

La risonanza magnetica nella valutazione del paziente da sottoporre a resincronizzazione cardiaca. Vantaggi, limiti e prospettive

Donato Mele¹, Elisabetta Chiodi², Massimo Lombardi³, Stefano Bighi², Luciano Feggi⁴, Matteo Milanesi³, Roberto Ferrari¹

¹U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ferrara, ²U.O. di Radiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara, ³U.O. di Risonanza Magnetica Cardiovascolare, CNR/Fondazione Toscana "G. Monasterio", Pisa, ⁴U.O. di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara

Key words:
Heart failure;
Magnetic resonance;
Ventricular dyssynchrony.

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is a therapeutic option with proven efficacy in improving symptoms and reducing both hospitalization and mortality in patients with refractory heart failure. However, a significant number of patients do not respond to CRT and this may be due to incomplete or inappropriate selection and characterization of patients before pacemaker implant. Cardiac magnetic resonance imaging (CMRI) is an imaging technique that may assist cardiologists in this regard. This technique has the potential to improve the success rate of CRT, due to pre-interventional evaluation of left ventricular function, mechanical dyssynchrony, and characterization and quantification of scar tissue. Recently, venous coronary anatomy has also been successfully evaluated by CMRI. In this review the role of CMRI in patients with heart failure who are candidates for CRT is discussed and potential future developments are indicated.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (11): 800-814)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 21 settembre 2009; nuova stesura il 22 febbraio 2010; accettato il 22 febbraio 2010.

Per la corrispondenza:

Dr. Donato Mele

U.O. di Cardiologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Corso Giovecca, 203
44100 Ferrara

E-mail:
donatomele@libero.it

Introduzione

La terapia di resincronizzazione cardiaca (*cardiac resynchronization therapy*, CRT), che viene effettuata con l'impianto di un pacemaker biventricolare, è un'opzione terapeutica ormai validata per i pazienti con scompenso cardiaco refrattario, frazione di eiezione del ventricolo sinistro ridotta ($\leq 35\%$) e intervallo QRS allungato (≥ 120 ms). La CRT migliora i sintomi e diminuisce sia le ospedalizzazioni sia la mortalità per cause cardiache¹. Ciò è ottenuto grazie ad una molteplicità di effetti, fra i quali l'inversione del rimodellamento ventricolare, l'aumento della frazione di eiezione, il miglioramento della funzione diastolica e la riduzione dell'insufficienza mitralica. Tutti questi effetti sono la conseguenza della correzione della dissincronia meccanica, che agisce come causa di progressivo rimodellamento e disfunzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro.

Attualmente l'ecocardiografia è la tecnica più utilizzata per valutare la funzione ventricolare sinistra prima dell'impianto e il rimodellamento durante il follow-up². L'ecocardiografia, tuttavia, ha dei limiti, fra cui la qualità non ottimale delle immagini in alcuni pazienti. Inoltre, l'applicazione di questa tecnica allo studio della dissincronia ventricolare non ha portato a risultati conclusivi e non è prevista dalle attuali linee guida³. Altre tecniche di imaging, come quelle di medicina nucleare [mio-

cardioscintigrafia, tomografia ad emissione di positroni (positron emission tomography-PET)] e la tomografia computerizzata del cuore, consentono di superare alcuni limiti dell'ecocardiografia ma queste tecniche, a loro volta, sono limitate dall'uso di radiazioni ionizzanti^{4,5} e, soprattutto, fino ad oggi non hanno migliorato la capacità di individuare i *responder* dai *non-responder* alla CRT.

Rispetto a tutte le altre tecniche di imaging, la cardio-risonanza magnetica (CRM) ha il vantaggio di non utilizzare radiazioni ionizzanti e di fornire un'elevata risoluzione spaziale e una elevata qualità diagnostica delle immagini nella quasi totalità dei pazienti. Inoltre tale metodica non solo consente la valutazione delle dimensioni e della funzione del ventricolo sinistro ma anche lo studio dettagliato delle aree di fibro-necrosi, della deformazione miocardica e dell'anatomia di parte del sistema venoso coronarico. Pertanto la CRM sembra avere i presupposti per fornire gran parte delle informazioni necessarie all'inquadramento strumentale dei pazienti da sottoporre a CRT. D'altra parte, anche questa tecnica ha limiti e controindicazioni: circa il 10% dei pazienti soffre di claustrofobia o è portatore di schegge, pacemaker, neurostimolatori, *clip* vascolari o altre protesi che rendono impossibile l'esecuzione dell'esame. Inoltre, l'uso del contrasto (a base di gadolinio) è controindicato nell'insufficienza renale

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. La cardio-risonanza magnetica (CRM) consente oggi una valutazione affidabile della grandezza, della geometria e della massa del ventricolo sinistro e, grazie alle tecniche di *tagging* e *phase contrast*, anche uno studio completo della dissincronia e della funzione sistolica e diastolica ventricolare; in aggiunta, la tecnica del *contrast enhancement* permette l'individuazione e caratterizzazione spaziale trasmurale e circonferenziale delle aree miocardiche di fibro-necrosi. Pertanto, la CRM è in grado di fornire gran parte delle informazioni necessarie all'inquadramento dei pazienti da sottoporre a terapia di resincronizzazione cardiaca (*cardiac resynchronization therapy*, CRT).

Questioni aperte. Per quanto riguarda la dissincronia cardiaca, non è chiaro quale sia il parametro di dissincronia da preferire fra i vari indici proposti finora utilizzando le tecniche di *tagging* e *phase contrast*. Anche se la CRM con *tagging* ha la possibilità di uno studio tridimensionale della deformazione miocardica regionale, la maggior parte degli studi ha valutato la deformazione solo in una direzione (circonferenziale, longitudinale, radiale). Va anche rilevato che nella pratica clinica pochi centri effettuano valutazioni con *tagging*, trattandosi di una metodica che richiede software di *post-processing* costosi e di complesso utilizzo. Inoltre, vi sono ancora pochi dati sul ruolo predittivo della dissincronia ventricolare valutata mediante CRM nei confronti della risposta alla CRT. Le casistiche pubblicate, infatti, non sono numerose e gli studi in genere non sono controllati. Un altro problema aperto riguarda la valutazione delle aree fibrotiche e necrotiche. Anche se vari studi hanno evidenziato che l'estensione e la trasversalità delle cicatrici infartuali condizionano la risposta alla CRT, sono necessari studi più ampi e a lungo termine per chiarire in modo conclusivo quali zone miocardiche fibrotiche/necrotiche e quale limite di carico cicatriziale possono ancora essere compatibili con una risposta favorevole alla resincronizzazione. Infine, va considerato che nei pazienti in fibrillazione atriale o con frequente extrasistolia tutte le acquisizioni di CRM sono meno affidabili, comprese quelle per lo studio della dissincronia.

Le ipotesi. La CRM consente oggi lo studio del sistema venoso coronarico utilizzando tecniche di acquisizione tridimensionale e di *rendering* volumetrico. Studi specifici sono necessari per verificare l'impatto di queste tecniche nei pazienti da sottoporre a CRT, in cui la conoscenza preventiva dell'anatomia venosa coronarica potrebbe essere utile per guidare l'impianto del pacemaker. Un altro aspetto cruciale è la possibilità di sottoporre a CRM i pazienti portatori di pacemaker, ai quali, al momento, viene evitata l'esposizione a campi magnetici diagnostici. Poiché i più moderni stimolatori cardiaci sembrano essere compatibili con i campi magnetici generati dalle apparecchiature di CRM, è ipotizzabile, nel prossimo futuro, l'applicazione clinica della CRM anche ai portatori di pacemaker. Ciò consentirà non solo di studiare appropriatamente i pazienti che necessitano di *upgrade* del pacemaker da mono- a biventricolare ma anche di seguire, durante il follow-up, tutti i pazienti sottoposti a CRT. Infine, sono oggi disponibili apparecchiature di CRM ad alta intensità di campo (3T), che consentono di aumentare il rapporto segnale/rumore e di ottenere una definizione migliore delle linee di *tagging*. L'impatto di queste apparecchiature nella valutazione dei pazienti candidati a CRT va verificato.

severa. Il limite più importante è comunque rappresentato dalla diffusione sul territorio della CRM che, allo stato attuale, è scarsa e inadeguata alle necessità.

