



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO di MEDICINA - DIMED

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN "TECNICHE DI RADIOLOGIA
MEDICA, PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA"

Sede di Padova

Presidente: Prof. Roberto Stramare

Tesi di Laurea:

RISONANZA MAGNETICA CARDIACA DA STRESS MEDIANTE
PERFUSIONE QUANTITATIVA: OTTIMIZZAZIONE DI PROTOCOLLO
PER VALUTAZIONI INNOVATIVE

Relatrice: Prof.ssa Alessia Pepe

Co-Relatrice: Dott.ssa Stefania Zinato

Laureando: Edoardo Mazzaro

Anno Accademico 2022/2023

*Alla mia famiglia,
alla pazienza di Stefania,
a chi ha sempre creduto in me*

ABSTRACT

Introduzione - Sulla base delle ultime linee guida, la Risonanza Magnetica Cardiaca da stress viene riconosciuta come tecnica non invasiva ad elevata accuratezza per la documentazione di ischemia miocardica, fondamentale nel guidare la rivascolarizzazione, in particolare nei pazienti a rischio intermedio-alto. Nella corrente pratica clinica le immagini di perfusione, sia da stress che a riposo, vengono valutate qualitativamente con forte dipendenza dall'esperienza del Medico Radiologo che ne effettua la lettura. L'analisi quantitativa della perfusione miocardica, grazie anche all'utilizzo di software che sfruttano l'intelligenza artificiale, permette di ottenere una valutazione oggettiva e altamente riproducibile del flusso sanguigno miocardico in termini assoluti (mL/g/min) e della riserva di perfusione miocardica (MPR). Al meglio delle nostre conoscenze solo pochi centri a livello europeo hanno implementato protocollo di perfusione quantitativa con Risonanza Magnetica Cardiaca da stress e il software Cvi-42 Circle Cardiovascular Imaging®, è l'unico disponibile per effettuare tali valutazioni, per applicazioni in atto solo in ambito di ricerca.

Obiettivo - Lo scopo di questo studio è stato codificare un protocollo di perfusione quantitativa su magnete Siemens 1.5 T Magnetom Avanto^{Fit}, attraverso anche l'ottimizzazione delle sequenze di perfusione, al fine di renderne fruibile l'analisi da parte del modulo di perfusione quantitativa del software Cvi42 di Circle.

Materiali e Metodi - Risonanza Magnetica Siemens 1.5T Magnetom Avanto^{Fit}, presso l'U.O.C. Istituto di Radiologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova; mezzo di contrasto Gadobutrol 0.2 mmoli/kg;

agente da stress: Regadenoson 400 mg/5ml; software Cvi42 Circle Cardiovascular Imaging®. Pazienti inviati all'U.O.C. Istituto di Radiologia dell'azienda Ospedaliera Universitaria di Padova per essere sottoposti a una RMC con stress in 2 sedute di RM, in presenza dell'Application Specialist di Siemens Healthineers e Clinical Application Specialist di Circle Cardiovascular Imaging.

Risultati - Sono stati selezionati 6 pazienti, ma 2 pazienti non hanno eseguito la procedura per mancata osservazione delle indicazioni pre-esame e per claustrofobia. I 4 pazienti studiati alla valutazione qualitativa sono risultati negativi, secondo criteri di perfusione e cinesi, e la valutazione quantitativa ha fornito in tutti loro valori compatibili con la normalità. Le principali modifiche apportate rispetto al protocollo qualitativo sono state nei volumi iniettati, nella modifica della sequenza adottata (FLASH versus FISP) e nella ottimizzazione della stessa FLASH al fine di creare "Proton Density Map".

Conclusioni - Il protocollo è stato ottimizzato con successo, le immagini sono state correttamente elaborate dal software Cvi42. I risultati della valutazione quantitativa sono stati coerenti rispetto alle valutazioni quantitative e ai pochi dati di letteratura. Il lavoro fatto rappresenta un passo avanti potenzialmente importante nell'obiettivo di implementare l'analisi quantitativa della perfusione in RMC in ambito clinico. Tuttavia, la nostra ricerca supporta la necessità di studi prospettici multicentrici più ampi, atti ad esplorare ulteriormente le implicazioni diagnostiche e prognostiche di questa tecnica.

INDICE

Abstract	III
Indice	VI
1. INTRODUZIONE	9
1.1 Cenni di anatomia sul cuore	9
1.2 Coronaropatia e cardiopatia ischemica: iter diagnostico	15
a. Indagini di primo livello per la diagnosi di sospetta coronaropatia/cardiopatia ischemica	17
b. L'imaging per la diagnosi di sospetta coronaropatia/cardiopatia ischemica	18
1.3 La Risonanza Magnetica Cardiaca nello studio della coronaropatia/cardiopatia ischemica	20
1.4 Risonanza Magnetica: cos'è e basi del funzionamento	26
1.5 Gating cardiaco	33
1.6 Sequenze/tecniche utilizzate in esami di Risonanza Magnetica Cardiaca da stress	35
1.7 Farmaci utilizzati in Risonanza Magnetica Cardiaca da stress	44
2. OBIETTIVO	49
3. MATERIALI E METODI	50
3.1 Materiali	50
3.2 Metodo	51
a. Reclutamento del paziente, anamnesi e preparazione del paziente	51
b. Protocollo di studio di RMC da stress per valutazione qualitativa.....	53
c. Protocollo di studio di RMC da stress per valutazione quantitativa	59
3.3 Analisi delle immagini	61

4. RISULTATI.....	66
4.1 Popolazione	66
4.2 Ottimizzazione del Protocollo di studio di RMC da stress per valutazione quantitativa	67
5. DISCUSSIONE	72
5.1. Analisi dei risultati	72
5.2. Limitazioni	76
5.3. Conclusioni	77
 BIBLIOGRAFIA	 79
 ICONOGRAFIA	 81
 RINGRAZIAMENTI	 83

1. INTRODUZIONE

1.1 Cenni di anatomia sul cuore

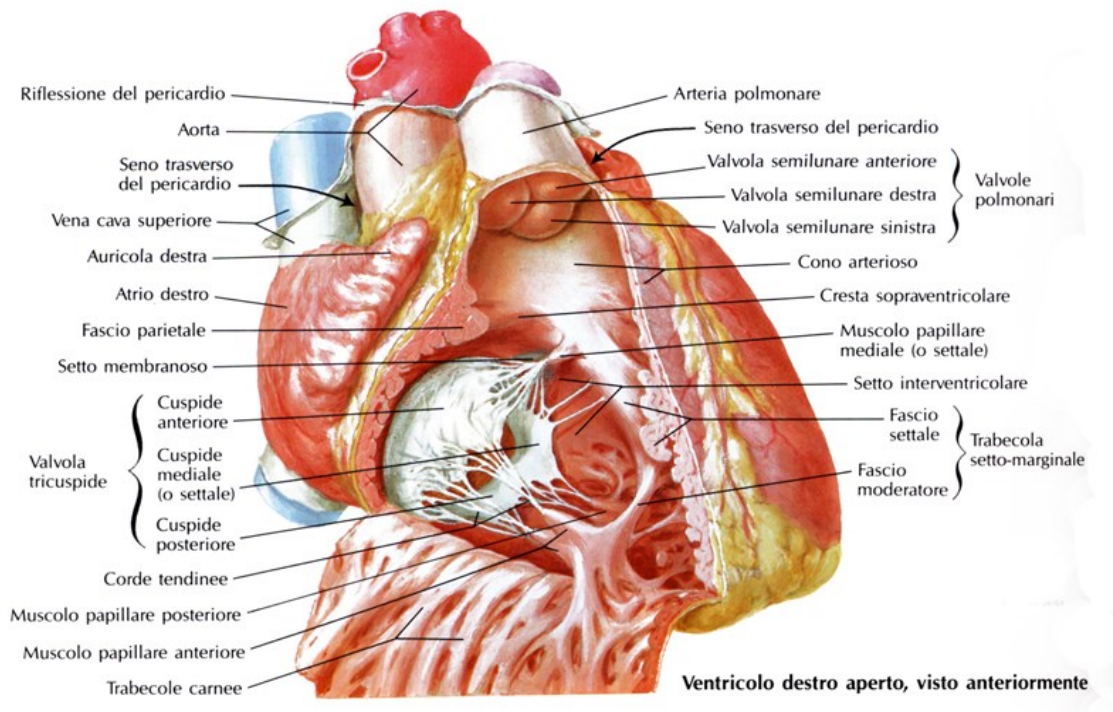


FIGURA 1 STRUTTURA ESTERNA DEL CUORE, LATO STERNALE

Il **cuore** è l'organo principale dell'apparato cardiocircolatorio che, come una pompa muscolare, è in grado di spingere il sangue in tutto il corpo. È un organo cavo sovradiaphragmatico, posto nella regione anteriore del mediastino, fra i polmoni, limitato anteriormente dall'osso sternale e posteriormente dal tratto dorsale del rachide, dall'esofago e dall'aorta discendente. Di esso si distinguono due facce, una anteriore o *sternocostale*, una postero-inferiore o *diaphragmatica*, e due porzioni: la base, dalla quale originano le grosse arterie (polmonari e l'aorta) e l'apice, posto anteriormente e verso la sinistra del torace.

Il cuore è costituito di quattro camere, due atri (superiormente) e due ventricoli (inferiormente) le cui pareti sono costituite da tessuto muscolare striato (miocardio); lo spessore del ventricolo sinistro è maggiore del destro

e degli atri in linea con la funzione propria di questo ventricolo (pompare il sangue a tutto il corpo). La struttura che separa atri e ventricoli è di tessuto fibromuscolare e prende il nome di *seno interatriale* (separa gli atri) e *seno interventricolare* (separa i ventricoli). La cavità atriale destra comunica con il ventricolo destro mediante la *valvola tricuspide*, formata da tre lembi di tessuto fibroso; la cavità atriale sinistra invece comunica con il ventricolo sinistro mediante la valvola mitrale, costituita da due lembi. I lembi delle valvole sono ancorati ai muscoli papillari, propri di ogni ventricolo, attraverso le corde tendinee.

Il flusso d'uscita del sangue dai ventricoli verso le grandi arterie è regolato dalle valvole semilunari: quella di destra (valvola polmonare) verso le polmonari e quella di sinistra (valvola aortica) verso l'aorta (figura 1).

La particolare posizione del cuore nel torace non permette il suo studio attraverso i classici piani anatomici del corpo umano ma è necessario individuare i suoi assi intrinseci.

Questi assi sono utilizzati per la valutazione morfo-funzionale e la

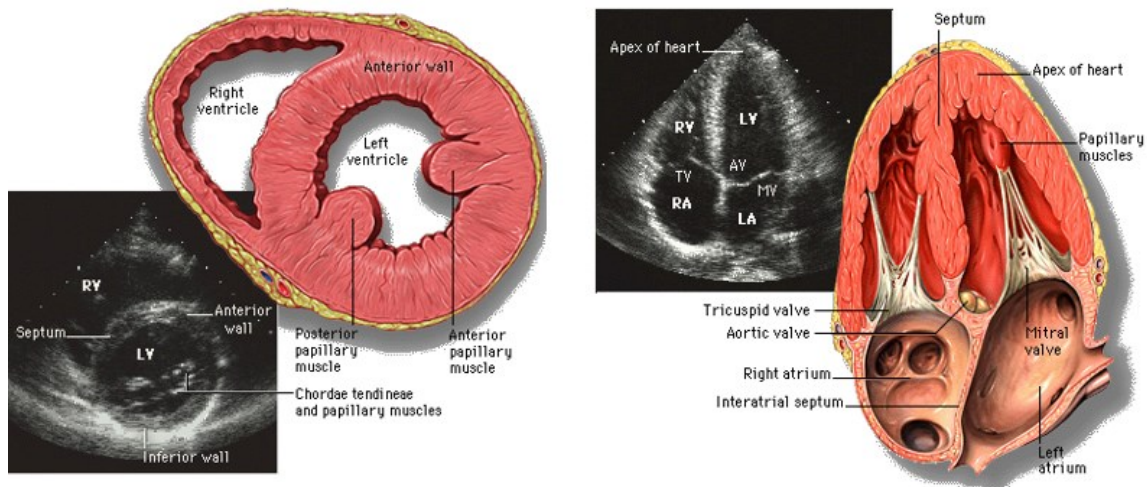


FIGURA 2 ASSI CARDIACI IN ECOGRAFIA

caratterizzazione tissutale del cuore attraverso tecniche di diagnosi quali l'ecocardiografia, la risonanza magnetica, la tomografia computerizzata e la scintigrafia.

I piani intrinseci del cuore sono il suo **asse lungo**, che lo percorre nella sua lunghezza dalla base all'apice, ed il piano ortogonale ad esso, l'**asse corto**, che lo attraversa secondo la sua dimensione minore (figura 2) [1,2].

Il **circolo coronarico** rappresenta il sistema di arterie che assicurano l'arrivo di sangue ricco di ossigeno (arterioso) a tutto il tessuto miocardico. Le arterie coronarie sono i vasi che originano dal primo tratto dell'aorta, nei cosiddetti seni coronarici, e che si diramano su tutta superficie del cuore attraverso i solchi coronarici; sono l'arteria coronaria sinistra (ACS) e l'arteria coronaria destra (ACD).

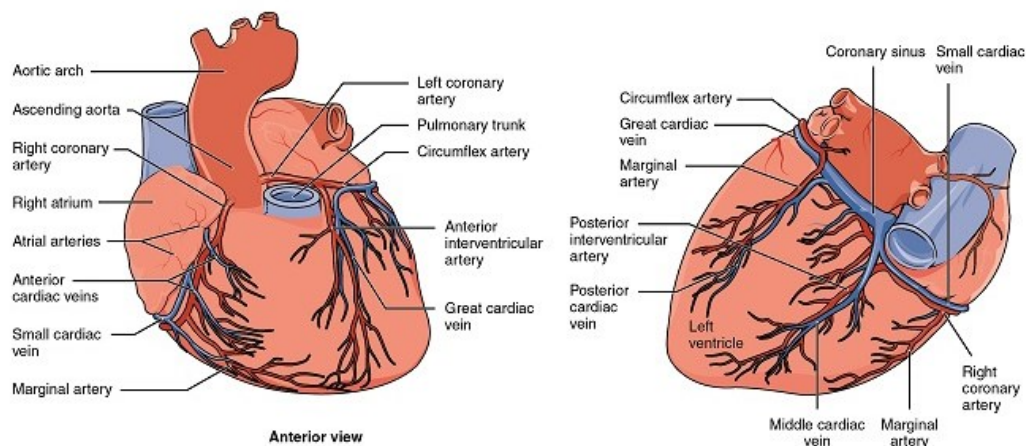


FIGURA 3 ANATOMIA DEI VASI CORONARI

L'arteria coronaria sinistra si divide in due rami principali: l'arteria discendente anteriore (ADA) e l'arteria circonflessa (ACF). L'ADA ha un percorso lungo il solco interventricolare anteriore ed è responsabile della perfusione della parete anteriore del ventricolo sinistro e del setto interventricolare ad eccezione della posizione inferiore basale e media. L'ACF segue il margine sinistro del cuore e vascolarizza la parete laterale del ventricolo sinistro.

L'arteria coronaria destra vascolarizza il ventricolo destro, il setto inferiore basale e medio e la parte inferiore del ventricolo sinistro. Si divide anch'essa in diverse ramificazioni. La principale è l'arteria interventricolare posteriore (AIVP) che segue il solco interventricolare posteriore, fornendo apporto sanguigno alla parete inferiore basale e media del ventricolo sinistro e al ventricolo destro. Altre ramificazioni dell'ACD includono l'arteria marginale (AM) che si estende lungo il margine destro del cuore, fornendo ossigeno e nutrienti alla parete inferiore del ventricolo destro, e l'arteria del nodo atrioventricolare (AVN), che nutre il nodo atrioventricolare coinvolto nella conduzione elettrica del cuore (figura 3) [3].

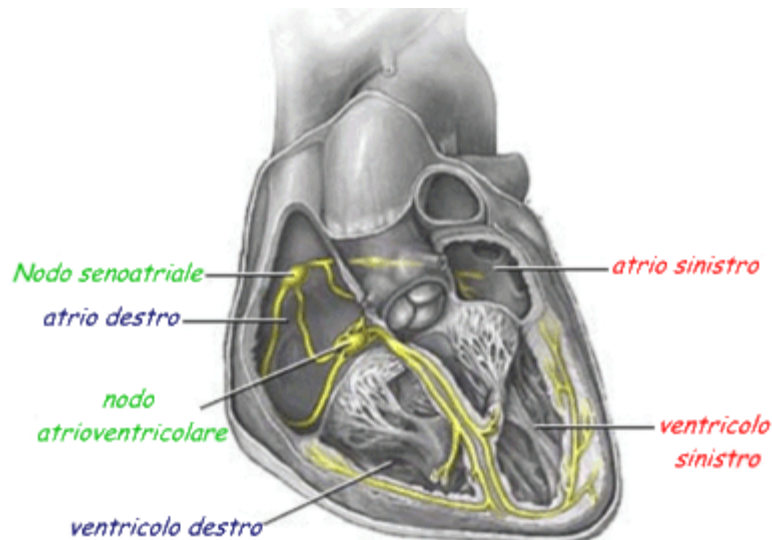
La **parete cardiaca** è costituita da tre strati: l'epicardio all'esterno, il miocardio e l'endocardio.

L'epicardio è una membrana sierosa che riveste l'intera superficie del cuore, principalmente costituito da epitelio squamoso e uno spesso strato di tessuto adiposo. Le ramificazioni maggiori delle coronarie decorrono al di sotto di esso.

L'endocardio è costituito da epitelio squamoso e riveste la superficie interna delle camere cardiache; si continua poi nel lume interno dei vasi dove prende il nome di endotelio.

Il miocardio si trova tra questi due strati e costituisce la parte muscolare del cuore. Le sue cellule sono chiamate cardiociti o miociti. La loro organizzazione in fasci concentrici crea una formazione a spirale chiamata *vortice del miocardio*, che determina un movimento che facilita l'eiezione del sangue. Uno scheletro fibroso inoltre, costituito da collagene e fibre elastiche, si concentra attorno alle valvole ed attorno ad esse. Le sue funzioni sono molteplici: fornire sostegno strutturale, permettere ai cardiociti di avere un punto di appoggio e inoltre funge da isolante elettrico tra camere [2].

