

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

II FACOLTÀ DI INGEGNERIA - SEDE DI CESENA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

Titolo dell'elaborato:

**VALUTAZIONE DELLA CARDIOTOSSICITA'
IN PAZIENTI ONCOLOGICI MEDIANTE
TECNICHE DI DIAGNOSTICA PER
IMMAGINE.**

Tesi di laurea in:

Ingegneria Clinica

Relatore:

Prof. Claudio Lamberti

Presentata da:

Ester Nicolini

Correlatore:

Ing. Cristiana Corsi

Sessione III : Appello II

Anno Accademico 2011/2012

"Il progressivo sviluppo dell'uomo dipende dalle invenzioni.
Esse sono il risultato più importante delle facoltà creative del cervello umano. Lo scopo ultimo di queste
facoltà è il dominio completo della mente sul mondo materiale, il conseguimento della possibilità di
incanalare le forze della natura così da soddisfare le esigenze umane."

Nikola Tesla

INDICE:

INTRODUZIONE.....	7
CAPITOLO 1:	
Anatomia del cuore e funzionalità cardiaca.....	9
Tessuti cardiaci.....	9
Ciclo cardiaco e sequenza di depolarizzazione.....	11
Strain e Strain Rate cardiaco.....	12
Funzionalità cardiaca e frazione di eiezione.....	12
CAPITOLO 2:	
Problema della cardiotoxicità.....	15
Antracicline.....	16
Trastuzumab.....	16
Taxani.....	17
CAPITOLO 3:	
Tecniche e modalità utilizzate nell'imaging cardiaco.....	19
Ecocardiografia.....	19
Imaging a risonanza magnetica.....	25
PET.....	32
SPECT.....	34
Quantitative Gated SPECT.....	37
Scintigrafia.....	38
Cineventricolografia.....	40
Angiografia.....	40
AUTO EF.....	41
CAFU.....	41
CAPITOLO 4:	
Gated-PET confrontata con MRI cardiaca.....	43
Ecografia 2D ed ecografia 2D con mezzo di contrasto confrontate con MRI e cineventricolografia.....	45
Cine MRI confrontata con Angiografia.....	47
Confronto tra metodi standard e automatizzati (CAFU e AUTO EF).....	49
Confronto tra ecografia biplana e volumetrica con MRI biplana e volumetrica.....	51
CONCLUSIONI GENERALI.....	53

CAPITOLO 5:

Quali le tecniche in pazienti che conducono chemioterapia?.....	55
CONCLUSIONI.....	65
BIBLIOGRAFIA.....	69
SITOGRAFIA.....	72
APPENDICE.....	73

INTRODUZIONE

La frazione di eiezione ventricolare è il parametro fisiologico principale col quale si stabilisce l'efficienza cardiaca: essa rappresenta la quantità di sangue che, ad ogni battito, durante la fase di sistole, il cuore eietta dal ventricolo sinistro in aorta ed è rappresentata in percentuale rispetto al volume telediastolico.

In un cuore sano, la frazione di eiezione ventricolare è pari o superiore al 55% , mentre un valore minore è indice di uno scompenso cardiaco, che va quindi monitorato, per non incorrere in rischi per la salute del paziente.

E' inoltre accertato che la cardiotossicità rappresenta un fattore limitante nell'uso di farmaci antitumorali e che pazienti oncologici, a causa dei trattamenti di chemioterapia seguiti, possono incorrere in deficit cardiaci non trascurabili.

Scopo della mia tesi è analizzare come la frazione di eiezione di ventricolo sinistro varia a seconda della tecnica di visualizzazione utilizzata e la sua variabilità inter/intra-operatore; in questo modo sarà possibile determinare la modalità di imaging migliore tra quelle utilizzate, che permetta una corretta stima della frazione di eiezione ventricolare e che presenti riproducibilità e ripetibilità più alte, rispetto alle altre tecniche; inoltre sarà vista più nel dettaglio quale modalità di analisi cardiaca sia più idoneo eseguire in pazienti che seguono chemioterapia e determinata la validità della frazione d'eiezione come parametro per la diagnosi di "heart-failure" dovuta a cardiotossicità.

CAPITOLO 1

Anatomia del cuore e funzionalità cardiaca

Il cuore è un organo cavo, di natura muscolare, situato nella cavità toracica, più precisamente nel mediastino medio, dietro lo sterno e le cartilagini costali, che hanno funzione protettiva. Costituito da tessuto muscolare striato, è protetto dal pericardio, una doppia membrana connettivale, che lo fissa inferiormente al diaframma e, avvolgendolo, lo protegge e isola dagli organi vicini.

La sua funzione è quella di pompare nelle arterie il sangue che riceve dalle vene e mantenere un flusso di sangue continuo e costante che permetta il trasporto di ossigeno e altri elementi essenziali di nutrimento e la rimozione delle sostanze di rifiuto. Il cuore umano è diviso in due metà (destra e sinistra), non comunicanti tra loro, costituite da due cavità: un atrio e un ventricolo; l'atrio destro riceve il sangue venoso proveniente dai tessuti e lo passa al ventricolo destro il quale, attraverso l'arteria polmonare, lo spinge nel polmone, dove avviene lo scambio CO_2/O_2 . Da qui, il sangue arterioso torna nell'atrio sinistro, attraverso le vene polmonari e passa al ventricolo sinistro, che lo spinge in aorta, affinché venga distribuito.

Ogni atrio comunica col corrispondente ventricolo attraverso una valvola cuspidata e ogni cavità cardiaca è in comunicazione con i vasi efferenti attraverso altrettante valvole che impediscono il reflusso ematico:

- valvola tricuspide, situata tra atrio destro e ventricolo destro;
- valvola polmonare, situata tra ventricolo destro e arteria polmonare;
- valvola mitrale, situata tra atrio e ventricolo sinistri;
- valvola aortica, situata tra ventricolo sinistro e aorta, la quale porterà il sangue alle periferie del corpo.

Rispettivamente dal ventricolo sinistro e dal ventricolo destro si dipartono l'aorta e l'arteria polmonare; nell'atrio destro sboccano tre vene: la vena cava superiore, la vena cava inferiore e il seno coronario, che porta il sangue refluo dalle arterie coronarie.

Nell'atrio sinistro confluiscono, invece, le vene polmonari, che trasportano il sangue ossigenato di ritorno dai polmoni.

Tessuti cardiaci

Il cuore è costituito da tre diversi tipi di tessuto: tessuto muscolare, tessuto nodale e tessuto di conduzione. Il primo permette al cuore di esplicare l'azione meccanica di pompa; gli altri due sono responsabili dell'insorgere periodico dell'eccitamento, del ritardo della sua propagazione da atri a ventricoli e della rapida propagazione dell'eccitamento a tutta la muscolatura ventricolare.

1) Tessuto muscolare: costituisce il miocardio, ossia la tonaca muscolare del cuore, ed è, rispetto ad epicardio ed endocardio, lo strato di maggiore entità; dal suo sviluppo dipende lo spessore dell'intera parete.

A differenza del tessuto muscolare striato scheletrico che è formato da sincizi multinucleati, è costituito da fibre cardiache che sono elementi cellulari distinti. È innervato dal sistema nervoso autonomo, quindi non si contrae sotto il controllo della volontà, il quale, inoltre, non è necessario per iniziare il battito cardiaco; questo insorge spontaneamente in maniera ritmica in un gruppo di cellule muscolari specializzate costituenti il cosiddetto nodo seno-atriale e da questo si propaga attraverso il sistema di conduzione a tutte le fibre cardiache.

2) Tessuto nodale: è la parte di tessuto cardiaco deputata all'origine dell'eccitamento; è distribuito essenzialmente in due regioni: nel solco terminale tra vena cava superiore e atrio destro, il cosiddetto nodo seno-atriale e nella zona di giunzione tra atrio e ventricolo, il nodo atrio-ventricolare. Il nodo seno-atriale è innervato da terminazioni colinergiche ed adrenergiche che ne possono variare l'attività, è un apparato multicellulare che si estende per 1.5 mm lungo il solco venoso e dello spessore di 2 mm e larga 3 mm: esso rappresenta il principale pacemaker da cui origina il ritmo cardiaco fisiologico, detto perciò sinusale.

Il nodo atrio-ventricolare è situato nella regione sub endocardica dell'atrio destro, vicino allo sbocco del seno coronarico; ha spessore di circa 2 mm e si estende per 3 mm lungo la parte inferiore del setto interatriale; andando verso l'atrio, le sue cellule si sfumano in quelle muscolari atriali, mentre, verso i ventricoli, continuano in quelle che sono le branche del fascio di His. È il principale responsabile del ritardo che deve essere attuato nel passaggio del segnale dagli atri ai ventricoli, permette il passaggio solo in un senso dell'impulso cardiaco, impedendo il passaggio dai ventricoli agli atri tramite uno strato fibroso che funziona da isolante per l'impulso e funge da pacemaker di riserva in caso di mancato funzionamento del nodo s-a.

3) Tessuto di conduzione: è costituito dalle branche del fascio di His ed è l'unico collegamento tra atri e ventricoli. Queste costituiscono il tessuto specializzato nella conduzione dell'eccitamento ai ventricoli. Delle due branche, la destra si estende fino al muscolo papillare anteriore del ventricolo destro, mentre la sinistra, in parte si distribuisce a ventaglio fin sotto la valvola aortica e in parte scende lungo il lato sinistro del setto interatriale, dalla quale si dipartono le branche ventricolari che vanno verso i muscoli papillari anteriori e posteriori del ventricolo sinistro. Dalle branche ventricolari, infine, si origina la rete sottoendocardica di fibre del Purkinje, adibita alla diffusione dell'eccitamento al tessuto ventricolare.

Proprietà funzionali del tessuto cardiaco sono: ritmicità, conducibilità e contrattilità. Affinché il cuore esegua correttamente la propria funzione di pompa, dovrà contrarre le varie parti in maniera sincrona, al fine di eiettare correttamente il sangue in Aorta.

Ciclo cardiaco e sequenza di depolarizzazione.

Il ciclo cardiaco comprende 5 fasi meccaniche principali, che si ripetono ad ogni battito:

- 1)riempimento ventricolare passivo,sia atri che ventricoli sono rilassati (diastole atriale e ventricolare);
- 2)contrazione atriale, che spinge un'ulteriore frazione di sangue nei ventricoli (sistole atriale);
- 3)chiusura delle valvole AV, senza apertura delle valvole semilunari (contrazione ventricolare isovolumica);
- 4)la pressione aumenta e supera quella delle arterie: le valvole semilunari si aprono e si ha l'eiezione di sangue (eiezione ventricolare o sistole);
- 5)espulso il sangue, la pressione ventricolare diminuisce,il sangue refluisce verso i lembi delle valvole semilunari e ne determina la chiusura (rilasciamento ventricolare isovolumico o diastole ventricolare).

Queste fasi son regolate da una precisa sequenza di depolarizzazione e ripolarizzazione delle cellule costituenti il tessuto cardiaco:

- 1)origine dell'impulso e depolarizzazione atriale: l'impulso origina nel nodo s-a e l'onda di depolarizzazione si diffonde attraverso gli atri;
- 2)giunta al nodo AV vi è un rallentamento, l'attività elettrica procede lentamente da atrio a nodo AV, lo attraversa e si porta nelle vicinanze del fascio di His, attraversa questo e le branche, passando poi al setto intraventricolare, causando una prima depolarizzazione miocardica;
- 3)depolarizzazione apicale e ventricolare: l'impulso prosegue lungo il sistema di conduzione delle branche del fascio di His e delle fibre del Purkinje, depolarizzando il miocardio ventricolare apicale;
- 4)depolarizzazione ventricolare tardiva: la depolarizzazione prosegue per i ventricoli e l'ultima parte che viene attivata è la porzione superiore della parete libera del ventricolo sinistro o il tratto di deflusso del ventricolo destro;
- 5)ripolarizzazione: il cuore è completamente depolarizzato,per un breve periodo non vi è attività elettrica. Dopo questo periodo, si ha la ripolarizzazione dall'endocardio all'epicardio, finita la quale, sussegue un periodo di inattività elettrica finché non si origina il successivo impulso del nodo s-a.

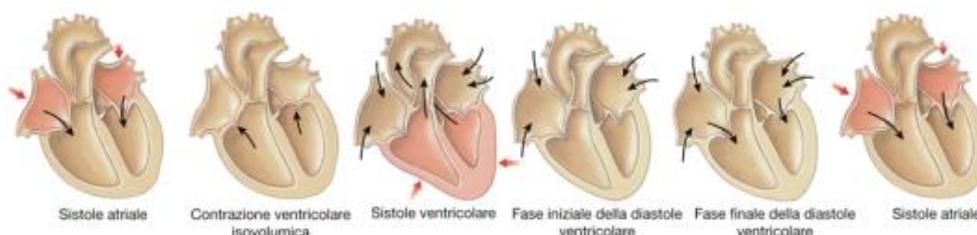
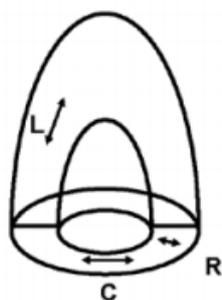


Figura 0: immagini in sequenza del ciclo cardiaco

Strain e Strain Rate cardiaco

Questi due fattori consentono di valutare in modo quantitativo la funzione e la contrattilità del miocardio. Per "strain" ci si riferisce ad un parametro che rappresenta la deformazione dell'oggetto in analisi, il tessuto cardiaco, relativamente alle proprie dimensioni originarie ed è espresso, tendenzialmente, in percentuale. Lo "strain rate" è il tasso locale di deformazione o strain per unità di tempo (1/s). Dallo SR regionale, calcolando l'integrale, si ottiene lo S regionale. Va ricordato che lo strain sistolico è direttamente correlato alla frazione di eiezione ventricolare, mentre lo strain rate al picco sistolico è associato alla contrattilità del miocardio.



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

Figura 1: schematizzazione di ventricolo sinistro: L: longitudinale; R: radiale; C: circonferenziale.

S: strain; ΔL : variazione assoluta di lunghezza; L_0 : lunghezza basale.

SR: strain rate; Δt : intervallo temporale; ΔV : gradiente di velocità nel segmento studiato.

Funzionalità cardiaca e Frazione di Eiezione

È opportuno premettere il concetto di volume telediastolico: questo rappresenta il volume presente all'interno del ventricolo a fine diastole. La contrazione cardiaca è a questo relazionata dalla legge di Frank-Starling, secondo la quale, in condizioni fisiologiche (quindi non-patologiche), a maggior volume corrisponde una maggior contrazione ventricolare in sistole, quindi più sangue fluirà ai ventricoli durante la diastole, più il cuore tenderà a eiettarne una maggior quantità, mantenendo un equilibrio tra ritorno venoso e gittata cardiaca. L'efficienza di pompaggio del cuore viene valutata per mezzo di una misurazione definita frazione di eiezione (EF). La frazione di eiezione del cuore è definita come la frazione o la percentuale di sangue eiettata dalla camera ventricolare sinistra a ciascun battito cardiaco, calcolata rispetto al volume telediastolico. Le persone che presentano un cuore normale e sano mostrano una frazione di eiezione del 55 % o più: questo significa che il 55 % del sangue che riempie il ventricolo sinistro viene pompato nel corpo ad ogni contrazione.

Una frazione di eiezione bassa rappresenta uno degli indicatori chiave usati per identificare i pazienti con scompenso cardiaco o potenzialmente a rischio di un arresto cardiaco improvviso. Molte persone affette da patologie cardiache possono avere una frazione di eiezione del 40 % o inferiore. Una EF inferiore al normale significa che il cuore non pompa più in modo efficiente e, pertanto, non è più in grado di fornire sangue a sufficienza agli organi ed al resto del corpo (viene a meno la funzionalità cardiaca).

Per quanto riguarda i pazienti oncologici, la frazione di eiezione è un parametro monitorato costantemente, in quanto la somministrazione di cure a base di medicinali chemioterapici ha, come principale problema, l'insorgenza di numerose patologie che possiamo accomunare sotto il nome di "cardiotossicità": questi medicinali infatti, non distinguendo fra cellule tumorali e cellule sane, causano, a livello cardiaco, le seguenti disfunzioni :

-aritmie (tachicardia sinusale, le tachicardie sopraventricolari e battiti prematuri atriali o ventricolari; bradicardia sinusale, battiti prematuri ventricolari, la tachicardia ventricolare e vari gradi di blocchi atrioventricolari. L'effetto più frequente è una bradicardia asintomatica e transitoria);

-scompenso cardiaco (compaiono alterazioni dell'ECG: tachicardia sinusale, aritmie, depressione del tratto ST, appiattimento delle onde T, riduzione dei voltaggi);

-La frazione di eiezione è <45% oppure si riduce di oltre il 10% nel corso della chemioterapia;

-ischemia miocardica;

-pericardite/miocardite acuta;

qui di seguito verrà quindi brevemente esaminato il problema inerente alla cardiotossicità.

CAPITOLO 2

Il problema della cardiotoxicità

Con il termine "cardiotoxicità" si indica *"..un'azione lesiva sul tessuto cardiaco, spesso irreversibile, talvolta letale, indotta a seguito della somministrazione acuta o cronica di particolari farmaci, detti appunto per il loro effetto tossico, sia diretto, sia indiretto"* [op. cit. Enciclopedia Treccani].

Rappresenta uno dei fattori che più limita l'uso dei farmaci antitumorali, sia tradizionali, sia di nuova generazione in quanto è indipendente dal problema oncologico di base. A seguito dell'incremento dei pazienti che presentano malattie di origine tumorale e dell'introduzione di nuovi agenti antitumorali sempre più aggressivi ed efficaci, la cardiotoxicità riveste un ruolo clinico rilevante, in quanto lo scopo dei trattamenti è il prolungamento della sopravvivenza dei pazienti. Si distinguono due forme di cardiotoxicità indotta:

1) una forma acuta o subacuta, che si manifesta già durante la somministrazione dei farmaci antitumorali e si protrae fino ad una durata complessiva di due settimane dopo la fine del trattamento. È riscontrabile un'alterazione dell'ECG, sono presenti aritmie sopraventricolari e ventricolari, ipertensione, ischemia coronarica acuta, scompenso cardiaco e pericardite/miocardite;

2) una forma cronica: la seconda è più frequente e viene distinta in due tipologie a seconda del momento di comparsa degli effetti a questa correlati:

- cronica precoce: compare entro un anno dalla fine del trattamento oncologico;
- cronica tardiva: si verifica dopo un anno dalla fine del trattamento.

Le manifestazioni cliniche variano dalla disfunzione ventricolare alla cardiomiopatia ipocinetica, fino ad arrivare alla morte cardiaca.

L'uso di agenti chemioterapici, radioterapia e terapie molecolari mirate sono tutti metodi che possono danneggiare il sistema cardiovascolare, sia a livello centrale, deteriorando la funzione cardiaca, che nella periferia, accentuando le alterazioni del flusso e gli eventi trombotici spesso presenti in modo latente nei pazienti oncologici. I principali farmaci che inducono un alto fattore di cardiotoxicità nei pazienti sottoposti alle terapie sono i seguenti:

- antracicline (doxorubicina e daunorubicina) ;
- Trastuzumab;
- taxani;

Antracicline

Le Antracicline sono farmaci antitumorali appartenenti alla categoria degli antibiotici citotossici, ovvero un gruppo di farmaci, isolati per lo più da fonti naturali, la cui azione antineoplastica è dovuta ad interazione con il DNA, con conseguente introduzione di danni all'acido nucleico che innescano l'apoptosi cellulare. Sono molto efficaci ma anche molto tossici dal momento che non sempre riescono a discriminare tra le cellule maligne e le sane. La doxorubicina, ha applicazioni cliniche di rilievo nel carcinoma mammario, dell'endometrio, delle ovaie, dei testicoli, della tiroide, dei polmoni e nel trattamento di alcuni sarcomi; è inoltre utile nel trattamento di leucemia acuta, mieloma multiplo e linfomi; la daunorubicina è impiegata nella cura della leucemia acuta, ha uno spettro d'azione molto più ristretto e un'efficacia minore sui tumori solidi, ma in questo campo ha una potenza maggiore rispetto a quella mostrata dalla doxorubicina. Le Antracicline agiscono intercalandosi al DNA ed RNA e impedendone la replicazione, alterando la membrana cellulare e di conseguenza il trasporto di ioni e producendo radicali dell'ossigeno e semichinonici, ma, non discriminando fra cellule maligne e normali, si sviluppa, come effetto collaterale da assunzione, farmaco-resistenza da parte delle cellule tumorali o tossicità nelle cellule sane, che vanno incontro ad una apoptosi non desiderata: i metaboliti delle antracicline entrano nella cellula, si legano agli ioni Fe^{3+} formando i complessi "antraciclina-ferro", che determinano la produzione di radicali liberi. Ne consegue l'alterata permeabilità delle membrane cellulari e l'induzione dell'apoptosi. Per questi motivi, all'assunzione di Antracicline, è correlata l'insorgenza di cardiomiopatie acute e croniche.

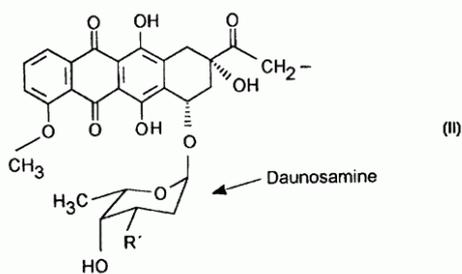


Figura 2: daunosamina (antraciclina)

Trastuzumab

Il Trastuzumab, è un anticorpo monoclonale umanizzato, utilizzato per combattere il carcinoma mammario avanzato, recidivante o diffuso ad altri organi (carcinoma mammario secondario). E' stato sviluppato dalla Genentech Inc. Il target molecolare del farmaco è l'antigene nonché recettore HER2, che legandosi specificamente al fattore di crescita umano dell'epidermide, determina la crescita tumorale. Il farmaco impedisce questo legame bloccando il recettore e ciò impedisce alle proteine HER2 difettose di provocare una divisione cellulare incontrollata, e quindi al cancro di crescere. Il Trastuzumab ha dimostrato di migliorare considerevolmente il tasso di sopravvivenza per tumori della mammella in stato avanzato e metastatici, tuttavia

può determinare cardiotossicità, specie in associazione alle antracicline e/o ai taxani. E' stato rilevato che in una certa percentuale di pazienti compariva una disfunzione ventricolare sinistra con riduzione della frazione di eiezione e possibile evoluzione in un quadro conclamato di scompenso cardiaco congestizio. La cardiotossicità da Trastuzumab è dose-indipendente, quasi sempre reversibile e si osserva solo in alcune delle pazienti trattate, suggerendo una predisposizione genetica.