Lo scopo di questa rassegna è fare il punto sul ruolo attuale della CRM nella valutazione del paziente scompensato da sottoporre a CRT, discutendone i vantaggi, i limiti e i possibili futuri sviluppi.

Aspetti tecnologici

L'attuale utilizzo diagnostico della RM nell'imaging cardiaco è stato reso possibile dallo sviluppo tecnologico delle apparecchiature sia in termini di hardware (gradienti, bobine di ricezione, *triggering* ECG, ecc.) sia in termini di software (sequenze dedicate, imaging parallelo, ecc.). Tali sviluppi hanno consentito di ridurre i tempi di acquisizione delle immagini con il miglioramento del rapporto segnale-rumore e contrasto-rumore. Allo stato attuale per lo studio cardiaco sono indispensabili apparecchiature ad alto campo magnetico (1.5T), bobine multicanale (*phased-array*) e software di ricostruzione dedicati per la creazione dell'immagine.

Va sottolineato che, anche se la maggior parte degli esami può essere svolta in base a protocolli selezionati per patologia, a volte la gestione dell'esame richiede una scelta "in corso d'opera" delle sequenze adeguate al quesito clinico ed una continua modifica dei parametri di acquisizione. La competenza dell'operatore, pertanto, è fondamentale, così come un costante aggiornamento sui software di *post-processing*.

Studio della funzione sistolica

La CRM consente la valutazione del volume, della massa e della funzione sistolica del ventricolo sinistro in modo accurato e riproducibile (Tabella 1)⁶. In particolare, tale tecnica appare più affidabile rispetto all'ecocardiografia bidimensionale e mantiene una migliore riproducibilità inter-osservatore anche nei confronti dell'ecocardiografia tridimensionale (3D)⁶ (Tabella 1).

L'analisi delle immagini per il calcolo dei volumi ventricolari si basa sul riconoscimento manuale o semiautomati-

Tabella 1. Riproducibilità della risonanza magnetica (RM), della tomografia computerizzata (TC) e dell'ecocardiografia tridimensionale in tempo reale (E3D-RT) nella valutazione del volume telediastolico (VTD), telesistolico (VTS) e della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS).

	Variabilità interosservatore (%)	Variabilità intraosservatore (%)
VTD		
TC	2.6 ± 2.0	2.0 ± 1.3
RM	6.3 ± 5.7	2.4 ± 2.3
E3D-RT	11.2 ± 8.6	3.9 ± 2.0
VTS		
TC	5.7 ± 5.2	2.2 ± 3.1
RM	7.7 ± 6.6	6.3 ± 4.6
E3D-RT	14.2 ± 11.8	5.6 ± 3.9
FEVS		
TC	6.5 ± 4.9	2.1 ± 3.4
RM	8.5 ± 9.7	6.2 ± 6.2
E3D-RT	10.5 ± 8.3	5.6 ± 3.4

Da Sugeng et al.⁶, modificata.

co dei bordi endocardici del ventricolo sinistro in una serie di sezioni asse corto in fase telediastolica e telesistolica (Figura 1). Il metodo utilizzato per la valutazione dei volumi è indipendente da assunzioni geometriche. Dai volumi cavitari possono essere calcolati i parametri di funzione abitualmente utilizzati nella pratica clinica: la gettata sistolica totale e la frazione di eiezione. In alcune situazioni cliniche, tuttavia, questi parametri non sono adeguati ad esprimere la funzione di pompa del ventricolo sinistro: essi, infatti, non danno informazioni sulla quantità di sangue effettivamente espulsa dal ventricolo in aorta ma solo sulla differenza fra i volumi telediastolico e telesistolico della cavità ventricolare. Come è noto, se c'è una perdita nel sistema (ad es. una significativa insufficienza mitralica o un difetto interventricolare) i parametri di funzione calcolati dai volumi ventricolari sovrastimano la reale capacità di pompa anterograda del ventricolo poiché una quota di sangue non viene espulsa (ma, ad esempio, rigurgita in atrio sinistro o passa dal ventricolo sinistro al destro).

La CRM ha la capacità di calcolare anche parametri che descrivono la funzione di pompa anterograda del ventricolo sinistro. Attraverso opportune sequenze di acquisizione, infatti, è possibile ottenere immagini che contengono informazioni sulla velocità del sangue nell'aorta ascendente. Tali immagini, dette "a contrasto di fase" (*phase contrast, PC*) o anche "a codifica della velocità di flusso" (*velocity encoding, VENC*), possono essere elaborate attraverso opportuni algoritmi per ricavare informazioni sulla velocità di flusso nel vaso (Figura 2). Una volta estratto il valore della velocità in ogni istante temporale attraverso l'analisi dei livelli di grigio e conoscendo l'area di sezione del vaso, è possibile ottenere il volume transitato in aorta nell'unità di tempo, cioè la gettata sistolica anterograda, e quindi il flusso, cioè la portata cardiaca.

Se è presente insufficienza mitralica, conoscendo sia la gettata sistolica totale (derivata dai volumi ventricolari) sia quella anterograda (ottenuta col metodo VENC), è anche possibile calcolare, per differenza, il volume rigurgitante. Inoltre, dividendo il volume rigurgitante mitralico per la gettata sistolica totale, che equivale al volume di flusso anterogrado attraverso la mitrale, è possibile calcolare la frazione di rigurgito mitralica.

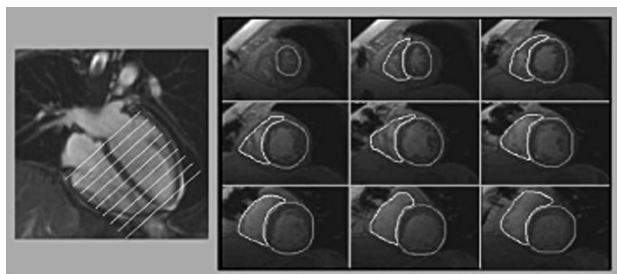


Figura 1. Metodo utilizzato per il calcolo dei volumi cavitari e della frazione di eiezione del ventricolo sinistro mediante risonanza magnetica. L'immagine a sinistra è una sezione 4 camere del cuore utilizzata per determinare i piani asse corto perpendicolari all'asse longitudinale del ventricolo sinistro. Le immagini a destra rappresentano le sezioni asse corto del ventricolo sinistro (dall'apice alla base) in fase telediastolica. In ogni immagine sono tracciati i contorni endocardici ed epicardici del miocardio per il calcolo del volume endocavitario e della massa del ventricolo sinistro. Sono inoltre tracciati i contorni endocardici del ventricolo destro.