Il **segnale elettrico** che permette la contrazione autonoma del cuore ha origine in alcune zone chiamate *nodi* che poi lo propagano ad ogni area di tessuto grazie ad una rete di fasci nervosi.



Il **nodo senoatriale** è un piccolo raggruppamento di cellule miocardiche

FIGURA 4 SISTEMA DI CONDUZIONE CARDIACO

specifiche posto in prossimità della giunzione tra lo sbocco della vena cava superiore e l'atrio destro. È chiamato pacemaker, in quanto genera naturalmente l'impulso elettrico.

Il **nodo atrioventricolare**, posto tra atri e ventricoli, riceve un impulso eccitatorio dal nodo senatoriale e ne temporizza la trasmissione ai ventricoli. L'impulso trasmesso dal nodo atrioventricolare si propaga lungo il fascio di His (nel setto interventricolare) permettendo agli atri di terminare la contrazione, riempiendo di sangue i ventricoli.

Dal fascio di His l'impulso contrattile passa alle due branche, destra e sinistra, una per ogni atrio, che a sua volta si risolvono in una fitta rete di conduzione, la rete del Purkinje. Le fibre di Purkinje portano l'impulso ad ogni miocardiocita ventricolare ed è qui che termina la conduzione dell'impulso cardiaco (figura 4) [2,4].

1.2 Coronaropatia e cardiopatia ischemica: iter diagnostico

La **coronaropatia** (Coronary Artery Disease o CAD) è un processo patologico caratterizzato dalla presenza di placche aterosclerotiche nel lume delle arterie epicardiche, che vanno in forma più o meno grave a diminuire il flusso ematico diretto al muscolo cardiaco. Questo processo, modificabile grazie a stili di vita salutari o cure farmacologiche, talvolta può peggiorare a causa di un evento trombotico di tipo erosivo o per la rottura di una placca aterosclerotica. La coronaropatia è una malattia per la maggior parte del tempo silente, che si può manifestare in forma acuta o cronica, in grado di portare gravi danni al cuore se non diagnosticata in tempo [5].

La **cardiopatia ischemica** (IHD) è tipicamente l'evoluzione della malattia coronarica cronica ed è ad oggi la causa più comune di morte in Europa (rappresentando il 19% dei decessi negli uomini e il 20% nelle donne) e negli Stati Uniti (dove è responsabile di circa una morte su sette). Anche se la qualità delle cure dei pazienti affetti da IHD è stata sviluppata e negli anni perfezionata con conseguente riduzione della mortalità e un miglioramento della vita dei malati, l'incidenza rimane alta, probabilmente anche a causa della dilagante obesità a cui solitamente si associano anche altre patologie, come il diabete e l'iperlipidemia.

È una malattia caratterizzata da una stabile riduzione funzionale e/o anatomica del diametro dei vasi coronarici epicardici, che provoca

un'ischemia miocardica, cioè una discrepanza tra la domanda e l'offerta di ossigeno nel muscolo cardiaco.

La contrazione dei miociti ha un metabolismo quasi completamente ossidativo, quindi un'ischemia ed una risultante riduzione di ingresso d'ossigeno portano alla diminuzione repentina dei livelli di ATP ed un'interruzione della funzione del tessuto. Durante un evento acuto, ossia quando un'ostruzione dei vasi coronarici improvvisa blocca la circolazione, si manifesta la cosiddetta "cascata ischemica", ossia una serie di eventi che portano a conseguenze sempre più gravi quanto più l'evento ischemico viene prolungato nel tempo.

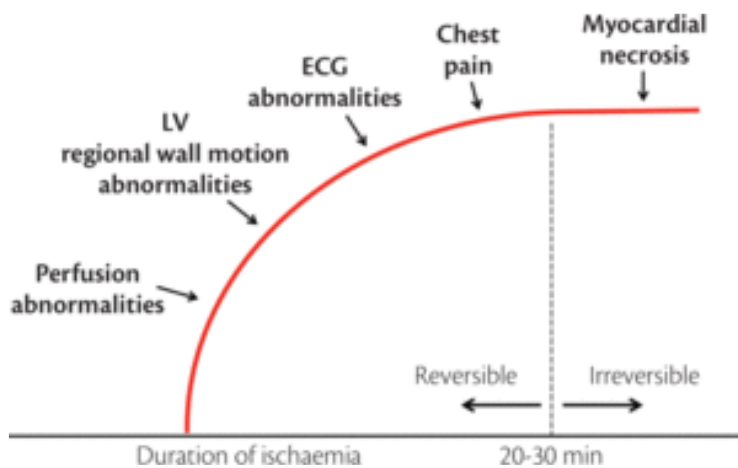


FIGURA 5 CASCATA ISCHEMICA

Come mostrato dalla figura, un'assenza prolungata di ossigeno ai tessuti porta ad una necrosi del tessuto cardiaco, a partire dagli strati sub-endocardici dove il consumo di ossigeno, e conseguentemente la sensibilità all'evento ischemico, è maggiore [5].

I soggetti in cui si può sospettare una sindrome coronarica cronica possono presentare sintomi come dolore toracico o dispnea. Quasi sempre presentano uno o più fattori di rischio cardiovascolari predisponenti,

convenzionali quali familiarità, diabete mellito, dislipidemia, ipertensione arteriosa, fumo e obesità o non convenzionali quali malattie reumatiche autoimmuni [6]. Possono essere pazienti con note patologie cardiovascolari quali ad esempio scompenso cardiaco.

1.2 a Indagini di primo livello per la diagnosi di sospetta coronaropatia/cardiopatia ischemica

L'elettrocardiogramma a 12 derivazioni a riposo è indispensabile nella valutazione iniziale del dolore toracico senza evidenti coinvolgimenti di tipo non cardiaco. In presenza di dolore toracico, o sintomi equivalenti, la più precoce e tipica alterazione ECG durante ischemia miocardica acuta è la deviazione del tratto ST dall'isoelettrica (sopra- o sotto-livellamento). Tali alterazioni indirizzano e impongono ad ulteriori indagini mirate.

Le troponine cardiache, ai nostri giorni, hanno radicalmente cambiato la diagnosi di CAD/IHD e sono considerate il più affidabile marcatore di ischemia/necrosi miocardica, in particolare con lo sviluppo delle troponine ad alta sensibilità. Queste ultime, tuttavia, parallelamente all'aumento della sensibilità, hanno ridotto la specificità, risultando elevate in numerose altre patologie, quali ad esempio lo scompenso cardiaco, le cardiomiopatie, le miocarditi, le dissezioni aortiche, la fibrillazione atriale. La diagnosi differenziale con le sopracitate patologie rende oltremodo strategico il ruolo dell'"imaging" [7].

Anche l'ecocardiografia basale ha un ruolo diagnostico nei pazienti con sospetta o nota CAD/IHD potendo valutare in modo non invasivo e a basso costo la funzione sistolica globale e regionale dei ventricoli e le eventuali

complicanze della IHD quali ad esempio trombi, insufficienze valvolari, rotture di cuore [7].

1.2 b L'imaging per la diagnosi di sospetta coronaropatia cardiopatia ischemica

L'imaging, sia invasivo che non invasivo, gioca un ruolo fondamentale nella diagnosi e cura dei pazienti con CAD/IHD. Oggi sono disponibili numerosi test di imaging ben validati che forniscono informazioni diagnostiche con diversi livelli di specificità e sensibilità.

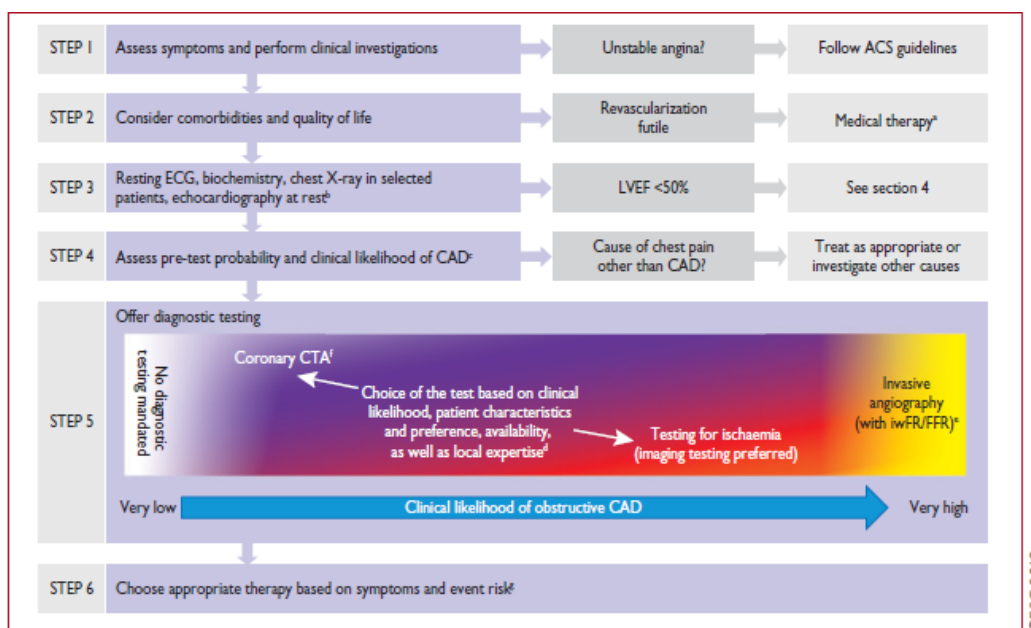


FIGURA 6 APPROCCIO DIAGNOSTICO IN SOSPETTA CORONAROPATIA

L'angiografia coronarica invasiva rimane la tecnica diagnostica invasiva *gold standard* per definire l'anatomia coronarica nei pazienti con dolore toracico stabile e per pianificare la gestione interventistica. Tuttavia, la resa nel rilevare una stenosi coronarica significativa, meritevole di

rivascolarizzazione, in pazienti sottoposti a questo tipo di intervento è relativamente bassa (<40% nella maggior parte dei dati pubblicati) [8].

L'angiografia è oggi spesso combinata con la misurazione della Riserva Frazionale di Flusso (FFR) per una valutazione funzionale di qualsiasi stenosi coronarica osservata. La FFR, ossia il rapporto tra pressione a valle e a monte di una stenosi stabile, è stata ampiamente convalidata clinicamente e fornisce un'eccellente guida per la gestione clinica e la stratificazione del rischio. Tuttavia, tutte le indagini angiografiche presentano rischi di complicanze maggiori (tra cui sepsi sistemiche, trombosi, genesi di emboli a distanza, lesioni vascolari iatrogene) ed espongono i pazienti a radiazioni ionizzanti.

Pertanto, sulla base delle ultime linee guida [7], vanno inviati a coronarografia o pazienti con una documentazione di significativa ischemia o pazienti con stenosi almeno moderata alla TC coronarica. A tal fine, sono disponibili diverse modalità di imaging non invasive. La TC coronarica *in primis* per la valutazione anatomica delle coronarie rappresenta la tecnica a più alto valore predittivo per esclusione di coronaropatia e, quindi, è di scelta in pazienti a intermedio-bassa probabilità di CAD. Di contro, la scintigrafia miocardica, l'ecocardiografia con stress fisico o farmacologico, PET e Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC) fornendo una documentazione di ischemia, fondamentale nel guidare la rivascolarizzazione, sono da privilegiarsi nei pazienti a rischio intermedio-alto.

Tutte queste tecniche di imaging sono caratterizzate da una vasta documentazione scientifica e possono essere utilizzate per diagnosticare la

coronaropatia, guidare il processo decisionale clinico e conferire informazioni prognostiche [8].

1.3 La Risonanza Magnetica Cardiaca nello studio della coronaropatia/cardiopatia ischemica

Negli ultimi anni lo sviluppo della tecnologia che sta alla base dell'imaging con Risonanza Magnetica ha incrementato la sua importanza nello studio dei vari distretti anatomici e nella diagnosi di malattia. Rispetto alle altre tecniche di imaging cardiaco, la risonanza offre numerosi vantaggi: permette di ottenere una diagnosi non invasivamente, senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti e attraverso l'acquisizione di immagini di tipo statico, dinamico o funzionale, con estesi campi di vista, con un'elevata risoluzione spaziale e temporale e con la possibilità di rielaborazione delle immagini in post-processing.

La RMC offre inoltre un'elevata accuratezza nella diagnosi della IHD che permette di affrontare le tre questioni cliniche chiave nella gestione dei pazienti affetti da questa malattia: l'individuazione di una sospetta ischemia miocardica in pazienti con dolore toracico, la rilevazione di una cicatrice miocardica e la sua distinzione con il tessuto vitale in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e la quantificazione del rischio clinico [9].

L'ischemia miocardica trova nell'**imaging di perfusione** la tecnica diagnostica a più alta accuratezza, sia nel campo della RMC che in quello della medicina nucleare, in quanto la perfusione si pone a monte della

cascata ischemica. Nella pratica clinica corrente in scintigrafia miocardica è possibile utilizzare uno stress fisico, mentre in RMC tale tecnica, richiedendo un cicloergometro magneto-compatibile, non è in atto in uso clinico routinario. In entrambe le metodiche è invece possibile applicare un protocollo con stress farmacologico, che permette di diagnosticare alterazioni della perfusione del muscolo cardiaco con accuratezza che è stata dimostrata comparabile allo stress di tipo fisico.

Tuttavia, le sindromi coronariche croniche includono sia la malattia coronarica epicardica sia la disfunzione microvascolare ed entrambe le componenti portano a un ridotto flusso coronarico (MBF), che può condizionare eventi avversi cardiovascolari e che è comunque suscettibile di terapie mediche e interventistiche. Fino a qualche anno addietro la PET cardiaca era l'unica tecnica in grado di quantificare non invasivamente il MBF assoluto, il rapporto stress/rest del MBF, noto come riserva di perfusione miocardica (MPR).

Il test farmacologico consiste nella somministrazione di farmaci vasodilatatori (adenosina, dipiridamolo o regadenoson), che inducono nel paziente un aumento complessivo della perfusione, e l'utilizzo di mezzo di contrasto (m.d.c.), che permette di visualizzare eventuali aree di ipoperfusione nel miocardio durante lo stress indotto.

Questi farmaci non inducono in modo diretto ischemia, tipo la dobutamina, ma comportando la vasodilatazione delle arterie coronarie, determinano un meccanismo di furto di sangue da parte dei segmenti miocardici sottesi da vasi non stenotici, a beneficio dei segmenti miocardici irrorati da vasi epicardici con stenosi significative.

I vantaggi della RMC, rispetto alla medicina nucleare stanno (oltre all'assenza di radiazioni ionizzanti), nella migliore risoluzione spaziale, con la possibilità di distinguere reperti non transmurali, nei quali l'ischemia o la fibrosi interessano solo lo strato endomiocardico [10].

Analisi qualitativa e semi-quantitativa

Le immagini ottenute in RMC con protocolli di stress farmacologico vengono analizzate dal Medico Radiologo per la ricerca di aree di ipoperfusione miocardica: i segmenti miocardici irrorati da vasi epicardici laddove vi sia un'ostruzione significativa al flusso sanguigno, per meccanismo di furto presenteranno un difetto di perfusione che si manifesterà come un'area ipointensa. Questa analisi è detta **qualitativa** in quanto è il Medico radiologo a valutare, secondo la sua esperienza e la sua competenza, la presenza o l'assenza di aree ipoperfuse [11].

Per aumentare l'accuratezza della diagnosi, è possibile da anni, attraverso specifici software, un'analisi **semi-quantitativa** delle immagini. Questi software richiedono l'individuazione manuale dei margini endo ed epicardici del ventricolo sinistro. Viene così fornito il dato sull'intensità del segnale nel tempo dovuta al passaggio del mezzo di contrasto attraverso i segmenti miocardici, rispetto alla cavità ventricolare sinistra e vengono confrontati i risultati della fase rest e stress.

Questo metodo di valutazione semi-quantitativa della perfusione presenta però dei limiti:

- Rimane significativamente operatore dipendente;

- È soggetta a errori dovuti al movimento del paziente e di lettura del segnale da parte della bobina;
- Non vi sono dati ottenuti che dimostrino un contributo significativo nel predire l'outcome clinico rispetto alla valutazione qualitativa;
- La letteratura riguardo questa metodica è molto scarsa e mancano adeguati studi di comparazione dei risultati con l'analisi qualitativa e quantitativa.

Per questi limiti la valutazione semiquantitativa viene usata raramente nella clinica pratica, preferendo l'analisi qualitativa o quantitativa.

Analisi quantitativa con intelligenza artificiale

La capacità delle intelligenze artificiali di elaborare enormi quantità di dati viene utilizzata anche in campo medico e sta portando a nuovi tipi di approcci nella diagnosi e nella cura del paziente.

La valutazione quantitativa di immagini di perfusione prevede l'utilizzo di un algoritmo di analisi automatico delle immagini che permette di ottenere dei risultati quantitativi, oggettivi e ripetibili. Con tale approccio, è infatti possibile analizzare le immagini in maniera automatica, attraverso un sistema di rilevazione delle strutture cardiache anche in movimento, ricavandone mappe e grafici di perfusione, riducendo al minimo gli errori soggettivi dovuti all'interazione dell'utente.

Inoltre, l'analisi quantitativa delle immagini di perfusione permette di quantificare non invasivamente il MBF assoluto (mL/g/min) e la riserva di perfusione miocardica (MPR).

Al meglio delle nostre conoscenze solo pochi centri a livello europeo hanno implementato protocollo di perfusione quantitativa con Risonanza Magnetica Cardiaca da stress e il software per l'elaborazione e valutazione delle immagini di esami di RMC Cvi-42 Circle Cardiovascular Imaging®, è l'unico disponibile con un modulo avanzato di analisi per effettuare la valutazione quantitativa delle immagini di perfusione cardiaca. Queste applicazioni sono, tuttora, in utilizzo solo per applicazioni di ricerca in quanto ancora oggetto di validazione clinica per la futura distribuzione sul mercato.

