ampiezza dell'onda coseno nel dominio della frequenza, mentre la componente immaginaria è costituita dall'ampiezza dell'onda sinusoidale sulla fase. Unendo le informazioni che vengono raccolte da queste due componenti, si ottengono le caratteristiche del segnale che viene racchiuso all'interno del K spazio. Questa rappresentazione a due componenti risulta fondamentale per quanto riguarda il filtraggio e la ricostruzione del segnale, dal momento che consente di ottenere una visione completa di come le singole frequenze raccolte nel K spazio contribuiranno poi all'immagine RM finale.

### 1.5 Sequenze Spin Echo e Gradient Echo

Come illustrato nei paragrafi precedenti, per ottenere il segnale proveniente dai tessuti è necessario applicare impulsi RF, a tal fine si utilizzano sequenze specifiche che si suddividono principalmente in: Spin Echo (SE) e Gradient Echo (GRE).

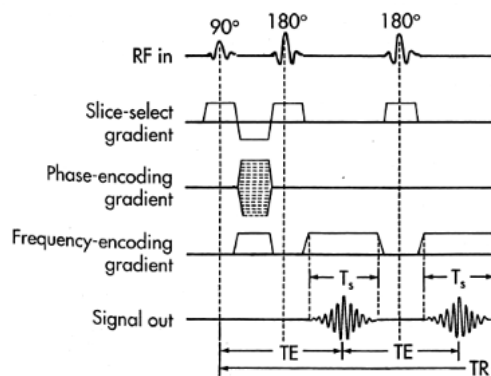


*Fig. 1.4 Spin Echo*

Le sequenze Spin Echo (Fig. 1.4) prevedono l'applicazione di un impulso RF a 90°, che comporta l'orientamento degli spin sul piano trasversale, in seguito viene applicato l'impulso

RF a  $180^\circ$ , che ha lo scopo di rifocalizzare gli spin sul piano xy. Dopo il primo impulso viene generato il FID e dopo il secondo impulso si genera il segnale di eco.

Le immagini acquisite con sequenze spin-echo richiedono lunghi tempi di scansione, proprio per questo sono state sviluppate delle varianti che richiedono tempi di acquisizione minori, come le Fast Spin-Echo (FSE), che, dopo un impulso RF a  $90^\circ$ , sfruttano la ripetizione dell'impulso a  $180^\circ$  per la rifocalizzazione degli spin, generando un "treno di echi". Nelle sequenze Fast Spin Echo o Turbo Spin Echo (FSE o TSE) emergono tre parametri principali che le differenziano dalle precedenti: la lunghezza del treno di echi (denominato "Echo Train Length" o ETL da GE, e "Turbo Factor" o TF da Siemens e Philips), l'Echo Spacing (ESP), che rappresenta il tempo tra i segnali di eco, e il  $TE_{eff}$ , ovvero il tempo che decorre tra l'impulso a  $90^\circ$  e il centro del treno di echi. Sfruttando questa tecnica, si ha la possibilità di acquisire più linee del K spazio all'interno di un unico tempo di ripetizione TR.

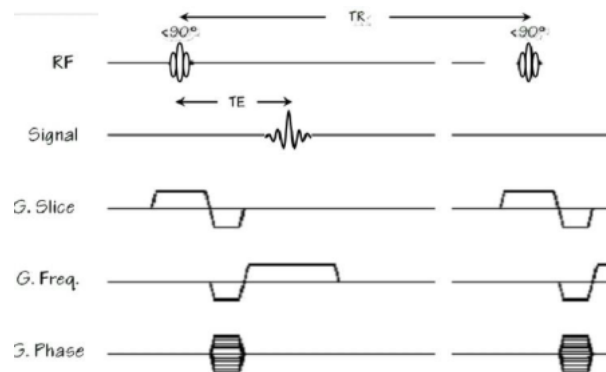


*Fig. 1.5 Sequenza Turbo Spin Echo*

Un ulteriore avanzamento tecnologico delle sequenze Spin Echo è rappresentato dalla tecnica HASTE (Half-Fourier-Acquired Single-shot Turbo Spin Echo), così denominata da Siemens, mentre GE la identifica come SS-FSE (Single-Shot Turbo Spin Echo) e Philips la riconosce come SSH-TSE (Single-Shot Turbo Spin Echo). In questo caso, per acquisire le immagini vengono utilizzate: la tecnica single shot, che consente il campionamento di tutti i dati del K spazio durante un singolo TR e la tecnica Half-Fourier, con la quale si acquisiscono almeno i  $5/8$  (o 53%) del K spazio ottenendo i restanti dati attraverso algoritmi di ricostruzione, sfruttando le caratteristiche di simmetria dello stesso. Con questa tecnica risulta fondamentale il campionamento delle componenti centrali del K spazio, all'interno delle quali sono presenti le informazioni riguardanti il contrasto. Per l'acquisizione delle immagini sono

necessari TR e TE lunghi, per questa motivazione la pesatura risulterà prevalentemente T2, consentendo una buona visualizzazione dei liquidi corporei. Sono sequenze molto sfruttate per l'imaging fetale e addominale grazie alla buona risoluzione temporale che permette l'acquisizione di immagini in breath hold.

Le sequenze Gradient Echo (Fig. 1.3) sono caratterizzate dall'applicazione di un singolo impulso  $\alpha$  ( $<90^\circ$ ), mediante il quale  $M_z$  recupera l'equilibrio più rapidamente. Inoltre, nel momento in cui viene applicato il gradiente di codifica di fase, viene anche acceso il gradiente di codifica di frequenza che, inizialmente, è caratterizzato da polarità negativa per indurre il defasamento degli spin, per poi diventare positiva durante l'acquisizione del segnale e rifasare gli spin, in modo tale che essi siano in fase al centro del periodo di acquisizione. Con l'impulso  $\alpha$  viene generato il FID, invece, mediante il gradiente di rifocalizzazione si ha la formazione del segnale di eco.



*Fig. 1.6 Gradient Echo*

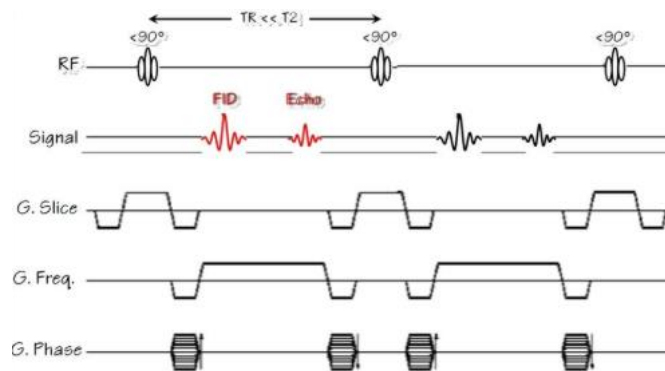
Un ulteriore parametro che emerge nelle sequenze Gradient Echo è rappresentato dal Flip Angle (FA), che risulta inferiore a  $90^\circ$  per consentire a  $M_z$  di recuperare più rapidamente. Il parametro FA agirà anche sulla pesatura delle immagini, per cui: con FA piccoli ( $<30^\circ$ ) l'immagine sarà maggiormente pesata in T2, mentre, aumentando i valori di FA, si otterrà un'immagine maggiormente pesata in T1.

L'utilizzo dei gradienti di rifocalizzazione rende l'imaging Gradient Echo più sensibile alle disomogeneità di campo magnetico in confronto alle sequenze Spin Echo poiché, non sfruttando l'impulso di rifocalizzazione a  $180^\circ$ , non si ha la compensazione delle disomogeneità di campo.

Le sequenze Gradient Echo sono caratterizzate da TR e TE molto ridotti. Questa caratteristica comporta da un lato, una buona risoluzione temporale, dall'altro lato la presenza di  $M_{xy}$  residua,

che causa una riduzione della qualità del segnale. Per far fronte a questa conseguenza vengono applicati dei gradienti di “spoiler” alla fine del ciclo di eccitazione, con i quali si elimina la componente residua di  $M_{xy}$ , ottenendo un miglioramento nella qualità di imaging RM.

### 1.5.1 Steady State Free Precession (SSFP)



*Fig. 1.7 Sequenza Steady State Free Precession (SSFP)*

Un avanzamento tecnologico che ha origine dalle sequenze Gradient Echo è rappresentato dalle Steady State Free Precession (SSFP).

Questa tipologia di sequenze sfrutta la ripetizione di impulsi  $\alpha$  applicati a TR e TE brevi, ottenendo quindi un sistema nel quale  $M_z$  non recupera mai completamente, mentre  $M_{xy}$  non defasa del tutto: per tale motivazione ad ogni impulso si raggiunge una condizione di equilibrio denominata “steady state”. Inoltre, ogni impulso RF restituirà un segnale FID, mentre il segnale di eco viene ottenuto a coppie successive di impulsi, ciò significa che al secondo impulso RF si otterrà il FID e il segnale di eco derivante dall’impulso RF precedente. Questi segnali che otteniamo vengono anche denominati S+, identificato come il segnale che si genera subito dopo l’eccitazione e fa riferimento al FID ottenuto, e con S-, che si riferisce alla formazione del segnale di eco che si verifica prima del nuovo impulso RF.

Alcune caratteristiche che deve assumere le sequenze SSFP, sono rappresentate dall’utilizzo di TR molto ridotti e molto più brevi del  $T_2$ , in modo tale da evitare che i processi di decadimento naturali defasino completamente  $M_{xy}$ , annullando la condizione di “steady state”. Inoltre, devono rimanere costanti anche i defasamenti causati dai gradienti e le disomogeneità di campo magnetico.



I gradienti di defasamento e rifasamento vengono utilizzati per rifocalizzare e registrare i segnali FID e segnali di eco singolarmente o in combinazioni differenti.

Una particolare sequenza facente parte di questa famiglia è la TrueFISP (True Fast Imaging with Steady State Precession), che assume tale nomenclatura da Siemens, è anche conosciuta come FIESTA (Fast Imaging Employing Steady-State Acquisition) da GE o b-SSFP (balanced-SSFP) da Philips.

Nella sequenza TrueFISP vengono sfruttati dei gradienti bilanciati lungo i tre assi x, y e z, i quali permettono di ottenere una forma d'onda a gradienti completamente bilanciati, che ha l'obiettivo di rifocalizzare entrambe le componenti della magnetizzazione al centro dell'intervallo TR. Mediante l'applicazione dei gradienti bilanciati si ha anche la sovrapposizione dei segnali FID ed eco per l'acquisizione dell'immagine finale.

Già da tempo sono noti i principi che stanno alla base della formazione dell'eco nelle sequenze TrueFISP, ma la loro applicazione in campo clinico è stata molto lenta a causa dei rigorosi requisiti tecnici necessari. Infatti, le TrueFISP richiedono un'alta omogeneità di campo magnetico e un controllo ottimale sui gradienti bilanciati e, solo nell'ultimo decennio, si sono superate queste limitazioni, rendendo tali sequenze molto valide e utilizzate nella maggior parte dei sistemi a medio e alto campo.

In questa tipologia di sequenza il TR e il TE devono risultare il più brevi possibile, in modo tale che la componente di contrasto T1 risulti costante, ottenendo immagini maggiormente pesate T2. Infatti, nelle sequenze TrueFISP l'intensità del segnale risulta direttamente correlata al rapporto T2/T1 che permette di ottenere un segnale ipointenso a livello dei tessuti stazionari, evidenziando liquidi e sangue, e diventando una delle metodiche di imaging più sfruttate negli studi di Risonanza Magnetica Cardiaca.

Vengono anche utilizzati FA impostati su un intervallo che va da moderato ad alto ( $50^{\circ}$ - $80^{\circ}$ ), infatti usufruire di FA bassi comporterebbe un contrasto ponderato sulla densità degli spin presenti nel tessuto, per cui vengono raramente sfruttati.

Le TrueFISP sono caratterizzate da tempi di acquisizione delle immagini molto rapidi, comportando una minima sensibilità al movimento del paziente e permettendo di acquisire le sequenze in breath hold. Grazie a tali caratteristiche, le sequenze TrueFISP vengono sfruttate nello studio cine, ovvero protocolli di acquisizione che, mediante la rapidità di imaging, permettono di ottenere una serie di immagini dinamiche che mostrano in movimento le strutture anatomiche, attraverso le quali risulta possibile una valutazione morfologica e funzionale di esse.

## **1.6 Tecniche Angiografiche in Risonanza Magnetica**

La risonanza magnetica angiografica (MRA, Magnetic Resonance Angiography) rappresenta una metodica di imaging avanzata che consente la visualizzazione del sistema vascolare in maniera non invasiva, come si verifica invece negli esami eseguiti in angiografia standard. Negli ultimi decenni la MRA si è affermata come uno strumento diagnostico di grande utilità nella valutazione delle patologie vascolari, grazie alla sua capacità di fornire immagini ad alta risoluzione, prive di esposizione a radiazioni ionizzanti, e con una buona caratterizzazione del flusso ematico.

Le tecniche angiografiche di risonanza magnetica si dividono in due grandi categorie: metodiche senza mezzo di contrasto e metodiche con agente di contrasto paramagnetico.

Le metodiche non contrastografiche, note anche come non-contrast-enhanced MRA (NCE-MRA), sfruttano le proprietà intrinseche del sangue in movimento rispetto ai tessuti stazionari circostanti. In questo modo, la differenza di segnale tra flusso ematico e parenchima permette di ricostruire l'albero vascolare senza necessità di iniezione endovenosa.

Le tecniche contrastografiche, denominate contrast-enhanced MRA (CE-MRA), utilizzano agenti di contrasto paramagnetici a base di gadolinio, che accorciano i tempi di rilassamento T1 del sangue, conferendo al lume vascolare un segnale iperintenso. Questo consente di ottenere immagini ad alta risoluzione spaziale in tempi di acquisizione molto brevi.

Entrambe presentano vantaggi e limitazioni, e la scelta della tecnica più appropriata dipende dal distretto vascolare di interesse, dal quadro clinico del paziente e dalle sue condizioni di salute generali (ad esempio la funzionalità renale).

Nella distinzione delle sequenze angiografiche che non sfruttano l'iniezione di mezzo di contrasto, è opportuno specificare la presenza di sequenze angiografiche vere e proprie, in cui rientrano le Time-of-Flight (TOF) e Phase Contrast (PC), con le quali si ottengono immagini dei vasi con alta sensibilità al flusso ematico, e sequenze simil-angiografiche, come le sequenze caratterizzate da sangue iperintenso (sequenze Bright Blood, come le TrueFISP) e le sequenze caratterizzate da sangue ipointenso (sequenze Dark Blood), le quali non nascono come tecniche angiografiche ma forniscono informazioni sull'anatomia dei vasi.

### 1.6.1 Bright-Blood e Dark Blood

Le sequenze Bright Blood applicate all'Angio-RM sono tecniche sfruttate per la visualizzazione anatomica del vaso, data dall'iperintensità del lume fornita dal contrasto delle suddette sequenze.

Rientrano nelle tecniche Bright Blood tutte quelle sequenze che utilizzano il fenomeno "in-flow enhancement", ovvero sfruttano le proprietà del sangue entrante nella slice di acquisizione e che non è stato saturato dall'impulso RF di preparazione, ottenendo quindi una buona visualizzazione del lume vascolare.

Anche le sequenze TrueFISP, nonostante non risultino sequenze angiografiche, forniscono un rapporto T2/T1 elevato, consentendo di ottenere una buona iperintensità di segnale, proveniente dal flusso ematico, in relazione ai tessuti stazionari circostanti.

Le sequenze Bright Blood utilizzate in Risonanza Magnetica Cardiaca sono rapide e consentono di ottenere delle immagini del cuore in movimento, valutando la funzionalità sistolica e diastolica ventricolare e analizzando il flusso ematico che passa attraverso i grossi vasi e le valvole.

Il limite principale di queste sequenze è rappresentato dalla tipologia di flusso sanguigno, infatti: nei piccoli vasi con flussi lenti, il segnale potrebbe essere saturato dall'impulso RF di preparazione, mentre nel caso di flussi turbolenti, si potrebbe sovrastimare l'eventuale stenosi del vaso oggetto di studio, causando un'alterazione nella diagnosi.

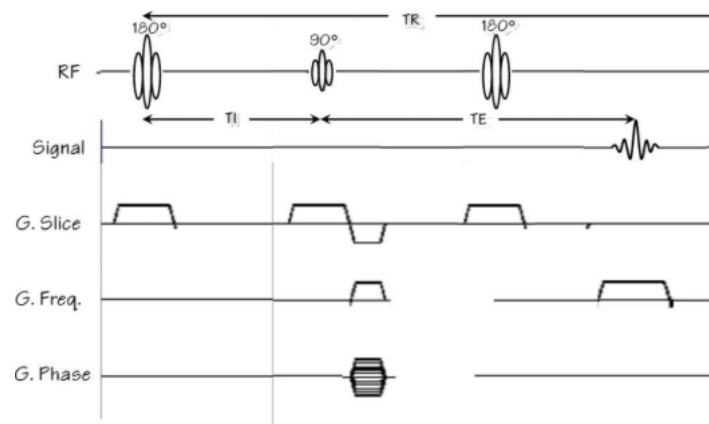
Invece, nelle tecniche di MRA Dark Blood il sangue viene visualizzato ipointenso grazie alla soppressione del segnale derivante dai tessuti in movimento e, allo stesso tempo, viene mantenuto un elevato segnale nei tessuti stazionari circostanti. Si tratta di un meccanismo di contrasto molto utile per la visualizzazione della parete vascolare e dei tessuti che si trovano adiacenti al pool ematico.

Una delle tecniche Dark Blood è rappresentata dall'utilizzo di sequenze Spin Echo, che sfruttano il fenomeno di "wash-out" del sangue in movimento, ovvero: gli spin ematici subiscono l'impulso RF a  $90^\circ$  ma, non restituiscono il segnale di eco poiché non ricevono l'impulso di rifocalizzazione a  $180^\circ$ , risultando ipointensi sull'immagine RM.

La tecnica Dark Blood vera e propria è rappresentata dall'utilizzo di impulsi di preparazione della magnetizzazione IR (Inversion Recovery) (Fig. 1.8).

Infatti, essa prevede l'utilizzo di due impulsi RF di inversione, dove il primo impulso RF a  $180^\circ$  è non selettivo e viene applicato a tutto il volume con lo scopo di invertire  $M_z$  degli spin protonici al suo interno. Il secondo impulso RF a  $180^\circ$  è selettivo e viene applicato alla singola slice di acquisizione nella quale, dopo un tempo TI specifico del sangue, inizia l'acquisizione

della sequenza, ottenendo un buon segnale dai tessuti stazionari e sopprimendo il segnale proveniente dal flusso ematico entrante nella slice, il quale risulterà al null-point ( $M_z=0$ ).



*Fig. 1.8 Sequenza Inversion Recovery con impulso RF di preparazione*

### 1.6.2 Time-of-Flight (TOF)

Una delle principali metodiche mediante cui è possibile eseguire uno studio angiografico, è rappresentato dalla tecnica di acquisizione Time-of-Flight (TOF).

La TOF consiste in una tipologia di acquisizione basata sulle sequenze Gradient Echo, alle quali viene applicato un impulso RF di preparazione a  $90^\circ$ , prima dell'impulso  $\alpha$ . Le acquisizioni possono essere sia 2D sia 3D, acquisite utilizzando FA bassi ( $10^\circ$ - $30^\circ$ ) con TR e TE brevi, in modo tale che la magnetizzazione dei tessuti stazionari non recuperi, mantenendo un buon contrasto tra i tessuti.

Mediante l'impulso di preparazione si ottiene una modulazione della magnetizzazione iniziale, la quale ha la principale finalità di migliorare il contrasto tra il flusso ematico entrante nella slice di acquisizione e i tessuti stazionari. Infatti, al momento di applicazione dell'impulso  $\alpha$ , si ha la condizione nella quale i tessuti stazionari non risponderanno all'impulso di eccitazione poiché non hanno ancora recuperato la magnetizzazione, invece, il sangue entrante all'interno della slice restituirà il segnale risultando iperintenso nell'immagine RM.

Per tali motivazioni, è opportuno specificare che il requisito fondamentale affinché si ottenga una buona acquisizione TOF è costituito dal fatto che il sangue entrante deve trascorrere il minor tempo possibile all'interno della slice di acquisizione, al fine di restituire un buon segnale di iperintensità. Affinché si ottenga questa tipologia di segnale sull'immagine RM, è necessario utilizzare spessori di slice il più sottili possibile e orientare il pacchetto di acquisizione in modo tale che risulti perpendicolare al vaso oggetto di studio.

Risulta più facile l'applicazione dei criteri appena citati nelle acquisizioni 2D le quali, però, restituiranno delle ricostruzioni di qualità inferiore sull'albero vascolare studiato.

Per far fronte a tale problematica vengono introdotte delle acquisizioni 3D, le quali da un lato, comportano ricostruzioni post-processing migliori, e dall'altro lato, prevedono la necessità di acquisire dei volumi, denominati "slab", all'interno dei quali il sangue entrante permane per un maggior arco temporale causando perdita di segnale proveniente dallo stesso. Nel caso in cui sia presente un vaso tortuoso all'interno dello slab di acquisizione, esso comporta la permanenza del sangue all'interno del volume causando riduzione ulteriore di segnale. A tale motivazione, viene introdotto un ulteriore avanzamento tecnologico nell'acquisizione TOF, ovvero la tecnica MOTSA, mediante la quale lo slab di acquisizione viene ulteriormente suddiviso in volumi di spessore inferiore, i quali non comportano perdita di segnale. I volumi di acquisizione devono risultare sovrapposti tra loro e vengono poi ricostruiti in post-processing come unico volume di acquisizione, all'interno del quale si otterrà omogeneità di segnale proveniente dal flusso ematico, compreso il segnale proveniente dai vasi più tortuosi.

### **1.6.3 Phase Contrast**

Le sequenze Phase Contrast sono delle Gradient Echo che sfruttano l'applicazione di gradienti bipolari che alternano la fase positiva a quella negativa, con lo scopo di annullare il segnale dei tessuti stazionari mantenendo solo quello proveniente dal flusso e la cui iperintensità di segnale risulterà proporzionale alla velocità con cui si muovono i protoni nel sangue.

Attraverso i due gradienti bipolari modulati si acquisiscono due immagini nelle quali l'intensità del segnale deriva dallo scostamento di fase, che risulta proporzionale alla velocità di movimento degli spin e, sottraendo queste due immagini, si ottiene la visualizzazione dei vasi con cancellazione dei tessuti stazionari.

Di seguito si ottengono due tipologie di immagini: la prima è l'immagine in magnitudo, che racchiude principalmente le informazioni di carattere anatomico, mentre la seconda immagine è la mappa di fase, nella quale viene codificata la velocità degli spin in movimento all'interno dei voxel e ai quali vengono attribuiti differenti livelli di grigio.