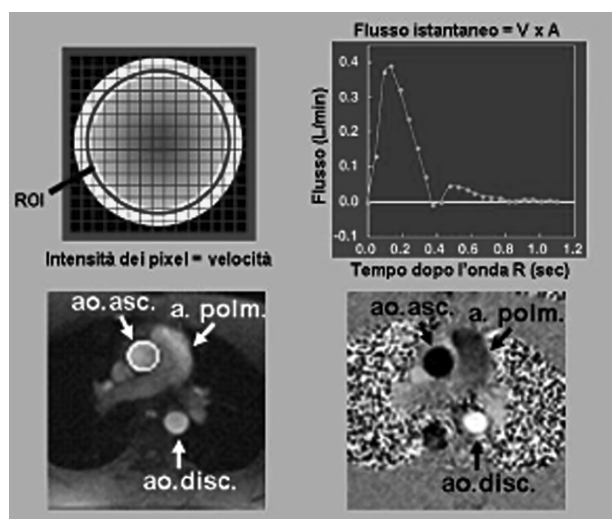


Figura 2. Calcolo della portata cardiaca anterograda del ventricolo sinistro utilizzando la tecnica *phase-contrast velocity mapping*. In alto a sinistra: schema della sezione trasversale di un vaso il cui contorno endocardico è delimitato da una regione di interesse (ROI), all'interno della quale ad ogni pixel corrisponde un valore di velocità. In alto a destra: moltiplicando l'area di sezione del vaso per la velocità media di flusso si ottiene il flusso istantaneo, il cui andamento durante il ciclo cardiaco è rappresentato dalla curva flusso/tempo ottenuta automaticamente dal software di analisi. In basso a sinistra: il lume dell'aorta ascendente è delimitato da una ROI (in bianco). In basso a destra: la stessa immagine è visualizzata in modalità *phase-contrast* (il lume aortico appare nero).

La precisa conoscenza della grandezza e della funzione globale del ventricolo sinistro nonché dell'entità dell'insufficienza mitralica, qualora presente, è fondamentale per caratterizzare adeguatamente i pazienti da sottoporre a CRT⁷. Un discorso analogo si può fare anche per la quantificazione dell'insufficienza aortica.

Studio della funzione diastolica

Oggi la CRM offre anche la possibilità di valutare la funzione diastolica⁸. Si tratta di una valutazione estremamente importante nello scompenso cardiaco in quanto consente sia di valutare gli effetti della dissincronia ventricolare sulla meccanica cardiaca nella fase diastolica sia di stimare il livello delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro.

Innanzitutto, dalle curve volume/tempo ricavate dalle sequenze di cine-RM è possibile derivare alcuni indici indiretti di funzione diastolica quali il *peak filling rate* e il *time-to-peak filling rate*. Il *peak filling rate* rappresenta la velocità massima di riempimento ventricolare, il *time-to-peak filling rate* il tempo che intercorre tra il termine della sistole e il picco del riempimento ventricolare. Queste informazioni possono essere ottenute anche mediante metodiche nucleari⁹ ed ecocardiografia 3D¹⁰ ma con i limiti legati all'uso delle radiazioni ionizzanti nel primo caso e alla qualità non sempre ottimale delle immagini nel caso degli ultrasuoni.

In secondo luogo, la valutazione della funzione diastolica può essere effettuata impiegando le sequenze PC (o VENC) per l'analisi della direzione e delle velocità dei flussi a livello della valvola mitrale e delle vene polmonari¹¹. Lo

studio del flusso transmitralico viene condotto posizionando il piano di scansione perpendicolarmente alla direzione del flusso (Figura 3) e utilizzando sequenze, sincronizzate all'ECG, idonee a misurare la velocità del sangue. I parametri comunemente analizzati sono il picco dell'onda E, il picco dell'onda A, il rapporto E/A e il tempo di decelerazione dell'onda E. Nello studio del flusso venoso polmonare i parametri valutati sono il picco dell'onda sistolica S, dell'onda diastolica D e dell'onda retrograda A relativa alla sistole atriale. I dati della letteratura indicano un'ottima correlazione fra l'analisi flussimetrica della CRM e i dati ottenuti con l'ecocardiografia Doppler^{12,13}.

Analogamente alle velocità di flusso, la tecnica VENC applicata allo studio delle pareti miocardiche permette anche la misura delle velocità tissutali¹⁴. Grazie a questa applicazione è possibile misurare il picco dell'onda Ea a livello del setto e della parete laterale e calcolare il rapporto E/Ea. Questo rapporto, abitualmente ottenuto mediante Doppler tissutale ultrasonoro (*tissue Doppler imaging*, TDI), offre una stima della pressione di riempimento ventricolare ed ha un significato prognostico nello scompenso cardiaco¹⁵. Le misure ottenute mediante CRM hanno anche mostrato una buona concordanza con le misure invasive¹⁴.

Infine, utilizzando la tecnica di *tagging*, è anche possibile studiare la velocità di *untwisting* del ventricolo sinistro, che nei soggetti normali si verifica rapidamente durante il rilasciamento isovolumetrico, prima dell'apertura della valvola mitrale¹⁶. La velocità di *untwisting* nella fase isovolumetrica è indipendente dal precarico, al contrario degli indici di riempimento ventricolare che dipendono invece dalla pressione atriale sinistra, le cui variazioni possono "pseudonormalizzare" il riempimento del ventricolo sinistro impedendo la valutazione del rilasciamento ventricolare. Lo studio della velocità di *untwisting* può essere

utile per studiare la funzione diastolica soprattutto in quelle condizioni che influenzano le velocità di riempimento, come l'età, l'ipertensione e lo scompenso cardiaco. Va anche detto, tuttavia, che questa applicazione della CRM, nonostante le notevoli potenzialità, è attualmente poco utilizzata nella pratica clinica.

Studio della dissincronia ventricolare

La dissincronia meccanica, ed in particolare quella intra-ventricolare sinistra, costituisce un'importante concausa di disfunzione ventricolare ed un determinante di prognosi sfavorevole nello scompenso cardiaco. La correzione di tale dissincronia mediante CRT porta ad un miglioramento della funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, ad un arresto o addirittura ad un'inversione del processo di rimodellamento ventricolare e ad un favorevole effetto prognostico sulla sopravvivenza dei pazienti scompensati¹.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi che hanno valutato la dissincronia meccanica utilizzando varie tecniche ecocardiografiche ed in particolare il TDI^{2,17}. Dopo i primi iniziali entusiasmi, tuttavia, studi successivi non hanno confermato la capacità degli indici TDI di dissincronia di predire la risposta alla CRT^{18,19}. Al momento, pertanto, l'indicazione all'impianto di un pacemaker biventricolare non prevede la valutazione della dissincronia meccanica mediante ecocardiografia^{20,21}, anche se studi osservazionali più recenti effettuati con tecniche diverse, come la cosiddetta ecocardiografia *speckle tracking*, sembrano indicare che vi può ancora essere un ruolo per questa metodica nel predire la risposta alla CRT^{17,22,23}.

La CRM ha la capacità di valutare la dissincronia meccanica utilizzando fondamentalmente due approcci²⁴: con le tecniche di *tagging* si valuta la deformazione miocardica regionale, espressa come *strain* (entità della deformazione) o *strain rate* (velocità della deformazione); con la tecnica PC o VENC si valuta la velocità di movimento delle pareti miocardiche.

Approccio con tagging

Con il termine *tagging* si intende una tecnica che consente di caratterizzare il miocardio con dei marcatori definiti *tag*. I *tag* appaiono come un insieme di linee nere parallele, verticali e orizzontali, che formano una griglia sovrapposta all'immagine (Figura 4)²⁵. Poiché tali linee si muovono con il miocardio, la deformazione e la velocità di deformazione delle linee durante il ciclo cardiaco permettono una valutazione quantitativa a livello regionale della funzione sistolica e diastolica. I principali problemi connessi al *tagging* sono legati al gran numero di linee da analizzare e quindi alla scelta dei metodi per effettuare un'analisi quantitativa automatica e rapida delle immagini. Occorre inoltre precisare che le linee di *tagging* sono ben riconoscibili in fase sistolica ma meno definite, e quindi più difficilmente analizzabili, in fase diastolica.