Taxani

Appartenenti alla classe di alcaloidi, impiegata correntemente nella chemioterapia, sono stati isolati dal *Taxus canadensis* e si rivelarono utili nel contrastare carcinomi e sarcomi. Per anni si è sempre pensato avessero un'unica funzione: quella di bloccare la divisione delle cellule tumorali. Un gruppo di ricercatori ha, invece, scoperto che questa chemioterapia permette di agire sulla tubulina, una proteina che costituisce i microtubuli. Questi ultimi forniscono una struttura scheletrica che permette l'interazione ed il passaggio di proteine, RNA, vescicole ed altre molecole da una parte all'altra di una cella. Quando i taxani si legano ai microtubuli, interrompono questo processo, impedendo alla cellula tumorale di moltiplicarsi. Tuttavia, se assunto in concomitanza a Trastuzumab, l'assunzione di taxani passa da una cardiotossicità dell'1% a eventi cardiaci di diversa entità nel 13% dei casi, su pazienti con tumore alla mammella[30]

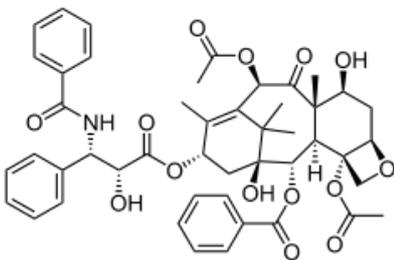


Figura 3: molecola di Paclitaxel, taxano.

A livello clinico, ciò che viene valutato, è il valore della frazione di eiezione (LVEF): una sua riduzione di un fattore $\geq 5\%$ rispetto al valore fisiologico (il quale, come è stato precedentemente scritto, si aggira intorno al 55% del volume telediastolico, ma può variare a seconda che il paziente presenti un cuore di piccole o grandi dimensioni) con presenza di sintomi da heart-failure, oppure una riduzione $\geq 10\%$ (in questo caso anche in assenza di sintomi) sono considerati indici di cardiotossicità dovuta alle cure chemioterapiche. Nel capitolo seguente verranno descritte le tecniche d'imaging utilizzate in campo medico-ospedaliero ed eseguite anche per il monitoraggio della LVEF nei pazienti che devono subire trattamenti di tipo chemioterapico; verrà attuato un confronto tra esse per determinare quale modalità, ad oggi, sia meglio utilizzare per ottenere un risultato verosimilmente accettabile della frazione d'eiezione e determinare il livello di funzionalità cardiaca del paziente.

CAPITOLO 3

Tecniche e modalità utilizzate nell'imaging cardiaco

ECOCARDIOGRAFIA

Tecnica diagnostica per immagini biomediche attraverso l'utilizzo di ultrasuoni, che fornisce informazioni qualitative e quantitative riguardo all'anatomia e alla funzionalità cardiaca. Attraverso l'utilizzo di mezzo di contrasto, questa può fornire anche informazioni inerenti al flusso ematico all'interno dell'organo, prima però occorre premettere alcune relazioni fondamentali.

Leggi che governano la propagazione di un'onda sonora:

Relazione notevole: frequenza = c / λ , con λ lunghezza d'onda ;

Legge di assorbimento: $I = I_0 * e^{(-2ax)}$; $a = k * f^\beta$; $k = 1 \text{ dB/cm}$, con I_0 intensità d'onda trasmessa e I intensità d'onda ricevuta (eco);

Impedenza acustica: $Z = \rho * c$, con c velocità di propagazione del suono in un dato materiale e ρ densità del materiale;

Coefficiente di riflessione: l'intensità dell'onda dipende da due fattori:

a) angolo di incidenza θ ;

b) coefficiente di riflessione $R = (Z_1 - Z_2) / (Z_1 + Z_2)$, ricavato dall'espressione:

$$I_R = R * I * \cos(\theta)$$

Dove I_R è l'intensità d'onda riflessa, I è quella trasmessa, mentre Z_1 e Z_2 sono le impedenze dei materiali incontrati dall'onda durante il suo percorso;

Scattering: si definisce scattering, l'onda riflessa in maniera elastica da un corpo di dimensioni comparabili o inferiori alla lunghezza d'onda. Il corpo che provoca la retrodiffusione (o scattering) è chiamato "Rayleigh scatterer".

Principio di funzionamento e Ultrasuoni.

Per ricreare l'immagine cardiaca, l'ecocardiografia utilizza l'emissione di ultrasuoni da parte di un trasduttore costituito da cristalli piezoelettrici ai quali viene applicata una differenza di potenziale. Se questa d.d.p. è di tipo sinusoidale avremo un'onda

ultrasonica continua, mentre per impulsi di d.d.p. si produce un'onda ultrasonica pulsata o pacchetto di ultrasuoni.

Essendo, gli ultrasuoni, onde meccaniche di tipo acustico con frequenza $f > 20\text{KHz}$, saranno suscettibili al mezzo interposto tra la sorgente e il bersaglio; è quindi necessario evitare la presenza di aria tra trasduttore e il petto del paziente sul quale andremo a effettuare l'eco, in quanto l'aria presenta bassa impedenza acustica ($0.0004 \text{ rayl} \cdot 10^{-6}$) e determinerebbe una perdita di velocità del fascio ultrasonico. Gli ultrasuoni, seguono le leggi della riflessione e della rifrazione, ovvero la legge di Snell:

$$\sin\theta_t = \frac{c_1}{c_2} \sin\theta_i$$

(con c_1 e c_2 le velocità di propagazione, nel mezzo, di onda trasmessa e incidente e θ_t e θ_i gli angoli raggio trasmesso e raggio incidente), di conseguenza, ogni volta che incontrano un'interfaccia (sia essa un tessuto muscolare o osseo) in parte vengono riflessi (tornano indietro) e in parte rifratti (assorbiti dai tessuti). La parte utile del segnale, la parte riflessa, viene chiamata anche eco; essa, in fase di ritorno, si dirige nuovamente al trasduttore dove eccita il cristallo della sonda generando una corrente elettrica. In altre parole, l'effetto piezoelettrico trasforma gli ultrasuoni in segnali elettrici che vengono poi elaborati tramite un calcolatore e trasformati in un'immagine sul video in tempo reale.

Essendo lo scopo dell'ecocardiografia il raggiungimento del cuore mediante fascio di ultrasuoni e ricezione dell'eco sonoro per la ricostruzione dell'immagine, sono obbligatori certi accorgimenti:

- 1) evitare le ossa, che causerebbero echi molto intensi, andando a schermare le strutture retrostanti. Individuare una finestra intercostale, sotto lo sterno o le costole;
- 2) evitare l'aria utilizzando una pasta gel a base di acqua (impedenza acustica acqua = $1.48 \text{ rayl} \cdot 10^{-6}$) per interfacciare trasduttore e pelle: in questo modo si ottiene un adattamento d'impedenza acustica che elimina la possibile presenza di aria.

Le frequenze tipiche utilizzate nell'ecografia e nell'ecocardiografia vanno dai 3 ai 5 MHz, con una frequenza massima che può arrivare ai 20 MHz. Oltre questa frequenza, l'onda ultrasonica non penetra nei tessuti e viene assorbita a livello epidermico e dei muscoli sottostanti, seguendo la legge dell'assorbimento sopra citata (con rischio di ustioni, a causa del surriscaldamento locale dovuto alle onde ad alta frequenza).

Il trasduttore con il quale vengono generati gli ultrasuoni è costituito da cristalli piezoelettrici che traducono le variazioni di potenziale in deformazione meccanica; in questo modo si genera una vibrazione che dà vita a un'onda di tipo meccanico. Il cristallo è posto a contatto con un particolare materiale smorzante che assolve la funzione di attenuare le vibrazioni del cristallo diminuendo così la durata dell'impulso, generando "pacchetti di segnale".

La parte più esterna del trasduttore è la lente acustica che restringe il fascio di ultrasuoni in modo da ridurre la distanza focale. Gli ultrasuoni prodotti dai cristalli di quarzo presenti nel trasduttore si diffondono nei tessuti corporei: non appena trovano un ostacolo rappresentato dagli organi interni del corpo umano, essi tornano indietro e il trasduttore stesso si mette in ascolto, ricevendo gli echi di ritorno. In questo modo, conoscendo la velocità con la quale gli ultrasuoni si muovono e misurando il tempo trascorso dal momento in cui sono stati prodotti a quello in cui la sonda sente gli echi di ritorno, la macchina è in grado di determinare l'ostacolo che ha provocato l'eco e la sua distanza. Anche in ricezione è necessario lo smorzamento: gli echi ricevuti mettono in oscillazione l'elemento piezoelettrico generando d.d.p.: smorzando è possibile evitare una sovrapposizione degli echi, facilitando la determinazione della distanza e della superficie che ha generato la riflessione del pacchetto di ultrasuoni. Essendo gli echi più lontani, anche più deboli, perché parzialmente assorbiti durante il ritorno al trasduttore, si esegue ciò che è chiamato "compensazione di profondità", ovvero si amplificherà, in modo tempo-variante, maggiormente il segnale di eco a seconda del ritardo riscontrato in fase di ascolto.

Per quanto riguarda la risoluzione, questa definisce il dettaglio nell'immagine ecografica ed è definita come distanza minima tra due punti affinché si formino due distinti eco. Vengono definite "risoluzione assiale" e "risoluzione laterale" a seconda che i due punti siano allineati in direzione assiale o ortogonale al fascio. Più il pacchetto di ultrasuoni è corto, migliore sarà la risoluzione assiale; più il pacchetto è stretto, migliore sarà quella laterale.

Le modalità di rappresentazione sono:

-A mode: lungo l'asse x viene rappresentata la profondità delle interfacce che generano l'eco, in y viene rappresentata l'ampiezza di segnale.

-B mode: l'ampiezza del segnale viene rappresentata come intensità luminosa dei punti sull'asse.

-M mode: l'asse x corrisponde al B mode, mentre in y vengono visualizzate scansioni in tempi successivi in modo da visualizzare il movimento delle strutture.

-2D mode: è un B mode spazialmente orientato: il fascio viene rapidamente fatto oscillare avanti e indietro per creare una sezione delle strutture visualizzate.

a) Ecografia bidimensionale.

È l'ecografia tradizionale. Mediante l'emissione di raggi ultrasonori in varie direzioni questa metodica fornisce un'immagine del cuore a due dimensioni e in tempo reale. Supponendo di avere un trasduttore posizionato in una finestra acustica intercostale, questo invia una linea di scansione, visualizzando gli echi in B mode su una linea orientata come la corrispondente linea di scansione. Il trasduttore viene poi fatto ruotare dall'operatore di un piccolo angolo, emette nuovamente un pacchetto di ultrasuoni e i rispettivi echi vengono rappresentati in B mode su di una nuova linea, che presenta direzione coincidente con quella di scansione. Si ottiene, in questo modo, una "spazzolata" della sezione dell'organo indagato, nel caso dell'ecocardiografia, il cuore. Ogni punto può essere graduato fino a 256 toni di grigio. L'immagine bidimensionale rappresentata, ottenuta nella modalità "B-mode" è visualizzata "in scala dei grigi".

b) Ecografia 3D

L'evoluzione più recente è rappresentata dalla tecnica tridimensionale, la quale, a differenza della classica immagine bidimensionale, è basata sull'acquisizione, mediante apposita sonda, di un "volume" di tessuto esaminato. Il volume da studiare viene acquisito e digitalizzato in frazioni di secondo (ordine dei μs), dopo di che può essere successivamente esaminato sia in bidimensionale, con l'esame di infinite "fette" del campione (sui tre assi x, y e z), oppure in rappresentazione volumetrica, con l'esame del tessuto o dell'organo da studiare, il quale appare sul monitor come un solido che può essere fatto ruotare sui tre assi. In tal modo si evidenzia con particolare chiarezza il suo reale aspetto nelle tre dimensioni. Con la metodica "real time", si aggiunge, a tutto ciò, l'effetto "movimento" (in ecocardiografia, la contrazione cardiaca). La maggiore utilità del 3D è attualmente nella possibilità di calcolo dei volumi di masse tumorali. Possono essere visualizzati anche i volumi delle componenti vascolari arteriose e venose del tumore, e ottenere informazioni sul rapporto tra massa e la sua vascolarizzazione. L'acquisizione 3D si basa su un trasduttore a matrice, con più di 3000 elementi attivi. Tutti gli elementi del trasduttore, trasmettono e ricevono. Questo porta ad una migliore qualità dell'immagine rispetto a quella di un'apparecchiatura di prima generazione, dove solo 256 elementi trasmettevano e altrettanti 256 ricevevano. La qualità dell'immagine è paragonabile alla qualità delle immagini di un trasduttore convenzionale 2D.

Come nelle più recenti tecniche ecocardiografiche ricostruttive 3D, i dati possono essere analizzati in due modi differenti: in maniera qualitativa e quantitativa. La prima è un'interpretazione visiva delle superfici analizzate ricostruite virtualmente on-line, cioè appena viene posto il trasduttore sul petto. L'illuminazione e il contrasto possono esser modificati per favorire l'interpretazione delle immagini durante la scansione; in questo modo tutte le strutture possono essere ben visualizzate. La seconda determina la struttura cardiaca, analizzando le cosiddette "fette" nelle quali viene suddiviso l'organo, quantificando i volumi e le masse. In numerosi studi, è stato dimostrato che presenta un'altissima correlazione con i gold standard (angiografia e MRI). Nuovi algoritmi, basati sul reperimento dei bordi ed elaborazione dell'immagine, riducono i tempi di elaborazione dei profili cardiaci.

La tecnica ecocardiografica fornisce utili informazioni per diagnosticare stenosi mitralica o aortica, dilatazione del ventricolo sinistro o destro, ipertrofia ventricolare sinistra, endocardite infettiva, mixoma atriale, cardiopatie congenite, versamento pericardico e tamponamento cardiaco; è di tipo non invasivo e non sottopone il paziente ad alcun vincolo; tuttavia è operatore dipendente.

Ad oggi è molto diffusa la tecnica di ecocardiografia che utilizza il **mezzo di contrasto**: sostanza che aumenta le informazioni contenute in una immagine prodotta da strumenti di diagnostica medica, il mezzo di contrasto può essere ingerito o iniettato in vena allo scopo di aumentare il contrasto esistente fra le strutture anatomiche. I mezzi di contrasto ultrasonografici sono soluzioni contenenti microbolle di aria o gas capaci di riflettere con efficienza i fasci di ultrasuoni utilizzati durante l'esame ecografico. I primi problemi che si sono dovuti superare per immettere nel mercato dei mezzi di contrasto efficaci sono stati quelli della stabilità, più o meno lunga, delle microbolle e quella del diametro delle microbolle stesse. La risoluzione del primo problema era legata alla necessità di avere un mezzo di contrasto che stazionasse nel circolo ematico per un tempo sufficiente alla esecuzione di una indagine contrastografica con ultrasuoni. La soluzione del secondo problema relativo al diametro delle bolle rispondeva all'esigenza di avere un mezzo di contrasto che passasse il circolo polmonare ed una volta entrato nel circolo sistemico potesse svolgere l'azione di contrasto in tutti gli organi. Al giorno d'oggi sono due i sistemi impiegati per ricavare informazioni dalle microbolle iniettate nel circolo ematico. Il primo richiede l'impiego di apparecchiature con programmi di emissione dell'impulso a indice meccanico superiore a 1,2 (l'indice meccanico è il rapporto tra il picco di pressione negativa e la frequenza), indice che misura la potenza che ha un fascio di ultrasuoni, indicatore utile a misurare la capacità di distruggere le microbolle incontrate nei tessuti dei piani di scansione. Maggiore è l'indice meccanico, maggiore

sarà il numero di micro-bolle distrutte e di conseguenza di onde armoniche generate. Il secondo sistema di rilevamento si avvale di un basso indice meccanico utile a far risuonare le micro-bolle in seconda armonica senza produrre la rottura delle stesse. I mezzi di contrasto in commercio sono rappresentati prevalentemente da micro-bolle libere o incapsulate contenenti aria o altri gas.

Harmonic imaging : Dall'interazione del fascio US con i tessuti e/o le microbolle del mdc si generano componenti lineari e non lineari dell'eco riflessa. Le componenti lineari corrispondono alla frequenza fondamentale degli US emessi dal trasduttore, le componenti non lineari sono multiple di un fattore 2, 3 o più della frequenza di trasmissione (II, III armonica). L'imaging armonico si basa sulle componenti non lineari dell'eco riflessa, eliminando i segnali nella frequenza fondamentale. Il Tissue harmonic imaging (THI) consente di aumentare la risoluzione spaziale e di contrasto dell'immagine in B-mode (senza mdc), anche in condizioni difficili di indagine. Il Contrast harmonic imaging (CHI) aumenta la sensibilità degli US nell'identificazione di flusso a bassa velocità, ottenendo immagini vascolari più definite per la soppressione dei movimenti tissutali e di parete.

IMAGING A RISONANZA MAGNETICA

Tecnica di generazione di immagini, usata prevalentemente a scopi diagnostici in campo medico e basata sul principio fisico della risonanza magnetica nucleare, dove, l'aggettivo nucleare, si riferisce al fatto che il segnale di densità in RM è dato dal nucleo atomico dell'elemento esaminato. L'RM è generalmente considerata non dannosa nei confronti del paziente, e quest'ultimo non è sottoposto a radiazioni ionizzanti come nel caso delle tecniche facenti uso di raggi X o di isotopi radioattivi. E' possibile la discriminazione tra tessuti sulla base della loro composizione biochimica; inoltre, si hanno immagini delle sezioni corporee su tre piani diversi (assiale, coronale, sagittale), il che però non le conferisce la tridimensionalità; gli svantaggi dell'utilizzo di questa tecnica sono principalmente i costi e i tempi necessari all'acquisizione delle immagini.

Le immagini di risonanza magnetica hanno normalmente dimensioni da 256x256 pixel (immagini cardiache) a 1024x1024 pixel (immagini cerebrali ad alta risoluzione) per una profondità di 16 bit/pixel. Questo comporta una risoluzione spaziale intrinseca piuttosto bassa (particolari di 1 mm sono praticamente al limite della visibilità), ma l'importanza di questo esame sta nel fatto di poter discriminare, per esempio, tra un tessuto del fegato ed uno della milza (che rispetto ai raggi X presentano la stessa trasparenza), oppure i tessuti sani dalle lesioni.

I tempi di scansione sono molto più lunghi rispetto alle altre tecniche radiologiche (un esame completo di risonanza magnetica dura da 30 a 60 minuti), e la risoluzione temporale è generalmente piuttosto bassa (qualche immagine al secondo per le risoluzioni spaziali inferiori).

Una caratteristica fondamentale della risonanza è la possibilità di variare la tipologia di contrasto dell'immagine semplicemente modificando la sequenza di eccitazione che la macchina esegue. Ad esempio è possibile evidenziare oppure sopprimere il segnale dovuto al sangue, oppure ottenere informazioni di carattere funzionale invece che semplicemente morfologico.

Principio di funzionamento della risonanza magnetica.

Il principio di funzionamento si basa sul sottoporre il paziente ad un forte campo magnetico statico. L'intensità del campo magnetico può variare dai decimi di Tesla, per piccole macchine dedicate allo studio delle articolazioni, a 3 Tesla per le macchine attualmente in commercio per scopi diagnostici. Alcune macchine per la risonanza magnetica funzionale attualmente in commercio raggiungono campi di 7 T, mentre nell'ambito sperimentale sono in sviluppo dispositivi da 8 e 9 T.

Nel campo magnetico statico, gli spin dei protoni all'interno dei tessuti tendono ad allinearsi alle linee di forza (in modo parallelo o antiparallelo); poiché gli spin allineati in senso parallelo sono in numero superiore, i tessuti vengono a possedere una leggera magnetizzazione totale. Questo allineamento non è mai totale, ma,

piuttosto, gli spin dei vari protoni incominciano a mostrare una precessione attorno alla direzione del campo magnetico.

Questa precessione mostra una frequenza tipica detta frequenza di Larmor che si trova nell'ordine dei MHz e quindi nel campo della radiofrequenza; se allora sul paziente viene applicato un campo magnetico rotante a questa esatta frequenza e di energia sufficiente, è possibile ruotare la magnetizzazione dei protoni di un angolo arbitrario (detto flip angle) che dipende dal tipo di immagini che si desidera ottenere. Il fornire questa energia alla stessa frequenza di precessione è il fenomeno che dà il nome "risonanza" al metodo.

Dopo l'impulso, man mano gli spin dei protoni tenderanno a tornare al loro stato iniziale di allineamento lungo il campo (fenomeno di rilassamento); tramite una bobina ricevente viene misurato l'andamento della magnetizzazione nel piano perpendicolare al campo magnetico principale (Free Induction Decay, o FID). Tale rilassamento avviene con due costanti di tempo distinte: la prima, indicata con T1, indica la rapidità con cui si ricostruisce la magnetizzazione diretta lungo la direzione del campo principale, e dipende dall'interazione tra protoni e le molecole circostanti (rilassamento spin-reticolo), la seconda, indicata con T2, indica la rapidità con cui si distrugge la componente di magnetizzazione trasversale in condizioni ideali, e dipende dall'interazione mutua di protoni vicini (rilassamento spin-spin). In situazioni reali, la componente trasversale viene distrutta a causa della perdita di coerenza di fase tra i vari protoni del campione osservato, con un tempo chiamato $T2^* < T2$. Essendo espressione di proprietà fisiche diverse, queste costanti sono funzioni dell'intensità del campo magnetico e, in generale, indipendenti l'una dall'altra.

In teoria, sarebbe possibile effettuare misurazioni rilevando il segnale emesso da una grande varietà di nuclei atomici, come ad esempio il sodio, il fosforo, il carbonio e l'idrogeno, impostando la frequenza di risonanza delle bobine a radiofrequenza al valore appropriato. Tuttavia in campo diagnostico viene attualmente usato quasi esclusivamente l'idrogeno come fonte di segnale.

Elementi costituenti la risonanza magnetica.

Qui di seguito son riportati gli elementi essenziali per la tecnologia RM:

- 1) Il magnete principale, la cui funzione è creare un campo magnetico statico e omogeneo di elevata intensità per permettere la polarizzazione dei nuclei.
- 2) Le bobine a radiofrequenza, che generano il campo magnetico rotante alla frequenza di Larmor.
- 3) Le bobine di gradiente, che generano campi magnetici che variano linearmente nello spazio, indispensabili alla generazione di immagini.