Un parametro fondamentale delle sequenze Phase Contrast è rappresentato dalla codifica della velocità (VENC), che va a determinare l'ampiezza, la durata e la spaziatura con cui vengono applicati i gradienti bipolari, la quale ha il compito di determinare il grado di sensibilità ai flussi lenti o veloci. L'unità di misura del parametro sono i cm/sec, e deve comprendere la velocità più elevata che si può riscontrare all'interno del vaso di interesse. La VENC è inversamente

proporzionale all'entità dei gradienti, poiché il parametro va a regolare l'intensità in modo tale che la velocità massima selezionata corrisponda ad uno sfasamento di  $180^\circ$  nei dati, per cui i gradienti con maggiore intensità andranno a costituire un defasamento maggiore e corrisponderanno a valori VENC inferiori.

La sequenza Phase Contrast trova applicazione nel campo della risonanza magnetica cardiovascolare e viene utilizzata per andare a svolgere uno studio quantitativo sui flussi tramite mappe di fase, andando a valutare la portata sistemica e polmonare e permettendo di far emergere eventuali condizioni patologiche mediante il calcolo della frazione di eiezione delle stesse (EF). Per ottenere la quantificazione dei flussi è necessario ottenere le sezioni assiali dei vasi mediante le proiezioni sagittali e coronali degli stessi, tale metodica di acquisizione verrà spiegata nel capitolo quattro dell'elaborato.

#### **1.6.4 Contrast-Enhanced MR Angiography (CE-MRA)**

Le tecniche che sono state prese in considerazione fino ad ora non prevedono l'utilizzo del mezzo di contrasto per studiare i vasi, condizione che non si verifica nel caso della Tecnica CE-MRA, la quale prevede l'iniezione per via endovenosa dell'agente di contrasto a base di gadolinio.

Si tratta di un mezzo di contrasto paramagnetico in cui, i sette elettroni spaiati nell'orbitale 4f, causano interazioni con le molecole di acqua circostanti. Questa interazione comporta cessione di energia agli spin delle molecole di acqua, portando ad un aumento del tempo di rilassamento T1 del tessuto in cui si distribuisce il gadolinio. Per cui, si ottiene maggiore iperintensità di segnale nelle immagini con sequenze pesate T1.

Nel momento in cui si va ad eseguire un'acquisizione con tecnica CE-MRA, è fondamentale campionare la porzione centrale del K spazio nel momento in cui si ha il picco della concentrazione di contrasto all'interno del vaso. Eseguire un'acquisizione troppo precoce oppure troppo tardiva può portare ad una mancata identificazione del passaggio del bolo di contrasto, comportando una visualizzazione inadeguata dell'albero vascolare. Per questo si può affermare che la CE-MRA non consiste solo in una sequenza di acquisizione, ma prevede un protocollo che integra un timing d'iniezione del mezzo di contrasto e acquisizione della sequenza con elaborazione post-processing dei dati acquisiti.

Per l'acquisizione dell'immagine viene utilizzata una sequenza gradient-echo 3D pesata T1 con TR e TE il più brevi possibile e sfruttando le tecniche di imaging parallelo.

Per acquisire delle immagini con migliore risoluzione di contrasto, si possono valutare alcuni accorgimenti, in primo luogo, l'utilizzo di forme di soppressione del grasso utilizzando impulsi di soppressione applicati regolarmente all'interno di ogni ciclo di codifica, in secondo luogo, sfruttando la "sottrazione di immagine", la quale consiste nella sottrazione matematica dell'immagine pre-contrasto alla rispettiva immagine post-contrasto, ottenendo così la visualizzazione del solo albero vascolare.

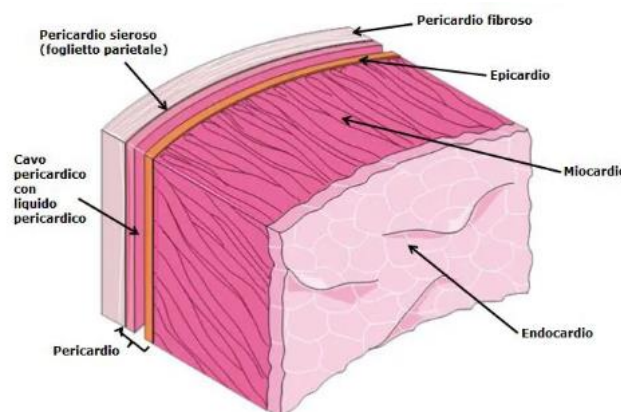
Al giorno d'oggi, la CE-MRA è il metodo che viene scelto per valutare la maggior parte dei sistemi vascolari del corpo, grazie al rapporto SNR elevato, alla buona risoluzione spaziale e all'assenza di artefatti legati al flusso sanguigno.

## Capitolo 2: Il cuore

### 2.1 Anatomia

Il cuore è l'organo muscolare più importante del sistema circolatorio e la sua funzione principale è quella di pompare il sangue in tutto il corpo. Morfologicamente consiste in un organo cavo e impari, situato nel mediastino o cavità mediastinica. Ha la forma di cono tronco, con la base cardiaca posizionata più indietro e a destra, mentre l'apice è orientato anteriormente verso il lato sinistro.

Il cuore è principalmente protetto dalla gabbia toracica, che rappresenta anche la struttura di protezione per i vasi principali, tra i quali sono presenti l'aorta, le vene cave e le arterie polmonari.



*Fig. 2.1 Struttura delle pareti cardiache*

L'organo è avvolto dal pericardio, ovvero un sacco fibrosiero che lo ancora al diaframma e lo isola dagli organi circostanti, rivestendo anche la componente iniziale dei grossi vasi.

Il pericardio è suddiviso in due strati, tra cui, esternamente è situato il pericardio fibroso esterno, il quale risulta formato da una densa rete di fibre collagene e stabilizza la posizione del cuore e dei vasi all'interno del mediastino. Invece, più internamente, è localizzato il pericardio sieroso, il quale è costituito da una membrana a doppio strato caratterizzata da una componente parietale esterna e una viscerale interna, anche denominata epicardio. Tra i due strati sierosi è presente la cavità pericardica, al cui interno scorre il liquido pericardico, il cui compito consiste nel fornire supporto al muscolo durante l'attività fisiologica, evitandone la sovra espansione in fase diastolica ed impedendo che si crei attrito tra le strutture che si rapportano con l'organo.



Più internamente al pericardio, le pareti del cuore sono costituite da altre componenti fondamentali, rappresentate dal miocardio e dall'endocardio.

Il miocardio rappresenta il tessuto muscolare che costituisce le quattro camere cardiache, ovvero i due atri e i due ventricoli, ed è la componente preponderante della parete dell'organo. Al miocardio sono associate varie strutture, tra cui è possibile riscontrare sia le cellule muscolari cardiache, le quali garantiscono l'attività di contrazione muscolare, ma anche altre componenti fondamentali, tra cui i tessuti connettivi, i vasi sanguigni per il nutrimento e i nervi per la propagazione dell'impulso elettrico.

Il miocardio deriva dal mesoderma ed è costituito da tessuto muscolare striato (Fig. 2.2), caratterizzato da fibre muscolari organizzate in elementi cellulari distinti. Lo spessore del tessuto miocardico cambia notevolmente. Infatti, il miocardio atriale risulta più sottile, e le sue componenti si espandono andando a circondare anche gli sbocchi dei vasi venosi in atrio, mentre il miocardio ventricolare è molto più spesso e, al suo interno, l'orientamento dei cardiomiociti varia in base allo strato di tessuto muscolare. Inoltre, la componente preponderante della parete miocardica è rappresentata dal ventricolo sinistro, nella quale è necessaria una maggiore forza di contrazione poiché è il punto di partenza della circolazione sistemica che garantisce nutrimento in tutto l'organismo.

La peculiarità del muscolo cardiaco consiste nel fatto che presenta delle caratteristiche ibride tipiche sia del tessuto muscolare scheletrico, sia del tessuto muscolare liscio. Infatti, il tessuto striato cardiaco è costituito da fibre muscolari striate, ovvero una caratteristica che lo accomuna al tessuto muscolare scheletrico ma, a differenziare le due tipologie di tessuto è la natura delle cellule, le quali risultano essere sincizi polinucleati nel caso del tessuto scheletrico e sincizi funzionali nel caso del miocardio (caratteristica di cui si parlerà più avanti). Tale caratteristica consente di avere una potente e rapida contrazione.

Invece, ciò che accomuna il miocardio al tessuto muscolare liscio è rappresentata dal fatto che l'attività contrattile del muscolo avviene in modo involontario poiché il miocardio viene innervato dal sistema nervoso autonomo.

Il tessuto miocardico risulta suddiviso in due componenti: il miocardio di lavoro (o comune) e il miocardio di conduzione (o specifico). Il miocardio comune è costituito dallo scheletro fibroso a cui sono ancorate lamine di tessuto muscolare, che costituiscono i miocardiociti, avvolti da una fitta rete di capillari per garantire un abbondante apporto di ossigeno. Tali cellule risultano connesse tra loro mediante dischi intercalari, che forniscono sia un forte legame, sia una buona comunicazione tra le cellule, rendendo il miocardio un "sincizio funzionale", in cui, con il termine "sincizio" si definisce la fusione delle cellule, mentre con il termine "funzionale"

si va a sottolineare che le cellule non risultano anatomicamente fuse, ma agiscono come se lo fossero, garantendo continuità nell'attività contrattile.

A livello delle auricole cardiache, ovvero piccole appendici cave situate nei due atri, i miocardiociti presentano anche una funzione endocrina: infatti, quando viene stirato il muscolo a causa di un eccessivo volume sanguigno, le cellule presenti a livello delle auricole percepiscono tale stiramento e secernono peptide natriuretico atriale (ANP), il quale favorisce l'espulsione di sodio e di acqua nelle urine, ripristinando un corretto volume sanguigno circolante nell'organismo.



*Fig. 2.2 Istologico del tessuto muscolare striato cardiaco*

È presente poi il miocardio di conduzione, o miocardio specifico, il quale è costituito da cellule che sono in grado di generare e condurre l'impulso elettrico. Tra queste cellule emergono le cellule P, le quali costituiscono i nodi di conduzione, le cellule di transizione, che si trovano alla periferia dei nodi, e infine le cellule di Purkinje, ovvero le cellule filamentose e diramate che vanno a costituire la parte terminale del sistema di conduzione del cuore.

Tale sistema è costituito dal nodo seno-atriale, dal nodo atrioventricolare e dalle diramazioni intraventricolari.

Proseguendo più internamente al tessuto miocardico, si trova l'endocardio, che riveste le superfici più interne del cuore e risale sulle corde tendinee e sulle valvole semilunari e atrioventricolari. Si tratta di uno strato di tessuto che risulta più sottile a livello dei ventricoli piuttosto che degli atri ed è costituito da componenti differenti.

Nello strato più in profondità si trovano le cellule endoteliali poligonali che continuano direttamente con l'endotelio dei grossi vasi.

Di seguito è presente il tessuto connettivo sottoendoteliale, il cui spessore varia a seconda della diversa regione cardiaca in cui è distribuito e contribuisce a determinare lo spessore endocardico complessivo.

Infine, superiormente, è localizzato il tessuto sottoendocardico, che determina la connessione tra l'endocardio e il miocardio sovrastante ed è costituito da connettivo fibrillare lasso. La sua funzione consiste nell'accogliere i vasi sanguigni, i nervi e le fibre del sistema di conduzione cardiaco, fornendo nutrizione e supporto strutturale alla componente più interna.

Fisiologicamente il sangue che scorre nel cuore destro e nel cuore sinistro non comunica a livello dell'organo grazie al setto, che consiste in una componente muscolare di divisione. Esso è suddiviso in due componenti, il setto interatriale, il quale separa l'atrio sinistro dall'atrio destro, e il setto interventricolare, situato tra i due ventricoli.

Il setto interatriale consiste in una lamina a forma di quadrato e irregolare, caratterizzato da uno spessore molto variabile a seconda del punto che si va ad analizzare. Il punto più sottile del setto interatriale è rappresentato dalla fossa ovale, che è costituita da due membrane endoteliali di tessuto endocardico. Al contrario, il punto caratterizzato da spessore maggiore si trova a livello dell'anello muscolare che circonda la fossa ovale, anche noto come "anello di Vieussens". Nella parte anteriore e superiore della faccia sinistra si può notare la valvola interauricolare di Perchappe, ovvero una piccola piega che permetterà la chiusura del forame di Botallo. Il forame ovale (o foro di Botallo) è fondamentale nella circolazione fetale poiché permette il passaggio del sangue dall'atrio destro all'atrio sinistro. Un'ulteriore struttura di rilievo nella circolazione fetale è caratterizzata dal dotto arterioso di Botallo, per mezzo del quale il sangue in uscita dal ventricolo destro bypassa la circolazione polmonare. Quest'ultima struttura si atrofizza più lentamente rispetto al forame ovale e tende a rimanere nell'adulto come cordoncino fibroso, che prende il nome di legamento arterioso di Botallo.

Il setto interventricolare occupa la parte mediale e divide il ventricolo destro dal ventricolo sinistro. Esso presenta una parte convessa a livello del ventricolo destro e concava nel ventricolo sinistro. Lo spessore di tale struttura non risulta uniforme e si può suddividere in due parti: la componente muscolare, che va a costituire la maggior parte del setto, e quella membranosa, ovvero la parte più sottile e superiore della struttura, localizzata al di sotto della valvola aortica.

Il cuore risulta suddiviso in quattro camere, i due atri posti superiormente, e i due ventricoli, situati inferiormente.

In atrio destro, mediante due grosse vene, ovvero la vena cava superiore e la vena cava inferiore, confluisce il sangue deossigenato, proveniente dalla circolazione sistemica. La vena cava superiore drena il sangue dalla parte superiore del corpo, mentre la vena cava inferiore trasporta il sangue proveniente dalla parte inferiore.

In atrio destro, confluiscono anche le vene cardiache, le quali raccolgono il sangue dalla parete cardiaca e lo riversano nel seno coronario, poco sotto all'orifizio della vena cava inferiore.

Dall'atrio destro il sangue deossigenato passa nel ventricolo destro attraverso la valvola tricuspide e da qui, mediante la valvola semilunare polmonare, il sangue deossigenato raggiunge la piccola circolazione passando attraverso il tronco polmonare comune, che si dirama nelle arterie polmonari destra e sinistra. Attraverso la circolazione polmonare, il sangue povero di ossigeno raggiunge i polmoni, dove viene riossigenato e trasportato in atrio sinistro attraverso le vene polmonari. Il sangue riossigenato viene raccolto prima a livello dei capillari polmonari, poi in vene di calibro sempre maggiore, fino a raggiungere le quattro vene polmonari che confluiscono in atrio sinistro.

Dall'atrio sinistro il sangue passa in ventricolo sinistro mediante la valvola mitrale o bicuspide. Il ventricolo sinistro è caratterizzato da una parete cardiaca più spessa rispetto al ventricolo destro poiché, mediante l'aorta, il sangue si distribuisce in tutta la circolazione sistemica o grande circolazione.



*Fig. 2.3 Piano valvolare cardiaco*

Un'ulteriore struttura di rilievo è rappresentata dalle valvole cardiache (Fig. 2.3), le quali, mediante la loro apertura e chiusura passive, hanno la funzione di regolare il flusso ematico tra le camere dell'organo, la circolazione polmonare e quella sistemica. Sono presenti due tipologie di valvole: le valvole atrioventricolari e le valvole semilunari.

Le valvole atrio-ventricolari sono costituite dalla valvola tricuspide, che è situata tra atrio e ventricolo destro, e dalla valvola bicuspide o mitrale, che si trova tra atrio e ventricolo sinistro. Esse sono caratterizzate da un'apertura e chiusura passive, ciò significa che non sono i muscoli papillari a sostenere tali movimenti, ma è il flusso ematico che, con la sua pressione, ne regola

le attività di apertura e di chiusura. Infatti, quando il ventricolo si contrae durante la sistole, il sangue viene spinto contro le cuspidi della valvola comportandone l'apertura.

La valvola tricuspide è costituita da tre lembi fibrosi o cuspidi, ancorati allo scheletro cardiaco e la cui estremità libera fornisce il sito di inserzione delle corde tendinee, ovvero fibre di tessuto connettivo che originano dai muscoli papillari. Essi sono estroflessioni muscolari coniformi che si dipartono dalla superficie interna del ventricolo destro e la cui funzione principale consiste nell'impedire il prolasso dei lembi delle valvole atrio-ventricolari durante la sistole ventricolare, impedendo quindi che il sangue refluisca all'interno degli atri in questa fase del ciclo cardiaco.

La valvola bicuspidale (o mitrale) assume questa nomenclatura poiché è costituita da due lembi che uniscono l'anello valvolare alle pareti cardiache e si trova tra l'atrio e il ventricolo sinistro. Nella seconda tipologia di valvole sono presenti quelle semilunari, che sono localizzate tra i ventricoli e le arterie e impediscono al sangue di refluire durante la fase di contrazione e rilassamento delle camere cardiache. Rientrano in questa classificazione la valvola semilunare polmonare, situata tra il ventricolo destro e il tronco polmonare, e la valvola semilunare aortica, che si trova tra il ventricolo sinistro e l'aorta. Tali valvole sono caratterizzate da una struttura comunemente denominata "a nido di rondine", infatti non sono dotate di corde tendinee ma la loro struttura è costituita da tre lembi, denominati cuspidi, che presentano struttura e posizione sfalsate, garantendo la chiusura ottimale della valvola e impedendo che il sangue refluisca nel ventricolo al momento della diastole.

L'apertura e chiusura delle valvole cardiache è legata alle variazioni pressorie intracardiache, infatti, non esiste un controllo nervoso o muscolare riguardante le attività valvolari, le quali avvengono passivamente.

Il ruolo fondamentale delle valvole cardiache, quindi, è quello di mantenere un flusso sanguigno unidirezionale che sia in grado di raggiungere i polmoni per la re-ossigenazione e poi tutto il circolo sistemico mediante i due sistemi circolatori.

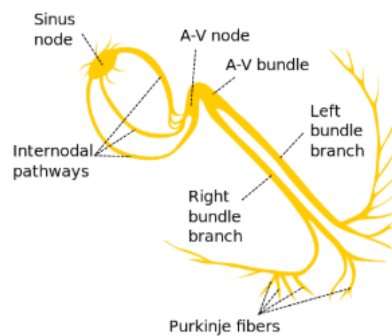
Per quanto riguarda il cuore, riceve i nutrienti direttamente dalla circolazione coronarica, che fornisce il sangue alla muscolatura cardiaca. Questa circolazione comprende una fitta rete di vasi, i cui principali sono costituiti dall'arteria coronaria destra e dall'arteria coronaria sinistra. Questi vasi originano alla base dell'aorta ascendente, internamente ai seni aortici e hanno il compito di garantire un flusso continuo, necessario per soddisfare le richieste metaboliche del muscolo cardiaco. L'arteria coronaria destra si dirama in tale direzione, decorrendo nel solco coronarico e garantisce un apporto sanguigno ottimale ad atrio destro, ventricolo destro, alla parte inferiore del ventricolo sinistro e alla parte posteriore del setto interventricolare.

L'arteria coronaria sinistra, invece, si occupa della distribuzione del sangue al ventricolo sinistro, ad una piccola parte del ventricolo destro, all'atrio sinistro e alla parte anteriore del setto interventricolare.

Il sangue refluo dal cuore viene trasportato poi in atrio destro attraverso le vene cardiache.

## 2.2 Elettrofisiologia

Il muscolo cardiaco è di tipo striato, organizzato in sarcomeri e contenente un nucleo centrale, i mitocondri e la mioglobina. Le fibre muscolari cardiache sono caratterizzate da una ramificazione e una connessione mediante dischi intercalari che garantiscono una contrazione ondulatoria sincronizzata e controllata dalle cellule pacemaker.



*Fig. 2.4 Sistema di conduzione cardiaco*

Il sistema di conduzione (Fig. 2.4) è accolto internamente alle pareti cardiache, che rappresentano sia la sede in cui insorgono gli stimoli, sia la via di conduzione degli stessi.

Affinché la contrazione del cuore avvenga in modo ritmico e coordinato, i cardiomiociti dispongono di alcuni punti di sinapsi elettriche, che prendono il nome di dischi intercalari e, da un lato costituiscono siti di aggancio meccanico, mentre dall'altro garantiscono la continuità elettrica alle cellule muscolari cardiache, in modo tale da costituire il sincizio funzionale.

La caratteristica principale del tessuto muscolare cardiaco è rappresentata dal fatto che non avviene la stimolazione nervosa affinché si presenti il movimento, infatti, i potenziali di azione sorgono spontaneamente e in modo ritmico mediante le cellule cardiache modificate, anche denominate cellule pacemaker. Esse sono localizzate a livello del nodo seno-atriale e del nodo atrio-ventricolare e non svolgono l'attività contrattile ma avviano e distribuiscono gli impulsi elettrici. Tale caratteristica rende il cuore dei vertebrati miogeno, ovvero, capace di generare l'attività contrattile mediante le cellule muscolari stesse.

Le cellule del tessuto di conduzione cardiaco sono organizzate in due nodi: il senoatriale (SA) e l'atrioventricolare (AV), costituiti da un tessuto muscolare denominato miocardio specifico. Il nodo senoatriale è collocato a livello dell'atrio destro, vicino all'imboccatura della vena cava superiore e occupa l'intero spessore della parete, dall'epicardio fino all'endocardio. Le cellule del nodo senoatriale hanno la peculiarità di poter generare potenziali d'azione in modo autoritmico e con una frequenza più elevata rispetto alle altre fibre muscolari cardiache. Sono cellule pacemaker specializzate, in cui il potenziale di membrana non presenta la fase di riposo ma oscilla in modo continuo e periodico tra il valore sottosoglia e il valore soglia. Mediante queste caratteristiche è possibile generare un nuovo potenziale d'azione ad ogni ciclo cardiaco. Dalle cellule pacemaker del nodo senoatriale gli impulsi vengono trasmessi attraverso fasci internodali e raggiungono il nodo atrioventricolare, il quale è situato posteriormente e a destra rispetto al setto interatriale.

Il segnale elettrico viene poi trasmesso al resto del muscolo cardiaco attraverso il sistema di conduzione, costituito dal fascio di His, che si dirama in due branche, una per ogni ventricolo. Esse poi terminano nelle fibre del Purkinje, collegate direttamente alle cellule miocardiche e le quali rappresentano la parte terminale del sistema di conduzione, garantendo la contrazione sincronizzata del cuore.

Le cellule cardiache presentano un potenziale di membrana a riposo e, all'inizio di un potenziale d'azione, subiscono una rapida depolarizzazione seguita dalla fase di plateau, in seguito alla quale ci sarà una nuova ripolarizzazione. Tali potenziali d'azione vengono generati dai movimenti degli ioni attraverso i canali ionici presenti nelle membrane cellulari e possono essere registrati mediante l'elettrocardiogramma (ECG), che consiste in una tipologia di indagine non invasiva e fondamentale per lo studio di alcune patologie cardiache, quali aritmie, ischemia e infarto.

