

Università degli Studi di Padova

Facoltà di Ingegneria

Tesi di laurea in Ingegneria Biomedica

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

*Apparecchiature biomediche utilizzate in
neuroradiologia per lo studio di aneurismi
cerebrali*

Relatore

Prof.ssa Maria Pia Saccomani

Laureanda

Valentina Filippo



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

Università degli Studi di Padova

Facoltà di Ingegneria

Tesi di laurea in Ingegneria Biomedica

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

**APPARECCHIATURE BIOMEDICHE
UTILIZZATE IN NEURORADIOLOGIA PER LO STUDIO DI
ANEURISMI CEREBRALI**

Relatore

Prof.ssa Maria Pia Saccomani

Laureanda

Valentina Filippo

Anno Accademico 2012/2013

Dedico questo traguardo alla mia famiglia che mi appoggia e crede in me, sempre.

INDICE

INTRODUZIONE	6
CAPITOLO 1: L'ANEURISMA CEREBRALE	7
1.1- COS'E' UN ANEURISMA CEREBRALE?	7
1.1.1- Tipologie di aneurisma cerebrale	7
1.1.2- Anatomia dell'aneurisma	8
1.2-COME SI MANIFESTA UN ANEURISMA CEREBRALE?	9
1.2.1- Sintomi	9
1.3- CHI COLPISCE?	10
1.3.1- Fattori di rischio	11
1.4- EMORRAGIA CEREBRALE	11
1.5- ESAMI E DIAGNOSI	12
1.5.1- Esami di screening	14
1.5.2- Intervento chirurgico	14
1.5.3- Altre terapie	15
CAPITOLO 2: LA DIAGNOSTICA	16
2.1- DIAGNOSTICA PER IMMAGINI	16
2.1.1- Neuroimaging	16
2.2- TC: TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA	17
2.2.1- L'invenzione	17
2.2.2- Principi di funzionamento	17
2.2.3- TC multistrato (TCMS)	22
2.2.4- Angio-TC	24
CAITOLO 3: METODI DI INTERVENTO	26
3.1- ANGIOGRAFIA	26
3.1.1- Angiografia digitale sottrattiva (DSA)	26
3.1.2- I mezzi di contrasto	27
3.2- ANGIOPLASTICA E STENT	29

3.2.1- Caratteristiche e tipologie di stent	33
3.2.2- Esempio di stent di ultima generazione	35
CONCLUSIONE	38
BIBLIOGRAFIA	40

INTRODUZIONE

Con il termine ingegneria biomedica si intende quel settore dell'ingegneria che utilizza le metodiche e le tecnologie proprie dell'ingegneria per la cura del paziente e per il controllo delle malattie.

Rientrano pertanto nel campo d'applicazione dell'ingegneria biomedica gli strumenti diagnostici, le protesi, gli organi artificiali, e, in senso lato, tutte le apparecchiature d'interesse medico per il supporto alla vita.

Nella mia tesi ho preso in considerazione la patologia dell'aneurisma cerebrale e i vari metodi di indagine e diagnosi ad esso correlati.

Gli aneurismi cerebrali sono dilatazioni circoscritte delle arterie intracraniche, di forma variabile, dovute probabilmente al progressivo sfiancamento di un piccolo tratto della parete arteriosa, che in quel punto è più sottile del normale e conseguentemente molto più fragile; questa fragilità aumenta decisamente il rischio che l'arteria vada incontro a rotture.

Possiamo definire gli aneurismi cerebrali come delle piccole “bombe ad orologeria” all'interno dell'organismo umano pronte ad esplodere, talvolta, senza preavviso.

Lo studio di tale patologia e' di grande interesse poiché rappresenta la terza causa di mortalità e la prima di invalidità essendo, inoltre, responsabili del 10-12% della mortalità globale annua nei paesi industrializzati.

L'elaborato è strutturato in tre parti: nel primo capitolo ho spiegato nel dettaglio la fisiologia dell'aneurisma cerebrale, approfondendone i sintomi, le tipologie, i soggetti a rischio, cause e conseguenze della malattia per una più agevole comprensione del tutto.

Successivamente ho posto l'attenzione sulle apparecchiature biomediche che servono a individuare, diagnosticare, curare e in rari casi anche a prevenire la rottura dell'aneurisma.

In particolare nel secondo capitolo ho descritto la strumentazione per la diagnostica, soprattutto della tomografia computerizzata, più comunemente nota con il nome TAC, molto importante perché è il primo esame da fare quando viene diagnosticato l'aneurisma.

Nel terzo capitolo, infine, ho preso in considerazione lo stadio successivo alla rottura dell'aneurisma cerebrale introducendo così i diversi metodi di intervento, ovvero le tecnologie più “pratiche” come angiografia, angioplastica e dispositivi stent.

Attualmente questi metodi permettono di arrivare allo stato di completa o semi-completa guarigione del paziente nel 90% dei casi.

CAPITOLO 1: L'ANEURISMA CEREBRALE

1.1-COS'E' UN ANEURISMA CEREBRALE?

Si tratta di una dilatazione in genere circoscritta a carico di una o più arterie all'interno del cranio. Si distinguono varie morfologie di aneurismi cerebrali, anche se in genere la forma più frequente è quella sacculare o "a bacca".

Gli aneurismi possono essere congeniti specie se associati a malattie ereditarie del tessuto connettivo.

La maggior parte dei casi è di origine acquisita, si formano cioè progressivamente e interessano una regione del vaso che presenta delle caratteristiche di debolezza.

La sede più frequente è a carico delle biforcazioni delle arterie intracraniche, ovvero delle zone sottoposte a maggiore stress meccanico dovuto al flusso del sangue che scorre al suo interno.

La sede di un aneurisma cerebrale è più comunemente in corrispondenza della biforcazione o di varianti anatomiche anomale nel decorso di vasi arteriosi cerebrali; tuttavia le sedi più frequenti di sviluppo di un aneurisma sono a livello della carotide intracranica, dell'arteria cerebrale media, dell'arteria comunicante anteriore e dell'arteria comunicante posteriore. [1]

Inizialmente l'aneurisma è accolto nello spazio subaracnoideo, ma man mano che le sue dimensioni aumentano, esso prende contatto con le formazioni cerebrali limitrofe (tessuto cerebrale, nervi cranici etc).

1.1.1-Tipologie di aneurisma cerebrale

Comunemente gli aneurismi vengono classificati in base alla loro dimensione e alla loro morfologia.

La classificazione riveste un ruolo importante per il neurochirurgo e il neuroradiologo per valutare il trattamento.

- *Sacciforme miliare*: aneurisma di piccole dimensioni e rotondeggiante, il suo diametro tipico è inferiore ai 2 cm. Si tratta del tipo più comune di aneurisma dovuto ad un difetto nello sviluppo anatomico della parete del vaso.
- *Gigante*: simile a quello miliare, ma di dimensioni maggiori (diametro superiore a 3 cm) e agisce come una lesione occupante spazio.
- *Fusiforme*: dilatazione irregolare della parete arteriosa di tutta la circonferenza, solitamente consegue ad aterosclerosi diffusa. Raramente va incontro a rottura.

- *Traumatico*: aneurisma che solitamente deriva dallo stiramento dell'arteria, ma che può essere causato anche da una lesione diretta. Si forma più comunemente a livello del circolo carotideo.
- *Micotico*: aneurisma conseguente ad un'infezione fungina in cui emboli settici determinano l'insorgenza di arterite.
- *Di charcot-bouchar*: aneurisma microscopico dovuto ad un'ipertensione, solitamente localizzato ai gangli della base o del tronco encefalico.
- *Dissecante*: si forma quando il sangue passa tra le pareti dell'arteria, separando la tonaca intima dallo strato muscolare. Comunemente dovuto ad aterosclerosi.

1.1.2- Anatomia dell'aneurisma cerebrale

Il circolo cerebrale è formato da un insieme di vasi che si connettono tra di loro alla base del cervello e provengono dalle arterie carotidi interne e dalle arterie vertebrali.

L'arteria carotide interna decorre verso l'alto fino a che, attraversando il canale carotico della piramide del temporale, penetra nella cavità cranica.

Qui si divide nei suoi rami terminali. L'arteria carotide interna fornisce anche un ramo collaterale, l'arteria oftalmica, che attraversa il foro ottico e penetra nella cavità orbitaria dove dà origine all'arteria centrale della retina.

I rami terminali della carotide interna vascolarizzano l'encefalo e sono l'arteria cerebrale anteriore, l'arteria comunicante posteriore.

Esse, assieme a rami dell'arteria vertebrale, costituiscono un importante dispositivo anastomico, il poligono di Willis.

Il circolo o poligono anastomico di Willis è un anello arterioso posto alla base dell'encefalo che pone in anastomosi il sistema dell'arteria carotide interna con quello dell'arteria vertebrale.

Ha la forma di un eptagono con un lato anteriore, l'arteria comunicante anteriore, che collega fra loro le due cerebrali anteriori.

Lateralmente (su ciascun lato) si trovano l'arteria cerebrale anteriore e l'arteria comunicante posteriore, rami della carotide interna, e posteriormente l'arteria cerebrale posteriore, ramo dell'arteria basilare.

Il circolo anastomotico di Willis garantisce a tutto l'encefalo la distribuzione di sangue a pressione pressoché costante.

1.2-COME SI MANIFESTA UN ANEURISMA CEREBRALE?

Un aneurisma cerebrale può essere:

-asintomatico, e quindi scoperto per caso in corso di accertamenti neuroradiologici eseguiti per altri motivi (es. mal di testa).

La maggior parte degli aneurismi, tuttavia, non si rompe e non crea problemi né sintomi.

Gli aneurismi di questo tipo spesso vengono scoperti durante gli esami per altri disturbi.

-può causare sintomi e segni neurologici per compressione meccanica di strutture adiacenti (es. vertigini, sguardo doppio etc.)

-può rompersi e causare emorragia subaracnoidea, o anche detta emorragia cerebrale.

In alcuni casi può essere necessaria una terapia per un aneurisma che non si è rotto, ma per prevenirne un'eventuale futura rottura.

1.2.1- Sintomi

Il mal di testa forte e improvviso è il principale sintomo della rottura di un aneurisma e spesso viene descritto come lancinante.

Tra i sintomi frequenti della rottura di un aneurisma ricordiamo:

- Mal di testa improvviso ed estremamente forte,
- Nausea e vomito,
- Irrigidimento del collo,
- Visione offuscata o doppia,
- Fotosensibilità,
- Convulsioni,
- Ptosi palpebrale (abbassamento eccessivo della palpebra superiore),
- Perdita di coscienza,
- Confusione.