Magnete principale

La sua funzione è quella di creare un campo magnetico costante nello spazio e nel tempo. La specifica più importante di un magnete per l'imaging a risonanza magnetica è l'intensità del campo prodotto. Campi magnetici di maggiore intensità

aumentano il rapporto segnale rumore (SNR) dell'immagine, permettendo risoluzioni più alte o scansioni più rapide. Tuttavia, intensità più alte richiedono magneti più costosi e con costi di manutenzione più elevati, oltre ad avere bisogno di misure di sicurezza più accurate. Campi magnetici a 1,5 T sono considerati un buon compromesso tra costo e prestazioni per l'uso clinico generale. Sta comunque iniziando l'introduzione di campi magnetici a 3T soprattutto per l'imaging cardiaco. Un parametro altrettanto importante per valutare la qualità di un magnete è la sua omogeneità: le fluttuazioni nell'intensità del campo all'interno della regione osservata dovrebbero essere inferiori allo 0,001%.

Il magnete più moderno e utilizzato al giorno d'oggi è l'**elettromagnete a superconduttore**: quando una lega di niobio-titanio è raffreddata da elio liquido a 4 K, essa diventa superconduttiva, cioè riduce la propria resistenza elettrica a zero. Costruendo un elettromagnete con cavo superconduttivo, è possibile ottenere intensità di campo molto alte con ottime caratteristiche di stabilità. La costruzione di un tale magnete è estremamente costosa, e l'elio per il raffreddamento è costoso e molto difficile da maneggiare. Tuttavia, nonostante il costo, i magneti a superconduttore raffreddati ad elio sono i più comunemente usati negli scanner moderni. Nonostante l'isolamento termico, il calore presente nell'ambiente attorno allo scanner causa una lenta ebollizione ed evaporazione dell'elio liquido. Di conseguenza è necessario rabboccare regolarmente l'elio. Per questo motivo, un criostato può essere usato per ricondensare l'elio che evapora. Sono anche attualmente disponibili scanner privi di raffreddamento ad elio, in cui il cavo del magnete è direttamente raffreddato dal criostato.

Bobine di gradiente

Hanno lo scopo di modificare l'intensità del campo magnetico lungo i tre assi spaziali. La loro caratteristica principale è la generazione di campi magnetici che variano linearmente di intensità lungo una direzione, e sono uniformi rispetto alle altre due.

Ad esempio, attivando solo la bobina di gradiente lungo l'asse Z (convenzionalmente la direzione in cui è orientato il campo magnetico principale), si avrà all'interno del magnete un campo uniforme in ogni piano XY, mentre nella direzione Z varierà secondo la formula:

$$B_0 + G_z * z$$

dove B_0 è l'intensità iniziale del campo magnetico e G_z è l'intensità del gradiente, misurata in T/m. Valori tipici per i sistemi di gradienti degli scanner attualmente in commercio vanno da 20 mT/m fino a 100 mT/m.

L'effetto delle bobine di gradiente è quello di modificare la frequenza di risonanza dei nuclei in maniera dipendente dalla posizione spaziale. Questo concetto è alla base della generazione di immagini.

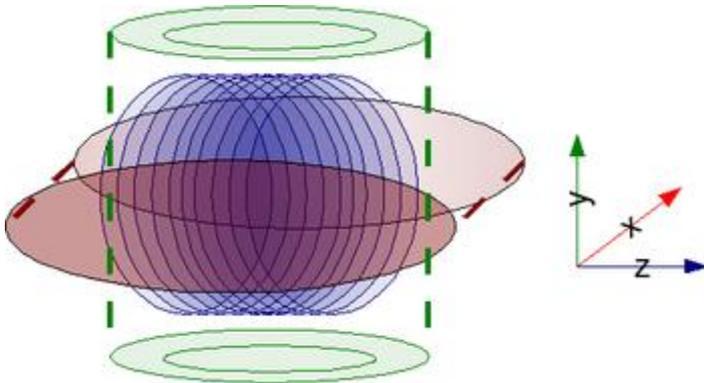


Figura 4: bobine di gradiente.

La maggior parte degli scanner attualmente in commercio hanno un magnete a superconduttore di forma toroidale. Per questo motivo le bobine di gradiente hanno geometrie diverse a seconda della direzione spaziale in cui sono attive, così da poter essere integrate nella struttura dello scanner. A causa della diversa forma geometrica, le prestazioni delle bobine non sono uguali. In generale la bobina diretta lungo l'asse Z produce un campo magnetico più omogeneo e lineare, in quanto è solenoideale e le equazioni che regolano il campo in queste condizioni sono di soluzione relativamente semplice.

Tuttavia, a causa delle proprietà fisiche del campo magnetico, è impossibile ottenere un campo perfettamente lineare ed orientato in una unica direzione. In particolare, la terza equazione di Maxwell:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0$$

nega la possibilità di creare un campo variabile linearmente nello spazio, senza che si formino campi varianti in modo diverso, orientati nelle altre direzioni spaziali (detti campi concomitanti o campi di Maxwell). Per questo motivo, le bobine di gradiente, per quanto ben progettate, non possono mantenere una qualità uniforme in tutto lo spazio disponibile per l'imaging, e nella pratica sono necessari alcuni interventi di correzione dell'immagine finale che tengano conto della non idealità del campo.

Bobine di shimming

Queste bobine hanno lo scopo di creare campi magnetici tali da annullare le imperfezioni e non linearità del campo magnetico principale, in modo da renderlo più omogeneo e quindi mantenere il più costante possibile la frequenza di Larmor nella zona di cui si vuole fare l'imaging.

Bobine di schermatura (shielding)

Queste bobine possono essere comandate autonomamente (schermatura attiva) oppure essere semplici avvolgimenti accoppiati induttivamente con le bobine di gradiente. Lo scopo di questi avvolgimenti consiste nel generare un campo magnetico che si annulli col campo primario o col campo prodotto dalle bobine di gradiente nei punti in cui non è desiderato un effetto magnetico, ad esempio all'esterno del magnete.

Funzionamento

Una successione di impulsi a radiofrequenza e di applicazione di gradienti costituisce le cosiddette sequenze di impulsi o sequenze di eccitazione. Gli impulsi a radiofrequenza hanno la funzione di perturbare l'equilibrio degli spin e di generare il segnale, mentre gli impulsi di gradiente influenzano la frequenza e la fase del segnale ricevuto, e sono necessari a l'ottenimento dell'immagine.

La generazione di immagini avviene attraverso la ripetuta acquisizione di segnali provenienti dal corpo, e attraverso l'opportuna modulazione delle bobine di gradiente. Facendo in modo che ogni voxel dell'immagine abbia una frequenza e/o una fase diversa rispetto a tutti gli altri, si riescono a separare i segnali provenienti da una singola porzione.

L'imaging avviene attraverso tre processi separati:

- la selezione di una "fetta" (slice);
- la codifica in frequenza;
- la codifica di fase.

Selezione della "fetta" (slice)

L'applicazione di un gradiente lungo una direzione, fa sì che la frequenza di Larmor degli atomi vari linearmente lungo quella direzione. Come conseguenza, il corpo all'interno del magnete viene suddiviso in piani isofrequenziali paralleli. Un impulso radio ad una specifica frequenza (monocromatico) applicato mentre il gradiente è attivo, ecciterà un solo piano, lasciando in condizione di equilibrio tutti gli altri.

Codifica in frequenza

Applicando un gradiente dopo l'impulso a radiofrequenza e durante l'acquisizione del segnale emesso, si varia linearmente lungo lo spazio la frequenza di emissione da parte dei protoni. Il segnale acquisito è la somma di segnali a frequenze diverse, le quali possono essere ottenute tramite la trasformata di Fourier. Facendo corrispondere ad ogni frequenza una posizione spaziale, si ottiene una localizzazione in una dimensione. Per localizzare gli spin anche nella seconda direzione spaziale, è necessario utilizzare la codifica di fase.

Codifica di fase

Il gradiente nella seconda direzione spaziale viene applicato dopo l'impulso a radiofrequenza ma prima dell'acquisizione. Gli spin lungo quella direzione al momento dell'acquisizione avranno acquistato una fase pari a :

$$f_L G_y y t$$

dove f_L è la frequenza di Larmor, y è la coordinata lungo l'asse della codifica e t è il tempo di applicazione del gradiente. Una sola codifica di fase non è sufficiente per ottenere informazioni spaziali, per questo è necessario che la sequenza venga ripetuta un certo numero di volte per ottenere un campionamento significativo lungo la direzione della fase.

Sequenze di base

Diversi tipi di sequenze portano ad immagini che evidenziano caratteristiche diverse dei tessuti; in particolare due sequenze classiche servono ad individuare rispettivamente il T1 ed il T2. Entrambe si basano sull'applicazione di due impulsi a radiofrequenza in grado di far ruotare il vettore magnetizzazione nello spazio di 90° e 180° , ma i due impulsi vengono emessi in ordine inverso nelle due sequenze.

Esse prendono il nome di Inversion Recovery e di Spin-Echo.

L'applicazione di un solo impulso capace di ruotare la magnetizzazione di 90° produce una sequenza di nome Saturation Recovery.

Saturation Recovery

In questa sequenza viene applicato un solo impulso in grado di ruotare il vettore magnetizzazione di 90° (impulso a 90°), portando tutta la magnetizzazione presente sull'asse parallelo al campo principale, sul piano trasverso. La precessione di questo vettore produce un segnale oscillante monocromatico alla frequenza di Larmor, che si attenua secondo una legge esponenziale con costante di tempo $T2^*$, chiamato segnale di Free Induction Decay o semplicemente FID:

$$M(t) = M_0 \cos(2\pi f_L t) * e^{-\frac{t}{T2^*}}$$

dove M_0 è la magnetizzazione presente sull'asse longitudinale al momento dell'impulso a 90° , f_L è la frequenza di Larmor e t il tempo trascorso.

Se il sistema era in condizioni di equilibrio al momento dell'impulso, allora M_0 dipende solo dalla densità degli spin (densità protonica), se la sequenza viene ripetuta in maniera rapida (TR nell'ordine di T1), il sistema non ha il tempo di tornare allo stato di equilibrio, e quindi la magnetizzazione iniziale sarà quella che si è riuscita a

ripristinare nel tempo TR, e quindi dipendente da T1. Per questo motivo, sequenze con TR molto piccoli sono in generale definite T1-pesate.

Inversion Recovery

In questa sequenza vengono applicati due impulsi a radiofrequenza per ogni ripetizione (più gli impulsi di gradiente per ottenere l'immagine come visto poco sopra), il primo a 180°, ed il secondo, dopo un tempo TI, a 90°.

Il primo impulso non produce nessun segnale, in quanto la magnetizzazione cambia di verso ma si mantiene parallela al campo magnetico principale; tuttavia, essa tenderà a riacquistare il verso originario secondo una legge esponenziale data dalla seguente formula:

$$M(t) = M_0(1 - 2e^{-\frac{t}{T_1}})$$

All'istante TI, la magnetizzazione lungo la direzione parallela all'asse principale viene ruotata fino a portarsi nel piano trasverso, in cui inizierà il moto di precessione. Questo moto, genera un segnale di intensità proporzionale al modulo del vettore magnetizzazione, e quindi proporzionale a:

$$|1 - 2e^{TI/T_1}|$$

Come si osserva, dal momento che TI è un parametro scelto dall'operatore, l'intensità del segnale dipende dal parametro fisico T1 e dal vettore magnetizzazione iniziale M0, proporzionale alla densità protonica. Lo scopo principale delle sequenze Inversion Recovery è la soppressione del segnale del tessuto adiposo oppure del sangue.

Spin-Echo

Anche in questo caso vengono usati due impulsi RF a 90° e 180°, ma questa volta vengono applicati in ordine inverso rispetto alla sequenza di inversion recovery. Il primo segnale a 90° ruota tutta la magnetizzazione nel piano trasverso rispetto al campo magnetico applicato, e produce un segnale FID che tende a zero con la costante di tempo T2*. Applicando dopo un certo intervallo di tempo TE/2 un impulso a 180°, il verso in cui gli spin precedono cambia. Siccome ogni spin si trova immerso nello stesso campo magnetico precedente, esso "tornerà indietro" con la stessa velocità di prima, causando una riacquisizione della coerenza da parte del segnale. Al tempo TE gli spin saranno tutti di nuovo in fase, e si produrrà un'eco, la cui ampiezza massima sarà inferiore all'ampiezza del FID registrato precedentemente, in quanto nel frattempo gli spin avranno ricevuto un certo decadimento T2. Il modulo del vettore magnetizzazione traversa al tempo TE sarà pari a:

$$M(T_E) = M_0 e^{-TE/T2}$$

producendo un'eco di ampiezza proporzionale a tale valore. I parametri fisici da cui dipende l'ampiezza di questo segnale sono il tempo di rilassamento T2 e la densità protonica.

TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI (PET)

La PET è una tecnica di medicina nucleare in grado di fornire informazioni di tipo fisiologico della regione corporea esaminata, ottenendo una mappa dei processi funzionali di quest'ultima.

La procedura inizia con l'iniezione (generalmente per via endovenosa) o inalazione di gas (rari casi) nel soggetto da esaminare, di un radiofarmaco formato da un isotopo tracciante con emivita breve, legato chimicamente a una molecola attiva a livello metabolico. Dopo un tempo di attesa, durante il quale la molecola metabolicamente attiva (spesso uno zucchero) raggiunge una determinata concentrazione all'interno dei tessuti organici da analizzare, il soggetto viene posizionato nello scanner. L'isotopo di breve vita media decade, emettendo un positrone. Dopo un percorso che può raggiungere al massimo pochi millimetri, il positrone si annichila con un elettrone, producendo una coppia di fotoni gamma entrambi di energia 511 KeV emessi in direzioni opposte tra loro.

Questi fotoni sono rilevati quando raggiungono uno scintillatore, nel dispositivo di scansione, dove creano un lampo luminoso, rilevato attraverso dei tubi fotomoltiplicatori. Punto cruciale della tecnica è la rilevazione simultanea di coppie di fotoni: i fotoni che non raggiungono il rilevatore in coppia, cioè entro un intervallo di tempo di pochi nanosecondi, non sono presi in considerazione. Dalla misurazione della posizione in cui i fotoni colpiscono il rilevatore, si può ricostruire l'ipotetica posizione del corpo da cui sono stati emessi, permettendo la determinazione dell'attività o dell'utilizzo chimico all'interno delle parti del corpo investigate. Lo scanner utilizza la rilevazione delle coppie di fotoni per mappare la densità dell'isotopo nel corpo, sotto forma di immagini di sezioni (generalmente trasverse) separate fra loro di 5 mm circa. La mappa risultante rappresenta i tessuti in cui la molecola campione si è maggiormente concentrata.

I radionuclidi utilizzati nella scansione PET sono generalmente isotopi con breve emivita, come ^{11}C (~20 min), ^{13}N (~10 min), ^{15}O (~2 min) e ^{18}F (~110 min). Per via del loro basso tempo di dimezzamento, i radioisotopi devono essere prodotti da un ciclotrone posizionato in prossimità dello scansionatore PET. Questi radionuclidi sono incorporati in composti normalmente assimilati dal corpo umano, come il glucosio, l'acqua o l'ammoniaca, e quindi iniettati nel corpo da analizzare per tracciare i luoghi in cui vengono a distribuirsi. I composti così contrassegnati vengono chiamati radiotraccianti.

La PET è usata estensivamente in oncologia clinica (per avere rappresentazioni dei tumori e per la ricerca di metastasi) e nelle ricerche cardiologiche e neurologiche. Le scansioni PET sono in grado di rilevare alterazioni a livello biologico molecolare che spesso precedono l'alterazione anatomica, attraverso l'uso di marcatori molecolari che presentano un diverso ritmo di assorbimento a seconda del tessuto interessato. Con una scansione PET è possibile visualizzare e quantificare con discreta precisione il cambio di afflusso sanguigno nelle varie strutture anatomiche (attraverso la misurazione della concentrazione dell'emettitore di positroni iniettato). Una limitazione alla diffusione della PET è il costo dei ciclotroni per la produzione dei radionuclidi a breve emivita.

Uso della PET in cardiologia: Studio di perfusione

I traccianti PET utilizzati per stimare la perfusione miocardica sono l'acqua marcata con ossigeno ^{15}O (che però ha un'emivita brevissima) e soprattutto il rubidio ^{82}Rb che ha il grosso vantaggio di non necessitare di un ciclotrone per essere prodotto, ma basta un generatore. Il suo meccanismo di accumulo nei miocardiociti è analogo a quello del tallio ^{201}Tl utilizzato negli studi a fotone singolo, in quanto dipende anch'esso dalla pompa sodio potassio (il rubidio come il tallio mima il potassio). Il tracciante di perfusione più utilizzato è l'ammoniaca marcata con azoto ^{13}N , che ha un'estrazione da parte dei miocardiociti fra il 70% e l'80%, con un meccanismo energia-dipendente non ancora del tutto chiarito. L'ammoniaca è poi utilizzata nella sintesi della glutammina ed è così trattenuta nella cellula. Unica pecca è che la sintesi dell'azoto radioattivo si effettua con un ciclotrone. Nella ricerca di aree ischemiche, data la breve emivita dei farmaci utilizzati, negli studi sotto stress vengono utilizzati stimoli farmacologici (gli stessi degli studi SPECT) di brevissima durata. Anche le tecniche di elaborazione delle immagini e refertazione sono le stesse.

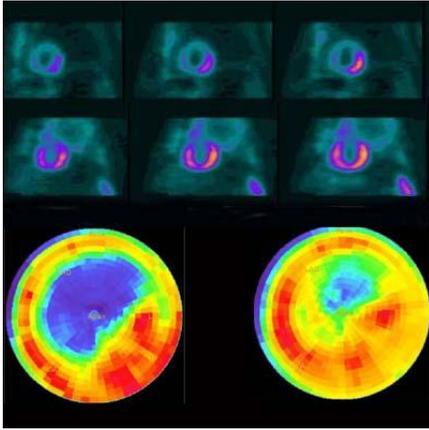


Figura 6: PET cardiaco

TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI FOTONE SINGOLO (SPECT)

E' una tecnica tomografica di imaging medico della medicina nucleare che adopera la radiazione ionizzante, nota come raggi gamma e l'immagine che si ottiene da questa tecnica viene tipicamente presentata come sezioni assiali "a fetta" del paziente, ma l'elaborazione delle immagini, computerizzata, può facilmente essere riformattata in sezioni sagittali o coronali.

Gamma camera

È costituita da due elementi fondamentali: il collimatore e un sistema di localizzazione fotonica. Il "collimatore" è costituito da una lastra di materiale assorbente (solitamente piombo) in cui sono praticati dei canali paralleli tra loro e disposti con il proprio asse perpendicolare al piano della lastra. In tal modo, possono passare attraverso i fori esclusivamente i raggi che si muovono nella direzione perpendicolare alla lastra, mentre i restanti verranno assorbiti.

La larghezza e la lunghezza dei fori determina la definizione dell'immagine: il diametro dei canali è la misura della risoluzione trasversale del sistema:

Dopo il collimatore, vi è un rivelatore di scintillazione che converte i raggi in scintille di bassa intensità; queste scintille sono rilevate poi da sensori ad alta sensibilità detti "fotomoltiplicatori" che costituiscono il sistema di localizzazione fotonica e che restituiscono in uscita un fascio di elettroni di numero variabile. Le scintille vengono rilevate dal sensore anche se non perfettamente centrate su di esso, e questo conferisce un difetto di linearità spaziale al sistema.

Il rivelatore viene comunemente chiamato cristallo. Solitamente ha una struttura di Ioduro di sodio attivato al Tallio. Il cristallo è molto sensibile all'umidità e deve essere per tal motivo protetto da uno strato di alluminio.

Funzionamento della gamma camera

I raggi gamma entrano nel cristallo, seguono una serie di interazioni. L'energia gamma viene trasmessa a un elettrone tramite energia cinetica. Attraverso impurezze del Tallio si generano lampi di luce prodotti in sequenza.

Tali lampi vengono letti e codificati dal fotomoltiplicatore. Essi sono accoppiati tra loro e legati alla parte posteriore del cristallo. Sono costituiti dal "fotocatodo" e dalla "catena di dinodi": il fotocatodo trasforma il lampo in elettroni; i dinodi sono posizionati in serie e hanno la funzione di moltiplicare il segnale. Gli elettroni del 1° dinodo sono accelerati verso il 2°, dove producono un'emissione secondaria, questi vengono accelerati verso il 3° e così via. Si produce così una cascata di elettroni che vengono trattati come impulsi di corrente elettrica.

Il paziente radioattivo viene posto sul lettino al di sotto della gamma camera. I gamma in uscita, dopo aver attraversato il collimatore, sono convertiti in scintille di luce rilevate dal fotomoltiplicatore. Un insieme di circuiti permette di rigettare i segnali che non sono all'interno della finestra energetica prescelta, eliminando così i fotoni che provocherebbero un peggioramento della qualità dell'immagine.

Nella SPECT, un sistema di gamma camera è accoppiato a una Tac per garantire una migliore localizzazione anatomica dei reperti e permettere la correzione per l'attenuazione delle immagini e scintigrafie convenzionali.

Dinamiche di un esame SPECT

Allo stesso modo con il quale noi otteniamo una normale radiografia bidimensionale (in 2D), che è una rappresentazione approssimativa di una struttura tridimensionale, la collezione di immagini ottenute da una gamma camera è una serie di viste bidimensionali della distribuzione di un radionuclide, da varie angolazioni.

Il cosiddetto imaging SPECT viene eseguito adoperando una gamma camera per acquisire molteplici immagini 2D (note anche come proiezioni), da molteplici angoli. In seguito un computer viene impiegato per eseguire un algoritmo di ricostruzione tomografica partendo dalle numerose proiezioni, dando luogo ad un dataset 3D. Questo insieme di dati può essere in seguito manipolato, per mostrare sezioni sottili lungo qualsiasi asse del corpo si voglia scegliere, con elaborazioni simili a quelle di altre tecniche tomografiche, come l'imaging a risonanza magnetica, la tomografia computerizzata e la PET.

Per captare immagini SPECT, la gamma camera viene ruotata attorno al paziente. Si prendono molte immagini planari nelle diverse proiezioni ottenute in punti definiti

durante la rotazione, tipicamente ogni 3-6 gradi d'arco. In molti casi, si esegue una rotazione di 360 gradi, che permette di ottenere una ricostruzione 3D ottimale. Il tempo necessario per ottenere ogni proiezione è variabile, ma è tipica una durata di 15 – 20 secondi. Questo comporta un tempo totale di scansione di circa 15-20 minuti. Esistono moderni tipi di gamma camera che permettono un'acquisizione più rapida: per esempio, una camera doppia può essere utilizzata posizionando i due obiettivi a 180 gradi di distanza, in modo che sia possibile l'acquisizione di due proiezioni contemporaneamente e di modo che ogni singolo obiettivo debba ruotare di soli 180 gradi. Allo stesso modo, si utilizzano gamma camere triple, con distanza tra gli obiettivi di 120 gradi.