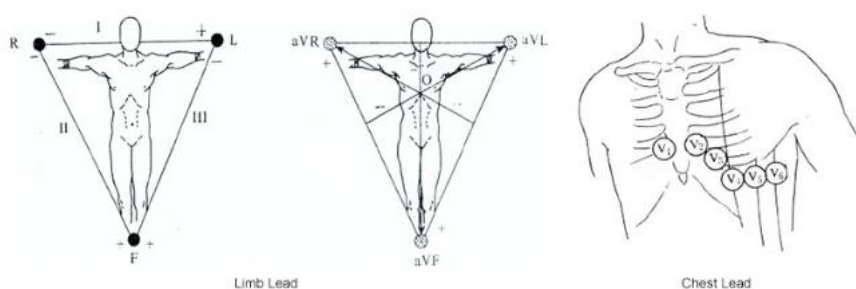
Nel momento in cui i potenziali di azione avvengono in modo simultaneo nei singoli cardiomiociti, le correnti vengono propagate attraverso i fluidi del corpo attorno al cuore. Tali correnti possono essere rilevate mediante l'applicazione di elettrodi sulla cute del paziente, a livello del torace, dei polsi e delle caviglie. (Fig. 2.5)

Gli elettrodi andranno a rilevare 12 derivazioni, evidenziando l'attività contrattile del cuore in punti differenti del corpo. Per ottenere la registrazione dell'attività cardiaca vengono posizionati sia elettrodi di riferimento, caratterizzati da un polo negativo, sia elettrodi di registrazione, i quali costituiscono il polo positivo.

La derivazione standard degli atri (DI, DII, DIII) va a costituire un triangolo tra gli elettrodi che vengono posizionati sui polsi e sulla gamba sinistra andando a registrare le differenze di potenziale che provengono da queste aree.

In seguito, emergono poi tre derivazioni aumentate (AVR, AVL e AVF), le quali dividono a metà gli angoli formati dal posizionamento degli elettrodi per la rilevazione della derivazione standard, e consentono di registrare l'attività cardiaca proveniente dal braccio destro, dal braccio sinistro e dalla gamba sinistra.

Vengono poi acquisite le registrazioni precordiali, le quali consistono in sei elettrodi che vengono posizionati a livello toracico.



*Fig. 2.5 Posizionamento elettrodi per rilevazione delle derivazioni*

In un elettrocardiogramma emerge una prima deflessione, ovvero l'onda P, che rappresenta la corrente che fluisce durante la depolarizzazione atriale. In seguito, si presenta la seconda deflessione, ovvero il complesso QRS (Fig. 2.6), che si verifica dopo circa 0,15 secondi e rappresenta la depolarizzazione a livello dei ventricoli. In questo caso, la forma dell'onda può apparire molto complessa, infatti la parete ventricolare risulta molto più spessa della parete atriale e l'onda di depolarizzazione assume vie differenti in ogni momento. Per tale motivazione, i picchi Q e S potrebbero non emergere all'interno del tracciato ECG, nonostante tutto, il complesso assume comunque la definizione di tratto QRS.

Infine, si visualizza la deflessione finale, ovvero l'onda T, che consiste nella ripolarizzazione ventricolare.

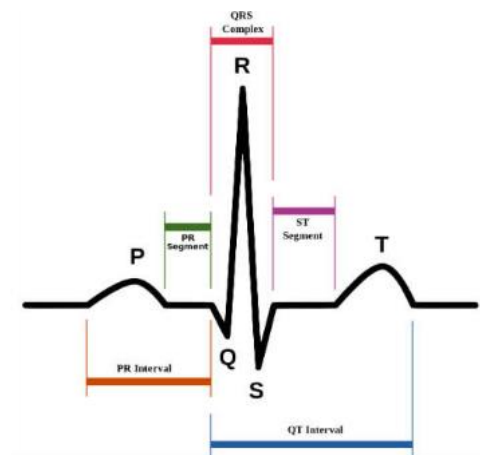
Solitamente non è possibile visualizzare all'ECG la ripolarizzazione atriale, poiché tende a coincidere con il complesso QRS.

Nonostante tutto, occorre specificare che le forme e le dimensioni dell'onda P, del complesso QRS e dell'onda T possono variare anche in base al posizionamento degli elettrodi, infatti, non trattandosi di una metodica che va ad analizzare i cambiamenti di potenziale di membrana delle



singole cellule, può risultare soggetta ad alcuni cambiamenti del tracciato anche in base al posizionamento degli elettrodi che rilevano il segnale.

Molte condizioni patologiche del miocardio hanno come conseguenza un'alterazione nella normale propagazione dell'impulso elettrico e, quindi, si ha un cambiamento nella forma e nella tempistica di sviluppo delle onde presenti all'ECG. Con questa indagine, però, si può eseguire esclusivamente lo studio dell'attività elettrica cardiaca e, se è presente una patologia che comporta un'alterazione meccanica del cuore che non agisce sull'attività elettrica, tale condizione patologica non evidenzia alterazioni al tracciato di ECG.



*Fig. 2.6 Complesso QRS rilevato da ECG*

## 2.3 Fisiologia

Il ciclo cardiaco (Fig. 2.7) rappresenta la sequenza completa di eventi elettrici e meccanici che si susseguono ad ogni battito, dalla fine di una contrazione ventricolare all'inizio di quella successiva. Si tratta di un processo dinamico, continuo e perfettamente coordinato, che garantisce l'alternanza tra fasi di contrazione e di rilassamento e che permette di mantenere la circolazione sanguigna in modo efficiente.

Il ciclo ha inizio con la diastole ventricolare, ovvero il momento in cui i ventricoli si trovano in fase di rilassamento e, durante la quale, le valvole atrioventricolari sono aperte e il sangue fluisce passivamente dagli atri ai ventricoli, grazie al gradiente pressorio tra le due cavità.

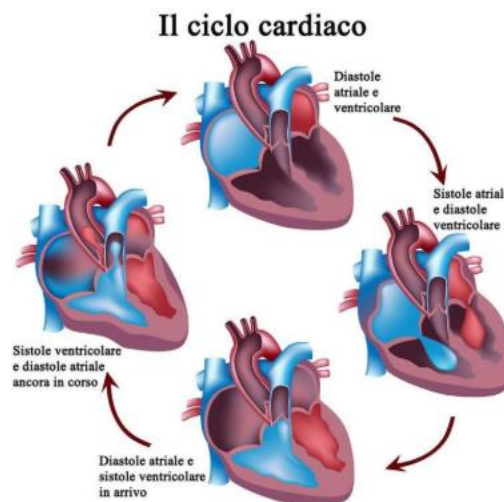
La fase successiva è rappresentata dalla sistole ventricolare, che si articola in due momenti distinti. Inizialmente, durante la contrazione isovolumetrica le valvole atrioventricolari e semilunari sono chiuse, pertanto il volume ventricolare rimane costante, ma la pressione intraventricolare cresce rapidamente. Di seguito, nel momento in cui la pressione

intraventricolare supera quella presente nell'aorta, la valvola semilunare si apre e inizia la fase di eiezione.

Terminata l'eiezione, i ventricoli entrano nella fase di rilasciamento isovolumetrico, durante il quale la pressione intraventricolare decresce rapidamente, ma le valvole cardiache sono chiuse e, solo quando la pressione ventricolare scende al di sotto di quella atriale, le valvole atrioventricolari si aprono e il ciclo ricomincia con un nuovo riempimento.

Nel ciclo cardiaco riveste un ruolo fondamentale la correlazione tra gli eventi elettrici e quelli meccanici: infatti, l'attività elettrica precede sempre le fasi meccaniche. Per cui, l'onda P corrisponde alla depolarizzazione atriale e anticipa la contrazione atriale, il complesso QRS rappresenta la depolarizzazione ventricolare e precede la contrazione ventricolare, infine, l'onda T corrisponde alla ripolarizzazione ventricolare, che coincide con il rilassamento del miocardio.

Il volume di sangue che viene pompato dai ventricoli in funzione del tempo, prende il nome di gittata cardiaca e viene espressa in litri al minuto. Essa viene calcolata moltiplicando la frequenza cardiaca, ovvero il numero di battiti al minuto, per la gittata sistolica, che rappresenta il volume di sangue che viene espulso da ogni ventricolo ad ogni battito cardiaco. Per tale motivazione, la formula utilizzata per il calcolo della gittata cardiaca è rappresentata da:  $GC = FC \times GS$ .



*Fig. 2.7 Il ciclo cardiaco*

Per quanto riguarda la frequenza cardiaca, viene solitamente regolata in modo tale da mantenere un range fisiologico dai 60 ai 100 battiti al minuto. Per mantenere questa regolazione ha un ruolo fondamentale il sistema nervoso autonomo (SNA), il quale agisce su contrattilità,

ritmo e fattori ormonali. Il sistema nervoso autonomo viene suddiviso in due ripartizioni, le quali provocano un effetto distinto sulla frequenza cardiaca. Per quanto riguarda il cuore, riceve buona parte della sua innervazione attraverso le fibre simpatiche e parasimpatiche che si diramano dal nervo vago. Le fibre simpatiche post gangliari innervano tutto il cuore e rilasciano noradrenalina, mentre le fibre parasimpatiche terminano nelle cellule degli atri e rilasciano principalmente acetilcolina.

Nello specifico, il sistema simpatico comporta un aumento della frequenza cardiaca e della forza di contrazione del cuore e, nel momento in cui viene attivato, rilascia la noradrenalina come neurotrasmettitore, con la quale si ha un aumento della frequenza cardiaca, della pressione e del flusso ematico. Si tratta di un ormone che viene anche rilasciato dalle ghiandole surrenaliche in condizioni di stress fisico o psicologico. Questa tipologia di risposta prende il nome di “fight or flight” (attacco o fuga) e ha la funzione di preparare il corpo ad affrontare le situazioni che vengono percepite come minacce. Infatti, mediante l’aumento della frequenza cardiaca e respiratoria, aumenta la tensione muscolare ottimizzando l’organismo per la risposta immediata.

Al contrario, l’attivazione del sistema parasimpatico prevede il rilascio di acetilcolina come neurotrasmettitore, il quale comporta una riduzione della frequenza cardiaca, e i processi citati precedentemente vengono inattivati oppure compaiono dei sintomi inversi. Il nervo vago rilascia l’acetilcolina, mediante la quale si ha una riduzione di attività del nodo seno atriale. Si tratta in questo caso della cosiddetta situazione di “rest or digest” (riposa o digerisci). Tali condizioni si presentano nel momento in cui predomina la situazione di calma, favorendo il rilassamento e il recupero delle energie corporee. La condizione fisiologica viene quindi mantenuta grazie alla continua interazione tra queste due componenti del sistema nervoso autonomo.

Nel nostro organismo sono presenti molti ormoni che hanno un ruolo fondamentale nella regolazione della frequenza cardiaca, soprattutto quando si presentano condizioni di stress. Tra questi ormoni sono presenti quelli tiroidei, a base di tirosina e prodotti dalla tiroide, ovvero una ghiandola endocrina presente nell’organismo umano. Tra gli ormoni tiroidei ricordiamo soprattutto la tiroxina (T4), che contiene 4 atomi di iodio e la triiodotironina (T3) che contiene 3 atomi di iodio. La produzione di questi ormoni viene regolata dall’ormone tireostimolante (TSH), rilasciato dall’ipofisi, situata alla base dell’encefalo, la quale riveste il ruolo di regolazione dell’attività delle ghiandole endocrine che mantengono una condizione di equilibrio tra le principali funzioni vitali dell’organismo.

Riveste un ruolo importante anche l'ormone TRH che, agendo sull'ipofisi, stimola il rilascio di ormone TSH. Si tratta in questo caso di un sistema di feedback negativo, mediante il quale, nel momento in cui viene rilevato un aumento dei livelli di ormoni T3 e T4 nel flusso ematico, si ottiene l'inibizione della produzione di TSH e di TRH e, al contrario, ne viene stimolata la produzione nel momento in cui vengono rilevate basse concentrazioni di T3 e T4 nel sangue. Tale meccanismo di regolazione consente di mantenere l'omeostasi, ovvero la condizione di equilibrio dell'organismo.

Gli ormoni appena citati sono fondamentali nel metabolismo e rivestono un ruolo di rilievo anche a livello dell'apparato cardiovascolare, nel quale, l'azione degli ormoni tiroidei, riguarda prevalentemente la frequenza cardiaca, andando ad agire sui meccanismi di vasodilatazione e vasocostrizione dei vasi sanguigni regolando la pressione arteriosa. Inoltre, regolando l'apporto di ossigeno, tali ormoni fungono da meccanismo di regolazione anche sull'attività contrattile del muscolo miocardico, regolandone la frequenza e l'intensità di contrazione.

Un altro ormone che ha un ruolo rilevante nell'attività cardiaca è l'aldosterone, il quale viene prodotto dalla corteccia surrenalica e ha la funzione di stimolare il riassorbimento di sodio nei tubuli distali e nel dotto collaterale renale. In seguito a tale riassorbimento e considerando che l'acqua tende a seguire osmoticamente il sodio, si avrà come conseguenza un aumento del volume ematico circolante, causando quindi l'incremento della gittata cardiaca e, di conseguenza, della pressione arteriosa. Per tali motivazioni, l'eccessiva produzione di aldosterone comporta ipertensione arteriosa e danno vascolare, le quali rivestono condizioni sfavorevoli all'apparato circolatorio.

Anche la vasopressina, prodotta dall'ipotalamo, agisce in una modalità simile provocando un aumento della ritenzione idrica renale, che causa un aumento della pressione sanguigna e del volume ematico.

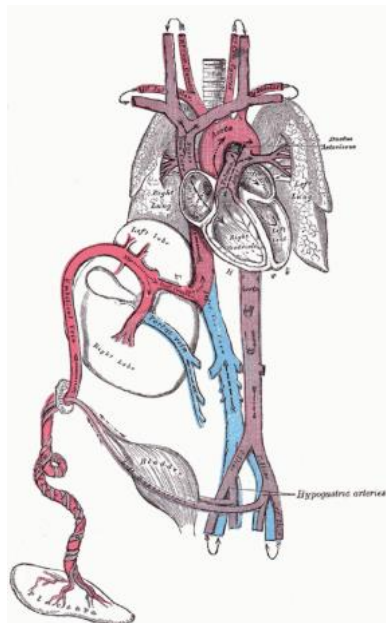
Infine, un altro ormone la cui attività influisce sull'apparato cardiocircolatorio, è rappresentato dall'insulina, la quale viene prodotta dal pancreas e ha la funzione di regolazione di glucosio e lipidi, componenti che hanno un ruolo fondamentale a livello dell'attività contrattile del cuore.

### Capitolo 3: Anomalie congenite cardiache

Le anomalie congenite cardiache sono patologie che si presentano circa nell'1% dei nati vivi e consistono in malformazioni del cuore dovute ad uno sviluppo anomalo durante la vite embrionale o fetale. Esse possono comportare problematiche riguardanti il flusso ematico verso il resto del corpo e altri problemi di varia natura, soprattutto dopo la nascita del bambino.

Le anomalie congenite possono riguardare varie strutture cardiache, come ad esempio: i setti, le valvole, le pareti cardiache o le grandi arterie. Le patologie più comuni che possono essere diagnosticate nella prima infanzia sono: i difetti del setto interventricolare (DIV), i difetti del setto interatriale (DIA) e la tetralogia di Fallot.

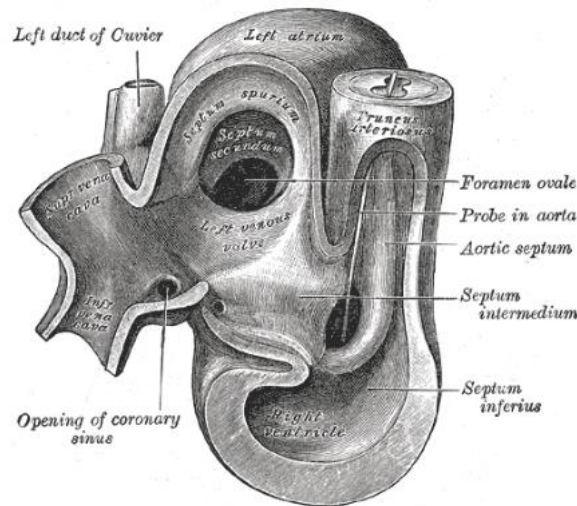
#### 3.1 Circolazione fetale e perinatale



*Fig. 3.1 Circolazione fetale*

La circolazione fetale (Fig. 3.1) prevede la presenza di due strutture che, nel bambino sano, tendono a chiudersi dopo la nascita. La prima struttura è il dotto arterioso pervio, che costituisce uno shunt destro-sinistro che permette la comunicazione tra l'arteria polmonare e l'aorta, mentre la seconda struttura è il forame ovale, ovvero un'apertura che mette in comunicazione l'atrio destro e sinistro del cuore.

La presenza del dotto arterioso pervio è garantita da due fattori, in primo luogo, dalle alte resistenze delle arteriole polmonari, in secondo luogo, dalle basse resistenze del circolo sistemico.



*Fig. 3.2 Forame ovale di Botallo*

Per quanto riguarda il forame ovale (Fig. 3.2), invece, viene mantenuto aperto grazie alle differenze pressorie che si manifestano negli atri: infatti, nel feto si ha una pressione atriale sinistra che è relativamente bassa, poiché il ritorno ematico a livello polmonare è piuttosto scarso. Allo stesso tempo, la pressione in atrio destro è alta a causa del ritorno ematico proveniente dalla placenta, per mezzo della quale si ottiene l'ossigenazione del sangue durante la vita intra-uterina. Proprio per questo, la maggior parte del sangue, elude la circolazione polmonare mediante le strutture del forame ovale e del dotto arterioso che, in condizioni normali e fisiologiche, si chiudono poco dopo la nascita.

In seguito ai primi atti respiratori, la circolazione sistemica del bambino subisce profonde modifiche, che vengono causate da un aumento del flusso sanguigno polmonare con conseguente chiusura funzionale del forame ovale: infatti, le resistenze delle arteriole polmonari cadono a causa della vasodilatazione che avviene come conseguenza dell'espansione dei polmoni, dell'aumento della  $PaO_2$  e della riduzione della  $PaCO_2$ . In questa condizione le forze elastiche delle coste e della parete toracica diminuiscono, comportando un ulteriore calo della pressione interstiziale polmonare.

Tutti questi fattori contribuiscono ad un aumento ulteriore del flusso ematico nei capillari polmonari e un aumento del ritorno venoso polmonare, che causa un innalzamento della pressione a livello dell'atrio sinistro. Di conseguenza, la riduzione della pressione differenziale

tra atrio destro e sinistro causa la chiusura funzionale del forame ovale mediante l'accostamento del septum primum e del septum secundum, i quali costituiscono due componenti del setto interatriale. Tali strutture, solitamente, si fondono e si ha la completa chiusura del forame. Nonostante tutto, in alcuni casi, il forame rimane pervio per via della chiusura incompleta delle componenti, comportando uno shunt minimo residuo.

Dopo la nascita si assiste all'inversione della circolazione fetale, la quale viene denominata "circolazione di transizione" e persiste nelle 24-72 ore di vita del neonato. In questa prima fase della vita del neonato è ancora persistente la struttura del dotto arterioso pervio, il quale comporta uno shunt sinistro-destro causato dai vari cambiamenti pressori tra le camere cardiache e i grossi vasi. Una volta che il circolo sanguigno è andato incontro ad assestamento, il neonato sviluppa la circolazione tipica dell'adulto e il dotto arterioso pervio andrà incontro ad una compressione e chiusura.

Nei primi giorni di vita del neonato, si può presentare una condizione di distress neonatale, che ha come conseguenza il ritorno ad una circolazione di tipo fetale. Infatti, condizioni quali l'asfissia, l'ipossia e l'ipercapnia, vanno a causare la vasocostrizione delle arteriole polmonari, con conseguente vasodilatazione del dotto arterioso. Questa condizione porta alla realizzazione di uno shunt destro-sinistro, causato dalla riapertura del dotto arterioso pervio e del forame ovale (che non sempre si verifica). Con la presenza di tali condizioni mediche, il neonato presenterà una grave ipossiemia e l'obiettivo del trattamento di queste condizioni patologiche consiste nell'inversione delle condizioni che hanno causato la vasocostrizione polmonare.

### **3.2 Fisiopatologia delle anomalie cardiache congenite**

Per quanto riguarda le conseguenze fisiologiche delle anomalie cardiache congenite, esse variano notevolmente: infatti, è possibile che tra le sintomatologie siano presenti condizioni più lievi, ad esempio un soffio cardiaco, oppure sintomi più gravi quali discrepanza dei polsi, insufficienza cardiaca o collasso circolatorio.

Tra le anomalie congenite troviamo le cardiopatie cianogene, che prevedono la presenza di una quantità variabile di sangue che viene deviata al cuore sinistro mediante uno shunt destro-sinistro, riducendo così la saturazione arteriosa sistemica di ossigeno. Si può parlare di cianosi nel caso in cui si ha una concentrazione di emoglobina deossigenata che risulta maggiore di 5 g/dL. Se tale condizione risulta persistente, si possono avere delle complicanze di natura differente e, tra queste, emerge la policitemia, ovvero una condizione patologica tipica neonatale che comporta un aumento anomalo della massa eritrocitaria causando iperviscosità

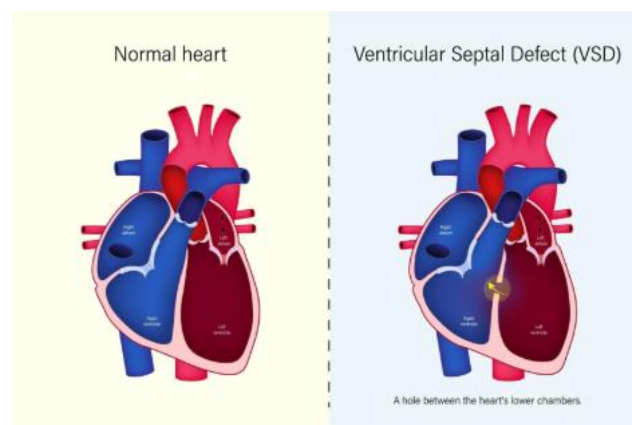
e aumento di densità del sangue all'interno dei vasi, portando il neonato alla possibilità di sviluppare eventi tromboembolici. La sintomatologia di tale disturbo è aspecifica, e si può manifestare attraverso colorito rubizzo, difficoltà nell'alimentazione, letargia, difficoltà respiratoria e convulsioni.

Altre complicanze dovute ad una cianosi persistente comprendono sintomatologia di natura differente, tra cui emerge l'ippocratismo digitale, ovvero un'alterazione nella forma delle dita alle estremità distali, che appaiono ingrossate e con le unghie incurvate, tromboembolismo, disturbi emorragici, ascesso cerebrale e iperuricemia.

Tra le condizioni che si possono verificare nel neonato sono anche presenti le crisi ipercianotiche, presenti soprattutto nei neonati con Tetralogia di Fallot non riparata.

Inoltre, a seconda della malformazione, il flusso ematico polmonare può essere ridotto, normale o aumentato, e spesso sfocia in insufficienza cardiaca.

