

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI
BOLOGNA

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

**Coronarografia con CO_2 : studio di
fattibilità di una procedura di
imaging considerata impossibile**

Relatore:

Prof. Romano Zannoli

Presentata da:

Edoardo Pirazzini

Correlatore:

Dott. Ivan Corazza

Anno Accademico 2015/2016

Abstract

Attualmente il mezzo di contrasto standard usato per angiografie (sia a livello centrale che periferico) è lo iodio. Poichè in molti pazienti sono stati riscontrati casi di reazioni allergiche o nefrotossicità, sta crescendo l'utilizzo di CO_2 come mezzo di contrasto, in quanto tale gas risulta biocompatibile e viene velocemente assorbito e smaltito dall'organismo. Dal riscontro di danni legati ad una possibile neurotossicità a livello celebrale, il suo impiego è stato fino ad ora limitato all'imaging di vasi periferici. Scopo di questo lavoro è la verifica di fattibilità di una procedura per la realizzazione di coronarografie che utilizzi come mezzo di contrasto CO_2 in sostituzione dello iodio. E' stato realizzato un simulatore biomeccanico dell'apparato cardiocircolatorio per verificare la possibilità di iniettare gas senza produrre reflusso in aorta e determinare quali sono i parametri di iniezione che permettano l'utilizzo sicuro della CO_2 . Il simulatore è stato settato per riprodurre condizioni fisiologiche e sono state quindi effettuate iniezioni di CO_2 nei vasi coronarici modificando la pressione di iniezione e il diametro del catetere. I risultati ottenuti hanno dimostrato che, per pressioni di iniezione inferiori alla pressione sistolica utilizzando cateteri con un'alta resistenza idraulica, non si ha reflusso in aorta. E' stata quindi utilizzata una catena di acquisizione di immagini radiografiche connessa ad un calcolatore, per l'acquisizione di immagini del sistema di simulazione durante l'iniezione di CO_2 . Dopo l'elaborazione (DSA e stacking), è stata dimostrata la possibilità di ottenere immagini angiografiche di coronarie mediante iniezione di CO_2 . Tale procedura è stata effettuata con un sistema coronarico statico: risulta quindi necessario un ulteriore appro-

fondimento di tecniche di manipolazione delle immagini per rendere possibile la DSA e lo stacking di vasi in movimento.

Indice

Introduzione	1
1 Angiografia con CO_2	3
1.1 Cuore e circolo coronarico	6
1.2 Angiografia digitale a sottrazione d'immagine	9
1.3 Stacking	10
1.4 CO_2 come mezzo di contrasto	11
1.4.1 Proprietà chimico fisiche	12
1.4.2 Sistemi di iniezione	15
1.4.3 Trasporto nei vasi	18
1.4.4 Assorbimento della CO_2 iniettata	19
1.5 Modello di funzionamento della pompa cardiaca	27
2 Materiali e metodi	31
2.1 Il simulatore biomeccanico	31
2.1.1 Il sangue	33
2.1.2 Il generatore pulsatile	33
2.1.3 Le valvole	34
2.1.4 L'aorta e il sistema di resistenze periferiche	35
2.1.5 Il sistema di simulazione dell'arresto del flusso corona- rico durante la fase sistolica	36
2.1.6 Il sistema di iniezione della CO_2	38
2.1.7 Il sistema di raccolta	38
2.2 Sistema di acquisizione dati	39

2.3	Apparato di misura delle resistenze idrauliche	41
2.4	Metodo di iniezione della CO_2	43
2.5	Sistema di acquisizione e elaborazione delle immagini radio- grafiche	44
3	Risultati	47
3.1	Pressione di iniezione	47
3.2	Resistenza idraulica del catetere	51
3.3	Fattibilità radiologica	56
4	Discussione e conclusioni	59

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nel nostro paese, in quanto responsabili del 44% di tutti i decessi. In particolare la cardiopatia ischemica è la prima causa di morte in Italia e incide per il 28% sul totale dei decessi [1]. Fondamentali per un aumento della durata e della qualità della vita risultano, quindi, tutte le tecniche diagnostiche e chirurgiche utilizzate per la cura di questa specifica patologia. L'angiografia Coronarica con mezzi di contrasto iodati è risultata, fin dalla sua introduzione nel 1957, la tecnica fondamentale per la diagnosi ed il trattamento dell'aterosclerosi coronarica, principale causa della cardiopatia ischemica. L'utilizzo ha però evidenziato alcune complicazioni derivanti dal mezzo di contrasto iodato, impiegato per la visualizzazione dei vasi. Un sempre maggior numero di pazienti presenta infatti allergie o problemi di tireotossicità o nefrotossicità ai mezzi di contrasto iodati, che possono provocare disagi più o meno gravi nel 7 – 8% dei pazienti trattati fino a gravi reazioni allergiche nello 0,1% dei pazienti trattati [2]. L'angiografia con CO_2 di vettori vascolari periferici sta assumendo una larga diffusione grazie al raggiungimento di una buona qualità dell'immagine, unita ad una completa assenza di effetti collaterali dovuti all'utilizzo di mezzi di contrasto iodati. Attualmente l'angiografia con CO_2 non è permessa per lo studio di arterie cardiache e toraciche, al fine di evitare la presenza di bolle di gas nell'apparato circolatorio cerebrale, che potrebbe scatenare un'embolia gassosa e possibile ischemia cerebrale. Lo scopo giustifica comunque uno studio di fattibilità approfondito, anche perché mai

effettuato, di questa pratica. Per realizzarlo è stata approfondita la conoscenza fisiologica della perfusione coronarica ed è stato messo a punto un apparato per la simulazione dell'iniezione di gas nelle arterie coronariche durante la fase diastolica, ad una pressione di iniezione inferiore alla pressione diastolica e con un flusso inferiore al flusso coronarico ematico, in modo da evitare il reflusso di bolle in aorta.

Capitolo 1

Angiografia con CO_2

L'angiografia è una tecnica di diagnostica medica utilizzata per produrre immagini anatomiche, rappresentanti la dislocazione del sangue (e quindi di vasi sanguigni o emorragie) all'interno del corpo umano, grazie all'impiego di apparati di imaging a raggi x combinati con l'iniezione di un mezzo di contrasto. Poiché a differenza di ossa o polmoni, il sangue ha normalmente lo stesso coefficiente di attenuazione lineare (quindi stessa radioopacità) dei tessuti circostanti, è necessario utilizzare un apposito mezzo di contrasto da iniettare in prossimità del circolo che si intende esaminare, al fine di ottenere immagini rappresentanti il circolo stesso. A seconda della sede di iniezione, l'angiografia assume nomi diversi, come: ventricolografia, aortografia, coronarografia ecc.

Le tecniche angiografiche consentono di rappresentare l'anatomia e la morfologia vascolare evidenziando eventuali alterazioni di calibro e decorso dei vasi, che possono presentarsi come restringimenti del lume vascolare di diversa entità, vere e proprie occlusioni, o viceversa dimostrare la presenza di anomale dilatazioni (ectasie o aneurismi). L'esame risulta inoltre indicato nel sospetto di alcuni sanguinamenti, consentendone la precisa identificazione di sede ed il possibile trattamento. Questa tecnica è utilizzata anche in tempo reale dal chirurgo, per la visualizzazione delle aree di intervento durante una pratica chirurgica [3](Radiologia interventistica). Una volta condotta la parte

“diagnostica” dello studio, ogni esame può essere completato con trattamenti endovascolari atti a risolvere la condizione patologica individuata: per esempio, in caso di ostruzioni vascolari la procedura si avvale di trattamenti di angioplastica e posizionamento di stent o protesi vascolari, il cui scopo è di ristabilire la pervietà del lume; durante l’impianto di questi ultimi il medico è guidato dalle immagini angiografiche. Il mezzo di contrasto è iniettato nel sangue attraverso l’utilizzo di cateteri la cui parte terminale è posizionata a monte della regione vascolare della quale si vuole ottenere l’immagine (figura 1.1).

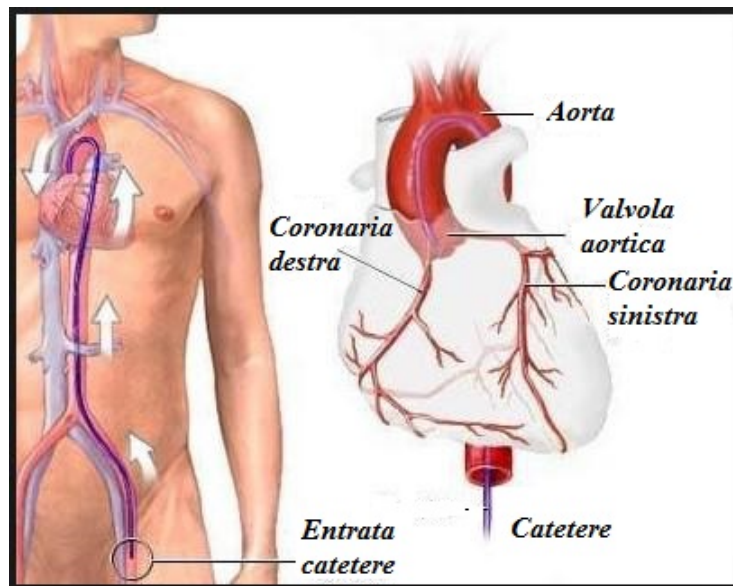


Figura 1.1: Illustrazione raffigurante il punto di accesso e il posizionamento di un catetere per coronarografie

A livello della regione cutanea, preventivamente depilata e disinfettata, l’accesso vascolare viene creato praticando una minima incisione sulla cute e pungendo con un ago di calibro idoneo il vaso sottostante, sul quale viene inserito un filo guida metallico. Viene quindi posizionato un introduttore valvolato, tale da creare una porta di accesso endovascolare attraverso cui, sotto guida fluoroscopica, passano guide e cateteri per raggiungere il distretto vascolare d’interesse. Una volta raggiunto con il catetere il vaso prescelto,

si procede all'iniezione del mezzo di contrasto e si scattano le sequenze di radiogrammi, le quali sono acquisite con tecnica digitale, archiviate su idonei supporti elettronici di archiviazione di massa ed infine visualizzate ed analizzate dal medico. Una procedura radiologica angiografica richiede un'adeguata preparazione del paziente. Nel caso di utilizzo di mezzi di contrasto iodati ai pazienti che riportano precedenti di allergie o insufficienza renale vengono fatti assumere farmaci antistaminici, per alleviare i sintomi delle allergie ed acqua per favorirne lo smaltimento. L'anestesia totale è evitata in quanto è importante che i pazienti restino vigili durante l'esame, in modo da potere cooperare durante la pratica per esempio trattenendo il respiro, poiché i moti degli organi interni, provocati dalla respirazione, possono indurre artefatti nell'immagine finale. Sedativi e analgesici vengono invece normalmente usati per alleviare i disagi dovuti alla procedura. Durante l'intero procedimento, vengono monitorati i parametri vitali dei pazienti, quali la quantità di emoglobina legata nel sangue, l'ECG, la pressione sanguigna e la frequenza dei battiti cardiaci. Solitamente la procedura diagnostica e la maggior parte di quelle terapeutiche vengono eseguite in anestesia locale mediante iniezione sottocutanea di lidocaina, a livello del sito di introduzione del catetere. Nella maggior parte dei casi l'accesso vascolare è attraverso i vasi femorali, in regione inguinale oppure a livello dell'arteria radiale del braccio. La durata dell'esame può variare: gli esami diagnostici generalmente avvengono in tempi brevi (circa 20-30 minuti), mentre quelli di interventistica richiedono periodi sicuramente più lunghi (fino a 3 ore). Il contrasto nell'immagine è generato dalla differenza dell'assorbimento dei raggi X da parte dei tessuti attraversati dal fascio. Alcune strutture biologiche (osso, aria, polmone) presentano un assorbimento diverso da quelle dei tessuti ad esso circostanti rendendo la corrispondente immagine naturalmente contrastata. Altri tessuti invece necessitano dell'introduzione di mezzi di contrasto che ne modifichino l'assorbimento rendendoli visibili sull'immagine radiografica. L'introduzione di sostanze a bassa densità come aria o anidride carbonica rende visibili le strutture contenenti o circostanti il mezzo, grazie alla riduzione di assorbi-

mento indotta. Sostanze che generano questo tipo di effetto si dicono mezzi di contrasto negativi, a differenza di quelle che contengono elementi ad elevato numero atomico come bario o iodio, le quali aumentano l'assorbimento delle radiazioni, dette mezzi di contrasto positivi. La scelta del mezzo di contrasto da utilizzare risulta importante e richiede un'attenta valutazione delle esigenze del medico relativamente alla risoluzione in contrasto, alle possibili controindicazioni e al rapporto fra i costi e i benefici. Le immagini angiografiche, in alcuni casi, vengono oggi prodotte tramite la tecnica della sottrazione digitale della immagini (Digital Subtraction Angiography-DSA), la quale consente la visualizzazione dei soli vasi riempiti dal mezzo di contrasto, eliminando le altre strutture anatomiche come ossa e tessuti molli. La tecnica angiografica oggi più utilizzata è la coronarografia (Angiografia coronarica), impiegata in particolare nella diagnosi durante interventi di angioplastica per la cura di aterosclerosi: essa consente di ottenere informazioni circa lo stato di funzionamento dei vasi coronarici, ossia dei vasi che perfondono il tessuto muscolare cardiaco.

1.1 Cuore e circolo coronarico

Il cuore è un organo muscolare cavo il quale contraendo e rilassando le sue fibre assicura la circolazione del sangue all'interno dei vasi sanguigni. Il battito cardiaco consta di due fasi: sistole e diastole.

- Durante la fase di sistole gli atri e ventricoli si contraggono: relativamente al ventricolo sinistro il sangue viene pompato in aorta attraverso la valvola aortica
- Durante la fase diastole il muscolo cardiaco si rilassa, le quattro cavità si riempiono di sangue mentre le valvole, fra cui la valvola aortica, risultano chiuse

La gittata cardiaca rappresenta il volume totale di sangue espulso dal ventricolo sinistro in un minuto ed è pari al prodotto del numero di battiti al

minuto moltiplicato per la gittata sistolica, che rappresenta il volume di sangue espulso dal ventricolo sinistro ad ogni battito. La funzione del circolo coronarico è garantire al miocardio un corretto apporto di ossigeno in base alle sue richieste. Il flusso coronarico risulta costante a riposo (circa $2,5 \text{ ml/s}$ per un uomo adulto di media corporatura) ed aumentato in corso di un incremento del lavoro cardiaco, il quale si osserva solitamente in corso di attività fisica o in risposta ad emozioni intense. Questa situazione può determinare un aumento del flusso nel circolo coronarico fino a 4-5 volte rispetto al flusso basale, grazie ad un meccanismo fisiologico di vasodilatazione massimale del microcircolo coronarico.