Il più noto fra i metodi di *tagging* è quello indicato dall'acronimo SPAMM (*spatial modulation of magnetization*)²⁵. Questo metodo permette il *tagging* lungo due set di piani paralleli e ortogonali fra di loro opportunamente distanziati di alcuni millimetri; tali piani sono, a loro volta, paralleli all'asse lungo del ventricolo sinistro e perpendicolari al piano

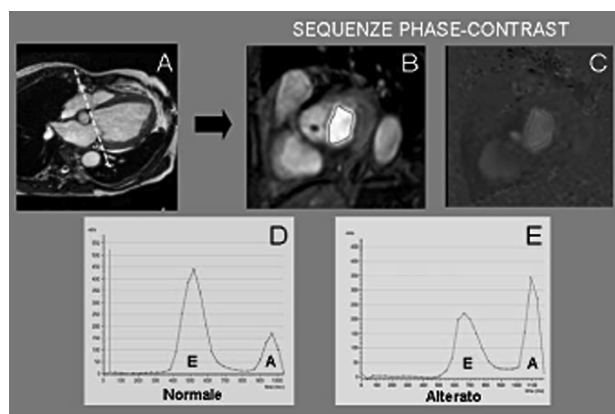


Figura 3. Studio del flusso transmitralico utilizzando la tecnica phase-contrast velocity mapping. Inizialmente lo studio viene condotto posizionando il piano di scansione (A, linea tratteggiata) perpendicolarmente alla direzione del flusso attraverso la mitrale. Si ottiene così una sezione asse corto (B) nella quale viene delimitato il contorno della valvola mitrale. All'interno di quest'area ad ogni pixel corrisponde un valore di velocità (C), come già spiegato per la Figura 2. Il software di analisi effettua un calcolo automatico dell'area valvolare mitralica e della velocità media di flusso: dal prodotto di queste due variabili viene generata la curva che esprime la variazione del flusso transmitralico nel tempo (D,E).

A = onda di afflusso mitralico durante la sistole atriale; E = onda di afflusso mitralico durante il riempimento rapido; E/A = rapporto fra il picco dell'onda E e dell'onda A.

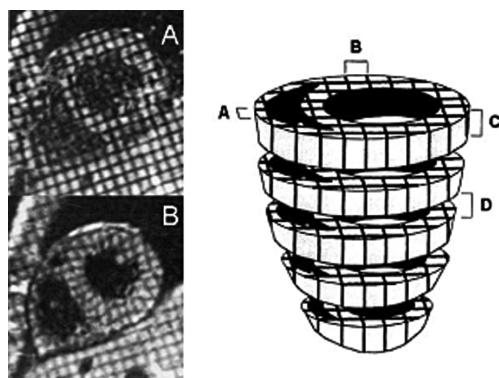


Figura 4. A: immagine di risonanza magnetica spin-echo in asse corto generata applicando il metodo SPAMM (spatial modulation of magnetization) a fine diastole. B: stessa immagine a fine sistole. Le linee di magnetizzazione del miocardio (tag) si spostano e cambiano la loro forma quando il miocardio si deforma passando dalla telediastole alla telesistole. La riduzione dello spazio fra le linee indica l'accorciamento del miocardio. C: rappresentazione tridimensionale del ventricolo sinistro acquisito con sequenza SPAMM. Una serie di piani di magnetizzazione neri (saturati) fra loro ortogonali, tutti paralleli all'asse lungo del ventricolo sinistro, si intersecano con 5 piani asse corto formando una griglia di linee nere. A, B = distanza fra i piani di magnetizzazione; C = spessore del piano asse corto; D = distanza fra i piani asse corto. Da Clark et al.²⁵, modificata.

di imaging asse corto (Figura 4)²⁵. Il *tagging* è ottenuto con impulsi che precedono quelli necessari per l'imaging. Clark et al.²⁵ hanno applicato sequenze SPAMM di pre-imaging di 10 ms, così da ottenere la prima immagine 13 ms dopo l'onda R dell'ECG. Una tecnica alternativa al tradizionale SPAMM è il "complementary SPAMM" (CSPAMM) che aggiunge una sequenza di saturazione invertita rispetto a quella impostata per prima. Il CSPAMM consente un aumento della risoluzione spaziale del *tagging* (*tag spacing* di 4 mm) ma ha lo svantaggio di un maggior tempo di acquisizione.

Il metodo HARP (*harmonic analysis of phase*) analizza il movimento delle linee di *tagging* nel dominio della frequenza²⁶⁻²⁹. In particolare tale metodo valuta la deformazione miocardica locale misurando la frequenza delle linee di *tagging*, cioè il numero di *tag* per unità di lunghezza, dalla telediastole alla telesistole. Se il tessuto si contrae, le linee di *tagging* diventano più vicine le une alle altre e la frequenza dei *tag* aumenta in proporzione alla contrazione; l'inverso accade quando le linee di *tagging* si allontanano. Rispetto al *tagging* convenzionale, che richiede l'elaborazione delle immagini in una fase successiva a quella di acquisizione, il metodo HARP consente il riconoscimento e la traccia delle linee di *tagging* in modo automatico e quindi l'elaborazione in tempo reale delle immagini durante le sedute di risonanza.

Un altro metodo di analisi del *tagging* è il SENC (*strain encoded*). Questo metodo è ancora più veloce del metodo HARP in quanto consente la visualizzazione diretta dello *strain* evitando la complessa elaborazione delle immagini tipica delle altre tecniche³⁰. Il metodo SENC ha numerosi vantaggi: 1) fornisce misure istantanee e quantitative di deformazione miocardica in tempo reale senza necessità di intervento da parte dell'operatore; 2) ha una maggiore risoluzione spaziale rispetto al *tagging* convenzionale grazie ad un ridotto *tag spacing*; 3) fornisce informazioni di deformazione sia circonferenziale sia longitudinale; 4)

può essere applicato allo studio della funzione regionale di entrambi i ventricoli. Tutto ciò rende il metodo SENC particolarmente adatto allo studio della dissincronia ventricolare.

Nonostante i metodi sopra descritti (sia di acquisizione sia di analisi) abbiano grandi potenzialità nello studio della dissincronia ventricolare, va detto che essi hanno ancora scarsa diffusione e sono poco applicati al di fuori dell'ambito dei laboratori di ricerca dove sono stati sviluppati. Le ragioni principali sono l'*expertise* richiesta per il loro utilizzo e i costi aggiuntivi rispetto agli esami di routine. A questo proposito va anche sottolineato che informazioni analoghe sulla deformazione miocardica longitudinale, circonferenziale e radiale possono essere ottenute con l'ecocardiografia *speckle tracking*, che è stata validata nei confronti della RM³¹ e che ha il vantaggio di una applicazione più semplice e a costi inferiori. Anche questa tecnica, tuttavia, ha alcuni svantaggi, fra cui quello di dipendere dalla qualità delle immagini e quindi di non essere sempre applicabile a tutti i pazienti.