### 3.3 Difetto del setto interventricolare (DIV)



*Fig. 3.3 Difetto del setto interventricolare*

La presenza di un difetto del setto interventricolare (Fig. 3.3), o comunicazione interventricolare, prevede un'apertura a livello del setto con conseguente comunicazione tra i due ventricoli.

Il difetto interventricolare è la seconda anomalia congenita più diffusa, di seguito alla valvola aortica bicuspidale, andando a costituire il 20% di tutti i difetti. Tale patologia può emergere da sola oppure in concomitanza con altre malformazioni congenite, ne sono un esempio la Tetralogia di Fallot, i difetti settali atrioventricolari completi e la trasposizione dei grandi vasi.



Se è presente un ampio difetto del setto interventricolare si ha come conseguenza la formazione di uno shunt sinistro-destro, che può causare dispnea con l'alimentazione e scarso accrescimento durante l'infanzia.

Una delle possibili modalità per eseguire una diagnosi di tale condizione patologica è mediante l'auscultazione del torace, con la quale emerge la presenza di un forte e aspro soffio olosistolico a livello del margine sternale inferiore sinistro, già auscultabile nel neonato. Nonostante tutto, la conferma della diagnosi di patologia avviene mediante la metodica di ecocardiografia, da eseguire in follow up poiché tale difetto può chiudersi spontaneamente durante la prima infanzia oppure potrebbe richiedere un intervento chirurgico per la riparazione.

Nella condizione patologica data dal difetto del setto interventricolare, si possono verificare sintomatologie differenti, tra le quali emergono l'aumento del flusso polmonare e dei volumi atriale e ventricolare e una variabilità riguardo alla pressione e alla saturazione di ossigeno, anche in relazione alla dimensione del difetto interventricolare. Inoltre, il bambino che presenta questa condizione patologica può sviluppare ricorrenti infezioni respiratorie e insufficienza cardiaca.

### **3.3.1 Classificazione**

La maggior parte dei difetti del setto interventricolare viene classificata in base alla sede, e può essere suddivisa in varie tipologie. In primo luogo, emerge il difetto di tipo peri-membranoso, anche denominato cono-ventricolare, il quale consiste in un difetto del setto membranoso (situato adiacente alla valvola tricuspidale) e che può estendersi anche in una quantità variabile di tessuto muscolare attorno alla valvola. Solitamente tale difetto è situato in posizione immediatamente sottostante la valvola aortica.

È possibile, poi, riscontrare il difetto muscolare trabecolare, il quale consiste in una tipologia di difetto del setto interventricolare che va a costituire dal 5 al 20% di tali difetti, i quali, in questo caso, risultano completamente circondati da tessuto muscolare e possono presentarsi in qualsiasi parte del setto.

Inoltre, vi è il difetto di tipo outlet sotto-polmonare, il quale consiste in una tipologia di difetti situati nel setto interventricolare e immediatamente sottostanti la valvola polmonare. Tali difetti sono indicati come sopra-cristali, cono-settali o sotto-arteriosi doppiamente connessi, e spesso sono associati a prolasso del lembo aortico nel difetto, provocando quindi insufficienza cardiaca.

In seguito, è possibile riscontrare i difetti di tipo inlet, i quali prevedono la formazione di anomalie del condotto di entrata e sono superiormente delimitate dall'anulus tricuspidalico. Solitamente sono situati posteriormente al setto membranoso e riguardano il setto atrioventricolare.

Tra i difetti del setto interventricolare rientrano anche i difetti di mal allineamento, i quali sono caratterizzati dallo spostamento del setto conale o dell'outlet ventricolare. Nei casi in cui il setto conale risulti mal allineato in posizione anteriore, si trova a sporgere nel tratto di efflusso del ventricolo destro, comportando ostruzione dello stesso, tale anomalia si verifica nella tetralogia di Fallot.

Si possono verificare anche casi in cui il setto risulti mal allineato posteriormente, provocando quindi un'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolare sinistro.

Tali difetti del setto interventricolare si possono sviluppare nella stessa posizione dei difetti del setto perimembranoso, ciò che li contraddistingue consiste proprio nella fisiopatologia differente, poiché essa risulta correlata all'ostruzione del tratto di efflusso.

### **3.3.2 Fisiopatologia e sintomatologia**

L'entità dello shunt presente a livello del setto interventricolare dipende da vari fattori, tra i quali ritroviamo in primo luogo la dimensione del difetto e in secondo luogo la resistenza a valle, dovuta sia dalla presenza di ostruzione del tratto di efflusso polmonare sia dalla resistenza vascolare polmonare.

I difetti del setto interventricolare possono risultare non restrittivi, in questo caso la pressione ventricolare destra e sinistra si uniforma andando a costituire uno shunt sinistro-destro di grandi dimensioni. Se è presente stenosi polmonare in aggiunta a questa condizione, si ha grave ipertensione, causata dalla pressione sistemica del ventricolo sinistro che viene direttamente trasmessa al ventricolo destro e all'arteria polmonare. In questo caso, in un primo momento vi è uno shunt di grandi dimensioni con sovraccarico di entrambi i ventricoli cardiaci, poi lo shunt comporta un'elevata resistenza vascolare dell'arteria polmonare con conseguente aumento della pressione e ipertrofia ventricolare destra. Infine, si assiste all'inversione di direzione dello shunt a causa dell'aumento della resistenza vascolare polmonare, portando alla sindrome di Eisenmenger, che consiste in una forma avanzata di ipertensione arteriosa, principale complicanza dei larghi shunt sinistra-destra.

Si esegue la diagnosi mediante le tecniche di imaging avanzate e il trattamento prevede sia la profilassi per endocardite sia, nei casi più gravi, un trapianto cuore-polmone.

Un'altra classificazione dei difetti del setto interventricolare consiste nei difetti restrittivi, che generalmente risultano di minore entità e comportano un flusso di sangue limitato con trasmissione di alta pressione al ventricolo destro. Tali difetti si concludono generalmente in un piccolo shunt sinistro-destro, con una pressione arteriosa normale o minimamente elevata e non prevedono l'insorgenza di condizioni quali insufficienza cardiaca o ipertensione polmonare.

Generalmente, i pazienti affetti da tale condizione patologica presentano una normale pressione polmonare, che può risultare solo lievemente o moderatamente elevata, per cui le manifestazioni cliniche possono risultare minime e l'iper-circolazione polmonare può provocare la comparsa di una lieve insufficienza cardiaca.

I sintomi dipendono da vari fattori, tra i quali ritroviamo la dimensione del difetto e l'ampiezza dello shunt sinistro-destro: infatti, bambini che presentano un difetto del setto interventricolare piccolo sono generalmente asintomatici e si sviluppano normalmente, a differenza di bambini con un difetto di maggiori dimensioni, i quali possono sviluppare anche i sintomi di insufficienza cardiaca, come distress respiratorio, scarso aumento di peso o stanchezza dopo il pasto. Il bambino con un difetto di maggiori dimensioni tende, inoltre, a sviluppare più facilmente infezioni alle basse vie respiratorie e, se il paziente non viene trattato, negli anni può arrivare a manifestare sintomi della sindrome di Eisenmenger. Generalmente questi sintomi tendono a comparire intorno alla 4-6 settimana di vita, quando cade la resistenza vascolare polmonare.

Per quanto riguarda la diagnosi mediante reperti auscultatori, essi possono variare notevolmente a seconda delle dimensioni del difetto: i difetti di piccole dimensioni generalmente producono un soffio che va dal grado 1 a 2/6, e consiste in un soffio acuto, sistolico breve (i piccoli difetti che causano il soffio tendono a chiudersi durante la tarda sistole), ma si possono anche presentare difetti che causano un soffio olosistolico di grado 3-4/6 al margine inferiore sternale sinistro, che è auscultabile già nei primi giorni di vita del neonato.

### **3.3.3 Diagnosi e trattamento**

Per diagnosticare la presenza di un difetto del setto interventricolare viene consigliata l'esecuzione di un esame obiettivo, seguito da una RX torace, un ECG ed un'ecocardiografia. Se risulta essere presente un ampio difetto, la RX del torace mostrerà una cardiomegalia con accentuazione della trama vascolare polmonare e l'ecocardiografia mostrerà ipertrofia del

ventricolo destro oppure ipertrofia ventricolare combinata e, solo occasionalmente, può emergere la condizione di dilatazione atriale sinistra.

L'ecocardiografia e la RX del torace risulteranno invece normali qualora il difetto del setto interventricolare dovesse risultare di entità lieve.

Nella diagnosi viene anche inclusa la metodica di ecocardiografia bidimensionale con studio del flusso ecocolordoppler, che stabilisce la diagnosi e permette di ottenere informazioni anatomiche ed emodinamiche importanti, localizzazione e dimensione del difetto e i valori pressori del ventricolo destro.

Per eseguire la diagnosi di tale condizione patologica non ha un ruolo rilevante il cateterismo cardiaco, sebbene possa essere utilizzato per la valutazione del grado di ipertensione, ipercircolazione e resistenza vascolare polmonare ma, nonostante tutto, oggi viene ampiamente utilizzata l'ecocardiografia colordoppler nella diagnosi poiché risulta una metodica valida e meno invasiva.

Per quanto riguarda il trattamento del difetto del setto interventricolare, nei casi in cui esso risulti di piccole dimensioni (inferiore ai 5 mm) e riguardi la componente muscolare settale, tende a chiudersi spontaneamente nei primi anni di vita e, nei casi in cui rimanga aperto un piccolo difetto, non è necessaria una terapia medica o chirurgica.

Invece, nei casi in cui il difetto risulti di grandi dimensioni è molto raro che si chiuda in modo spontaneo: in questi casi, per prevenire delle complicanze tardive, i bambini devono avere il difetto chiuso entro i 3-4 anni di età, poiché lo shunt persistente può provocare un sovraccarico del volume ventricolare.

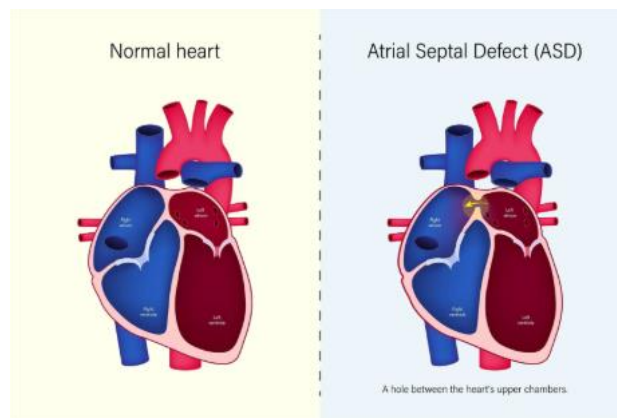
La percentuale di mortalità legata all'intervento è inferiore al 2% e, tra le complicanze chirurgiche è possibile ritrovare un residuo dello shunt ventricolare, oppure il blocco cardiaco completo.

Tra le modalità di chiusura del difetto è presente anche quella transcatetere, che viene raramente considerata preferibile.

Nei casi in cui il paziente presenti sintomi di insufficienza cardiaca, i diuretici, la digossina e gli ACE-inibitori possono risultare utili nel controllo di tali sintomi prima del trattamento chirurgico. Essi permettono anche di temporeggiare nel caso in cui sia presente un neonato con un difetto di dimensioni moderate e che può presentare la probabilità di richiudersi in modo spontaneo.

Nei neonati che non rispondono positivamente al trattamento medico la riparazione chirurgica è consigliata nei primi mesi di vita.

### 3.4 Difetto del setto interatriale (DIA)



*Fig. 3.3 Difetto del setto interatriale*

Il difetto del setto interatriale (Fig. 3.3) consiste in un'apertura dello stesso, che produce uno shunt sinistro-destro e un sovraccarico di volume in atrio e ventricolo destro.

Si tratta di una condizione che non comporta sintomatologia nel paziente bambino, mentre le complicanze a lungo termine dopo i 20 anni comprendono ipertensione polmonare, insufficienza cardiaca, embolia paradossa e aritmie atriali.

Alcune condizioni fisiche che possono presentare adulti e adolescenti con difetto del setto atrioventricolare sono intolleranza all'esercizio, dispnea, spossatezza e aritmie atriali, inoltre è spesso frequente un tenue soffio mesosistolico sul margine sternale superiore sinistro.

Per quanto riguarda la diagnosi, essa viene eseguita mediante ecocardiografia e il trattamento prevede o la riparazione chirurgica oppure la chiusura mediante dispositivo transcateretere.

I difetti del setto atrioventricolare rappresentano circa il 6-10% dei casi di cardiopatie congenite. Lo sviluppo di tale condizione patologica risulta solitamente di origine sporadica, ma può anche essere dovuta da una sindrome genetica, tra le quali ritroviamo ad esempio mutazioni del cromosoma 5 e sindrome di Holt-Oram, la quale comporta difetti strutturali al cuore e agli arti superiori.

La gravità dei difetti si presenta in modalità differente in base alla persona coinvolta, per cui risulta difficile stabilire uno schema preciso della sintomatologia di questa patologia.

Per quanto riguarda le modalità di classificazione del difetto del setto interatriale, essa viene svolta in base alla sede.

In primo luogo, emergono i difetti di tipo ostium secundum, i quali prevedono un difetto nella parete della fossa ovale oppure a metà del setto interatriale.

In secondo luogo, si possono sviluppare i difetti del seno venoso, i quali prevedono la presenza del difetto nella porzione posteriore del setto e adiacente alla vena cava superiore o inferiore, inoltre spesso a tale condizione viene associato un ritorno venoso anomalo delle vene polmonari superiori o inferiori destre, le quali sboccano in atrio destro o in vena cava.

Infine, si può individuare il difetto di tipo ostium primum, che consiste in un difetto presente a livello della faccia anteroinferiore del setto e riguarda, solitamente, il cuscinetto endocardico.

### **3.4.1 Fisiopatologia e sintomatologia**

Il difetto del setto interatriale si presenta con uno shunt sinistra-destra. Alcuni difetti sono costituiti solo dal forame ovale pervio teso, giungendo quindi a chiudersi spontaneamente nei primi anni di vita del bambino, mentre altre tipologie di difetti del setto interatriale sono persistenti ed esitano in shunt, comportando un sovraccarico di volume atriale e ventricolare destro.

Il difetto del setto interatriale viene misurato in millimetri e, la sua dimensione assoluta, non deve essere considerata isolatamente, poiché la considerazione clinica nella valutazione del difetto varia in relazione ad età e dimensioni del paziente.

Per quanto riguarda le conseguenze che possono verificarsi sul paziente, rientrano: aritmie atriali, tachicardia sopraventricolare, flutter o fibrillazione atriale. Inoltre, a causa di queste condizioni, si può verificare anche un'embolia paradossa dovuta da uno shunt transitorio da destra a sinistra e, nel caso in cui tali difetti del setto interatriale non vengono riparati, lo shunt può comportare ipertensione arteriosa polmonare, resistenza vascolare polmonare elevata e ipertrofia del ventricolo destro prima che il paziente raggiunga i 30 o 40 anni.

Infine, un altro esito causato da questa patologia è rappresentato dallo shunt atriale bidirezionale con cianosi, che si presenta generalmente tra la metà e la tarda età adulta e prevede un aumento della pressione arteriosa polmonare e della resistenza vascolare.

Solitamente, i pazienti che presentano un piccolo o moderato difetto del setto atriale risultano asintomatici e, in generale, i sintomi tendono a comparire intorno ai primi anni di vita, in relazione all'entità del difetto del setto interatriale.

Generalmente, gli shunt di maggiori dimensioni comportano un lento aumento di peso nella prima infanzia, intolleranza all'esercizio fisico, dispnea da sforzo e palpitazioni. Inoltre, si può verificare anche la condizione in cui si assiste ad un passaggio di microemboli dalla

circolazione venosa attraverso il difetto del setto interatriale che, associato ad aritmie, può comportare eventi cerebrali o eventi sistemici di tipologia tromboembolica.

Per quanto riguarda la diagnosi, già nel paziente bambino si può verificare la presenza di difetto del setto interatriale mediante l'auscultazione del torace, dalla quale emerge la presenza di un soffio mesosistolico di grado da 2 a 3/6 e uno S2 fisso ampiamente sdoppiato, al bordo superiore sinistro. Inoltre, la presenza di uno shunt di ampie dimensioni può anche produrre un soffio diastolico di bassa intensità ai bordi sternali inferiori, che risulta causato dall'alto flusso a cui è sottoposta la valvola tricuspide.

Un'altra condizione che può emergere dall'esame obiettivo del paziente è costituita da un prominente impulso cardiaco del ventricolo destro, che si manifesta mediante rigonfiamento e sollevamento parasternale.

### **3.4.2 Diagnosi e trattamento**

Per diagnosticare il difetto del setto interatriale viene suggerito, in un primo momento un esame obiettivo cardiaco, seguito poi dall'RX torace, dall'ECG e viene poi confermato mediante l'ecocardiografia bidimensionale con studio colordoppler.

La RX torace mostra una condizione di cardiomegalia con dilatazione di atrio e ventricolo destro con accentuazione della trama vascolare polmonare.

Mediante l'ecocardiografia viene diagnosticato il difetto e si definiscono sede anatomica e dimensioni, valutando il grado di sovraccarico del cuore destro. Eseguita tale valutazione mediante le metodiche diagnostiche, occorre seguire in follow-up il paziente che presenta la condizione patologica, questo perché, la maggior parte dei difetti di piccole dimensioni (inferiori ai 3 mm) e che si collocano in una posizione centrale del setto interatriale, tendono a chiudersi spontaneamente nei primi anni di vita del bambino. Inoltre, anche i difetti che hanno dimensioni comprese tra i 3 mm e gli 8 mm tendono a chiudersi in modo spontaneo entro i primi 3 anni di vita del bambino, in questi casi i difetti rappresentano uno stiramento del forame ovale pervio piuttosto che difetti di tipo ostium secundum.

Invece, per quanto riguarda la tipologia di difetti del setto interatriale di tipo ostium primum e del seno venoso non si chiudono spontaneamente e, nei casi in cui l'anomalia non presenta la condizione per cui si va incontro a chiusura del forame in modo naturale, è richiesto un intervento, il quale può essere svolto attraverso la modalità transcateretere, oppure mediante riparazione chirurgica.

In base alle dimensioni dello shunt risulta differente la modalità di intervento sul difetto del setto interatriale. Infatti, i bambini asintomatici che presentano un piccolo shunt richiedono solo l'osservazione ed occasionalmente l'ecocardiografia (solitamente eseguita ogni 3 o 5 anni circa). Uno dei rischi nel mancato intervento, però, è costituito da embolia sistemica paradossa che consiste in un evento molto raro durante l'infanzia e per questo non si interviene con la chiusura di questa tipologia di difetti emodinamicamente non significativi.

I difetti del setto interatriale che risultano da moderati a larghi hanno come conseguenza anche un sovraccarico di volume ventricolare destro che risulta visibile all'ecocardiografia, per tale motivazione devono essere chiusi e, generalmente, si interviene nella fascia di età compresa tra i 2 e i 6 anni e, nei bambini che presentano malattie polmonari croniche, la riparazione del difetto del setto interatriale viene eseguita anche in fascia di età inferiore.

Per quanto riguarda le modalità di intervento per la chiusura del difetto del setto interatriale, è preferibile quella transcateretere, possibile nell'85-90% dei casi, per eseguire tale procedura sono necessarie opportune caratteristiche anatomiche, quali: un adeguato bordo di tessuto del setto e una buona distanza dalle strutture vitali quali: radice aortica, vene polmonari e anulus tricuspidalico.

La chiusura transcateretere viene eseguita mediante l'utilizzo di assistenza fluoroscopica ed ecografia trans-esofagea mentre il paziente viene sottoposto ad anestesia generale. In seguito, viene posizionato un accesso venoso in vena femorale, mediante il quale viene inserito un catetere che, mediante le vie venose, giunge al cuore a livello degli atri. Da qui, sfruttando la metodica di ecografia transesofagea e l'utilizzo di un palloncino, vengono misurate le dimensioni del difetto e si procede scegliendo la protesi della misura corretta che viene posizionata a livello del difetto e rilasciata in modo tale da chiuderlo.

In seguito a tale procedura, il paziente torna in reparto e resterà per una degenza totale di circa 48-72 ore.

Ci sono rari casi in cui la chiusura del difetto mediante quest'ultimo trattamento non risulta efficace, in questi casi la modalità di riparazione richiede un intervento cardiocirurgico tradizionale a cuore aperto e in circolazione extracorporea. In questo caso il ricovero richiede una settimana, con una notte in terapia intensiva.

Al giorno d'oggi, tramite le nuove tecnologie nel campo della cardiocirurgia, è possibile eseguire la chiusura del difetto del setto interatriale mediante tecniche innovative e mininvasive che non richiedono l'intervento cardiocirurgico con apertura dello sterno e della cassa toracica, con conseguente minor trauma chirurgico, minor rischio di complicanze e ridotta permanenza in terapia intensiva. Tale modalità di approccio mininvasivo è rappresentata da



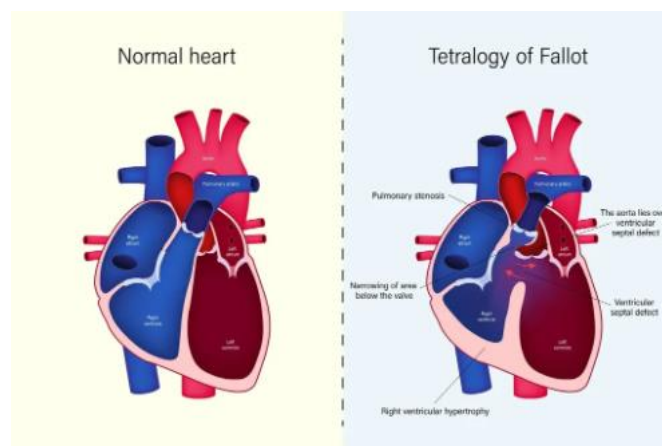
un'incisione di 3 o 4 cm in corrispondenza dell'emitorace destro, a livello del III-IV spazio intercostale e da qui si interviene per la riparazione del difetto.

In generale, in seguito alla riparazione del difetto del setto interatriale, sono previste delle visite di controllo periodiche e il paziente può riprendere un normale stile di vita senza particolari controindicazioni.

### 3.5 Tetralogia di Fallot (TOF)

La tetralogia di Fallot (Fig. 3.4) è caratterizzata da quattro anomalie: un ampio difetto del setto interventricolare, l'ostruzione nel tratto di efflusso del ventricolo destro, la stenosi valvolare polmonare, l'aorta a cavaliere, in cui l'aorta comunica sia con il ventricolo sinistro, sia con il destro poiché è posizionata sopra al difetto del setto interventricolare, e l'ipertrofia ventricolare destra, come conseguenza delle altre malformazioni.

Si tratta di una patologia che rappresenta circa il 7-10% di tutte le malformazioni cardiache congenite e, può presentare altre anomalie ad essa associate, quali: l'arco aortico destroposto (nel 25% dei casi), un'alterata anatomia delle arterie coronarie (nel 5-10% dei casi), una condizione di stenosi dei rami delle arterie polmonari con conseguente presenza di vasi collaterali aorto-polmonari e altre malformazioni cardiache riguardanti sia il setto atrio-ventricolare, ma anche la valvola aortica.