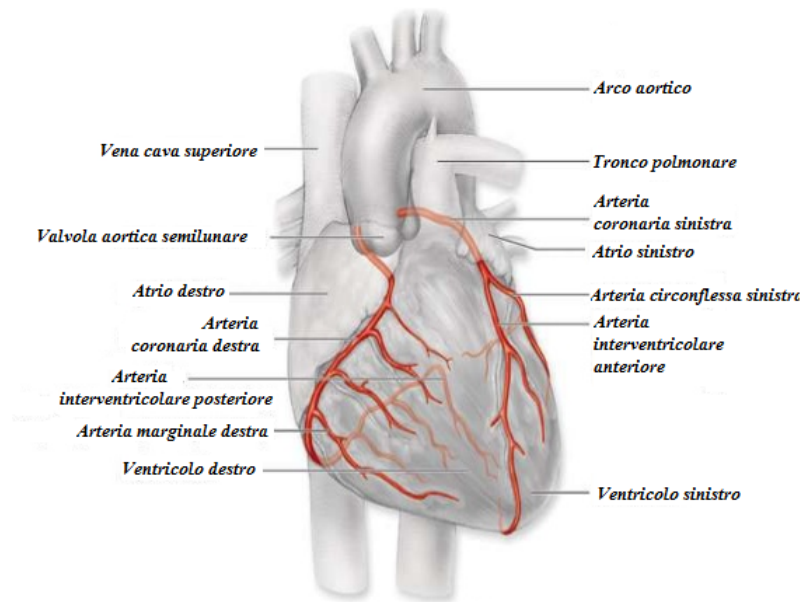


Figura 1.2: Illustrazione raffigurante il cuore e il sistema circolatorio coronarico

Il circolo coronarico descritto in figura 1.2 è costituito dalla progressiva ramificazione delle due arterie coronarie sinistra e destra, che si originano a livello dei seni coronarici del bulbo aortico con un diametro maggiore di $300 \mu\text{m}$. Le successive ramificazioni vanno a costituire prima le piccole arterie con diametro compreso tra i 300 ed i $150 \mu\text{m}$ a decorso prevalentemente

intramiocardico, poi le arteriole di diametro inferiore ai $150\mu m$. Il flusso coronarico come è possibile osservare in figura 1.3 si attua soprattutto in diastole, poiché in sistole la maggior parte dei vasi e dei capillari coronarici vengono virtualmente occlusi dalla contrazione ventricolare e a causa della apertura della valvola aortica semilunare i cui lembi vanno ad occludere l'entrata delle vene coronariche.

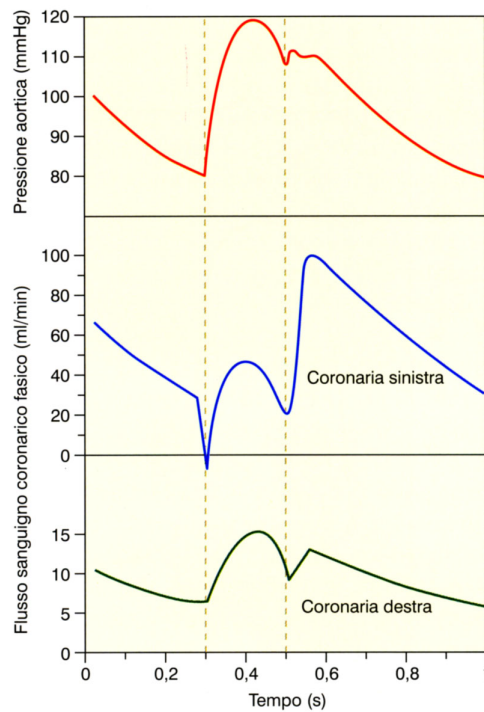


Figura 1.3: Grafici raffiguranti l'andamento della Pressione aortica (linea rossa) del flusso sanguigno nella coronaria sinistra (linea blu) e del flusso sanguigno nella coronaria destra (linea verde) in funzione del tempo durante un ciclo cardiaco. In esso è possibile osservare che durante la fase sistolica il flusso nella coronaria sinistra si riduce a causa della contrazione del miocardico, la quale determina una perfusione prevalentemente diastolica

1.2 Angiografia digitale a sottrazione d'immagine

La DSA (Digital Subtracion Angiography) è una tecnica angiografica che, grazie alla sottrazione fra un'immagine acquisita prima dell'iniezione del mezzo di contrasto (maschera) e un'immagine acquisita dopo l'iniezione, consente di aumentare in maniera significativa il contrasto delle zone in cui è presente il mezzo, eliminando le altre strutture anatomiche come ossa e tessuti molli. Prima della sottrazione è applicata una trasformata logaritmica ad ogni pixel delle immagini, al fine di ottenere un'immagine finale nella quale il valore di ogni pixel dipende dal contrasto indotto del mezzo iniettato e non dal background. Consideriamo una parte del corpo di un paziente di spessore z caratterizzata da un coefficiente di attenuazione lineare $\mu(x, y)$, l'immagine maschera può essere rappresentata tramite la legge di Lambert-Beer considerando un fascio incidente monocromatico come:

$$I_m(x, y) = \alpha I_0(x, y) e^{-\mu(x, y)z} \quad (1.1)$$

dove $I_0(x, y)$ è la fluena fotonica del fascio non attenuato, α è un fattore di conversione legato alla conversione della fluena fotonica in Livelli di grigio dell'immagine. Consideriamo ora un singolo pixel (x_0, y_0) che raccoglie la radiazione che attraversa un vaso sanguigno di spessore dz , a seguito dell'iniezione del mezzo di contrasto con coefficiente di attenuazione lineare μ_c , il valore del pixel nell'immagine risulterà:

$$I_c(x_0, y_0) = \alpha I_0(x_0, y_0) e^{-(\mu(x_0, y_0)(z-dz) + \mu_c dz)} \quad (1.2)$$

Se i valori dei pixel (x_0, y_0) della maschera dell'immagine con il mezzo di contrasto vengono sottratti si ottiene:

$$\begin{aligned} I_{sub}(x_0, y_0) &= \alpha I_0(x_0, y_0) e^{-\mu(x_0, y_0)z} - \alpha I_c(x_0, y_0) \\ &= I_0(x_0, y_0) e^{-(\mu(x_0, y_0)(z-dz) + \mu_c dz)} \\ &= \alpha I_0(x_0, y_0) e^{-\mu(x_0, y_0)z} (1 - e^{-(\mu_c - \mu(x_0, y_0) dz)}) \end{aligned} \quad (1.3)$$

assumendo che il segnale dei vasi sia molto piccolo ($\mu_c dz \ll 1$) espandendo l'esponenziale in serie di Taylor si ottiene,

$$I_{sub}(x_0, y_0) = \alpha[(\mu_c - \mu(x_0, y_0)dz]I_0(x_0, y_0)e^{-\mu(x_0, y_0)z} \quad (1.4)$$

Quindi utilizzando una sottrazione lineare, si ottiene un'immagine in cui la dipendenza dallo spessore dei vasi è modulata dall'intero spessore z , attraversato dalla radiazione prima di giungere al trasduttore. Utilizzando invece una sottrazione logaritmica, i valori di pixel dell'immagine risultano dipendenti dallo spessore di tessuto anatomico attraversato ma solo dalla differenza fra i coefficienti di attenuazione tessuto-mezzo di contrasto e dallo spessore dei vasi. Il valore del pixel (x_0, y_0) dell'immagine sottratta logaritmicamente risulta:

$$\begin{aligned} I_{sub}(x_0, y_0) &= \ln(I_m(x_0, y_0)) - \ln(I_c(x_0, y_0)) \\ &= [-\mu(x_0, y_0)z] - [-\mu(x_0, y_0)(z - dz) - \mu_c(x_0, y_0)dz] \quad (1.5) \\ &= (\mu_c - \mu(x_0, y_0)dz \end{aligned}$$

La maggior parte degli artefatti presenti in immagini DSA sono generati dal movimento del paziente o degli organi interni nel tempo intercorso fra l'acquisizione della maschera e l'acquisizione dell'immagine col mezzo di contrasto. In alcuni casi questi artefatti possono essere ridotti o eliminati tramite algoritmi di correzione delle immagini. Ad esempio l'applicazione di tecniche di pixel shifting combinate ad algoritmi di riconoscimento delle forme riportano i pixel degli oggetti che si sono mossi nella posizione in cui essi si trovavano durante l'acquisizione della maschera.

1.3 Stacking

Lo stacking è un algoritmo utilizzato in DSA per il miglioramento della qualità delle immagini angiografiche. Letteralmente stacking significa sovrapporre, e questa tecnica consiste infatti nel sovrapporre più immagini della stessa zona in esame ottenute ad istanti di tempo diversi in modo da

ottenere una unica rappresentazione della zona interessata. Esistono vari algoritmi utilizzati per lo stacking delle immagini angiografiche alcuni dei quali citati in [4]. L'algoritmo di stacking più semplice determina il valore del pixel (x_n, y_n) dell'immagine finale come valore massimo o minimo dei pixel (x_n, y_n) (a seconda del mezzo di contrasto utilizzato) delle immagini selezionate per lo stacking. Nell'angiografia con CO_2 le immagini ottenute tramite DSA spesso presentano un aumento di contrasto solo in alcuni tratti dei vasi in cui è iniettato il gas, poichè esso non sempre riempie totalmente il vaso da visualizzare ma spesso crea bolle, che occupano parzialmente o totalmente il lume di un tratto di vaso muovendosi alla velocità del sangue. La sovrapposizione dei vari fotogrammi in cui le bolle occupano posizioni diverse all'interno dei vasi sanguigni permette di ottenere rappresentazioni complete dei vasi percorsi dal gas senza la necessità di avere un riempimento completo del vaso da parte del mezzo di contrasto.

1.4 CO_2 come mezzo di contrasto

Il biossido di carbonio gassoso è utilizzato come agente di contrasto per l'imaging di vene e arterie dagli anni '50 per diagnosi di versamenti pericardici [5]. Dal 1980 con l'avvento dell'angiografia digitale a sottrazione d'immagine è divenuta possibile la realizzazione di imaging affidabili anche con l'utilizzo di mezzi di contrasto a bassa densità. Oggigiorno la CO_2 è considerata una valida alternativa ai tradizionali mezzi di contrasto iodati. A causa della sua bassa resistività idraulica che gli permette di raggiungere i più piccoli capillari e della sua facilità di assorbimento da parte dell'organismo, questo mezzo di contrasto è diventato molto utile nella diagnostica di pazienti che presentano insufficienze renali o reazioni allergiche ai mezzi iodati. A fronte dei vantaggi elencati precedentemente l'utilizzo di CO_2 gassosa presenta difficoltà tecniche, a causa del fatto che è un mezzo gassoso e in generale produce immagini lievemente peggiori di quelle ottenute utilizzando mezzi di contrasto liquidi (figura 1.4).

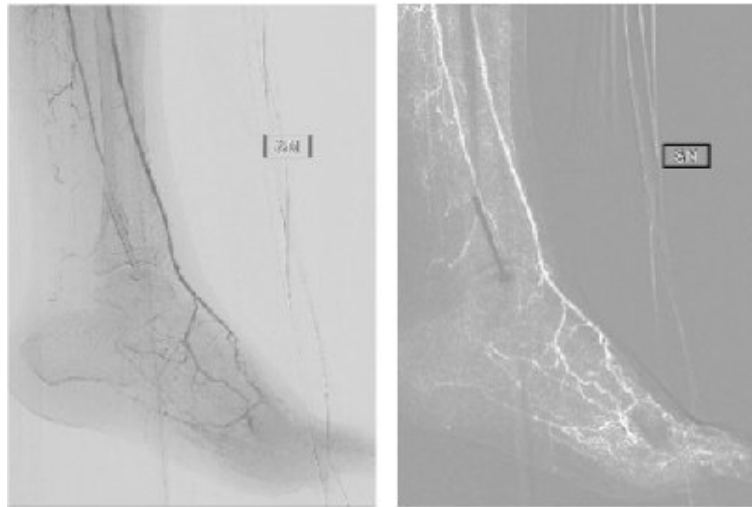


Figura 1.4: arteria dorsale del piede, con mezzo di contrasto iodato (sinistra) e CO_2 (destra)

Considerando sia gli svantaggi che i vantaggi, l'utilizzo della CO_2 come mezzo di contrasto per angiografie si sta diffondendo non solo come sostituto dei tradizionali mezzi di contrasto iodati, ma per un uso combinato e complementare con essi.

1.4.1 Proprietà chimico fisiche

Il diossido di carbonio (noto anche come Anidride carbonica o biossido di carbonio) è un ossido acido (anidride), formato da un atomo di carbonio legato a due atomi di ossigeno tramite legami covalenti. Il biossido di carbonio nell'organismo umano è naturalmente presente e uno dei prodotti del processo di respirazione cellulare; nel contempo la presenza di CO_2 nel sangue svolge un importante ruolo nel mantenimento dell'equilibrio acido-base dei liquidi corporei, anche se il suo effetto è secondario rispetto al potere tampone delle proteine che copre i 3/4 del totale. La CO_2 in quanto gas ha una resistenza idraulica decisamente minore rispetto al sangue miscelato con mezzi di contrasto iodati. Questa proprietà gli consente non solo di iniettare grandi quantità di mezzo di contrasto velocemente con cateteri molto pic-

coli, ma consente anche al mezzo di contrasto di raggiungere piccoli vasi, di visualizzare stenosi strettissime e piccoli sanguinamenti.

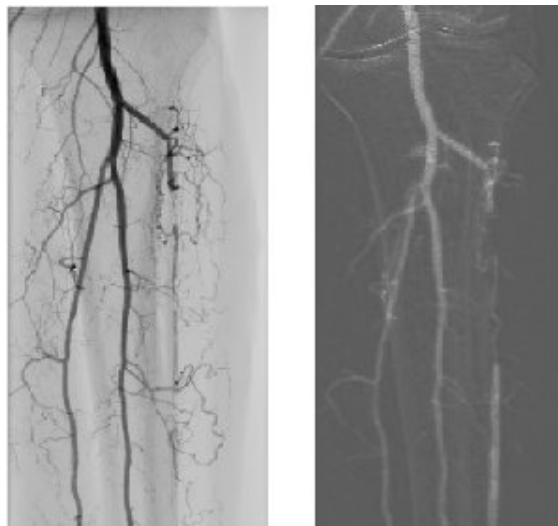


Figura 1.5: Vascolarizzazione dell'arteria tibiale anteriore, con mezzo di contrasto iodato(sinistra) e CO_2 (destra), nella figura a destra si riesce facilmente a riconoscere la stenosi

Un esempio dei vantaggi derivati da questa proprietà della CO_2 è visualizzabile nella figura 1.5: durante un intervento di rivascolarizzazione della arteria tibiale anteriore, ai radiologi sono state richieste informazioni morfologiche sui vasi per decidere se e dove era possibile inserire un catetere per angioplastica. Nella prima immagine di destra, ottenuta tramite tradizionali mezzi di contrasto iodati, l'arteria tibiale sembra bloccata per un tratto molto lungo: questo può portare il medico a desistere del fare un intervento per sbloccare il vaso. Nella seconda immagine l'arteria risulta chiaramente aperta a valle dell'ostruzione. Infatti grazie alla sua bassa resistenza allo scorrimento all'interno di condotte la CO_2 riesce a passare più facilmente attraverso la sezione dell'arteria ostruita e successivamente ad occupare tutta la sezione del vaso formando una bolla tramite la quale è possibile visualizzare correttamente la sezione del tratto finale del vaso sanguigno, consentendo di determinare la corretta lunghezza della stenosi. Quando la CO_2 è iniettata in

un vaso sanguigno grande, essa non sempre riesce a occupare tutta la sezione del vaso ed essendo meno densa e non miscibile nel plasma, forma bolle che scorrono lungo la parete superiore del vaso. Questo fenomeno non provoca particolari problemi in vasi sanguigni piccoli, poiché l'angiografia con CO_2 non sottostima significativamente diametri di vasi finché almeno il 50% della sua sezione trasversale è occupata dal gas (la sezione dei vasi occupata da CO_2 è maggiore del 70% per diametri minori di 15mm[2]). Ad ogni modo un riempimento incompleto dei vasi può portare ad un contrasto non ottimale. Il galleggiamento del gas può inoltre causare riempimenti preferenziali di alcune diramazioni dei vasi principali, a seconda di come è posizionato il paziente durante l'esame. E' quindi fondamentale scegliere con attenzione la posizione del paziente durante l'iniezione di CO_2 e durante l'acquisizione dell'immagine, ed eventualmente cambiarla durante la procedura. Dati clinici e sperimentali indicano che essa non causa tossicità renale o epatica e non provoca reazioni allergiche. Questo la rende un'alternativa ideale ai mezzi di contrasto iodati per pazienti che presentano nella loro storia clinica reazioni allergiche, ma anche per pazienti diabetici o con una funzionalità renale compromessa. L'utilizzo della CO_2 richiede comunque alcune fondamentali precauzioni. Alcuni studi compiuti su cavie animali [6] indicano una sua possibile neurotossicità a livello celebrale per cui essa non deve essere iniettata nelle arterie del sistema circolatorio celebrale, quindi, per ragioni di sicurezza, esami angiografici alle arterie vengono generalmente eseguiti solo iniettando CO_2 al di sotto del diaframma. L'iniezione di CO_2 nel sistema vascolare è soggetta a problematiche diverse rispetto all'iniezione di mezzi iodati a causa della natura gassosa del mezzo. La CO_2 è un gas inodore e incolore, e quindi non può essere distinto dall'aria. Questo è uno dei principali problemi di questa tecnica, poiché un'accidentale contaminazione d'aria durante l'iniezione può causare embolie gassose. Riguardo al galleggiamento delle bolle di CO_2 nei vasi, essa non può essere iniettata con paziente in posizione prona (per evitare ischemie nel midollo spinale) nè con la testa posizionata ad un livello più alto rispetto al resto del corpo. Alcuni pazienti

lamentano dolori a seguito dell'iniezione di CO_2 , le cause di questo dolore possono essere ricercate nell'aumento di pressione locale dovuta all'iniezione di gas a pressione molto più elevata della pressione sanguigna [7] (frequente con l'utilizzo di iniettori manuali), oppure da una temporanea acidosi nei tessuti circostanti ai vasi irrorati, a sua volta provocata dalla diffusione di CO_2 sotto forma di acido carbonico.