Tipologie di acquisizione delle immagini di perfusione per l'analisi quantitativa

Esistono tre diverse strategie di acquisizione della perfusione cardiaca quantitativa. Esse si distinguono in base alla capacità del software di misurare l'Arterial Input Flow (AIF), valore che rappresenta il passaggio del sangue attraverso il ventricolo sinistro e necessario per il calcolo dei dati quantitativi.

Le tipologie di protocollo utilizzabili sono:

- **Doppio bolo:** questa tecnica prevede l'acquisizione di due serie di immagini distinte, una per il calcolo di AIF e una di perfusione dinamica, ognuna con iniezione di un bolo di m.d.c.. Il volume del bolo è scelto in base al peso del paziente in entrambe le acquisizioni, ma la dose di contrasto contenuta nel bolo AIF deve essere 10 volte inferiore di quella usata nella perfusione. Il sistema è composto quindi da tre iniezioni differenti, effettuate al paziente tramite un

rubinetto a tre derivazioni: il bolo AIF e il bolo di perfusione principale, azionati manualmente da un operatore al momento necessario, e il bolo di soluzione fisiologica, somministrato tramite iniettore automatico successivamente ad ogni infusione di bolo di m.d.c.. Gli svantaggi di questa tecnica sono: la necessità di preparare delle dosi diluite preventivamente e della presenza di un operatore all'interno della sala RM (per iniettare manualmente il bolo di contrasto).

- **Pre bolo:** anche questo protocollo prevede la valutazione di AIF e perfusione in due diverse serie di immagini e l'iniezione di due diversi boli di m.d.c.. In questo caso però la concentrazione di m.d.c rimane uguale in entrambi (senza effettuare diluizione), ma il volume del bolo AIF è 10 volte inferiore a quello principale. L'iniezione necessita solamente di un iniettore automatico per effettuare entrambi i boli, contenuti nella stessa siringa.
- **Singolo bolo:** questo protocollo prevede l'acquisizione dell'informazione relativa all'AIF simultaneamente alla perfusione, riducendo tempi di acquisizione e i volumi iniettati. Esso prevede l'acquisizione nello stesso ciclo cardiaco (sempre durante la telediastole) di un piano relativo ad AIF e 3 relativi alla perfusione, creando sue sequenze distinte in post elaborazione. Questo protocollo risulta il migliore in termini di tempistiche costi ed elaborazione delle immagini, ma necessita di sequenze specifiche.

La tecnica Singolo Bolo viene considerata lo "state of the art" per l'acquisizione di immagini di perfusione quantitativa. Tuttavia, la

necessità di utilizzare una sequenza RM specifica al momento disponibile solo sulle release di RM più avanzate.

1.4 Risonanza Magnetica: cos'è e basi del funzionamento

La tecnica di imaging di RM permette la creazione di immagini diagnostiche grazie all'interazione dei tessuti biologici con un campo magnetico indotto.

Le tre forze magnetiche fondamentali utilizzate sono il campo magnetico statico (CMS) prodotto dal supermagnete, i gradienti generati dalle bobine di gradiente e le radiofrequenze generate dalla bobina di radiofrequenza.

La risposta dei tessuti alla sollecitazione prodotta da queste tre forze è a sua volta un segnale elettromagnetico che viene elaborato e tradotto in immagine, grafico o valore utile alla diagnosi [4].

Origine del segnale

In RM ad uso clinico il segnale utilizzato è quello dei nuclei d'idrogeno nei tessuti biologici, in quanto elemento maggiormente presente all'interno del corpo umano. Ogni particella di H è considerata come un dipolo magnetico, quindi con una proprietà intrinseca chiamata spin nucleare, un verso ed un senso di rotazione. In condizioni normali tutti i nuclei ruotano liberamente in modo caotico ma, se immersi in un campo magnetico statico, la magnetizzazione che ne risulta è la somma vettoriale dei vari

spin nucleari: questo vettore ha direzione e verso del CMS e prende il nome di Magnetizzazione Longitudinale [4].

L'equazione di Larmor

Se posto all'interno di un CMS, il nucleo di idrogeno, oltre ad allinearsi ad esso, per effetto della sua rotazione di spin acquista un altro tipo di movimento, di superficie conica, attorno le linee di campo chiamato "moto di precessione".

Questo movimento ha una propria velocità e dunque una frequenza di rotazione, che viene descritta dalla seguente equazione di Larmor:

$$\omega = \gamma B \qquad \frac{1}{\omega} = f[\text{Hz}]$$

La velocità di precessione degli spin è propria di ogni specie atomica (con γ rappresentante il rapporto giromagnetico dei diversi atomi) e varia in funzione dell'intensità del CMS in cui è immersa (rappresentata da B nella formula).

Per un'intensità di CMS statico di 1.5 Tesla la Frequenza di Larmor dell'H è pari a 63.9 MHz. La conoscenza di questo dato è fondamentale, perché ci permette di fornire al sistema, oggetto di studio, la radiofrequenza provoca l'effetto di risonanza [4].

Il fenomeno della risonanza

Si chiama **risonanza** il fenomeno fisico che permette la trasmissione di energia ad un sistema, tramite delle onde periodiche alla stessa frequenza di oscillazione del sistema stesso, al fine di amplificarne le oscillazioni.

La bobina di radiofrequenza (RF) è il componente che permette di manifestare questo fenomeno e, per effetto dell'induzione elettromagnetica, di misurarne gli effetti e le conseguenze sui tessuti. Trasmettendo a questi un'onda elettromagnetica con un impulso di RF alla stessa frequenza della precessione dei nuclei H si hanno due effetti:

- la sincronizzazione dei moti di precessione dei protoni (ora detti in fase);
- la rotazione del vettore di Magnetizzazione Longitudinale.

Tali effetti generano un segnale misurabile dalla stessa bobina che ha fornito l'impulso RF, traducendo l'onda elettromagnetica in segnale elettrico e dunque in valori computabili dal sistema informatico. Questo segnale è chiamato vettore di Magnetizzazione Trasversale ed è la somma di tutti i singoli vettori in concordanza di fase. Al termine dell'impulso RF il sistema comincia a perdere energia che trasmette sottoforma di radiofrequenza, tornando ad uno stato di equilibrio precedente all'impulso [4].

Il segnale di rilassamento

Questo segnale contiene in sé informazioni su due fenomeni differenti, entrambi conseguenza del rilassamento del sistema.

1. I protoni perdono coerenza di fase e la magnetizzazione trasversale diminuisce fino ad annullarsi. Questo fenomeno, determinato dall'interazione Spin-Spin dei nuclei, si rappresenta con la costante di tempo T2.
2. Il livello energetico dei nuclei si abbassa e torna a formarsi la componente di magnetizzazione longitudinale, tornando ai valori di base. L'interazione Spin-Reticolo che determina questo fenomeno è rappresentata dalla costante di tempo T1.

A seconda del tessuto in esame questi tempi, detti di rilassamento, possono variare conferendo ad ogni segnale rilevato informazioni multiple sul tipo di tessuto d'origine [4].

Significato dei termini T2, T1, T2* e DP

Il valore di T2, caratteristico di ogni tessuto, è pari al tempo necessario a ridurre la magnetizzazione trasversale di un campione al 37% del valore originario, ovvero il tempo che un dato tessuto ci mette per perdere il 63% della massima magnetizzazione trasversale.

Nei sistemi biologici, il tempo di defasamento trasversale è determinato dalla libertà di movimento delle molecole contenenti protoni H: è massimo per fluidi ed acqua pura e cala all'aumentare dei soluti. Il T2 viene quindi considerato un valido parametro per valutare lo stato dei legami dell'H₂O nei sistemi biologici.

Il T2* ha un significato simile al T2 ma include tra le cause di decadimento della magnetizzazione trasversale anche fattori estrinseci, come disomogeneità locali di campo magnetico.

Il valore di T1, anch'esso caratteristico di ogni tessuto, corrisponde al tempo impiegato dal campione per riacquistare il 63% della magnetizzazione longitudinale originaria. Il T1 è minimo nelle sostanze provviste di moti molecolari vicini alla frequenza di Larmor (come il tessuto adiposo) ed è massimo nell'acqua, dove lo scambio energetico è del tutto inefficiente.

L'intensità del segnale di rilassamento di un particolare tessuto dipende, oltre che dal T1 e T2, anche dal numero di atomi d'idrogeno in un determinato volume di tessuto: questo è il concetto sfruttato per la formazione di immagini di densità protonica (DP) [4].

Pesatura dell'immagine

L'intensità di segnale dell'immagine in RM è data dalla formula:

$$\mathbf{I} = \boldsymbol{\rho} e^{-TE/T2} (1 - e^{-TR/T1})$$

dove ρ rappresenta la densità protonica, mentre TE e TR sono i tempi con i quali è possibile interagire, per permettere pesature dei tessuti differenti a seconda dei loro tempi di rilassamento.

Nelle sequenze tradizionali spin-echo si definisce TE (tempo di echo) il tempo che intercorre tra un impulso a 90° e l'istante di campionamento del segnale, mentre si definisce TR (tempo di ripetizione) è l'intervallo di tempo tra un impulso a 90° ed il successivo. Somministrando al sistema una serie di impulsi e leggendo il segnale di ritorno con opportune tempistiche (creando quindi una "sequenza di impulsi"), è possibile rilevare il segnale in risposta e analizzarlo per determinare morfologia e/o funzionalità dello stesso.

Come deducibile dall'equazione, modificando TE e TR è possibile agire sull'intensità del segnale proveniente dai due effetti T1 e T2, costanti in ogni tessuto e di conseguenza invariabili.

Per TE e TR brevi il segnale dipenderà fortemente da T1, mentre per TE e TR lunghi questo sarà più dipendente da T2 [4].

Il k-spazio

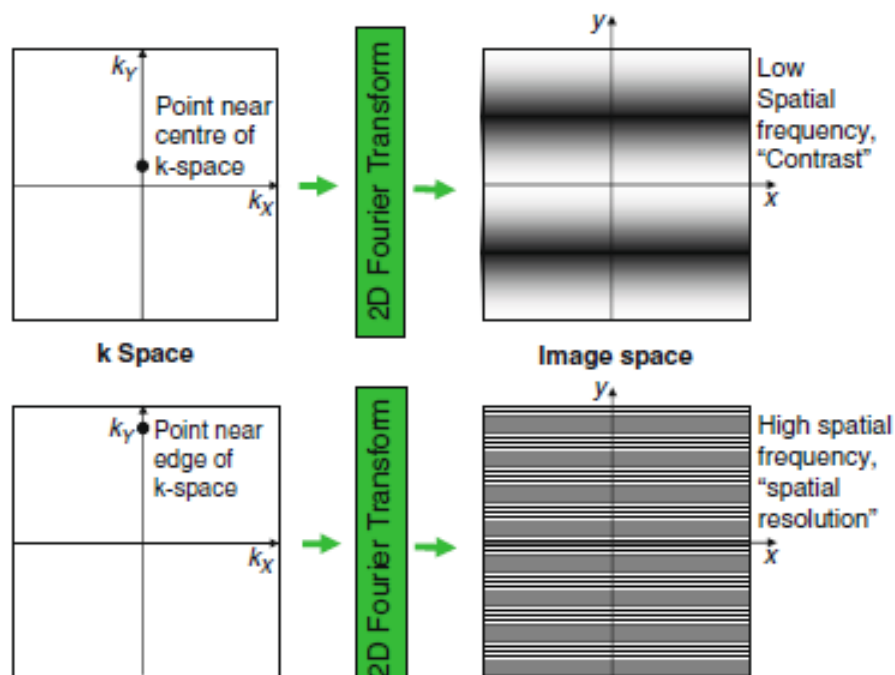


FIGURA 7 VISUALIZZAZIONE DEL CONTRIBUTO DI SINGOLI PUNTI DEL K-SPAZIO SULL'IMMAGINE

Il K-Spazio è una mappa virtuale dove il segnale proveniente da ogni singolo voxel è ordinato secondo la propria fase e la propria frequenza dopo essere stato campionato e quantizzato. Al centro sono inserite le basse frequenze spaziali (basso contrasto) che apportano la quota maggiore di segnale dell'immagine RM, alla periferia le alte frequenze spaziali (alto contrasto) che rappresentano il dettaglio.

La risoluzione spaziale ed il campo di acquisizione sono legate in maniera inversa nello spazio dell'immagine fisica e nel K-spazio: una mappa del k-spazio più grande indica una maggiore risoluzione spaziale, mentre una mappa del k-spazio con punti più ravvicinati indica un campo di visualizzazione (FOV) più grande. L'applicazione della trasformata di Fourier sul k-spazio permette di passare dal dominio delle frequenze al dominio spaziale, avendo come risultato finale l'immagine RM [4].

1.5 Gating cardiaco

L'elettrocardiogramma (ECG)

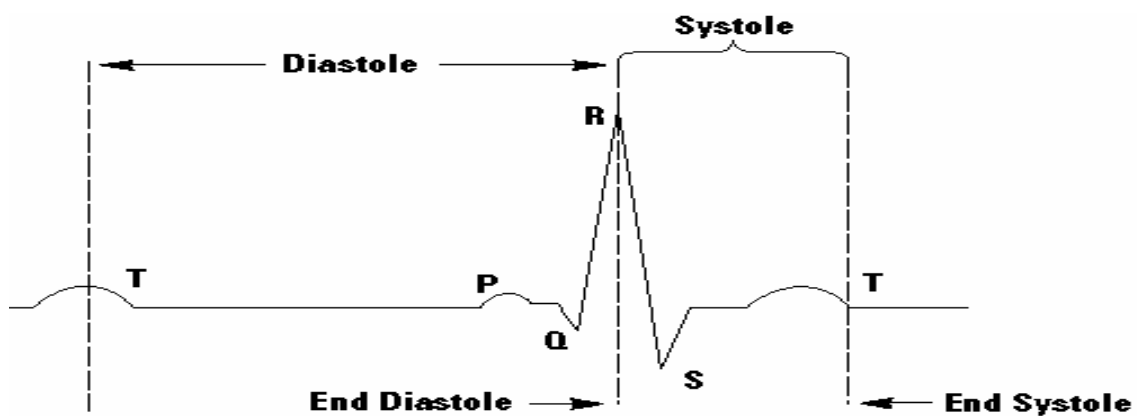


FIGURA 8 SCHEMA DI ECG

L'elettrocardiogramma è lo strumento attraverso il quale è possibile rappresentare il ciclo cardiaco e visualizzare gli impulsi elettrici coinvolti:

- L'onda P indica il passaggio dell'impulso da nodo senatoriale agli atri (valori normali medi 0.12 s).
- L'intervallo P-R rappresenta il tempo di passaggio dell'impulso dal nodo senoatriale al nodo atrioventricolare, verso il fascio di His e relative branche. La durata normale è di 0.12-0.20 s.
- L'onda QRS indica il passaggio dell'impulso attraverso i ventricoli. Durata normale 0.8-0.11 s.
- L'intervallo ST indica il tempo che intercorre tra la fine della propagazione dell'impulso ed il rilassamento dei ventricoli.
- L'onda T rappresenta il rilassamento dei ventricoli.

Nel periodo tra T precedente ed R il cuore si trova in fase diastolica, mentre tra R e T dello stesso ciclo è in fase sistolica [4].

Gating prospettico e retrospettico

Per poter ottenere un'immagine di RMC, organo in costante movimento, è necessario sincronizzare l'acquisizione con il battito cardiaco. Prendendo come riferimento l'onda elettrocardiografica è possibile avviare la scansione in determinate fasi del ciclo cardiaco, ottenendo come risultato un'immagine stazionaria oppure in movimento di una sezione del miocardio.

Si parla di *gating prospettico* quando il segnale viene acquisito solamente dopo la rilevazione dell'onda R di ogni ciclo cardiaco, in un preciso momento temporale selezionato, detto *frame*. Il risultato è l'immagine di un

singolo istante del movimento del cuore, che viene utilizzata per lo studio dell'anatomia morfologica, la caratterizzazione dei tessuti o per le immagini angiografiche dei vasi. Se si combina il gating prospettico con una modalità di imaging rapida, è possibile acquisire più frame della stessa fase nei vari cicli cardiaci ed ottenere in questo modo lo studio dinamico della perfusione delle pareti miocardiche. Il numero e la qualità dei frame che possono essere acquisiti in un singolo ciclo varia in base alla frequenza cardiaca e alla comparsa di fenomeni aritmici.

Il *gating retrospettico* invece è una tecnica che consente la ricostruzione di immagini in movimento, chiamate cine. L'acquisizione in questo caso è continua durante tutto il ciclo cardiaco e viene ripetuta per più cicli. Ogni frame viene ricostruito ricavando righe del k-spazio provenienti dalla stessa fase cardiaca, ma da cicli diversi. Le sequenze ottenute con questa tecnica sono utili *in primis* per la visualizzazione della cinetica delle pareti del muscolo cardiaco e per lo studio della funzionalità delle valvole e del flusso sanguigno che attraversa le camere. La qualità delle immagini così ricavate dipende, come nel gating prospettico, dalla frequenza cardiaca acquisita e dall'assenza di aritmie [4].

1.6 Sequenze/tecniche utilizzate in esami di Risonanza Magnetica Cardiacca da stress

Sequenze Single shot Gradient Echo

Lo studio di perfusione del cuore richiede l'utilizzo di sequenze molto rapide, tali da poter acquisire almeno tre immagini in un singolo battito cardiaco. Questo risultato è raggiungibile utilizzando impulsi a eco di

gradiente, che permettono tempi di ripetizione molto corti: con impulsi (flip angle) inferiori a 90 gradi, l'eco viene ottenuto con inversione rapida del gradiente di lettura.

TR brevi però non permettono la corretta rimagnetizzazione del tessuto tra due impulsi vicini, portando alla presenza di segnale RF residuo che interferisce con impulsi successivi.