Acquisizioni gated cardiache, che sostituiscono l'altamente invasiva coronarografia (mezzo di contrasto rilasciato direttamente nella radice aortica, in corrispondenza degli osti coronarici, risalendo arterie iliache e aorta), sono possibili con la SPECT, per ottenere informazioni differenziali sul cuore in varie parti del suo ciclo, per ottenere informazioni quantitative sulla perfusione miocardica, lo spessore e la contrattilità del miocardio durante le varie fasi del ciclo cardiaco; ma anche per permettere il calcolo della frazione di eiezioni ventricolare sinistra, il volume dello stroke e la gittata sistolica.

Ricostruzione immagini

Le immagini ricostruite hanno generalmente una risoluzione di 64x64 o 128x128 pixel. Il numero di proiezioni acquisite è scelto in modo da essere approssimativamente uguale all'ampiezza dell'immagine risultante. In generale, le immagini ricostruite risultanti saranno di minore risoluzione, avranno un rumore maggiore rispetto alle immagini planari e saranno suscettibili di artefatti.

La scansione richiede tempo ed è essenziale che durante il processo di acquisizione il paziente non si muova: i movimenti possono causare un significativo deterioramento dell'immagine ricostruita. Pure, una distribuzione altamente irregolare del radio farmaco può essere causa potenziale di artefatti. Altro problema è rappresentato dall'attenuazione dei raggi gamma all'interno del corpo, che può portare a una significativa sottostima dell'attività dei tessuti profondi se confrontati con i tessuti superficiali. Gli strumenti SPECT moderni sono dotati di scanner a raggi x per la TC. Dato che le immagini a raggi x risultanti dalla TC rappresentano una mappa di attenuazione dei tessuti, questa informazione può essere incorporata nella ricostruzione SPECT per la correzione per attenuazione. Essa fornisce inoltre un'immagine TC con ulteriori informazioni anatomiche.

QUANTITATIVE GATED SPECT

È un'applicazione interattiva stand-alone per la segmentazione automatica, la quantificazione e analisi statica e "gated" della SPECT miocardica.

La QGS guida l'acquisizione della SPECT cosicché i risultati ottenuti nelle immagini mostrino come si contrae il cuore nell'intervallo che va da un'onda R alla successiva. Il computer di acquisizione definisce il numero di intervalli di tempo o frame per dividere l'intervallo RR dell'elettrocardiogramma del paziente; può essere impostato di scartare i dati degli intervalli RR che si discostano di una certa quantità dalla durata media dell'onda RR del paziente. Questo scarto, di contrazioni preentricolari e aritmie, migliora la qualità dello studio risultante. Il computer in grado di calcolare la frazione di eiezione del paziente, il volume telediastolico, movimento della parete, volume telesistolico, ispessimento del miocardio, accorciamento, e la contrattilità. Il rumore sull'ECG, movimento del paziente, artefatti, o un cambiamento nella frequenza cardiaca durante l'acquisizione può degradare la qualità del set di dati risultante immagine gated.

Presenta le seguenti funzionalità:

- generazione automatica delle superfici interna e esterna del ventricolo sinistro e le valvole;
- display per la proiezione delle immagini in maniera statica e dinamica, sia 2D che 3D;
- calcolo della curva LV volume/time, volume telediastolico e telesistolico, stroke volume, frazione di eiezione, area del miocardio, motilità, ispessimento;
- generazione automatica delle superfici e mappe cardiache che illustrano il pattern di movimento e ispessimento del ventricolo sinistro;
- dotato di parametri di default che gli permettono di segnalare motilità o contrazioni anomale:
ecc.

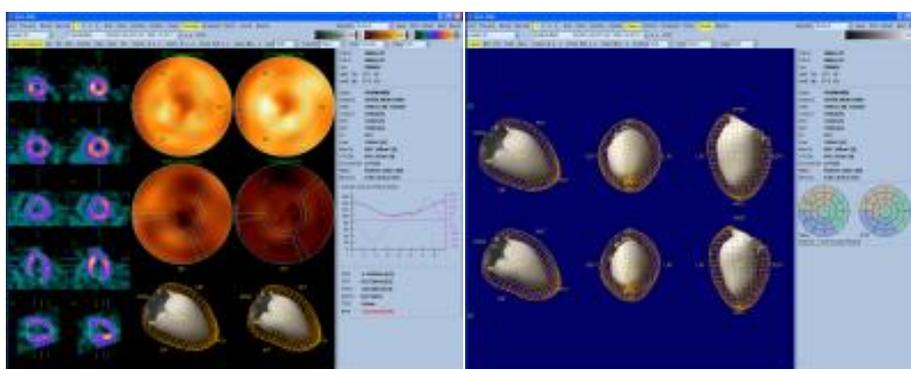


Figura 5: esempio di immagini ottenute con QGS

SCINTIGRAFIA

La scintigrafia è un esame di medicina nucleare, che serve per diagnosticare alcune patologie, ottenuto mediante la somministrazione di un tracciante radioattivo che consente l'evidenziazione, per mezzo della gamma camera, dell'accumulo del tracciante nel tessuto che si intende studiare. I traccianti utilizzati possono essere costituiti da soluzioni saline di radioisotopi o da specifici radiofarmaci costituiti da molecole farmacologicamente attive alle quali viene legato il radioisotopo.

Trascorsa qualche ora dall'introduzione della sostanza radioattiva, il paziente viene posto sotto una gamma-camera che rileva i raggi gamma che vengono emessi dagli organi in esame; sullo schermo del rivelatore a scintillazione compaiono dei punti brillanti che vengono registrati in un grafico detto scintigramma.

La tecnica scintigrafia viene utilizzata per lo studio di diverse parti del corpo (cervello, cuore, fegato, mammella, milza, pancreas, polmone, tiroide ecc.); i traccianti radioattivi che vengono usati cambiano a seconda dell'organo che si intende analizzare. La scintigrafia consente di visualizzare lesioni molto piccole ed è per questo che questa tecnica è molto utilizzata nello studio e nella ricerca di tumori; è un esame indolore, eccezion fatta per l'iniezione necessaria per la somministrazione del materiale radioattivo e non è richiesta una preparazione particolare prima di sottoporsi all'esame scintigrafico, ma è opportuno osservare un digiuno di almeno quattro ore prima dell'inizio dell'esame.

Scintigrafia miocardica

Detta anche scintigrafia cardiaca, permette la valutazione di diversi parametri cardiaci (normalità o anormalità del flusso sanguigno verso il cuore, qualità delle pulsazioni ecc.) e può rilevare l'eventuale presenza (e l'estensione) di danni al muscolo cardiaco. Uno dei traccianti radioattivi usati nella scintigrafia al cuore è il tallio.

Una scintigrafia cardiaca ha una durata di circa 30 minuti. La scintigrafia è un esame abbastanza costoso, ciò dipende sia dalla strumentazione che viene utilizzata per l'esecuzione dell'esame sia dal costo del tracciante.

Acquisizione delle immagini

Per ottenere le immagini si usa una gamma camera a singola o a doppia testata per una migliore acquisizione con tecnica SPECT. Spesso nell'elaborazione delle immagini viene anche eseguita una correzione per l'attenuazione (che permette di stimare la perdita di fotoni dovuta all'impatto di questi con le strutture corporee e con l'ambiente di acquisizione) e il "*gating*", che sarà illustrata dopo. La refertazione viene fatta poi ricostruendo le immagini nello spazio 3D. Dopo riallineamento vengono poi analizzate sia a occhio nudo che con l'ausilio di speciali algoritmi da parte del medico

nucleare. Oltre alle ricostruzioni ottenute "affettando" il ventricolo sinistro nei 3 assi dello spazio (basale-apicale, antero-inferiore e latero-settale) esiste una quarta ricostruzione chiamata bull's eye ("occhio di bue" in inglese) ottenuta "schiacciando" il ventricolo lungo l'asse apico-basale. Questa visualizzazione è utile per ottenere una visione più d'insieme dell'intero organo.

Come precedentemente accennato, spesso l'acquisizione delle immagini è fatta impiegando la tecnica *gated* che sincronizza l'ottenimento delle immagini con l'elettrocardiogramma. Questa tecnica non solo riduce gli artefatti, ma consente anche di studiare la cinetica del ventricolo sinistro, calcolare la frazione di eiezione e altri parametri come lo spessore ventricolare (anche a livello regionale). Per essere attuata richiede che il paziente non presenti aritmie o grosse variazioni del ritmo, altrimenti la sincronizzazione fallisce.

Attenuazione ed artefatti

L'attenuazione fotonica è dovuta all'interposizione di tessuti corporei (dotati di una loro radiopacità) fra il cuore e la gamma camera. Nel sesso femminile la causa più frequente sono le mammella, nel maschio invece è possibile osservare un'area di ipocaptazione inferiore dovuta al diaframma. Altro fenomeno che può causare artefatti è il movimento del paziente durante l'acquisizione. Inoltre a volte può capitare che anse intestinali alte o la colecisti trattengano parte del farmaco, disturbando la visualizzazione del cuore. Anche il movimento del diaframma può comportare uno spostamento del cuore, così come alcune patologie cardiache come l'ipertrofia (che può presentare aree più calde del normale) o il blocco di branca sinistro che può portare a un quadro di ipocaptazione antero-settale. Anche malfunzionamenti delle macchine possono produrre immagini falsamente alterate. La generazione delle immagini avviene in tempo reale sul monitor della consolle di acquisizione, ma le immagini spesso necessitano una post-elaborazione.

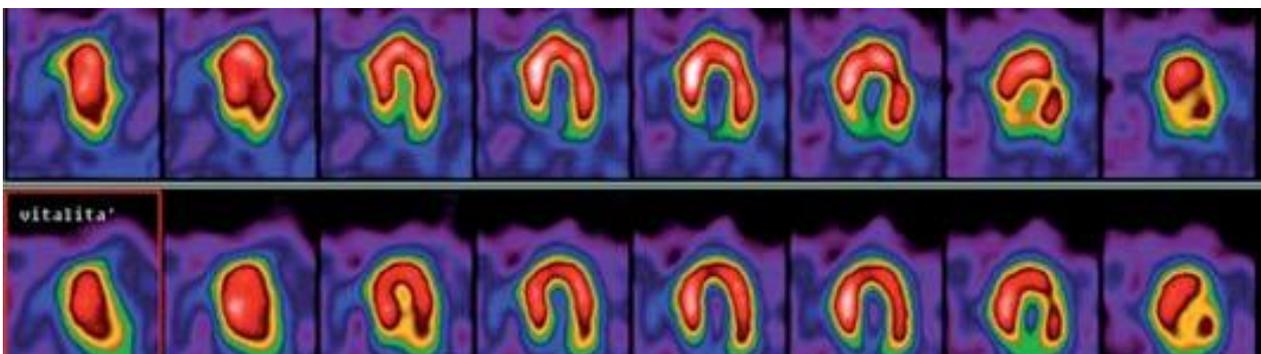


Figura 7:scintigrafia miocardica lungo i tre assi

CINEVENTRICOLOGRAFIA

Per ventricolografia si intende l'opacizzazione del ventricolo mediante iniezione al suo interno di un mezzo di contrasto. Per raggiungere il ventricolo sinistro e gli altri distretti è necessario inserire un catetere, in genere nell'arteria femorale (situata all'altezza dell'inguine), o nell'arteria radiale (al polso). Questo viene poi fatto avanzare fino al cuore, in ventricolo e viene iniettato il mezzo di contrasto che ne permetterà l'opacizzazione e la documentazione mediante i raggi X. Il mezzo di contrasto viene direttamente iniettato ad alta pressione nel ventricolo sinistro fino ad opacizzarlo completamente.

Tramite questa tecnica è possibile opacizzare il ventricolo sinistro, studiandone i movimenti, i volumi e la frazione di eiezione: sarà così possibile determinare la presenza o meno di scompenso cardiaco grazie all'analisi della LVEF.

ANGIOGRAFIA

L'angiografia è la rappresentazione a scopo diagnostico dei vasi sanguigni o linfatici del corpo umano tramite una tecnica che prevede l'infusione di un mezzo di contrasto idrosolubile all'interno dei vasi e la generazione di immagini mediche. Può essere una tecnica più o meno invasiva a seconda del vaso che si intende visualizzare. Normalmente, l'arteriografia e la coronarografia vengono eseguite tramite l'introduzione di un catetere a partire da un vaso principale (ad esempio una arteria femorale o una carotide) fino a raggiungere il distretto desiderato, e l'introduzione del mezzo di contrasto direttamente in loco. Le angiografie eseguite tramite risonanza magnetica (MRA, Magnetic Resonance Angiography) vengono normalmente eseguite tramite infusione di un mezzo di contrasto intravenoso, oppure, in alcuni casi, senza alcun mezzo di contrasto; quelle più comuni vengono tuttora ottenute tramite raggi X e mezzi di contrasto radio-opachi. Questi ultimi si rendono necessari in quanto il sangue ha normalmente lo stesso coefficiente di attenuazione per le radiazioni X dei tessuti circostanti.

Le immagini radiografiche possono essere ottenute o come immagini statiche, fissate su un fluoroscopio o una pellicola, utili per ottenere informazioni morfologiche su una zona, o possono essere immagini dinamiche, normalmente con una risoluzione temporale di 30 immagini al secondo, in grado di visualizzare anche la velocità con cui il bolo di mezzo di contrasto si muove all'interno del vaso, e quindi di dare informazioni sulla funzionalità. Normalmente, alle immagini evidenziate dal mezzo di contrasto viene sottratta una immagine ottenuta prima dell'introduzione dell'agente di contrasto stesso, per rimuovere la contaminazione di strutture statiche dall'immagine, che appariranno con la stessa intensità prima e dopo l'introduzione del mezzo di contrasto.

AUTO EF

Sinonimo di "*auto ejection fraction*", è un software sviluppato dalla Siemens (Siemens medical solutions) e dalla Tomtec (Tomtec research arena), un metodo ecocardiografico automatico per la determinazione della LVEF, con possibilità di correzione manuale e basato su un algoritmo di forma attiva di ventricolo sinistro.

-Fornisce il parametro più comunemente usato per descrivere la funzione del ventricolo sinistro: la frazione di eiezione (EF).

-Assiste nella ricerca del bordo endocardico.

-Riduce la dipendenza dall'operatore, nel reperire il confine in ogni immagine attraverso l'analisi e il monitoraggio del tessuto miocardico.

-individua automaticamente le estremità sistolica e diastolica fotogrammi finali.



Figura 8: interfaccia grafica AUTO EF

CAFU

È un nuovo metodo automatizzato per la quantificazione della funzionalità cardiaca (CARDiac FUNCTION, più semplicemente CAFU), per integrare l'interpretazione di immagini SPECT e scintigrafiche. Lo scopo del CAFU è assestare la funzionalità globale e locale del ventricolo sinistro ed è basato su di un modello cardiaco (è implementata la forma del cuore) e un algoritmo a forma attiva; il modello contiene informazioni statistiche riguardo alla variabilità di forma del ventricolo sinistro. Questo software è stato configurato tramite i risultati ottenuti da gated-SPECT simulate, con volumi di ventricolo sinistro ben definiti e validato grazie a studi su pazienti sottoposti a scintigrafia con perfusione miocardica, analizzati per via test da sforzo/riposo, comparando i risultati con i risultati ottenuti tramite QGS.

CAPITOLO 4

Confronto fra tecniche per immagine nella stima della LVEF

Qui di seguito vengono riportati i confronti attuati nei differenti istituti di ricerca e ospedali, tra 2 o più tecniche di imaging, atti a valutare quale metodica sia meglio seguire per determinare la LVEF nei pazienti che presentano sintomatologia da heart failure. Per ogni confronto saranno riportati i rispettivi grafici, infine le conclusioni. I "gold standard" sono le immagini ottenute con MRI e angiografia.

Gated-PET confrontata con MRI cardiaca

Il mezzo di contrasto utilizzato nella PET è CO marcato O^{15} . Sono calcolati LVEDV (left ventricular end diastolic volume), LVESV (left ventricular end systolic volume), e LVEF.

METODO: (Hadassa A. Hofman et al.)[\[10\]](#)

La MRI è stata eseguita su pazienti sani e malati, per poter attuare un confronto e determinare l'entità del danno a livello cardiaco. Durante l'esame la posizione assunta è quella supina, in un campo magnetico di 1.5 T, in apnea per 10/15 secondi, al contempo si esegue l'ECG. Sono acquisite sequenze d'immagini a partire dalla salita dell'onda R, fino a fine sistole.

esame PET: il paziente inala, per 2 minuti, 2000 MBq di mezzo di contrasto. La PET è supportata da ECG ed inizia un minuto dopo la fine dell'inalazione per stabilizzare la concentrazione del mezzo nel sangue. Le immagini sono acquisite durante l'intero intervallo R-R, in 2D e i dati di emissione, corretti per il decadimento dell' O^{15} .

Sono consentite escursioni dell'intervallo R-R fino al 20%.

RISULTATI:

misure	Pazienti sani		Malattia coronarica		Cardiomiopatia dilatativa		media±SD	
	MRI	PET	MRI	PET	MRI	PET	MRI	PET
LVEDV (mL)	160±43	150±41	208±76	229±68	203±97	189±110	196±83	192±91
LVESV (mL)	64±23	65±20	130±98	140±108	140±77	180±75	119±75	136±94
LVEF (%)	60±9	56±6	42±20	33±17	35±16	24±11	44±19	35±18

p-value<0.05

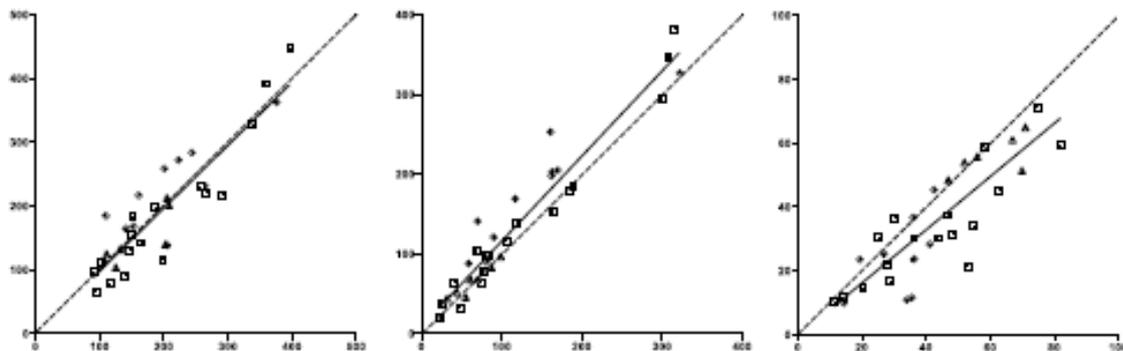


Figura 9: regressione lineare: MRI in ascissa, PET in ordinata. a) EDV-LVEDV b) ESV-LVESV c) EF-LVEF □ malattie coronariche Δ pazienti sani O cardiomiopatie

La correlazione tra MRI e PET è buona: $r=0.90$ per LVEDV; $r=0.96$ per LVESV; $r=0.86$ per LVEF. La variabilità interoperatore ha dimostrato buona correlazione: 0.98 per LVEDV; 0.99 per LVESV; 0.96 per LVEF.

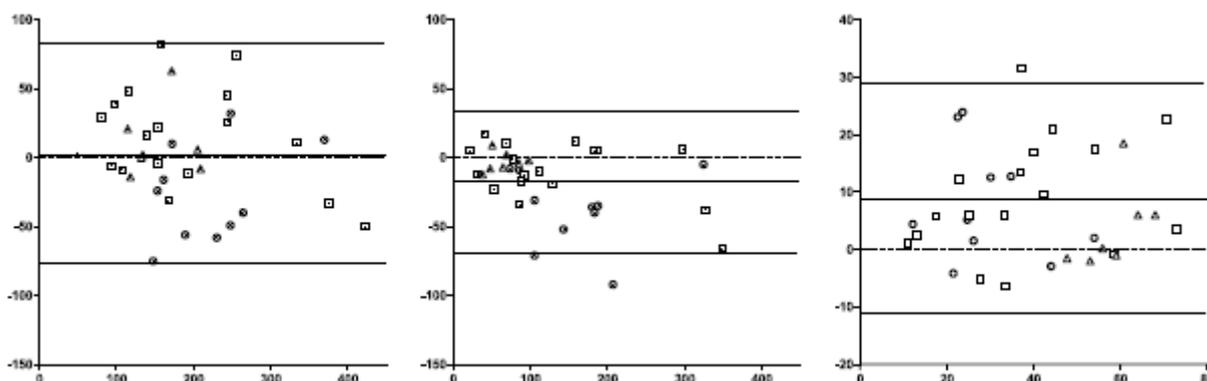


Figura 10: grafici di Bland-Altman tra i valori ottenuti con MRI e PET. a) LVEDV(ml); b) LVESV(ml); c) EF(%). La linea tratteggiata rappresenta lo 0, la linea solida centrale il valor medio, le linee superiori e inferiori $\pm 2SD$ (o intervallo di confidenza al 95%).

I grafici di Bland-Altman mostrano che le due tecniche sono comparabili ed illustrano le differenze tra queste: si nota come la LVEF differisca dal gold standard di un buon 9% -10%, che non è trascurabile, mentre la massima corrispondenza si ha per il LVEDV. Come riportato in tabella, la PET sovrastima decisamente il LVESV rispetto alla MRI, con conseguente sottostima della LVEF. Nonostante ciò, la PET è considerata una tecnica diagnostica migliore della più comunemente utilizzata ECG-gated SPECT, grazie ad una risoluzione spaziale superiore.

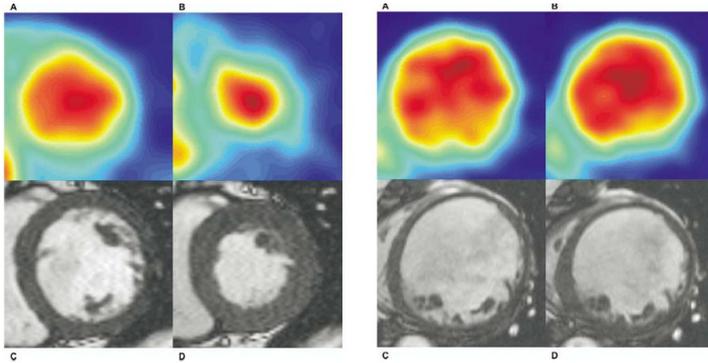


Figura 11:diastole(A) e sistole(B) di cuore sano(sinistra) e cuore con insufficienza ventricolare(destra). PET sopra,MRI sotto.