1.4.2 Sistemi di iniezione

La scelta del sistema di iniezione per un mezzo gassoso risulta di fondamentale importanza per ridurre possibili rischi e permettere un migliore controllo dei parametri di iniezione al fine di ottenere una qualità ottimale dell'immagine. I primi esami angiografici con CO_2 come mezzo di contrasto prevedevano l'utilizzo di un sistema di iniezione costituito da una siringa, direttamente riempita di gas da e una bombola contenente CO_2 utilizzando un regolatore per ridurre la pressione, direttamente collegata al catetere. Questo sistema ha un rischio elevato di contaminazione del gas iniettato da aria che produce embolie gassose. Inoltre non vi è un controllo sulla pressione di iniezione e sul volume iniettato, rendendo i risultati dell'esame angiografico molto operatore dipendenti. Un miglioramento di questa procedura è stato il Plastic bag Delivery system (figura 1.6).

In esso la bombola di CO_2 è utilizzata per riempire una sacca di plastica, la quale può contenere un volume di gas di 1500cc alla pressione atmosferica, prevenendo in questo modo l'iniezione di volumi eccessivi. La possibilità di contaminazione è evitata grazie all'utilizzo di un sistema composto da più valvole di non ritorno. Questo apparato risulta quindi più sicuro e controllabile rispetto al precedente, ma il flusso di gas iniettato è determinato dalla manualità dell'operatore che effettua l'iniezione, rendendo questa procedura operatore dipendente e soggetta ad eventuali errori umani possibili anche con personale altamente qualificato. Il sistema che risulta più sicuro e controllabile oggi è l'iniettore di CO_2 automatico sviluppato e commercializzato dalla ditta Angiodroid Srl con la collaborazione scientifica del

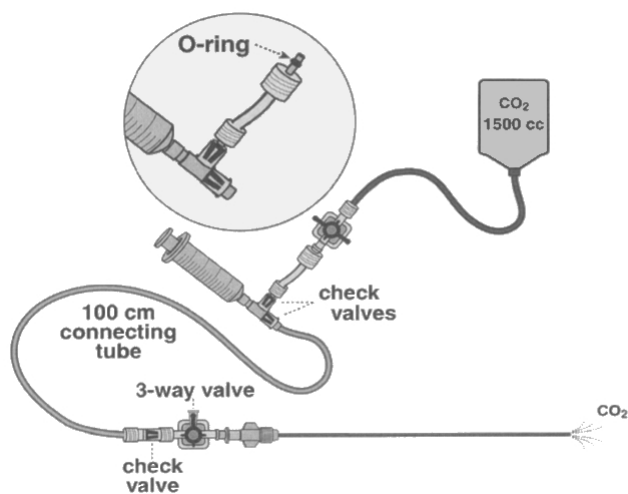


Figura 1.6: Sistema di iniezione Plastic Bag Delivery System [8]

Centro di coordinamento delle attività di fisica medica (DIMES-Università di Bologna).

L'ultimo aggiornamento rappresentato in figura 1.7 consente un controllo preciso della pressione e del volume di iniezione eliminando, attraverso il mantenimento di una pressione positiva, qualsiasi rischio di contaminazione del gas da iniettare. In esso la CO_2 è inizialmente prelevata da una bombola e immessa in serbatoio di carico il quale può contenere un volume massimo di 400ml di gas. Questo serbatoio è mantenuto costantemente ad una pressione positiva in modo da evitare qualsiasi rischio di contaminazione anche in caso di perdite. A seguito dell'impostazione nel pannello di comando della macchina dei parametri di iniezione (Volume e pressione), il volume di gas desiderato viene prelevato da una siringa calibrata e trasferito in una seconda sacca, di iniezione, che può contenere al massimo 200ml di gas. Questa sacca è posta in una camera di pressurizzazione, la quale riempita con più di 700ml di aria, esercita una pressione variabile sulla sacca di iniezione, consentendo la regolazione e il mantenimento di una pressione di iniezione quasi costante durante la fase di iniezione del gas nei vasi sanguigni. Non vi è quindi la possibilità di iniettare volumi diversi da quelli impostati nella macchina, e



Figura 1.7: Sistema di iniezione automatica Angiodroid

la pressione di iniezione (e di conseguenza il flusso di gas iniettato) è controllato dal sistema. Avere una pressione di iniezione costante risulta molto importante poichè essa, assieme alla resistenza idraulica del catetere utilizzato, determina il flusso di iniezione del gas e quindi quanta CO_2 è introdotta nel vaso nell'unità di tempo.

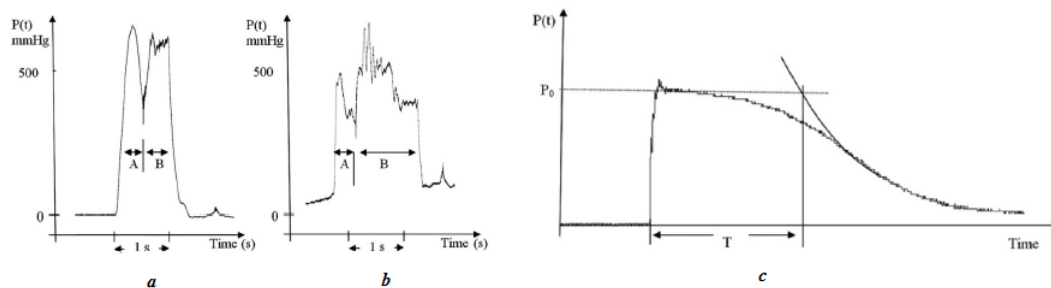
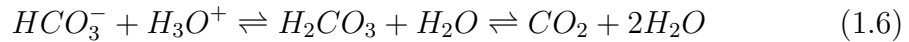


Figura 1.8: Pressioni di iniezione in funzione del tempo ottenute con l'utilizzo di iniettori manuali (a, b) e con l'iniettore Angiodroid(c) [7]. L'iniezione è costituita da una fase A in cui viene espulso il liquido di lavaggio dal catetere e dalla fase B di vera e propria iniezione di CO_2

1.4.3 Trasporto nei vasi

Nelle normali condizioni di riposo, in ogni 100 ml di sangue sono trasportati in media dai tessuti ai polmoni 4 ml di CO_2 prodotta dai processi metabolici dell'organismo. Una piccola frazione di CO_2 viene trasportata ai polmoni sotto forma di gas disciolto in soluzione per una quantità corrispondente a circa il 7% della CO_2 trasportata nel sangue. L'anidride carbonica disciolta nel sangue reagisce con l'acqua per formare acido carbonico H_2CO_3 che a sua volta si dissocia in HCO_3^- ione idrogenocarbonato e ione H^+ in acqua. L'equilibrio multiplo è il seguente:



Questa reazione nel plasma avviene molto lentamente, ma è accelerata all'interno dei globuli rossi grazie alla presenza dell'enzima anidrasi carbonica che catalizza la reazione tra H_2O e CO_2 . Questo permette a grandi quantità di anidride carbonica di reagire con H_2O all'interno dei globuli rossi prima ancora che il sangue abbia lasciato i capillari tissutali. In meno di un secondo, l'acido carbonico formatosi nei globuli rossi si dissocia in ioni idrogeno e ioni idrogenocarbonato. Molti degli ioni idrogeno si combinano con l'emoglobina nei globuli rossi, mentre gli ioni bicarbonato diffondono dai globuli rossi al plasma e ioni cloro li sostituiscono nei globuli rossi. Il legame di CO_2 con H_2O grazie all'anidrasi carbonica è responsabile del trasporto del 70% di CO_2 . Oltre a combinarsi con H_2O , la CO_2 si combina anche con radicali amminici delle molecole di Hb per formare la carbaminoemoglobina la quale contribuisce per circa il 23% al trasporto di CO_2 . Una piccola quantità di CO_2 reagisce anche con le proteine plasmatiche. L'anidride carbonica si può trovare nel sangue in molte forme: gas libero in soluzione, combinato con H_2O , combinato con proteine, combinato con residui amminici. La quantità totale dipende comunque solo dalla P_{CO_2} . L'aumento della CO_2 nel sangue provoca un distacco dell'ossigeno dall'emoglobina e questo è un importante fattore che facilita il passaggio dell'ossigeno nei tessuti. A sua volta il legame dell'ossigeno tende ad eliminare anidride carbonica dal sangue. Questo è

noto come effetto Haldane: il legame O_2 rende nei polmoni Hb più acida e l'Hb più acida tende meno a combinarsi con l'anidride carbonica per formare carbaminoemoglobina, e l'aumento dell'acidità causa il rilascio da parte dell'emoglobina di ioni idrogeno che si combinano con gli ioni bicarbonato del plasma per dare acido carbonico. Questo si dissocia dando H_2O e CO_2 negli alveoli. L'acido carbonico che si forma quando la CO_2 entra nei capillari dei tessuti fa diminuire il ph del sangue. Il Ph normale del sangue arterioso ha un valore di 7,41 e questo è mantenuto costante tramite la regolazione della quantità di CO_2 presente nel sangue regolando la respirazione.

1.4.4 Assorbimento della CO_2 iniettata

I mezzi iodati iniettati nelle arterie principali e nelle vene si mescolano al sangue e scorrono fino ad arrivare ai reni dove vengono filtrati ed espulsi dall'organismo. La CO_2 subisce un processo diverso. Essa insufflata all'interno del vaso forma piccole bollicine, le quali possono crescere a seconda del volume iniettato e della velocità di iniezione, fino ad occupare totalmente il vaso sostituendosi al sangue. In quanto gas essa dovrebbe dare origine a embolie provocando, a livello delle arteriole, danni all'organismo a causa del conseguente arresto della circolazione sanguigna. Dalla legge di Young-Laplace:

$$P_b = P_e + \frac{2\gamma}{R} \quad (1.7)$$

dove P_b è la pressione all'interno della bolla, P_e la pressione esterna, γ la tensione superficiale del sangue, e R il raggio della bolla, è possibile calcolare il raggio critico per il quale si dovrebbe avere la formazione di una embolia gassosa. Imponendo l'arresto del flusso di anidride carbonica, La condizione per cui una bolla CO_2 dovrebbe causare una embolia gassosa risulta:

$$R_{vaso} \leq R_{critico} = \frac{2\gamma}{P} = (21 \div 9)\mu m \quad (1.8)$$

Dove γ è la tensione superficiale del sangue (0,058 N/m) e P è la pressione a monte della bolla di gas (pressione arteriosa $100mmHg \div 40mmHg$). Il valore

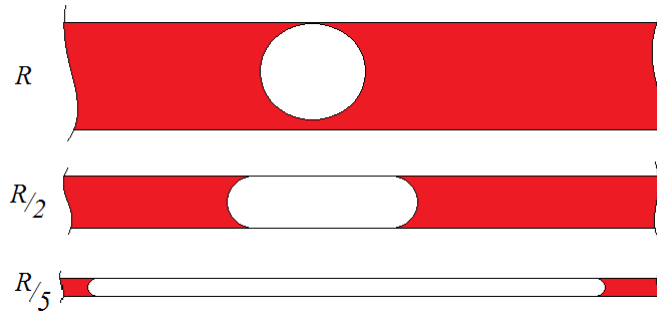


Figura 1.9: Descrizione qualitativa della cambiamento di forma di una bolla di CO_2 di volume fissato in funzione del raggio del vaso in cui essa è contenuta. Al diminuire del raggio del vaso la sua forma passa da sferica a quasi cilindrica

di raggio critico ottenuto è molto piccolo, ma nella realtà l'arresto si ha per raggi maggiori di (1.8); infatti il moto laminare del liquido nel condotto, con una velocità maggiore al centro del vaso e minore ai bordi, di fatto diminuisce la misura del raggio di curvatura della superficie anteriore, aumentando la pressione di curvatura e favorendo l'arresto della bolla. Altro elemento da considerare è la frantumazione di una singola bolla in tante bolle più piccole, ciascuna delle quali determina una riduzione di pressione per la differente curvatura delle superfici anteriore e posteriore favorendo l'occlusione di vasi di maggiori dimensioni.

La CO_2 iniettata durante esami angiografici non da origine a embolie: evidentemente il suo assorbimento tramite sangue e tessuto circostante risulta sufficiente ad evitare questa condizione. Per spiegare questo fenomeno poniamoci ad esempio nella situazione descritta in figura 1.9 a. All'interno di un'arteria principale è stata iniettata una bolla sferica di CO_2 con un raggio di poco inferiore al raggio R del vaso in cui essa è contenuta. Questa bolla avanza assieme al sangue che la circonda verso arterie sempre più piccole e la sua forma si modifica al diminuire del raggio del vaso ($1.9a \rightarrow 1.9b \rightarrow 1.9c$) finché il raggio del vaso non diventa sufficientemente piccolo per generare una pressione di curvatura pari alla pressione vasale e quindi bloccare il flusso.