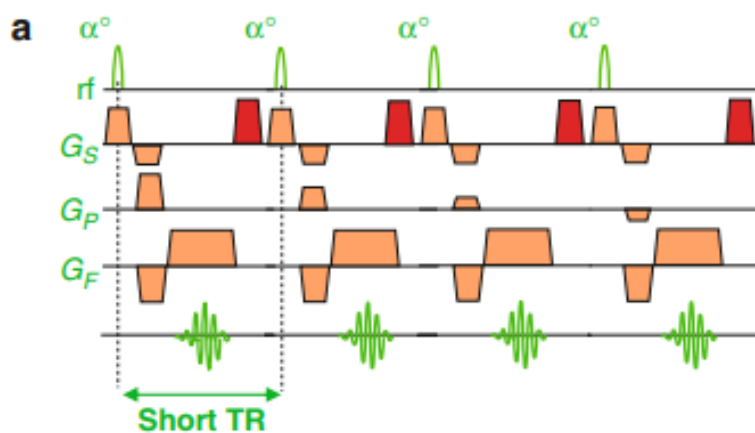


FIGURA 9 SEQUENZA FLASH. L'IMPULSO SPOILER È EVIDENZIATO IN ROSSO

Nelle sequenze *spoiled Gradient Echo*, questo segnale residuo viene rimosso utilizzando un gradiente "spoiler" alla fine di ciascun periodo TR, in modo che il suo contributo ai periodi TR successivi venga rimosso.

La sequenza risultante, con TR e TE brevi, si comporta essenzialmente come una sequenza di impulsi pesati in T1.

Ogni ditta chiama queste sequenze con nomi diversi:

- Siemens FISP (Fast Imaging Study Precession) o FLASH (fast low single shot),
- GE GRASS (Gradient Reccoled Acquisition in Stady State),
- Philips FFE (Fast Field Echo).

A seconda del quesito diagnostico e del protocollo scelto queste sequenze possono essere utilizzate in condizioni di solo riposo (tipicamente nella caratterizzazione delle masse cardiache), di solo stress o di stress e riposo, qualora si preferisca confrontare le immagini da stress con quelle a riposo.

Sequenze Steady State Free Precession (SSFP)

Le sequenze di eco del gradiente SSFP sono progettate per garantire che la magnetizzazione trasversale non venga annullata (come nella spoiled) ma completamente rifsata alla fine di ciascun periodo TR, quando viene applicato il successivo impulso RF. Il segnale viene quindi trasferito alla ripetizione successiva e si sovrappone alla magnetizzazione trasversale generata da quell'impulso RF. Dopo un certo numero di ripetizioni ciò dà luogo ad una condizione di stato stazionario (steady state) in cui la magnetizzazione trasversale di due o tre periodi di ripetizione successivi si combina per fornire un segnale molto maggiore. Nelle sequenze SSFP il contrasto è maggiore di quello ottenuto dalle sequenze Spoiled Gradient Echo, in quanto correlato al rapporto T2/T1; nelle immagini i liquidi e grassi appaiono più luminosi rispetto ad altri tessuti.

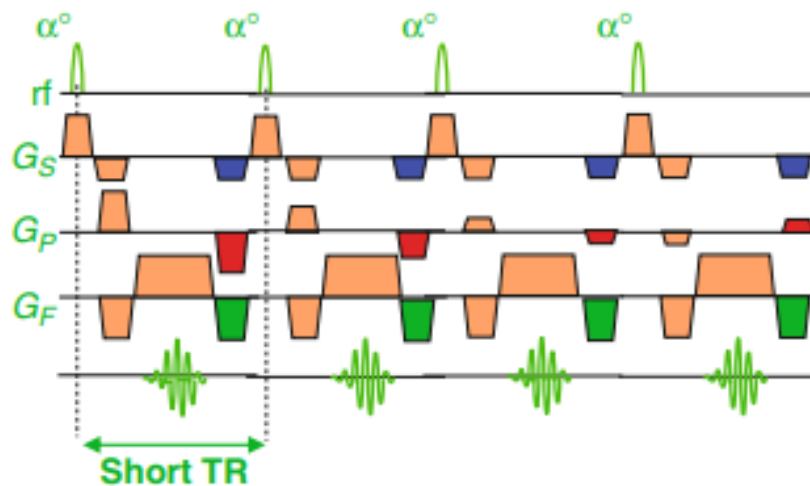


FIGURA 10 SEQUENZA SSFP. L'IMPULSO EVIDENZIATO IN VERDE È L'IMPULSO RIFASATO

Tecniche di T1 e T2 mapping

Mediante tecniche di mapping parametrico, contrariamente alle immagini convenzionali ottenute in RMC, è possibile quantificare in modo assoluto le variazioni delle proprietà magnetiche del miocardio. Per fare ciò occorre acquisire una serie di immagini della regione in esame con tempi di eco diversi (TE). Il tempo di rilassamento T1 e T2 può essere successivamente calcolato pixel per pixel per ottenere una curva di decadimento del segnale, il quale può essere poi inserito in un modello esponenziale a due parametri.

Il T2 mapping è una tecnica di risonanza magnetica utilizzata per calcolare accuratamente i tempi di rilassamento T2 di specifici tessuti, e di rappresentare i valori all'interno di una mappa parametrica. Le immagini utilizzate per la generazione della mappa parametrica possono essere acquisite con diverse sequenze, quali sequenze Multi-Echo Fast Spin-Echo (MEFSE), Gradient Spin-Echo (GraSE) o T2-prepared balanced Steady State Free Precession (T2p-SSFP).

Qualunque sia la sequenza utilizzata, occorre registrare una serie di immagini con diversi tempi di eco (TE). I valori di T2 ottenuti da queste immagini con TE diversi sono utilizzati per calcolare una curva di decadimento del segnale T2 e successivamente adattati a un modello mono-esponenziale a due parametri:

$$S = S_0 e^{-\frac{TE}{T2}}$$

Dove S= intensità di segnale

S_0 = intensità di segnale per $TE = 0$ ms

Ciò permette di ricostruire una mappa parametrica in cui ad ogni pixel corrisponde il tempo di rilassamento T2 misurato. In generale, i valori ottenuti con il mapping T2 aumentano all'aumentare del contenuto idrico. Nello specifico tali valori tendono a variare in svariate condizioni patologiche, ad esempio aumentando in caso di edema, ischemia, miocardite o infiammazione e diminuendo nel sovraccarico di ferro [12,13].

Il mapping T1 è una tecnica RM utile per calcolare il tempo di rilassamento longitudinale di tessuti specifici, come il tessuto cardiaco. I valori ottenuti possono essere utilizzati per comporre una mappa parametrica.

La sequenza Modified Look Locker Inversion Recovery (MOLLI) è una delle più utilizzate per la mappatura miocardica T1 e consente l'acquisizione di immagini all'interno di una singola apnea respiratoria.

Richiede l'acquisizione di più immagini per derivare la curva di recupero T1, consentendo di costruire una rappresentazione grafica dei tempi di rilassamento T1 assoluto, generando inoltre una mappa a colori per semplificarne l'interpretazione visiva.

Il T1 nativo (pre-contrasto) riflette un segnale composito proveniente sia dal compartimento miocardico intracellulare (composto principalmente da miociti) che da quello extracellulare (interstizio). Ciascun tipo di tessuto presenta un intervallo caratteristico di tempi di rilassamento T1 normali ad una particolare intensità di campo, quindi un'alterazione di questi valori può essere indicativa di patologia o di un cambiamento nella fisiologia (tipicamente il T1 si accorcia in presenza di grasso e ferro e si allunga in presenza di edema, fibrosi diffusa e amiloide).

L'utilizzo della sequenza T1-mapping anche dopo l'infusione di MDC e la conoscenza dell'ematocrito del paziente consente il calcolo della frazione di volume extracellulare (ECV) del miocardio contenente MDC, secondo la seguente formula:

$$ECV = (1 - \text{haematocrit}) \frac{\frac{1}{\text{post contrast T1 myo}} - \frac{1}{\text{native T1 myo}}}{\frac{1}{\text{post contrast T1 blood}} - \frac{1}{\text{native T1 blood}}}$$

Poiché i valori di rilassamento T2 e T1 sono influenzati dall'intensità del campo magnetico, dall'apparecchiatura e dal tipo di sequenza, per una corretta applicazione della mappatura T1, ogni centro dovrebbe ottenere i propri valori T2 e T1 di riferimento per consentire un'appropriata interpretazione dei dati acquisiti. È importante quantificare i valori nativi di T1 e T2 in tutti i 16 segmenti miocardici, acquisendo 3 immagini in asse corto sul ventricolo sinistro (basale, media e distale), in apnea, nella fase telediastolica del ciclo cardiaco. Ciò, infatti, può contribuire ad una diagnosi più precoce e precisa e alla quantificazione dell'entità del coinvolgimento cardiaco in diverse patologie [14,15].

I valori di T1, T2 e di ECV vengono riconosciuti come importanti elementi per la diagnosi di cardiopatie, e come fattori predittivi nel monitoraggio del trattamento e nella prognosi dei pazienti; infatti i processi patologici che interessano un organo alterano la composizione extracellulare e l'ambiente molecolare locale dei tessuti: questo provoca una alterazione dei valori T1 e T2 e ECV rispetto al tessuto sano come mostrato in figura.

Tra le patologie miocardiche che si possono diagnosticare con le tecniche di mapping ci sono la fibrosi miocardica diffusa, l'edema, l'infiammazione, l'amiloidosi e l'emosiderosi.

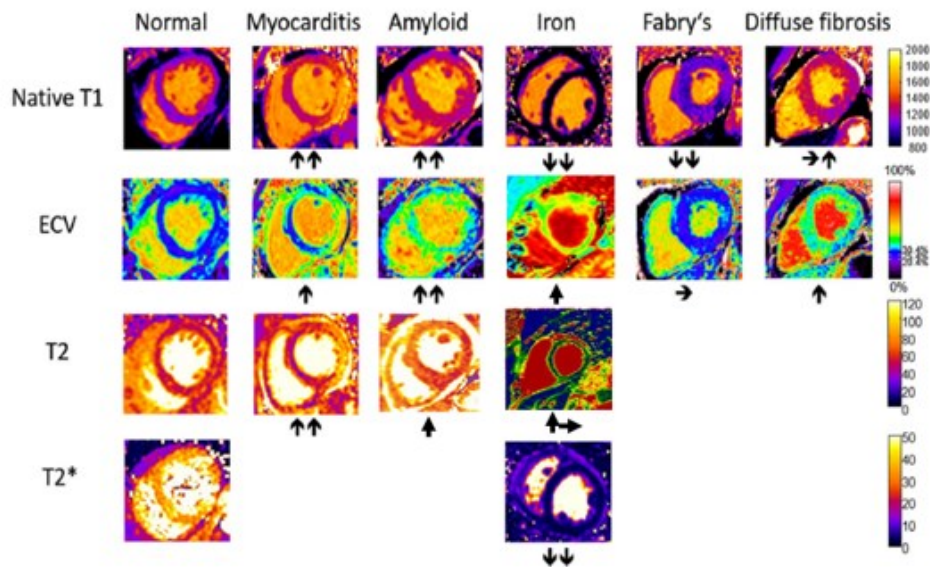


FIGURA 11 CARATTERIZZAZIONE TISSUTALE DEI SEGNALI IN T1 E T2 MAPPING

Sequenze PSIR

Le PSIR (Phase Sensitive Inversion Recovery) sono un tipo di sequenze utilizzate per la soppressione del segnale di determinati tessuti grazie a impulsi detti "di inversione".

Questi impulsi di radiofrequenza vanno ad agire sulla magnetizzazione longitudinale della sezione interessata, tenendo conto delle polarità positiva e negativa e preservando le informazioni sulla magnetizzazione dei tessuti durante il recupero del segnale.

È possibile con questa tecnica studiare il fenomeno di "late gadolinium enhancement" (LGE), che permette di distinguere l'accumulo di m.d.c. nel miocardio. Il tessuto sano presenta rapidi tempi di wash-in e wash-out del

m.d.c.: dopo circa 8-10 minuti quest'ultimo non è più presente. Di contro, le zone di miocardio con aumento patologico dell'interstizio (ad esempio per edema, fibrosi sostitutiva o amiloide) per alterazione delle dinamiche di wash in e wash out presentano ancora m.d.c. fra 10-20 minuti.

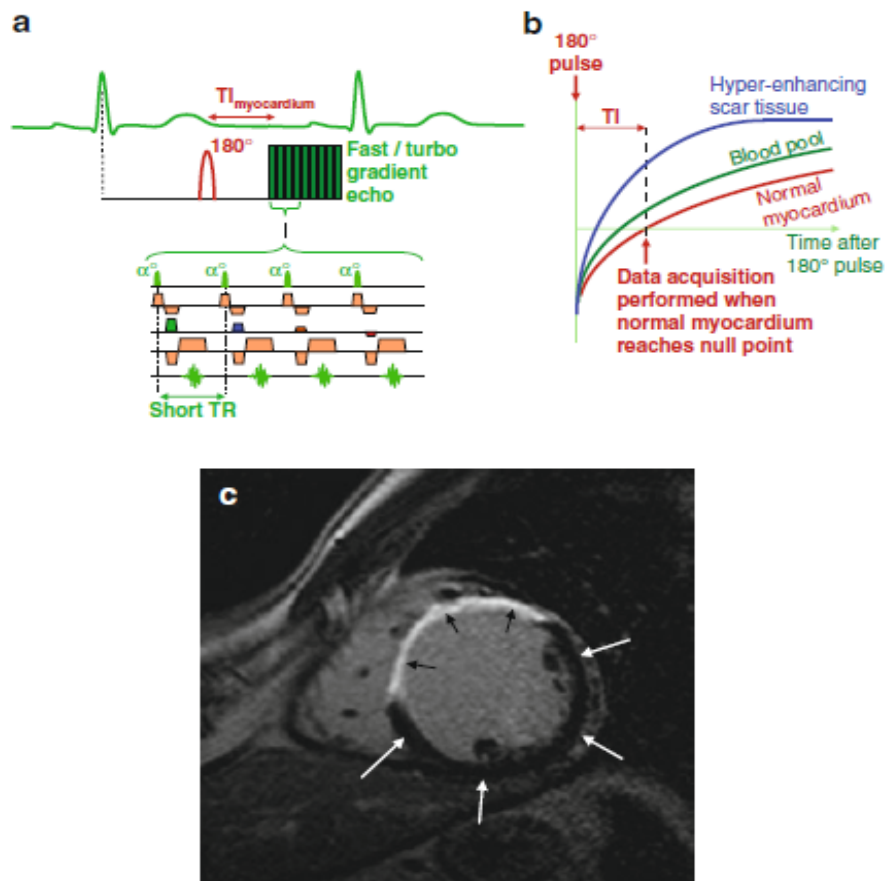


FIGURA 12 SEQUENZA PSIR: IMPULSI RF (A), SEGNALE DEI TESSUTI (B) IMMAGINE RISULTANTE (C)

L'imaging di LGE viene eseguito utilizzando una sequenza di impulsi di eco gradiente veloce (o turbo) con recupero di inversione (figura 12-a). La sequenza di impulsi gradient echo consente di completare l'acquisizione dell'immagine in pochi battiti cardiaci e viene convenzionalmente eseguita in diastole (fase migliore per lo studio del muscolo cardiaco). Nella sequenza PSIR viene utilizzato un impulso di inversione di 180° iniziale,

che viene seguito da un intervallo di tempo detto TI, dopo il quale il segnale del tessuto non patologico è annullato (ipointenso nelle immagini). Questo TI si ricava acquisendo delle immagini *scout*, che permettono di individuare dopo quanto tempo il segnale proveniente dal miocardio sano raggiunge il suo “null-point” e inserendo poi questo valore nelle sequenze PSIR. Il grafico in (figura 12-b) mostra le curve di rilassamento per il miocardio normale, il pool sanguigno e il tessuto cicatriziale. La maggiore concentrazione di m.d.c. nel tessuto cicatrizzato determina una velocità di rilassamento T1 più rapida e quindi un segnale maggiore rispetto al pool sanguigno e al miocardio sano. L'annullamento del segnale proveniente dal miocardio sano massimizza il contrasto del tessuto cicatrizzato. L'immagine in (figura 12-c) mostra il segnale potenziato dal tessuto cicatriziale (piccole frecce nere) e il segnale annullato all'interno del miocardio normale e vitale (frecce bianche) [16].

1.7 Farmaci utilizzati in Risonanza Magnetica Cardiaca da stress

Mezzi di contrasto Paramagnetici

L'utilizzo di m.d.c. risulta fondamentale negli studi di perfusione. Si tratta di un farmaco in grado di modificare la magnetizzazione del tessuto perfuso quando immerso in un campo magnetico statico.

Il mezzo di contrasto utilizzato in RM generalmente è a base di gadolinio (Gd^{7+}) e, come effetto principale della sua iniezione nel circolo, ha un accorciamento notevole dei tempi di rilassamento dei tessuti, che si traduce in iperintensità del segnale pesato in T1.

A livello cardiaco, la concentrazione locale del m.d.c. extravascolare è sensibile a differenze del volume di distribuzione, che a sua volta è influenzato dallo stato fisiopatologico del tessuto durante la fase perfusoria. Nel miocardio sano il m.d.c. è distribuito uniformemente e segue un "wash in" e "wash out" regolari. Il miocardio ischemico o necrotico presenta un minor apporto di sangue (e quindi di m.d.c.) che si traduce in un enhancement ridotto o nullo e tempi di "wash in" e "wash out" completamente irregolari ("wash in" ritardato o nullo, "wash out" lungo).

In sequenze fortemente T1 pesate come quelle usate nello studio della perfusione miocardica, l'iperintensità di segnale dovuta all'arrivo del m.d.c. sarà molto evidente rispetto al miocardio ischemico, ipointenso.

Farmaci vasodilatatori

Altra componente fondamentale nell'esecuzione di un esame da stress è costituita dal farmaco utilizzato per indurre un aumento del lavoro del muscolo cardiaco. La somministrazione di farmaci vasodilatatori come adenosina, dipiridamolo o ragadenoson permette il raggiungimento di una condizione analoga allo sforzo fisico (ottenibile con cicloergometro o tapis-roulant), senza tuttavia spostare il paziente dal lettino della RM attraverso un meccanismo di furto.

Il meccanismo di azione consiste nell'interazione di questi farmaci con i recettori A₂ dell'adenosina che, accoppiati con una proteina G-stimolatoria, mediano la vasodilatazione delle arterie coronariche.