Ecografia 2D ed ecografia 2D con mezzo di contrasto confrontate con MRI e cineventricolografia.

Il confronto tra queste tecniche è stato svolto in più centri; è bene, quindi, premettere le condizioni alle quali sono sottostati i tecnici che hanno eseguito gli esami.

METODO:

Ciascuna tecnica d'imaging per definire la funzionalità di ventricolo sinistro è stata valutata sia da un esperto "in situ", sia da due esperti esterni alle strutture, inconsapevoli riguardo i risultati ottenuti tramite le tecniche di imaging. Per l'eco 2D senza contrasto, è stato utilizzato l'imaging a seconda armonica a basso indice meccanico, acquisite le viste apicali a 2 e 4 camere in posizione supina e presi cinque cicli cardiaci consecutivi per ogni vista, sotto apnea. Per eco con contrasto, sono eseguiti gli stessi accorgimenti; in più, tramite un catetere da 20-gauge di diametro, è stato introdotto il mezzo di contrasto (SonoVue®, micro bolle di esafluoruro di zolfo) con concentrazione di 1 ml/min, fino a raggiungimento di un'opacificazione omogenea della cavità ventricolare sinistra, senza attenuazione.

La cineventricolografia biplana è stata eseguita utilizzando la proiezione a 30° anteriore destro-obliqua e a 60° anteriore sinistro - obliqua, con iniezione di mezzo di contrasto pari a 30 ml a lento rilascio (12-14 ml/s); la MRI è stata svolta in un campo di 1.5 T, in apnea, acquisendo viste a 2,3,4 camere e trasversale (short-axis), con spessore di 10 mm per ciascuna "fetta", in direzione baso-apicale, con risoluzione temporale ≤ 50 ms.

LVEDV, LVESV, LVEF sono state acquisite manualmente per l'ecografia, utilizzando il metodo Simpson per la valutazione biplana, considerando i muscoli papillari all'interno della cavità ventricolare; per quanto riguarda MRI e cineventricolografia, i bordi sono tracciati in maniera semiautomatica.

RISULTATI: (qui di seguito son riportati i risultati ottenuti da Rainer Hoffmann, Stephan von Bardeleben et al. European Heart Journal 2005)[11]

	volume di fine diastole (ml)	Volume di fine sistole (ml)	Frazione di eiezione (%)
Cineventricolografia	187±105	90±84	56.2±18.3
MRI, SAX	174±50	84±45	54.1±12.9
Eco senza contrasto	115±53	62±48	50.9±15.3
Eco con contrasto	147±60	73±56	54.6±16.8

DIFFERENZE TRA ECOGRAFIA E "GOLD STANDARDS" (media±SD)

LVEF(%)	Eco senza contr.	Eco con contrasto	p value	n° pazienti
cineventricolografia	-5.3±12.9	-2.1±10.3	<0.01	100
MRI	0.8±10.6	4.6±8.7	<0.01	55
LVEDV(ml)				
cineventricolografia	-72.2±83.7	-39.7±87.7	<0.001	100
MRI	-72.3±39.8	-42.3±36.9	<0.001	55
LVESV(ml)				
cineventricolografia	-29±50.5	-15.6±52.7	<0.001	100
MRI	-35.7±32.5	-27.2±27.4	<0.001	55

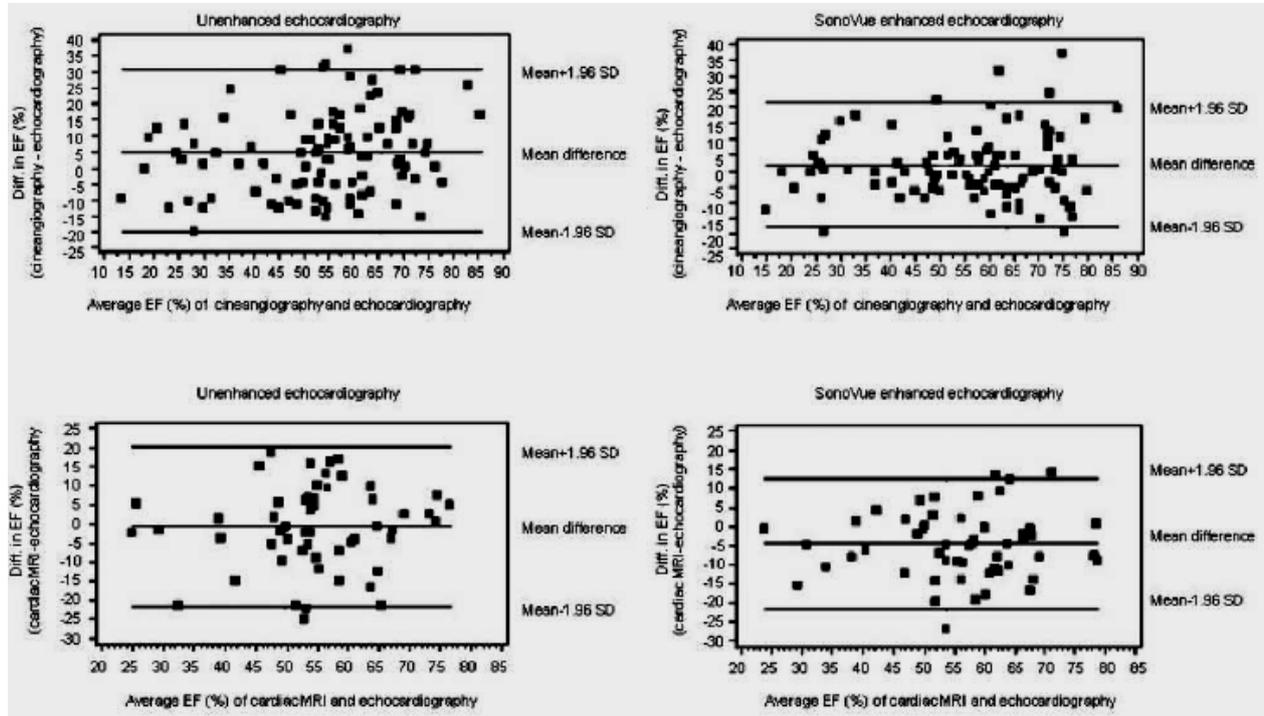


Figura 12: diagrammi di Bland-Altman. A sinistra, ecografia senza contrasto: sopra, paragonata alla cineventricolografia, sotto, alla MRI. A destra, ecografia con mdc: sopra paragonata alla cineventricolografia, sotto, alla MRI.

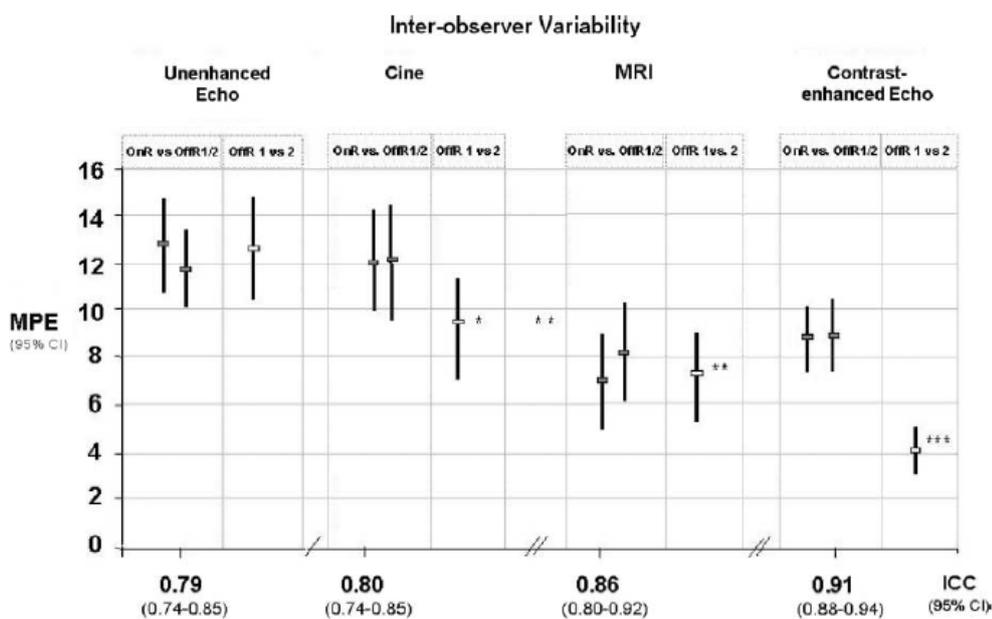


Figura 13 Legenda:
MPE=mean percentage of error;
ICC=intra-class correlation coefficient;
CI=confidence interval;
*=eco senza contrasto vs. cine.
**=cine vs MRI
***=MRI vs eco con contrasto

È immediato notare come la presenza di un mezzo di contrasto riduca notevolmente la variabilità inter-osservatore. Questo avviene perché, nelle immagini ecocardiografiche, viene maggiormente accentuato il bordo della camera ventricolare, permettendo una migliore individuazione dei volumi effettivi di diastole e sistole, con conseguente stima di LVEF più verosimile; si ha, quindi, minor interpretazione dell'immagine. Ciò è riscontrabile nel grafico sovrastante, dove si nota che l'eco con contrasto gode del minor intervallo di confidenza (che implica un maggior accordo tra gli osservatori) e del minor MPE. Per quanto riguarda il confronto fra le singole metodiche, entrambi i tipi di ecografia sottostimano i volumi rispetto a quelli ricavati dai gold standard; tuttavia, l'errore di stima della LVEF è sostanzialmente minore nell'ecografia con mezzo di contrasto.

Cine MRI confrontata con Angiografia

La RM cinetica è indipendente da assunzioni geometriche, non è invasiva e non espone il paziente a radiazioni ionizzanti. Le RM che utilizzano acquisizioni di eco a gradiente veloce (spoiled gradient echo o SPGR) permettono le acquisizioni in apnea perché riducono fortemente i tempi di acquisizione, ma attenuano troppo il segnale a causa delle multiple eccitazioni in radio frequenza, che danno poca definizione dei bordi endocardici; le più moderne RM a precessione libera a stato stazionario (steady-state free precession o SSFP) prevedono un tempo di acquisizione immagine

minore, aumentando la qualità dell'immagine. L'angiografia è la tecnica più vecchia per valutare la funzionalità di ventricolo, è invasiva, dipende dall'irradiazione e dalle approssimazioni geometriche assunte. La ricerca di Yasutaka Ichikawa, Hajime Sakuma et al. del 2003 (journal of cardiovascular magnetic resonance, 2003 [16]) ha riportato i seguenti risultati: le immagini di RM sono state acquisite con un imager di 1.5 T equipaggiato di gradienti con slew rate pari a 150 T/m/s e una forza pari a 40 mT/m; il paziente era in apnea. I volumi di ventricolo sinistro e la frazione di eiezione sono stati analizzati da due osservatori con tracciamento dei bordi endocardici sulle immagini di RM, per mezzo di un software in dotazione, determinando LVEDV, LVESV ed LVEF. L'angiografia è stata eseguita in proiezione bi plana antero-obliqua destra a 30° e antero-obliqua sinistra a 60°, infondendo una dose di mezzo di contrasto (iopamidolo). In questo caso, i volumi sono analizzati da due osservatori estranei ai risultati della RM.

RISULTATI:

		LVEDV (ml)	LVESV (ml)	LVEF (%)
Asse corto	SSFP	150.7±31.9*	59.5±20.4**	60.8±9.6
	SPGR	130.7±24.9*	50.2±16.5**	61.7±9.9
Asse lungo	SSFP	142.2±36.4*	55.6±20.3**	61.8±8.3
	SPGR	125.4±32.4*	49.8±20**	61.4±8.3
Angiografia		153±34.6*	58.1±19.6**	62.6±7.7

*p<0.01 **p<0.001

Di seguito viene riportata la correlazione tra RM e angiografia

		LVEDV (ml)	LVESV (ml)
Asse corto	SSFP	r=0.911	r=0.954
	SPGR	r=0.927	r=0.903
Asse lungo	SSFP	r=0.911	r=0.949
	SPGR	r=0.797	r=0.866

riproducibilità inter-osservatore:

	Asse corto		Asse lungo	
	SSFP	SPGR	SSFP	SPGR
LVEDV				
Variabilità %	6.7	11.1	8.3	12.4
media±SD (ml)	74±5	8.5±7.3	2.6±8.1	1.8±12.5
SEE	3.9	7.2	4.9	8.7
r ²	0.98	0.92	0.95	0.87
LVESV				
Variabilità %	4	9.7	7.1	8.1

media±SD (ml)	2.4±3.3	5.5±8.2	1.9±7	2.1±8
SEE	6.5	15.4	8.3	12.3
r ²	0.98	0.78	0.9	0.85
LVEF				
Variabilità %	2	5.8	5.3	4.4
media±SD (ml)	-0.4±2	-1.7±5.7	-1±5.3	-0.6±4.4
SEE	2.9	7.8	6.6	5.8
r ²	0.97	0.72	0.69	0.77

SEE=standard error of estimation; r²=coefficiente di determinazione.

Si può concludere che, per i motivi illustrati inizialmente, entrambe le risonanze sottostimano i volumi rispetto al gold standard, in questo caso rappresentato dall'angiografia. Tuttavia, la SSFP RM si discosta di meno dai valori di quest'ultima, l'errore di stima dei parametri è minore così come la variabilità. Inoltre viene riportato il coefficiente di determinazione che denota come la regressione lineare è più idonea ai dati ricavati con quest'ultima tecnica. L'angiografia è troppo invasiva in pazienti che soffrono di scompensi cardiaci di varia entità; è meglio agire per via non invasiva, dato che le tecnologie odierne permettono una stima della funzionalità cardiaca e della LVEF con una precisione quasi del 100%.

Confronto tra metodi standard e automatizzati (CAFU e AUTO EF)

Peter Gjerdtsson, Sofia Ekberg, Milan Lomsky, Li-Ming Gan, Lars Edenbrandt nel 2008 e Kevin Wei (Cardiovascular Division, Oregon Health & Sciences University, Portland, OR) hanno valutato l'efficacia di metodi automatizzati per il reperimento dei bordi endocardici e il calcolo dei volumi ventricolari, confrontandoli con i metodi tradizionali (metodo Simpson biplano e tracciamento manuale dei contorni ventricolari nell'ecografia; scintigrafia miocardica a perfusione ECG-gated nella scintigrafia) [21].

METODO: ecografia 2D con viste apicali a 2 e 4 camere: per il calcolo di ESV, EDV, EF sono stati utilizzati AUTO EF e metodo Simpson biplano; la scintigrafia è stata eseguita un'ora dopo l'iniezione del mezzo di contrasto, in posizione supina e sono stati reperiti ESV, EDV, LVEF. CAFU e QGS sono applicati alle immagini scintigrafiche. Per il software CAFU, la delineazione dei contorni del ventricolo sinistro sull'immagine 3D è basata su un modello non geometrico, heart-shaped, che contiene le informazioni riguardo alla variazione di forma e grandezza del ventricolo.

RISULTATI:

	metodi MPS		Metodi ecocardiografici	
	CAFU	QGS	AUTO EF	SIMPSON'S
EDV (ml)	123±36	101±42	74±21	84±26
ESV (ml)	44±29	43±35	32±15	37±17
LVEF (%)	66±12	62±13	58±10	58±9

p<0.05

CORRELAZIONE PER LVEF,TRA DIVERSI METODI:

	CAFU	QGS	AUTO EF
Simpson's	0.67	0.66	0.57
AUTO EF	0.55	0.54	
QGS	0.92		

CORRELAZIONE PER EDV:

	CAFU	QGS	AUTO EF
Simpson's	0.74	0.74	0.81
AUTO EF	0.76	0.75	
QGS	0.97		

CORRELAZIONE PER ESV:

	CAFU	QGS	AUTO EF
Simpson's	0.86	0.88	0.87
AUTO EF	0.78	0.80	
QGS	0.99		

Per tutte le tabelle p<0.001.

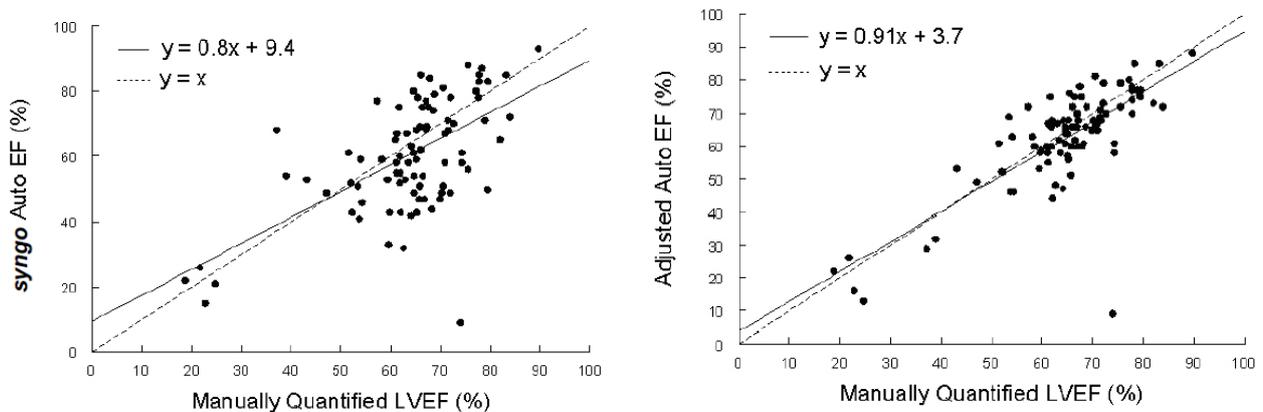


Figura 14: confronto tra LVEF stimata manualmente (gold standard) e con AUTO EF, prima e dopo l'intervento manuale.

Il metodo CAFU presenta un'ottima correlazione col metodo più utilizzato, la QGS, che può essere interpretata, in questo caso, come standard, dato che presenta a sua volta un'eccellente correlazione con la MRI[31]

la QGS trova una buona correlazione con il metodo Simpson's, nonostante presenti volumi e EF maggiori di quelli reperiti con questo metodo.

AUTO EF trova una buona correlazione col metodo Simpson's, tuttavia è stata riscontrata una sottostima dei volumi; inoltre è importante sottolineare che i volumi calcolati con il software sono la media matematica di quelli stimati dalle immagini a 4 e a 2 camere, mentre lo standard è basato sul metodo Simpson's biplano. Il fattore positivo che delinea AUTO EF è la velocità di performance; tuttavia non è precisissimo ed è necessario correggere manualmente le stime dei volumi, per incrementare la correlazione, così come illustrato nei grafici sopra. Ciò non comporta un aumento dei tempi che vada a superare quelli ottenuti col metodo Simpson's, per cui AUTO EF rimane molto valido e migliore di quest'ultima tecnica [17].

Confronto tra ecografia biplana e volumetrica con MRI biplana e volumetrica.

L'ecografia transtoracica di superficie è il metodo comunemente usato per eseguire uno screening e molteplici misure dei volumi ventricolari e la frazione di eiezione, in quanto non invasiva. La MRI è anch'essa non invasiva e adatta alla valutazione di LVEF e dei volumi. Già nei precedenti confronti, è stata sottolineata la precisione che hanno i metodi 3D, come la MRI, nel calcolo di queste misure. La MRI biplana è di particolare interesse, in quanto, come tecnologia, non dipende da alcuna finestra acustica e permette l'acquisizione delle viste standard cardiache. Michael L. Chuang, Mark G. Hibberd, Carol J. Salton, Raymond A. Beaudin, Marilyn F. Riley, Robert A. Parker, Pamela S. Douglas, Warren J. Manning hanno eseguito un confronto fra queste 4 tecniche d'imaging biomedico per capire quale fosse meglio utilizzare per classificare la LVEF di ciascun paziente [12].

METODI:

MRI eseguita su paziente supino in un sistema a corpo intero di 1.5T, utilizzando una bobina di superficie posizionata anteriormente, oppure una bobina a sinergia cardiaca a 5 elementi. Effettuata in apnea, dopo espirazione.

MRI BIPLANA: monitoraggio di 2 cicli cardiaci ottenuti con orientamento long-axis a 2 e 4 camere. Slice spessa 5mm.

MRI VOLUMETRICA: utilizza uno stack di 16 fette, ricoprendo il ventricolo sinistro

dall'apice ad appena sopra il livello di base.

L'ecografia è svolta utilizzando una sonda cardiaca a phased-array con frequenza 2.5 MHz, mentre il paziente è in posizione di decubito laterale sinistro. I cicli cardiaci hanno come evento trigger il complesso QRS, con frame rate di 30 Hz.

ECO BIPLANA: dati acquisiti in apnea a fine espirazione, con visualizzazione apicale a 2 e 4 camere.

ECO 3D: immagini codificate digitalmente e acquisite come per eco 2D, con una frequenza di 30 Hz e con complesso QRS come evento trigger. I cicli sono stati acquisiti con una combinazione di viste apicali e parasternali, in apnea a seguito di espirazione.

I contorni ventricolari sono stati tracciati manualmente in tutte le tecniche: per calcolare i volumi, è stato utilizzato il metodo Simpson nella MRI ed un modello di "deformazione a minima energia".