Quando l'aneurisma cerebrale si rompe, l'emorragia di solito dura per pochi secondi.

Il sangue può danneggiare direttamente le cellule circostanti o addirittura causarne la morte, nonché aumentare la pressione all'interno del cranio.

Se la pressione aumenta troppo può interrompersi la fornitura di sangue e ossigeno al cervello: si può perdere conoscenza e persino morire.

Tra le complicazioni che possono nascere dopo la rottura di un aneurisma ricordiamo:

- Seconda emorragia. Un aneurisma che già si è rotto o fissurato rischia una seconda

emorragia, in grado di provocare ulteriori danni alle cellule cerebrali.

- Vasospasmo. Quando l'aneurisma si rompe i vasi sanguigni cerebrali possono iniziare a restringersi e allargarsi in modo anomalo (vasospasmo). In questo modo le cellule cerebrali ricevono meno sangue (ischemia): si verificano ulteriori danni e perdite di funzionalità.
- Idrocefalo. Se, come avviene nella maggior parte dei casi, la rottura dell'aneurisma provoca un'emorragia nello spazio tra il cervello e il tessuto circostante (emorragia subaracnoidea), il sangue può bloccare la circolazione del liquido che circonda il cervello e il midollo spinale (liquido cefalorachidiano). Come risultato si può verificare l'idrocefalo, cioè un accumulo di liquido cefalorachidiano che aumenta la pressione sul cervello e può danneggiare i tessuti.
- Iponatremia. L'emorragia subaracnoidea provocata dalla rottura di un aneurisma cerebrale può causare uno squilibrio dei livelli sodio nel sangue, dovuto alla lesione dell'ipotalamo, una zona vicino alla base del cervello. Se i livelli di sodio si abbassano (iponatremia) le cellule cerebrali si ingrossano e subiscono danni permanenti.

1.3- CHI COLPISCE?

Si calcola che circa 1% della popolazione sia portatrice di un aneurisma cerebrale; approssimativamente 0,2-0,3 % dei portatori di aneurisma va incontro a sanguinamento nella sua vita.

L'incidenza annuale della emorragia subaracnoidea è di 10-15 casi ogni 100.000 abitanti.

Il 15-20% dei pazienti muore prima di raggiungere l'Ospedale, e più del 50% muore entro i primi 30 giorni.

L'ictus può insorgere a qualsiasi età anche se le statistiche identificano il gruppo 40-60 anni come quello a maggior rischio.

Il sesso femminile ha un rischio superiore rispetto al maschile (3:2).

Circa l'85% degli aneurismi intracranici sono situati attorno all'arteria comunicante anteriore (30-35%), l'arteria comunicante posteriore (30-35%), la biforcazione dell'arteria cerebrale media (20%), dell'arteria basilare (5%), la carotide interna (ICA) capolinea o parete posteriore, l'arteria cerebellare superiore (SCA), o l'arteria posteriore cerebellare inferiore (PICA).

Le dimensioni dell'aneurisma sono tradizionalmente segnalate come *piccolo* se inferiore a 15 mm, *grande* se 15-25 mm, *gigante* se 25-50 mm, e infine *supergigante* se maggiore a 50 mm.

La maggior parte degli aneurismi riscontrati appartengono alla prima categoria, che è stata

ulteriormente suddivisa in due sottocategorie: piccolo se inferiore a 5 mm e medio se 5-15 mm.

La situazione più grave degli aneurismi intracranici è l'emorragia cerebrale o subaracnoidea (SAH).

1.3.1- Fattori di rischio

Diversi fattori possono contribuire all'indebolimento delle pareti arteriose ed aumentare così il rischio di aneurisma cerebrale.

Tra di essi ricordiamo, oltre all'età, all'abuso di alcool ed al fumo:

- Pressione alta (ipertensione),
- Indurimento delle arterie (aterosclerosi),
- Precedenti famigliari di aneurisma, soprattutto nei parenti di primo grado,
- Abuso di droghe, in particolare di cocaina,
- Lesioni alla testa,
- Determinate infezioni del sangue,
- Diminuzione dei livelli di estrogeno dopo la menopausa.

Anche alcune malattie congenite sono in grado di aumentare il rischio di aneurisma.

Tra di esse ricordiamo:

- Disturbi ereditari del tessuto connettivo ad esempio la sindrome di Ehlers-Danlos, che indebolisce i vasi sanguigni.
- Rene policistico: si tratta di un disturbo ereditario che provoca la formazione di cisti nei reni e di solito fa aumentare la pressione sanguigna.
- Coartazione aortica: l'aorta, l'arteria che trasporta il sangue ricco di ossigeno dal cuore al resto dell'organismo, si restringe in modo anomalo.
- Malformazione artero-venosa cerebrale (AVM cerebrale): un collegamento anomalo tra le arterie e le vene cerebrali interrompe la normale circolazione.

1.4- EMORRAGIA CEREBRALE

Viene anche detta emorragia subaracnoidea (SAH), è conseguenza diretta dell'aneurisma.

Si tratta dello spandimento ematico nello spazio che circonda il cervello, spazio subaracnoideo.

Il tasso annuale di incidenza dell'emorragia subaracnoidea è stimato in circa 5-10 casi su 100.000 abitanti per anno.

I pazienti che riescono a raggiungere l'ambiente ospedaliero protetto e ai quali vengono

somministrate cure tempestive hanno una maggiore probabilità di sopravvivere, ma ancora oggi nonostante i miglioramenti delle tecniche diagnostiche e terapeutiche, il tasso di mortalità per la SAH è rimasta relativamente invariata a circa il 50%.

Meno del 60% dei sopravvissuti torna ad una vita indipendente; una larga parte di essi va ineluttabilmente incontro al decesso.

Una diagnosi tempestiva e la corretta impostazione terapeutica medica e chirurgica rivestono importanza cruciale sulla sopravvivenza di questi pazienti e sulla prognosi funzionale.

Per la valutazione dell'emorragia si usa una tecnica di imaging sequenziale per valutare il grado iniziale del paziente e seguire i pazienti attraverso il periodo critico di circa 2 settimane, quando si possono verificare diverse complicazioni, ad esempio, nuova emorragia, idrocefalo, vasospasmo, edema cerebrale, e complicanze del trattamento.

La maggioranza delle sequele catastrofiche che possono avvenire dopo lo spandimento del sangue nello spazio subaracnoideo, si realizzano nelle prime ore o giorni dopo l'evento iniziale.

Per converso, il ritardo diagnostico può portare a conseguenze devastanti e talora irreversibili.

Nonostante la disponibilità della moderna diagnostica neuroradiologica e dei collaudati algoritmi di trattamento, molti pazienti raggiungono spesso i centri di riferimento ore dopo l'evento iniziale.

Per tale motivo è importante, al minimo sospetto, fugare qualsiasi dubbio su un quadro clinico che, come pochi in ambito medico, richiede un approccio diagnostico-terapeutico immediato e possibilmente definitivo soprattutto nelle fasi iniziali. Stabilita tempestivamente la diagnosi e stabilizzato il paziente, devono essere considerate subito tutte le opzioni terapeutiche per azzerare l'imminente rischio di un risanguinamento.

La SAH può essere di origine traumatica o spontanea, avvenire cioè senza avere riportato un trauma cranico. Le cause più frequenti di SAH spontanea sono:

- Aneurisma rotto 85%
- Malformazione Vascolare Cerebrale 4-5%
- ESA sine materia, PMH (peri-mesencephalic hemorrhage) 10%.

1.5- ESAMI E DIAGNOSI

Abbiamo visto la moltitudine di danni che può provocare questo meccanismo che potremmo definire come una "bomba ad orologeria".

Perciò nel corso degli anni è stato necessario lo sviluppo di nuovi macchinari e tecniche di ricerca

con lo scopo di diagnosticare nel migliore dei modi e anche prevenire gli effetti causati dalla rottura dell'aneurisma.

Nella maggior parte dei casi gli aneurismi cerebrali vengono scoperti solo quando già si sono rotti e quindi vanno trattati come emergenze, tuttavia l'aneurisma può essere anche scoperto per caso quando ci si sottopone ad esami di diagnostica per immagini alla testa per altri motivi.

Se all'improvviso il paziente inizia ad avere un forte mal di testa o altri sintomi collegabili alla rottura di un aneurisma, dovrà sottoporsi a una serie di esami per capire se ha avuto un'emorragia nello spazio tra il cervello e i tessuti circostanti (emorragia subaracnoidea) o un altro tipo di problema.

Se c'è stata emorragia il personale sanitario capirà se la causa è da imputare alla rottura di un aneurisma.

Gli stessi esami andranno svolti anche se si soffre dei sintomi di un aneurisma silente, ad esempio di male dietro all'occhio, di anomalie nella visione e di paralisi in un lato del volto.

Tra gli esami diagnostici ricordiamo:

- **Tomografia computerizzata (TAC).** Di solito è il primo esame radiografico usato per capire se si è verificata o meno un'emorragia cerebrale. L'esame produce immagini a due dimensioni di sezioni del cervello. Durante l'esame, può essere iniettato un mezzo di contrasto che facilita l'osservazione della circolazione nel cervello e può indicare la posizione dell'aneurisma. Questa variante dell'esame è detta TAC angiografia.
- **Puntura lombare.** Intervento di estrazione del liquido cefalorachidiano dalla colonna vertebrale con una siringa. Se si ha avuto un'emorragia subaracnoidea, con ogni probabilità ci saranno dei globuli rossi nel liquido che circonda il cervello e il midollo spinale (liquido cefalorachidiano).
- **Angiogramma o arteriogramma cerebrale.** Durante quest'intervento, il medico inserisce un tubicino flessibile (catetere) in una delle arterie principali (di solito nella zona inguinale) e lo guida verso il cuore e poi nelle arterie cerebrali. Uno speciale mezzo di contrasto iniettato nel catetere attraversa le arterie e raggiunge il cervello. La serie di radiografie che vengono scattate, poi, può scoprire dettagli relativi alla condizione delle arterie e alla posizione dell'aneurisma che si è rotto. Questo esame è più invasivo rispetto ai precedenti e di solito è eseguito quando gli altri non sono sufficienti.
- **Risonanza magnetica (MRI).** La risonanza magnetica usa un campo magnetico e le onde radio per creare immagini dettagliate del cervello, in due o in tre dimensioni. La risonanza magnetica con mezzo di contrasto (angiografia con mezzo di contrasto) migliora la qualità delle

immagini dei vasi sanguigni e del sito in cui l'aneurisma si è rotto. Con questa tecnica diagnostica, le immagini possono risultare migliori rispetto a quelle della TAC.