Le coronarie sane sono libere di dilatarsi fino alla massima dimensione luminale, mentre quelle ostruite da placche calcifiche raggiungono una dimensione minore, che determina quindi una diminuzione del flusso sanguigno nelle aree perfuse da quest'ultime. Questo meccanismo, detto di *furto coronarico*, provoca di conseguenza differenze di perfusione tra aree ischemiche, irrorate da coronarie con stenosi significative, ed aree non ischemiche, irrorate da coronarie con stenosi non significative.

La vasodilatazione induce un richiamo di maggior flusso sanguigno, determinando un aumento della frequenza cardiaca e una diminuzione della pressione arteriosa periferica.

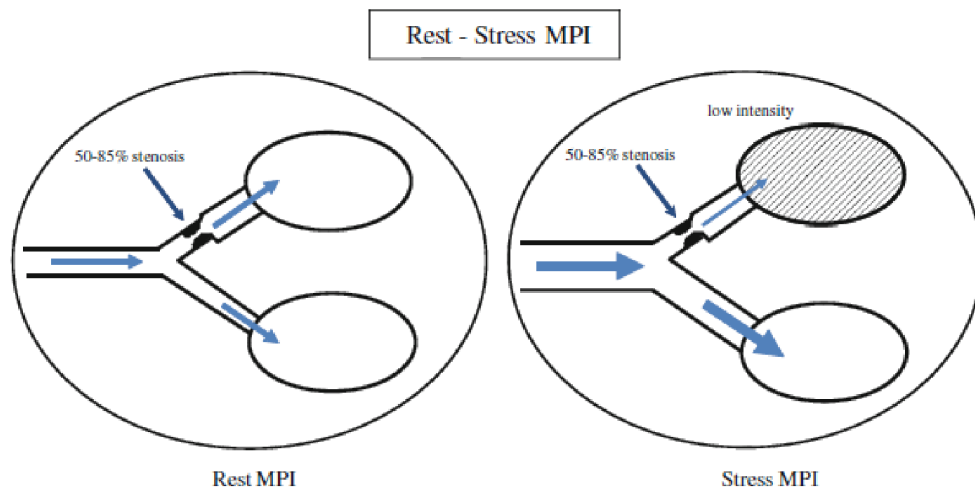


FIGURA 13 FENOMENO DEL “FURTO CORONARICO” CAUSATO DA AGENTI STRESSOGENI VASODILATATORI IN PRESENZA DI STENOSI CORONARICA

Il valore di frequenza cardiaca massimale viene stimato attraverso la seguente formula:

$$Fc \cdot \max = 208 - (0,7 \cdot \text{età del pz.})$$

I farmaci utilizzati per lo stress farmacologico sono i seguenti:

- **Dipiridamolo**, che potenzia l'adenosina endogena, determinando una vasodilatazione delle arterie coronarie prolungata nel tempo. È un farmaco poco costoso: considerando il costo del Persantin® (10mg/2ml 10f, 6,20 euro), per un paziente tipo di 70kg a 0,84mg/kg si spendono circa 3,66 euro. Presenta però un effetto vasodilatativo minore e variabile rispetto ad altri farmaci, in quanto necessita di un passaggio di metabolizzazione epatica; inoltre la sua elevata emivita aumenta la probabilità di comparsa di effetti avversi;
- **Adenosina**, ha lo stesso effetto del dipiridamolo, ma deve essere infusa in modalità continua, poiché è rapidamente catabolizzata

direttamente a livello plasmatico (emivita breve); occorre quindi avere una pompa amagnetica o una gabbia di schermatura tra le pompe non magneto-compatibili. È un farmaco significativamente più costoso: considerando il costo dell'Adenoscan® (30 mg/10ml 6f, 440,40 euro), per un paziente tipo di 70 kg a 0.14 mg/kg/min per 6 minuti di infusione si spendono circa 144 euro;

- **Regadenoson**, è un agonista dell'adenosina più selettivo: ha un'azione vasodilatatrice maggiore rispetto al dipiridamolo e all'adenosina, dimostrando una specificità maggiore verso il circolo coronarico rispetto agli altri distretti del corpo, ha un'emivita di pochi minuti e presenta minori effetti avversi e maggiore facilità di somministrazione.

Mentre il dipiridamolo, dosato in base al peso del paziente, richiede una lenta iniezione di piccoli boli della durata totale di 4 minuti, il regadenoson permette l'iniezione immediata in un unico bolo in circa 10 secondi, con una dose standardizzata di 400 µg per tutti i pazienti, indipendentemente dal peso. Il regadenoson, rispetto a dipiridamolo e adenosina, risulta essere significativamente più pratico nella modalità di somministrazione, riducendo il rischio di errori. Tuttavia, è in assoluto il farmaco più costoso rispetto al dipiridamolo e all'adenosina (Rapiscan® 400µg 1flacone, 264 euro) [3,4,5].

Controindicazioni ed effetti avversi

L'utilizzo di m.d.c. porta raramente ad effetti collaterali. Gli effetti indesiderati più comuni riscontrati sono solitamente le reazioni allergiche,

da manifestazioni gravi quali prurito, fino a manifestazioni gravi quali difficoltà respiratoria a shock anafilattico. Altro effetto collaterale dei m.d.c. a base di gadolinio chelati, per lo più tardivo, è la fibrosi nefrogenica sistemica, di cui però non si sono più registrati casi nel momento in cui è stato controindicato l'utilizzo degli stessi in pazienti con insufficienza renale severa e in Europa è stata previsto l'utilizzo dei soli m.d.c. macrociclici per la RMC.

Prima di sottoporre il paziente ad esame dunque è necessaria una attenta anamnesi mirata in particolare a conoscere il paziente:

- Se abbia sofferto o soffre di allergie o asma;
- Se abbia già avuto reazioni allergiche a qualunque farmaco compresi i m.d.c.;
- Se soffre di insufficienza renale;
- Se sia in gravidanza (in caso la paziente donna fosse in età fertile).

Queste condizioni, tuttavia, non costituiscono delle controindicazioni assolute all'esame e sarà il Medico Radiologo a decidere se sottoporre il paziente ad esame bilanciando rischi e benefici in scienza e coscienza.

Per i farmaci vasodilatatori, le controindicazioni assolute sono principalmente:

- Reazione allergica al farmaco vasodilatatore che decidiamo di somministrare (adenosina, dipiridamolo o regadenoson);
- Malattie bronco-ostruttive severe e asma attiva;
- Ostruzione severa all'efflusso ventricolare sinistro (quali stenosi aortiche o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva);
- Blocchi AV > 2° grado;

- Ipotensione sistemica sintomatica;
- Angina instabile e infarto miocardico subacuto.

Dato che questa tipologia di farmaco può, in caso di manifestazione di ischemia indotta, portare ad arresto cardiaco e blocco dei nodi SE e AV, è necessaria una costante monitoraggio dei livelli vitali del paziente tramite ECG, misurazione della pressione periferica e della saturazione [4,16].

Farmaco antidoto

Il farmaco utilizzato quale antidoto ai vasodilatatori è l'aminofilina, efficace nel contrastare/prevenire gli effetti collaterali (mal di testa, nausea e malessere) ma soprattutto le manifestazioni più gravi. [4,5,16].

2. OBIETTIVO

L'obiettivo di questo studio è stato codificare un protocollo di perfusione quantitativa su magnete Siemens 1.5 T Magnetom Avanto^{Fit}, attraverso anche l'ottimizzazione delle sequenze di perfusione, al fine di renderne fruibile l'analisi da parte del modulo di perfusione quantitativa del software Cvi42 di Circle.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Materiali

Apparecchiature utilizzate:

- Risonanza Magnetica Siemens 1.5T Magnetom Avanto^{Fit}, Gradienti SQ (45 mT/m @ 200 T/m/s) presso l'U.O.C. Istituto di Radiologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova;
- Bobina Siemens Body Array 18 canali;
- Bobina Siemens Spine Array 32 canali;
- Iniettore automatico Medrad® Spectris Solaris;
- Monitor Paziente Multiparametrico Amagnetico;
- Elettrocardiografo 16 derivazioni;

Mezzo di contrasto:

- Gadovist® (Gadobutrolo 1mmol/ml), dose 0.2mmol/kg, flusso 2ml/s;

Farmaci:

- Rapiscan® (Regadenoson 400 mg/5ml);
- Tefamin® (Aminofillina 240 mg/10ml);

Moduli:

- Modulo di consenso all'Indagine di Risonanza Magnetica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Mod. Rev. 2 del 16/05/2023;
- Modulo di consenso specifico per essere sottoposti all'indagine di RM con stress farmacologico;

Software applicativi:

- Cvi42 Circle Cardiovascular Imaging® comprensivo di QP Protocol Builder;

3.2 Metodo

3.2a Reclutamento del paziente, anamnesi e preparazione del paziente

I pazienti sono stati selezionati dal Medico Specialista in Cardiologia ed inviati all'U.O:C: Istituto di Radiologia dell'azienda Ospedaliera Universitaria di Padova per essere sottoposti a una RMC con stress farmacologico in due sedute di RM in giorni consecutivi, in presenza dell'Application Specialist di Siemens Healthineers e Clinical Application Specialist di Circle Cardiovascular Imaging. L'indicazione all'esame è stata posta sulla base delle correnti linee guida e giustificata dal Medico Specialista in Radiologia responsabile dell'esame di RMC [8].

Prima di applicare la sequenza di perfusione ai pazienti sottoposti ad un esame da stress, la stessa è stata applicata a pazienti con indicazione a una valutazione solo a riposo di perfusione, al fine di ottimizzare la procedura.

Prima di procedere nell'accettazione del paziente in sala di RM e di iniziare l'esame il paziente viene sottoposto ad un'accurata **anamnesi** da parte del Medico Specialista in Radiologia e vengono firmati i moduli di consenso informato all'indagine.

Affinché l'indagine possa essere avviata il Medico Specialista in Radiologia deve accertarsi che:

- il paziente sia a digiuno da almeno 4 ore;
- abbia acconsentito ad essere sottoposto a un esame di RMC da stress farmacologico attraverso l'iniezione di m.d.c. a base di gadolinio chelato;
- abbia dichiarato la non presenza di protesi o corpi metallici all'interno del corpo;
- si sia astenuto dall'assunzione, per almeno 24 ore precedenti all'esame, di sostanze che antagonizzano i farmaci vasodilatatori usati per lo stress quali teina, caffeina, vaniglia, cioccolato, banane;
- abbia sospeso farmaci anti-ischemici se la finalità del test è diagnostica e non prognostica.

Una volta valutato che siano rispettate le condizioni affinché il paziente sia sottoposto all'esame, il paziente viene preparato all'indagine. Per la **preparazione** il paziente viene invitato dall'infermiere a svestirsi e rimuovere quindi abiti, oggetti metallici e monili non magneto-compatibili. Vengono registrati peso, altezza ed effettuato un ECG a riposo del paziente. Vengono presi 2 accessi venosi: uno sul braccio sinistro dove si collegherà l'iniettore di m.d.c/fisiologica, mentre sul braccio destro si garantirà l'accesso per la dose di Rapiscan ed eventuale antidoto.

Il paziente viene accompagnato in sala magnete, viene invitato a distendersi sul lettino RM in decubito supino, dopodiché vengono posizionati gli elettrodi nella regione apicale e si collegano al sistema di sincronizzazione del battito cardiaco Presente in RM.

Viene, infine, assicurata la bobina di superficie sul petto del paziente, in modo che questa copra tutta la parete toracica. L'isocentro virtuale costituito dai laser esterni verrà in seguito allineato al centro della bobina.

Prima di concludere il posizionamento del paziente, vengono posizionate le cuffie contro il rumore, il sistema di allarme per eventuali necessità, un misuratore di pressione sul braccio sinistro collegato al monitor multiparametrico per monitorare i parametri vitali (pressione, frequenza cardiaca e saturazione) per verificare sia la sicurezza del paziente che il raggiungimento del picco dello stress.

Il lettino viene infine fatto scorrere all'interno del magnete, si registrano i parametri a riposo del paziente (frequenza cardiaca, pressione, saturazione) e si procede con l'acquisizione dell'esame.

3.2b Protocollo di studio di RMC da stress per valutazione qualitativa

Come raccomandato dall'*American Heart Association* (AHA), la corretta valutazione morfo-funzionale cardiaca richiede che le immagini vengano ottenute utilizzando dei piani di acquisizione obliqui rispetto agli assi anatomici del corpo [17].

Per ottenere i corretti assi di studio del cuore viene eseguita una scansione di centramento, detta *scout*, secondo i tre piani dello spazio assiale, coronale e sagittale (figura 14).

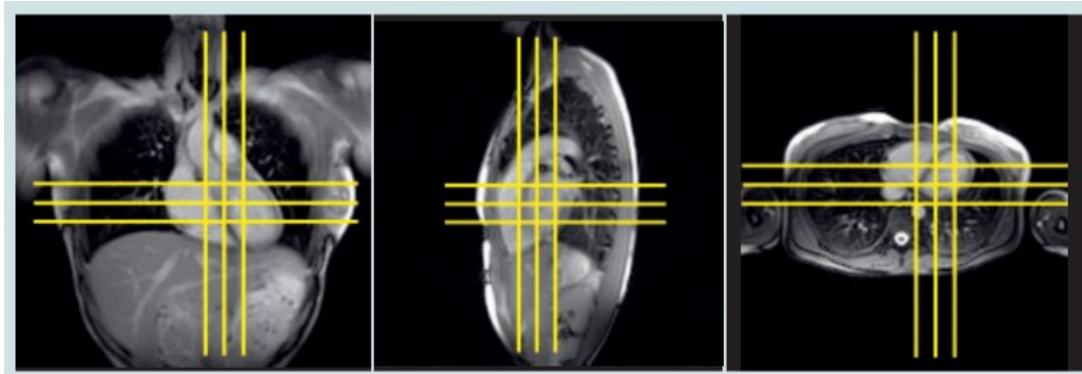


FIGURA 14 SCOUT DEGLI ASSI ANATOMICI DEL TORACE

Successivamente viene impostato sulla *scout* assiale uno *slab* parallelo al setto interventricolare, passante per il piano mediano della valvola mitralica e l'apice ventricolare; in tal modo viene ottenuta un'immagine in **asse lungo pseudo due camere**, in SSFP (8mm, 30 fasi).

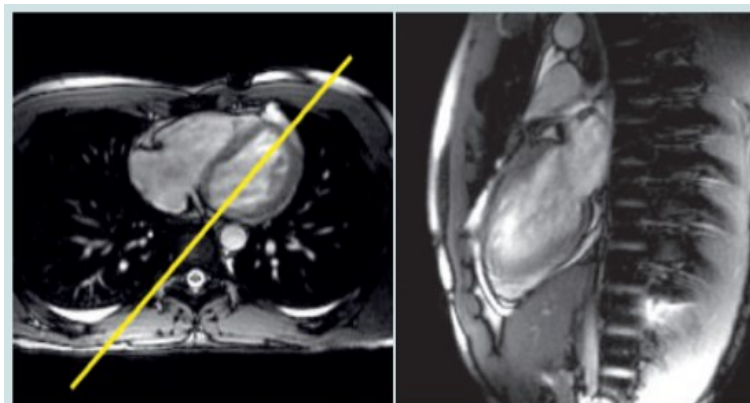


FIGURA 15 ASSE LUNGO PSEUDO 2 CAMERE

Ad eccezione dello scout triplanare, tutte le immagini vengono acquisite in apnea tele espiratoria sincronizzate con il vettocardiogramma.

Impostando uno *slab* perpendicolare al setto interventricolare sulla *scout* assiale, e simultaneamente perpendicolare all'asse lungo due camere posizione medio-ventricolare, viene acquisita un'immagine in **asse corto bi-ventricolare** di localizzazione in SSFP (8mm, 30 fasi), che visualizza le sezioni dei ventricoli destro e sinistro contemporaneamente.

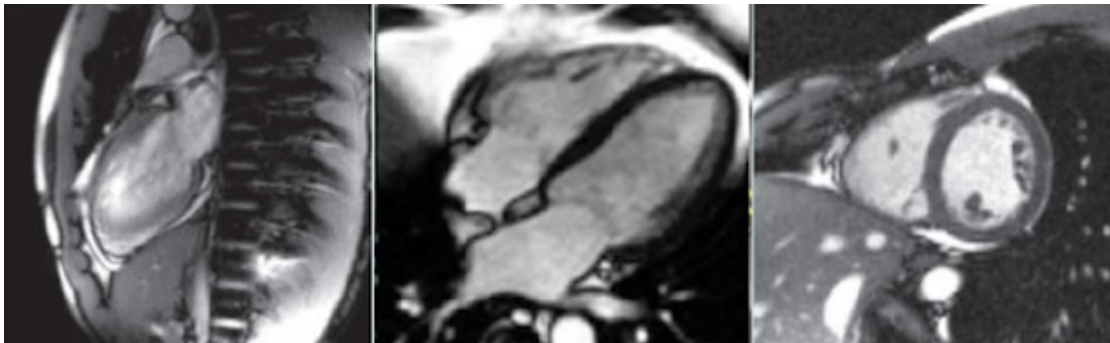


FIGURA 16 ASSE CORTO 2 CAMERE

La successiva immagine viene acquisita in SSFP (8 mm, 30 fasi) sull'**asse lungo quattro camere** (asse lungo orizzontale), che permette di visualizzare contemporaneamente le 4 camere cardiache. È di fondamentale importanza ottenere un'acquisizione in asse lungo orizzontale corretta anche al fine di poter effettuare appropriatamente la misurazione delle aree e dei volumi atriali. L'immagine in asse lungo orizzontale viene prescritta dall'immagine telediastolica in asse lungo verticale, identificando un piano passante per l'apice cardiaco e il punto mediano del piano valvolare mitralico e dall'immagine telediastolica in asse corto medio ventricolare di localizzazione, identificando il piano che unisce l'angolo cardio-frenico anteriore con il centro della cavità ventricolare sinistra (figura 17).