*Fig. 3.4 Paragone tra cuore normale e cuore con Tetralogia di Fallot*

#### 3.5.1 Fisiopatologia e sintomatologia

Il difetto del setto interventricolare che emerge nella tetralogia di Fallot viene spesso descritto come un mal allineamento, questo perché il setto conale appare dislocato anteriormente e

sporge nel tratto di efflusso polmonare, comportando ostruzione e ipoplasia della valvola polmonare e delle arterie polmonari. Il difetto del setto interventricolare è solitamente di grandi dimensioni, per cui le pressioni sistoliche risultano uguali nei due ventricoli e in aorta.

Per quanto riguarda la fisiopatologia nella Tetralogia di Fallot, dipende dal grado di ostruzione del tratto di efflusso ventricolare destro. Qualora risulti presente un'ostruzione di entità lieve, si può avere come conseguenza uno shunt sinistro-destro attraverso il difetto del setto interventricolare, invece, se è presente un'ostruzione severa, si ha uno shunt destro sinistro, il quale comporta bassa saturazione arteriosa sistemica non rispondente ad ossigeno supplementare.

In alcuni bambini che presentano la Tetralogia di Fallot non riparata, fino ai due anni di età esiste la possibilità di sviluppare crisi ipercianotiche, che si manifestano con episodi improvvisi di cianosi profonda e ipossia, che possono anche risultare letali. La crisi può derivare da qualsiasi evento che comporta una lieve diminuzione della saturazione di ossigeno ma, il meccanismo con cui si presentano le crisi ipercianotiche rimane ancora incerto. I fattori che ne causano lo sviluppo sono importanti poiché comportano un aumento dello shunt destro-sinistro giungendo ad una caduta di ossigeno della saturazione arteriosa. Tra i fattori ritroviamo: l'aumento dell'ostruzione nel tratto di efflusso del ventricolo destro, l'aumento delle resistenze vascolari a livello polmonare e il calo della resistenza sistemica. Tutti questi fattori comportano la caduta iniziale della PO<sub>2</sub> arteriosa, condizione che porta ad una stimolazione del centro respiratorio, iperpnea e aumento del tono adrenergico, che conduce alla stimolazione della contrattilità cardiaca aumentando l'ostruzione del tratto di efflusso.

La sintomatologia nei neonati affetti da una grave ostruzione all'efflusso ventricolare destro presenta condizioni differenti, tra le quali emergono anche una grave cianosi e dispnea durante l'alimentazione, condizioni che comportano uno scarso aumento di peso. Invece, se l'ostruzione risulta lieve, il neonato può non presentare la condizione di cianosi nel momento in cui si trova a riposo.

Il bambino con Tetralogia di Fallot non riparata può sviluppare le crisi iper-cianotiche, le quali si manifestano mediante parossismi di iperpnea, ovvero atti respiratori rapidi e profondi, irritabilità e pianto prolungato, aumento della cianosi e riduzione di intensità o scomparsa del soffio cardiaco. Tali crisi si verificano maggiormente nei lattanti e il picco di incidenza è nell'età compresa tra 2 e 4 mesi. Se la crisi ipercianotica risulta di intensità grave, può anche portare a flaccidità, convulsioni e talvolta al decesso.

### 3.5.2 Diagnosi e trattamento

Per eseguire la diagnosi di tale condizione patologica si esegue in prima istanza l'anamnesi e l'esame obiettivo, poi si procede con l'RX torace, l'ECG e l'ecocardiografia bidimensionale con flussimetria e doppler. Solitamente si può sospettare la presenza della patologia mediante l'ecografia morfologica prenatale e, in questo caso, la diagnosi viene confermata attraverso l'ecocardiogramma fetale. Attraverso queste indagini viene pianificato l'intervento da svolgere dopo la nascita del bambino.

All'RX del torace nel paziente che manifesta la Tetralogia di Fallot, emerge un cuore "a scarpa", il cui sviluppo morfologico comporta il tronco dell'arteria polmonare concavo e una diminuzione della trama vascolare polmonare, inoltre, tra le condizioni può anche emergere uno spostamento a destra dell'arco aortico (presente nel 25% dei casi).

All'esame dell'ECG viene solitamente evidenziata un'ipertrofia ventricolare destra e una deviazione assiale destra, con possibile dilatazione dell'atrio destro, causate dalla circolazione differente che si ha nel paziente con tale patologia, portando ad un sovraccarico di questa componente del cuore, il quale potrebbe comportare insufficienza cardiaca.

Solitamente, tra gli esami strumentali non rientra nelle indagini eseguite il cateterismo cardiaco, a meno che non si sospetti la presenza di un'anomalia dell'arteria coronaria, che non può essere chiarita mediante l'ecocardiografia e che potrebbe andare ad influenzare l'approccio chirurgico. Tra le metodiche che possono essere sfruttate per andare a studiare l'anatomia delle arterie coronarie rientrano anche la TC e la RM.

Per quanto riguarda il trattamento della Tetralogia di Fallot, risultano necessari i farmaci per una cura palliativa sulle crisi cianotiche. Tra i farmaci utilizzati è presente la prostaglandina E1 che, iniettata per via endovenosa, ha il compito di riaprire il dotto arterioso aumentando il flusso sanguigno polmonare.

Nel momento in cui si presenta la crisi ipercianotica, è necessario un intervento immediato sul neonato, che prevede il posizionamento del lattante genupettorale, stabilire un ambiente tranquillo, somministrare l'ossigeno ed eventuali liquidi per via endovenosa in modo tale da ottenere un aumento di volume sanguigno. Se il posizionamento e i farmaci non alleviano la crisi e il neonato peggiora rapidamente, possono essere necessari l'intubazione tracheale con paralisi muscolare, l'anestesia generale, l'ossigenazione extracorporea e un intervento chirurgico in regime d'urgenza.

Questa tipologia di trattamento consiste comunque in una cura momentanea, poiché la Tetralogia di Fallot richiede una riparazione completa, ovvero la chiusura con patch del difetto del setto interventricolare, l'allargamento del tratto di deflusso ventricolare destro con

resezione muscolare e valvuloplastica della polmonare e, se necessario, viene eseguito un patch limitato sull'anulus polmonare oppure sull'arteria polmonare principale. Nel caso in cui sia presente una significativa ipoplasia dell'anulus della valvola polmonare, viene applicato un cerotto trans-anulare.

Per quanto riguarda l'intervento chirurgico, viene effettuato all'età di 2-6 mesi, però se sono presenti i sintomi, oppure l'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro è grave, l'intervento può essere eseguito in qualsiasi momento.

Nei casi in cui il neonato presenta un basso peso alla nascita o un'anatomia complessa, le cure palliative a cui viene sottoposto nella prima fase della vita, vengono preferite alla riparazione completa.

Infine, occorre specificare che, nella Tetralogia di Fallot non complicata con riparazione completa, la mortalità peri-operatoria è <5%, mentre i tassi di sopravvivenza nei pazienti non trattati equivale al 55% a 5 anni e al 30% a 10 anni.

### **3.6 Atresia della valvola polmonare**

Per atresia della valvola polmonare si intende il mancato sviluppo di tale parte anatomica e, la principale conseguenza di questa condizione patologica è rappresentata dal fatto che il ventricolo destro non è in grado di pompare il sangue a livello del circolo polmonare affinché avvenga il processo di ossigenazione.

La valvola polmonare è una struttura anatomica che si trova tra il ventricolo destro e il tronco comune dell'arteria polmonare e, mediante tale struttura viene impedito il reflusso di sangue in ventricolo destro al momento della contrazione cardiaca.

Nel momento in cui si ha atresia della valvola polmonare, il passaggio di sangue in direzione del circolo polmonare viene ostacolato, comportando sovraccarico del ventricolo destro che spesso risulta sottosviluppato.

Nel caso in cui la valvola non risulti presente, l'unica fonte di flusso sanguigno ai polmoni è rappresentata dal dotto arterioso di Botallo, ovvero il condotto che, durante la vita fetale, garantisce il passaggio di sangue tra l'arco aortico e l'arteria polmonare che, però, è destinato a chiudersi in modo spontaneo nelle prime ore di vita del neonato e, nel momento in cui si verifica ciò, il bambino è destinato a morte poiché non è in grado di riossigenare il sangue.

I bambini che evidenziano questa tipologia di anomalia presentano sintomi evidenti come la condizione di cianosi severa sin dalla nascita poiché il sangue trasporta una ridotta quantità di ossigeno.

L'atresia della valvola polmonare consiste in un difetto congenito legato ad uno sviluppo anomalo del cuore.

Per eseguire la diagnosi di tale patologia si eseguono in un primo momento una radiografia del torace e l'ECG, poi si può proseguire con ulteriori esami di approfondimento fino ad arrivare al cateterismo cardiaco. Inoltre, per ottenere la diagnosi è possibile anche eseguire l'ecografia prenatale durante la gravidanza, metodica con la quale viene pianificato l'intervento chirurgico. Può verificarsi la condizione in cui, durante la gravidanza, non risulta diagnosticata la malformazione cardiaca, in questo caso si esegue un'ecocardiografia post-natale per diagnosi e pianificazione dell'intervento chirurgico.

Per trattare tale condizione patologica si prosegue in un primo momento con la somministrazione di prostaglandine, le quali mantengono aperto il dotto arterioso di Botallo poi, stabilizzato il neonato, bisogna intervenire in modo che venga assicurata un'adeguata perfusione attraverso il circolo polmonare, per cui viene decompresso il ventricolo destro per via percutanea. Tale modalità di intervento può essere esclusivamente chirurgica oppure ibrida e ha lo scopo di incrementare il flusso sanguigno verso i polmoni portando allo sviluppo del ventricolo destro. L'intervento chirurgico viene solitamente eseguito poco dopo la nascita per allargare la valvola e il passaggio arterioso.

Questa condizione patologica si presenta spesso insieme ad altre anomalie cardiache congenite quali: difetto del setto interventricolare, Tetralogia di Fallot, malformazioni del ventricolo destro e problemi coronarici.

## **Capitolo 4: Tecniche di Risonanza Magnetica Cardiaca**

La risonanza magnetica cardiaca (CMR, Cardiac Magnetic Resonance) rappresenta oggi una delle metodiche di imaging più avanzate e complete per la valutazione morfo-funzionale e tissutale del cuore. Grazie all'elevata risoluzione spaziale e temporale, nonché all'assenza di radiazioni ionizzanti, la CMR si è affermata come strumento di riferimento nella caratterizzazione delle patologie cardiovascolari, integrando, e in molti casi superando, le informazioni ottenibili con ecocardiografia e tomografia computerizzata.

Uno degli aspetti più rilevanti della CMR è la capacità di fornire un'analisi quantitativa e qualitativa riguardante il tessuto miocardico, infatti, le sequenze di cine-RM consentono una valutazione accurata della funzione ventricolare globale e segmentaria, con elevata riproducibilità rispetto ad altre tecniche.

Inoltre, utilizzando agenti di contrasto a base di gadolinio, è possibile osservare l'impregnazione tardiva di eventuali aree patologiche (LGE). Ciò permette di identificare con precisione la presenza, l'estensione e la distribuzione delle aree di fibrosi o necrosi, fornendo dati prognostici fondamentali in numerose cardiomiopatie e nelle cardiopatie ischemiche.

Negli ultimi anni, l'introduzione delle tecniche di mapping tissutale per la quantificazione del T1, T2 e T2\* ha ulteriormente ampliato le potenzialità della CMR, consentendo una valutazione non invasiva e quantitativa delle caratteristiche intrinseche del tessuto miocardico. Questo approccio ha reso possibile la diagnosi precoce e la stratificazione del rischio in alcune condizioni patologiche, quali: miocarditi, cardiomiopatie infiltrative (come l'amiloidosi o la sarcoidosi) ed emocromatosi (ovvero una patologia che comporta sovraccarico di ferro nell'organismo).

Dal punto di vista clinico, la CMR ha assunto un ruolo strategico nella gestione di pazienti con sospetta cardiopatia ischemica, nello studio delle cardiomiopatie primitive, nel follow-up dei pazienti con scompenso cardiaco e nelle valutazioni pre- e post-procedurali di interventi cardiocirurgici o di elettrofisiologia.

La possibilità di integrare dati funzionali, anatomici e tissutali in un'unica sessione diagnostica rende la Risonanza Magnetica una metodica unica nel panorama dell'imaging cardiovascolare. Tra i vari campi di applicazione della risonanza magnetica cardiaca, rientra anche la possibilità di eseguire diagnosi nello sviluppo delle anomalie congenite, anche se, nella maggior parte dei casi studiati in RM, si segue il paziente in follow-up per verificare gli esiti dell'intervento sull'anomalia. Infatti, la diagnosi dell'anomalia congenita si esegue attraverso l'utilizzo di altre metodiche diagnostiche, quali: l'elettrocardiogramma (ECG), l'ecocardiogramma o

l'ecocardiografia (per molte anomalie si ha la diagnosi anche mediante l'ecocardiografia fetale).

In sintesi, è possibile affermare che le applicazioni di Risonanza Magnetica Cardiaca sono in continua espansione grazie all'evoluzione tecnologica e allo sviluppo di algoritmi avanzati di elaborazione delle immagini, inclusi quelli basati sull'intelligenza artificiale.

#### **4.1 La sicurezza in Risonanza Magnetica**

La Risonanza Magnetica richiede un'attenta preparazione del paziente e un'accurata verifica delle controindicazioni all'esecuzione dell'esame. Questa metodica, infatti, prevede l'utilizzo di un magnete ad alto campo (solitamente 1,5 T) e, sottoporre il paziente a campi magnetici così elevati, può comportare danni anche gravi alla salute.

Per cui, il personale del sito RM deve essere autorizzato e aver completato il corso di formazione sulla sicurezza per poter accedere liberamente nei locali di Risonanza Magnetica, all'interno dei quali, per il resto del personale sanitario e per i pazienti, l'accesso è regolamentato e controllato dal personale addetto.

Un ulteriore misura di sicurezza che deve essere adottata all'interno del sito RM consiste nel segnalare sia le porte d'accesso mediante i segnali di rischio e divieto, sia i dispositivi medici e le attrezzature, sui quali devono essere riportate le etichette che accertino la loro compatibilità con i campi magnetici. Inoltre, tra i dispositivi ad uso del personale, deve anche essere compreso il metal detector per garantire la sicurezza del paziente, del personale e dell'ambiente all'interno della Zona Controllata, ovvero l'area del sito RM, che viene schermata dalla gabbia di Faraday. All'interno di quest'area è presente un campo disperso di induzione magnetica, prodotto dall'apparecchiatura RM, che coincide con valori pari o superiori a 0,5 mT.

Proprio per poter garantire queste norme di sicurezza, il personale sanitario che collabora nell'equipe di RM ha il dovere di accertarsi dell'esclusione delle controindicazioni all'esame mediante un questionario che deve essere sottoposto al paziente. Le controindicazioni che influiscono sull'accesso in risonanza possono essere: assolute e relative. Le controindicazioni assolute comportano la mancata idoneità all'esecuzione dell'esame di risonanza magnetica, e sono rappresentate da tutti i dispositivi il cui funzionamento può essere alterato qualora interferisca con i campi magnetici, inoltre, anche le schegge metalliche, le quali potrebbero subire movimenti sotto l'effetto del campo magnetico, sono comprese in questa categoria poiché potrebbero causare gravi danni alla salute del paziente.

Per quanto riguarda le controindicazioni relative, comprendono tutte quelle condizioni in cui l'esame RM può essere eseguito, ma è necessario prestare particolare attenzione poiché non è stata documentata l'effettiva innocuità dell'esame. Alcuni parametri su cui è necessario concentrare l'attenzione in queste condizioni sono: il SAR (W/kg), ovvero l'energia elettromagnetica assorbita dal corpo umano, il quale, inoltre, risulta collegato anche all'innalzamento della temperatura dei tessuti, e la durata di esecuzione dell'esame. All'interno di questa tipologia di controindicazioni rientrano: i dispositivi medici dei quali non si conosce la compatibilità con i campi magnetici, lo stato di gravidanza, soprattutto nel primo trimestre poiché si assiste all'organogenesi dei tessuti, e particolari condizioni cliniche del paziente, ad esempio la claustrofobia.

In generale, affinché i dispositivi medici risultino compatibili con l'esecuzione dell'esame di risonanza, devono rientrare nella categoria "MRI safe" oppure "MRI conditional", categorie nelle quali, solitamente, rientrano tutti i dispositivi più moderni.

Infine, il campo magnetico statico può portare allo sviluppo di effetti biologici, che sono collegati alle interazioni che si verificano tra il campo esterno e le molecole che formano il tessuto. Le condizioni fisiche che possono essere riscontrate da parte degli individui che entrano a contatto con i campi magnetici sono rappresentate da situazioni transitorie di vertigini e nausea nel momento in cui si svolgono movimenti bruschi in prossimità delle linee di campo.

#### **4.2 Preparazione all'esame e verifica delle controindicazioni**

Nel momento in cui il paziente deve eseguire un esame di risonanza viene sottoposto al questionario per l'esclusione delle controindicazioni e, nel caso in cui sia richiesto l'utilizzo del mezzo di contrasto, vengono raccolti anche gli esami del sangue recenti per verificare la funzionalità renale (eGFR e creatinina), visto che il mezzo di contrasto viene escreto attraverso le vie urinarie. Nel caso in cui il paziente deve eseguire un esame in cui è necessaria l'iniezione del mezzo di contrasto, deve anche presentarsi a digiuno da almeno 6-8 ore, oltre a portare con sé i moduli relativi al consenso all'esame e l'informativa riguardo al contrasto. Nel caso in cui siano presenti allergie, il paziente ha il dovere di informare il personale dell'equipe di RM per evitare eventuali reazioni allergiche all'iniezione del mezzo di contrasto.

Accertata la compatibilità con l'esecuzione dell'esame, viene chiesto al paziente di rimuovere tutti gli oggetti metallici e rimanere in biancheria intima, indossando camice e calzari. Solo nel momento in cui viene accertato che il paziente si trova in sicurezza può essere accompagnato all'interno della sala magnete.



Prima di iniziare l'acquisizione delle immagini, il TSRM deve eseguire l'anamnesi tecnico-finalizzata per accertarsi delle modalità di esecuzione dell'esame, inoltre, ha il compito di spiegare accuratamente al paziente le modalità e le tempistiche di esecuzione, un fattore che risulta indispensabile per rendere il paziente il più collaborante possibile.

Un altro aspetto di rilievo negli esami di CMR è rappresentato dalla spiegazione della modalità con cui il paziente deve eseguire gli atti respiratori durante l'acquisizione delle immagini. È opportuno spiegare che le immagini verranno acquisite in espirio e che saranno richieste delle apnee di 10-15 secondi in base alla frequenza cardiaca e respiratoria e che sarà compito del TSRM cercare di diminuire i tempi di acquisizione qualora il paziente non sia in grado di mantenere l'apnea durante tutta la durata della scansione. Risulta fondamentale anche l'esecuzione di respiri il più regolari possibile e non troppo profondi. È importante spiegare quest'ultimo aspetto poiché l'esame CMR richiede dei lunghi tempi di acquisizione ed è necessario che il paziente collabori durante l'intera durata dell'esame. Dopo aver accuratamente spiegato questo aspetto dell'esame, vengono posizionati sul torace del paziente sia gli elettrodi per il monitoraggio del ciclo cardiaco, sia il trigger respiratorio per la valutazione delle escursioni toraciche e degli atti respiratori.

Posizionati questi dispositivi, si procede con il posizionamento della bobina ricevente, funzionale all'imaging e, fornite le cuffie per il rumore, è possibile procedere con l'acquisizione delle immagini RM.

#### **4.2.1 Trigger cardiaco e respiratorio**

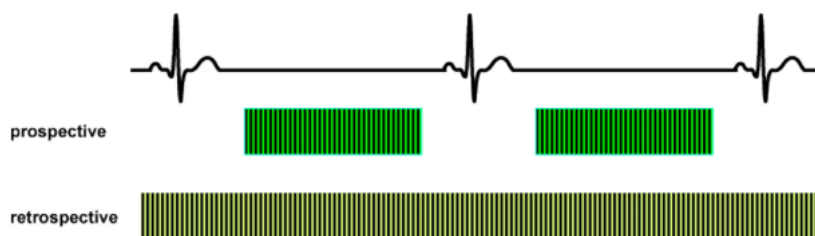
L'imaging cardiaco richiede sequenze rapide, poiché il cuore è in costante movimento ed è necessario ottenere delle immagini che risultino il più ferme possibili in modo tale da diminuire la probabilità di sviluppare artefatti da movimento dati dall'attività contrattile e che possono inficiare sulla qualità diagnostica delle immagini.

Per ridurre questi artefatti causati dalla contrazione cardiaca e dalla respirazione si utilizzano sistemi di sincronizzazione con l'elettrocardiogramma (trigger cardiaco) e di controllo respiratorio (apnea o trigger respiratorio). Utilizzando questi strumenti, vengono sincronizzati gli impulsi di radiofrequenza sul ciclo cardiaco, soprattutto nell'intervallo RR dell'ECG, ovvero il tempo che intercorre tra i due complessi QRS successivi, e rappresenta il momento del ciclo cardiaco durante il quale si riduca l'attività contrattile e si ottengono immagini più ferme.

La sincronizzazione dell'acquisizione delle immagini sul ciclo cardiaco è indispensabile sia nelle sequenze funzionali allo studio morfologico cardiaco, sia nelle sequenze che hanno l'obiettivo di studiarne la sua funzionalità.

Al giorno d'oggi, il sistema che permette di ottenere una migliore cardio-sincronizzazione è rappresentato dal gating vettorcardiografico (VCG), il cui funzionamento consiste nel registrare in modo continuativo, durante il ciclo cardiaco, le variazioni dei vettori cardiaci del complesso QRS e dell'onda T all'interno di uno spazio tridimensionale, effettuando poi la somma delle varie derivazioni. Si tratta di una metodica di cardio-sincronizzazione che, oltre a risultare molto precisa, permette anche di ridurre notevolmente le variazioni del tracciato ECG che possono essere causate dal campo magnetico. Esso, infatti, può comportare l'effetto magnetoidrodinamico sull'ECG, che si esprime mediante un innalzamento del voltaggio dell'onda T che, se si eleva fino a raggiungere l'onda R, può essere rilevato dal sistema come aritmia o come un aumento della frequenza cardiaca.

Un'altra conseguenza dell'utilizzo della sincronizzazione mediante la tecnica VCG consiste nell'esaltazione del tratto QRS rispetto alle altre onde del tracciato ECG del paziente, consentendo solo a tale tratto di attivare l'acquisizione delle immagini RM.