1.5.1-Esami di screening

In generale gli esami di diagnostica per immagini non sono consigliati quando si tratta di prevenire e tenere sotto controllo gli aneurismi silenti, ma sono necessari degli esami di screening se in passato si è verificata la rottura di un aneurisma in un genitore o fratello e/o se si soffre di un disturbo congenito che fa aumentare il rischio di aneurisma cerebrale.

Lo screening dell'aneurisma può essere definito come screening iniziale (ad es. di un gruppo di pazienti considerati ad alto rischio) o di follow-up di screening in soggetti selezionati.

Lo scopo ultimo dello screening non è soltanto quello di individuare o curare le lesioni, ma piuttosto quello di aumentare il numero di anni con una buona qualità della vita per il paziente. Pertanto, i rischi ed i benefici dello screening devono essere attentamente valutati perché in alcuni pazienti i rischi di screening e terapia preventiva superano i rischi di esecuzione senza l'imaging. Inoltre, nonostante gli sforzi medici, nessuna forma di screening riuscirà del tutto a prevenire tutti gli episodi di emorragia subaracnoidea.

1.5.2- Intervento chirurgico

In caso di rottura dell'aneurisma, le possibilità terapeutiche più diffuse sono due:

1. Il *clippaggio* è l'intervento di chiusura dell'aneurisma.

Il chirurgo pratica un'apertura nel cranio per raggiungere l'aneurisma e individua il vaso sanguigno che lo alimenta. Con un piccolo punto di sutura metallico strozza il colletto (la base) dell'aneurisma, impedendo al sangue di alimentarlo ulteriormente.

2. L'*embolizzazione cardiovascolare* è un intervento meno invasivo del precedente.

Il chirurgo inserisce un minuscolo tubicino di plastica (catetere) in un'arteria, di solito nella zona inguinale, e poi lo guida verso l'aneurisma. Poi usa un filo guida per inserire un filo morbido di platino nel catetere e quindi nell'aneurisma. Il filo si avvolge all'interno dell'aneurisma riempiendolo, ostruisce la circolazione sanguigna e fa coagulare il sangue. Il coagulo risultante sigilla l'aneurisma separandolo dall'arteria.

Entrambi i tipi di intervento presentano dei rischi, in particolare quello di emorragia cerebrale o di diminuzione del flusso sanguigno diretto al cervello.

Il secondo è meno invasivo e, almeno inizialmente, può essere più sicuro però, esattamente come il precedente, presenta il rischio di ulteriori emorragie e quindi di dover ricorrere a ulteriori interventi.

I danni al cervello derivanti da un'emorragia subaracnoidea o dall'intervento chirurgico stesso, di solito rendono necessario ricorrere alla fisioterapia, alla terapia della parola e alla terapia occupazionale per imparare di nuovo le abilità che sono andate perse.

1.5.3- Altre terapie

Vi sono infine alcune terapie per la rottura degli aneurismi cerebrali che mirano ad alleviare i sintomi e gestire le complicazioni.

- Gli analgesici, ad esempio il paracetamolo, possono essere usati per curare il mal di testa.
- I calcioantagonisti impediscono al calcio di entrare nelle cellule delle pareti dei vasi sanguigni, potendo così diminuire il vasospasmo che può presentarsi come complicazione della rottura di un aneurisma.
- Gli antiepilettici possono essere usati per curare le convulsioni dovute alla rottura di un aneurisma.

Tra gli interventi per prevenire gli ictus causati da un flusso sanguigno insufficiente ricordiamo:

- Le iniezioni di farmaci vasopressori, che aumentano la pressione sanguigna in modo da vincere la resistenza dei vasi sanguigni che si sono ristretti.
- L'angioplastica, durante la quale il chirurgo usa un catetere per gonfiare una specie di palloncino che riporta alle dimensioni normali il vaso sanguigno cerebrale che si è ristretto. Il catetere può anche essere usato per somministrare direttamente nel cervello un vasodilatatore, cioè un farmaco che fa dilatare i vasi sanguigni.

I cateteri ventricolari e gli interventi di derivazione diminuiscono la pressione sul cervello connessa alla rottura di un aneurisma e causata dall'eccesso di liquido cerebrospinale (idrocefalo). Un catetere può essere collocato nei ventricoli del cervello per drenare all'esterno il liquido in eccesso. In alcuni casi, può essere necessario introdurre un sistema di derivazione (costituito dal derivatore, un tubicino flessibile di silicone, e da una valvola) che crea un canale di drenaggio dal cervello alla cavità addominale.

CAPITOLO 2: LA DIAGNOSTICA

2.1- DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

La diagnostica per immagini, o imaging, termine moderno utilizzato per indicare tutte le modalità di formazione delle immagini biomediche utilizzate a scopo diagnostico e, in alcuni casi, terapeutico, comprende la radiologia, sia convenzionale sia digitale, la tomografia computerizzata, l'ecografia, la risonanza magnetica, le procedure di tipo terapeutico-radiologico guidate dalle stesse modalità che vanno sotto il nome di radiologia interventistica, nonché, pur nella sua peculiarità, la medicina nucleare.

Le tecniche di medicina nucleare sono state le uniche in grado di fornire immagini rappresentative della funzione cerebrale, fino allo sviluppo della fMRI, tecnica di neuroimaging funzionale che utilizza la tecnologia della risonanza magnetica che misura l'attività cerebrale rilevando i cambiamenti associati nel flusso sanguigno. [2]

2.1.1.- Neuroimaging

Il Neuroimaging funzionale (Functional Neuroimaging) è l'utilizzo di tecnologie per le immagini in grado di misurare il metabolismo cerebrale, al fine di analizzare e studiare la relazione tra l'attività di determinate aree cerebrali e specifiche funzioni cerebrali.

Le tecniche di diagnostica per immagini del sistema nervoso comprendono:

1-l'imaging morfologico come: tomografia computerizzata (TC o TAC) e risonanza magnetica (RM) che permettono di valutare la struttura cerebrale e

2-studi funzionali come la PET (Positron Emission Tomography), la SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) e la fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) che visualizzano l'attività cerebrale.

Negli ultimi decenni si è assistito a un enorme sviluppo delle tecniche di neuroimaging: ciò ha consentito di intraprendere lo studio *in vivo* del cervello, sia per comprendere la relazione intercorrente tra specifiche aree cerebrali e le funzioni da esse svolte, sia per localizzare le aree coinvolte nelle patologie neurologiche, e infine per sviluppare nuove strategie terapeutiche per trattare tale categoria di malattie.

Nel corso degli ultimi due decenni le tecniche di neuroimaging sono andate incontro a una tumultuosa evoluzione, anche grazie al miglioramento degli strumenti informatici che consentono l'elaborazione grafica dei dati ottenuti.

2.2- TC: TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

Il primo metodo di diagnosi per confermare il sospetto di aneurisma cerebrale e' la TC; si tratta di un esame non invasivo.

In questo capitolo verrà analizzato nello specifico di cosa si tratta e come funziona.

2.2.1- L'invenzione

Nell'ultima settimana di agosto del 1971 a Londra, presso l'Atkinson Morley's Hospital di Wimbledon, veniva installata la prima apparecchiatura per radiodiagnostica cranio-encefalica mediante tomografia computerizzata e qualche tempo dopo veniva effettuata la prima indagine diagnostica su una donna di 41 anni ricoverata per sospetto espanso cerebrale e nella quale le immagini ottenute, con tempo di acquisizione di ogni singolo strato di 4 minuti e 30", dimostravano chiaramente una neoformazione di aspetto cistico.

Il tomografo era stato progettato dall'ingegnere elettromeccanico inglese Godfrey Newbold Hounsfield, ricercatore dei Central Research Laboratories EMI (Electrical Musical Instruments) di Hayes, nel Middlesex.

La realizzazione dell'apparecchiatura rappresentava il risultato di anni di ricerche di Hounsfield, che aveva intuito la possibilità di ottenere la ricostruzione della struttura interna di un corpo attraverso le misure dell'attenuazione da esso prodotto su un fascio di radiazioni elettromagnetiche. La comunità scientifica internazionale, riconoscendo agli studi ed alle realizzazioni di Hounsfield, il valore di più significativo progresso compiuto in campo radiologico fino dalla scoperta dei raggi X, avrebbe in seguito gratificato il ricercatore della EMI di prestigiose attestazioni, culminate nel 1979 con il conferimento del premio Nobel per la fisiologia e la medicina.

Subito dopo l'invenzione di Hounsfield, la tecnologia TC si e' evoluta molto rapidamente, dando luogo, in appena 4 anni, a ben quattro generazioni di tomografi con un radicale miglioramento delle prestazioni e con riduzione dei tempi di scansione fino a circa 1 secondo.

In pochi anni la diffusione ed il perfezionamento delle apparecchiature TC avrebbero rivoluzionato l'approccio diagnostico alle patologie di quasi tutti gli apparati. [3]

2.2.2-Principio di funzionamento

La tomografia computerizzata, in radiologia, indicata con l'acronimo TC o CT (dall'inglese Computed Tomography), anche nota come tomografia assiale computerizzata o TAC (in inglese CAT da Computed Axial Tomography); è una metodica diagnostica per immagini, che sfrutta

radiazioni ionizzanti, raggi X, consente di riprodurre sezioni o strati (tomografia) corporei del paziente ed effettuare elaborazioni tridimensionali.

I raggi X, dopo aver attraversato il corpo umano, variamente attenuati in rapporto alla densità delle strutture attraversate, vanno ad incidere su dei sensori, chiamati detettori, che misurano l'attenuazione subita dai raggi X, dopo aver attraversato il corpo.

I detettori eseguono un gran numero di misurazioni della dose assorbita in tutti i punti della sezione esaminata.

Queste misurazioni sono inviate al computer che, attraverso complessi calcoli matematici, le immagazzina e le rielabora per ricavarne l'immagine TC.

La legge dell'assorbimento dei raggi X spiega come, dato un fascio di raggi X di una certa intensità **I** iniziale, esso venga attenuato in intensità **I(x)** in misura esponenzialmente decrescente al coefficiente di attenuazione di massa **u** e al cammino percorso nel mezzo **t**.