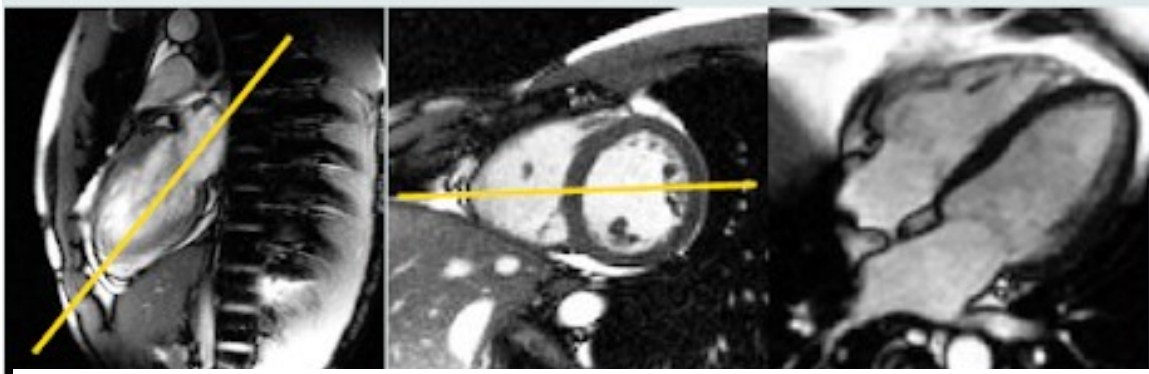


FIGURA 17 ASSE LUNGO 4 CAMERE

L'immagine secondo il **piano asse lungo tre camere** è di fondamentale importanza, in quanto consente di valutare il ventricolo sinistro in tutte le sue componenti, il tratto di efflusso (aorta) e quello di afflusso (atrio), e le corrispettive strutture valvolari. Il piano asse lungo tre camere viene prescritto utilizzando lo *scout* in coronale, impostando un piano perpendicolare al piano della valvola aortica e l'asse corto di localizzazione, identificando un piano dal setto anteriore alla parete infero laterale, passante per il centro della cavità ventricolare sinistra (figura 18) [1].

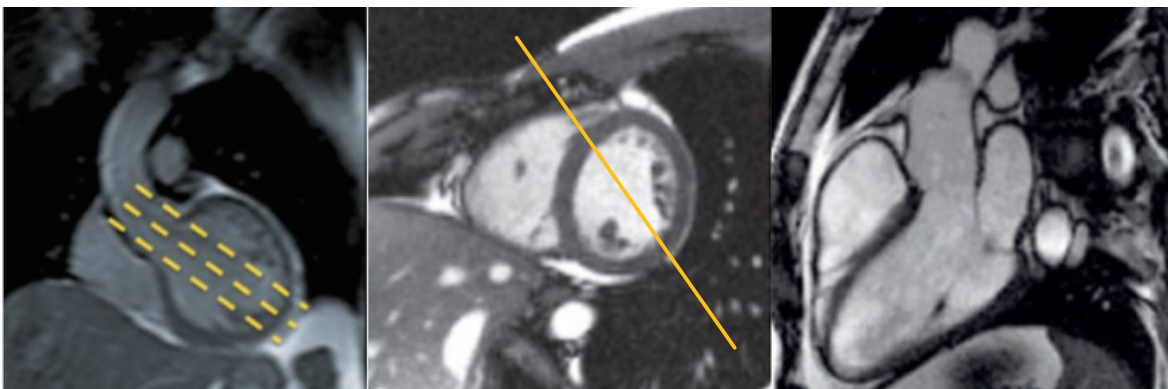


FIGURA 18 ASSE LUNGO 3 CAMERE

Prima di iniziare la fase da stress, inoltre, vengono acquisite:

- Immagini in cine SSFP a riposo in asse corto (basale, medio e apicale) per lo studio della cinetica del ventricolo sinistro (Figura 19);

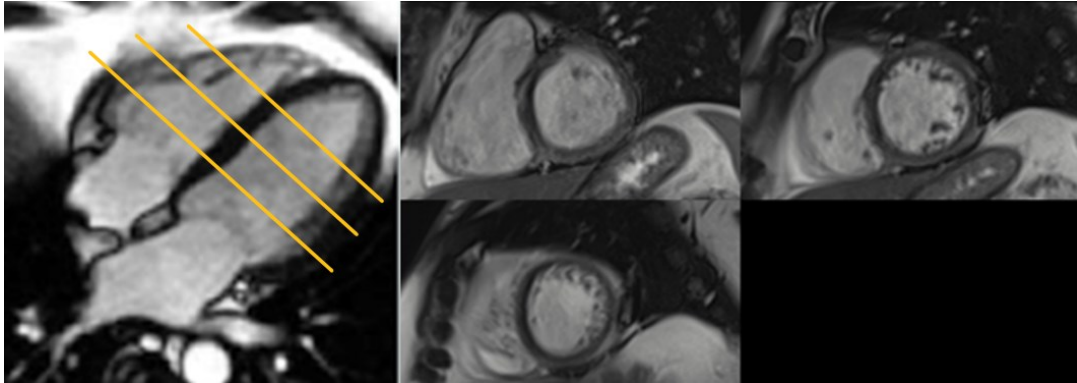


FIGURA 19 IMMAGINI IN ASSE CORTO DI SEZIONE BASALE, MEDIA E APICALE DEL VENTRICOLO SINISTRO

- Immagini in asse corto a coprire tutti i ventricoli dalla base all'apice per la quantificazione della funzione cardiaca, secondo la tecnica standardizzata [1];
- T1 e T2 mapping pre m.d.c. ottenuti con la stessa posizione e geometria delle 3 sezioni in asse corto (basale, media e apicale).

Per la fase da stress la vasodilatazione viene indotta mediante l'infusione di regadenoson 400 microgrammi (5 ml) in bolo di 10 sec, utilizzando un catetere di almeno 22 gauge, seguito da un bolo di 5 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Dopo circa 10-20 secondi, verificato il raggiungimento di una f.c. massimale, vengono iniettati altri 0.1 mmol/kg di gadobutrolo alla velocità di 4 mL/s seguiti da soluzione salina e concomitante acquisizione di 3 assi corti del ventricolo sinistro con la tecnica di perfusione di primo passaggio utilizzando delle sequenze FLASH (fast low angle shot) T1 pesate. Consecutivamente vengono acquisite delle immagini in cine SSFP per la valutazione della cinetica al picco dello stress, seguendo la geometria e l'orientamento delle immagini acquisite a riposo. Al termine della fase di stress viene somministrata

amminofillina endovena per annullare l'effetto del regadenoson. Nel momento in cui i parametri di frequenza cardiaca e pressione sono ritornati intorno ai valori basali, vengono acquisite le immagini di perfusione FLASH a riposo dopo l'iniezione di un'altra somministrazione di 0.1 mmol/kg di mezzo di gadobutrolo, seguendo la geometria e l'orientamento delle immagini acquisite sotto stress, in modo da poter essere confrontabili per il Medico Radiologo

Dopo circa 8 minuti dalla somministrazione della seconda dose di contrasto, il protocollo viene concluso con l'acquisizione di sequenze PSIR secondo la tecnica del LGE, seguendo la geometria e l'orientamento delle immagini in cine, per la valutazione di necrosi/fibrosi macroscopica e delle sequenze di T1 mapping post m.d.c. per la quantificazione dell'ECV. In particolare, vengono acquisite:

- a. immagini TI scout in SA per scegliere un tempo di inversione valido a consentire il completo annullamento del miocardio sano;
- b. immagini PSIR 2, 3, 4 camere;
- c. immagini PSIR in SA su tutto il ventricolo;
- d. immagini di T1 mapping post m.d.c. in asse corto (basale, medio, distale), con la stessa geometria e l'orientamento delle immagini di T1 mapping native pre m.d.c.;
- e. eventuali immagini PSIR e cine su piani obliqui per dirimere dubbi sulla presenza di eventuali aree di LGE.

2.2c Protocollo di studio di RMC da stress per valutazione quantitativa

Questo protocollo è stato modificato, adattandolo alle necessità del programma di perfusione quantitativa utilizzando il software Protocol Builder di Circle, che fornisce le indicazioni sui volumi di m.d.c. da iniettare durante le varie fasi dell'indagine e suggerisce gli step essenziali per questo studio. Tale software consente di adattare i protocolli di perfusione in base alle esigenze del centro radiologico e dello studio da effettuare, soddisfacendo ogni esigenza tecnica, sia delle apparecchiature RM che del protocollo scelto.

Il protocollo viene costruito mediante la selezione di sette dati principali:

- la ditta produttrice del sistema di RM (Siemens, GE, Philips ecc.) in quanto ognuno di essi ha caratteristiche tecnologiche diverse;
- la tipologia di studio di perfusione da analizzare (pre bolus, single bolus o double bolus) in base alle caratteristiche del protocollo scelto,
- le fasi di perfusione acquisite (solo riposo, solo stress, o stress e rest) da scegliere sulla base del quesito diagnostico e della consuetudine del laboratorio;
- il peso del paziente;
- l'agente stressogeno utilizzato;
- la sequenza di imaging utilizzata nello studio di perfusione miocardica (SSFP, FLASH, EPI).

Terminato l'esame vengono rimossi gli elettrodi per la registrazione del



At the Heart of
IMAGING

Quantitative Perfusion Protocol Builder

Customize your acquisition protocol for Cardiac MRI Absolute Quantitation of Myocardial Blood Flow using Circle CVI's printable form

PATIENT WEIGHT

60 kg [Use lb instead](#)

SITE PROTOCOL

Acquisition Type

- Pre-Bolus
- Dual Bolus
- Single Bolus
- Dual Sequence

Stress/Rest

- Stress & Rest
- Stress Only
- Rest Only

Stress Agent

- Adenosine
- Regadenoson/Lexiscan

Contrast Agent

- Gadovist
Gadobutrol
- Dotarem
Gadoterate meglumine

Scanner Manufacturer

- GE
- Siemens
- Philips
- Canon
- Hitachi

Sequence

- SSFP
- FLASH
- EPI

SUBMIT

FIGURA 20 SCHERMATA DI PROTOCOL BUILDER

vettocardiogramma e la bobina di superficie. In infermeria, si registra un ulteriore ECG e vengono rivalutati i parametri vitali per escludere complicanze dovute all'uso dell'agente stressogeno (quali ad esempio ischemia o blocchi AV). In assenza di complicanze, viene rimosso 1 solo accesso venoso e il paziente viene invitato a stare nella sala di attesa della RM per almeno un'ora dall'infusione dell'agente stressogeno con la possibilità di fare una colazione leggera a base anche di caffè o tè (antagonisti dell'agente stressogeno). In assenza di reazioni avverse il paziente rinvio al proprio domicilio dopo essere stato informato sull'esito dell'esame da stress.

3.3 Analisi delle immagini

Le immagini acquisite vengono inviate al PACS aziendale e richiamate sulla consolle con il software di analisi Circle Cvi42®.

Le immagini ottenute sono valutate dal Medico Radiologo e interpretate in base al proprio livello di competenza ed esperienza. Per l'analisi della cinetica, della perfusione e delle immagini di T1, T2 mapping, ECV e LGE è stato utilizzato il modello a 17 segmenti proposto dall' American Heart Association/American College of Cardiology [17].

Valutazione qualitativa delle immagini di perfusione

La cinetica a riposo e dopo stress è stata analizzata classificando ogni segmento come normale, ipocinetico, acinetico o discinetico. L'ischemia secondo criteri di cinetica è stata definita come un'alterazione di cinetica indotta dallo stress o un peggioramento di un'anomalia della cinetica preesistente.

I difetti di perfusione sono stati valutati a riposo e sotto stress e definiti come persistenza di ipointensità di segnale dopo il primo passaggio del mezzo di contrasto per >5 battiti durante la massima intensità di segnale nella cavità del ventricolo sinistro.

Per quanto riguarda le immagini di LGE invece, è stata valutata la presenza/assenza di LGE. La presenza di LGE veniva riconosciuta qualora questo fosse visibile in due proiezioni differenti.

Le caratteristiche che distinguono un vero difetto di perfusione da un artefatto sono:

- la maggiore evidenza nello strato subendocardico,
- la persistenza in più immagini provenienti da intervalli R-R successivi,
- la correlazione con la distribuzione territoriale della vascolarizzazione coronarica.

L'integrazione dell'informazione qualitativa delle immagini di perfusione e LGE può ulteriormente supportare la diagnosi di ischemia, secondo la tabella riportata a seguire.

Stress	Rest	LGE	Diagnosi
Positiva	Negativa	Negativa	Ischemia Indotta
Positiva	Positiva	Positiva	Infarto
Positiva	Positiva	Negativa	Artefatto (alta probabilità)

SCHEMA DI VALUTAZIONE DI PRESENZA DELL'AREA DI MIOCARDIO ALTERATA NELLE VARIE SEQUENZE, ASSOCIATA ALLA PIÙ PROBABILE DIAGNOSI

L'analisi qualitativa è soggetta ad essere completamente operatore dipendente: la capacità del radiologo di individuare le aree di ischemia è fortemente legata al suo livello di competenza e alla sua esperienza pratica. Tale valutazione può essere, inoltre, significativamente limitata dalla presenza di artefatti, principalmente al respiro per subottimale compliance del paziente a trattenere le apnee o da non ottimale cardio-sincronizzazione della sequenza col vettocardiogramma per aritmie del paziente.

Valutazione quantitativa delle immagini di perfusione

L'utilizzo del modulo di perfusione quantitativa del software Circle Cvi42® permette al Medico Radiologo di ottenere dati quantitativi sulla perfusione dei singoli segmenti del miocardio.

Vengono valutate le immagini ottenute nelle sequenze di AIF e di perfusione miocardica acquisite durante le fasi di riposo e di stress. Per l'elaborazione del dato, devono essere inseriti anche i valori di f.c. raggiunta al picco dello stress ed i volumi di m.d.c. iniettati.

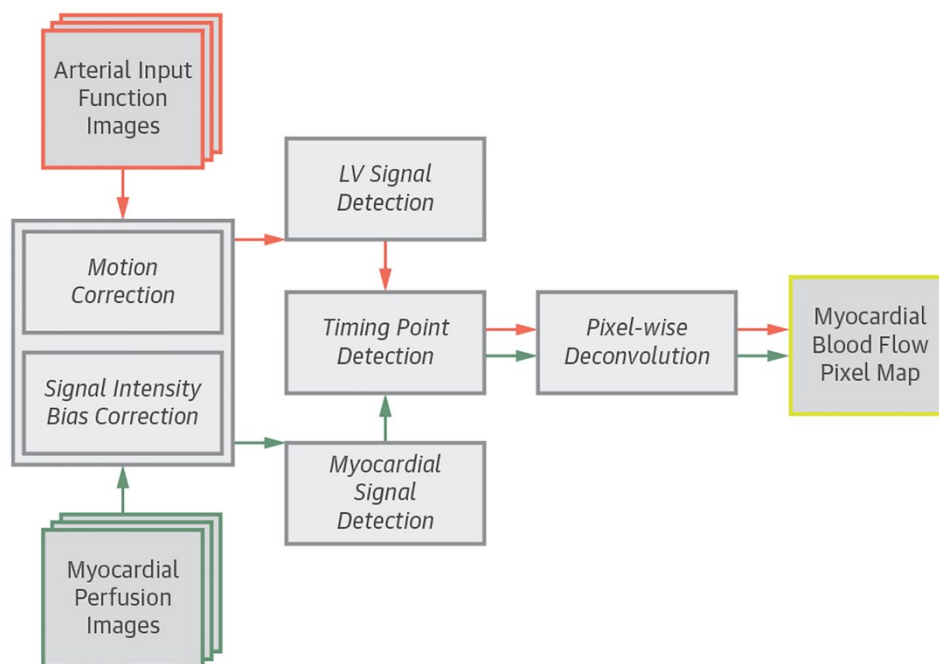


FIGURA 21 FLOWCHART DI CREAZIONE DI UNA PIXEL MAP

gli algoritmi di intelligenza artificiale agiscono sui dati grezzi, correggendo gli errori da movimento del paziente (causati dal respiro e dall'eventuale non corretta cardio-sincronizzazione) e da alterazione di intensità del segnale (errori causati dall'elettronica della bobina); dopodiché sincronizza i frame provenienti dalle diverse sequenze, in modo da permettere il confronto automatico tra queste. Attraverso un'operazione

applicata direttamente alle immagini di perfusione la funzione “Pixel-Wise Deconvolution” di Cvi42® è in grado di riconoscere i margini interni ed esterni della parete cardiaca e, servendosi dei dati forniti dalle immagini AIF, elabora:

- mappe virtuali di pixel (chiamate Pixel Maps), che rappresentano i dati di perfusione;
- grafici della variazione di intensità del segnale nel tempo
- grafici rappresentanti i 16 segmenti del ventricolo sinistro in asse corto con dati numerici sulla perfusione [18].

L’informazione racchiusa dalle Pixel Maps prende il nome di “Myocardial Blood Flow” (MBF, ovvero flusso sanguigno miocardico) e rappresenta il volume di sangue che scorre in un’area di tessuto ad una determinata f.c.. Il MBF viene calcolato in automatico, sia per la fase rest che per la fase stress per ogni pixel dell’immagine.

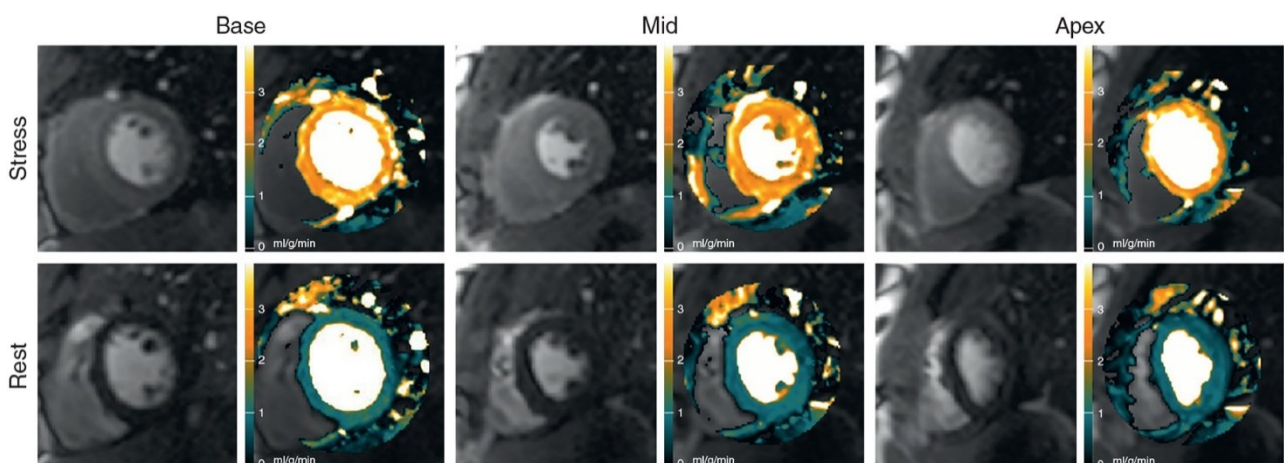


FIGURA 22 PIXEL MAP DEI VALORI MBF DI UN CUORE SANO

Il programma inoltre ricava dei grafici dall’analisi dei dati di ogni frame; questi rappresentano la variazione dell’intensità del segnale nel tempo

direttamente correlato al flusso del contrasto nel miocardio, frame by frame, mostrando l'andamento del wash in e del wash out dei tessuti.