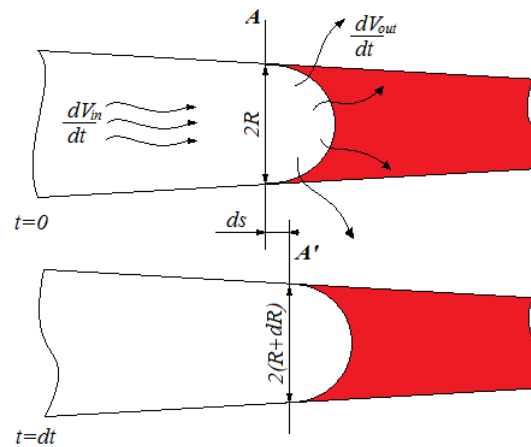


Figura 1.10: Figura raffigurante il comportamento di una bolla di CO_2 in un vaso sanguigno. Se la bolla risulta bloccata poichè il suo raggio risulta inferiore al raggio critico, essa riesce ad avanzare in un tempo dt per un tratto ds , dipendente dalla velocità del sangue nel vaso e dalla variazione del raggio del vaso per unità di lunghezza, questo perchè è verificata la condizione (1.24)

Prima che questo avvenga ci troveremo nella condizione descritta in figura 1.10 con una bolla di CO_2 che riempie totalmente il vaso a monte del piano di sezione A, costretta dal flusso sanguigno ad avanzare nel vaso con una velocità v uguale alla velocità del sangue. La condizione che impedisce l'arresto della circolazione è che la bolla, mano a mano che procede in vasi di raggio maggiore al raggio critico, trasferisce il gas all'esterno in modo da sparire prima di raggiungere il raggio critico soddisfacendo la condizione:

$$\frac{dV_{in}}{dt} < \frac{dV_{out}}{dt} \quad (1.9)$$

In termini quantitativi il flusso di CO_2 entrante (V_{in}/dt) dalla sezione A deve essere minore del flusso di CO_2 che riesce a diffondere dalla terminazione della bolla (Semisfera di raggio uguale al raggio del vaso) nel sangue nel tessuto extravasale (V_{out}/dt). Per ottenere una descrizione quantitativa della diffusione della CO_2 è stato applicato il modello di Epstein e Plasset [9] tramite il quale è possibile stimare la velocità di dissoluzione di una bolla di gas contenuta all'interno di un mezzo nel quale il gas diffonde. Una difficoltà nella

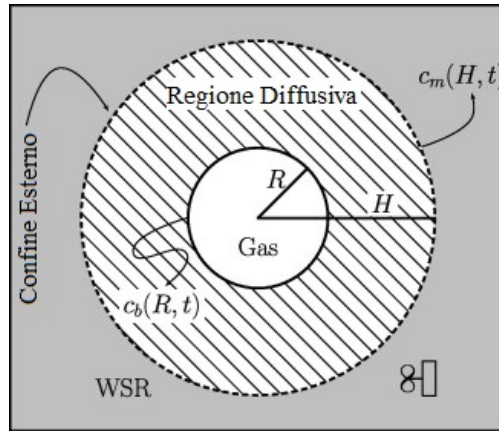


Figura 1.11: Modello della bolla di CO_2 di raggio R circondata da un mezzo diffusivo statico (Regione diffusiva) a sua volta circondata da una regione in cui è possibile mescolamento (grigio). Per i modelli a due regioni $H \rightarrow \infty$ mentre per i modelli a tre regioni H è una variabile finita. C_b dipende dal tempo poichè nel modello la bolla può ingrandirsi o ridursi al variare del tempo. C_m invece nel nostro modello risulta una costante, essa varierebbe solo se la pressione esterna fosse un parametro dipendente dal tempo (risalita di un subacqueo)

descrizione del fenomeno di dissoluzione di una bolla risiede nel fatto che il sangue circolante nei vasi non è fermo ma in movimento. Il gas disciolto presente nelle vicinanze della superficie della bolla sarà quindi soggetto, assieme al sangue in cui è trasportato, a moti convettivi e la sua diffusione avverrà in maniera diversa rispetto al caso in cui il mezzo, nel quale è immersa la bolla, è statico. In questo modello si considera il mezzo di diffusione statico per cui il flusso di CO_2 uscente risulterà sottostimato ed il suo valore costituirà un limite inferiore (che nella realtà è maggiore).

Il fenomeno di dissoluzione della bolla di gas sferica è descritto tramite il modello semplificato raffigurato in 1.11 in cui sono identificate 3 regioni:

- Regione centrale ($0 < r < R$): rappresentante la bolla di CO_2 come una sfera di raggio R
- Regione diffusiva ($R < r < H$): rappresentante la regione costituita dal

mezzo(sangue-tessuto epiteliale-tessuto extravasale) nel quale la CO_2 che esce dalla bolla diffonde

- Regione esterna ($r > H$): rappresentante la regione molto lontana dai vasi in cui la concentrazione di CO_2 è determinata da un valore fisso indipendente qualsiasi parametro del sistema

Da questa schematizzazione sono stati sviluppati vari modelli matematici descritti nell'articolo di Solano e Goldman [10]; di seguito è riportato un modello basato sulla risoluzione dell'equazione di diffusione a due regioni ($H \rightarrow \infty$), applicando le condizioni al contorno di Dirichlet, che ci consente di sottostimare il flusso di CO_2 che diffonde da una bolla. L'obiettivo è quindi trovare la soluzione per il nostro modello dell'equazione della diffusione nella regione diffusiva:

$$\frac{\partial}{\partial t}c(r, \theta, \phi; t) = D\nabla^2c(r, \theta, \phi; t) \quad (1.10)$$

Dove c è la concentrazione di CO_2 disciolta nel mezzo diffusivo, t è il tempo, D la costante di diffusione del soluto nel mezzo, (r, θ, ϕ) sono le coordinate sferiche di un volume infinitesimale del mezzo diffusivo e ∇^2 è l'operatore laplaciano. Di seguito sono descritti in maniera sintetica i passaggi per arrivare ad una formula che descrive l'andamento, in funzione del raggio iniziale del flusso di CO_2 uscente dalla bolla; per una trattazione più approfondita si rimanda all'articolo di Solano e Goldman[10]. Le condizioni al contorno del nostro modello sono così definite: Data una pressione esterna alla bolla P_e una concentrazione $C_m(t)$ nella regione esterna (o equivalentemente ad $r=H$). $C_m(t)$ è data dalla concentrazione di CO_2 disciolta nella regione esterna la quale si può ottenere tramite l'applicazione della legge di Henry:

$$c_m(H, t) = \frac{P_{CO_2}}{K_H} = \frac{fP_e}{K_H} \quad (1.11)$$

Dove K_H è la costante di Henry per la CO_2 nel mezzo diffusivo, P_{CO_2} è la pressione parziale di CO_2 disciolta nella regione esterna, f è il rapporto

fra la quantità di soluto disciolta nella regione esterna rispetto alla quantità disciolta se il mezzo fosse in saturazione alla pressione P_e . Per $C_b(R, t)$ si applica sempre la legge di Henry sulla superficie della sfera ottenendo:

$$c_b(R, t) = \frac{P_b(t)}{K_H} = \frac{1}{K_H} \left(P_e + \frac{2\gamma}{R} \right) \quad (1.12)$$

Si cerca quindi un collegamento fra la velocità di contrazione della bolla $\frac{dR}{dt}$ e il gradiente di concentrazione $\left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)_R$ dato dalla soluzione dell'equazione di diffusione. La connessione fra queste due grandezze è ottenuta tramite la legge di Fick:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{1}{\Re T} \frac{d}{dt} (P_b V_b) = 4\pi R^2 D \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)_R \quad (1.13)$$

Dove n è il numero di moli totali di CO_2 nella bolla, D il coefficiente di diffusione, $\frac{\partial c}{\partial r}_R$ il gradiente di concentrazione di CO_2 disciolta nel mezzo diffusivo in R , T la temperatura assoluta. E' stata utilizzata nel membro centrale dell'equazione la legge dei gas perfetti, con \Re costante dei gas. Combinando le equazioni (1.13) e (1.7) si ottiene:

$$\frac{dR}{dt} = \frac{1}{3P_e R + 4\gamma} \left\{ \Re T D R \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)_R - R^2 \frac{dP_e}{dt} \right\} \quad (1.14)$$

Utilizzando l'approssimazione dello stato quasi-stazionario secondo cui:

$$\frac{\partial c}{\partial t} \equiv \left(\frac{\partial c(r, t)}{\partial t} \right)_r = 0 \quad (1.15)$$

L'equazione di diffusione in coordinate sferiche (equazione di Laplace) risulta

$$\nabla^2 c(r, t) = \left(\frac{\partial^2 c(r, t)}{\partial r^2} \right)_t + \left(\frac{2}{r} \frac{\partial c(r, t)}{\partial r} \right)_t = 0 \quad (1.16)$$

La soluzione generale dell'equazione (1.16) è del tipo :

$$C(r, t) = A(t) + \frac{B(t)}{r} \quad t \geq 0, \quad r \geq R \quad (1.17)$$

Dove $A(t)$ e $B(t)$ sono determinati dalle condizioni al contorno cioè dai valori di $C_b(R, t)$ (1.12) e $C_m(H, t)$ (1.11). Da questi infatti si ottiene:

$$C(r, t) = C_m(t) + \frac{(C_b(t) - C_m(t))R}{r} \quad (1.18)$$

da cui

$$\left(\frac{\partial c}{\partial r}\right)_{r=R,t} = \frac{C_m(t) - C_b(t)}{R(t)} \quad (1.19)$$

L'approssimazione di stato stazionario consiste nell'assumere che la velocità di accrescimento o diminuzione del raggio della bolla e della pressione esterna sono trascurabili, relativamente alla velocità di redistribuzione del soluto nella regione diffusiva. Essa come riportato in [10] porta a discrepanze non significative nella descrizione del fenomeno. Sostituendo (1.19) in (1.14), e considerando la pressione esterna costante

$$\frac{dR}{dt} = 3Dd \frac{RP_e(f-1) - 2\gamma}{3P_e R^2 + 4R\gamma} \quad (1.20)$$

dove

$$d \equiv \frac{\Re T}{K_H} \quad (1.21)$$

Da questa relazione è possibile ricavare la variazione di volume della semisfera di raggio uguale al raggio del vaso nell'unità di tempo. Tramite la formula (1.20) effettuando il cambio variabili:

$$\begin{aligned} V &= \frac{1}{2} \frac{4}{3} \pi R^3 \\ dV &= 2\pi R^2 dR \\ dR &= \frac{dV}{2\pi R^2} \end{aligned} \quad (1.22)$$

si ottiene il flusso uscente dalla bolla

$$\frac{dV_{out}}{dt} = 6Dd\pi R^2 \frac{RP_e(f-1) - 2\gamma}{3P_e R^2 + 4R\gamma} \quad (1.23)$$

Il flusso di CO_2 entrante nella bolla dalla superficie definita dal piano di taglio A(vedi figura 1.10) è invece determinabile a partire dalla velocità

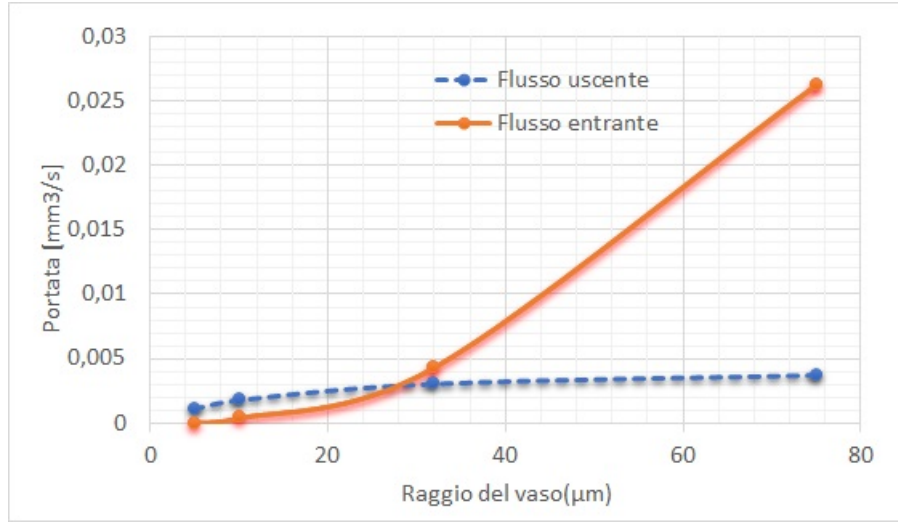


Figura 1.12: Grafico raffigurante il flusso di CO_2 entrante e uscente in funzione del raggio del vaso calcolati con le formula riportate in (1.24). Per il calcolo della portata uscente sono state ricavati i dati di portata per i vari raggi dei vasi da [11]; per il calcolo del tempo di dissoluzione della bolla sono stati utilizzati: $T = 309,15^\circ K$, $\mathfrak{R}_{gas} = 0,0821 l atm/mol^\circ K$, $f = 0,98$ [10], $D = 2900 \mu m/s^{-1}$ [12], $K_H = 29,4 l atm/mol$ [13], $\gamma = 0,57 \mu m atm$ [14], $P_e = 40 mmHg$

del sangue all'interno dei vasi. La condizione per cui la CO_2 trasportata all'interno di un vaso di raggio R_{vaso} blocchi la circolazione del sangue originando un embolo risulta quindi

$$\frac{dV_{in}}{dt} = v_{sangue} \pi R_{vaso}^2 < 6Dd\pi R^2 \frac{RP_e(f-1) - 2\gamma}{3P_e R^2 + 4R\gamma} = \frac{dV_{out}}{dt} \quad (1.24)$$

Approssimando il fenomeno di diffusione della CO_2 attraverso il sangue e la parete di capillari, vene e arterie fino al tessuto extravasale come diffusione di una bolla di gas, attraverso un mezzo con i parametri D , γ e K_H di sangue, tessuto extracellulare e tessuto endoteliale più sfavorevoli per la riduzione del volume della bolla, è stato possibile tracciare il grafico in figura 1.12 raffigurante l'andamento del flusso di CO_2 entrante e uscente dalla bolla in funzione del raggio del vaso in cui essa è contenuta.

In esso si osserva che per $R_{(vaso)}$ inferiori circa $30\mu m$ è soddisfatta la condizione (1.24). E' quindi possibile affermare, dal punto di vista analitico, che l'insufflazione di CO_2 nel sistema circolatorio non può generare embolie gassose in quanto il limite di $30\mu m$ determinato analiticamente soddisfa contemporaneamente le condizioni (1.24) e (1.8).

1.5 Modello di funzionamento della pompa cardiaca

Un modello meccanico abbastanza fedele al reale della pompa cardiaca si può ottenere tramite l'utilizzo di un generatore di flusso pulsatile, accoppiato ad un sistema che simuli l'elasticità delle pareti vasali durante il ciclo cardiaco e la resistenza idraulica dei condotti costituenti il sistema circolatorio. Ad un flusso pulsatile è associata una pressione pulsatile, la quale viene condizionata, nel suo andamento, dalla eventuale presenza di valvole e dalle caratteristiche meccaniche del carico (compliance e resistenza idraulica). Il comportamento di un ventricolo viene meccanicamente descritto dal ciclo pressione-volume che si suddivide principalmente in due fasi: diastole (riempimento del ventricolo) e sistole (svuotamento in arteria)

La legge di Hagen-Poiseuille in particolare descrive il fenomeno della caduta di pressione lungo un condotto cilindrico percorso da un liquido reale. Il fenomeno ha una espressione macroscopica nella caduta di pressione lungo il condotto ed una espressione microscopica nel profilo di velocità (parabolico) che si ha all'interno del tubo cilindrico. Il tutto è determinato dalla viscosità del liquido, cioè dalla tendenza delle particelle a rimanere collegate le une alle altre e dalla conseguente difficoltà di scorrimento delle superfici concentriche di fluido. Applicando, a una estremità del tubo, una forza su tutta la superficie (quindi una pressione), il fluido inizia a muoversi. La velocità di scorrimento del liquido su un piano trasversale non è costante, ma varia in relazione alla distanza dall'asse centrale del condotto. La viscosità, infatti, tiene praticamente immobile lo strato di fluido aderente alla parete

del condotto. Gli strati vicini hanno una velocità progressivamente maggiore, fino ad un valore massimo sull'asse del tubo. Lungo il condotto, le forze resistenti dovute alla viscosità si manifestano non con una riduzione della velocità delle particelle, ma con una riduzione della forza agente, la quale provoca una caduta di pressione. La relazione che lega la portata nel condotto con la pressione applicata e le condizioni geometriche (lunghezza L , raggio r , viscosità η) è nota come Legge di Poiseuille:

$$Q = \frac{P_1 - P_2}{R} = \frac{\pi(P_1 - P_2)r^4}{8\eta L} \quad (1.25)$$

Da questa legge deriva il concetto di resistenza idraulica. Infatti, in analogia con i circuiti elettrici, possiamo assimilare la portata alla intensità di corrente, la caduta di pressione tra gli estremi del condotto con la differenza di potenziale e la resistenza meccanica al flusso, con la resistenza elettrica. La resistenza idraulica risulta quindi:

$$R = \frac{P_1 - P_2}{Q} = \frac{8\eta L}{\pi r^4} \quad (1.26)$$

Nel Sistema Cardiovascolare, la pressione media generata dal cuore è di circa 100 mmHg per un individuo adulto sano. La pressione cardiaca diminuisce dal centro verso la periferia in ragione della resistenza idraulica dei condotti, che determinano anche la portata totale. L'aorta e le arterie principali hanno un raggio grande e la loro resistenza idraulica risulta trascurabile, come la caduta di pressione lungo di esse. Quindi, la pressione cardiaca media si ritrova, praticamente inalterata, all'ingresso del sistema delle arteriole, che regolano l'irrorazione ematica dei vari organi. Qui agisce la legge di Poiseuille: le arteriole hanno un raggio piccolo e presentano una resistenza idraulica tale da determinare, anche con un flusso limitato, una caduta di pressione elevata; inoltre, essendo la resistenza idraulica dipendente dall'inverso della quarta potenza del raggio, sono sufficienti piccolissime variazioni di raggio per determinare grandi variazioni di resistenza e di flusso. Pertanto, il sistema vascolare distribuisce il sangue ai vari organi in modo proporzionale alle necessità, attraverso piccolissime variazioni dei raggi arteriolarari. A monte,

all'uscita della pompa cardiaca, non si considerano le resistenze delle singole arteriole, essendo il sistema di distribuzione composto da moltissimi piccoli vasi in parallelo, ma si apprezza la resistenza idraulica totale, che determina la portata cardiaca. I vasi grandi come l'aorta e le arterie principali non contribuiscono alla resistenza idraulica totale ma immagazzinando energia potenziale elastica durante la fase sistolica e rilasciandola durante la fase diastolica diminuiscono la differenza fra la pressione diastolica e la pressione sistolica costituendo, in analogia coi circuiti elettrici, una capacità idraulica detta compliance o capacitanza. Essa esprime la capacità che hanno i vasi sanguigni di dilatarsi in maniera elastica sotto l'azione di pressione sanguigna crescente; questa è definita come :