Il coefficiente di attenuazione di massa dipende dalla densità **p** del materiale attraversato e dall'energia **E** del fascio di raggi X.

$$I(x)=I_0e^{-\mu x}$$

Quindi il fascio di raggi X attraversando un oggetto verrà attenuato tanto più quanto attraverserà materiali ad alto numero atomico, tanto più sarà bassa l'energia e maggiore sarà lo spessore attraversato; viceversa, se attraversa un materiale a bassa densità, percorre uno spessore piccolo e l'energia è più alta, allora l'attenuazione sarà minore.

Questo è il motivo per cui nelle radiografie analogiche gli oggetti a densità maggiore appaiono chiari (massima attenuazione) e gli oggetti a densità minore appaiono più scuri (minima attenuazione).[4]

Il principio su cui si basa la ricostruzione tomografica è che acquisendo tante proiezioni radiografiche dello stesso oggetto ad angolazioni diverse è possibile ricostruire l'oggetto nella sua terza dimensione.

Infatti acquisendo una radiografia, in pratica, si ottiene una misura integrale dell'attenuazione del fascio di raggi X lungo una certa direzione.

Riprendendo altre proiezioni a diversi angoli si ottengono altre misure che possono essere utilizzate per risolvere il problema inverso della ricostruzione dell'oggetto che le ha generate.

Per ottenere la terza dimensione si utilizzano complessi algoritmi matematici tra i quali i metodi di retroproiezione filtrata (algoritmo Filtered Back Projection, FBP)¹ se il fascio di raggi X è parallelo

¹ - L'algoritmo di ricostruzione tomografica delle immagini più comunemente utilizzato è la Retroproiezione Filtrata (Filtered Backprojection Method, FBP). Esso consente la ricostruzione d'immagini di buona qualità e di rilevante utilità diagnostica in tempi accettabili per l'impiego clinico.

o a ventaglio, il metodo di Feldkamp se il fascio è conico oppure metodi iterativi.

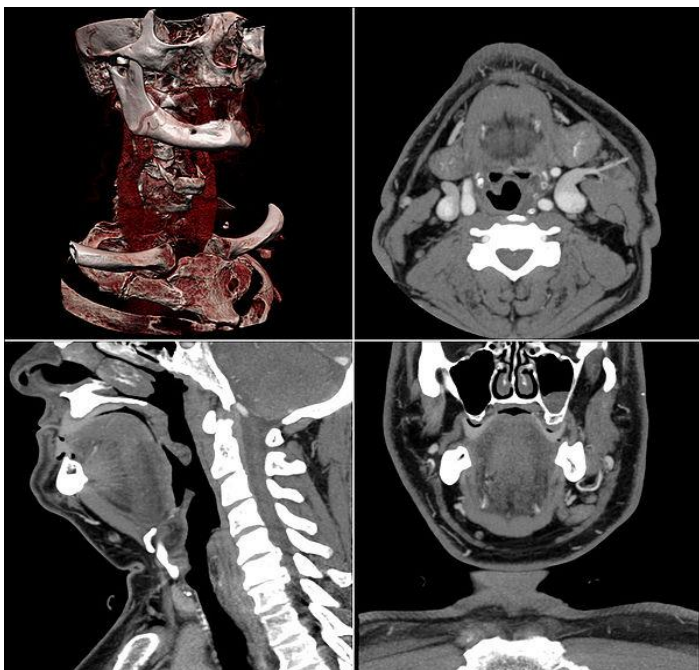
Ovviamente per poter applicare questi algoritmi è necessario riprendere le proiezioni radiografiche in immagini digitali cioè una matrice di numeri organizzata il cui più piccolo elemento è chiamato pixel e il valore al suo interno è un numero in scala di grigi a cui corrisponde una misura dell'attenuazione del fascio in quel punto.

Dopo aver applicato gli algoritmi di ricostruzione si ottiene un'immagine digitale che rappresenta la distribuzione della densità dell'oggetto in una sua sezione interna (slice) e il cui più piccolo elemento viene chiamato voxel in quanto si tratta di un elemento di volume.

Quanto più piccolo è il volume rappresentato da un voxel, tanto maggiore è la risoluzione spaziale. Le dimensioni di un'immagine tomografica in uno scanner medicale standard sono normalmente di 512×512 voxel e profondità di 16 bit/pixel, anche se la tecnologia attuale permette di ottenere risultati anche migliori sia in termini di numero di voxel che di risoluzione spaziale.

La metodica TC consente risultati migliori della radiologia tradizionale per quanto riguarda la differenziazione dei tessuti molli. Infatti la TC produce un volume di dati che possono essere manipolati, attraverso un sistema noto come "*windowing*", per visualizzare le varie strutture anatomiche interne di un corpo in base alla loro capacità di attenuare il fascio di raggi X.

Lo studio TC, a seconda dei distretti corporei e degli organi da valutare, può essere implementato con l'infusione di mezzo di contrasto endovenoso organo-iodato, come spiegherò in seguito.



Esempi di immagini solitamente fornite da una TC: in alto a sinistra la ricostruzione volumetrica, a destra il piano assiale, in basso i piani sagittale e frontale.

Gli apparecchi TC hanno subito incessanti processi di evoluzione dalla loro iniziale commercializzazione negli anni '70 del secolo scorso. In quegli anni è stata la prima tecnica a essere utilizzata nello studio del cervello, ed è attualmente impiegata principalmente nelle emergenze cliniche che riguardano il cranio e l'encefalo.

Tuttavia, la configurazione generale è rimasta invariata. Infatti, tutti gli apparecchi TC sono costituiti da tre parti principali:

1. il gantry;
2. il lettino portapaziente;
3. la consolle con il computer.



Lettino e gantry di una TC.

Nel gantry sono contenuti:

- tubo radiogeno, con elevate capacità caloriche;
- collimatori, in grado di limitare il fascio a sottili fette;
- detettori, di tipo solido o, più comunemente, gassoso;
- alimentatore;
- sistema di raffreddamento.

Come abbiamo detto, gli apparecchi TC convenzionali hanno subito un'evoluzione tecnologica tale che si parla di prima, seconda, terza e quarta generazione.

Il tomografo di I generazione si basava sull'emissione di un fascio lineare di raggi X emesso da un tubo radiogeno in movimento di traslazione e di rotazione e rilevato da un rivelatore solidale nel movimento.

Il tempo di esecuzione dello studio era dell'ordine dei minuti.

Nel tomografo di II generazione il fascio di raggi X ha una geometria a ventaglio di 20-30°

connesso con un gruppo di 20-30 rilevatori: il tempo di esecuzione era ridotto a decine di secondi. I tomografi di III generazione impiegano un fascio di raggi X a ventaglio di 30-50° che possono comprendere tutta la sezione corporea in esame, attraverso centinaia di rilevatori contrapposti, che compiono una rotazione completa attorno al paziente in 1-4 secondi.

Nei primi modelli, ad una rotazione ne seguiva un'altra nel senso inverso, in modo che i cavi di alimentazione ritornassero nella posizione di partenza, senza attorcigliarsi. Tale metodica obbligava all'acquisizione di un solo strato per volta.

I tomografi di IV generazione presentavano sensori fissi disposti circolarmente su tutto l'anello del gantry e sono stati abbandonati.

I tomografi moderni derivano da quelli di terza generazione ma hanno una caratteristica fondamentale, quella di acquisire a spirale: nei tomografi a rotazione continua unidirezionale infatti il tubo radiogeno e i rilevatori sono montati su un anello rotante che si alimenta a "contatti striscianti" (slip ring), senza più il problema dei cavi che si attorcigliano, ovvero l'acquisizione delle immagini in modo continuo: mentre il tavolo che porta il paziente si muove su un piano di scorrimento, i piani di scansione descrivono un'elica attorno al paziente, ottenendo una scansione "a spirale".

I tomografi spiroidei più comuni compiono una rotazione in più o meno un secondo e consentono un'acquisizione completa di un volume corporeo in 30-45 secondi: questa avviene in un'unica apnea, riducendo gli artefatti di movimento del paziente.

I moderni tomografi multistrato possono impiegare anche solo pochi secondi, ottenendo decine di scansioni per ogni singola rotazione.

Tomografi superveloci possono consentire lo studio del cuore. Recentemente si assiste alla comparsa di TC con doppio tubo radiogeno, dette "dual source". Queste TC dispongono per l'appunto di due tubi radiogeni che funzionano a differenti energie; in questo modo, a causa della differente attenuazione dei tessuti sulle radiazioni a energia differente, si riesce ad avere una risoluzione di contrasto migliore. [5]

Le potenzialità della TC sono date dalle buone possibilità che essa offre:

- poter esaminare un oggetto nelle condizioni naturali;
- poter visualizzare ogni area dell'oggetto in modo non distruttivo con sufficiente ingrandimento;
- poter estrarre da ogni sezione o dall'intero volume dell'oggetto le caratteristiche numeriche della struttura interna (morfologia e composizione).

Due sono le geometrie per effettuare un'indagine di tomografia e diversificare gli algoritmi di ricostruzione, a seconda della forma (larghezza dell'apertura) del fascio incidente di raggi X:

- geometria *fan-beam*
- geometria *cone-beam*

Nella geometria *fan-beam* il fascio di raggi X è collimato in modo da ottenere un "fascio a ventaglio". Durante l'indagine tomografica, per ogni angolo di rotazione, vengono acquisite le proiezioni del campione "slice per slice". I rivelatori impiegati sono di tipo lineare.

Nella geometria *cone-beam* il fascio di raggi X presenta la forma di un cono. In questo caso, per ogni angolo di rotazione, si acquisisce la radiografia dell'intero oggetto in esame grazie all'uso di grandi rivelatori bidimensionali. [6]

2.2.3- TC multistrato (TMCS)

Essa è una tecnica di analisi diagnostica molto importante, grazie alla quale è possibile eseguire analisi più precise e accurate rispetto ad altre metodologie d'indagine.

Per questo motivo, la TC multistrato (TMCS) si rivela particolarmente utile nell'ambito della diagnostica oncologica, ma risulta molto efficace anche per l'individuazione di differenti patologie, come per esempio quelle che coinvolgono gli organi addominali, il sistema nervoso e l'apparato muscolo-scheletrico.