Successivamente vengono elaborati dei grafici basati sul modello della American Heart Association (AHA) che rappresenta i 16 segmenti del ventricolo sinistro in asse corto, conosciuto come "bullseye". Ciascun anello rappresenta una sezione: basale (dalla valvola mitrale all'apice dei muscoli papillari), media (dall'apice dei papillari alla loro inserzione settale) e distale. Ciascun segmento miocardico risponde a un preciso territorio di distribuzione coronarica (Figura 24) [17].

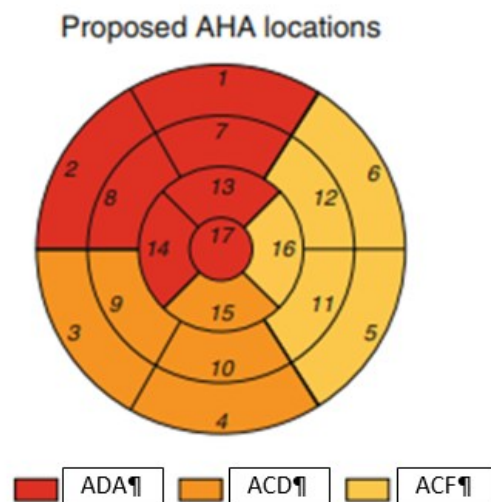


FIGURA 23 BULLSEYE CON DISTRIBUZIONE DELLA VASCOLARIZZAZIONE CORONARICA SECONDO LA AHA

Vengono così create le mappe di perfusione delle singole fasi di riposo e di stress, assegnando un valore regionale di MBF ad ogni segmento del bullseye, escludendo il 17° (non visualizzato nelle immagini SA).

Vengono calcolate anche le mappe di MBF relativo (rMBF stress/rest) che tengono conto anche della funzionalità del microcircolo coronarico.

Vengono infine calcolate mappe di Myocardial Perfusion Reserve (MPR), ossia il rapporto tra valori MBF in fase stress e in fase di riposo (e viene creata anche di questa la mappa “relativa”).

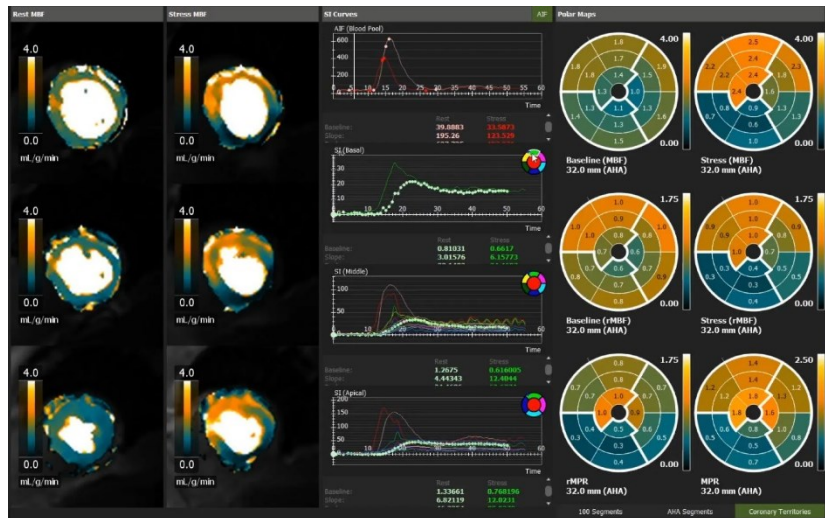


FIGURA 24 RAPPRESENTAZIONE SU CVI42 DI: PIXEL MAPS (SINISTRA), CURVE DI PERFUSIONE (CENTRO), E MAPPE DI MBF, RMBF STRESS E REST, MPR E RMPR

4. RISULTATI

1 Popolazione

Per la definizione del nuovo protocollo di perfusione quantitativa sono stati selezionati 6 pazienti candidati clinicamente ad essere sottoposti a una RMC da stress. Di questi, 2 pazienti non hanno eseguito la procedura: 1 paziente a causa della mancata osservazione delle indicazioni pre-esame e 1 paziente per problemi di claustrofobia. La sequenza di perfusione è stata, inoltre, applicata a 2 pazienti con indicazione clinica a una valutazione perfusionale solo a riposo

2 Ottimizzazione del Protocollo di studio di RMC da stress per valutazione quantitativa

Con l'inserimento dei parametri richiesti, esplicitati nei metodi, il Protocol Builder ha restituito uno schema temporale, dove sono riportate le principali fasi da seguire per ottenere le immagini che si possano poi analizzare con l'applicativo di perfusione quantitativa richiesta da Circle.

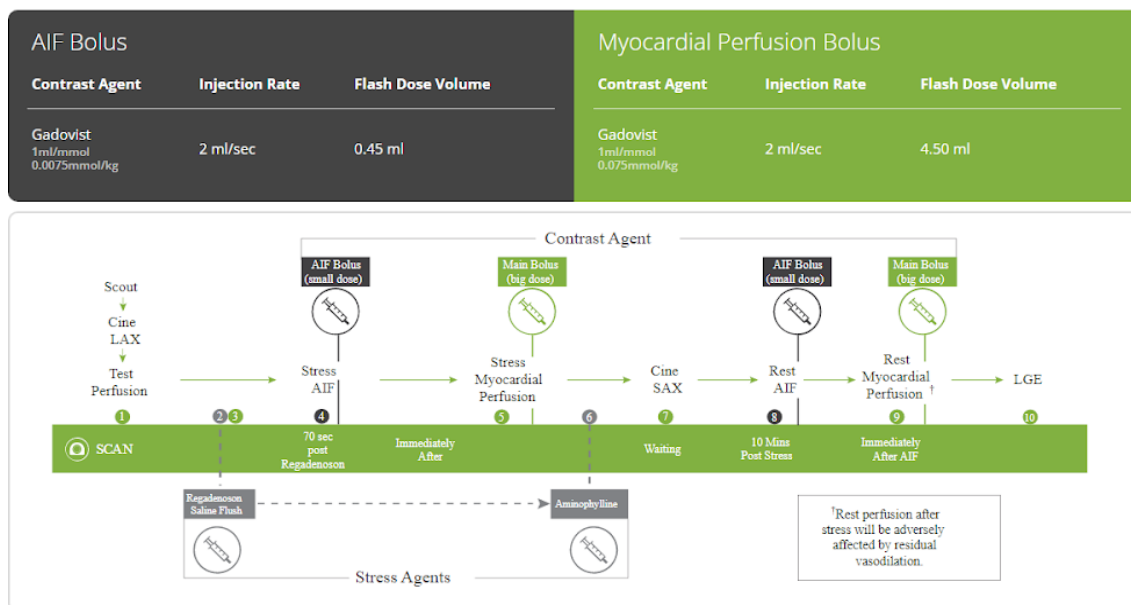


FIGURA 25 SCHEMA STRESS & REST PERFUSION SU PAZIENTE DI 60KG PER SIEMENS, CON SEQUENZA FLASH, USO DI GADOVIST E REGADENOSON, PRE-BOLUS.

È stato scelto il protocollo di perfusione quantitativa “pre bolo”, in accordo con gli Specialist di Siemens e Circle, in considerazione dell'apparecchiatura RM in dotazione all'Istituto. Tale tecnica prevede l'acquisizione di una prima serie di immagini in asse corto per il calcolo dell'AIF e una seconda serie di immagini in asse corto per lo studio di perfusione cardiaca.

Nel corso della sperimentazione della sequenza su 2 pazienti con indicazioni ad una valutazione perfusionale solo a riposo, è stata

modificata la tecnica di acquisizione, passando da immagini FISP in SSFP a immagini FLASH perché risultata meno sensibile ad artefatti.

Le sequenze FLASH sono state ottimizzate come segue: un impulso di preparazione della saturazione non selettivo a 90°, tempo di inversione di 105 ms, TE di 1,18 ms, TR di 190 ms, spessore della sezione di 8 mm, FOV read di 380mm, 60 frame ogni immagine.

È stata acquisita una prima sequenza di AIF per fornire al software di analisi le informazioni sui tempi che il m.d.c impiega per raggiungere la cavità del ventricolo sinistro, dato indispensabile per la creazione delle mappe di perfusione quantitativa.

Il volume di m.d.c. da utilizzare è stato calcolato da Protocol Builder in base al peso del paziente inserito. La tecnica “pre bolo” prevede che il volume iniettato nella sequenza AIF sia un decimo del bolo della sequenza di perfusione.

Tuttavia, per 1 paziente < 60 kg il volume per l’AIF era inferiore al volume iniettabile dal sistema automatico, costringendo all’iniezione di una dose di contrasto di poco maggiore. Infatti, il minimo volume iniettabile dall’iniettore automatico in dotazione presso l’Istituto di Radiologia è di 0,5mL.

Numero di frame, valori geometrici e temporali dell’AIF sono stati impostati, in successivi tentativi, sui 2 pazienti con esame non da stress, al fine di essere uguali alla sequenza di perfusione principale da stress e a riposo ed essere così elaborati correttamente dal software di perfusione quantitativa utilizzato.

Pertanto, il **protocollo di RMC da stress per la valutazione quantitativa**, secondo la tecnica del “pre bolo” è stato ottimizzato come segue:

1. acquisizione immagini scout;
2. acquisizione immagini in cine con sequenza SSFP sui piani degli assi lunghi del cuore (4, 3, 2 camere);
3. acquisizione immagini in asse corto (basale, medio e distale) del ventricolo sinistro con le sequenze:
 - a. SSFP;
 - b. T1 mapping;
 - c. T2 mapping.
4. acquisizione immagini in asse corto a copertura di tutti i ventricoli per lo studio della funzione cardiaca con sequenze SSFP;
5. registrazione dei parametri vitali a riposo del paziente (frequenza cardiaca, pressione arteriosa e saturazione);
6. infusione di 400 microgrammi di regadenoson, seguiti da 20 ml di soluzione fisiologica;
7. registrazione dei parametri vitali del paziente al picco dello stress;
8. acquisizione dopo 10 secondi dal bolo di regadenoson immagini FLASH in asse corto (basale, media e distale) di AIF Stress con infusione simultanea della quantità di m.d.c. indicato dal Protocol Builder (AIF bolus), seguita da 20 ml di soluzione fisiologica;
9. acquisizione delle immagini FLASH in asse corto (basale, media e distale) per la perfusione miocardica da stress con infusione simultanea della quantità di m.d.c. indicata dal Protocol Builder, seguita da bolo di 20 ml di soluzione fisiologica;

10. acquisizione immagini in cine con sequenza SSFP in asse corto (basale, medio e distale) e 4, 3, 2 camere, per la valutazione della cinetica del ventricolo sinistro sotto stress;
11. infusione in bolo dell'antidoto aminofillina 240 mg/10 ml;
12. attesa per il ritorno di una f.c. simile a quella registrata a riposo e registrazione dei parametri vitali;
13. acquisizione delle immagini FLASH in asse corto di AIF a riposo con infusione simultanea della quantità di mdc indicato dal Protocol Builder (AIF bolus), seguita bolo di 20 ml di soluzione fisiologica;
14. acquisizione delle immagini FLASH in asse corto (basale, media e distale) per la perfusione miocardica a riposo, con infusione simultanea della quantità di m.d.c. indicato dal Protocol Builder (Myoc Perf bolus), seguita da bolo di 20 ml di soluzione fisiologica;
15. infusione di un ulteriore volume di m.d.c. in base al peso del paziente (per raggiungere la dose totale di m.d.c. di 0,2 mmol/kg per la tecnica LGE);
16. acquisizione quindi delle immagini:
 - a. T1 mapping post m.d.c.;
 - b. TI scout in asse corto per individuare un tempo di TI valido ad annullare il segnale del miocardio sano;
 - c. PSIR 2, 3, 4 camere e asse corto su tutto il ventricolo;
 - d. PSIR e in cine SSFP su piani obliqui per dirimere eventuali dubbi su aree di LGE.

Analisi qualitativa e quantitativa delle immagini di perfusione

Ad una valutazione qualitativa, da parte di un Medico Radiologo di III livello in RMC, i 4 pazienti sottoposti a RM da stress sono risultati negativi secondo criteri di perfusione e cinesi.

La valutazione quantitativa è stata possibile su 3 pazienti, in quanto 1 paziente è stato escluso per artefatti di aritmie.

L'analisi quantitativa in tutti e 3 i pazienti ha fornito valori compatibili con la normalità (Figura 26).

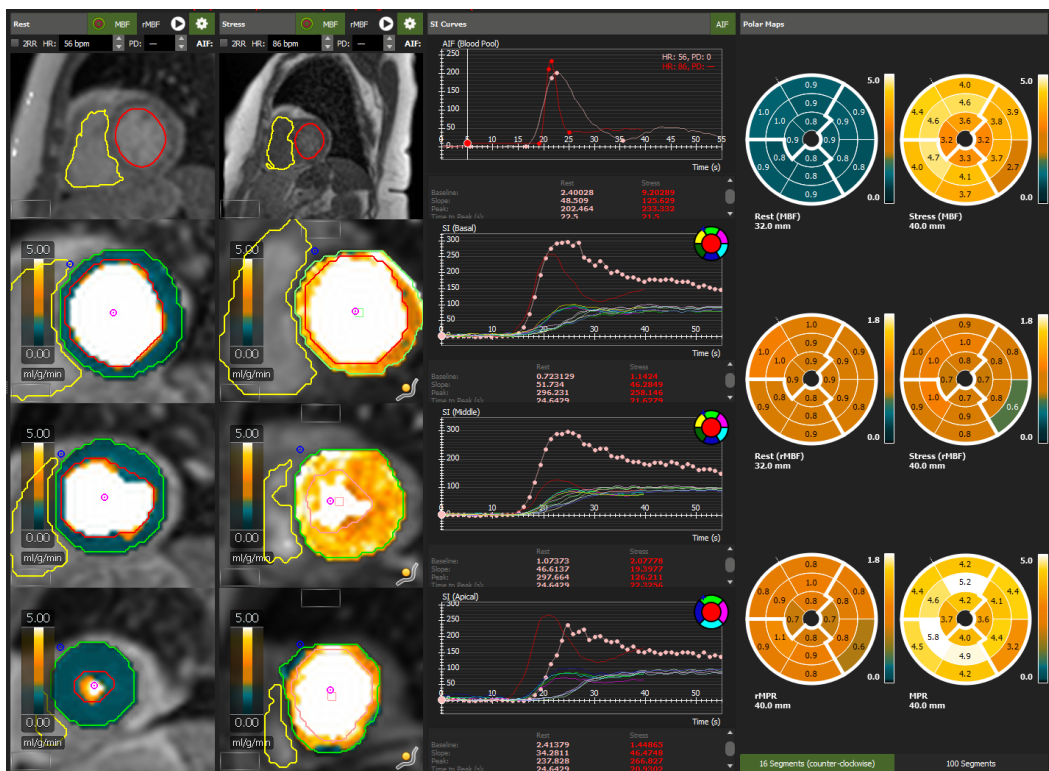


FIGURA 26 PIXEL MAPS, GRAFICI DI SI/TEMPO E MAPPE POLARI OTTENUTE SU UN ESAME STRESS E REST DI UN PAZIENTE PRESSO L'U.O.C. DELL'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DI PADOVA.

5. DISCUSSIONE

5.1 Analisi dei risultati dello studio

È stata valutata l'appropriatezza dei risultati attraverso una duplice verifica:

- In primo luogo, è stato confrontato l'indice MBF e MPR con i dati della letteratura ottenuti da uno studio di perfusione quantitativa del 2018, selezionato perché il più simile in termini di scan di RM e tecnica di studio adottata presso l'Istituto di Radiologia [18].

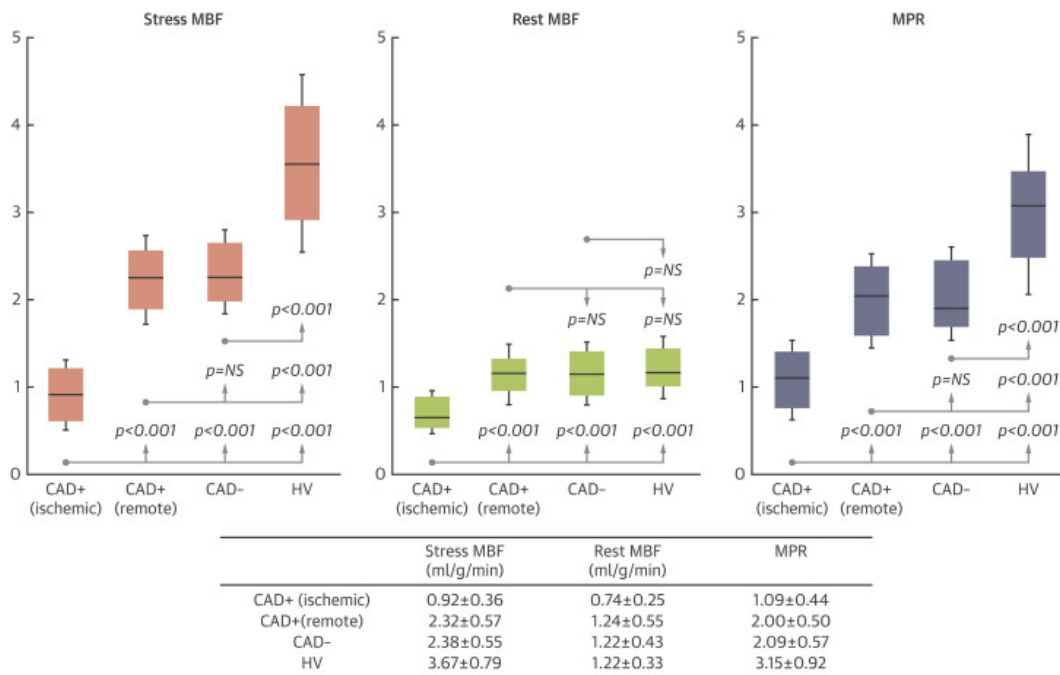


FIGURA 27 TABELLA RAPPRESENTATIVA DEGLI INTERVALLI MBF STRESS/REST E MPR

- In secondo luogo, le immagini di perfusione dinamica sono state interpretate qualitativamente dal Medico Radiologo ed è stata verificata la concordanza fra la valutazione qualitativa e la valutazione quantitativa.