Approccio con phase contrast o velocity encoding

La tecnica VENC, se applicata alla misura del movimento delle pareti miocardiche^{32,33}, permette di ottenere informazioni simili a quelle ottenibili con il TDI, consentendo di confrontare le velocità sistoliche di movimento di diversi segmenti o pareti ventricolari e di calcolare indici di dissincronia. I risultati di alcuni studi preliminari^{34,35} indicano che le misure di velocità e di dissincronia miocardica longitudinale ottenute mediante tecnica VENC e TDI correlano sia in soggetti normali sia in pazienti con scompenso cardiaco, anche se con una lieve sistematica tendenza della CRM a misurare valori più alti di velocità³⁵. La riproducibilità delle due tecniche è risultata confrontabile nella misura sia delle velocità di picco (13.1 vs 11.0%, $p = NS$) sia del tempo al picco di velocità (9.1 vs 5.7%, $p = NS$)³⁵.

Oltre a misurare la velocità longitudinale delle pareti miocardiche nel piano 4 camere, la CRM può anche valutare le velocità parietali relative all'accorciamento circonferenziale e all'ispessimento miocardico radiale di tutti i segmenti miocardici nelle sezioni asse corto³⁶⁻³⁸. Lo studio dell'ispessimento miocardico richiede la determinazione del contorno endocardico ed epicardico in tutte le fasi. Questo approccio consente di riconoscere la regione miocardica con la contrazione più tardiva, informazione utile per l'impianto del catetere stimolatore sinistro³⁷. Occorre considerare che il TDI, a differenza della CRM, non è in grado di valutare la velocità circonferenziale della maggior parte dei segmenti ventricolari in quanto tale tecnica è sensibile all'angolo di insonicizzazione.

Come le tecniche di *tagging*, anche quelle basate sull'approccio PC o VENC sono poco diffuse nella pratica clinica, richiedono *expertise* e costi aggiuntivi.

Indici di dissincronia e studi clinici

Vari indici di dissincronia sono stati proposti da diversi autori con l'uso della CRM (Figura 5, Tabella 2). Alcuni indici sono basati sulla dispersione dei ritardi e dell'entità degli *strain* regionali dei vari segmenti miocardici (tale dispersione viene espressa utilizzando parametri statistici quali

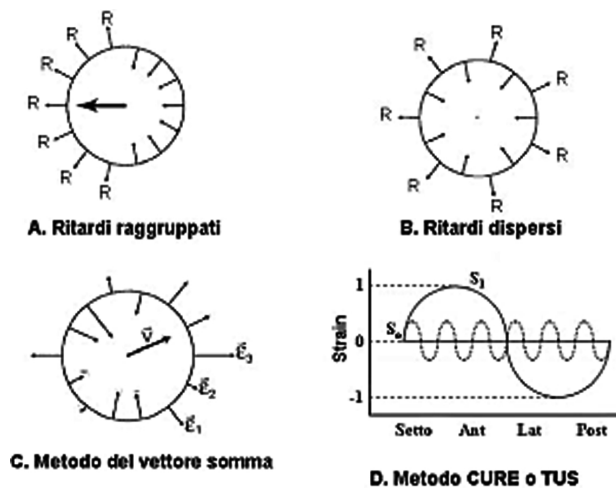


Figura 5. Differenze schematiche fra i vari indici di dissincronia. A e B rappresentano due modelli di ventricolo sinistro in sezione asse corto in cui vi è un egual numero ($n = 7$) di segmenti ritardati (indicati con R) ma con una diversa distribuzione spaziale: raccolti (clustered) in una macroregione miocardica (A) o dispersi omogeneamente nel miocardio (B). Gli indici di dispersione degli strain regionali (deviazione standard, coefficiente di variazione, varianza) quantificano la dissincronia nello stesso modo nei due modelli ma è evidente che la dissincronia del modello clustered ha un impatto maggiore sulla disfunzione ventricolare. Per distinguere le due situazioni si può utilizzare un approccio vettoriale, cioè il cosiddetto metodo del vettore somma (C). Tale vettore ha un valore di zero nel caso del modello B (discoordinazione degli strain di tipo disperso) e diverso da zero nel caso del modello A (discoordinazione degli strain di tipo clustered). In D è schematizzato il razionale alla base del metodo CURE (circumferential uniformity ratio estimate) o TUS (temporal uniformity of strain), che rappresenta lo strain miocardico in funzione delle diverse regioni ventricolari. La curva che ne deriva viene sottoposta ad analisi di Fourier. Se le regioni si contraggono in modo perfettamente sincrono, l'analisi di Fourier genera una retta (componente S_0) e un valore di TUS = 0; invece, se vi è una perfetta dissincronia (una parete si contrae mentre l'altra si rilassa), l'analisi genera una sinusoide (componente S_1) e un valore di TUS = 1. Valori intermedi, compresi fra 0 e 1, indicano gradi intermedi di dissincronia.

la varianza, la deviazione standard e il coefficiente di variazione)³⁹⁻⁴¹. Altri indici considerano gli *strain* regionali come vettori⁴⁰⁻⁴². Un approccio ulteriore consiste nel calcolare i cosiddetti indici di uniformità temporale degli *strain*, uniformità che si perde in caso di dissincronia contrattile. Questo approccio è stato usato inizialmente da Leclercq et al.³³ ed è noto con l'acronimo CURE (*circumferential uniformity ratio estimate*) e successivamente da Helm et al.⁴⁰, dai quali è stato definito TUS (*temporal uniformity of strain*).

Utilizzando gli indici di dissincronia suddetti sono state raccolte numerose informazioni di carattere fisiopatologico⁴³⁻⁴⁶ e clinico^{39,41,47-49} nell'ambito dello scompenso cardiaco e della CRT. In sintesi, gli studi clinici finora pubblicati hanno evidenziato che:

1. nella forma non ischemica di cardiomiopatia dilatativa associata a blocco di branca sinistra è in genere riscontrabile un *pattern* di dissincronia caratterizzato da contrazione precoce del setto e tardiva della parete laterale³⁹;
2. la dissincronia ventricolare valutata mediante CRM sembra un predittore indipendente di mortalità e morbilità a medio-lungo termine dopo CRT⁴¹, anche se questa osservazione va confermata;
3. la risposta alla CRT sembra dipendere non solo dalla dissincronia contrattile ma anche da altri parametri di meccanica cardiaca, come la eterogeneità degli *strain* telesistolici regionali⁴⁷ e la discoordinazione della contrazione regionale valutata in termini di rapporto fra *stretch* e *strain* miocardico⁴⁸, parametri che riflettono meglio la riserva contrattile reclutabile con la CRT;
4. in aggiunta alla dissincronia e alla riserva contrattile reclutabile anche l'estensione del tessuto fibroso e/o cicatriziale nel miocardio può condizionare, negli stessi pazienti, la risposta alla CRT (come sarà chiarito più in dettaglio successivamente)⁴⁹.

Tabella 2. Principali parametri di dissincronia ed eterogeneità contrattile intraventricolare ottenibili mediante cardio-risonanza magnetica.

Indice	Valore cut-off (predittivo di risposta)	Tecnica
Dissincronia longitudinale		
Temporal uniformity of strain (TUS) ⁴⁰	–	Tagging
Regional variance of strain ^{a, 40}	–	Tagging
Regional variance vector of principal strain (RVVPS) o vector sum index ⁴⁰	–	Tagging
Septal to lateral delay in peak systolic velocity ³⁴	–	VENC
Dissincronia circonferenziale		
TUS ⁴⁰ o circumferential uniformity ratio estimate (CURE) ^{33,43,46}	–	Tagging
Regional variance of strain ^{a, 40}	–	Tagging
RVVPS o vector sum index ⁴⁰ o activation delay vector (ADV) ^{b, 42}	–	Tagging
Mechanical activation (MA) width ⁴²	–	Tagging
SD in T_{onset} of strain ⁴⁷	–	Tagging
SD in $T_{peak, first}$ of strain ⁴⁷	–	Tagging
Systolic dyssynchrony index (SDI) e viability-corrected SDI (SDI_{viable}) ⁴⁶	–	Tagging
Septal to lateral delay in T_{onset} of strain ⁴⁴	–	Tagging
Coefficient of variation of strain ^{a, 39,44,47,50}	–	Tagging
Difference in septal and lateral peak strain ^{a, 47}	–	Tagging
Onset of shortening (OS)-delay vector ⁴⁵	–	Tagging
Dissincronia radiale		
SD of phase shift of maximum wall motion ⁴¹	110 ms	VENC (CMR-TSI)
SD of T to maximum wall thickness in 16 segments (SDt-16) ⁴⁹	–	Cine-RM standard

CRM = cardio-risonanza magnetica; SD = deviazione standard; T = tempo; TSI = tissue synchronization index; VENC = velocity encoded.