Si tratta di un'ulteriore evoluzione della TC spirale è rappresentata dalla TC multistrato, in cui il numero dei detettori, che analizzano l'assorbimento delle radiazioni, è disposto su differenti strati e pertanto risulta enormemente aumentato il numero di misurazioni che possono essere effettuate nell'unità di tempo.

I vantaggi della TCMS in maniera sintetica possono essere così elencati:

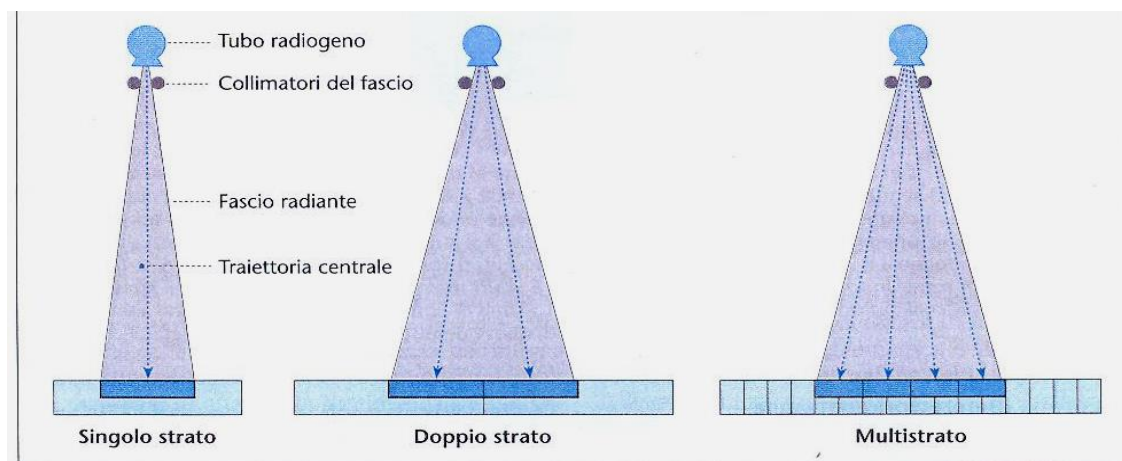
- Migliore qualità delle immagini, poiché viene ridotto lo spessore dello strato esaminato, durante ogni singola rotazione del tubo.
- Riduzione del tempo d'esame. Attualmente il tempo necessario per valutare interamente un distretto corporeo ad esempio il torace, l'addome o altri è di circa 15".
- Acquisizione dell'intero volume corporeo. Le più recenti apparecchiature consentono in un'unica sequenza lo studio di un volume corporeo della lunghezza di 180 cm. Quindi con un'unica sequenza esiste la possibilità di studiare interamente un paziente dalla testa sino ai piedi.
- Possibilità di ricostruzioni Multiplanari (MPR) e tridimensionali (3D).

L'enorme mole di dati, che vengono acquisiti dai sistemi di detettori multistrato, durante una scansione, possono essere trasferiti su apposite consolle, che consentono differenti programmi di

ricostruzione. Pertanto, attualmente il paziente viene valutato non soltanto sul piano assiale, come avveniva con le prime apparecchiature, ma secondo differenti piani dello spazio. Altri programmi di ricostruzione consentono valutazioni 3D secondo differenti piani con possibilità anche di esami di endoscopia virtuale.

- Ottimizzazione dell'impiego del mezzo di contrasto. Per incrementare la differenza di densità tra i tessuti normali ed i tessuti patologici, in corso di esami TC è molto utile somministrare per via endovenosa un mezzo di contrasto.

Con le apparecchiature multistrato, la quantità di mezzo di contrasto da somministrare può essere ridotta ed inoltre ripetendo le scansioni sul distretto in esame possiamo ricavare dati sul flusso ematico all'interno dei tessuti patologici, valutazione molto importante per stabilire la natura della patologia.



La TCMS ha notevolmente incrementato le potenzialità diagnostiche dell'indagine nello studio di qualsiasi organo ed apparato, ma senz'altro alcune applicazioni hanno maggiormente beneficiato della diffusione di questa nuova tecnologia.

Quasi sempre gli esami TC, in particolare se effettuati a scopo diagnostico, richiedono l'impiego di mezzo di contrasto, ovvero un farmaco a base di Iodio iniettato per via endovenosa; in molti casi, infatti, l'accuratezza dei risultati della metodica migliora iniettando in circolo questo liquido radio-opaco, che permette di evidenziare l'organo/le strutture in esame, ottenendo immagini più nitide attraverso un maggior contrasto tra tessuti di diversa natura (muscoli, ossa, liquidi e le singole componenti di ciascun organo) e permettendo di caratterizzare eventuali anomalie riscontrate nel corso dell'indagine.

L'uso del mezzo di contrasto per via endovenosa è, ad esempio, di routine nella maggior parte dei protocolli di studio dell'addome o del torace, mentre il suo impiego non è invece strettamente

necessario negli esami TC mirati ai distretti ossei e articolari.

In passato venivano valutati singolarmente i diversi distretti, utilizzando differenti metodiche a seconda del tipo di trauma e del distretto corporeo interessato dall'evento lesivo, con perdita di tempo prezioso per impostare tempestivamente la terapia.

Attualmente con la TCMS un paziente può essere studiato in toto con un unico esame e qualsiasi alterazione può essere riconosciuta con una precisione e rapidità, che sino a qualche anno addietro sarebbe sembrata utopistica. [7]

2.2.4- Angio-TC

L'Angio-TC è un esame fondamentale nella patologia aneurismatica che si basa sui metodi di studio dei vasi intracranici che utilizza l'iniezione di un mezzo di contrasto.

In quest'ultimo campo la metodica specifica prende il nome di Angio-TC, tecnica minimamente invasiva che permette l'acquisizione di un notevole quantitativo di immagini assiali in un tempo ridotto; le stesse, opportunamente rielaborate, permettono di valutare l'oggettivo transito di mezzo di contrasto endovasale a livello cerebrale.

L'evoluzione nel campo dei componenti meccanici, delle tecnologie, dei software e dei metodi ha inciso significativamente sull'affidabilità della metodica stessa: l'Angio-TC è attività diagnostica certamente dipendente dalla qualità del sistema tecnologico disponibile ma, da un punto di vista professionale, correlato all'esperienza "angiografica" specifica dell'operatore.

Lo studio complementare pretrattamento con Angiografia Digitale spesso è necessario solo quando il quadro Angio-TC relativo all'aneurisma rotto non appare soddisfacente ed adeguato ovvero in funzione della impostazione terapeutica elettiva scelta a priori nella singola sede.

La tecnica multislice, invece, permette nella maggior parte dei casi una buona visualizzazione tridimensionale dell'anatomia vascolare; permette di valutare i vasi perforanti della grandezza di 1-3 mm e delinea bene i vasi che circondano la malformazione nel suo complesso; evidenzia i rapporti tra la sacca e la base del cranio; dà informazioni sulla presenza di eventuali calcificazioni di parete, della presenza di trombi o di lesioni della parete stessa, anche per via virtuale endovascolare.

La metodica ha ottima sensibilità, specificità ed accuratezza diagnostica con una media del 98% e, alla valutazione comparativa con Angio RM e Angiografia Digitale, i dati della metodica appaiono, sui grandi numeri, molto vicini al "gold standard".

L'Angio-TC multislice può evidenziare angiograficamente il vasospasmo secondario all'emorragia cerebrale, con accuratezza del tutto simile all'AD e la possibilità attuale di eseguire studi funzionali permette di ottenere dati quali/quantitativi cerebrali importanti per la valutazione dei fenomeni

collaterali e conseguenti all'ESA (TC Perfusionale).

L'Angio TC, per l'ottimale risoluzione di contrasto intrinseca alla metodica, ha dimostrato di essere migliore dell'AD nell'evidenziare il trombo murale e le eventuali calcificazioni di parete.

L'Angio TC, nella pratica clinica dimostra pertanto di essere metodica in grado di incidere sul piano di trattamento e sul processo decisionale terapeutico nei casi correttamente identificati ed eseguiti nel rispetto della valutazione globale del paziente e nell'ambito della sede di intervento. [8]

CAPITOLO 3: METODI DI INTERVENTO

3.1-ANGIOGRAFIA

L'angiografia (dal greco *angeion* per vaso e *graphein* per scrivere, rappresentare) 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 tramite varie tecniche di imaging biomedico.

Viene eseguita in anestesia generale da un neuroradiologo in radiologia, esperto in questo campo. Con questa tecnica, particolari microcateteri raggiungono l'aneurisma, all'interno dei quali vengono introdotte delle sottilissime spirali di platino che provocano la chiusura dell'aneurisma e la sua esclusione dal circolo arterioso.

L'angiografia tradizionale sfrutta i raggi X per ottenere la rappresentazione a scopo diagnostico dei vasi sanguigni e linfatici.

Dal momento che, a differenza delle ossa o dei polmoni, il sangue ha una radioopacità simile a quella dei tessuti circostanti, è necessario utilizzare un apposito mezzo di contrasto idrosolubile, da iniettare in prossimità del circolo che s'intende esaminare.

A seconda della sede di iniezione, l'angiografia assume nomi particolari, come ventricolografia, aortografia, coronarografia ecc.

L'iniezione del mezzo di contrasto può essere eseguita per puntura diretta, oppure, quando il distretto esaminato non è direttamente accessibile (pensiamo alle coronarie del cuore), per cateterismo.

In quest'ultimo caso il catetere, un tubicino estremamente sottile e flessibile, viene fatto penetrare nel punto di accesso arterioso e spinto nei vasi fino a fargli raggiungere il distretto vascolare da esaminare.

In assenza del mezzo di contrasto l'immagine radiografica non fornirebbe alcuna informazione utile sullo stato di salute del distretto analizzato.

Unitamente all'elevata radiopacità, che consente di distinguere chiaramente il vaso nel quale viene iniettato, il mezzo di contrasto deve possedere un'adeguata idrosolubilità e tollerabilità.

3.1.1- Angiografia digitale sottrattiva (DSA)

Agli inizi del suo sviluppo, l'angiografia veniva effettuata su apposita lastra radiologica, con una cadenza di ripresa limitata che permetteva di valutare soltanto la morfologia dei vasi.

Con l'affinamento delle tecniche radiologiche, si sono sviluppate nuove metodiche di ripresa, come quelle digitalizzate che permettono di studiare la dinamica circolatoria ed apprezzare la funzionalità dei vasi in maniera meno invasiva.