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad (1.27)$$

dove ΔV è la variazione di volume e ΔP è la variazione di pressione intravasale. Il sistema arterioso è quindi modellizzabile come un carico elastico di tipo passivo, e da una resistenza idraulica fissa, ricavabile dal rapporto tra pressione e flusso. Il valore della resistenza del carico vascolare è di notevole importanza nell'andamento della pressione arteriosa: durante la fase diastolica, infatti, le arterie svuotano il sangue raccolto in sistole nel sistema di arteriole, e di conseguenza, la pressione arteriosa cala; l'andamento di tale diminuzione e il ritorno delle pareti vascolari a una condizione non dilatata dipendono dal carico resistivo presente e dalle caratteristiche elastiche delle arterie come in un circuito RC l'andamento della corrente dipende dalla resistenza elettrica del circuito.

Capitolo 2

Materiali e metodi

2.1 Il simulatore biomeccanico

Sulla base del modello di sistema cardiovascolare presentato in 1.5, è stato realizzato un simulatore il cui schema è riportato in figura 2.1 il quale è stato costruito in modo da riprodurre le condizioni fisiologiche di flusso e pressione presenti all'interno dei vasi coronarici. Gli elementi fondamentali che compongono l'intero sistema sono:

- il sangue
- il generatore pulsatile
- le valvole
- l'aorta e il sistema di resistenze periferiche;
- il sistema coronarico
- il sistema di simulazione dell'arresto del flusso coronarico durante la fase sistolica
- il sistema di iniezione della CO_2
- il sistema di raccolta;

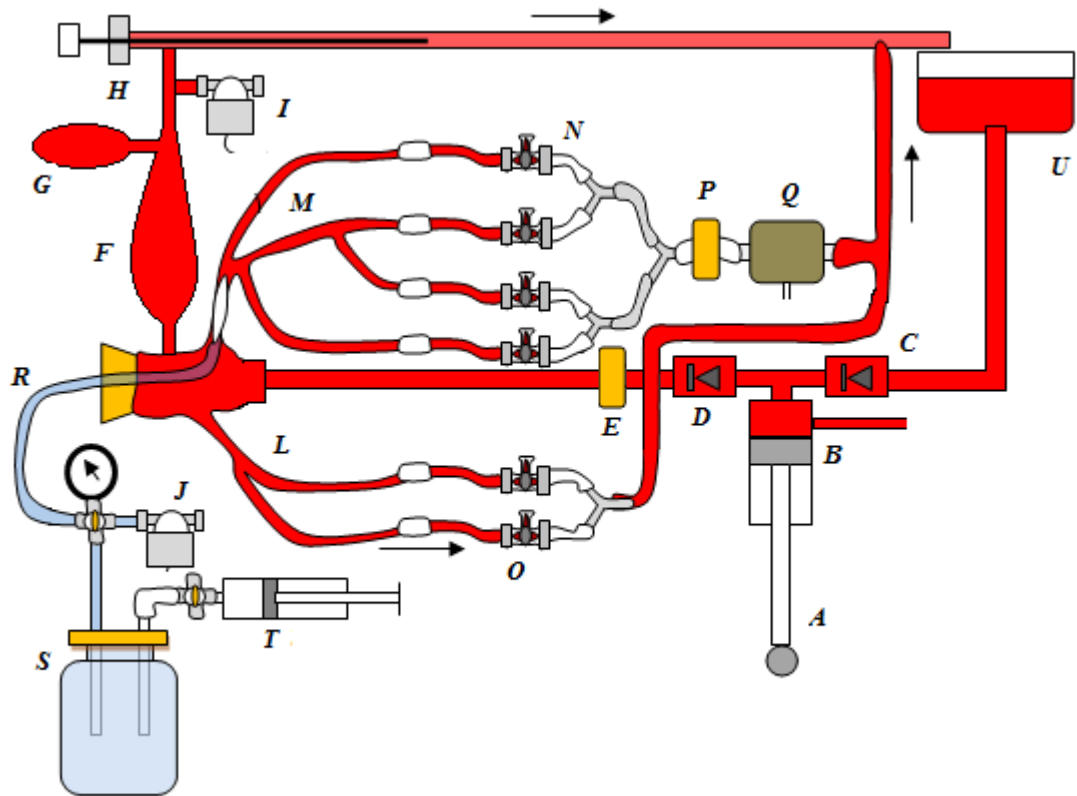


Figura 2.1: Schema del simulatore per angiografie coronariche. In esso sono indicati: A-motore elettrico e sistema biella-manovella, B Siringa, C valvola mitrale, D valvola aortica, E flussimetro aortico, F aorta, G sacca elastica, H resistenza idraulica variabile, I Barometro(Pressione aortica), L coronarie destre, M coronarie sinistre, N resistenze vascolari coronariche, O valvole, P flussimetro coronarico, Q Relè per interruzione flusso coronarico, R catetere arterioso, S Camera di stoccaggio gas, T siringa per generazione pressione iniezione, U Barometro(pressione iniezione), V vasca di raccolta

2.1.1 Il sangue

Il sangue che scorre all'interno delle arterie coronariche è stato simulato con acqua colorata di rosso tramite colorante alimentare E 120, alla quale sono stati aggiunti 9g di sale per 1l di acqua, al fine di simulare la concentrazione salina di una soluzione fisiologica ed ottenere segnali elettrici tramite l'utilizzo di flussimetri magnetici.

2.1.2 Il generatore pulsatile

Per riprodurre il flusso di sangue all'interno del circolo coronarico è stato utilizzato un sistema di pompaggio pulsatile, formato da un motore elettrico collegato ad un sistema biella-manovella il quale, grazie alla trasformazione del moto circolare del motore in un moto alternativo della biella, consente il pompaggio dell'acqua da una siringa da 20ml verso il condotto che manda il flusso di sangue al sistema coronarico 2.2. Il motore elettrico che muove il pistone compie 67 giri al minuto iniettando nel condotto di mandata del sistema circolatorio simulato un volume di 5ml di sangue per ogni giro della manovella prelevato dal sistema di raccolta.

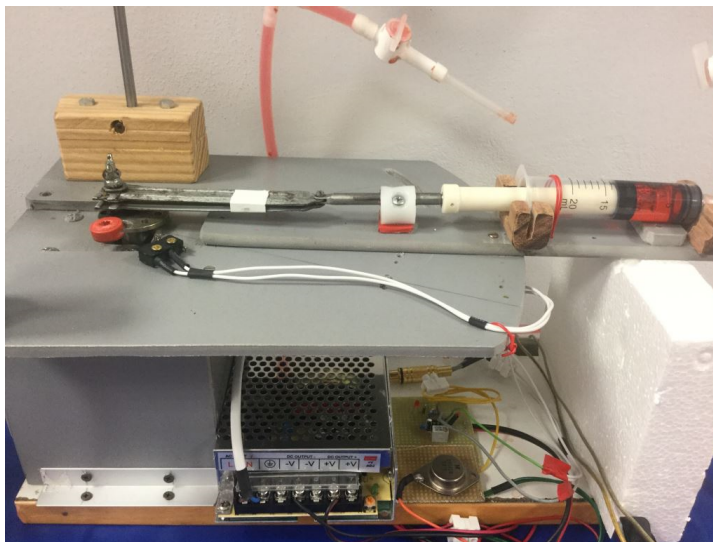


Figura 2.2: Generatore di flusso pulsatile

2.1.3 Le valvole

Le valvole aortica e mitrale sono elementi di notevole importanza al fine di riprodurre il moto unidirezionale pulsatile del fluido ematico all'interno dei vasi. Infatti, grazie ad esse il liquido scorre nel simulatore nello stesso modo in cui il sangue viene pompato dal ventricolo in arteria polmonare ed in aorta durante il ciclo cardiaco. Tali valvole sono state realizzate interponendo, tra due tubi rigidi di diametro diverso, una lamina sagomata di silicone, fissata lungo il diametro della sezione dei condotti, come rappresentato in figura 2.3. Sono state installate due valvole: una è posta tra la siringa e il sistema

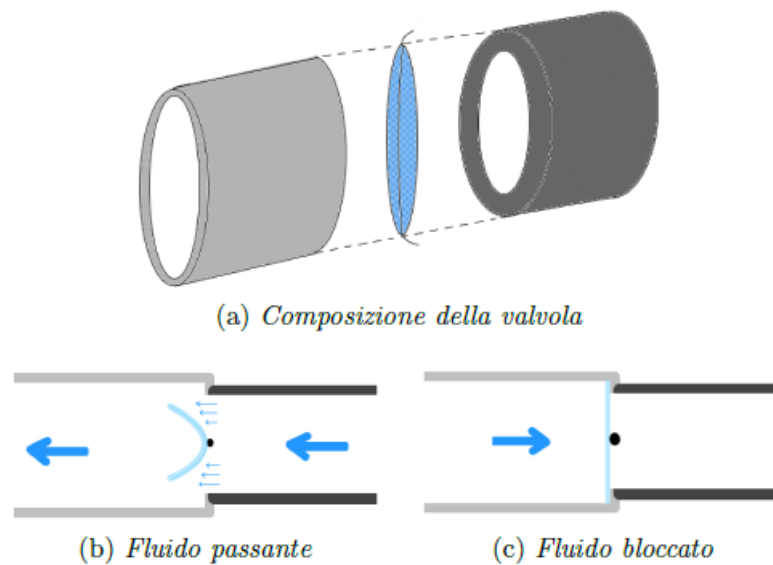


Figura 2.3: Schema di realizzazione e funzionamento delle valvole

aortico, mentre l'altra è installata tra il sistema di raccolta e la siringa, in modo che il liquido venga prelevato dal sistema di raccolta solo durante la diastole, ma, una volta iniziata la fase sistolica, venga pompato solo nel sistema coronarico e nell'aorta.

2.1.4 L'aorta e il sistema di resistenze periferiche

Al fine di riprodurre in maniera il più fedele possibile il profilo temporale di pressione e flussi durante un ciclo cardiaco, si è reso necessario l'inserimento di 3 elementi:

- un tratto di condotto elastico costituito da silicone il quale simulasse il comportamento dell'aorta durante il ciclo cardiaco
- una sacca di espansione del liquido
- una resistenza idraulica regolabile

Queste ultime simulano rispettivamente le proprietà elastiche e la resistenza idraulica del sistema cardiocircolatorio umano. L'effetto dell'inserimento della sacca di espansione, costituita da una membrana di materiale elastico, genera una netta riduzione della differenza fra la pressione massima(sistolica) e la pressione minima(diastolica) originata dal motore elettrico tramite la siringa. L'effetto invece della resistenza variabile è di aumentare o diminuire il flusso aortico. L'effetto combinato di questi tre dispositivi uniti alle valvole aortiche e mitrali permettono di avere un andamento della pressione aortica simulata, confrontabile con quello di una pressione aortica fisiologica.

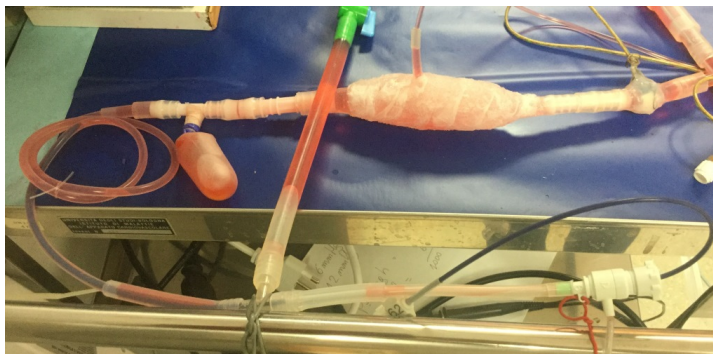


Figura 2.4: Schema di realizzazione e funzionamento delle valvole

Il sistema coronarico

Tramite un sistema di condotti in vetro prodotto su commissione da un artigiano vetraio, è stato realizzato il sistema coronarico rappresentato in figura 2.5 in cui il condotto di vetro più grosso rappresenta il tratto iniziale dell'aorta discendente, al quale sono collegate le coronarie sinistre(in alto) e le coronarie destre(in basso). Nella parte terminale dei condotti coronarici sono state col-

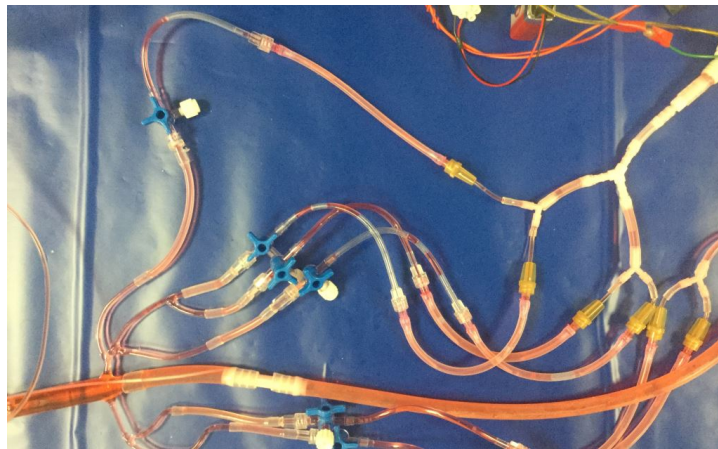


Figura 2.5: Sistema coronarico in vetro

legati resistenze idrauliche realizzate tramite piccoli cateteri venosi, allo scopo di ottenere un flusso coronarico nel nostro simulatore ($V_{sim} = 1.54ml/s$) confrontabile con un flusso coronarico fisiologico($V_{fisiol} = 2,5ml/s$).

2.1.5 Il sistema di simulazione dell'arresto del flusso coronarico durante la fase sistolica

L'arresto del flusso coronarico durante le fase sistolica descritto in 1.1 è stato ottenuto tramite l'utilizzo di un relè comandato da un circuito elettronico, il quale occlude il condotto di ritorno del sangue dai vasi coronarici. Questo circuito riceve un segnale al termine della fase sistolica del ciclo cardiaco, simulato da un interruttore posto lungo la circonferenza percorsa dalla manovella azionata dal motore ed alimenta il relè rappresentato in figura 2.6 . Il flusso coronarico come visualizzabile in figura2.7.