^aindice di eterogeneità contrattile; ^bindice di dissincronia spazio-temporale.

In base a queste osservazioni emerge che la fisiopatologia della disfunzione meccanica del ventricolo sinistro nello scompenso cardiaco, e quindi la possibilità di risposta alla CRT, dipende dalla interazione di vari determinanti, fra cui la dissincronia ventricolare. Nella pratica clinica, tuttavia, la valutazione della dissincronia mediante CRM non è abitualmente effettuata poiché, come si è già detto, i metodi di valutazione, in particolare quelli basati sul *tagging*, sono poco diffusi, richiedono software costosi e, soprattutto, specifica *expertise*. Anche se alcuni autori hanno mostrato che è possibile ottenere informazioni accurate di dissincronia utilizzando metodi semplificati, che consentono di ridurre il tempo e la complessità dell'analisi^{49,50}, allo stato attuale lo studio della dissincronia con tecniche di CRM rimane appannaggio di pochi centri ed è finalizzato essenzialmente a scopi di ricerca.

Valutazione dell'ischemia miocardica

La presenza di ischemia residua (anche asintomatica) nelle cardiopatie post-infartuali può influenzare, indipendentemente da altri fattori, la prognosi dei pazienti e compromettere il successo della CRT⁷. Si tratta, pertanto, di un'informazione da conoscere prima dell'impianto, anche per verificare la possibilità di un'eventuale rivascolarizzazione prima della resincronizzazione. La ricerca di ischemia può essere effettuata con la CRM da stress utilizzando protocolli farmacologici con dipiridamolo o dobutamina ad alte dosi. Vari studi hanno valutato l'accuratezza diagnostica di questo approccio (Tabella 3)⁵¹⁻⁵⁹. In generale la CRM da stress ha mostrato un'elevata accuratezza diagnostica, superiore a quella dell'eco-stress con dobutamina⁵⁵. L'applicazione del *tagging* può ulteriormente elevare l'accuratezza diagnostica dell'esame^{60,61}. Le immagini dinamiche sono acquisite utilizzando sequenze SSFP (*steady state free precession*) eseguite in apnea.

Va aggiunto che durante stress la CRM può essere utilizzata non soltanto per valutare le anomalie della *wall motion* ma anche per studiare la perfusione miocardica utilizzando i mezzi di contrasto. La CRM di perfusione *first-pass* (con adenosina o dipiridamolo) ha una buona risoluzione spaziale ed è un metodo non invasivo accurato per lo studio della perfusione miocardica⁶²⁻⁶⁴.

Nella pratica clinica la CRM da stress è utile soprattutto nei pazienti con insufficiente finestra acustica agli ultrasuoni⁵⁴.

Valutazione della vitalità miocardica

La CRM può valutare la presenza di vitalità miocardica utilizzando approcci diversi basati sulla valutazione dello spessore parietale telediastolico (*end-diastolic wall thickness*, EDWT), dello spessore del miocardio necrotico dopo iniezione di mezzo di contrasto e della riserva contrattile con l'infusione di dobutamina a bassa dose.

a) *EDWT*. Per quanto riguarda la misura dell'EDWT, questo parametro è stato usato nei primi studi effettuati con CRM per escludere la presenza di vitalità residua dopo infarto.

Baer et al.⁶⁵ hanno dimostrato che in pazienti con pregresso infarto miocardico i segmenti con EDWT <5.5 mm non erano vitali alla PET con fluorodesossiglucosio. In uno studio successivo gli stessi autori⁶⁶ hanno riportato un valore predittivo negativo dell'EDWT pari al 90% in relazione al recupero della funzione miocardica dopo rivascolarizzazione. Queste osservazioni sono in accordo con i risultati di studi ecocardiografici che hanno dimostrato che segmenti miocardici assottigliati e di aumentata ecogenicità hanno una bassa probabilità di recupero della funzione contrattile dopo rivascolarizzazione, per cui sono da considerare necrotici^{67,68}. In particolare, in pazienti con cardiopatia dilatativa post-ischemica è stato dimostrato che un EDWT <6 mm è associato ad una bassa probabilità di recupero funzionale dopo rivascolarizzazione (potere predittivo negativo del 93%)⁶⁹. Inoltre un EDWT ≤5 mm è risultato un predittore negativo di risposta alla CRT^{70,71}.

Rispetto all'ecocardiografia la CRM consente, soprattutto se si usano le sequenze di ultima generazione, un'eccellente definizione dell'endocardio e del subepicardio e quindi una più accurata determinazione quantitativa dello spessore miocardico⁷². Va tuttavia considerato che segmenti miocardici anche di ridotto spessore e asinergici possono conservare vitale lo strato subepicardico, più resistente all'ischemia, mantenendo una certa captazione di desossiglucosio⁷³. È stato ipotizzato che nei pazienti con cardiopatia dilatativa post-ischemica la relazione fra EDWT e vitalità miocardica possa essere influenzata dalle alterazioni geometriche del ventricolo sinistro disfunzionante, dipendenti dal rimodellamento ventricolare e dallo stiramento (*tethering*) delle aree necrotiche sulle aree miocardiche vitali, potenzialmente in grado di modificare l'EDWT indipendentemente dall'estensione transmurale della necrosi⁵⁹.

b) *CRM con contrasto*. La seconda modalità di studio della vitalità è la CRM con contrasto. In particolare, negli ulti-

Tabella 3. Accuratezza diagnostica della risonanza magnetica da stress nella diagnosi di ischemia miocardica.

Autori	Protocollo	N. pazienti	Sensibilità (%)	Specificità (%)
Schalla et al. ⁵² , 2001	Dobutamina-atropina	22	97	97
Wahl et al. ⁵¹ , 2000	Dobutamina-atropina	80	86	81
Hundley et al. ⁵⁴ , 1999	Dobutamina-atropina	153	83	83
Wahl et al. ⁵³ , 2001	Dobutamina	170	84	86
Nagel et al. ⁵⁵ , 1999	Dobutamina	208	86	85
Van Ruge et al. ⁵⁶ , 1993	Dobutamina	45	81	100
Zhao et al. ⁵⁷ , 1997	Dipiridamolo	60	80	75
Baer et al. ⁵⁸ , 1993	Dipiridamolo	33	84	89

Da Lombardi e Bartolozzi⁵⁹, modificata.

mi anni si è diffusa la tecnica di acquisizione tardiva delle immagini dopo somministrazione di contrasto (*delayed-contrast enhancement*) che permette di distinguere nettamente il tessuto necrotico, che appare iperintenso (*hyperenhancement*), dal miocardio circostante non necrotico e vitale, che appare fortemente ipointenso. Studi istologici hanno documentato che il tessuto dove si accumula il contrasto corrisponde strettamente al tessuto necrotico.