Grazie alla capacità dell'apparecchiatura di evidenziare anche vasi scarsamente opacizzati, vi è oggi la possibilità di ridurre la quantità del mezzo di contrasto impiegato, che può essere iniettato anche per via endovenosa. Fotogrammi e filmati non sono più salvati su lastre o pellicole, ma su CD-rom od analoghi supporti di memoria.

La tecniche di angiografia digitale si basano sulla ricostruzione radiologica computerizzata del vaso, dopo aver sottratto ai fotogrammi, opportunamente amplificati, l'immagine ottenuta prima dell'introduzione del mezzo di contrasto.

In questo modo vengono eliminate le strutture statiche dell'immagine, come ossa ed altri organi (che appaiono con la stessa intensità prima e dopo l'introduzione dell'agente di contrasto), ottenendo una maggiore nitidezza dei vasi sanguigni.

Terminata la parte diagnostica è possibile intervenire con appositi trattamenti endovascolari, atti a risolvere la condizione patologica individuata.

Ne è un esempio l'applicazione di stent per ristabilire la pervietà di un vaso occluso, cosa che vedremo successivamente quando parleremo di angioplastica.

L'esame angiografico può essere condotto anche sfruttando le potenzialità della risonanza magnetica (Angio-RM) o della tomografia computerizzata (Angio-TC).

Nel primo caso si utilizzano radiazioni non ionizzanti e l'apposito mezzo di contrasto, non sempre necessario ed iniettato per via endovenosa, presenta un minor grado di tossicità rispetto a quello impiegato nell'angiografia tradizionale a raggi X.

I vantaggi dell'angiografia TC, come abbiamo già visto, stanno nella minor quota di radiazioni somministrate e nella minor invasività della procedura di iniezione del mezzo di contrasto, che avviene per via endovenosa anziché arteriosa.

Entrambe le tecniche producono immagini tridimensionali e fanno parte delle cosiddette metodiche di imaging non invasive, che caratterizzeranno il prossimo futuro della radiologia.

Non dobbiamo infatti dimenticare che l'angiografia, sia essa tradizionale o digitale, non è scevra da rischi, inclusi tassi di mortalità non trascurabili; per questo motivo le nuove tecniche di imaging ne hanno notevolmente ridimensionato l'impiego. [9]

3.1.2- I mezzi di contrasto

Si definiscono mezzi di contrasto radiologici quelle sostanze che, introdotte per vie e con modalità

opportune nell'organismo, modificano il numero atomico medio o la densità elettronica di determinate strutture corporee e quindi la loro capacità di assorbimento di fotoni X.

L'introduzione nella clinica di mezzi di contrasto ha consentito di estendere le possibilità di studio radiologico praticamente a tutti gli organi e apparati, ben al di là delle limitate situazioni di sufficiente contrasto naturale.

Fondamentalmente i mezzi di contrasto possono suddividersi in:

- *opachi* (i quali aumentano il numero atomico e di conseguenza inducono un maggior assorbimento fotonico);
- *trasparenti* (i quali diminuiscono la densità elettronica e di conseguenza inducono un minor assorbimento fotonico).

In talune metodiche radiologiche cosiddette "a doppio contrasto", la cui importanza è fondamentale nello studio dell'apparato digerente, vengono utilizzati simultaneamente i due tipi di mezzi di contrasto.

I mezzi di contrasto trasparenti sono per lo più gassosi (CO₂, N₂O, O₂); nello studio dell'intestino tenue viene utilizzata la metilcellulosa in soluzione acquosa.

Il mezzo di contrasto opaco più utilizzato per lo studio dell'apparato digerente è il solfato di bario (BaSO₄) che non viene assorbito dalle mucose digestive e pertanto, in condizioni normali, transita liberamente fino alla totale espulsione con le feci quando somministrato per os; viene evacuato con facilità quando introdotto per clisma.

I mezzi di contrasto iodati uroangiografici sono costituiti da un anello benzenico cui sono legati 3 atomi di iodio (mezzi di contrasto triiodati).

Lo iodio infatti è un atomo ad elevata capacità di assorbimento di fotoni X ed è inoltre in grado di formare legami particolarmente stabili con opportune molecole organiche.

Questi composti triiodati introdotti nel compartimento ematico, diffondono in maniera reversibile negli spazi interstiziali e vengono poi escreti per ultrafiltrazione glomerulare; sono praticamente privi di tossicità in senso farmacologico.

I mezzi di contrasto iodati per uso colangiografico sono invece costituiti da due anelli benzenici triiodati uniti da un ponte alifatico, sono pertanto esaiodati.

Alcuni oli iodati sono impiegati infine come mezzi di contrasto per l'opacizzazione degli spazi subaracnoidali distali (saccoradicografia), dell'albero bronchiale (broncografia), della linfa (linfografia).

Si tratta di esteri mono o biiodati di acidi grassi di origine vegetale in sospensione con concentrazione di iodio variabile dal 10 al 40% in olio di papavero, oliva, sesamo e arachidi.

Per quanto riguarda i mezzi di contrasto non iodati esistono controindicazioni al loro impiego diagnostico nei pazienti (paraproteinemia di Waldenstrom, mieloma multiplo, gravi stati di insufficienza epatica e renale, pregresse manifestazioni di ipersensibilità al mezzo di contrasto); al contrario non vi sono controindicazioni precise ed assolute alla loro manipolazione e preparazione da parte degli operatori sanitari.

Per quanto riguarda invece quelli iodati va ricordato che questi possono interagire con superfici metalliche contenenti rame e pertanto è da evitare l'uso di accessori in cui il prodotto venga a contatto diretto con tali superfici. [10]

3.2- ANGIOPLASTICA E STENT

L'angioplastica è una metodica utilizzata in ambito medico per dilatare un restringimento del lume (stenosi) di un vaso sanguigno, causato nella maggior parte dei casi dalla presenza di una placca ateromasica.

La dilatazione del vaso viene effettuata per mezzo di uno speciale catetere a palloncino che viene introdotto mediante la puntura percutanea di un'arteria, portato fino al vaso stenotico e successivamente gonfiato in corrispondenza del restringimento, in modo da ripristinare il normale diametro del vaso e permettere un incremento del flusso sanguigno.

Se l'arteria non è troppo piccola i chirurghi di solito posizionano stent (tubicino in rete metallica) al suo interno.

Durante l'intervento di angioplastica, lo stent sostiene la parete arteriosa e fa diminuire il rischio di ulteriori ostruzioni o blocchi; può inoltre sostenere un'arteria lacerata o danneggiata durante l'angioplastica.

Dopo l'angioplastica coronarica rimane una possibilità variabile dal 10 al 20 per cento che le arterie si restringano o si richiudano nel primo anno dopo l'intervento, se non si usasse lo stent il rischio sarebbe circa doppio.

Il posizionamento dello stent è eseguito per ripristinare la normale circolazione sanguigna nelle arterie ostruite o bloccate: lo stent serve a impedire che le arterie si ostruiscano o si blocchino di nuovo. Lo stent, inoltre, può essere posizionato in un'arteria fragile per migliorare la circolazione e per evitare che l'arteria si dilati (aneurisma) o si laceri.

Gli stent normalmente sono fatti di rete metallica, ma in alcuni casi possono essere fatti di tessuto, questi (anche detti stent a innesto) sono usati per le arterie più grandi.

Alcuni tipi di stent sono rivestiti di farmaci che vengono rilasciati nell'arteria in modo lento e continuo: sono detti stent a eluizione e i farmaci impediscono alle arterie di ostruirsi una seconda volta.

Nel caso proprio di aneurisma cerebrale le placche che si depositano nelle carotidi impediscono al sangue di arrivare normalmente al cervello e fanno aumentare il rischio di ictus.

Sui due lati del collo ci sono due arterie dette carotidi che trasportano il sangue dal cuore al cervello: le placche possono formarsi anche in queste arterie, provocando la cosiddetta malattia carotidea.

Per posizionare lo stent il chirurgo praticherà una piccola incisione in un'arteria dell'inguine, del braccio o del collo.

Farà passare attraverso l'apertura un catetere (tubicino flessibile), munito di una specie di palloncino sgonfio a un'estremità.

Intorno al palloncino sgonfio può essere collocato lo stent.

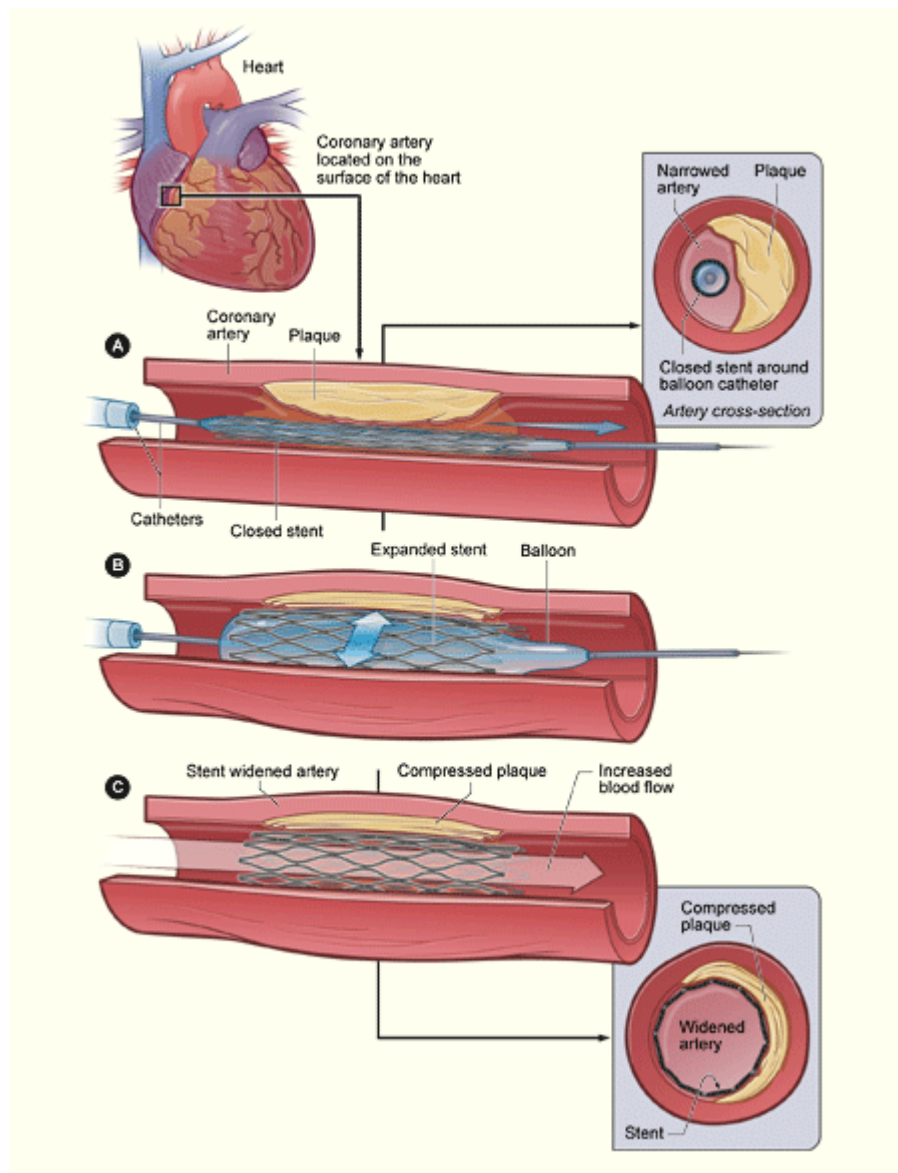
L'estremità del catetere viene guidata fino alla zona ostruita dell'arteria, verso l'aneurisma o verso la lesione aortica.