Alla valutazione qualitativa tutti i pazienti sottoposti a RM da stress sono risultati negativi secondo criteri di perfusione e cinesi e la valutazione

quantitativa ha fornito valori compatibili con la normalità, anche in relazione ai dati di letteratura.

Modifiche apportate alla procedura

Il software di Protocol Builder è stato utilizzato per modificare il protocollo di perfusione qualitativa da stress in uso nella pratica clinica presso l'U.O.C. dell'Istituto di Radiologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova e per ottenere un nuovo protocollo adatto alla valutazione quantitativa della perfusione miocardica sia in condizioni di riposo che da stress.

Al fine di ottimizzare la sequenza per la valutazione quantitativa automatica e adattare il protocollo richiesto allo scanner RM dell'Istituto di Radiologia di Padova, sono stati effettuati diversi tentativi e sono stati apportati i dovuti cambiamenti.

- **Volumi iniettati:** la prima osservazione riguarda il volume di m.d.c. e fisiologica da iniettare al paziente. La dose di AIF bolus suggerita da Protocol Builder, di un decimo rispetto al volume iniettato durante l'acquisizione dinamica, è risultata per la maggior parte delle volte inferiore al minimo volume iniettabile dall'iniettore automatico in dotazione all'Istituto di Radiologia. È stato deciso quindi, negli esami nei quali il volume era troppo piccolo, di impostare l'AIF bolus al valore minimo iniettabile (0,5mL) e di considerare questo valore per il calcolo quantitativo successivo questo problema, non tecnicamente

superabile, sembra tuttavia non aver influito significativamente sulla valutazione quantitativa;

- **Proton Density Maps:** l'analisi automatica del software necessita di due immagini di densità protonica, che permettono la correzione delle disomogeneità di campo individuate nelle immagini di perfusione e causate dalla bobina di superficie. La creazione della Proton Density Map è stata ottenuta modificando una sequenza Gradient Echo FLASH di perfusione: è stato ridotto il flip angle tra 5 e 8 gradi, è stato rimosso l'impulso di pre-saturazione ed è stata sincronizzata l'acquisizione in modo che avesse gli stessi valori geometrici e temporali delle altre sequenze dinamiche utilizzate. È stata acquisita una Proton Density Map corrispondente allo stress test ed una corrispondente alla fase di riposo;

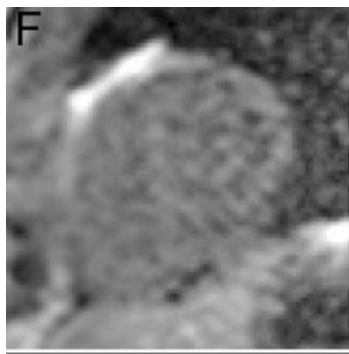


FIGURA 28 IMMAGINE PESATA IN PROTON DENSITY UTILIZZANDO UNA SEQUENZA FLASH

- **FLASH versus FISP:** nel corso della sperimentazione della sequenza è stata modificata la tecnica di acquisizione, passando da immagini SSFP ad altre ottenute con tecnica FLASH. Nei primi casi è stata utilizzata la sequenza SSFP, in quanto il protocollo di perfusione di

riferimento clinico, basato sullo studio qualitativo da parte del Medico Radiologo, necessitava di una sequenza dotata di un'elevata risoluzione spaziale ed un buon rapporto rumore-contrasto. La tecnica SSFP è tuttavia molto sensibile alle disomogeneità di campo, portando alla manifestazione di artefatti, primo tra tutti l'artefatto da "dark rim". Questo è la conseguenza del cosiddetto *fenomeno di Gibbs*, che crea delle interfacce a contrasto nullo tra tessuto cardiaco e sangue contenuto nel ventricolo. Benché facilmente riconoscibile all'analisi qualitativa in quanto transitorio, il bordo scuro che appare avrebbe potuto influenzare i risultati ottenuti dall'analisi automatica del software, che lo avrebbero riconosciuto erroneamente come un difetto di perfusione sub-endocardico.

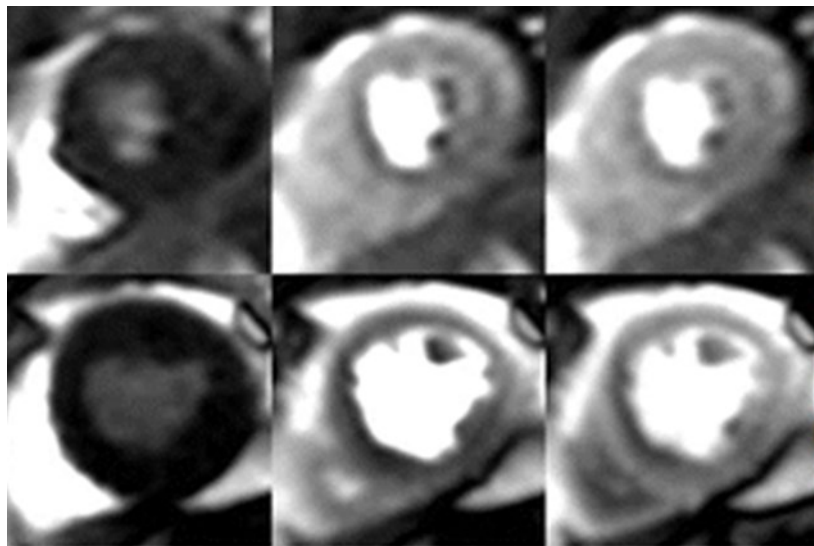


FIGURA 29 DIFFERENZA TRA UN DARK RIM ARTIFACT (SOPRA) ED ISCHEMIA SUB-ENDOCARDIALE (SOTTO)

5.2 Limitazioni

La difficoltà principale riscontrata è stata la ricerca e ottimizzazione di una sequenza adatta che potesse contenere le informazioni necessarie al software per l'elaborazione delle immagini. A tal riguardo l'adozione di una sequenza FLASH ha rappresentato un buon risultato.

Al meglio delle nostre conoscenze non vi sono dati in letteratura che hanno utilizzato un protocollo di perfusione quantitativa con tecnica pre bolo su apparecchiatura Siemens Avanto^{Fit}. Quindi, non è stato possibile un confronto robusto con i dati di letteratura circa il protocollo ottimizzato.

Un paziente è stato escluso dall'analisi per la presenza di aritmie tali da alterare la corretta acquisizione delle immagini. In casi nei quali il ritmo cardiaco è irregolare ed il gating retrospettivo non è in grado di acquisire regolarmente il passaggio del mezzo di contrasto attraverso il miocardio, non è stato possibile ottenere dati quantitativi attendibili per la valutazione di ischemia.

In letteratura lo stato dell'arte per la valutazione quantitativa della perfusione è rappresentato dal metodo di acquisizione a bolo singolo, che permette l'acquisizione simultanea di immagini AIF e di perfusione, con tempi di acquisizione più brevi e minimizzando gli errori dovuti dalla lettura erronea dei volumi tra l'AIF e la sequenza di perfusione. Tuttavia, la sequenza a bolo singolo è compatibile al momento con l'ultima release di RM Siemens, non presente nell'Istituto di Radiologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova.

5.3 Conclusioni

L'obiettivo del presente lavoro di tesi è stato quello di codificare un protocollo di perfusione quantitativa su magnete Siemens 1.5 T Magnetom AvantoFit, attraverso anche l'ottimizzazione delle sequenze di perfusione, al fine di renderne fruibile l'analisi da parte del modulo di perfusione quantitativa del software Cvi42 di Circle.

Il protocollo è stato ottimizzato con successo, le immagini sono state correttamente elaborate dal software Cvi42. I risultati della valutazione quantitativa sono stati coerenti rispetto alle valutazioni quantitative e ai pochi dati di letteratura, in condizioni confrontabili. Il lavoro fatto rappresenta un passo avanti potenzialmente importante nell'obiettivo di implementare l'analisi quantitativa della perfusione in RMC in ambito clinico. Tuttavia, la nostra ricerca supporta la necessità di studi prospettici multicentrici più ampi, atti ad esplorare ulteriormente le implicazioni diagnostiche e prognostiche di questa tecnica.

BIBLIOGRAFIA

1. Sironi M., Lombardi M, Pepe A, De Marchi D. *Study of heart function. In: Lombardi M, Bartolozzi C, MRI of heart and Vessels.* Pagg.154-168, Springer-Verlag Italia 2005
2. Saladin K. S., *Anatomia umana*, 2017 Piccin Nuova Libreria S. p. A
3. Barison A, Dellegrottaglie S, Pontone ·G, Indolfi C, *Case-based Atlas of Cardiovascular Magnetic Resonance.* Pagg. 173-185. ISBN 978-3-031-32592-2 ISBN 978-3-031-32593-9 (eBook) <https://doi.org/10.1007/978-3-031-32593-9>. Springer Nature Switzerland AG 2023Nathan D. Wong "Coronary Artery Anatomy", 5th edition - Autore: Nathan D. Wong
4. Schwitter J, *CMR update.* Pagg156-197, Kueng Druck AG, Switzerland 2012 ISBN: 978-2-8399-1030-9.]
5. Concistrè G, *Ischemic Heart Disease from Diagnosis to Treatment.* ISBN 978-3-031-25878-7 ISBN 978-3-031-25879-4 (eBook) <https://doi.org/10.1007/978-3-031-25879-4>. Springer Nature Switzerland AG 2023
6. Mavrogeni S, Pepe A, *Cardiovascular magnetic resonance in autoimmune rheumatic diseases: a clinical consensus document by the European Association of Cardiovascular Imaging.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022 Aug 22;23(9):e308-e322. doi: 10.1093/ehjci/jeac134
7. Vassalle C, Sabatino L, Pepe A. Cardio vascular Biomarkers in Acute Myocardial Infarction. In: Concistrè G, *Ischemic Heart Disease from Diagnosis to Treatment.* Pagg. 139-169 ISBN 978-3-031-25878-7 ISBN 978-3-031-25879-4 (eBook) <https://doi.org/10.1007/978-3-031-25879-4>. Springer Nature Switzerland AG 2023
8. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey R, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned P, J Gersh, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax J, *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes.* Eur Heart J 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
9. Pepe A, Crimi F, Vernuccio F, Cabrelle G, Lupi A, Zanon C, Gambato S, Perazzolo A, Quaia E. *Medical Radiology: Current Progress. Diagnostics* (Basel). 2023 Jul 21;13(14):2439. doi: 10.3390/diagnostics13142439
10. Aquaro GD, Di Bella G, Castelletti S, Maestrini V, Festa P, Ait-Ali L, Masci PG, Monti L, di Giovine G, De Lazzari M, Cipriani A, Guaricci AI, Dellegrottaglie S, Pepe A, Marra MP, Pontone G. *Clinical recommendations of cardiac magnetic resonance, Part I: ischemic and valvular heart disease: a position paper of the working group 'Applicazioni della Risonanza Magnetica' of the Italian Society of Cardiology.* J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2017 Apr;18(4):197-208
11. Meloni A, De Luca A, Nugara C, Vaccaro M, Cavallaro C, Cappelletto C, Barison A, Todiere G, Grigoratos C, Calvi V, Novo G, Grigioni F, Emdin M, Sinagra G, Pepe A. *Pressure-volume*

- relationship by pharmacological stress cardiovascular magnetic resonance.* Int J Cardiovasc Imaging. 2021 Nov 17. doi: 10.1007/s10554-021-02464-0
12. Meloni A, Gargani L, Bruni C, Cavallaro C, Gobbo M, D'Agostino A, D'Angelo G, Martini N, Grigioni F, Sinagra G, De Caterina R, Quaia E, Mavrogeni S, Cademartiri F, Matucci-Cerinic M, Pepe A. *Additional value of T1 and T2 mapping techniques for early detection of myocardial involvement in scleroderma.* Int J Cardiol. 2023 Apr 1;376:139-146. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.01.066. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36731634
 13. Meloni A, Pistoia L, Positano V, Martini N, Borrello RL, Sbragi S, Spasiano A, Casini T, Bitti PP, Putti MC, Cuccia L, Allò M, Massei F, Sanna PMG, De Caterina R, Quaia E, Cademartiri F, Pepe A. *Myocardial tissue characterization by segmental T2 mapping in thalassaemia major: detecting inflammation beyond iron.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023 Apr 18;jead068. doi: 10.1093/ehjci/jead068. PMID: 37070652
 14. Meloni A, Martini N, Positano V, D'Angelo G, Barison A, Todiere G, Grigoratos C, Barra V, Pistoia L, Gargani L, Ripoli A, Pepe A. *Myocardial T2 values at 1.5T by a segmental approach with healthy ageing and gender.* Eur Radiol 2022 Jan 14. doi: 10.1007/s00330-021-08396-6
 15. Meloni A, Martini N, Positano V, D'Angelo G, Barison A, Todiere G, Grigoratos C, Pistoia L, Gargani L, Ripoli A, Pepe A. *Myocardial T1 at 1.5 T: Normal values for General Electric scanners and sex-related differences* J Magn Reson Imaging. 2021 Nov;54(5):1486-1500. doi: 10.1002/jmri.27639
 16. Plein S, Greenwood J, Ridgway JP, Springer, *Cardiovascular MR Manual*, doi: 10.1007/978-1-84996-362-6
 17. Cerqueira MD, Neil J. Weissman, *Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart*, American Heart Association, doi: <https://doi.org/10.1161/hc0402.102975>
 18. Hsu LY, Jacobs M, Benovoy M, *Diagnostic Performance of Fully Automated Pixel-Wise Quantitative Myocardial Perfusion Imaging by Cardiovascular Magnetic Resonance.* JACC Cardiovasc Imaging. 2018 May; doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.005. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29454767; PMCID: PMC8760891

Iconografia

- Figura 1. <https://www.medicinapertutti.it/argomento/ventricolo-destro/>
- Figura 2. http://tuttops.altervista.org/ecocardiografia_base.html
- Figura 3. <https://www.dimensioneinfermiere.it/arterie-coronarie-del-cuore-riassunto-per-infermieri-e-studenti/>
- Figura 4. <https://www.cuorevivo.it/il%20sistema%20che%20controlla%20il%20ritmo%20del%20cuore.htm>
- Figura 5. Oxford University Press, "The EACVI Textbook of Cardiovascular MR" doi: 10.1093/med/9780198779735.001.0001
- Figura 6. 8. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey R, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned P, J Gersh, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax J, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425Springer, Cardiovascular MR Manual, doi: 10.1007/978-1-84996-362-6
- Figura 7. Springer, Cardiovascular MR Manual, doi: 10.1007/978-1-84996-362-6
- Figura 8. <https://www.mdpi.com/2079-9292/12/7/1606>
- Figura 9. Springer, Cardiovascular MR Manual, doi: 10.1007/978-1-84996-362-6
- Figura 10. Springer, Cardiovascular MR Manual, doi: 10.1007/978-1-84996-362-6
- Figura 11. Messroghli, D.R., Moon, J.C., Ferreira *Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR)* Springer, Cardiovascular MR Manual, doi: 10.1007/978-1-84996-362-6
- Figura 12. Springer, Cardiovascular MR Manual, doi: 10.1007/978-1-84996-362-6
- Figura 13. Bogaert J, Clinical Cardiac MRI, second edition Springer
- Fig. 14-19. Immagini acquisite presso l'U.O.C. dell'istituto di Radiologia dell'azienda Ospedaliera Universitaria di Padova
- Figura 20. Circle Cardiovascular Imaging, Protocol Builder

Fig.21-22. Hsu LY, Diagnostic Performance of Fully Automated Pixel-Wise Quantitative Myocardial Perfusion Imaging by Cardiovascular Magnetic Resonance. JACC Cardiovasc Imaging. 2018 May; doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.005.

Figura 23. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hc0402.102975>

Figura 24. <https://www.circlecvi.com/cvi42>

Figura 25. Circle Cardiovascular Imaging, Protocol Builder

Figura 26. Cvi42 Circle cardiovascular Imaging, analisi quantitativa eseguita su paziente presso l'U.O.C. di Radiologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

Fig 27-29. Hsu LY, Diagnostic Performance of Fully Automated Pixel-Wise Quantitative Myocardial Perfusion Imaging by Cardiovascular Magnetic Resonance. JACC Cardiovasc Imaging. 2018 May; doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.005.

RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento particolare all'Ing. Alessandro Lanaro MR, Application Specialist presso Siemens Healthineers e al Dott. Yusef El Sissy, Clinical Application Specialist presso Circle Cardiovascular Imaging per il supporto tecnico fornito nell'implementare il protocollo di perfusione quantitativa da stress presso l'U.O.C. Istituto di Radiologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova.

Ringrazio di cuore la relatrice Dott.ssa Alessia Pepe e la mia co-relatrice Stefania Zinato, per la disponibilità, la pazienza e l'appoggio durante la stesura della tesi. Grazie davvero!

Ringrazio l'intera equipe per l'accoglienza e i consigli forniti per la compilazione della tesi.

Ringrazio la mia famiglia, i miei amici, Ninon, e tutti quelli che hanno sempre creduto in me.

Grazie di tutto!