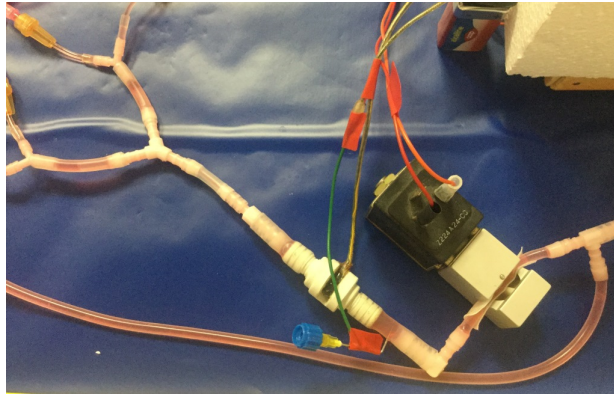
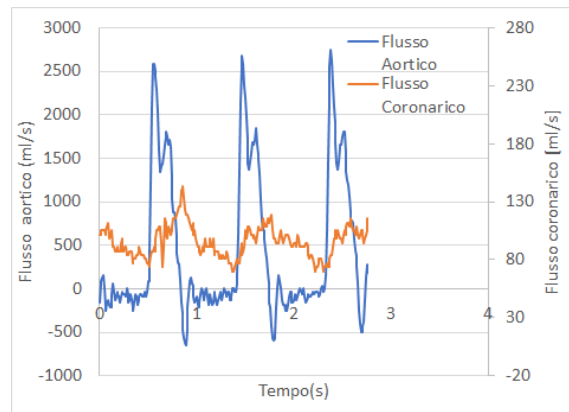
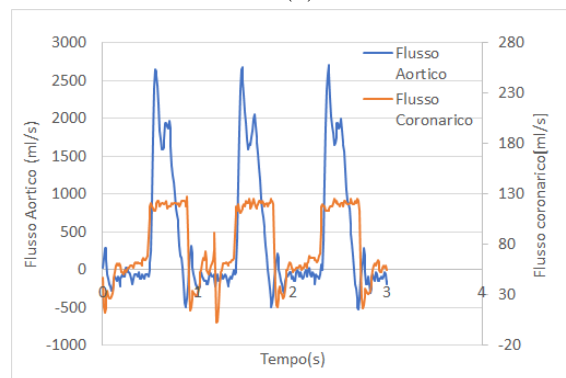


Figura 2.6: Schema di realizzazione e funzionamento delle valvole



(a)



(b)

Figura 2.7: Andamento del flusso aortico e coronarico senza l'utilizzo del relè (a) e con il relè (b) per la simulazione dell'arresto del flusso coronarico sinistro

2.1.6 Il sistema di iniezione della CO_2

Per simulare l'iniezione del mezzo di contrasto gassoso all'interno dei vasi coronarici è stato utilizzato il sistema di iniezione manuale descritto in figura 2.8. Esso è costituito da un serbatoio di caricamento di vetro, il quale è portato alla pressione di iniezione desiderata immettendo gas nel serbatoio tramite la siringa ad esso collegata. Il gas è successivamente iniettato nel sistema coronarico tramite uno dei due cateteri venosi utilizzati nella sperimentazione: un catetere da 2 french ($D=0,67\text{mm}$) e un catetere da 6 French ($D=2\text{mm}$). Quando viene avviata l'iniezione la pressione del gas diminuisce in maniera esponenziale, ma per piccoli intervalli di tempo si può considerare la pressione costante simulando una iniezione a pressione e flusso definiti.



Figura 2.8: Sistema di iniezione del gas

2.1.7 Il sistema di raccolta

Per chiudere il ciclo cardiaco e fare in modo che il fluido pompato dalla siringa, una volta passato attraverso l'aorta e/o il sistema coronarico, ritorni

in circolo, è stato progettato un semplice sistema di raccolta e reimmissione del fluido (figura 2.9). Esso è costituito da un recipiente a cui giungono i condotti del vaso aortico e dei vasi coronarici, nel quale sul suo fondo, è stato praticato un foro ed installato un raccordo per la connessione al sistema di pompaggio del simulatore. Da questo sistema, quindi, viene prelevato il liquido necessario al riempimento della siringa durante la sistole, il quale poi viene riportato al suo interno dai tubi collegati all'aorta e ai rami coronarici

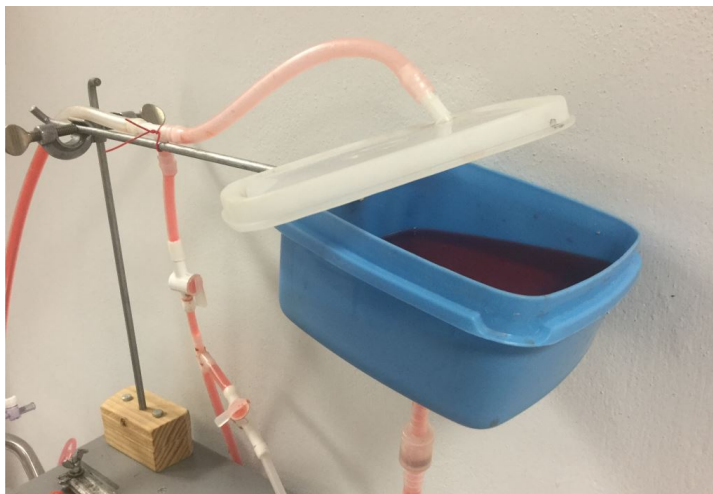


Figura 2.9: Sistema di raccolta

2.2 Sistema di acquisizione dati

Le grandezze necessarie alla caratterizzazione dei parametri di iniezione della CO_2 sono: la pressione aortica, la pressione di iniezione il flusso aortico, il flusso coronarico e le misure delle resistenze dei cateteri utilizzati per l'iniezione dell'anidride carbonica.

Sono stati utilizzati a questo scopo i seguenti strumenti:

- due trasduttori Biotronex BL 610 per prelevare due segnali di pressione, uno collegato all'aorta per misurare la pressione aortica ed uno collegato a monte del catetere arterioso per la determinazione della pressione di iniezione, collegati ad un Poligrafo Esaote EP 12 Polyanalize

- un Flussimetro Biotronex BL 6030 B58 per la determinazione del flusso coronarico
- un Flussimetro Biotronex BL 5040 H22 per la determinazione del flusso aortico

In aggiunta, viene registrato anche un segnale di inizio della fase sistolica il quale rappresenta in maniera simbolica l'ECG ottenuto tramite l'interruttore posto lungo la circonferenza percorsa dalla biella. I segnali analogici provenienti dai trasduttori di pressione e temperatura e dall'interruttore sono stati interfacciati al sistema Registrazione e analisi dei segnali Light. Esso è un sistema di acquisizione e digitalizzazione dei segnali prodotto dalla ditta SparkBio srl. Grazie ad esso è possibile convertire fino a 16 segnali analogici nel range $[0,5]$ V, campionandoli ad una frequenza di 1000 Hz con una risoluzione di 12 bit. I segnali digitalizzati vengono poi trasmessi su fibra ottica al calcolatore per l'elaborazione.

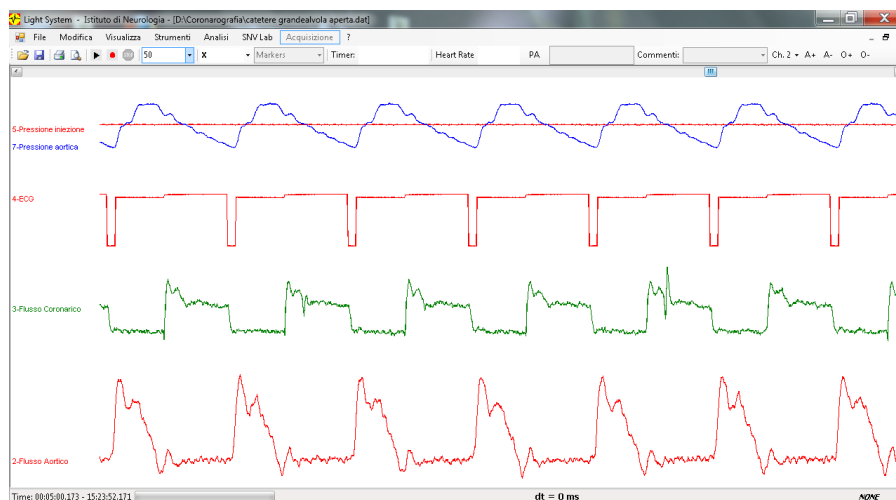
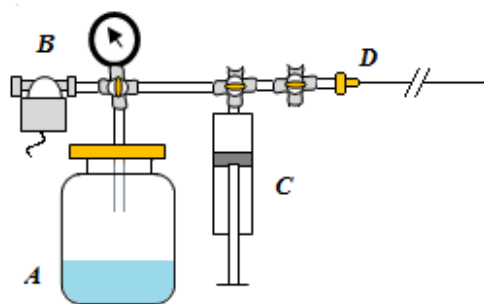


Figura 2.10: Esempio di registrazione dei segnali

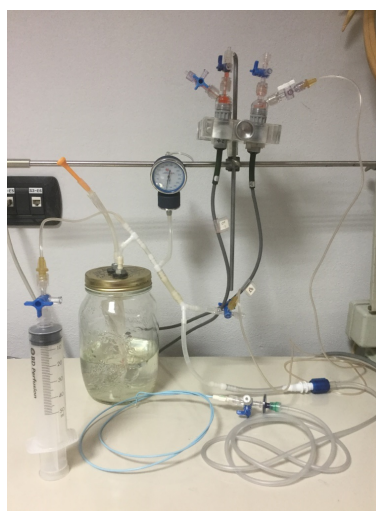
In figura 2.10 sono riportati come esempio, i segnali acquisiti tramite Light di 6 cicli cardiaci completi visualizzati al calcolatore. Infine, in contemporanea alla registrazione dei segnali descritti, è stato realizzato un video raffigurante il comportamento delle bolle durante l'iniezione del gas.

2.3 Apparato di misura delle resistenze idrauliche

La misura delle resistenze idrauliche dei cateteri utilizzati per l'iniezione del gas all'interno di vasi è stata effettuata utilizzando il sistema descritto in figura 2.11.



(a) Rappresentazione schematica del sistema di misura delle resistenze. I componenti principali sono: A serbatoio di contenimento gas, B barometri, C siringa per iniezione gas, D condotta di resistenza incognita



(b) Fotografia misuratore di resistenze

Figura 2.11: Sistema di misura delle resistenze idrauliche

La procedura per la quantificazione della resistenza si basa sulla misura della differenza di pressione ai capi del condotto, e del flusso di gas che attraversa ed esce dal tratto a resistenza incognita (formula (1.26)). Viene insufflato gas all'interno del serbatoio fino al raggiungimento di una pressione corrispondente a quelle a cui è soggetto durante il suo utilizzo (nel nostro caso 100-150mmHg), mantenendo la valvola di mandata del gas al catetere chiusa. Successivamente viene aperta la valvola lasciando il gas libero di uscire spinto dalla differenza di pressione fra i capi della condotta. La pressione

all'interno della camera una volta aperta la valvola diminuirà, a causa della fuoriuscita di gas, in modo dipendente dalla resistenza idraulica del condotto. Con un serbatoio contenente un volume V^* di gas alla Temperatura T_{atm} , la variazione di pressione all'interno del serbatoio è legata alla variazione del numero di particelle all'interno dello stesso dalla relazione:

$$dP V^* = dn RT_{atm} \quad (2.1)$$

Da cui riferendo la variazione di pressione all'unità di tempo risulta

$$\frac{dn}{dt} = \frac{dP}{dt} \frac{V^*}{RT_{atm}} \quad (2.2)$$

Al contempo applicando la legge dei gas perfetti, con una quantità $dn \setminus dt$ di particelle di gas uscenti dal catetere alla pressione atmosferica P^{atm} si ottiene la relazione:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{dn}{dt} \frac{RT_{atm}}{P_{atm}} = \frac{dP}{dt} \frac{V^*}{RT_{atm}} \frac{RT_{atm}}{P_{atm}} = \frac{dP}{dt} \frac{V^*}{P_{atm}} \quad (2.3)$$

che collega le variazioni di pressione nell'unità di tempo all'interno del serbatoio al flusso uscente dl catetere. Sperimentalmente, aggiungendo o togliendo acqua dall'interno del serbatoio si è ottenuto un volume e V^* del serbatoio tale da determinare una variazione di pressione di 1mmHg del gas a seguito dell'immissione tramite la siringa di 1ml di gas alla pressione atmosferica.

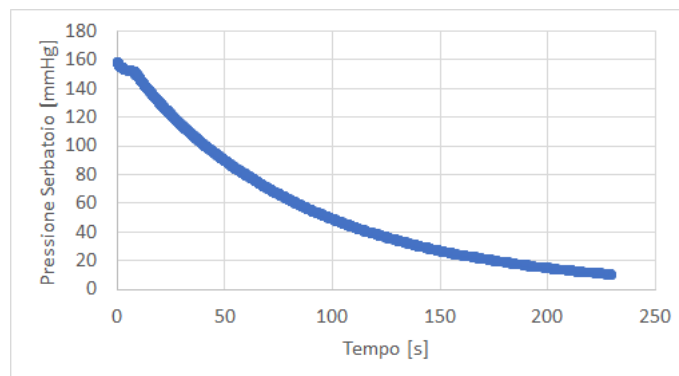


Figura 2.12: Grafico rappresentante i valori della pressione misurata all'interno del serbatoio durante la fuoriuscita del gas dal catetere da 2F

Aperto la valvola e lasciando uscire il gas, si ottiene il grafico di figura 2.12 tramite il quale essendo la resistenza vascolare data da :

$$R(t) = \frac{P(t)}{V(t)} \quad (2.4)$$

tenuto conto dell'equazione 2.3 ricavata precedentemente è possibile calcolare la resistenza R tramite la formula:

$$R(t) = \frac{P(t)}{k \frac{dP(t)}{dt}} \quad (2.5)$$

dove k è stato determinato sperimentalmente uguale a 1.

2.4 Metodo di iniezione della CO_2

Negli esami angiografici effettuati solitamente per l'imaging del sistema circolatorio periferico vengono utilizzate pressioni di iniezione fra i 250 e i 180 mmHg. La pressione di iniezione della CO_2 è scelta in modo che risulti sempre maggiore della pressione sanguigna massima, provocando un flusso di gas uscente mai nullo ma variabile a causa della variazione della pressione sanguigna. Il flusso di gas iniettato tramite un catetere dipende infatti dalla differenza fra la pressione di iniezione del gas misurata a monte del catetere, dalla pressione nel vaso in cui si inietta e dalla resistenza idraulica del catetere. Se il flusso di CO_2 uscente dal catetere eguaglia il flusso di sangue nel vaso si avrà un riempimento totale del vaso; se invece il flusso di gas supera il flusso di sangue si ha una risalita di bolle di gas nel verso opposto a quello di scorrimento del sangue in cui il catetere è inserito. Nella coronarografia con CO_2 questa modalità di iniezione non è praticabile poichè come riportato in figura 1.3 il flusso coronarico, specialmente quello della coronaria sinistra, subisce un arresto durante la fase sistolica causando durante iniezioni di CO_2 un reflusso di gas nell'aorta ascendente quindi un possibile danno al paziente, per i motivi discussi nella sezione 1.4.1. E' stata quindi pensata e sviluppata una procedura di iniezione della CO_2 che eviti l'iniezione di gas

nelle coronarie durante la fase sistolica, essa consiste nell'iniezione di gas ad una pressione a monte del catetere inferiore alla pressione massima (sistolica) presente all'interno dei vasi coronarici in modo da ottenere un flusso di gas uscente dal catetere solo durante la fase diastolica evitando, quando il flusso coronarico è azzerato, un possibile reflusso di gas in aorta. Il flusso deve essere regolato in maniera opportuna tramite la resistenza idraulica del catetere affinché il flusso di CO_2 uscente dal catetere non superi mai il flusso ematico presente all'interno della coronaria iniettata.