Il percorso del catetere viene seguito mediante una speciale ripresa radiografica, che aiuta il chirurgo a posizionarlo correttamente all'interno del vaso sanguigno.

Gli stent sono usati per tenere bene aperte le carotidi dopo l'intervento di angioplastica: l'efficacia di questa terapia sul lungo periodo, però, non è ancora nota con esattezza.

Sono in corso ricerche volte a comprendere meglio i rischi e i benefici del posizionamento degli stent nell'arteria carotide.

La figura illustra il posizionamento di uno stent all'interno di un'arteria in cui si è formata una placca.



Posizionamento di uno stent all'interno di un'arteria.

In Figura A vediamo il catetere con il palloncino gonfio e lo stent chiuso, inseriti nell'arteria ostruita.

Il riquadro A illustra l'arteria in sezione, con il catetere a palloncino e lo stent chiuso.

Nella Figura B, il palloncino è stato gonfiato, è andato a espandere lo stent e ha premuto la placca contro le pareti, per riportare l'arteria alla normalità.

La figura C illustra la circolazione sanguigna ritornata alla normalità grazie allo stent che ha riaperto l'arteria.

Nel riquadro C troviamo una sezione della placca premuta contro le pareti e dell'arteria allargata dallo stent.

Se l'arteria è gravemente ostruita o se è difficile da raggiungere con il catetere, posizionare lo stent

può essere più difficile.

In questo caso l'arteria viene in primo luogo dilatata gonfiando un palloncino; il palloncino viene poi rimosso e sostituito da un altro più grande, rivestito dallo stent ancora chiuso.

Da questo punto in poi il chirurgo può seguire il metodo standard, comprimendo la placca e posizionando lo stent.

Se l'angioplastica e il posizionamento dello stent sono effettuati sulle carotidi, deve essere usato un filtro speciale che impedisce ai trombi e ai frammenti della placca di entrare in circolo e raggiungere il cervello durante l'intervento. [11]

L'altra opzione terapeutica, per trattare gli aneurismi cerebrali, è molto più invasiva; è sempre basata sull'utilizzo dei dispositivi stent e consiste in ciò che segue.

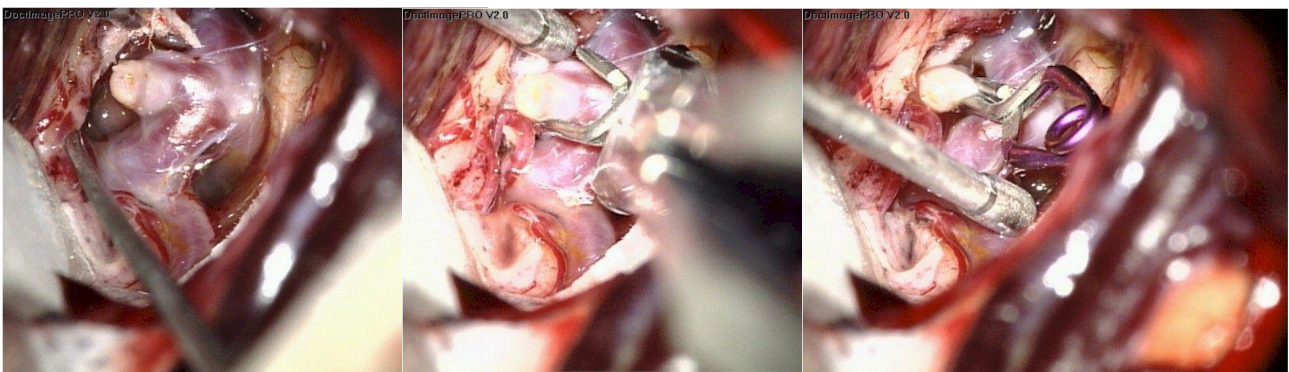
Si tratta di un vero e proprio intervento chirurgico. Questo viene eseguito in anestesia generale con chiusura ed esclusione dal vaso dell'aneurisma con una clip fatta di titanio: il chirurgo eseguirà dapprima un taglio sulla cute quindi rimuoverà una porzione di osso (craniotomia).

Avvalendosi del Microscopio Operatore, aprirà la dura madre e raggiungerà l'aneurisma che verrà escluso dal vaso di origine con una o più clips, impedendone così successive rotture e sanguinamenti. A questo punto richiuderà la dura, riposizionerà l'osso del cranio e la cute verrà suturata.

Questo tipo di intervento ha esito positivo nel 95-98% dei casi.

L'intervento chirurgico comporta una tricotomia limitata, generalmente anteriore appena dietro l'attaccatura dei capelli, destra o sinistra sopra la fronte oppure dietro l'orecchio per alcune forme di aneurisma posteriore ed, infine, una tricotomia totale in caso di aneurismi multipli.

Lo sportello osseo (opercolo) è di pochi cm di diametro e il raggiungimento dell'aneurisma avviene attraverso le fessure naturali del cervello ("solchi" e "scissure").



Varie fasi chirurgiche di chiusura della sacca aneurismatica.

Per chiudere l'aneurisma si usano una o più clips metalliche (s sofisticate mollette in titanio) che vengono poste a livello del "collo" dell'aneurisma, chiudendolo, ma lasciando libere le arterie normali della circolazione cerebrale. [12]



Aneurisma cerebrale



Esclusione dell'aneurisma con clips

3.2.1- Caratteristiche e tipologie di stent

Lo stent, fatto espandere all'interno del vaso, svolge da un lato una funzione di sostegno meccanico tesa a minimizzare il ritorno elastico dei tessuti nella fase seguente al trattamento angioplastico, e dall'altro favorisce la cicatrizzazione dell'arteria trattata, sigillando dissezioni e trattenendo frammenti fibrosi della placca occlusiva.

Gli stent possono essere classificati, oltre che in relazione al distretto circolatorio di impiego, anche in base al meccanismo di apertura, al materiale, alle caratteristiche geometriche ed alla tecnica di produzione.

In particolare è possibile distinguere stent elasto-plastici balloon-expandable (espandibili con palloncino) e stent elastici self-expandable (autoespandibili).

I primi, inseriti nel lume vasale in configurazione indeformata (configurazione chiusa) mediante un catetere e posizionati sul sito della lesione, vengono aperti, subendo deformazione plastica, attraverso il gonfiaggio di un palloncino solidale al catetere ed interno allo stent.

Nel caso di stent autoespandibili, invece, una guaina vincola il dispositivo nella sua configurazione deformata (configurazione chiusa) fino al posizionamento nel sito della lesione vasale.

Qui, attraverso un sistema di rilascio, la guaina viene retratta e lo stent si espande elasticamente fino ad entrare in contatto con i tessuti biologici che lo accolgono. Spesso (nel caso di stent auto-

espandibili, praticamente nella quasi totalità dei casi) è necessaria una procedura aggiuntiva di angioplastica (post-dilatazione) che, attraverso l'azione forzata di un palloncino, consente uno schiacciamento ottimale della placca lipidica ed una apertura completa del dispositivo.

Gli stent autoespandibili sono generalmente realizzati mediante una lega super elastica di Nickel-Titanio (Nitinol) a memoria di forma o in lega di acciaio-cobalto.

Mentre nei primi il ritorno alla configurazione indeformata è sostanzialmente connessa ad una trasformazione termoelastica martensitica, negli altri il comportamento elastico (spring-like) dipende, oltre che dagli aspetti costitutivi del materiale, anche dalla tecnica di tessitura e dal tipo di struttura tessuta.

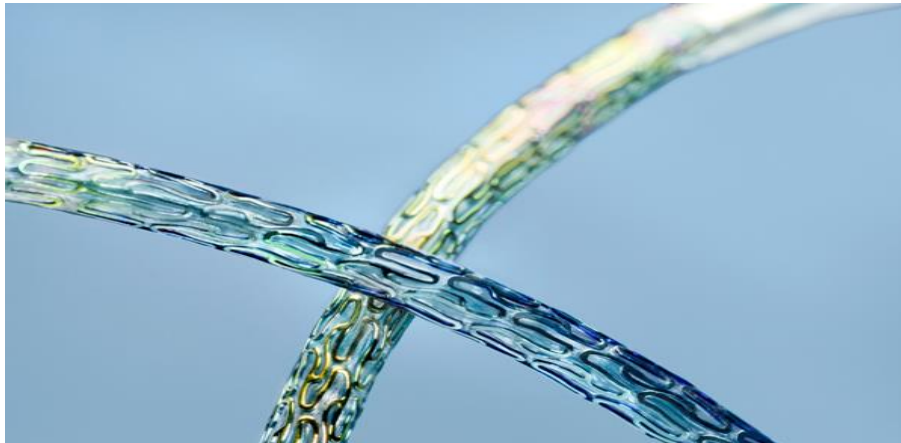
L'analisi comparativa di numerosi casi clinici e lo studio meccanico-biologico del sistema accoppiato stent/arteria dimostra la stretta dipendenza tra le modalità di impianto dello stent e la probabilità di restenosi del lume o di trombo-embolizzazione della placca.