Vari studi hanno confrontato la CRM con contrasto con l'*imaging* nucleare^{74,75}. Lee et al.⁷⁵ hanno riportato che, nel caso di infarti transmurali, vi è un buon accordo fra CRM con contrasto e tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) con Tc-99m sestamibi mentre piccoli infarti subendocardici possono essere riconosciuti dalla CRM con contrasto ma non dalla SPECT. Kim et al.⁷⁶ hanno mostrato che la probabilità di recupero di funzione dei segmenti infartuati dipende dalla transmuralità dell'infarto valutata mediante CRM con contrasto. In particolare, la probabilità di recupero è alta (78%) nei segmenti disfunzionanti senza *hyperenhancement* e bassa (8%) nei segmenti con transmuralità dell'infarto >50%; tuttavia, il 45% dei segmenti con transmuralità dell'infarto <50% non migliorava comunque la propria funzione. Questi dati indicano che la CRM con contrasto ha una specificità piuttosto bassa, che può essere messa in relazione al fatto che tale tecnica fornisce solo informazioni sulla presenza/estensione del tessuto cicatriziale.

c) *CRM da stress*. La CRM con dobutamina a bassa dose è stata usata in vari studi per valutare la riserva contrattile. Baer et al.⁷⁷ hanno confrontato la CRM con dobutamina con l'eco-dobutamina e con la PET con fluorodesossiglucosio e hanno dimostrato un eccellente accordo fra le tre modalità di imaging. Gli stessi autori hanno effettuato altri studi in pazienti sottoposti a rivascolarizzazione e hanno dimostrato che la CRM con dobutamina ha un'alta sensibilità e specificità nel predire il miglioramento della funzione regionale dopo rivascolarizzazione.

d) *Approccio integrato*. Kaandorp et al.⁷⁸ hanno dimostrato che la combinazione di RM con contrasto e con dobutamina a bassa dose può fornire il quadro completo della vitalità miocardica del ventricolo sinistro. Questi autori hanno osservato un'ottima concordanza fra CRM con contrasto e da stress nella valutazione della vitalità miocardica solo nei segmenti con cicatrice infartuale chiaramente subendocardica ($\leq 50\%$ della parete) o completamente trasmurale (dal 76 al 100% della parete). Al contrario, le due tecniche non erano concordanti nei segmenti con estensione intermedia della cicatrice infartuale (dal 50 al 75% della parete): in questo gruppo solo il 42% dei segmenti aveva una riserva contrattile alla CRM da stress, dimostrando il valore incrementale di quest'ultimo approccio. Sulla base di questi dati Kaandorp et al.⁷⁸ hanno suggerito che, soprattutto nei segmenti a "vitalità intermedia", la valutazione integrata della riserva contrattile mediante CRM con contrasto e da stress può consentire l'ottimale identificazione dei segmenti con maggiore probabilità di recupero dopo rivascolarizzazione.

In definitiva, la caratterizzazione della vitalità miocardica mediante CRM può essere fatta nel modo migliore utilizzando un approccio poliparametrico in grado di integra-

re le informazioni di morfologia e funzione ottenibili con l'esame basale, con l'uso del contrasto e con l'applicazione di uno stress.

Valutazione della fibrosi e delle cicatrici miocardiche

La valutazione delle cicatrici e, più in generale, della fibrosi del miocardio costituisce uno degli aspetti più attuali e di maggior interesse nello studio dei pazienti da sottoporre a CRT. La CRM offre la possibilità di valutare in modo dettagliato il tessuto cicatriziale sotto vari aspetti: diagnosi eziologica; sede, transmuralità ed estensione spaziale della cicatrice infartuale (o dell'area di fibrosi miocardica); rapporto spaziale della cicatrice con la sede dell'elettrodo stimolatore. Uno degli aspetti più caratteristici di questa metodologia risiede nella possibilità di differenziare il *pattern* di distribuzione della fibrosi/necrosi di tipo ischemico (a partenza dal subendocardio) e di tipo non ischemico (a partenza dal mesocardio o, in certi casi, dal subpericardio con scarso o assente interessamento del subendocardio). In aggiunta ad una valutazione qualitativa, è anche possibile un'analisi quantitativa delle cicatrici basata su una serie di parametri, riassunti nella Tabella 4. Esistono, tuttavia, casi atipici di cardiomiopatie ischemiche con *hyperenhancement* esclusivamente medioparietale e di forme non ischemiche con *delayed enhancement* trasmurale^{79,80}.

Sede e transmuralità della cicatrice

La maggior parte degli studi eseguiti con CRM ha mostrato che la presenza di una cicatrice trasmurale residua ad un infarto miocardico predice l'insuccesso della CRT anche in presenza di dissincronia ventricolare sinistra (Tabella 5, Figura 6)^{49,79-87}.

Tabella 4. Parametri di valutazione del tessuto cicatriziale e metodi utilizzati per il loro calcolo mediante risonanza magnetica con contrasto.

Volume cicatriziale regionale (posterolaterale o settale) (espresso in % del volume miocardico regionale)

Volume cicatriziale totale (espresso in % del volume miocardico totale)

Metodo di calcolo dei volumi cicatriziali

Step 1: si effettua la planimetria dell'area di interesse

Step 2: l'area viene moltiplicata per lo spessore della sezione tomografica ottenendo un volume parziale

Step 3: i volumi parziali sono sommati per generare il volume totale (della cicatrice o di tutto il miocardio)

Step 4: il volume cicatriziale viene espresso in % del volume miocardico regionale o totale

Carico cicatriziale totale (*total scar burden*)

Metodo di calcolo

Step 1: scelta di un modello segmentario del ventricolo sinistro (in genere 17 segmenti)

Step 2: assegnazione di un punteggio di transmuralità della cicatrice (*hyperenhancement*) ad ogni segmento utilizzando in genere una scala di 5 punti (dove 0 = 0% e 4 = 100%)

Step 3: calcolo dello *scar burden* totale come rapporto tra la somma dei punteggi segmentari e il numero di segmenti

Estensione spaziale della cicatrice (n. segmenti miocardici con punteggio in *hyperenhancement* diverso da 0)

Tabella 5. Elenco dei parametri relativi alla cicatrice miocardica valutati come predittori di risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca in studi clinici di risonanza magnetica^{49,79-87}.

Autori	Parametri	Predittività	Endpoint	Follow-up
Marsan et al. ⁴⁹	Massa cicatriziale totale	Si	VTS ($\geq 15\%$)	6 mesi
	Sede della cicatrice (s-ant-ap, i, pl)	No		
	Transmuralità della cicatrice	Si		
White et al. ⁷⁹	Volume cicatrice settale (cut-off 40%)	Si	NYHA, 6MWT, FE, QoL score	3 mesi
	Volume cicatriziale totale (cut-off 15%)	Si		
Jansen et al. ⁸⁰	Massa cicatriziale totale (%)	No	VTS ($\geq 10\%$)	3 mesi
	Presenza di cicatrice pl	No		
Bleeker et al. ⁸¹	Presenza di cicatrice pl transmurale	Si	Morte, NYHA, 6MWT	6 mesi
Chalil et al. ⁸²	Presenza di cicatrice pl transmurale	Si	Morte CV + ospedalizzazioni per SC	2.03 anni
Chalil et al. ⁸³	Presenza di cicatrice pl transmurale	Si	Morte, ospedalizzazioni, NYHA, 6MWT	1.48 anni
	Volume cicatriziale totale (cut-off 33%)	Si		
Leyva et al. ⁸⁴	Presenza di cicatrice pl	Si	Mortalità CV	2.5 anni
	Volume cicatriziale totale	Si		
Bilchick et al. ⁸⁵	Volume cicatriziale totale (cut-off 15%)	Si	NYHA	6 mesi
Ypenburg et al. ⁸⁶	Scar burden totale (cut-off 1.2)	Si	VTS ($\geq 10\%$)	6 mesi
D'Andrea et al. ⁸⁷	Scar burden totale (cut-off 1.3)	Si	VTS ($\geq 15\%$)	6 mesi

CV = cardiovascolare; FE = frazione di eiezione; i = inferiore; 6MWT = test del cammino dei 6 min; pl = posterolaterale; QoL = qualità di vita; s-ant-ap = settale-anteriore-apicale; SC = scompenso cardiaco; VTS = volume telesistolico.