2.5 Sistema di acquisizione e elaborazione delle immagini radiografiche

Al fine di ottenere immagini radiografiche dei vasi coronarici simulati è stato utilizzata la catena di acquisizione di immagini a raggi X presente al centro di coordinamento delle attività di fisica medica composta da:

- Tubo a raggi X fabbricato dalla ditta IAE modello RTM (Renio-Tungsteno-Molibdeno) 70 H 0,3/0,6
- Generatore di tensione con inverter ad alta frequenza fornito dalla ditta SIAS
- Consolle di comando delle modalità e dei parametri di irraggiamento
- Flat panel PaxScan 4030CB prodotto dalla ditta Varian
- Software di comando del tubo, acquisizione ed elaborazione delle immagini

Le caratteristiche di tubo, generatore e rivelatore di radiazione sono state descritte nel lavoro di tesi della dottoressa Maria Celeste Maschio [15]. Da questo si è partiti per la realizzazione di un sistema di acquisizione ed elaborazione delle immagini radiografiche orientato alla realizzazione di immagini angiografiche con CO_2 . Il programma denominato XrayGrab sviluppato in

2.5 Sistema di acquisizione e elaborazione delle immagini radiografiche

45

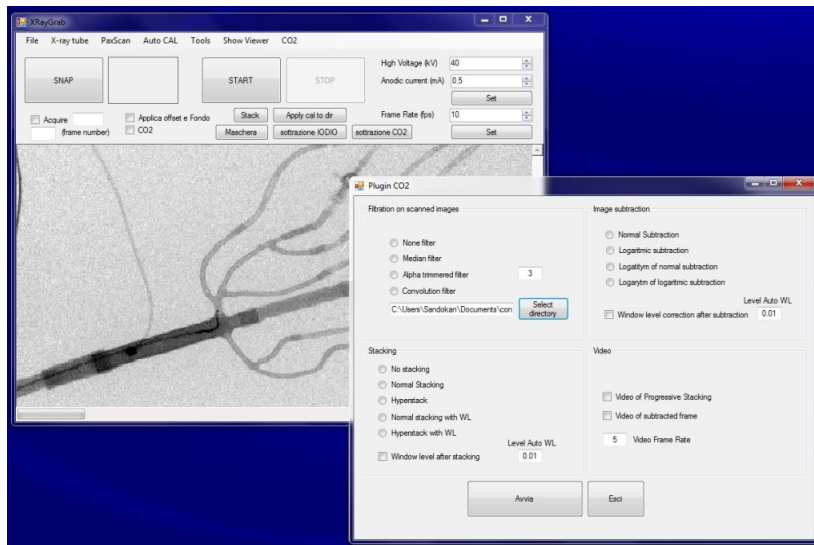


Figura 2.13: Schermata del programma XrayGrab per l'acquisizione e l'elaborazione delle immagini ottenute tramite il flat panel PaxScan 4030CB

ambiente Visual studio.net, del quale è possibile osservare una schermata in figura 2.13, consente oltre alla visualizzazione real time e il salvataggio delle immagini acquisite tramite il flat panel Pax Scan 4030CB una serie di funzioni per l'elaborazione delle immagini acquisite fra le quali si citano: applicazione di filtri di riduzione del rumore, applicazione di correzione di flat field, applicazione di un algoritmo di auto regolazione di contrasto e luminosità, sottrazione normale e logaritmica delle immagini, applicazione di algoritmi di stackig, creazione di video raffiguranti la successione temporale delle immagini acquisite o elaborate.

Capitolo 3

Risultati

Sono state eseguite varie simulazioni al fine di osservare il comportamento del gas iniettato nel sistema coronarico simulato variando:

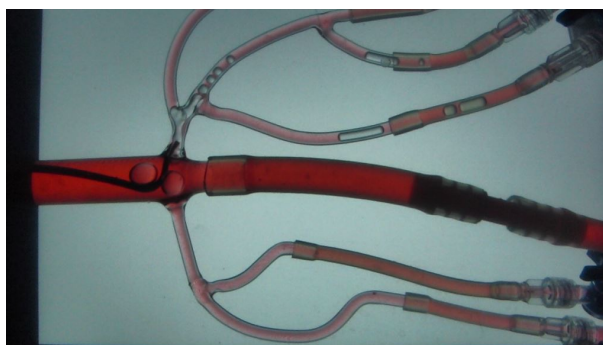
- la resistenza idraulica del catetere (utilizzando i due cateteri da 2F e 6F)
- la pressione di iniezione rispetto alla pressione sistemica

Per semplicità in queste simulazioni è stata utilizzata aria come gas iniettato, in quanto il suo comportamento risulta simile a quello della CO_2 e adatto all'analisi degli aspetti presi in considerazione da questo studio.

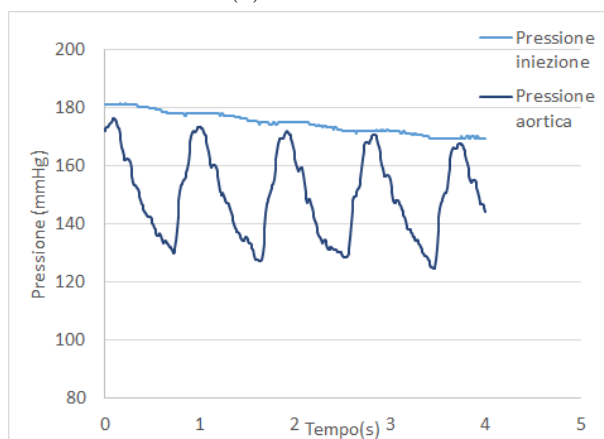
3.1 Pressione di iniezione

Con entrambi i cateteri sono state effettuate iniezioni di gas all'interno dei vasi a pressioni variabili decrescenti da 250mmHg a 90mmHg osservando tre diverse aspetti, relativi alla differenza fra il flusso di gas uscente dal catetere ed il flusso di liquido all'interno del vaso iniettato, al variare della pressione di iniezione:

Presenza bolle con reflusso Iniettando a pressioni superiori a 140mmHg con il catetere da 6F e inferiori a 165mmHg con il catetere da 2F alle



(a) Istantanea



(b) esempio di andamento della pressione aortica e di iniezione

Figura 3.1

pressioni sistolica e diastolica descritte in tabella 3.1 , si è osservata la situazione descritta dalla figura 3.2 a, cioè la presenza di bolle all'interno del circolo coronarico che in aorta ascendente.

	Pressione iniezione [mmHg]	Pressione sistolica [mmHg]	Pressione diastolica [mmHg]
Catetere 2F	165 ± 2	160 ± 2	107 ± 1
Catetere 6F	140 ± 1	154 ± 2	111 ± 1

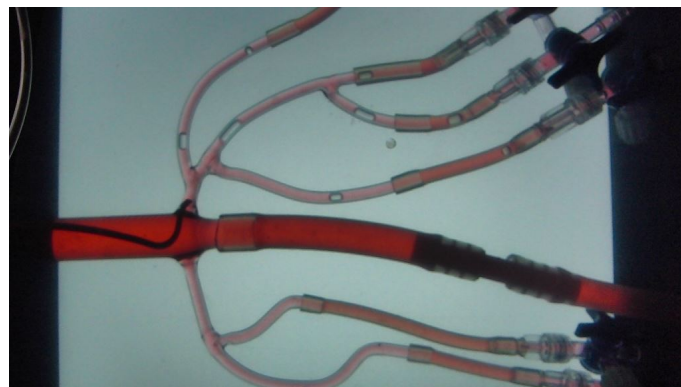
Tabella 3.1

Assenza di bolle Quando la pressione di iniezione scende al di sotto di 126mmHg nel caso di iniezioni con il catetere da 6F e inferiore a 143mmHg con catetere da 2F, non si osserva l'uscita di bolle dal catetere; si verifica la situazione descritta dalla figura 3.2 con un flusso di Gas in uscita dal catetere nullo. Dai valori misurati e riportati in

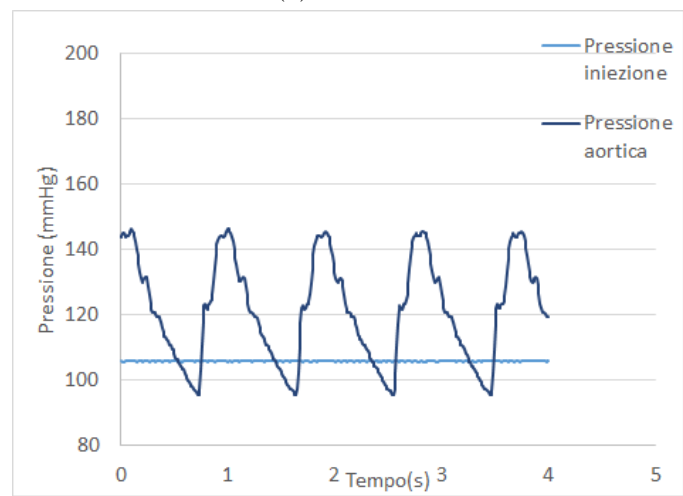
	Pressione iniezione [mmHg]	Pressione sistolica [mmHg]	Pressione diastolica [mmHg]
Catetere 2F	143 ± 1	160 ± 2	101 ± 1
Catetere 6F	126 ± 1	155 ± 2	110 ± 1

Tabella 3.2

tabella 3.2 si osserva che la condizione di assenza di gas in uscita dal catetere si verifica ad una pressione superiore alla pressione minima diastolica, considerata idealmente la pressione limite al di sopra della quale si dovrebbe sempre avere un flusso positivo di gas uscente al catetere. La causa di questa discrepanza va imputata prima di tutto



(a) Istantanea



(b) esempio di andamento della pressione aortica e di iniezione

Figura 3.2

alla caduta di pressione nel condotto generata dalla resistenza idraulica, ed in seconda istanza al fatto che perché una bolla si distacchi dalla parte terminale del catetere, essa deve raggiungere un raggio minimo dipendente dal raggio del catetere e dalla velocità del sangue nel vaso, quindi è necessario un volume minimo generato da un flusso uscente di gas dal catetere durante un ciclo cardiaco. Finché questo volume minimo non viene raggiunto dal catetere non si ha emissione di bolle. Il superamento di questa soglia si verifica con i valori di pressione di iniezione descritti in figura 3.3 e sempre maggiori della pressione minima diastolica.

Presenza bolle senza reflusso Quando la pressione di iniezione è compresa fra i valori della pressione di iniezione riportati nelle tabelle 3.1 e 3.2 è verificata la situazione descritta in figura 3.4 a, sono cioè presenti bolle solo all'interno dei vasi coronarici, le quali si muovono nel verso del flusso sanguigno senza refluire in aorta. In questa condizione si osserva, come intuibile un riempimento del volume dei vasi coronarici iniettati proporzionale al flusso di gas e quindi alla pressione di iniezione.

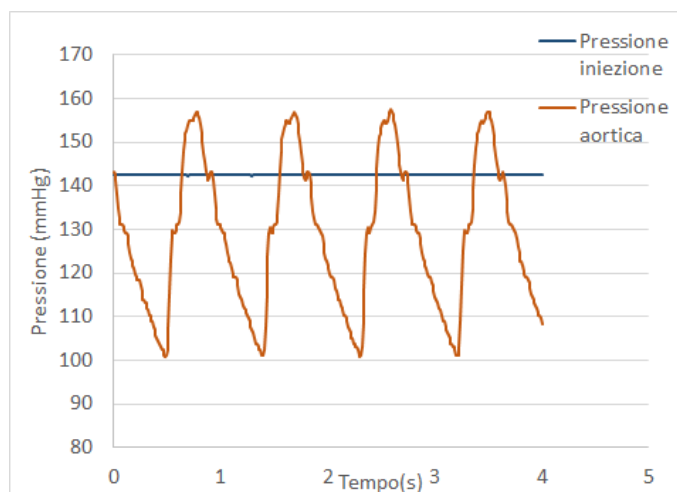
3.2 Resistenza idraulica del catetere

Sono state determinate le caratteristiche dei due cateteri utilizzati riportate in tabella 3.3.

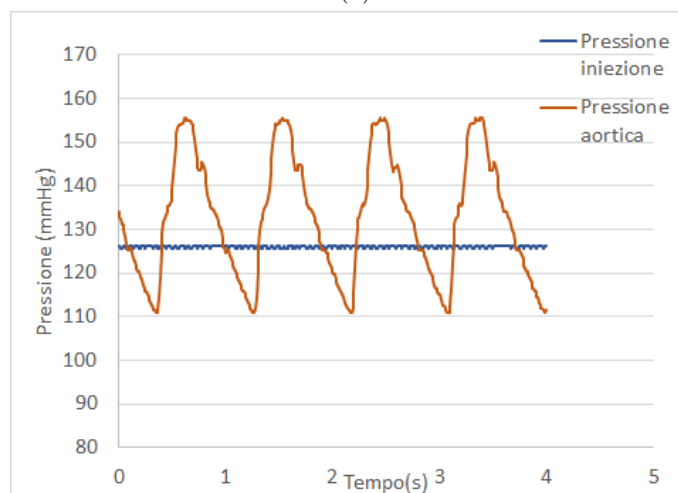
	Diametro[French]	Diametro[mm]	Resistenza [mmHg/ml]
Catetere piccolo	2	0,67	~ 90
Catetere grande	6	2	~ 4

Tabella 3.3

Le resistenze idrauliche dei due 2 cateteri sono state misurate con il sistema descritto precedentemente ottenendo in funzione della differenza di

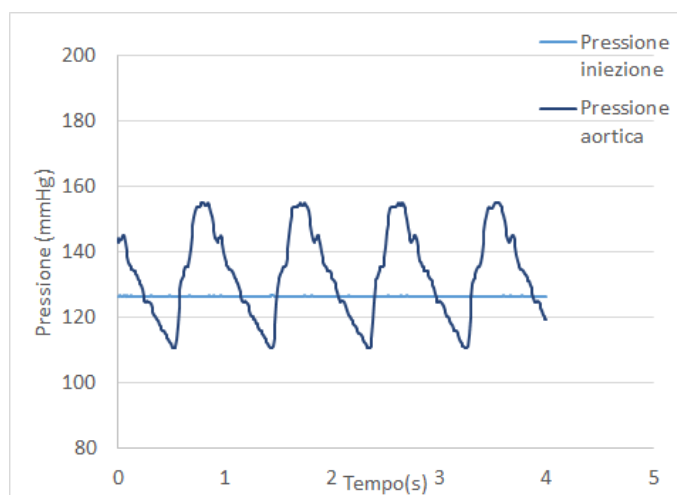


(a)

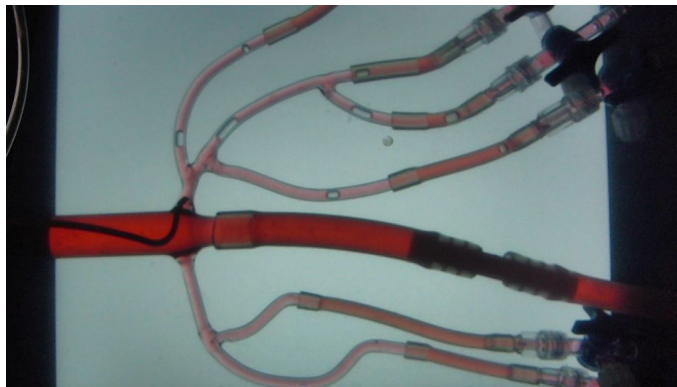


(b)

Figura 3.3: Grafici raffiguranti i segnali di pressione aortica e pressione di iniezione con catetere da 2F(a) e con catetere da 6F(b) alla pressione di iniezione limite per avere iniezione di bolle nel circolo coronarico



(a) Istantanea



(b) esempio di andamento della pressione aortica e di iniezione

Figura 3.4

pressione ai capi del condotto i grafici riportati in figura 3.6 e 3.5 . Da questi dati si osserva una cospicua differenza fra i valori di resistenza dei dei due cateteri, dovuta alla Grande differenza di calibri,. Si è osservato inoltre che