RISULTATI: calcolati come media±SD

	EDV (ml)	ESV (ml)	EF(%)
MRI volumetrica	196±91	105±91	52±17
Ecografia volumet.	195±91	104±90	52±17
MRI biplana	200±94	110±89	50±16
Ecografia biplana	180±88	94±83	53±19

p≤0.01

riproducibilità inter/intra osservatore per la stima di LVEF

	MRI volum.	MRI biplana	Eco volumet.	Eco biplana
Variabilità % interosservatore	3.6	13.4	8.3	17.8
media±SD (%)	0.5±1.5	-1.4±5.9	-0.1±3.8	1.3±8.8
SEE	1.6	4.3	3.7	9.2
r ²	0.99	0.94	0.96	0.82
Variabilità % intraosservatore	5.1	13.0	6.9	13.4
media±SD (%)	-1.1±2.1	-2.0±5.6	-0.4±3.1	-0.9±6.8
SEE	2.1	5.4	3.3	6.7
r ²	0.99	0.91	0.97	0.90

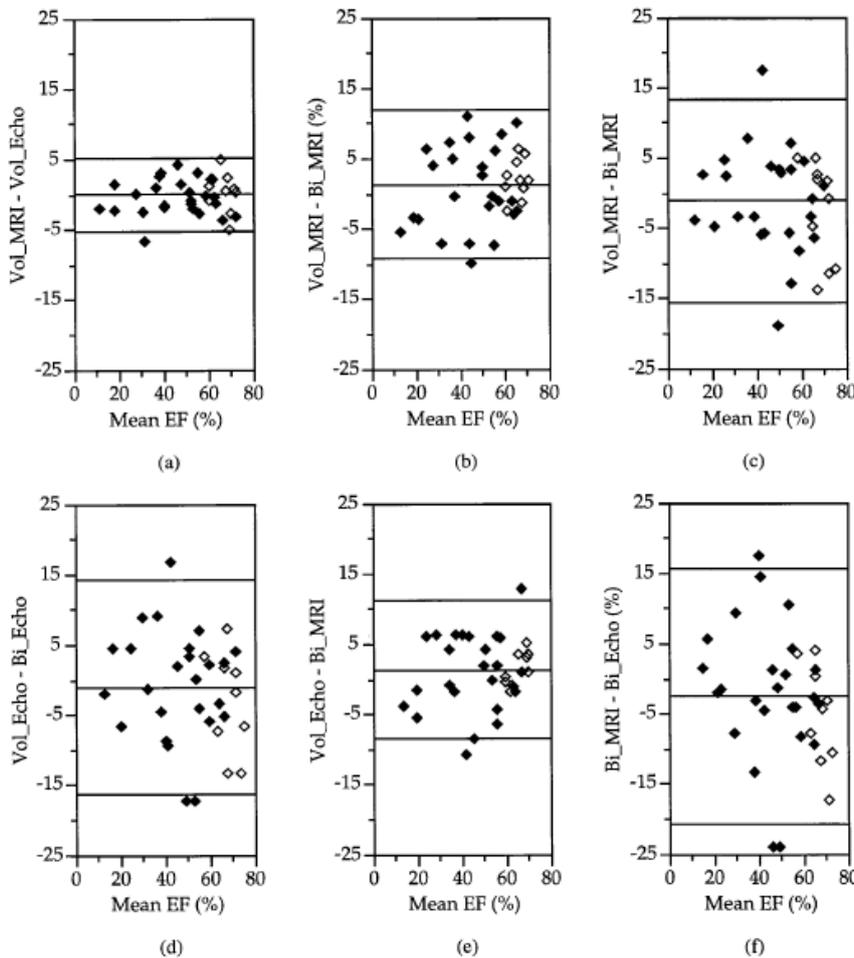


Figura 15: diagrammi di Bland-Altman: confronto 2 a 2 tra le metodiche. Linea centrale: differenza media; linee esterne: intervallo di confidenza al 95%

A seguito dei risultati ottenuti, è possibile concludere dicendo che l'ecografia 2D è, per lo studio di funzionalità cardiaca, la tecnica che sottostima maggiormente i volumi, nonostante le differenze sul valore di LVEF non siano poi così rilevanti. Inoltre è la tecnica soggetta a maggior variabilità ed errore di stima, che la rendono più

interpretabile e meno "assoluta". Ciò è dovuto al fatto che le acquisizioni di funzione e volume del ventricolo sinistro sono, solitamente, ottenute utilizzando la 2D, che è altamente operatore-dipendente, che può essere limitata nelle misure a causa di una finestra acustica di bassa qualità. Inoltre va considerata la dipendenza da approssimazioni geometriche della forma ventricolare. Dai risultati sovrastanti, è emerso che le tecniche migliori da utilizzare, per un'analisi precisa della LVEF, sono quelle di tipo volumetrico: aumenta l'accuratezza e la riproducibilità rispetto alle tecniche 2D; per contro si dilatano i tempi di analisi e acquisizione immagini. Tuttavia, data l'alta correlazione e precisione delle metodiche, suggeriscono che, i metodi che si basano sul calcolo volumetrico, sono preferibili.

CONCLUSIONI GENERALI: In base a queste ricerche è emerso che le tecniche più fedeli nella stima della funzionalità cardiaca (effettuando il confronto dei risultati col gold standard, la RM) sono quelle di tipo volumetrico: più precisamente scintigrafia ed ecografia 3D (migliore se con mezzo di contrasto [15]). Si può affermare che l'eco 3D risulta più vantaggiosa in quanto più veloce nei tempi di performance e in termini di invasività, perché non è sempre necessario il mdc. Data, però, la generalità dei pazienti cardiopatici analizzati, lo scopo del capitolo successivo sarà determinare se queste conclusioni sono applicabili anche per il paziente oncologico e se la valutazione della LVEF per determinare la cardiotossicità dovuta alla chemioterapia è un metodo di analisi robusto o labile.

CAPITOLO 5

Quali le tecniche per pazienti che conducono chemioterapia?

Nei pazienti sotto chemioterapia, l'utilizzo della scintigrafia non è contemplato. Le motivazioni sono ovvie: di norma, la frequenza massima con la quale il medico può sottoporre il paziente alla tecnica scintigrafica, è ogni sei mesi.

Questo per evitare di sottoporre il corpo ad un'eccessiva dose di radiazioni ionizzanti, letale per le cellule. Dato che il paziente oncologico ha necessità di essere monitorato costantemente, con follow-up ogni 3 mesi (all'inizio della diagnosi di tumore; dopo 3 mesi dall'inizio delle terapie; dopo 6 mesi; dopo 9 mesi; dopo un anno), non è possibile, per quanto precisa e attendibile, eseguire su di lui, con questa frequenza, esami di scintigrafia miocardica. Dalle conclusioni tratte nel precedente capitolo, la tecnica per immagine utilizzata al giorno d'oggi è l'ecografia, 2D e 3D. Questa va a valutare, ancora una volta, la frazione di eiezione, parametro che, a parere dei medici, illustra al meglio lo stato del muscolo cardiaco e della funzionalità di pompa del cuore. Per valutare in che modalità fosse meglio eseguire la tecnica ecocardiografica, Paaladinesh Thavendiranathan, Andrew D. Grant, Tomoko Negishi, Juan Carlos Plana, Zoran B. Popovic' e Thomas H. Marwick, hanno di recente attuato un confronto tra tecnica 2D e 3D su 56 pazienti affette da tumore al seno e con chemioterapia in corso, che presentassero, ad ogni follow-up, una deformazione longitudinale globale di ventricolo costante (global longitudinal strain o GLS); in questo modo, i cambiamenti del valore di EF rilevati durante i follow-up, potevano essere considerati una variabilità temporanea dovuta alla misurazione, piuttosto che indice di cardiotossicità (il GLS, utilizzato in questa ricerca come parametro per scegliere i pazienti idonei, è utilizzato come marcatore di disfunzioni ventricolari subcliniche, cioè prive di evidenze cliniche).

I risultati, riportati sullo JACC, sono i seguenti:

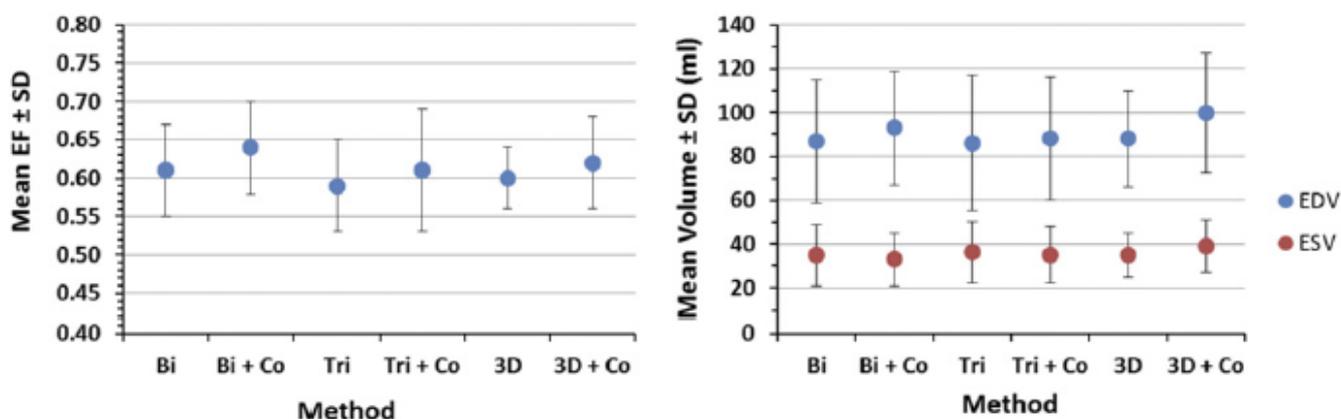


Figura 16: media e deviazione standard dei risultati ottenuti con ogni modalità diagnostica per immagine. I volumi e la EF sono riferiti all'intero periodo di follow-up.

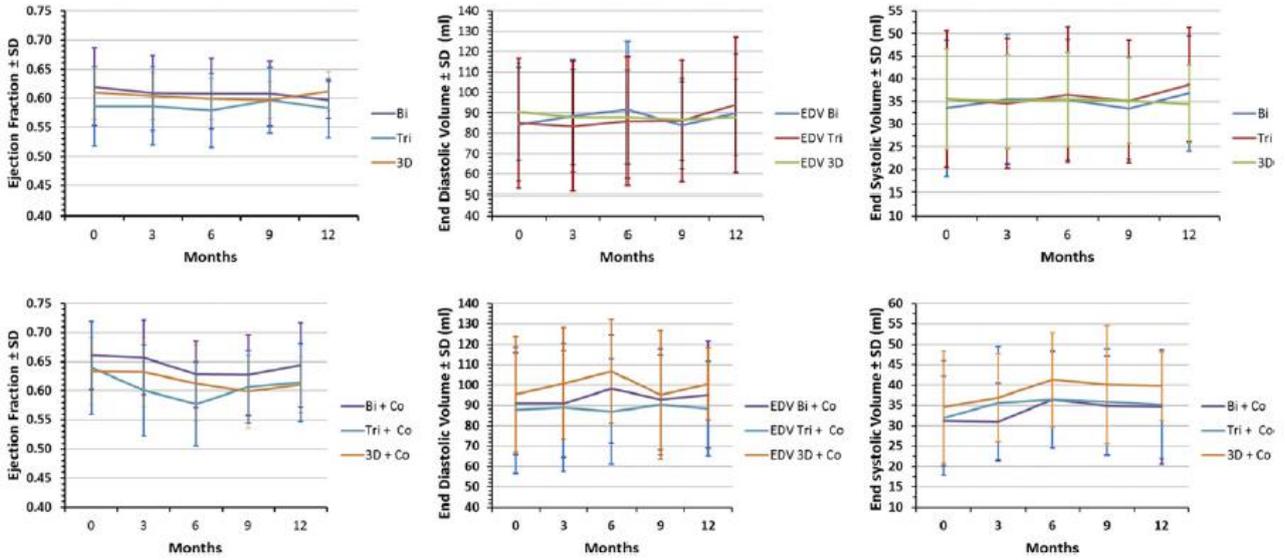


Figura 17:media della EF e dei volumi a ciascun follow-up. L'ecografia 3D si dimostra soggetta a minori variazioni temporali.

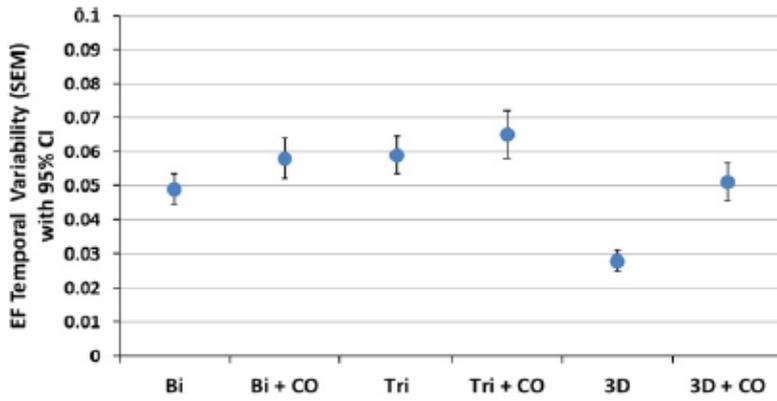


Figura 18: variabilità temporale della EF: definita come SEM (standard error measurement) e 95% dell'intervallo di confidenza.

EF SEM	0.049	0.058	0.059	0.065	0.028	0.051
95% CI	(0.045-0.054)	(0.053-0.065)*	(0.054-0.065)	(0.058-0.072)	(0.025-0.031)	(0.046-0.057)*

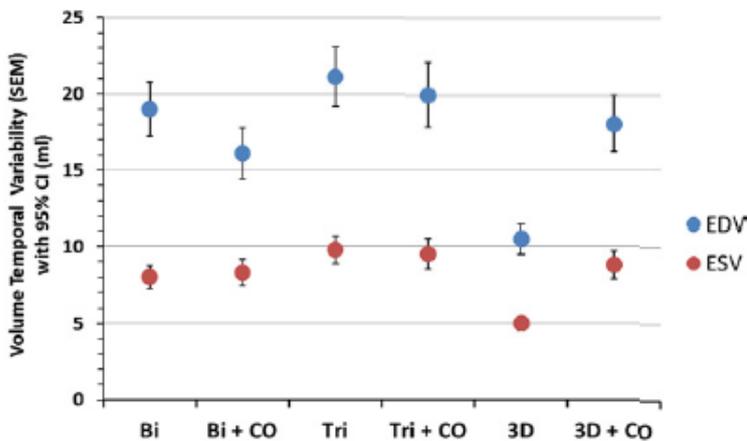


Figura 19: variabilità temporale di EDV e ESV.

EDV SEM (ml)	19.0	16.1	21.1	20.0	10.5	18.1
(95% CI)	(17.4-20.9)	(14.6-17.9)*	(19.3-23.2)	(18.0-22.2)	(9.6-11.6)	(15.4-20.2)*
ESV SEM (ml)	8.0	8.3	9.8	9.5	5.0	8.8
(95% CI)	(7.3-8.8)	(7.5-9.2)	(8.9-0.7)	(8.6-10.6)	(4.6-5.5)	(8.0-9.8)*

VARIABILITA' (%) INTER-INTRAOPERATORE E MINIMA DIFFERENZA RILEVABILE (%) DELLA EF.

	Eco 2D biplana	Eco Biplana+mdc	Eco 2D triplana	Eco Triplana+mdc	Eco 3D	Eco 3D+mdc
Intraosservatore	3.3	3.5	3.8	3.7	1.7	2.6
Δ minimo	9	9.8	10.4	10.2	4.8	7.2
Interosservatore	4	5.1	4.9	4.8	2.7	3.8
Δ minimo	11.1	14.2	13.5	13.3	7.5	10
Test - re test	4.7	5.5	5.8	6.9	2.2	4.2
Δ minimo	1.3	15.2	16.2	19.2	6	11.5

VARIABILITA' (ml) INTER-INTRAOSSERVATORE E MINIMA DIFFERENZA RILEVABILE (ml) DI EDV

	Eco 2D biplana	Eco Biplana+mdc	Eco 2D triplanana	Eco triplana+mdc	Eco 3D	Eco 3D+mdc
Intraosservatore	8.4	6.5	7.8	5.7	5.1	6.1
Δ minimo	23.2	18	21.5	15.9	8.1	16.8
Interosservatore	16.5	8.7	15.1	10.2	9	10
Δ minimo	45.7	24.2	41.9	28.3	25	27.6
Test - re test	21.4	13.8	13.8	12.6	12.6	10.9
Δ minimo	59.3	37.6	38.3	35	34.8	30.1

VARIABILITA' (ml) INTER-INTRAOSSERVATORE E MINIMA DIFFERENZA RILEVABILE (ml) DI ESV

	Eco 2D biplana	Eco biplana+mdc	Eco 2D triplana	Eco triplana+mdc	Eco 3D	Eco 3D+mdc
Intraosservatore	5.3	3.7	3.8	3.8	2.9	4.7
Δ minimo	14.7	10.4	10.5	10.4	8.1	13
Interosservatore	7.4	4.1	9.2	5.2	4.4	4.9
Δ minimo	22.9	11.4	25.4	14.5	12.2	13.5
Test - re test	10.3	6.9	8.7	6.9	5	6.9
Δ minimo	28.8	19.2	24.1	19	13.9	19.1

Da questa ricerca, è emerso che, l'ecografia 3D senza mdc, presenta la minor variabilità temporale, nel calcolo dell'EF, a confronto con le altre tecniche di ecografia, mentre il contrasto va solamente ad aumentarla. Si afferma anche nel calcolo dei volumi, dove il mdc non migliora l'ESV di nessuna tecnica e migliora solo il test - re test dell'eco 3D. Tramite questo tipo di ecografia, la frazione di eiezione e il calcolo dei volumi, presentano una ridotta variabilità inter-intraosservatore e di re test, indicando quindi una possibilità di molteplici ripetizioni di questa metodica sullo stesso paziente, senza che cambi il giudizio riguardo alla sua funzionalità cardiaca da parte del medico. Controllando cambiamenti, non dovuti a fattori fisiologici, della funzionalità cardiaca, si denota quale sia il minimo

cambiamento che può assumere il valore della EF (vedi tabella) e quando due valori differiscano effettivamente e non a causa di un errore da parte dell'operatore o dal tempo che intercorre fra due follow-up.

I motivi che rendono migliore la 3DE sono il fatto che non faccia nessuna assunzione geometrica per il calcolo della EF e dei volumi; è meno affetta da differenze nell'acquisizione tra una scansione e la successiva; i volumi e la EF sono misurati in modalità semi-automatizzata, dove i contorni endocardici sono automaticamente generati e modificati manualmente solo se necessario, inoltre dimostra la capacità di reperire cambiamenti nella funzione ventricolare che suppongono indicare gli effetti deleteri della terapia. Ciò si oppone al metodo di tracciamento manuale utilizzato nell'eco 2D (che solitamente utilizza il metodo Simpson biplano), che è molto più variabile, data la probabilità di una differente interpretazione dei bordi da parte dei diversi operatori; a ciò si aggiunge che questa è affidabile nel caso si abbiano variazioni nella LVEF maggiori del 10% e vada utilizzata ove non si abbia a disposizione la tecnologia 3D. Per quanto riguarda la somministrazione del mezzo di contrasto, questo, nei precedenti studi, si è rivelato utile per migliorare la visibilità dei contorni di ventricolo nell'eco 2D in pazienti con una finestra acustica non ottimale, diminuendo variabilità inter-operatore e aumentando la riproducibilità. Tuttavia, il fatto che, in questo studio, il mdc abbia peggiorato i valori reperiti in sua assenza, può essere spiegato affermando che quest'ultimo va ad attenuare gli artefatti, ostacolando la delineazione delle valvole e altre strutture, aumentando la variabilità nel contornare i bordi.

Per queste ragioni, l'ecografia 3D in real time è la modalità di imaging prescelta per la valutazione degli effetti della chemioterapia, ma, per assodare questa tecnica e supportare un suo utilizzo clinico di routine, per monitorare le conseguenze delle terapie, si ha bisogno di più prove scientifiche nella letteratura[4][19].

È, tuttavia, sufficiente valutare la frazione di eiezione per determinare il livello di funzionalità cardiaca di un paziente che stia assumendo cure chemioterapiche? Quanto è robusto il suo utilizzo? Quali altri fattori possono aiutare i medici nella valutazione della cardiotossicità del paziente in cura? È un dato di fatto che oramai si vada principalmente a valutare la LVEF, perché è un metodo consolidato da anni, ma alcuni fattori, affiancati a questo parametro, possono rendere la diagnosi più precisa e meno interpretabile. Avendo una propria variabilità ed assumendo valori differenti a seconda del cuore analizzato (senza classificare il paziente diversamente), nonostante sia utilizzata per monitorare la funzione sistolica dopo la chemioterapia, fallisce nell'individuazione di sottili alterazioni del ventricolo; una volta reperita una LVEF

patologica, potrebbe essere troppo tardi per bloccare il corso della cardiomiopatia [32].

Quali sono, dunque i fattori da monitorare? Si è riscontrato che, dopo la somministrazione di cure a base di Antracicline, accompagnate dall'assunzione di Trastuzumab, oppure taxani, tutti i pazienti in cura andavano incontro a un calo dello strain longitudinale sistolico e della strain rate. L'analisi di questi fattori riusciva a predire un calo della LVEF del successivo follow-up (3 mesi dopo) [2]

A sostegno di ciò è utile riportare i risultati delle ricerche svolte da Sawaya, Sebag, Plana et al. su pazienti oncologiche con tumore alla mammella, che assumessero Antracicline, Trastuzumab e taxani [1]. Nella ricerca del 2012 sono state eliminate le donne che avessero una LVEF <50%, mentre, le pazienti partecipanti, sono state analizzate prima della chemioterapia, al termine della cura con le Antracicline, e poi ogni 3 mesi, fino alla fine del trattamento con Trastuzumab, di una durata di 12 mesi (per un totale di 15 mesi). Si è tenuto, inoltre, conto della definizione di cardiotossicità data dal CREC (Cardiac Review and Evaluation Committee of Trastuzumab-associated cardiotoxicity): "*cardiomyopathy with decreased LVEF, a reduction of LVEF \geq 5% to <55% with symptoms of heart failure or an asymptomatic reduction of LVEF \geq 10% to <55%*".

METODO: lo scopo di questo studio era testare l'associazione tra marcatori di funzione sistolica e biomarcatori con l'accorrere di conseguente cardiotossicità. Si è andati a monitorare:

-tramite ecocardiografia, la LVEF, calcolata dalle viste a 2 e 4 camere, con metodo Simpson biplano e la deformazione di picco sistolico;

-il biomarcatore Troponina I, tramite un saggio ultrasensibile (usTnI) che avesse un coefficiente di variazione al 10% pari a 3 pg/ml, in modo che tutti i valori di troponina I >30 pg/ml (95esimo percentile del valore ottenuto prima del trattamento) fosse considerato elevato;

-il pro-peptide natriuretico tipo B (NT-proBNP): in individui sani di età inferiore ai 75 anni, questo peptide ha un valore massimo di 125 pg/ml; quindi tutti i valori al di sopra di questo sono stati considerati elevati;

-ST2: biomarcatore per eventi cardiovascolari avversi, cercato tramite l'aiuto di un saggio ultrasensibile, è stato ritenuto dannoso per valori >35 pg/ml.

Valori di $p < 0.05$ sono stati considerati significativi per l'esito.