*Fig. 4.1 Gating cardiaco prospettico e retrospettivo*

Per quanto riguarda il gating cardiaco, ne esistono due tipologie: prospettico o retrospettivo. (Fig. 4.1)

Si tratta di gating cardiaco prospettico quando l'acquisizione viene avviata dopo il complesso QRS e termina una volta che viene raggiunto l'80% del completamento del ciclo cardiaco. In questo caso, l'onda R agisce da trigger e va a costituire degli intervalli di acquisizione delle immagini, durante le quali si ha l'acquisizione di una o più linee di codifica di fase, fino a raggiungere il completamento del K spazio necessario per ottenere l'immagine di RM.

Invece, si parla di gating retrospettivo quando si ha l'acquisizione continua dei dati durante l'intero ciclo cardiaco, per poi ricostruire i dati seguendo la fase diastolica del tracciato ECG. Tale metodica risulta utile per eseguire l'esame di risonanza in pazienti non collaboranti, ma richiede lunghe tempistiche nella rielaborazione dei dati acquisiti.

Un'ulteriore causa di artefatti sulle immagini di risonanza è rappresentata dai movimenti dati dagli atti respiratori. Il ciclo respiratorio dura diversi secondi e questo comporta un notevole aumento dei tempi nell'esecuzione dell'esame di risonanza magnetica. Per far fronte a tali artefatti esistono principalmente due tipologie di metodiche di acquisizione: tecniche a respiro trattenuto e tecniche a respiro libero.

La prima metodica può risultare impegnativa per il paziente, il quale potrebbe non essere in grado di mantenere l'apnea durante tutto il tempo di acquisizione, per cui si esegue principalmente qualora il paziente risulti collaborante. È importante, quindi, verificare se il paziente è in grado di eseguire un'espirio regolare e prolungato perché, altrimenti, le immagini risulteranno poco diagnostiche e artefattate.

Nel caso in cui vengano eseguite delle acquisizioni che sfruttano la tecnica a respiro libero, per eliminare gli artefatti si utilizza il trigger respiratorio, il quale sfrutta sensori esterni per sincronizzare la registrazione delle immagini con le fasi di minima escursione toracica.

Il trigger respiratorio viene posizionato nella parte anteriore del torace e permette di raffigurare i movimenti della parete toracica, consentendo al sistema di inviare gli impulsi RF solo nel momento in cui il paziente si trova in fase di espirio, ottenendo un'immagine ferma e senza artefatti da movimento dati dagli atti respiratori.

#### **4.2.2 Il mezzo di contrasto**

I mezzi di contrasto che vengono utilizzati in Risonanza Magnetica, sfruttano una tipologia di molecole che attribuiscono loro le caratteristiche di sostanze paramagnetiche o superparamagnetiche e, in entrambi i casi, si hanno degli ioni metallici legati a chelanti che hanno l'obiettivo di ridurre la tossicità intrinseca alla molecola.

I mezzi di contrasto vengono iniettati per via endovenosa e comportano un'alterazione del campo magnetico locale sia dei tessuti sani, sia di quelli patologici in cui si distribuiscono: si ha, quindi, una diminuzione del tempo di rilassamento T1 che si riflette sull'intensità di segnale ottenuta nelle immagini, portando ad una maggiore iperintensità.

Le molecole utilizzate devono presentare uno spin elettronico diverso da zero e, per ottenere questa caratteristica fisica, devono essere dotati di elettroni spaiati nell'orbitale più esterno. La

molecola che presenta un maggior numero di elettroni spaiati è rappresentata dal gadolinio che, nell'orbitale 4f, ne presenta sette e, per via di questa caratteristica, diventa l'elemento più sfruttato per la preparazione dei mezzi di contrasto in risonanza.

Il Gadolinio viene legato ad una molecola chelante per ridurne la tossicità. La struttura chimica con cui si presenta la molecola che viene ottenuta può presentare due tipologie di catene, in primo luogo, la catena aperta, ovvero di forma lineare, in secondo luogo, la catena "ciclica", che racchiude il gadolinio al suo interno.

In Risonanza Magnetica vengono solitamente utilizzati dei mezzi di contrasto non ionici, le cui caratteristiche vengono determinate dalla molecola chelante con la quale vengono iniettati. In primo luogo, va a determinare l'osmolarità del composto, con la quale si definisce la misura delle particelle osmoticamente attive all'interno della soluzione. In secondo luogo, viene stabilita la caratteristica chimica di viscosità, con la quale si determina la resistenza interna allo scorrimento o alla deformazione e ha la funzione di misurare l'attrito interno del fluido. Inoltre, si va a determinare la caratteristica di rilassività, ovvero la capacità della molecola di influire sull'accorciamento dei tempi di rilassamento T1 o T2 dei nuclei di idrogeno, permettendo di ottenere una migliore visualizzazione di determinate strutture sull'immagine. Infine, viene determinato il legame proteico della molecola, la caratteristica con la quale si va a stabilire la modalità con cui essa viene eliminata dall'organismo e, se risulta elevato, comporta l'eliminazione della sostanza anche mediante il fegato.

Per quanto riguarda il mezzo di contrasto che viene utilizzato in CMR, emerge GADOVIST (gadobutrolo), caratterizzato da una struttura chimica macro-ciclica, che rende tale farmaco più stabile rispetto ai mezzi di contrasto dotati di molecole a struttura lineare.

La somministrazione avviene esclusivamente per via endovenosa e prevede la dose di 0,15 mmol/Kg, seguita da un bolo di soluzione fisiologica per poter garantire la buona distribuzione del mezzo di contrasto all'interno dell'organismo.

La principale controindicazione all'utilizzo di tale mezzo di contrasto è data dal paziente con allergia al gadobutrolo, oppure ad altri componenti del medicinale, a causa dei quali possono essere sviluppate delle reazioni allergiche anche di gravi entità.

### **4.3 I piani di studio cardiaci**

Quando si esegue uno studio di Risonanza Magnetica Cardiaca è necessario acquisire delle immagini che consentano la valutazione ottimale della morfologia e della funzionalità cardiaca e dei grossi vasi.

In un esame di Risonanza Magnetica Cardiaca è necessario, in un primo momento, eseguire l'acquisizione di immagini panoramiche sui piani di studio convenzionali, per valutare il rapporto del cuore con le strutture circostanti quali i polmoni e i grandi vasi; in un secondo momento, vengono acquisite delle immagini sui piani di studio specifici cardiaci.

Mediante i piani di acquisizione cardiaci, si ottiene una valutazione morfo-funzionale delle strutture e sono necessari perché il cuore non segua un orientamento lungo i piani ortogonali conosciuti. Inoltre, può variare in base alle caratteristiche anatomiche e patologiche del paziente. Il primo piano cardiaco utilizzato in Risonanza Magnetica Cardiaca l'asse corto bi-ventricolare (AC), sul quale risultano visualizzabili contemporaneamente i ventricoli destro e sinistro del cuore. Un altro piano di visualizzazione è rappresentato dall'asse lungo verticale (o due camere, 2CH), mediante il quale si visualizzano l'atrio e il ventricolo destro. Un ulteriore piano di acquisizione è rappresentato dall'asse lungo orizzontale (o quattro camere, 4CH), mediante il quale si ha una buona visualizzazione delle quattro camere cardiache. Infine, è presente il piano asse lungo tre camere (3CH), il quale può essere acquisito sia sul ventricolo sinistro sia sul ventricolo destro. Nel primo caso consente la visualizzazione del ventricolo sinistro, dell'atrio sinistro e della valvola aortica, mentre nel secondo caso si visualizzano il ventricolo destro, l'atrio destro e la valvola polmonare.

In ogni protocollo di Risonanza Magnetica Cardiaca, come prime immagini, vengono acquisite le "Localizer", caratterizzate da bassi tempi di acquisizione e che servono per orientare i successivi piani di studio. Le Localizer vengono prima acquisite sui piani convenzionali, ovvero assiale, sagittale e coronale, per mezzo dei quali si ottiene l'orientamento per l'acquisizione di Localizer centrate sul cuore, le quali hanno la funzione di garantire l'acquisizione di "piani ibridi" 2CH e 4CH. Questi piani vengono definiti "ibridi" poiché non rispecchiano correttamente i piani 2CH e 4CH ma facilitano la centratura dei veri piani di acquisizione AC, 2CH, 4CH e 3CH.

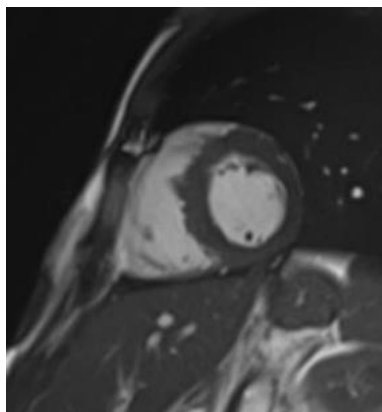
Per l'acquisizione delle Localizer vengono utilizzate delle sequenze TrueFISP con una bassa matrice e alta risoluzione temporale dato il loro utilizzo esclusivo per la centratura dei corretti piani di studio cardiaci.

Il "piano ibrido" 2CH si ottiene partendo dall'acquisizione Localizer assiale, sulla quale si imposta una slice passante per il centro del piano valvolare mitralico e l'apice del ventricolo destro.

Il "piano ibrido" 4CH si ottiene partendo dal "piano ibrido" 2CH, posizionando una slice passante per l'apice ventricolare e il centro della valvola mitrale. Per valutare la corretta

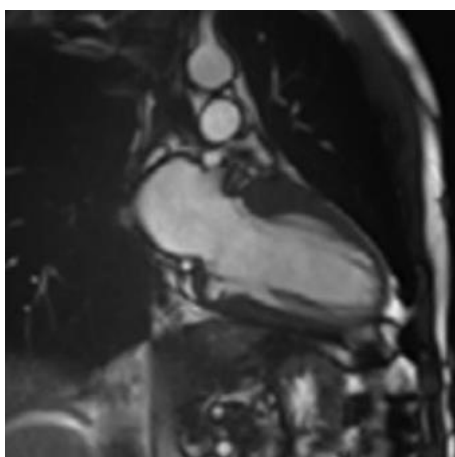
acquisizione di questo, uno dei criteri di correttezza consiste nel non visualizzare l'emergenza della valvola aortica.

Ottenuti questi due “piani ibridi”, si acquisiscono i piani corretti utilizzando le sequenze TrueFISP cine.



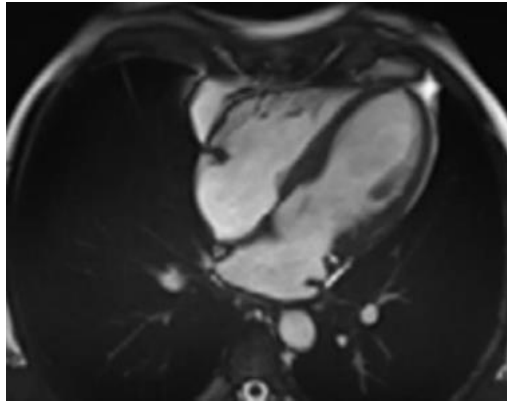
*Fig. 4.2 Piano asse corto (AC)*

Il primo piano che viene acquisito è l'AC (Fig. 4.2), che si ottiene impostando una slice che sia perpendicolare al setto interventricolare, sull'acquisizione 4CH “ibrida”, e perpendicolare alla linea passante per l'apice ventricolare e il centro della valvola mitrale, sull'acquisizione 2CH “ibrida”.



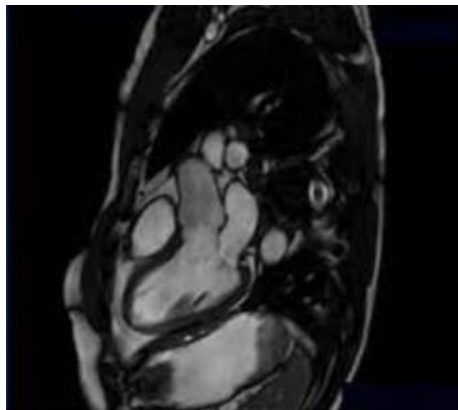
*Fig. 4.3 Piano asse lungo verticale (2CH)*

Si acquisisce poi il piano 2CH partendo dal piano 4CH “ibrido” e impostando un pacchetto parallelo alla linea che intercorre tra l'apice ventricolare e il centro della valvola mitrale e, sull'AC, deve risultare parallelo al setto interventricolare.



*Fig. 4.4 Piano asse lungo orizzontale (4CH)*

Ottenuto questo piano, è possibile acquisire il 4CH, il quale si ottiene partendo dai piani AC, su cui si imposta un pacchetto perpendicolare al setto interventricolare, e 2CH, sul quale si orienta il pacchetto passante dall'apice ventricolare al centro della valvola mitrale.

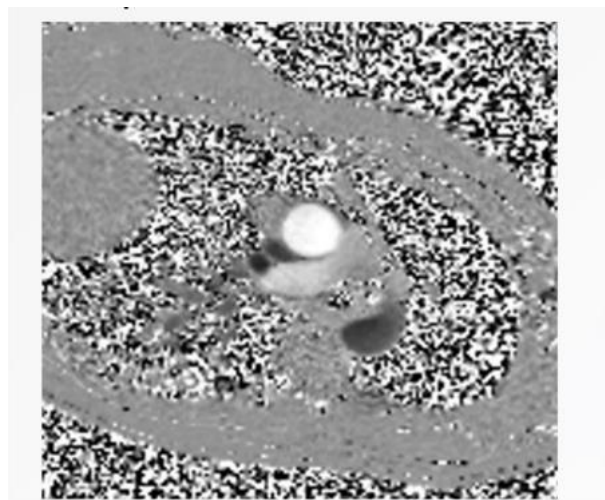


*Fig. 4.5 Piano asse lungo tre camere (3CH)*

Infine, si acquisisce il piano asse lungo tre camere (3CH). (Fig. 4.5)

Il posizionamento parte dal piano AC, sul quale, valutando il tratto di efflusso sinistro, si posiziona un pacchetto che risulti il più parallelo possibile sia alle pareti dell'aorta, sia al ventricolo. Successivamente, dal piano 2CH e 4CH si posiziona il pacchetto passante il più possibile dal punto centrale del piano mitralico fino all'apice del ventricolo sinistro.

Un ulteriore approfondimento che può essere svolto all'interno di uno studio di Risonanza Magnetica Cardiaca consiste nella valutazione dei tratti di efflusso sinistro (LVOT, Left Ventricular Outflow Tract) e destro (RVOT, Right Ventricular Outflow Tract).

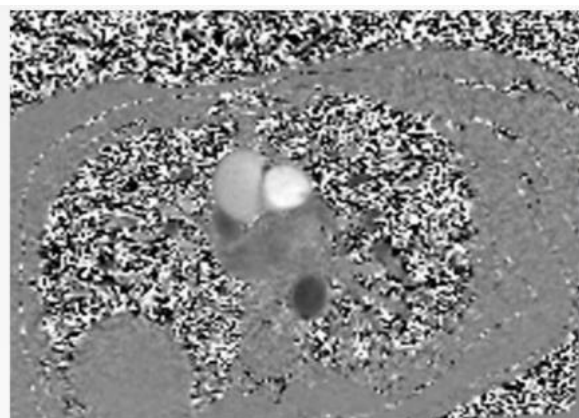


*Fig. 4.6 Valutazione tratto di efflusso sinistro (mappa di fase)*

Nella valutazione dei flussi si va ad eseguire uno studio quantitativo riguardo alle portate polmonari e sistemiche e, per ottenere questi dati, è necessario ottenere una sezione il più possibile assiale del tronco comune e dell'aorta, in modo tale che il calcolo degli stessi non venga alterato a causa di un piano di studio non ottimale per la valutazione.

Per ottenere lo studio del tratto di efflusso sinistro (LVOT) (Fig. 4.6) è necessario avere le due visualizzazioni ortogonali dell'aorta: LVOT coronale e LVOT sagittale.

Il piano 3CH che era già stato acquisito mediante le sequenze morfologiche fungerà da LVOT sagittale. Invece, per quanto riguarda LVOT coronale, si ottiene mediante il posizionamento del pacchetto su LVOT sagittale (3CH) già ottenuto, sul quale si cercherà di posizionarlo il più possibile parallelo alle pareti dell'aorta. Un'ulteriore accortezza riguardo al posizionamento del piano LVOT coronale si può ottenere attraverso una valutazione su un'acquisizione assiale (ad esempio sulla HASTE assiale), sulla quale si cercherà l'orientamento il più parallelo possibile alle pareti dell'aorta.



*Fig. 4.7 Valutazione tratto di efflusso destro (mappa di fase)*



Invece, per quanto riguarda lo studio del tratto di efflusso destro (RVOT) (Fig. 4.7), anche in questo caso sarà necessario ottenere i due piani ortogonali del tronco comune, ovvero RVOT coronale e RVOT sagittale.

Per il posizionamento di RVOT sagittale, è necessario centrare il pacchetto su una sequenza acquisita in assiale (ad esempio la sequenza HASTE), sulla quale si cercherà un orientamento il più possibile parallelo alle pareti del tronco comune delle arterie polmonari.

Ora si potrà ottenere il piano RVOT coronale orientando il pacchetto in modo tale che sia il più parallelo possibile al decorso del tronco comune polmonare sulla sequenza RVOT sagittale che è appena stata acquisita.

Nel protocollo di studio utilizzato dall'ospedale Morgagni Pierantoni di Forlì per lo studio dei pazienti con Tetralogia di Fallot riparata (di cui si discuterà nel prossimo paragrafo), è necessario integrare lo studio approfondendo la valutazione delle portate dell'arteria polmonare destra e sinistra. Per eseguire tale quantificazione dei flussi sono necessari i medesimi criteri di acquisizione richiesti per la valutazione di RVOT ed LVOT. A tal fine, partendo dall'acquisizione sul piano assiale viene selezionato un primo pacchetto parallelo alle pareti dell'arteria polmonare sinistra e un secondo pacchetto parallelo alle pareti dell'arteria polmonare destra. In questo modo si ottiene la visualizzazione in coronale di entrambe le arterie polmonari, ottenendo il primo dei due assi lunghi delle rispettive. Da questi ultimi piani ottenuti, vengono posizionati due ulteriori piani paralleli alle pareti dei vasi e passanti uno sull'arteria polmonare sinistra e l'altro sull'arteria polmonare destra, ottenendo quindi la visualizzazione assiale e secondo asse lungo per entrambi i vasi. Da questi piani acquisiti verranno selezionate le slice per la valutazione del flusso quantitativo, orientate secondo il piano para-sagittale e che rappresentano il vaso nella sua sezione.

Un ulteriore piano di visualizzazione che può essere richiesto, soprattutto negli studi che richiedono un approfondimento sul cuore destro, è rappresentato dal tratto di efflusso del ventricolo destro (3CH dx). Il posizionamento di questo piano di studio è più complesso poiché, tra i piani acquisiti, non sono presenti piani che ne consentano il corretto posizionamento. A tal fine è possibile avvalersi di una funzione di Siemens, ovvero la tecnica dei tre punti. Mediante questa funzione, è possibile cliccare sui tre punti di maggior interesse, che in questo caso corrispondono al centro della valvola polmonare, apice del ventricolo destro e centro del piano valvolare della tricuspide, e, per la centratura del piano, il software predispone in automatico l'unico ed il solo piano passante per quei tre punti.

Per ottenere una buona visualizzazione delle strutture anatomiche che fungeranno alla centratura del piano di acquisizione 3CH sul ventricolo destro, vengono sfruttati i piani 4CH, sul quale è ben valutabile l'apice ventricolare e la valvola tricuspide, ed RVOT coronale per la corretta visualizzazione della valvola polmonare.

Nei protocolli d'esame, di cardio-RM, risulta anche necessario utilizzare delle sequenze per valutare eventuali enhancement post-contrastografici dovuti a reperti patologici.

A questo riguardo vengono utilizzate sequenze T1 Flash (SPGRE per GE, FFE per Philips) sui piani cardiologici descritti in precedenza, implementate dalla tecnica PSIR. Questa tecnica consiste in un avanzamento tecnologico che rientra nella famiglia delle Inversion Recovery e trova applicazione nello studio cardiaco è rappresentato dalla tecnica PSIR (Phase-Sensitive Inversion Recovery), nella quale non si ha esclusivamente la ricostruzione dell'immagine in magnitudo, ma viene restituita anche l'immagine reale con correzione di fase, all'interno della quale vengono mantenute le polarità positive e negative dei tessuti. La ricostruzione come immagine reale presenta diversi vantaggi, primo fra tutti mantenendo la polarità delle magnetizzazioni si potrà ottenere un'immagine con un'alta risoluzione di contrasto. Questo permette quindi di poter avere un range più ampio di TI che possano essere utilizzati, mantenendo comunque un'ottima saturazione del miocardio sano. Ultimo, ma non meno importante, non si potrà mai presentare una situazione in cui miocardio sano e miocardio infartato presentano entrambi la stessa intensità di segnale, come invece potrebbe accadere nelle immagini ricostruite in magnitudo (Fig. 4.8).

Il principale campo di applicazione della sequenza PSIR in risonanza magnetica cardiaca è rappresentato dalla valutazione di LGE (Late Gadolinium Enhancement) in cui, impostando il TI per annullare il tessuto miocardico dopo la somministrazione del mezzo di contrasto, si possono individuare aree di tessuto cicatriziale al suo interno.

Per identificare il TI corretto per la soppressione omogenea del tessuto miocardico sano si utilizza un'acquisizione TI look-locker, ovvero una sequenza single-shot acquisita sul piano AC utilizzando TI differenti. L'acquisizione delle immagini viene svolta ad otto minuti dall'iniezione del mezzo di contrasto in modo tale che i tessuti sani abbiano ricevuto il "wash-out" mentre quelli fibrotici o necrotici no. Questa acquisizione, insieme alle acquisizioni "Delay", ovvero sequenze Flash con applicazione della tecnica PSIR, consentono la valutazione di LGE (Late Gadolinium Enhancement), con la quale si ottiene la differenziazione del tessuto miocardico sano da quello patologico. Il TI corretto ottenuto dall'acquisizione TI look-locker verrà impostato sulle sequenze dei Delay nei vari piani di scansione, considerando i ritardi nel tempo di acquisizione, al fine di ottenere la corretta saturazione del miocardio sano.

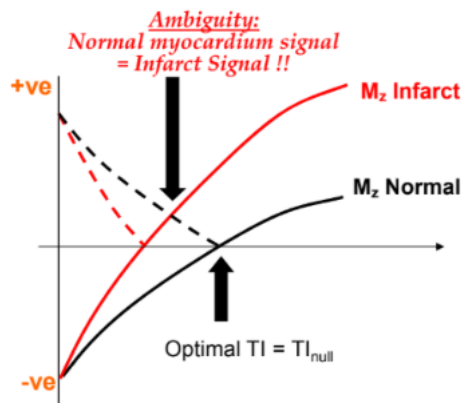


Fig. 4.8 Grafico PSIR e importanza dell'immagine reale con correzione di fase

#### 4.4 Protocollo di studio Tetralogia di Fallot

L'approccio chirurgico alla correzione della Tetralogia di Fallot (TOF) si è evoluto considerevolmente negli ultimi anni, sia per quanto riguarda il momento dell'intervento sia per il tipo di correzione. La correzione chirurgica ha notevolmente prolungato la sopravvivenza dei pazienti con Tetralogia di Fallot, con circa il 90% che raggiunge i 30 anni dopo l'intervento; tuttavia, quasi la metà necessita di almeno una reintervento durante il follow-up a lungo termine. Di conseguenza, è cruciale un monitoraggio per tutta la vita mediante imaging, al fine di valutare le sequele postoperatorie, individuare eventuali lesioni residue o recidivanti e rilevare nuove condizioni acquisite.