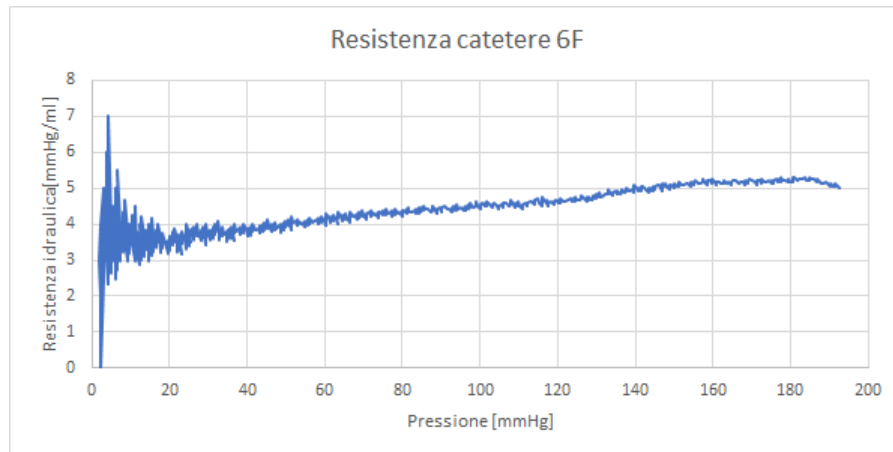


Figura 3.5: Valori resistenze idrauliche calcolati al variare della differenza di pressione ai capi del catetere grande da 6F

L'utilizzo dei due cateteri evidenzia anche significative differenze nel comportamento del gas iniettato alla stessa pressione di iniezione. Come visualizzabile nel grafico di figura 3.7, utilizzando il catetere da 6F, si ha reflusso di gas in aorta anche iniettando a pressioni inferiori alla pressione massima diastolica, questo perchè il flusso di gas uscente dal catetere è superiore al flusso del liquido all'interno del vaso coronarico. Aumentando la resistenza idraulica del catetere (quindi diminuendo il raggio del catetere) la pressione minima di iniezione che determina reflusso di gas in aorta aumenta fino ad ottenere reflusso solo per pressioni di iniezione superiori alla pressione massima sistolica. Si osserva anche una chiara differenza nel volume delle singole bolle, come visualizzabile in figura 3.8. Le bolle ottenute con il catetere a minore resistenza (6F) hanno un volume maggiore rispetto a quelle ottenute utilizzando il catetere a maggiore resistenza (2F). Questo fenomeno risulta importante in quanto condiziona la visualizzazione radiografica dei vasi.

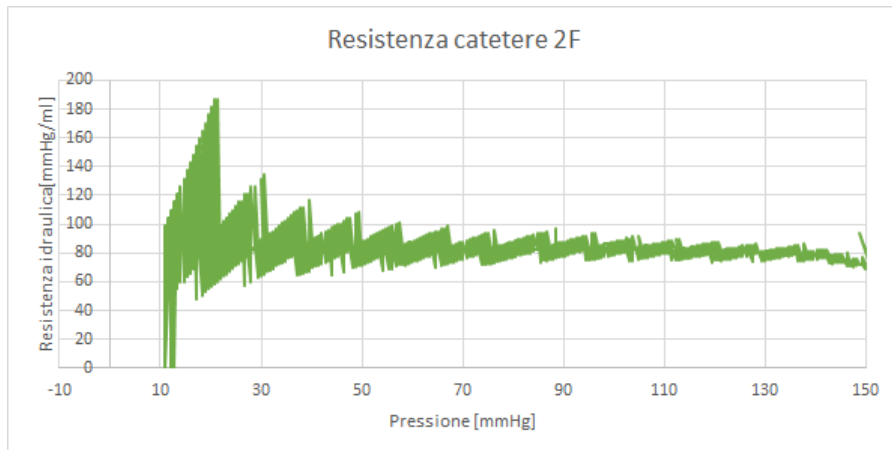


Figura 3.6: Valori resistenze idrauliche calcolati al variare della differenza di pressione ai capi del catetere piccolo da 2F

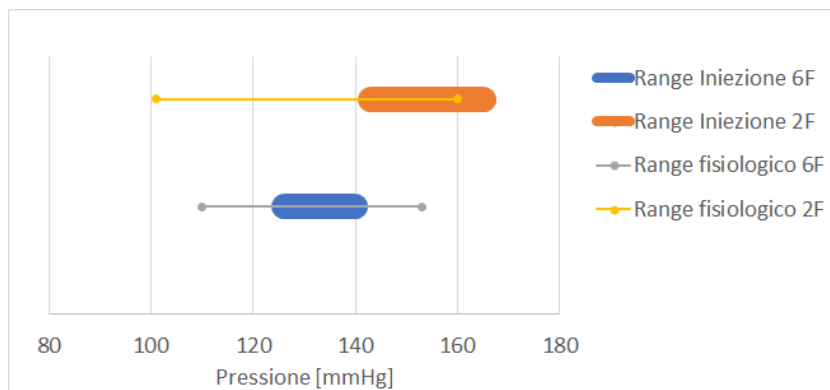


Figura 3.7: Rappresentazione dei range di iniezione del gas generanti una presenza di bolle solo nei vasi coronarici e rispettivi range di pressione fisiologica ottenuti tramite simulazioni con l'utilizzo dei due cateteri da 2 e 6 French

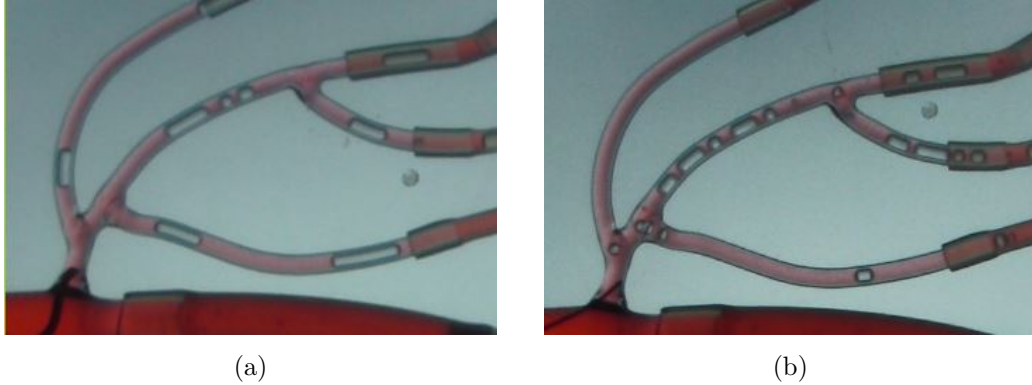
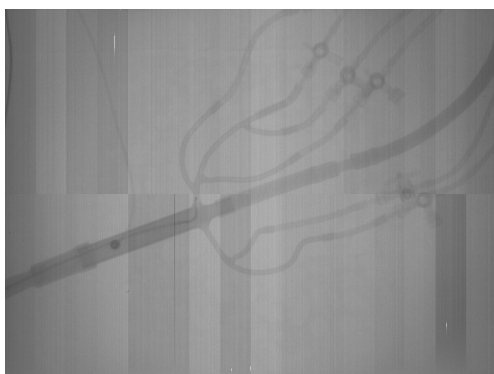


Figura 3.8: Confronto fra bolle ottenute durante l'iniezione di gas con il catetere grande(a) e con il catetere piccolo(b)

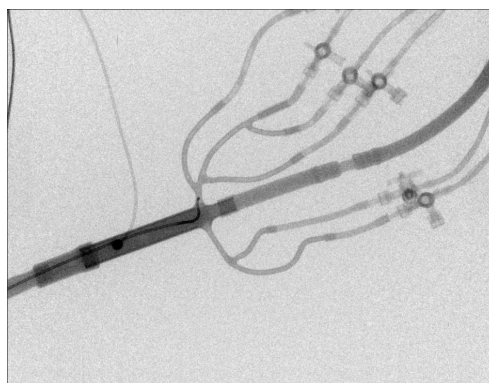
3.3 Fattibilità radiologica

Utilizzando la catena di acquisizione ed elaborazione delle immagini angiografiche descritta in precedenza sono state ottenute immagini angiografiche del sistema coronarico mentre veniva iniettato gas all'interno di esso.

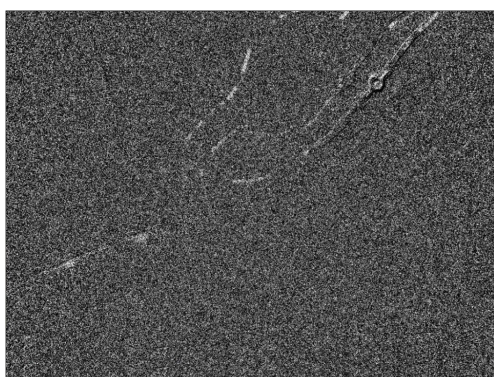
Le immagini acquisite direttamente dal flat panel (figura 3.9 a) sono state elaborate tramite correzione di flat field (figura 3.9 b), sottratte logaritmicamente (figura 3.9 c) con una maschera acquisita precedentemente in assenza di gas all'interno del sistema, ed infine è stato fatto lo stacking delle immagini ottenute (figura 3.9). È stata quindi verificata la possibilità di ottenere immagini radiografiche di vasi coronarici fermi iniettati tramite mezzi di contrasto gassosi. La fattibilità radiologica della procedura resta ancora da verificare in quanto le tecniche di imaging con CO_2 necessitano dell'utilizzo di algoritmi di DSA e stacking la cui applicazione ad immagini di oggetti in movimento come il cuore risulta al momento impossibile poiché richiede l'assoluta immobilità dei rami vascolari in esame.



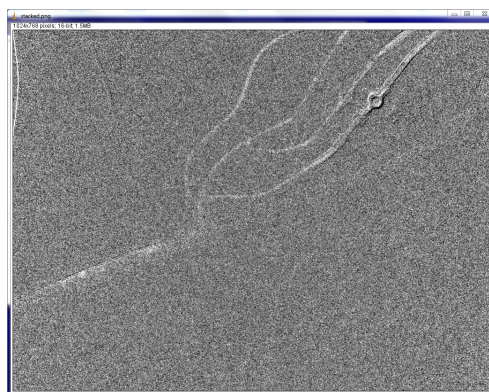
(a) Immagine del frame 7 originale



(b) Immagine del frame 7 al quale è stata applicata la correzione di flat field



(c) immagine del frame 7 sottratta con la maschera costituita dall'immagine del sistema coronarico in cui non era presente nessuna bolla



(d) Risultato dello stacking delle 378 immagini sottratte

Figura 3.9: Esempio dell'elaborazione progressiva delle 378 immagini ottenute irradiando a 80kV 1,3mA in fluoroscopia con una frame rate di 10fps di vasi coronarici iniettati di aria tramite il catetere grande ad una pressione di 160mmHg

Capitolo 4

Discussione e conclusioni

In questo lavoro di tesi si è discussa la fattibilità dell'utilizzo di un apparato di imaging per coronarografia con CO_2 . Questo studio, effettuato presso il Centro di Coordinamento delle Attività di Fisica Medica (DIMES, Università di Bologna) ha permesso di verificare la fattibilità biomeccanica del metodo di iniezione di anidride carbonica gassosa all'interno di vasi coronarici ad una pressione di iniezione inferiore alla pressione diastolica. In questo modo è possibile evitare il reflusso di gas in aorta rendendo impossibile la presenza di bolle di CO_2 nel sistema circolatorio cerebrale. Un aspetto importante emerso da questo studio è la scelta del catetere con cui iniettare il gas; in un catetere sufficientemente piccolo, iniezioni di CO_2 con pressioni al di sotto della massima sistolica non provocano mai reflussi in aorta. Lo sviluppo di un iniettore automatico collegato ad un sistema di monitoraggio digitale della pressione sanguigna, nel quale sia possibile impostare il valore della pressione di iniezione della CO_2 come frazione della pressione massima sistolica, permetterebbe l'iniezione di CO_2 all'interno dei vasi coronarici e quindi la realizzazione di coronarografie in maniera sicura per il paziente senza il rischio di allergie o di nefropatie indotte da mezzi di contrasto iodati. E' stato inoltre avviato lo studio di fattibilità della procedura radiologica di angiografia con CO_2 , realizzando un software che ha permesso di ottenere una prima immagine di vasi coronarici fermi iniettati con mezzo di contrasto

gassoso.

Ciò consente, al fine di procedere ad ulteriori studi, di poter affermare che:

- è possibile iniettare anidride carbonica gassosa all'interno di vasi coronarici evitando un suo possibile reflusso in aorta
- è possibile ottenere immagini di vasi coronarici statici tramite l'applicazione di algoritmi di DSA e stacking

Attualmente le tecniche di coronarografia utilizzano mezzi di contrasto radiopachi come lo iodio, i quali consentono la visualizzazione di vasi coronarici senza l'utilizzo di tecniche convenzionali di ottimizzazione del contrasto come la DSA e lo stacking, impossibili da applicare in immagini di rami vascolari in movimento. L'utilizzo di tecniche quali la DSA e lo stacking delle immagini risultano però fondamentali nell'imaging con CO_2 , quindi scopo di uno studio futuro dovrà essere:

- l'implementazione di algoritmi che, tramite la sincronizzazione del ciclo cardiaco con l'acquisizione di immagini radiografiche, permettano l'applicazione di DSA e stacking a vasi in movimento
- l'ottimizzazione dell'immagine dei parametri di generazione e acquisizione delle immagini angiografiche con CO_2 quali intensità e durata dell'esposizione, filtrazione ed energia del fascio

Bibliografia

- [1] Centro nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute Istituto superiore di sanità.
- [2] Briguori C. La selezione e l'impiego ottimale del mezzo di contrasto. *G Ital Cardiol*, 10(2):79–87, 2009.
- [3] Geneva : World Health Organization. *Efficacy and radiation safety in interventional radiology*, 1995: Neuberberg, Germany. Workshop on Efficacy and Radiation Safety in Interventional Radiology.
- [4] David L. Wilsonb Kenneth S. Kumpa, Peter B. Sachs. Digital subtraction peripheral angiography using image stacking: Initial clinical results. *Medical Physics*, 28, 2001.
- [5] Boudjellab A. Bendib M, Toumi M. Carboxyangiographie et carboxyangiographie elargie en cardiologie. *Ann Radiol (Paris)*, 20:673–685, 1977.
- [6] Hawkins IF. Caridi JG. Carbon dioxide (co_2) digital subtraction arteriography: 26-year experience at the university of florida. *Ann Radiol (Paris)*, 8:391–402, 2013.
- [7] Giacomo Feliciani Luca Pisani Sebastiano Zannoli Romano Zannoli Ivan Corazza, Pier Luca Rossi. Mechanical aspects of co_2 angiography. *Physica Medica*, 29(1):33–38.

-
- [8] *Carbon dioxide angiography: principles, techniques, and practices*. CRC Press, 2013.
- [9] P. Epstein and M Plasset. 1. *J. Chem. Phys.*, 18:1505–1509, 1950.
- [10] Saul Goldman J.M. Solano-Altamirano. The lifetimes of small arterial gas emboli, and their possible connection to inner ear decompression sickness. *Mathematical Bioscience*, (252):27–35, 2014.
- [11] Biasini Maurizio. Moto dei fluidi con applicazioni al sistema circolatorio. disponibile on line, 2002.
- [12] Saparov SM Sommer K Mathai JC Zeidel ML Pohl P. Missner A1, Kügler P. Carbon dioxide transport through membranes. *J Biol Chem.*, 283(37):25340–7, 2008.
- [13] R. Sander. Compilation of henry’s law constants (version 4.0) for water as solvent. Technical report, Atmos. Chem. Phys., 2015.
- [14] *Fisica-I fenomeni naturali e la loro descrizione*. Esculapio, 2013.
- [15] Maria Celeste Maschio. *Performance evaluation of detector for digital radiography*. PhD thesis, Università di Bologna, Corso di Studio in Fisica, 2015.