RISULTATI:

	Pre-trattamento	Post Antracicline	6 mesi	9 mesi	12 mesi	Fine trattamento
LVEF %	64±5	62±5*	59±5°	58±5°	58±6°	59±6°
Strain longit. %	21±2	19±2°	18±3°	18±3°	19±2°	19±2°
Strain radiale %	53±15	50±17*	43±16°°	37±16°°	34±16°	41±17°°
Strain di circonf. %	18±4	16±4°°	15±3°°	15±3°°	15±3°°	16±3§

*p<0.03;°p<0.0001;°°p<0.005;§p<0.001 confrontato con pre-trattamento

	Pre-trattamento	Post Antracicline	6 mesi	9 mesi	12 mesi	Fine trattamento
usTnl pg/ml	1.3(0.7-6)	23(10-42)*	14(8-28)*	9(6-16)*	6(3-15)*	6(3-11)*
NT-proBNP pg/ml	71(37-139)	75(34-117)	59(32-100)	62(39-109)	61(32-113)	75(38-148)
ST2 pg/ml	26(23-35)	27(23-42)	26(21-32)	27(21-33)	25(22-32)	25(22-31)

*p<0.0001 confrontato col pre-trattamento

Si è diagnosticato un calo medio della LVEF durante il corso dei trattamenti, ma fu reperito in 5 pazienti solo 3 mesi dopo la fine del trattamento con Antracicline (quindi al 6° mese dall'inizio della ricerca), in 5 pazienti dopo 9 mesi, mentre, in un tempo più breve, solo in 3 pazienti; tuttavia questo calo non è stato significativo a livello diagnostico, poiché ridotto (8%) e p=0.075. Gli effetti della chemioterapia e del Trastuzumab si sono riscontrati anche nello strain miocardico longitudinale, radiale e circonferenziale (vedi tabella): si è registrato un valore di strain longitudinale <19% nel 74% delle pazienti (significativo: p=0.0003), le quali, successivamente, hanno sviluppato cardiotossicità. Il 53% che presentava questa percentuale, l'aveva già sviluppata durante i follow-up; inoltre una riduzione del 10% del valore di strain nei primi tre mesi di ricerca (coincidente con l'assunzione delle Antracicline), si è rivelato predittivo di cardiotossicità (p=0.011). Strain radiale e circonferenziale non sono stati considerati, invece, utili nella diagnosi di questo problema (p=0.25 e p=0.67). La concentrazione di Troponina I ha riscontrato un aumento notevole e significativo (p<0.0001), soprattutto al termine della cura con Antracicline, fino a raggiungere un picco di 32 pg/ml nelle pazienti che avevano sviluppato cardiotossicità secondo la definizione CREC; è stato dunque predittivo di cardiotossicità (p=0.04). I biomarcatori NT-pro-BNP e ST2 non hanno avuto variazioni significative (p=0.39 e p=0.78).

L'esito di questo studio è stato cruciale per il ruolo svolto dalla LVEF nel monitoraggio del cuore e della sua funzione: questa era calata nel corso dei trattamenti, indicando un calo della funzionalità cardiaca, ma rimanendo, comunque, all'interno dei range di normalità, indicando più uno scompenso, che una patologia (è stata calcolata come $media \pm SD$). Quindi il ruolo cruciale è stato assunto dai livelli di Troponina I e dal calo dello strain longitudinale, che hanno sottolineato il ruolo delle Antracicline nell'incorrere della cardiotoxicità, prevedendola prima di altri parametri e premonendo un calo della LVEF[3].

Gli effetti del Trastuzumab, assunto dalle pazienti dopo la cura a base di Antracicline, sono stati descritti da Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH [6]: chi avesse già sostenuto cure a base di Antracicline, non riportava cali eccessivi dello strain miocardico a seguito di terapie svolte utilizzando questo farmaco, suggerendo che i contributi negativi apportati dallo Trastuzumab non erano rilevanti .

Nello studio pubblicato nel 2011 sul JACC, il metodo di analisi è all'incirca lo stesso, vengono analizzate pazienti maggiorenni con tumore al seno e che presentassero LVEF>50% prima della chemioterapia e, in seguito, ogni 3 mesi, analizzate in EF, strain sistolico e biomarcatori (usTnI, NT-pro-BNP, ST2).

Un valore $p < 0.05$ è stato ritenuto significativo.

I risultati sono concordi con la precedente ricerca e qui riportati per poter effettuare un confronto:

variabile	Baseline	3 mesi	6 mesi	P value
LVEDV (ml)	74±13	74±18	76±8	0.58
LVESV (ml)	26±7	28±9	33±11	<0.0001
LVEF %	65±6	63±6	59±5	0.0001
Strain longit. %	20.5±2.2	19.3±2.4°	18.4±3	<0.0001
Strain radiale %	55±12	52±12	46±14	0.02
Strain circon. %	18±4	15±4°°	14±3	0.001
usTnI (µg/l)	0.00±0.01	0.04±0.13	0.02±0.07	0.09
picco precoce di velocità diastolica mitralica anulare	12.5±2.8	11.8±3.1*	11±2.5	0.004
picco tardivo di velocità diastolica mitralica anulare	10±3	10±3	9±2	0.11

* $p < 0.02$; ° $p < 0.001$; °° $p = 0.001$

Cambiamenti nei parametri	No cardi tossicità (n=34)	Si cardi tossicità (n=9)	P value (predizione di cardi tossicità)
LVEF a 3 mesi %	1.2±9	5.6±8	0.19
Strain longit. A 3 mesi %	3±10	15±8	0.01
Strain radiale a 3 mesi %	2±23	22±22	0.02
NT-proBNP a 3 mesi %	46±240	56±190	0.91
usTnI a 3 mesi	18%	67%	0.006

Anche in questo caso sono riportate le variazioni della LVEF: questa, però, assume valori significativi dopo i 6 mesi (non risultando patologica). Considerando che non erano presenti differenze sostanziali nella EF e nei biomarcatori, tra pazienti che hanno e non hanno sviluppato cardi tossicità, le prime avevano riportato, durante i primi 3 mesi, una riduzione di strain longitudinale e radiale e un aumento del fattore usTnI, fattori che, avendo un p value<0.05, sono stati considerati, separatamente, fattori premonitori la cardi tossicità. Le variazioni di strain circonferenziale, di NT-proBNP e ST2 non sono state significative al fine di una diagnosi di cardi tossicità. Si denota, dunque, una minor importanza della LVEF nella diagnosi di scompenso cardiaco per pazienti oncologici. Lo scompenso a cui vanno incontro, dovuto ai farmaci assunti, dei quali sono stati indicati gli effetti collaterali nel capitolo riguardante la cardi tossicità, è determinabile più precisamente e classificabile come conseguenza cardi tossica o meno, tramite il valore di strain longitudinale (che era significativo in entrambe le ricerche) e il valore della Troponina I nel sangue. Ciò che suggerisce l'uso di questi due fattori, oltre agli studi qui riportati, che sono la verifica di quanto detto, è anche il fatto che la cardi tossicità indotta dai farmaci abbia carattere "regionale", ovvero la funzione dei segmenti miocardici danneggiati viene compensata dalle zone che ancora preservano la funzione contrattile, le quali aumentano la forza di contrazione, nel tentativo di preservare la funzione di pompa del cuore e quindi la EF. Un altro fattore è determinato dalla variabilità: *"la misurazione dello strain si ottiene dalla media della misura automatizzata di più segmenti, mentre la valutazione della LVEF riguarda il tracciamento dei volumi che porta, infine, a un valore. La variabilità può essere, quindi, inferiore per la deformazione che per la LVEF, in particolare in pazienti con una finestra acustica non buona"* [2]

Infatti la LVEF è calcolabile come:

$$FE\% = \frac{VTD - VTS}{VTD} * 100$$

dove VTS è il volume telesistolico e VTD è il volume telediastolico e gli errori di stima di questi due parametri vanno sommandosi nel calcolo della EF, così come la variabilità intrinseca della loro stima, aumentando la variabilità totale.

Utilizzando strain e Troponina I come parametri, i medici sono stati in grado di diagnosticare, in modo non invasivo e con facili misure, al terzo mese, che la frazione di eiezione sarebbe calata successivamente a causa di cardiotossicità (evento che si iniziava a verificare al 6° mese, quando veniva eseguito il follow-up, o più avanti)[2]. In base ai valori ottenuti, è stato possibile riconoscere una sottile alterazione del miocardio e prevedere l'abbassamento della EF nei pazienti che assumono Antracicline e Trastuzumab. Tuttavia va indicato che le pazienti che non riportavano un abbassamento >10% del picco di strain longitudinale sistolico o non presentavano livelli elevati di usTnI, avevano solo il 3% di probabilità di incorrere in un abbassamento della LVEF dopo 3 mesi dalla valutazione. Al contrario, pazienti che portavano un abbassamento dello strain e un innalzamento dell' usTnI, presentavano un altissimo rischio di cardiotossicità nei successivi sei mesi (secondo i ricercatori la probabilità diventava nove volte tanto, il 27%).

Un'altra ricerca a sostegno di quelle condotte da Sawaya et al. è quella di James L. Hare, Joseph K. Brown, Rodel Leano, Carly Jenkins, Natasha Woodward e Thomas H. Marwick, pubblicata nel 2009 [6]. Lo scopo di questa era investigare, tramite le misure di strain e strain rate, e identificare disfunzioni miocardiche prima di una riduzione evidente della EF, attraverso tecnica eco 2D e 3D.

I risultati ottenuti sono concordi con quelli delle ricerche sopra citate: si è denotato un cambiamento minimo della LVEF, nel corso dei follow-up, considerabile come variabilità intrinseca del parametro, sia per la tecnica 3D che per quella 2D. Cambiamenti rilevanti sono stati, invece, sottolineati, nei valori di strain rate globale sistolico e nei valori di picco radiale:

	Baseline	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi
2D LVEF %	59.6±7.3	57.6±4.7	59.8±4.9	58.4±4.8	57.5±5.3
3D LVEF %	58.3±6	57.8±4.4	57.1±5.1	57.9±4.6	58.4±7.5
TDI SR picco sistolico (1/s)	-1.32±0.28	-1.26±0.29 (-4.5%)	-1.15±0.27 (-12.9%)	-1.14±0.17 (-13.6%)	-1.24±0.25 (-6.1%)
2D SR picco radiale (1/s)	2.02±0.61	2.12±0.5 (+5%)	1.82±0.41 (-9.9%)	1.75±0.41 (-13.4%)	1.72±0.29 (-14.9%)
2D SR longitudinale globale sistol.	-1.3±0.21	-1.24±0.18 (-4.6%)	-1.15±0.14 (-11.5%)	-1.12±0.13 (-13.9%)	-1.16±0.14 (-10.8%)

Esaminati ogni tre mesi dall'inizio della terapia a base di Trastuzumab, i pazienti hanno riportato una riduzione consistente nei valori di strain rate, globale, radiale e longitudinale; per il longitudinale globale, le riduzioni, si verificavano già a 3 mesi dall'inizio della terapia chemioterapica. Al contrario, nessuna riduzione significativa è stata ritrovata, in nessuna delle tecniche, nelle variazioni di LVEF. Il risultato pare confermare l'utilità della strain rate e dello strain miocardico come marcatori di funzionalità cardiaca; possono infatti identificare una riduzione di quest'ultima in anticipo, rispetto ad un abbassamento della LVEF nei pazienti che seguono terapie contro il cancro al seno con Trastuzumab, che avverrebbe addirittura mesi dopo. Gli effetti del solo Trastuzumab sul corpo della paziente sono noti, questo aumenta notevolmente le probabilità di sopravvivenza al cancro alla mammella, ma, al contempo, aumenta fino al 27% il rischio di incorrere in "heart-failure" nel lungo termine, in pazienti che sono già sottoposte a cure a base di Antracicline: si è infatti notato come il Trastuzumab, in questa tipologia di pazienti, non vari nell'immediato i valori clinici dei parametri analizzati durante il follow-up; tuttavia si ha una incidenza cumulativa, nei 3 anni, fino al 4.1% di eventi cardiaci significativi (morte cardiaca o scompenso cardiaco importante).

CONCLUSIONI

Diagnosticare in anticipo la cardiac heart failure e permettere la convertibilità della degenerazione del tessuto cardiaco è di primaria importanza per i cardiologi, che costantemente monitorano le pazienti con carcinoma mammario, per determinare lo stato del cuore a seguito dei medicinali assunti. Come espresso durante i precedenti capitoli, le Antracicline giocano un ruolo fondamentale nella cura dei tumori, specialmente carcinomi, sarcomi, linfomi e leucemie. Rimangono tra i più potenti chemioterapici sviluppati e, nonostante un impiego clinico di più di cinquant'anni, mantengono ancora un ruolo insostituibile nella cura di neoplasie, da sole o in combinazione con Trastuzumab o taxani: infatti, tramite questa cura, l'80% dei casi vede un aumento della sopravvivenza.

Tuttavia, le Antracicline, generano, nel più dei casi, heart failure congestizia e disfunzione ventricolare sinistra. Lo scompenso cardiaco è dose-dipendente e pianificazione-dipendente, ovvero dipende dal tipo di cure e in quale sequenza sono state svolte dalla paziente; la disfunzione ventricolare è più frequente in donne che presentavano già una personale storia clinica di malattia cardiaca e dopo la terapia a raggi-X. Il rischio di eventi di cardiotoxicità cresce quando la chemioterapia a base di Antracicline è somministrata insieme o in precedenza ad altre terapie coadiuvanti a base di Trastuzumab, che è specifico per la proteina HER2.

Essendo la cardiotoxicità un problema di tipo regionale, ovvero ove si presentasse un'assenza di funzionalità miocardica da parte di uno o più segmenti, vi sarebbero quelli con preservata contrattilità a lavorar per loro, in un disperato tentativo di mantenere la funzionalità cardiaca e la LVEF nella norma, la frazione di eiezione non è il metodo migliore per quantificare la cardiotoxicità nei pazienti oncologici. Inoltre è stato esplicito anche che quest'ultimo parametro ha un elevato numero di fattori che contribuisce nella sua variabilità: tipologia di operatore (esperto o inesperto), tecnica diagnostica utilizzata (ricordando che un paziente oncologico deve essere monitorato almeno ogni 4 mesi), assenza o presenza di mezzo di contrasto, aiuto automatizzato (via software; approssimazione per assunzioni geometriche) nel reperimento dei bordi cardiaci, variabilità del reperimento dei bordi con conseguente variabilità nel calcolo dei volumi diastolico e sistolico, dipendenza della nitidezza dell'immagine dalla finestra acustica (per tecnica diagnostica ecografica) e dall'abilità dell'operatore. Per minimizzare, almeno, la variabilità operatore-dipendente, sono stati organizzate, negli anni, vere e proprie conferenze di educazione alla valutazione della frazione di

eiezione: questi incontri, obbligatori per radiologi e tecnici di laboratorio, vengono sostenuti dai membri più anziani e con più esperienza e vedono illustrate le strategie di pratica per i casi-base, vengono effettuate prove e performance come mezzo d'insegnamento per acquistare maggior coordinazione mano-occhio, nel tracciamento e nel riconoscimento delle zone cardiache. Inoltre è stato sollecitato il lavoro di équipe e allenamento con costante feedback [9]. Tuttavia ciò non basta, la misurazione è ancora troppo soggettiva e influenzabile.

Altro problema: la frazione di eiezione presenta alterazioni nei propri valori piuttosto tardivamente, quando il trattamento a base di Antracicline è già terminato, non permettendo quindi al cardiologo di agire tempestivamente, col rischio per la stessa vita del paziente. Ci si è quindi spostati su altri fattori o "marcatori" che potessero fungere da indizio per una futura heart failure: si è trovato che, una diminuzione dello strain longitudinale globale al disotto del 19% al termine della cura con Antracicline, oppure una riduzione del 10% durante la loro assunzione, era predittivo di cardiotoxicità e la percentuale di rischio aumentava se si reperiva un valore di Troponina I >30 pg/ml. Un altro fattore importante è il picco di strain sistolico, che non deve calare del 10%. La diagnosi di un'alterazione nei valori da parte di questi fattori, permette la previsione quantificabile in mesi (attuando una media basata sui tempi delle precedenti ricerche, tendenzialmente 3 mesi) di un futuro abbassamento della frazione di eiezione; in questo modo il cardiologo può agire d'anticipo, e cercare di curare gli effetti collaterali apportati dalla chemioterapia scelta dall'oncologo, con medicinali specifici per il cuore. Infatti, oncologi e cardiologi devono lavorare insieme per migliorare la condizione del paziente oncologico. Non sono stati sviluppati pattern appositi per la terapia contro la cardiotoxicità e nemmeno linee guida specifiche, bisognerebbe quindi che fossero ben definiti; nel frattempo, i pazienti affetti da cardiotoxicità indotta, dovrebbero essere curati in base alle linee guida pubblicate sull'American College of Cardiology e l'American Heart Association.

Occorre che il cardiologo e l'oncologo facciano squadra, cooperando sin da prima dell'inizio della terapia, effettuando un monitoraggio cardiaco, per individuare i rischi individuali del paziente, scegliendo una terapia "ad hoc". Inoltre si dovrà eseguire l'acquisizione dei parametri ematochimici tramite la pressione sanguigna, elettrocardiogramma, ECG dinamico, eco-doppler per valutare i volumi e lo spessore dei bordi delle camere cardiache, la LVEF, i disturbi di ritmo e la presenza di disfunzioni valvolari. I pazienti che presentano già, prima delle terapie un bypass aortico-coronarico, heart-failure, attacco ischemico transitorio, eventi tromboembolici o ipertensione, dovrebbero ricevere particolare attenzione durante il corso

della chemioterapia, per il rischio di sviluppare eventi avversi dovuti alla cardiotossicità. La valutazione di questo profilo cardiovascolare da parte del cardiologo , deve essere controllata anche dall'oncologo nella decisione dell'approccio terapeutico, nella selezione dei medicinali e dosi, del percorso da seguire per ogni paziente. La dose del farmaco antitumorale somministrato durante ogni sessione, la dose cumulativa, l'orario di assunzione, la via di somministrazione, la combinazione di farmaci dati e la sequenza di somministrazione del farmaco, sono fattori importanti da considerare al fine di evitare cardiotossicità. Secondo una ricerca di Adriana Albini , Giuseppina Pennesi , Francesco Donatelli , Rosaria Cammarota , Silvio De Flora e Douglas M. Noonan, il follow-up del paziente dovrebbe essere più frequente, per esempio due settimane dopo l'inizio della chemio, dopodiché un altro dopo 4 settimane, infine regolari esami ogni sei settimane durante il corso della terapia, in aggiunta, i follow-up canonici (dopo 3,6,9,12 mesi dall'inizio della terapia). Questi check-up dovrebbero includere una completa valutazione dei parametri monitorati all'inizio e una rivalutazione del regime terapeutico indicato dall'oncologo. Per ora si ricorre a cardioprotettori, come i betabloccanti o gli ace-inibitori; al dexrazoxano, che agisce selettivamente contro la tossicità dell'antraciclina, al resveratrolo o alla comune aspirina. La ricerca è improntata allo studio di biomarcatori sempre più precisi e tecnologie di imaging sempre più specializzate, che permettano di individuare rischi e danni cardiaci latenti. Si sta valutando un possibile inserimento nelle cure, di cardioprotettori naturali, di derivati delle piante che possano svolgere funzione protettiva sui tessuti del cuore. Tutto ciò sfocia in quella che è oggi chiamata "cardio-oncologia", una disciplina nella quale viene preso in considerazione il caso clinico totale del paziente affetto da carcinoma e si valuta la sua situazione cardiovascolare, dove viene praticata una medicina interdisciplinare, nella quale devono collaborare "cardio-oncologi" e "onco-cardiologi"[8].