La RM ha ruolo centrale nella valutazione della funzione e dei volumi del ventricolo destro<sup>1</sup>. I protocolli d'esame per la RM cardiaca sono stati standardizzati per lo studio delle cardiomiopatie, della cardiopatia ischemica, e per lo studio delle diverse cardiopatie congenite (bambino e adulto operato) dalla società di RM cardiaca<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Cardiac MR Evolution of Repaired Tetralogy of Fallot; Aparna Joshi, Maryam Ghadimi Mahani, Adam Dorfman, Sowmya Balasubramania; ScienceDirect, 2020

<sup>2</sup> Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease; Sohrab Fratz, Taylor Chung, Gerald F. Greil, Margaret M. Samyn, Andrew M. Taylor, Emanuela R Valsangiacomo Buechel, Shi-Joon Yoo, Andrew J. Powell; PubMed, 2013

Il protocollo adottato presso l’Ospedale Morgagni-Pierantoni di Forlì è coerente con tali linee guida. All’interno dell’elaborato si discuterà del protocollo adottato nel follow-up dei pazienti con pregressa correzione di Tetralogia di Fallot (con o senza patch) e del valore dello strain del ventricolo destro, nella valutazione della funzione.

- Localizer sui piani assiale, sagittale e coronale
- Localizer sul cuore
- “Piani ibridi” 2CH e 4CH
- T2 TSE HASTE assiale: con la quale si ottiene una valutazione panoramica del torace e funzionale alla valutazione dei rapporti del cuore con le strutture circostanti e i grandi vasi
- T1 TSE Dark Blood assiale: come spiegato nel capitolo 1, questa sequenza è utilizzata per visualizzare il tessuto miocardico e le pareti dei grossi vasi attraverso la soppressione del segnale proveniente dal flusso ematico
- TrueFISP cine assiale: sulla quale verranno valutati i grossi vasi e il ventricolo destro
- TrueFISP cine AC
- TrueFISP cine 3CH sul ventricolo sinistro
- TrueFISP cine LVOT coronale
- TrueFISP cine RVOT sagittale
- TrueFISP cine RVOT coronale
- Angio-RM dell’aorta: viene eseguita un’acquisizione angiografica dell’aorta sfruttando la tecnica di acquisizione CE-MRA in breath hold, caratterizzato da voxel isotropico per ottenere una migliore valutazione delle strutture dei grossi vasi arteriosi.
- Flussi del tratto di efflusso sinistro (LVOT)
- Flussi del tratto di efflusso destro (RVOT)
- Flussi dell’arteria polmonare sinistra e destra
- TrueFISP cine 2CH
- TrueFISP cine 4CH
- TrueFISP cine 3CH sul ventricolo destro
- T1 look-locker AC
- T1 Flash PSIR 2CH (LGE)
- T1 Flash PSIR 3CH (LGE)

- T1 Flash PSIR 4CH (LGE)
- T1 Flash PSIR 3CH Dx (LGE)
- T1 Flash PSIR AC (LGE)
- Whole heart: è una sequenza TrueFISP 3D e con voxel isotropico. Viene acquisita sia con trigger cardiaco sia con trigger respiratorio, per poter acquisire immagini il più prive di artefatti da movimento possibile e diminuendo, però, la risoluzione temporale dell'immagine. Si tratta di una sequenza funzionale allo studio dell'origine, ed eventuale decorso, delle coronarie, di rilevanza in questo studio poiché la Tetralogia di Fallot comporta anomalie a questi vasi.

## **Capitolo 5: Lo Strain**

Lo Strain consiste in un nuovo approccio che trova la sua applicazione molto recente. Si tratta di un metodo non invasivo mediante il quale viene valutata la funzionalità del tessuto miocardico, grazie alla capacità del software di distinguere tra movimento attivo e passivo dei segmenti miocardici.

Attraverso questi calcoli, viene restituito un grado di quantificazione riguardante l'eventuale dissincronia intra-ventricolare misurando i movimenti di accorciamento longitudinale e radiale dei miocardiociti.

Infatti, studiando esclusivamente i dati riguardanti la velocità e lo spostamento delle pareti cardiache, non si possono ottenere informazioni sul movimento attivo e passivo del miocardio, obiettivo che viene ottenuto mediante la valutazione con Strain, che studia il grado di deformazione e la velocità con cui si sviluppa nei miocardiociti.

Mediante questa tecnica di studio si ottengono indici che hanno lo scopo di andare a valutare la funzione miocardica regionale del ventricolo sia sinistro che destro, anche in pazienti che presentano anomalie congenite, situazioni in cui risulta difficile valutare la funzionalità ventricolare mediante ecocardiografia monodimensionale e bidimensionale a causa della morfologia complessa del ventricolo destro e della geometria alterata del ventricolo sinistro.

Si tratta di una metodica che trova il suo campo di applicazione principale nell'ecocardiografia, ma si sta sviluppando anche in CMR.

### **5.1 Lo Strain miocardico**

Lo Strain miocardico rappresenta la misurazione della deformazione miocardica, ovvero un biomarcatore fondamentale nell'imaging riguardante le patologie cardiache. Infatti, tale misurazione risulta più sensibile e consente di ottenere dati riguardanti eventuali condizioni patologiche precocemente rispetto ad altre metodiche "convenzionali".

Nel momento in cui si parla di "deformazione miocardica" si va a definire la variazione della misura della miofibra nelle fasi di rilassamento e di contrazione che si sviluppano durante il ciclo cardiaco: in CMR, questi valori possono essere ottenuti in seguito all'elaborazione dei dati acquisiti con le immagini cine.

Lo Strain miocardico va a valutare la deformazione del tessuto in seguito all'applicazione di stress, infatti, durante il ciclo cardiaco, il miocardio subisce vari movimenti di allungamento, accorciamento, ispessimento e rotazione e, per calcolare tali movimenti di deformazione, viene sfruttata la formula di Lagrange. Essa prevede la seguente formula di applicazione:

$$\Sigma (L1-L_0 \text{ o } \Delta L)/L_0$$

nella quale  $L_0$  rappresenta la misurazione iniziale del tessuto, che solitamente viene ricavata dalla telediastole del ciclo cardiaco, mentre  $L1$  va a misurare la dimensione finale del tessuto miocardico, la quale si misura in telesistole. Convenzionalmente, i valori positivi acquisiti vengono associati ai movimenti di allungamento e di ispessimento miocardico, mentre nel caso in cui i valori risultino negativi, si ha l'associazione con assottigliamento e rotazione in senso antiorario.

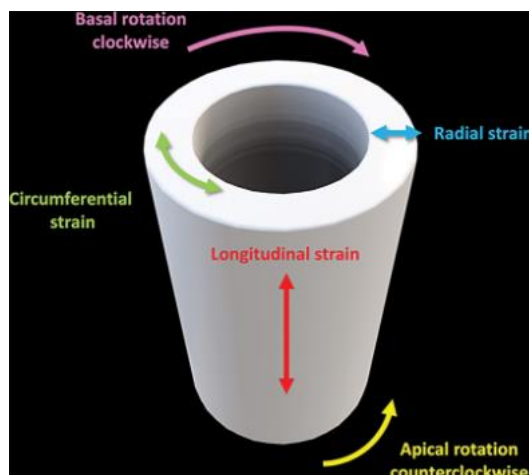
Per quanto riguarda il movimento di deformazione longitudinale, si verifica lungo l'asse longitudinale cardiaco e prevede il movimento di accorciamento dalla base all'apice dell'organo. Invece, per quanto riguarda il movimento di deformazione circonferenziale, consiste nell'accorciamento miocardico intramurale e concentrico, e avviene lungo una linea curva che si sviluppa parallelamente alla superficie dell'epicardio. Si può quindi affermare che consiste nel movimento che si presenta lungo la circonferenza dell'asse corto cardiaco.

I movimenti di torsione e detorsione miocardica avvengono a causa della contrazione e del rilassamento opposti delle fibre subpericardiche e subendocardiche dei segmenti basali e apicali. Si tratta di un movimento che può essere descritto con il termine di "angolo di torsione", per mezzo del quale si va a definire la differenza tra la rotazione basale e quella apicale.

Mediante l'applicazione dello Strain miocardico si va ad eseguire la misurazione della torsione normalizzata del ventricolo, che si può ottenere attraverso il calcolo della distanza tra due siti di riferimento ottenuti sull'immagine.

È quindi possibile sintetizzare che esistono diverse tipologie di Strain, che vanno ad eseguire le misurazioni basandosi su differenti movimenti di deformazione che assumono le cellule miocardiche durante il ciclo cardiaco (Fig. 5.1). Tra questi ritroviamo le seguenti modalità di studio:

- Strain longitudinale si basa sullo studio della contrazione che deriva dall'accorciamento lungo l'asse che va dalla base all'apice cardiaci.
- Strain circonferenziale, invece, va a valutare la deformazione data dalla contrazione lungo la circonferenza dell'asse corto orientato secondo una linea che decorre parallelamente alla superficie epicardica.
- Strain radiale, valutato in base al movimento di deformazione radiale, che si sviluppa per via dell'ispessimento miocardico verso il centro della cavità ventricolare.



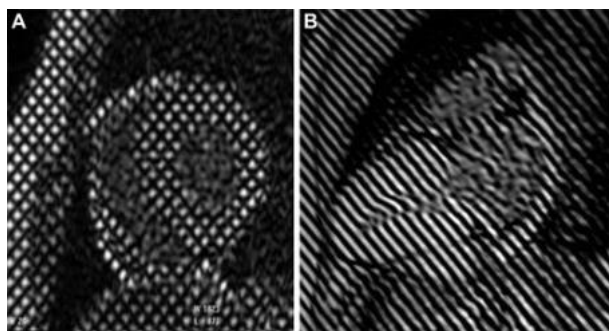
*Fig. 5.1 Movimenti di “deformazione” che assumono le cellule miocardiche durante il ciclo cardiaco*

## 5.2 Tecniche di Strain

Per eseguire questa tipologia di rilevazioni, risulta necessaria l’acquisizione di sequenze cine-RM e, in seguito all’acquisizione delle immagini, vengono elaborati i dati mediante un software dedicato. Prima di ottenere questi risultati, si sono susseguite una serie tecniche di elaborazione dello Strain miocardico applicate al campo della CMR.



### 5.2.1 Myocardial tagging



*Fig. 5.2 Myocardial Tagging*

a. *Asse corto*

b. *Due camere (2CH)*

Il Tagging miocardico (Fig. 5.2) rappresenta la tecnica più antica nella valutazione dello Strain applicato alla Risonanza Magnetica Cardiaca.

Questa tecnica di analisi prevede l'applicazione di linee ipointense, che vengono denominate “tag”, sul miocardio e seguono la deformazione dei miocardiociti durante le fasi del ciclo cardiaco. I tag si muovono, deformandosi insieme al tessuto cardiaco, permettendo di calcolare il suo grado di torsione.

Questa tecnica di studio si basa sulla “Spatial Modulation of Magnetization” (SPAMM), che consiste in una sequenza di modulazione spaziale della magnetizzazione, con la quale vengono applicati degli impulsi a radiofrequenza non selettivi e separati da un gradiente di tagging, il quale ha la funzione di defasare gli spin, che verranno poi memorizzati in direzione longitudinale grazie all'impulso a radiofrequenza.

Viene poi applicato anche un gradiente crusher, che ha lo scopo di eliminare la magnetizzazione trasversale rimanente. Mediante questi gradienti si ottengono delle linee ipointense, visualizzate sulla sequenza TrueFISP cine, le quali si deformeranno durante l'attività di contrazione cardiaca permettendo di ottenere la quantificazione diretta del grado di deformazione locale del tessuto miocardico.

I tag vengono solitamente applicati durante la fase di telediastole del ciclo cardiaco e seguono poi tutte le sue fasi, svanendo, però, in prediastole a causa del rilassamento longitudinale.

Per tale motivazione, una delle limitazioni che sono riscontrate da questa tecnica di calcolo dello Strain è rappresentata dalla valutazione esclusivamente diastolica dell'attività miocardica a causa della bassa durata di applicazione dei gradienti di tagging.

Oltre a SPAMM tradizionale ne esiste anche una variante che acquisisce due sequenze a polarità differenti con le quali vengono generati pattern di tagging sinusoidali positivi e negativi.

In seguito a tali acquisizioni si prosegue con la sottrazione d'immagine, che ha lo scopo di eliminare il segnale di offset non marcato dai tag, migliorando il contrasto durante il ciclo cardiaco. Si tratta di una tecnica avanzata che prende il nome di "Complementary SPAMM" e ha la funzione di migliorare il rapporto segnale-rumore ottenuto e raddoppiare la durata dei tag applicati all'immagine True-FISP cine. Lo SPAMM complementare, quindi, comporterà l'individuazione di linee dei tag più luminose, più nitide e che persistono nella fase diastolica, portando anche come conseguenza un aumento dei tempi di acquisizione e la possibilità di sviluppare artefatti da movimento.

Una volta acquisito il tagging miocardico risulta necessaria la post-elaborazione dei dati, al fine di ottenere delle informazioni di tipo quantitativo. La principale tecnica di elaborazione è rappresentata dall'analisi della fase armonica (HARP), ovvero un algoritmo di post-processing che ha la funzione di semplificare l'analisi dei dati che si trovano all'interno del K spazio. Per farlo sfrutta un filtro passa-banda spaziale, che seleziona solo il picco della prima armonica campionata e, utilizzando la trasformata di Fourier, si ottengono delle immagini HARP, all'interno delle quali emergono i dati sulla codifica di deformazione.

Per quanto riguarda i parametri tecnici che vengono solitamente sfruttati, ritroviamo: la spaziatura dei tag (che deve avere un range di 6-8 mm), la risoluzione temporale (20-30 ms/frame) e uno spessore di strato compreso tra i valori di 6 e 8 mm.

La tecnica di Tagging miocardico è stata per un lungo periodo il gold standard nella valutazione dello strain miocardico e, il suo calcolo risulta molto accurato per la valutazione dello strain circonferenziale e radiale.

Nonostante tutto, presenta tempi di post-elaborazione molto lunghi e si assiste facilmente al decadimento dei tag, comportando una difficoltà nella valutazione della fase di diastole tardiva. Un ulteriore limite nella valutazione dello strain miocardico con Tagging è rappresentato dalla difficoltà di applicazione dei tag alle pareti più sottili, rendendo di difficile valutazione il tessuto miocardico presente a livello del ventricolo destro.

### **5.2.2 Strain-Encoded Imaging (SENC)**

Per quanto riguarda la valutazione dello strain miocardico sfruttando la tecnica SENC, si tratta di una variante della tecnica Tagging, che però sfrutta una modulazione spaziale della

magnetizzazione che viene applicata lungo l'asse ortogonale rispetto alla parete. Questo si traduce nell'applicazione di gradienti di tagging con orientamento perpendicolare rispetto al piano di imaging.

Tra i gradienti di selezione di strato e di lettura vengono applicati i gradienti ad alta e bassa sintonizzazione lungo la direzione z, che hanno la funzione di modulare la magnetizzazione con basse e alte frequenze.

Si otterrà quindi la rappresentazione di due tipologie di tessuto sull'immagine:

- Il tessuto statico, caratterizzato da una bassa frequenza di modulazione a causa dell'assenza di contrazione tissutale
- Il tessuto in contrazione, il quale subisce un'alta frequenza di modulazione a causa dell'attività contrattile.

Il risultato che si avrà sull'immagine nella valutazione dello strain miocardico è rappresentato da un contrasto che farà emergere: iperintense quelle aree oggetto all'attività contrattile e ipointense le aree di tessuto in cui si presenta lo stiramento del tessuto miocardico.

Questa metodica di valutazione dello strain miocardico va a confrontare il valore del segnale intra-pixel per ottenere le informazioni riguardanti l'attività contrattile del tessuto miocardico.

Per ottenere queste valutazioni, il software restituirà una mappa dello strain che viene codificata a colori permettendo di valutare visivamente la contrazione del muscolo cardiaco.

Per eseguire questa tipologia di studio dello Strain, vengono sfruttate le immagini che sono state acquisite: sul piano dell'asse corto, sulle quali si valuta lo strain longitudinale, e sul piano dell'asse lungo, con il quale si esegue la valutazione della deformazione circonferenziale. Con questa tipologia di studio, però, non si può ottenere il valore dello Strain radiale.

Oltre a questa tipologia di Strain, esiste anche la cSENC, definita come SENC composita e che costituisce una sua variante.

Con tale tecnica si ottengono delle immagini non-tuning che si sommano alle immagini a bassa e alta sintonizzazione acquisite dopo la somministrazione del mezzo di contrasto, l'immagine non-tuning che viene acquisita risulta essere pesata T1, ed è basata sul recupero della saturazione. Infatti, il tessuto cicatriziale presenterà elevata iperintensità di segnale nelle sequenze T1 a causa dell'accumulo del mezzo di contrasto a base di gadolinio, al contrario, il tessuto sano presenterà una bassa intensità di segnale. Le immagini che vengono acquisite con questa tecnica presentano un contrasto inferiore rispetto alle immagini acquisite nello studio convenzionale LGE. Nonostante la minore intensità di contrasto sulle immagini, è possibile affermare che la tecnica cSENC ha un ruolo fondamentale poiché consente di ottenere sia la

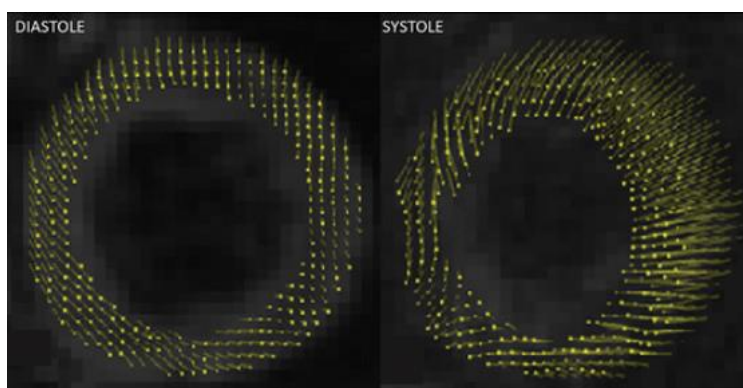
valutazione dello Strain miocardico, sia uno studio della vitalità tissutale residua che, in RM convenzionale richiederebbe una valutazione utilizzando sequenze di studio specifiche.

Nella valutazione dello Strain miocardico utilizzando la tecnica cSENC si otterranno delle immagini a bassa sintonizzazione (LT) per quanto riguarda i tessuti non contratti, mentre le immagini saranno ad alta sintonizzazione (HT) sui tessuti contratti. Inoltre, il software restituisce anche delle immagini senza ulteriore sintonizzazione (NT), le quali hanno la funzione di mettere in evidenza le differenze presenti tra miocardio sano e patologico.

Per quanto riguarda i vantaggi di questa tecnica di calcolo di strain, possiamo ritrovare sia i tempi di acquisizione molto rapidi, che consentono di ottenere i valori di strain quasi in tempo reale, insieme all'alta sensibilità nel rilevamento di disfunzioni tissutali miocardiche.

Allo stesso tempo, però, risulta ancora poco disponibile come tecnica di studio a causa della limitata disponibilità delle componenti Hardware e Software per sviluppare questa tipologia di calcolo.

### 5.2.3 Tecnica DENSE



*5.3 Tecnica DENSE*

La tecnica DENSE (Fig. 5.3) ha la funzione di codificare lo spostamento tissutale che si verifica lungo la direzione di codifica della fase del segnale di Risonanza Magnetica. In questa tipologia di studio, lo strain miocardico viene calcolato andando a valutare la variazione di fase degli spin del tessuto, diventando un metodo più accurato e preciso nella valutazione dello strain applicato alla risonanza magnetica.

Si tratta di una tecnica eseguita utilizzando delle sequenze che vengono acquisite sfruttando la modalità eco-stimolata (STEAM), la quale prevede l'applicazione di tre impulsi RF che

andranno a generare un'eco stimolata. Dopo il primo e il terzo impulso vengono aggiunti rispettivamente un gradiente di codifica, o modulazione, e un gradiente di decodifica, o demodulazione, che vengono applicati nella direzione in cui è necessario valutare lo spostamento. Vengono poi applicati dei gradienti crusher che hanno lo scopo di defasare la magnetizzazione trasversale, per cui la magnetizzazione rimanente viene registrata lungo la direzione della magnetizzazione longitudinale.

La posizione della magnetizzazione viene codificata nella fase del ciclo cardiaco che coincide con la telediastole, acquisendo l'imaging riguardante lo spostamento del tessuto durante la contrazione cardiaca, codificato per mezzo dei gradienti.

Per quanto riguarda i vettori, vengono disegnati in corrispondenza di ogni pixel e rappresentano il valore e lo spostamento del vettore rispettivamente attraverso la loro ampiezza e direzione.

Per quanto riguarda la tecnica DENSE, sfrutta lo spostamento che si verifica tra ogni pixel, mediante una risoluzione spaziale più elevata e, un altro vantaggio, è rappresentato dal fatto che l'operatore non deve interagire con il software per ottenere i dati.

L'acquisizione dei dati riguardanti lo Strain valutato mediante la tecnica DENSE, prevedono l'utilizzo di sequenze cine, veloci e che sfruttano la combinazione di echi e correzione di fase intrinseca, per cui le immagini vengono acquisite utilizzando le sequenze Steady State Free Precession (SSFP). Oltre a questa tipologia di acquisizione, la tecnica dense può anche sfruttare un'acquisizione volumetrica 3D.

Per quanto riguarda la qualità dell'immagine, si ha un basso rapporto segnale-rumore, dovuto al tempo di rilassamento T1. Un altro limite è rappresentato dalla sensibilità ad artefatti che si presentano lungo la codifica di fase dell'immagine, per questa motivazione non risulta ancora ampiamente sfruttato nella pratica clinica.

#### **5.2.4 Tecnica Tissue Phase Mapping**

La mappatura della fase tissutale sfrutta dei gradienti bipolari per codificare la velocità della deformazione tissutale nella direzione di codifica della fase sulle acquisizioni di CMR.

In questo caso, il software si occupa di calcolare il rapporto velocità/traiettoria di più punti all'interno del miocardio. Le derivazioni spaziali degli spostamenti producono poi la deformazione del tessuto miocardico.

Mediante questa tecnica, possono essere valutate le deformazioni segmentali e regionali nelle varie direzioni di calcolo dello strain: longitudinale, circonferenziale e radiale. Si tratta di una

metodica di calcolo che comporta lunghi tempi di acquisizione delle immagini, causando artefatti da movimento che non permettono il calcolo del valore di Strain accurato che, infatti, potrebbe subire delle distorsioni.