Le caratteristiche del materiale costituente il dispositivo, i parametri di forma che ne caratterizzano la geometria, il comportamento meccanico e gli effetti di interazione biomeccanica vaso/stent rappresentano fattori che possono significativamente influenzare e catalizzare i processi detti e che pertanto rivestono un ruolo determinante nelle scelte progettuali e cliniche degli stent. [12]

In particolare, la struttura metallica dei dispositivi deve soddisfare precisi requisiti di biocompatibilità e di comportamento meccanico: elevata radio-opacità, per consentirne una chiara visualizzazione in fase di posizionamento; minimo accorciamento d'estremità (foreshortening) in apertura, per favorire un posizionamento preciso; elevata flessibilità longitudinale ed elevato rapporto tra i diametri post- e pre-apertura, così da rispettare l'anatomia vascolare nella fase di raggiungimento del sito di impianto anche nel caso di ramificazioni secondarie; elevata rigidità radiale e flessibilità longitudinale in configurazione aperta, per minimizzare il ritorno elastico dell'arteria e consentire la mobilità del vaso; parametri di forma e materiali tali da minimizzare la tendenza alla formazione di trombi e/o effetti di restenosi.

D'altro canto, il continuo sviluppo di nuove tipologie di stent, sia in termini di geometrie che di materiali, associato al costante tentativo di minimizzare gli effetti di interazione patologica e massimizzare i casi clinici trattabili per via endovascolare, lascia costantemente aperto il dibattito scientifico correlato all'analisi delle prestazioni biomeccaniche di tali dispositivi.

3.2.2- Esempio di stent di ultima generazione



Ho scelto di parlare di uno dei più recenti stent, così da capire in modo significativo gli importanti ruoli che rivestono questi dispositivi e le loro funzioni da non sottovalutare.

Si tratta del primo stent ibrido a rilascio di farmaco.

Lo stent a rilascio di farmaco ibrido Orsiro offre la combinazione ottimale di facilità di impianto abbinata a un rivestimento ibrido per il trattamento della stenosi delle arterie coronarie.

Questo concetto esclusivo introduce una nuova generazione di stent a rilascio di farmaco per migliorare i risultati clinici dei pazienti.

E' il primo stent ibrido del settore con componenti attivi e passivi.

Informazioni:

Il rivestimento passivo PROBIO incapsula lo stent e riduce l'interazione tra lo stent in metallo e il tessuto circostante

Il rivestimento attivo BIOLute consiste in un farmaco Limus e una matrice polimerica bioassorbibile che permette il rilascio controllato del farmaco

Il sistema di stent PRO-Kinetic Energy offre una abilità eccezionale per il trattamento di lesioni complesse.

Un parametro importante riguarda il *biorisassorbimento*: la degradazione graduale della matrice polimerica BIOLute in CO₂ e H₂O causa un carico minimo sui tessuti ed evita infiammazione.

Infatti, la matrice polimerica di BIOLute è costituita da acido poli-L-lattico (PLLA), un materiale altamente biocompatibile che viene assorbito gradualmente nel tempo, mantenendo la risposta infiammatoria al di sotto del livello critico durante l'intero processo.

BIOLute si basa sull'acido poli-L-lattico (PLLA) ad alto peso molecolare e bioassorbibile. Il

processo di assorbimento inizia con una riduzione della lunghezza delle catene polimeriche e termina con la produzione di CO₂ e acqua a seguito del ciclo di Krebs. L'acido poli-L-lattico viene da tempo utilizzato per applicazioni medicali.

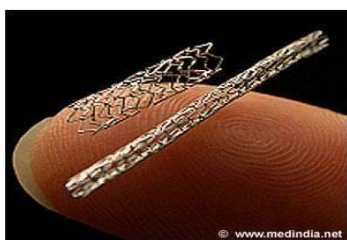
La superficie della matrice è biocompatibile e resistente.

Il polimero BIOlute è un rivestimento sottile e circonferenziale, che garantisce il basso profilo dello stent e non aderisce al materiale del palloncino sottostante.

La lega di cui è composto è fatta di cobalto-cromo: lega all'avanguardia, consente di superare i limiti imposti dal design, grazie a concetti innovativi che permettono di realizzare maglie più sottili e ottenere un profilo di attraversamento più basso senza compromettere le altre caratteristiche dello stent.

Le maglie ultrasottili sono di 60 µm.

Le maglie di soli 60 micron (0,0024")⁴ offrono una flessibilità eccezionale con il minimo danneggiamento della parete vasale, garantendo così migliori risultati clinici per i pazienti.



Per quanto riguarda il *rilascio controllato del farmaco*: subito dopo l'impianto, BIOlute inizia a rilasciare il farmaco.

La classe di farmaci più comprovata per un utilizzo con gli stent a rilascio di farmaco è la famiglia dei Limus.

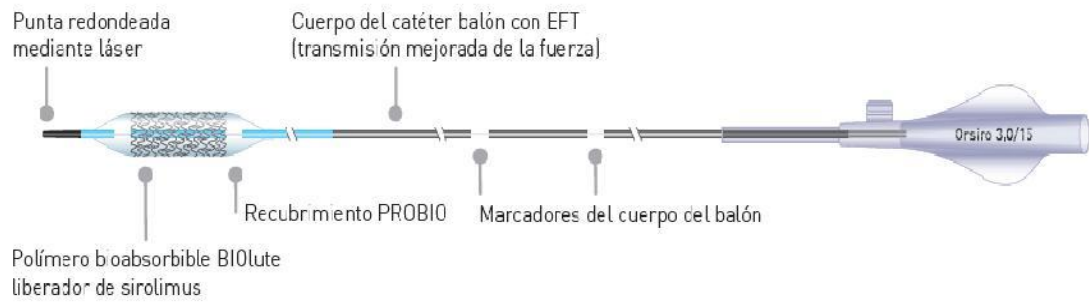
Biotronik (la casa produttrice) ha scelto di utilizzarla come componente terapeutico di BIOlute.

La cinetica di rilascio di Orsiro è stata progettata per massimizzare il diametro del lume. Studi in vivo hanno dimostrato che il farmaco viene rilasciato completamente in 100 giorni circa.

Una volta che lo stent viene introdotto nel corpo, l'acqua può interagire immediatamente con la superficie metallica.

Il rivestimento probio è un sigillante semiconduttore in carburo di silicio, in grado di ridurre l'interazione tra il tessuto o il sangue con la superficie metallica dello stent. [13]

Especificaciones



CONCLUSIONE

Durante la mia tesi mi sono occupata di una grave patologia, l'aneurisma cerebrale, che rappresenta una delle principali cause di ospedalizzazione provocando il 10/12% della mortalità globale annua nei paesi industrializzati.

In Italia, l'incidenza di aneurisma cerebrale è di 100.000 nuovi casi all'anno. In generale, nei paesi industrializzati, la prevalenza è stimata a circa 600 per 100.000 abitanti.

Tuttavia, la prevalenza di aneurismi cerebrali nelle popolazioni in generale, è molto più elevato, stimato intorno al 2,3%, il che suggerisce indirettamente che la maggior parte degli aneurismi non va mai incontro a rottura.

Negli ultimi vent'anni lo sviluppo della tecnologia ha visto significativi progressi che ci hanno permesso di agire sul problema in modo sempre migliore.

Nei primi capitoli ho descritto alcune apparecchiature biomediche che sono di fondamentale importanza nello studio degli aneurismi cerebrali.

Per cominciare è stato indispensabile introdurre la TAC, in quanto esso è il primo esame da effettuare per la diagnosi dell'aneurisma cerebrale. È un mezzo di indagine diagnostica basato su radiazioni ionizzanti (raggi X) grazie al quale si è in grado, con l'aiuto di un computer, di riprodurre in modo alquanto dettagliato le immagini del cervello.

A seguire, ho parlato del trattamento endovascolare, (angiografia e angioplastica), che consiste nell'esclusione della cavità aneurismatica dal flusso di sangue, il quale viene incanalato in una protesi posizionata all'interno del lume vasale eliminando il rischio di rottura o di embolizzazione di materiale trombotico proveniente dalla sacca aneurismatica.

I vantaggi della tecnica endovascolare consistono nella minor invasività rispetto alla tecnica chirurgica standard, la craniotomia.

A fronte di ciò, si deduce quanto l'ingegneria biomedica sia una disciplina in evoluzione.

Le condizioni di vita delle persone che subiscono questi tipi di intervento sono notevolmente migliorate ottenendo risultati di completa o semi-completa guarigione. Inoltre il presente studio ha dimostrato come gli esami di screening siano uno strumento cruciale per "prendere il paziente in tempo", requisito fondamentale per la buona riuscita dell'intervento medico: un grande successo rispetto al passato.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Azienda ospedaliera universitaria, Santa Maria Della Misericordia (Udine): “*Neurochirurgia, Patologia vascolare, Aneurismi, Emorragia subaracnoidea*”,
<http://www.neurochirurgia-udine.it/aneurismi.htm>
- [2] Haccin-Bey and Provenzale, “*Current Imaging Assessment and Treatment of Intracranial Aneurysms*”, AJR American Journal of Roentgenology – Diagnostic Imaging and Related Sciences, January 2011, Volume 196 Number 1, pp 32-44
- [3] <http://www.treccani.it/> (Enciclopedia Treccani)
- [4] <http://www.news-medical.net> (International Medical Insurance)
- [5] Capaccioli-Villari, “*Elementi di diagnostica per immagini*”, Esculapio Editore, 3 edizione 2013
- [6] Di Guglielmo - Calliada - Cornalba - Dore , “*Radiologia e Diagnostica per Immagini*”, Minerva Medica Editore, 2012
- [7] Donald - Mitchell, “*Principi di Risonanza Magnetica*” edizione italiana a cura di Alessandro Del Maschio. - Torino : Centro scientifico, [2005]. - VIII, 281
- [8] Hornak , “*The Basics of MRI*”, Copyright © 1996-2011 J.P. Hornak. All Rights Reserved
<http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/index.html>
- [9] <http://www.my-personaltrainer.it/cardiopatia-ischemica/angiografia.html>
- [10] Coppini; Diciotti ; Valli, “*Bioimmagini*”, Patron Editore, 2012 3 edizione
- [11] <http://www.farmacocura.it/interventi/stent-ed-angioplastica/> (Farmaco e Cura)

[12] http://www.museo.unimo.it/ov/fdr_cont.htm (Rischi lavorativi in ambiente sanitario-
Università degli studi di Modena e Reggio Emilia)

[13]http://www.biotronik.com/wps/wcm/connect/en_orsiro/biotronik/home/ (Biotronik-excellence
for life)