I passi da compiere sono ancora tanti: occorre effettuare più studi che vadano a valutare tecniche di imaging più precise in fatto di ripetibilità di esecuzione e che attestino la precisione dei biomarcatori e dello strain miocardico nella previsione di heart failure, in quanto la letteratura è piuttosto carente di questa tipologia di ricerche e non sono ancora attestati come metodo di valutazione clinica di questo problema; lo scopo è quello di poter utilizzare, in un futuro prossimo, proprio questi metodi di valutazione della cardiotossicità, per prevenire il suo decorso e prolungare la vita delle pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- ❖ Materiale didattico e dispense di ingegneria clinica, professor Claudio Lamberti.
- ❖ Dispense di fisiologia, professoressa Rosa Domeniconi.
- ❖ [1] Heloisa Sawaya, Igal A. Sebag, Juan Carlos Plana, James L. Januzzi, Bonnie Ky, Timothy C. Tan, Victor Cohen, Jose Banchs, Joseph R. Carver, Susan E. Wiegers, Randolph P. Martin, Michael H. Picard, Robert E. Gerszten, Elkan F. Halpern, Jonathan Passeri, Irene Kuter, Marielle Scherrer-Crosbie - *"Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab"* - *Circulation Cardiovascular Imaging*; 5(5):596-603; 2012 Sep 1
- ❖ [2] Heloisa Sawaya, Igal A. Sebag, Juan Carlos Plana, James L. Januzzi, Bonnie Ky, Victor Cohen, Sucheta Gosavi, Joseph R. Carver, Susan E. Wiegers, Randolph P. Martin, Michael H. Picard, Robert E. Gerszten, Elkan F. Halpern, Jonathan Passeri, Irene Kuter, Marielle Scherrer-Crosbie - *"Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients"* - *JACC*; 2011 May 1;107(9):1375-80.
- ❖ [3] Paaladinesh Thavendiranathan, Andrew D. Grant, Tomoko Negishi, Juan Carlos Plana, Zoran B. Popovic, Thomas H. Marwick - *"Reproducibility of Echocardiographic Techniques for Sequential Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes - Application to Patients Undergoing Cancer Chemotherapy"* - *JACC*; 61(1):77-84; 2013 Jan
- ❖ [4] Victor Mor-Avi, Roberto M. Lang - *"Is Echocardiography Reliable for Monitoring the Adverse Cardiac Effects of Chemotherapy?"* - *JACC*; 61(1):85-87; 2013.
- ❖ [5] - Lilia Oreto, Maria Chiara Todaro, Matt M. Umland, Christopher Kramer, Rubina Qamar, Scipione Carerj, Bijoy K. Khandheria, Timothy E. Paterick - *"Use of Echocardiography to Evaluate the Cardiac Effects of Therapies Used in Cancer Treatment: What Do We Know?"* - *J Am Soc Echocardiogr.*; 25(11):1141-52; 2012 Nov
- ❖ [6] James L. Hare, Joseph K. Brown, Rodel Leano, Carly Jenkins, Natasha Woodward, Thomas H. Marwick - *"Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab"* - *American Heart Journal*; 158(2):294-301; 2009 Aug
- ❖ [7] Thomas H. Marwick - *"When Is a Number Not a Number? Quality Control Arrives in the Imaging Laboratory"* - *JACC*; 4(8):830-832; 2011.
- ❖ [8] Adriana Albini, Giuseppina Pennesi, Francesco Donatelli, Rosaria Cammarota, Silvio De Flora, Douglas M. Noonan - *"Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention"* - *Journal of National Cancer Institute*; 102(1): 14-25; 2010 January 6

- ❖ [9] - Amer M. Johri, Michael H. Picard, John Newell, Jane E. Marshall, Mary Etta E. King, Judy Hung - *"Can a Teaching Intervention Reduce Interobserver Variability in LVEF Assessment A Quality Control Exercise in the Echocardiography Lab"* - JACC Cardiovasc Imaging; 4(8):821-9; 2011 Aug.
- ❖ [10] Hadassa A. Hofman, Paul Knaapen, Ronald Boellaard, Olga Bondarenko, Marco J. W. Götte, Willem G. van Dockum, Cees A. Visser, Albert C. van Rossum, Adriaan A. Lammertsma, Frans C. Visser - *"Measurement of left ventricular volumes and function with O-15-labeled carbon monoxide gated positron emission tomography: Comparison with magnetic resonance imaging"* - Journal of Nuclear Cardiology; Volume 12, Issue 6, Pages 639–644; November–December 2005.
- ❖ [11] Rainer Hoffmann, Stephan von Bardeleben, Folkert ten Cate, Adrian C. Borges, Jaroslaw Kasprzak, Christian Firschke, Stephane Lafitte, Nidal Al-Saadi, Stefanie Kuntz-Hehner, Marc Engelhardt, Harald Becher and Jean Louis Vanoverschelde - *"Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography"* - European Heart Journal Volume 26, Issue 6Pp. 607-616; 2004.
- ❖ [12] Michael L. Chuang, Mark G. Hibberd, Carol J. Salton, Raymond A. Beaudin, Marilyn F. Riley, Robert A. Parker, Pamela S. Douglas, Warren J. Manning - *"Importance of Imaging Method Over Imaging Modality in Noninvasive Determination of Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction Assessment by Two- and Three-Dimensional Echocardiography and Magnetic Resonance Imaging"* - JACC; 35(2):477-484; 2000.
- ❖ [13] Ann F. Bolger - *"Do You See What I See?: Agreeing to Disagree"* - JACC; 47(1):129-30; 3 gennaio 2006.
- ❖ [14] Melda S. Dolan, Jeanette St. Vrain, Henry Goodgold, Denise Sheriff, Elena Havens, Alan Maniet, Arthur J. Labovitz - *"Is the Contrast-Enhanced Border the True Endocardial Border? Comparative Study With Radionuclide Gated Spect"* - JACC; 43(5s2):A328-A328; 2004
- ❖ [15] - Rainer Hoffmann, Adrian Borges, Jaroslaw Kasprzak, Christian Firschke, Stephane Lafitte, Nidal Al-Saadi, Folkert ten Cate, Stefanie Kuntz-Hehner, Marc Engelhardt, Stefan von Bardeleben, Harald Becher, Jean Louis Vanoverschelde - *"Contrast-Enhanced Echocardiography Improves Agreement on the Assessment of Ejection Fraction and Left Ventricular Volumes: A Multicenter Study"* - JACC; 43(5s2):A328-A328; 2004
- ❖ [16] - Yasutaka Ichikawa, Hajime Sakuma, Kakuya Kitagawa, Nanaka Ishida, Kan Takeda, Shoko Uemura, Munenobu Motoyasu, Takeshi Nakano and Atsushi Nozaki - *"Evaluation of Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction Using Fast Steady-State Cine MR Imaging:*

- Comparison with Left Ventricular Angiography*" - Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance; 5(2):333-42; 2003
- ❖ [17] Kevin Wei - *"Evaluation of syngo Auto Ejection Fraction Software"* - Cardiovascular Division, Oregon Health & Sciences University, Portland, OR
 - ❖ [18] Jennifer L. Dorosz, Dennis C. Lezotte, David A. Weitzenkamp, Larry A. Allen, Ernesto E. Salcedo, - *"Performance of 3-Dimensional Echocardiography in Measuring Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction. A Systematic Review and Meta-Analysis"* - JACC; Volume 59, Issue 20, May 2012
 - ❖ [19] Carly Jenkins, Kristen Bricknell, Lizelle Hanekom, Thomas H. Marwick - *"Reproducibility and Accuracy of Echocardiographic Measurements of Left Ventricular Parameters Using Real-Time Three-Dimensional Echocardiography"* - JACC; Volume 44; Issue 4; August 2004
 - ❖ [20] Felix A. Blyakhman, Anna M. Naidich, Svetlana G. Kolchanova, Sergey Yu. Sokolov, Yulia V. Kremleva and Vasily V. Chestukhin - *"Validity of ejection fraction as a measure of myocardial functional state: impact of asynchrony"* - European Journal of Echocardiography; 10; 613–618; 2009
 - ❖ [21] Peter Gjerdtsson , Sofia Ekberg, Milan Lomsky, Li-Ming Gan, Lars Edenbrandt *"Evaluation of new automated gated-SPECT and echocardiographic methods for calculating left ventricular volumes and ejection fraction "* – International Journal of Cardiology; 136(2):171-7; 2009 Aug 14
 - ❖ [22] D. G. ALTMAN and J. M. BLAND. - *"Measurement in Medicine: the Analysis of Method Comparison Studies"* - The Statistician; 32; 307-317; 1983 Institute of Statisticians
 - ❖ [23] J. Martin Bland, Douglas G. Altman - *"STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT"* - The Lancet; Volume 327; Issue 8476; Pages 307–310; 8 February 1986
 - ❖ [24] Anthony J. Viera; Joanne M. Garrett - *"Understanding Interobserver Agreement: The Kappa Statistic"* - Family Medicine; 37(5):360-3; maggio 2005.
 - ❖ [25] Rahmouni HW, Ky B, Plappert T, Duffy K, Wieggers SE, Ferrari VA, Keane MG, Kirkpatrick JN, Silvestry FE, St John Sutton M. - *"Clinical utility of automated assessment of left ventricular ejection fraction using artificial intelligence-assisted border detection."* - American Heart Journal; 155(3):562-70; marzo 2008
 - ❖ [26] Maret E, Brudin L, Lindstrom L, Nylander E, Ohlsson JL, Engvall JE - *"Computer-assisted determination of left ventricular endocardial borders reduces variability in the echocardiographic assessment of ejection fraction"* - Cardiovasc Ultrasound; 6: 55; 2008
 - ❖ [27] Lomsky M, Richter J, Johansson L, El-Ali H, Aström K, Ljungberg M, Edenbrandt L - *"A new automated method for analysis of gated-SPECT images based on a three-*

dimensional heart shaped model." - Clinical Physiology Functional Imaging; Jul; 25(4):234-40; 2005.

- ❖ [28] Lissa Sugeng, Victor Mor-Avi, Lynn Weinert, Johannes Niel, Christian Ebner, Regina Steringer-Mascherbauer, Frank Schmidt, Christian Galuschky, Georg Schummers, Roberto M. Lang, Hans-Joachim Nesser - "*Quantitative Assessment of Left Ventricular Size and Function. Side-by-Side Comparison of Real-Time Three-Dimensional Echocardiography and Computed Tomography With Magnetic Resonance Reference*" - Circulation; 114(7):654-61; 15 agosto 2006
- ❖ [29] Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. - "*Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients.*" - PubMed; 13 (5):699-709; Annals of Oncology; May 2002
- ❖ [30] C. MOCERINO, F. CACCIAPUOTI, G. CARUSO, M. TADDEO, A. GAMBARDELLA - "*Cardiotoxicity in elderly breast cancer patients in treatment with Trastuzumab*"; Società italiana di gerontologia e geriatria; 59:140-146; G GERONTOL 2011.
- ❖ [31] Schaefer WM, Lipke CS, Standke D, Kühl HP, Nowak B, Kaiser HJ, Koch KC, Buell U. "*Quantification of left ventricular volumes and ejection fraction from gated 99mTc-MIBI SPECT: MRI validation and comparison of the Emory Cardial ToolBox with QGS and 4D-MSPECT.*" - Journal of Nuclear Medicine; 46:1256-63; 2005.
- ❖ [32] Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. - "*Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients.*"; Annales of oncology; 13(5):699-709; maggio 2002

SITOGRAFIA

- ❖ http://it.wikipedia.org/wiki/Pagina_principale
- ❖ <http://content.onlinejacc.org/>
- ❖ <http://www.sciencedirect.com/>
- ❖ <http://www.hcplive.com/>
- ❖ <http://circ.ahajournals.org/>
- ❖ <http://www.ieo.it/Italiano/Pages/Default.aspx>
- ❖ http://www.farmacoteca.com/farmaci/farmaci_antibiotici_antitumorali.asp
- ❖ <http://www.clicmedicina.it/pagine-n-44/intervista-de-placido-05607.htm>

- ❖ <http://www.sistemisanitari.it/index.html>
- ❖ <http://la.repubblica.it/saluteseno/news/curare-il-cuore-nei-pazienti-con-tumore/152>
- ❖ <http://www.unimi.it/news/55702.htm>

APPENDICE

PROVA DI KOLMOGOROV-SMIRNOV

Test della significatività statistica non parametrica per testare l'ipotesi nulla quando i parametri di posizione di entrambi i gruppi sono uguali. Questo contrasto, valido unicamente per le variabili continue, compara la funzione della distribuzione (probabilità accumulata) teorica con quella osservata, e calcola un valore di discrepanza, rappresentato abitualmente come D che corrisponde alla discrepanza massima in valore assoluto tra la distribuzione osservata e la distribuzione teorica, fornendo contemporaneamente un valore di probabilità P che corrisponde, se stiamo verificando un adeguamento della distribuzione normale, alla probabilità di ottenere una distribuzione che non corrisponda a quella osservata se veramente si fosse ottenuto un campione casuale, di grandezza n, di una distribuzione normale. Se questa probabilità sarà grande, non ci saranno motivi (statisticamente parlando) per supporre che i nostri dati non provengano da una distribuzione; al contrario se la probabilità sarà piccola, non sarà accettabile ipotizzare questo modello probabilistico per i dati.

Può essere calcolato procedendo come segue:

- ordinare i dati in ordine numerico crescente;
- calcolare la media \bar{x} e la deviazione standard s dei dati;
- per ciascun dato calcolare la deviatore normale standardizzata (DNS) come $DNS = (x - \bar{x}) / s$
- calcolare un fattore di correzione (FC) come metà del rapporto fra la differenza minima misurabile per due campioni (DMM) e la deviazione standard calcolata (s), cioè $FC = 0,5 \cdot DMM / s$
- per ciascuno dei dati calcolare il valore della deviatore normale standardizzata corretta (DNSC) come $DNSC = DNS + FC$
- per ciascuno dei dati calcolare il valore della funzione di distribuzione cumulativa

normale (FDCN) corrispondente alla DNSC ;

- per ciascuno dei dati calcolare il valore della distribuzione empirica (FDE) come rapporto fra il numero progressivo del dato (numero d'ordine nella lista ordinata dei dati) e il numero totale dei dati ;

- per ciascuno dei dati calcolare il valore assoluto della differenza fra il valore della funzione di distribuzione cumulativa normale e quello della funzione di distribuzione empirica, cioè

$|FDCN - FDE|$ e chiamare D la maggiore di tale differenze.

Essendo n il numero dei dati, un test sufficientemente approssimato per valutare la gaussianità di una distribuzione è basato sul calcolo dei valori critici del test (D) ai livelli di probabilità del 5% e dell'1% rispettivamente come $D_{0,05} = 0,886 / \sqrt{n}$ e $D_{0,01} = 1,031 / \sqrt{n}$

Se il valore ottenuto supera quello previsto, al livello di probabilità prescelto, si conclude per un significativo scostamento della distribuzione dei dati trovata rispetto alla distribuzione gaussiana teorica .

INDICE DI CORRELAZIONE DI PEARSON

In teoria degli errori, l'indice di correlazione di Pearson, anche detto coefficiente di correlazione di Pearson (o di Bravais-Pearson) tra due variabili aleatorie è un coefficiente che esprime la linearità tra la loro covarianza e il prodotto delle rispettive deviazioni standard. Gli indici di correlazione di Pearson si usano nell'analisi di correlazione di Pearson. Date due variabili statistiche X e Y, l'indice di correlazione di Pearson è definito come la loro covarianza divisa per il prodotto delle deviazioni standard delle due variabili: $\rho_{xy} = \sigma_{xy} / (\sigma_x \sigma_y)$, dove σ_{xy} è la covarianza tra X e Y, σ_x σ_y sono le due deviazioni standard.

Il coefficiente assume sempre valori compresi tra -1 e 1.

Se: $\rho_{xy} > 0$ le variabili x e y si dicono direttamente correlate, oppure correlate positivamente; $\rho_{xy} = 0$, le variabili x e y si dicono incorrelate; $\rho_{xy} < 0$ le variabili x e y si dicono inversamente correlate, oppure correlate negativamente. Per la correlazione diretta si distingue inoltre:

$0 < \rho_{xy} < 0.3$: correlazione debole; $0.3 < \rho_{xy} < 0.7$: correlazione moderata;

$\rho_{xy} > 0.7$: correlazione forte.

L'indice di correlazione vale 0 se le due variabili sono indipendenti. Non vale la conclusione opposta: in altri termini, la incorrelazione è condizione necessaria ma

non sufficiente per l'indipendenza. L'ipotesi di assenza di autocorrelazione è più restrittiva ed implica quella di indipendenza fra due variabili. L'indice di correlazione vale +1 in presenza di correlazione lineare positiva ($y = a + b x$, dove $b > 0$), mentre vale -1 in presenza di correlazione lineare negativa (p.es.: $y = a + b x$, con $b < 0$). Valori prossimi a +1 (o -1) possono essere misurati anche in presenza di relazioni non lineari.

La covarianza di due variabili aleatorie X e Y è il valore atteso dei prodotti delle loro distanze dalla media: $cov(X, Y) = E[(X - \mu_x)(Y - \mu_y)]$;

BLAND-ALTMAN PLOT

Il metodo di J. M. Bland e D. G. Altman è finalizzato alla verifica se due tecniche di misura sono comparabili. Il Bland-Altman plot serve per confrontare due misure della stessa natura; è un diagramma di dispersione in cui sulle ordinate viene riportata la differenza delle due misure e sulle ascisse la misura di riferimento, ottenuta come media aritmetica delle due misure. Le linee orizzontali rappresentano la media delle differenze, e la media delle differenze $\pm 1,96 \times SD$. La media delle differenze permette di stimare se una delle due metodiche sottostima o sovrastima l'indice rispetto all'altra, mentre le altre due righe costituiscono l'intervallo di confidenza. Se i punti del grafico sono all'interno delle due linee si considera che le due metodiche forniscano risultati congruenti, mentre i punti fuori dalle due linee sono casi in cui i due metodi non sono congruenti tra loro. In particolare, si può verificare che se la distribuzione delle differenze è gaussiana il 95% dei dati cade nell'area indicata. Si supponga di aver misurato n campioni, ottenendo per ognuno due set di dati quantitativi:

- la misura con il sistema 1 (X_1);
- la misura con il sistema 2 (X_2).

Da queste n coppie di misure è possibile ottenere altre due quantità:

- la media (X) delle due misure per ognuno degli n campioni: $X_i = (X_{1i} + X_{2i})/2$
- la differenza (d) tra le due misure per ognuno degli n campioni: $d_i = X_{1i} - X_{2i}$

Il plot di Bland-Altman è un grafico a dispersione dei punti identificati da queste nuove coppie di valori, nel quale sull'asse delle ascisse è riportata la media X_i di ogni coppia e sull'asse delle ordinate la differenza d_i tra i valori della stessa coppia. Questo metodo risulta appropriato quando le differenze restano costanti, ma spesso non lo sono. Questa proposta è stata quindi integrata da altre due varianti, che cambiano il valore da riportare sull'asse delle ordinate:

- le differenze d -iesime trasformate in percentuale p -iesima delle medie:

$$p_i = \frac{d_i}{X_i} * 100$$

- il rapporto r -iesimo tra le due misure, trasformato in log:

$$r_i = \log \left(\frac{X_{1i}}{X_{2i}} \right)$$

Questa ultima formula richiede che non siano presenti valori uguali a zero, in nessuno dei due sistemi di misurazione. Se sono presenti, è necessario che nella trasformazione sia aggiunta una costante.

L'analisi descrittiva dei dati richiede che per le differenze d_i siano calcolate:

-il numero;

-la media aritmetica delle n differenze \bar{X}_d

-la deviazione standard;

-l'errore standard: $= s/\sqrt{n}$;

-l'intervallo di confidenza al 95% delle differenze : $ICd = \bar{X}_d \pm 1,96 \cdot s$

-l'intervallo di confidenza al 95% della media delle differenze: $ICmd = \bar{X}_d \pm 1,96 \cdot s/\sqrt{n}$

Se i due metodiche sono equivalenti, la loro differenza seguirà una distribuzione gaussiana. Il test di Bland-Altman consiste nel giudizio del ricercatore: se la variazione della media entro l'intervallo di confidenza non è clinicamente importante, i due metodi possono essere considerati intercambiabili. Nel test di Bland-Altman la significatività non è fornita da calcoli statistici, ma consiste essenzialmente nel confronto (effettuato da un esperto della disciplina) dei due limiti (superiore ed inferiore) con la differenza clinicamente accettabile tra due metodi. Tuttavia, su molte riviste, in aggiunta al metodo di Bland-Altman, sono riportate l'analisi della correlazione, l'analisi della regressione con la motivazione che il plot delle differenze è complementare, non sostitutivo.

KAPPA DI COHEN

Il Kappa di Cohen è un coefficiente statistico che rappresenta il grado di accuratezza e affidabilità in una classificazione statistica; è un indice di concordanza calcolato in base al rapporto tra l'accordo in eccesso e l'accordo massimo ottenibile. Questo valore deve il suo nome allo scienziato Jacob Cohen. Attraverso la matrice di confusione è possibile valutare questo parametro:

$$k = \frac{\Pr(a) - \Pr(e)}{1 - \Pr(e)}$$

dove $\Pr(a)$ è data dalla somma della prima diagonale della matrice e rappresenta la proporzione dei giudizi concordanti tra i giudici. Mentre $\Pr(e)$ è il prodotto dei totali positivi sommato a quelli negativi e rappresenta la proporzione dei giudizi concordanti casualmente. Se $k=1$, allora la statistica rappresenta il caso ottimo. Infatti $0 \leq k \leq 1$.

Esistono diversi "gradi di concordanza", in base ai quali possiamo definire se Kappa di Cohen è scarso o ottimo:

- se k assume valori compresi tra 0-0,4, allora la concordanza è scarsa;
- se k assume valori compresi tra 0,4-0,6, allora la concordanza è discreta;
- se k assume valori compresi tra 0,6-0,8, la concordanza è buona;
- se k assume valori compresi tra 0,8-1, la concordanza è ottima.

		Valori attuali		totale
		p	n	
Valori predetti	p'	Veri positivi	Falsi positivi	P'
	n'	Falsi negativi	Veri negativi	N'

TEST DI FISHER SULL'ANOVA

Il test consiste nel confrontare il rapporto delle varianze dei due campioni esaminati aventi gradi di

libertà: $F = \frac{\sigma_{y1}^2}{\sigma_{y2}^2}$

con il quantile $(1-\alpha) F_{g1, g2}$ della distribuzione di Fisher con gradi di libertà $g1$ e $g2$. Quando F risulta maggiore di $F_{g1, g2}$ si può rigettare l'ipotesi nulla e concludere con il livello di confidenza $(1-\alpha)$ che le varianze dei due campioni esaminati sono diverse (ipotesi alternativa).

Altra applicazione importante del test di Fisher nell'ANOVA è quella relativa alla valutazione

dell'indipendenza statistica dei termini di varianza dei parametri rispetto a quella dell'errore.

Quando tale indipendenza si verifica, i risultati non sono apprezzabilmente inficiati da errori (dovuti al processo o alla misura) e risultano, pertanto, significativi.

TEST DELLE IPOTESI O CALCOLO DEL P-VALUE

Il test consiste nel formulare una ipotesi (ipotesi nulla) e nel verificare se con i dati a disposizione è possibile rifiutarla o no.

L'ipotesi che viene formulata è l'ipotesi nulla (H_0) e rappresenta di solito lo stato di fatto

Se il campione fornisce risultati fortemente in contrasto con H_0 , questa viene rifiutata a favore dell'ipotesi alternativa (H_1).

eseguire il test $H_0: \mu = \mu_0$

Ipotesi nulla (H_0): la media μ della popolazione da cui abbiamo estratto il campione è $= \mu_0$

Ipotesi alternativa (H_1): la media μ della popolazione è $\mu \neq \mu_0$

Verificare quindi se la deviazione della media campionaria da μ_0 è compatibile con l'ipotesi nulla, confrontando la media del campione con μ_0 .

Usando una distribuzione campionaria si identifica un range di valori che hanno bassa probabilità di accadere se l'ipotesi nulla è vera.

Questo range di valori costituisce la cosiddetta regione critica o regione di rifiuto dell'ipotesi nulla.

Dalla distribuzione campionaria della statistica si può conoscere le probabilità di ottenere determinati valori, e sulla base di queste definire la regione di rifiuto.

Per altri test o approfondimenti, consultare la letteratura.

RINGRAZIAMENTI

Al professor Claudio Lamberti, un sentito grazie per avermi consigliato di sviluppare questo argomento di tesi, da me tanto sentito, avvicinandomi al tema della ricerca in ambito oncologico.

Un ringraziamento particolare va ai miei genitori, che mi hanno permesso di condurre gli studi e incoraggiato; a mio fratello Alberto e alle mie nonne, che hanno saputo pazientare fino a questo giorno, sostenendomi sempre.

Alle mie amiche e ai miei amici, che mi hanno fatto passare serate di musica e allegria, cercando distrarmi anche solo per qualche ora dai doveri dello studio.

A Luca, che ha vissuto con me l'esperienza universitaria, capendo le mie ansie e preoccupazioni, diventando la mia valvola di sfogo; ai nostri week-end di studio "matto e disperatissimo" nell'intento di preparare gli esami.

Un grazie di cuore a tutti voi.