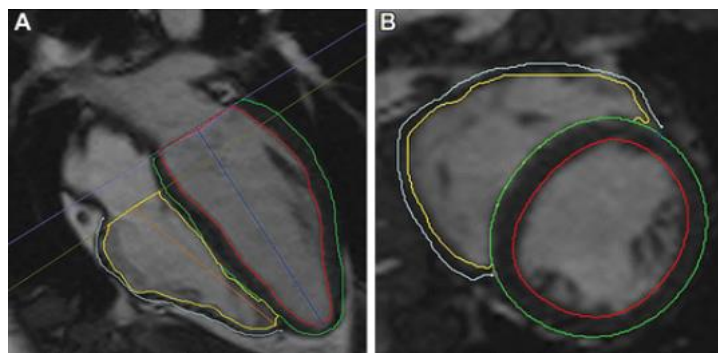
Per ottenere le informazioni riguardo allo Strain mediante tale metodo di studio, vengono sfruttate le tecniche di imaging parallelo e di sottocampionamento, le quali consentono di eseguire le sequenze di mappatura di fase tissutale mediante una singola apnea, sfruttando le proprietà di simmetria del K spazio.

Per ottenere delle informazioni tridimensionali, si possono sfruttare delle sequenze ibride gradient-echo e EPI single-shot, che forniscono i dati attraverso l'acquisizione di due sezioni bidimensionali continue.

In sintesi, si può affermare che la mappatura della fase tissutale si ottiene integrando le velocità dei movimenti miocardici che si sviluppano nelle tre direzioni dello spazio e calcolando le derivate spaziali delle velocità di ogni pixel.

Questa tecnica di valutazione dello Strain miocardico permette di ottenere i valori di deformazione tissutale mediante il movimento delle varie componenti del tessuto miocardico.

### 5.2.5 Feature Tracking



*FIG. 5.4 Feature Tracking*

a. *Piano 4CH*

b. *Piano AC*

Si tratta della tecnica di studio dello strain miocardico che trova più recente applicazione e si basa sulla post-elaborazione di immagini cine-RM che vengono acquisite durante l'esame di Risonanza tramite delle sequenze SSFP.

Questa tecnica di post elaborazione delle immagini prevede l'utilizzo di un algoritmo che traccia in modo automatico i contorni del tessuto endocardico ed epicardico, seguendo ad ogni frame il movimento che svolgono i vari punti.

Infatti, si tratta di una tecnica che pone le basi sui principi del flusso ottico, in cui viene rilevata una piccola finestra su un'immagine ed essa viene poi rilevata sui fotogrammi successivi utilizzando metodi di massima verosimiglianza.

Ottenuta l'identificazione delle aree di valutazione dello Strain miocardico, viene poi stabilita la distanza tra queste due regioni identificate e, tale distanza, equivale allo spostamento locale del tessuto miocardico.

Per stabilire la dimensione ottimale che deve assumere la finestra, è necessario cercare un bilanciamento tra la necessità di rilevare spostamenti tissutali di maggiore entità, e la precisione nel rilevamento di spostamenti più piccoli. Infatti, un aspetto fondamentale per la corretta valutazione dello Strain miocardico è rappresentato dall'ottenere una buona qualità dell'immagine, insieme ad un'adeguata risoluzione spaziale e temporale, necessarie per rilevare i dettagli più fini e tracciare gli spostamenti su piccole porzioni del ciclo cardiaco.

Per quanto riguarda la tecnica Feature Tracking, nella prima fase dell'acquisizione dei dati riguardanti il calcolo dello strain miocardico è necessaria la definizione dei bordi endocardici ed epicardici e, queste misurazioni, vengono svolte sulle acquisizioni cine-RM orientate nei piani asse corto e asse lungo.

La tecnica tridimensionale permette di ottenere la valutazione simultanea dei parametri di strain ottenuto mediante la valutazione del calcolo di strain radiale, circonferenziale e longitudinale. Mediante lo sviluppo dell'intelligenza artificiale l'elaborazione dei dati dopo l'acquisizione delle immagini risulta molto rapida, mentre un'altra condizione che rende questo software molto valido è rappresentato dalla possibilità di sovrapporre i dati di strain, acquisiti e codificati a colori, sulle immagini cine SSFP, mettendo bene in evidenza dove è localizzata la condizione patologica del tessuto miocardico.

Nel caso in cui venga applicata tale tecnica di studio, sono presenti alcuni limiti.

In primo luogo, se le sequenze cine-SSFP vengono acquisite senza un buon contrasto tra flusso ematico e tessuto miocardico, oppure se sono presenti artefatti da movimento sulle immagini, il software non è in grado di eseguire i contorni ventricolari, restituendo dei valori di strain poco affidabili.

In secondo luogo, si ha una grande variabilità dei parametri tra software differenti, questo si verifica poiché vengono utilizzati algoritmi diversi per andare ad eseguire la valutazione dello Strain.

Inoltre, la tecnica Feature Tracking può risultare meno precisa rispetto ad altre metodiche (come la tecnica DENSE e SENC), soprattutto nella rilevazione dello Strain radiale, più difficile da valutare utilizzando delle sequenze cine-SSFP standard.

Infine, la principale limitazione nella diffusione della tecnica di valutazione dello Strain miocardico è rappresentata dalla mancanza di valori di riferimento standardizzati, diventando complicato comprendere quando un valore di riferimento risulti effettivamente patologico.

### **5.3 Misurazioni dello Strain**

Nel momento in cui si va ad eseguire la misurazione dei valori di Strain è possibile affermare che esistono varie modalità per definirlo: senza utilizzare l'unità di misura oppure utilizzando un valore espresso in percentuale.

La misura dello strain viene svolta prendendo in considerazione i movimenti longitudinali, circonferenziali e radiali a cui vengono sottoposti i miocardiociti durante l'attività contrattile del cuore nelle varie fasi del ciclo cardiaco.

Oltre ad andare a definire il valore di Strain, viene anche stabilita la velocità con la quale si assiste alla variazione della deformazione tissutale miocardica. Tale parametro trova espressione nell'unità di misura 1/sec, e costituisce un indicatore della migliore contrattilità effettiva grazie al minor grado di dipendenza di tale parametro dal carico e dalle dimensioni della camera cardiaca in relazione ai valori di Strain.

Per quanto riguarda la misurazione del parametro della velocità di strain, essa può essere definita come: velocità di strain sistolica di picco, velocità di strain diastolica precoce e velocità di strain diastolica tardiva, i quali rappresentano dei parametri fondamentali per andare a definire in modo precoce la presenza di condizioni patologiche quali scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata.

Mediante le tecniche di studio convenzionali, tale patologia può essere diagnosticata nel momento in cui si presenta un'alterazione nella frazione di eiezione. Questo rappresenta il grande avanzamento tecnologico che fornisce la valutazione di strain miocardico. Infatti, mediante lo Strain miocardico, si può raggiungere la diagnosi attraverso un'anticipazione in confronto alla comparsa dei sintomi, portando ad una migliore prognosi per il paziente.

Per quanto riguarda i parametri acquisiti nello studio dello Strain, il tempo di picco di strain viene espresso in secondi e rappresenta il tempo che intercorre tra l'inizio del ciclo cardiaco e il grado di deformazione massima raggiunta dal tessuto (sia in valori positivi, che definiscono i movimenti di allungamento miocardico, sia in valori negativi, che comportano movimenti di



accorciamento tissutale). L'acquisizione di tali dati si verifica durante l'intervallo RR del ciclo cardiaco, che consiste in una fase utile nella valutazione della dissincronia ventricolare sinistra. In aggiunta a questi dati, possono anche essere acquisite le informazioni riguardanti lo spostamento tissutale, espresso in millimetri, e la velocità con la quale avviene tale movimento, che viene espressa in millimetri al secondo (mm/s).

Tra i movimenti con cui vengono eseguiti gli studi riguardanti lo Strain miocardico rientra il movimento di torsione, ovvero un valore che può essere espresso mediante un angolo di torsione misurato in gradi (gradi/centimetro). Tra le misurazioni di strain rientra anche la velocità di torsione, che ha come unità di misura i gradi/(centimetro × secondo). Per quanto riguarda la torsione, è possibile affermare che si tratta di un marcatore che risulta sensibile nella disfunzione sistolica e diastolica nelle cardiomiopatie.

Un'altra tipologia di movimento che viene svolta dalle cellule miocardiche e che consente il calcolo dello strain, è rappresentata dallo strain longitudinale, che vede come unità di misura i gradi.

In generale, tutti i valori riguardanti lo Strain possono essere applicati a tutto il tessuto miocardico del cuore e non esiste parametro un unico che può essere sfruttato in tutte le applicazioni cliniche, dal momento che ognuno di essi ha la sua validità di applicazione.

Occorre specificare che, nel momento in cui si va a quantificare lo strain miocardico ventricolare sinistro esiste un'ampia variabilità per quelli che sono gli intervalli di riferimento. Infatti, a causa di molti fattori quali: le modalità di acquisizione delle immagini, il software utilizzato, l'operatore che esegue la valutazione, i dati demografici del paziente (età, sesso ed etnia di appartenenza) e i fattori emodinamici, può essere influenzata o alterata la rilevazione dello strain miocardico. Un esempio riguardante quanto è appena stato riportato, consiste all'aumentare dell'età, che comporta la diminuzione del valore di picco dello strain circonferenziale o longitudinale o, un esempio ulteriore, è rappresentato dal fatto che le donne presentano valori di strain più elevati rispetto a quelli degli uomini.

Lo Strain Globale Longitudinale (GLS) rappresenta la modalità di misurazione dello strain miocardico che viene più comunemente sfruttato, per eseguire tale tipologia di misurazione si sfruttano le acquisizioni delle immagini sul piano quattro camere oppure sul piano asse lungo due camere.

Per quanto riguarda invece la misurazione del valore di strain globale (GCS), viene solitamente acquisita sul piano asse corto bi-ventricolare. Preferibilmente nella porzione più mediale del ventricolo.

Una volta che vengono acquisiti i valori di Strain miocardico, è sempre necessario eseguire un confronto con i valori di riferimento individuati, i quali devono presentare alcune caratteristiche comuni ai nuovi dati acquisiti, quali: la tecnica di imaging (che deve risultare il più simile possibile) e il metodo utilizzato nell'eseguire il post-processing sull'immagine.

## **5.4 Applicazioni cliniche**

Lo Strain miocardico presenta una grande capacità nel rilevare la disfunzione ventricolare rispetto alle stime di routine riguardanti la frazione di eiezione, proprio per tale motivazione, lo Strain trova il suo principale campo di applicazione nella diagnosi precoce di molte malattie cardiovascolari, compresi gli screening che vengono eseguiti sui pazienti con familiarità per le cardiomiopatie ereditarie.

Un altro valore aggiunto alla misurazione dello strain è dato dalla stratificazione del rischio e dai marcatori prognostici che vengono forniti nel momento in cui si esegue questo studio e che hanno un ruolo fondamentale nella pianificazione terapeutica per il paziente.

L'unico fattore che gioca a sfavore della misurazione dello strain miocardico è rappresentato dal fatto che l'imaging e l'analisi dei valori di strain non hanno una procedura standardizzata, per cui gli esiti dell'analisi sono limitati.

Nonostante tutto, è comunque possibile affermare che esistono degli scenari clinici in cui lo strain permette di ottenere delle informazioni complementari a quanto è già noto, ad esempio nel caso della valutazione della cardiotossicità delle terapie antitumorali, nello studio della cardiopatia ischemica e nelle cardiomiopatie non ischemiche.

### **5.4.1 Anomalie congenite**

La valutazione dello Strain miocardico eseguito con la tecnica Feature Tracking presenta una buona utilità per quanto riguarda la valutazione delle anomalie congenite e, in particolare, riveste un ruolo di fondamentale importanza per quanto riguarda la valutazione degli esiti nella Tetralogia di Fallot riparata, fornendo l'identificazione di marcatori predittivi di esiti avversi. Infatti, nella Tetralogia di Fallot riparata mediante intervento chirurgico, la difficoltà nell'esecuzione dell'esercizio fisico risulta fortemente correlata allo strain rilevato per il ventricolo destro, poiché è noto che una delle principali conseguenze del paziente sottoposto a intervento riparatorio per Tetralogia di Fallot comporta insufficienza cardiaca causata da ipertrofia ventricolare destra.

Un altro dato rilevato corrisponde al picco di strain circonferenziale del ventricolo sinistro e alla riduzione dei valori GLS, GCS, LV e RV, i quali risultano correlati alla morte del paziente. Nel momento in cui si esegue questa tipologia di studio, si sfruttano le acquisizioni sul piano quattro camere, per ottenere una buona visualizzazione del ventricolo destro, principale oggetto di studio in questa patologia.

## **Capitolo 6: Raccolta dati**

### **6.1 Materiali e metodi**

Per eseguire questa tipologia di studio sono stati selezionati dei pazienti con Tetralogia di Fallot riparata mediante intervento chirurgico, sui quali è stata eseguita un'analisi retrospettiva con un paragone su casi controllo di pazienti in salute e andando a suddividere i casi in base ad età e sesso dei pazienti. I pazienti sono stati sottoposti ad un esame di Risonanza Magnetica Cardiaca, sui quali è stato applicato un protocollo di studio che include le seguenti sequenze riportate nel capitolo precedente.

Ottenuti i dati mediante l'acquisizione delle immagini, lo studio si è basato sull'elaborazione dei dati in post-processing utilizzando un software dedicato (Circle-CVI), per mezzo del quale è stato eseguito il calcolo dei volumi ventricolari sia destro sia sinistro, il calcolo dei flussi aortico e polmonari e, infine, la quantificazione dello strain miocardico longitudinale sul ventricolo destro attraverso il piano di acquisizione quattro camere.

## 6.2 Analisi statistica e risultati

	age	PLFT <sup>1</sup>	RVEF	RVS	RV-EDV	RV-ESV	LV-EDV	LV-ESV	LV-EF	LV-SV	Qp: Qs	MPA mm	RA	LA
age	1	0.28	0.218	-0.357	0.036	0.071	0.036	-0.055	0.198	-0.036	-0.768*	0.847*	0.429	0.595
PLFT <sup>1</sup>		1	0.909**	-0.143	-0.679	-0.643	0.643	0.073	0.631	0.679	-0.099	0.468	-0.429	0.09
RV EF			1	-0.055	-0.6	-0.673	0.764*	0.213	0.651	0.709	-0.271	0.477	-0.436	0.229
RV SV				1	0.643	0.571	0.429	0.800*	-0.685	0.321	0.512	0.036	0.214	0.9
RV-EDV					1	0.964***	-0.179	0.473	-0.919**	-0.357	0.079	0.072	0.75	0.198
RV-ESV						1	0.286	0.364	-0.955***	-0.429	0.177	0.036	0.786*	0.072
LV-EDV							1	0.764*	0.234	0.929**	0.02	0.378	-0.107	0.505
LV-ESV								1	-0.404	0.618	0.181	0.248	0.382	0.55
LV-EF									1	0.378	-0.408	0.182	-0.667	0.127
LV-SV										1	0.158	0.306	-0.321	0.45
Qp: Qs											1	-0.616	-0.217	-0.567
MPAm m												1	0.198	0.664
RA													1	0.378
LA														1

Nella Tabella riguardante la matrice di correlazione emerge la presenza di dati riportati con \*, \*\*, \*\*\* mediante i quali si va a definire il grado di significatività di quanto è stato raccolto mediante l'indagine.

<sup>1</sup> Peak Longitudinal Featur-Tracking (negative values): picco Strain longitudinale

Nello studio sono stati inclusi 15 pazienti, tra cui 7 pazienti (5 maschi e 2 femmine) con Tetralogia di Fallot, all'interno del quale sono stati compresi 3 pazienti sottoposti ad intervento di riparazione attraverso patch, e 8 pazienti controllo (5 maschi e 3 femmine). Il gruppo in cui erano racchiusi i pazienti con Tetralogia di Fallot è caratterizzato da un'età media di 43 anni, mentre il gruppo controllo presenta un'età media di 39 anni.

I dati ottenuti sono stati raccolti all'interno di una tabella di matrice correlazionale (come in Fig. 6.1), all'interno della quale sono state inseriti i valori oggetto di studio all'interno delle variabili lungo righe e colonne, al fine di comprendere la correlazione presente tra gli stessi.

Per quanto riguarda la mediana dei valori ottenuti dallo studio del ventricolo destro sui pazienti affetti da Tetralogia di Fallot, troviamo: la frazione di eiezione (EF) che coincide con il 54%, il volume di riempimento diastolico (RV-EDV) di 120mL/m<sup>2</sup> e un valore di quantità di sangue pompata nel ventricolo destro ad ogni battito cardiaco (RVS) di 110 ml.

Per quanto riguarda il valore di strain miocardico che è emerso, coincide con uno strain longitudinale di picco di 19,5%.

Questi dati ottenuti sono stati paragonati con quelli rilevati dal gruppo controllo e, da questo paragone si è evidenziato che i pazienti affetti da Tetralogia di Fallot presentano un valore RVEDV che risulta significativamente più elevato e, insieme a questo dato, è emersa anche una riduzione del valore di strain miocardico del ventricolo destro.

Dall'analisi svolta sui pazienti affetti dalla Tetralogia di Fallot si è evinta una forte correlazione tra i valori di strain miocardico e i valori raccolti attraverso lo studio della frazione di eiezione (RVEF) del ventricolo destro.

Un'altra importante valutazione che è emersa riguarda la correlazione analizzata tra i valori di frazione di eiezione del ventricolo destro (RVEF) e il volume ventricolare sinistro alla fine della sistole (LVEDV).

Infine, si è notata anche una correlazione tra il diametro del tronco polmonare comune (MPA) e l'età del paziente.

## 6.4 Conclusioni

Mediante lo studio eseguito è emerso, in primo luogo, il ruolo di estrema rilevanza rivestito dalla metodica di Risonanza Magnetica Cardiaca nella valutazione dei pazienti che sono stati sottoposti ad intervento di riparazione della Tetralogia di Fallot.

Utilizzando, infatti, la metodica di Risonanza Magnetica Cardiaca in questa tipologia di valutazione, risulta possibile andare a valutare la condizione morfo-funzionale dell'apparato cardiocircolatorio in seguito all'intervento.

Infatti, mediante le acquisizioni eseguite con la tecnica True-FISP cine si ottiene una valutazione morfologica delle quattro camere cardiache e, sfruttando l'acquisizione sul piano 3CH sul ventricolo destro, è possibile la valutazione della componente cardiaca destra che, a causa dell'ipertrofia ventricolare, nel tempo comporta malfunzionamento della contrazione dello stesso, arrivando anche allo sviluppo di insufficienza valvolare polmonare. Tali condizioni si possono sviluppare anche nel paziente sottoposto ad intervento di riparazione, a tal fine è fondamentale la valutazione mediante follow-up del paziente in post-operatorio.

Per cui, dallo studio eseguito, è emerso un grado di correlazione tra la valutazione dello strain mediante la tecnica di calcolo Feature-Tracking e lo sviluppo di degenerazione della funzionalità cardiaca e si è notato come può essere valutata precocemente la possibilità che si presentino tali condizioni patologiche.

Mediante la valutazione dello strain emergono precocemente eventuali disfunzioni riguardanti il ventricolo destro, ancora prima che la condizione patologica venga valutata mediante il calcolo della frazione di eiezione ventricolare destra, la quale viene solitamente considerata l'indice mediante il quale si valuta l'insufficienza cardiaca.

Introdurre la valutazione dello strain miocardico all'interno del percorso di follow-up del paziente con Tetralogia di Fallot può, quindi, risultare di rilievo nel diagnosticare precocemente la condizione di insufficienza cardiaca comportando una migliore prognosi per il paziente, grazie alla capacità, dei software utilizzati, di rilevare più precocemente la patologia in confronto alla singola valutazione di essa mediante lo studio della frazione di eiezione ventricolare.

## Sitografia

1. <https://www.aosp.bo.it/it/content/atresia-della-valvola-polmonare>
2. <https://cardiochirurgia.net/competenze/chirurgia-mini-invasiva-dei-difetti-interatriali/>
3. <https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/chap-8/chap-8a-i.htm>
4. <https://www.medicinapertutti.it/>
5. [https://www.treccani.it/enciclopedia/cuore\\_\(Dizionario-di-Medicina\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/cuore_(Dizionario-di-Medicina)/)
6. <https://www.msmanuals.com/it/professionale/pediatria/anomalie-cardiovascolari-congenite/panoramica-sulle-anomalie-cardiovascolari-congenite>
7. <https://www.ospedalebambinogesu.it/chiusura-transcatetere-del-difetto-interatriale-143182/>
8. <https://www.mriquestions.com/index.html>
9. <https://rmnonline.it/lezioni-risonanza/localizzazione-spaziale/>
10. <https://www.siemens-healthineers.com/it/magnetic-resonance-imaging/clinical-specialities/cardiovascular-mri>
11. [https://it.wikipedia.org/wiki/Foro\\_ovale\\_di\\_Botallo](https://it.wikipedia.org/wiki/Foro_ovale_di_Botallo)
12. [https://it.wikipedia.org/wiki/Valvola\\_cardiaca](https://it.wikipedia.org/wiki/Valvola_cardiaca)
13. <https://wraycastle.com/it/blogs/knowledge-base/dft-discrete-fourier-transform#:~:text=Componenti%20reali%20e%20immaginarie,segnale%20pi%C3%B9%20informato%20e%20accurate.>



## Bibliografia

1. Cardiac MR Evolution of Repaired Tetralogy of Fallot; Aparna Joshi, Maryam Ghadimi Mahani, Adam Dorfman, Sowmya Balasubramania; ScienceDirect, 2020; doi.org/10.1053/j.ro.2020.06.004
2. Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S. Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr;9(4):e004077. Doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.004077. PMID: 27009468.
3. Coriasco, M., Rampado, O., & Bradac, G. B. *Elementi di risonanza magnetica. Dal protone alle sequenze per le principali applicazioni diagnostiche*. Springer 2013
4. Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease; Sohrab Fratz, Taylor Chung, Gerald F. Greil, Margaret M. Samyn, Andrew M. Taylor, Emanuela R Valsangiacomo Buechel, Shi-Joon Yoo, Andrew J. Powell; PubMed, 2013. DOI: 10.1186/1532-428X-1551
5. Dalle Donne I., Beninati S., Bonfanti P., Cancemi P., Colombo A. E., Colombo G., De Falco M., Dini L., Maisano M., Milzani A., Paolucci M., Spiga S., Tongiorgi E., Vanzi F. *Istologia. Con elementi di anatomia microscopica*. Napoli: EdiSES Università, 2019.
6. Myocardial Strain Evaluation with Cardiovascular MRI: Physics, Principles, and Clinical Applications, Prabhakar Shantha Rajiah, Kevin Kalisz, Jordi Broncano, Harold Goerne, Jeremy D. Collins, Christopher J. François, El-Sayed Ibrahim, Prachi P. Agarwal
7. Widmaier, E. P., Raff, H., & Strang, K. T. (2019). *Vander fisiologia*; Casa Editrice Ambrosiana, Italia 2028