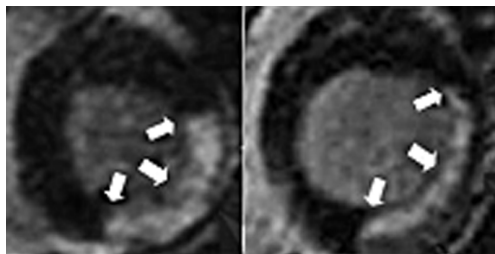


Figura 6. Sezioni asse corto del ventricolo sinistro con cicatrice transmurale ($>50\%$ dello spessore miocardico) della parete posterolaterale (la cicatrice è indicata dalle frecce). L'impregnazione del tessuto cicatriziale (delayed enhancement) si osserva dopo circa 10 min dalla somministrazione del contrasto.

Bleeker et al.⁸¹ hanno osservato che la presenza di una cicatrice transmurale in sede posterolaterale (definita da un *hyperenhancement* $>50\%$ dello spessore parietale) si associa a mancata risposta alla CRT. Successivamente Chalil et al.⁸² hanno osservato che la presenza di una cicatrice infartuale in sede posterolaterale si associa ad un outcome peggiore in termini sia di mortalità sia di morbidità nei pazienti sottoposti a CRT e che ciò è evidente soprattutto quando la cicatrice è transmurale. Vari altri studi hanno confermato queste osservazioni^{83,84} a parte uno⁸⁰ che, tuttavia, ha valutato una popolazione mista di pazienti (30 con eziologia ischemica e 27 con eziologia non ischemica) mentre tutte le altre casistiche comprendevano solo pazienti con cicatrice infartuale.

White et al.⁷⁹ hanno riportato che anche pazienti con una cicatrice settale $>40\%$ del volume totale del setto non rispondono alla CRT. Secondo gli autori i risultati di questo studio sono complementari a quelli degli studi precedenti e indicano che una cicatrice infartuale può condizionare la risposta alla CRT indipendentemente dalla sua sede (posterolaterale o settale) ma a condizione che essa abbia un'ampia estensione transmurale. Lo studio di White et al.⁷⁹, tuttavia, valuta una popolazione piuttosto esigua di pazienti

($n = 23$) e necessita di ulteriori conferme. In effetti, in uno studio successivo Marsan et al.⁴⁹ non hanno riscontrato una differenza fra *responder* e *non-responder* alla CRT in base alla sede della cicatrice.

Grandezza della cicatrice

Chalil et al.⁸³ hanno valutato la grandezza della cicatrice infartuale come percentuale dell'intero volume miocardico ventricolare sinistro in fase diastolica. Un volume cicatriziale maggiore del 33% era in grado di predire la mancanza di risposta alla CRT. Questo valore è risultato decisamente superiore a quello riportato da White et al.⁷⁹ e Bilchick et al.⁸⁵ i quali, calcolando la percentuale del tessuto cicatriziale dell'intero miocardio ventricolare sinistro, hanno osservato che un valore $>15\%$ si osservava nei pazienti che non rispondevano al trattamento resincronizzante. La differenza fra gli studi suddetti può essere spiegata sulla base delle diverse popolazioni esaminate: infatti lo studio di Chalil et al.⁸³ considerava solo pazienti con storia di infarto miocardico e documentata cicatrice infartuale alla CRM mentre quello di Bilchick et al.⁸⁵ comprendeva pazienti con varie cardiomiopatie e quello di White et al.⁷⁹ includeva anche pazienti senza storia di infarto miocardico e, in alcuni casi, anche senza evidenza di cicatrici infartuali.

Recentemente Marsan et al.⁴⁹ hanno anch'essi osservato che la grandezza totale della cicatrice infartuale, espressa come percentuale della massa totale del ventricolo sinistro, è in grado di distinguere i *responder* dai *non-responder* alla CRT, con un valore mediano del 35% nei *non-responder* e del 3% nei *responder*. In questo studio, inoltre, non solo l'entità del danno miocardico (espresso dall'estensione spaziale della cicatrice infartuale) ma anche l'entità della dissincronia ventricolare era in grado di predire il successo della CRT. Questi risultati, tuttavia, sono contrastanti con quelli di un altro recente studio pubblicato da Jansen et al.⁸⁰ Questi autori, infatti, in un gruppo di 57 pazienti sottoposti a CRT hanno osservato che all'analisi multivariata solo la dissincronia pre-impianto e non la presenza di tessuto fibroso valutato mediante CRM era in grado

di predire la risposta alla resincronizzazione dopo 3 mesi di trattamento. In questo studio il tessuto cicatriziale era valutato come frazione della massa totale del ventricolo sinistro, la popolazione era mista (ischemica e non ischemica) e il 15% dei 27 pazienti classificati come portatori di cardiomiopatia dilatativa idiopatica aveva in realtà aree di fibrosi transmurale.

Scar burden totale

La valutazione del cosiddetto carico cicatriziale (*scar burden*) totale viene effettuata a partire dai punteggi di *hyperenhancement* parietale. In genere viene utilizzata una scala di 5 punti in cui il punteggio 0 indica assenza di *hyperenhancement* e i punteggi 1, 2, 3 e 4 indicano un *hyperenhancement* rispettivamente pari a 1-25%, 26-50%, 51-75% e 76%-100% dello spessore parietale. Utilizzando un modello a 17 segmenti del ventricolo sinistro, lo *scar burden* totale viene calcolato sommando i punteggi di *hyperenhancement* relativi ad ogni segmento e dividendo il risultato per 17. Il numero che si ottiene riflette l'entità del danno cicatriziale infartuale.

Ypenburg et al.⁸⁶ hanno osservato che lo *scar burden* totale pre-impianto correlava con l'entità della risposta alla CRT ($r = -0,91$, $p < 0,05$): maggiore lo *scar burden* totale, minore la probabilità di risposta alla terapia resincronizzante. Inoltre, un valore $>1,2$ era in grado di identificare i *non-responder*. Risultati simili sono stati riportati da D'Andrea et al.⁸⁷ i quali hanno osservato che i pazienti con *scar burden* totale $>1,3$ non rispondevano alla CRT. In entrambi gli studi la risposta alla CRT era definita come inversione del rimodellamento ventricolare sinistro dopo 6 mesi di trattamento (riduzione del volume telesistolico $\geq 10\%$ nello studio di Ypenburg et al.⁸⁶ e $\geq 15\%$ in quello di D'Andrea et al.⁸⁷).

Ypenburg et al.⁸⁶ hanno anche valutato l'estensione spaziale della cicatrice, cioè il numero di segmenti con punteggio di *hyperenhancement* diverso da 0. Questo parametro è risultato correlato in modo inverso alla risposta alla CRT ($r = -0,78$, $p < 0,05$): maggiore l'estensione spaziale della cicatrice, minore la probabilità di risposta. Questi autori, tuttavia, non hanno fornito un valore *cut-off* capace di discriminare i *responder* dai *non-responder* alla CRT.

Tessuto cicatriziale e sito di pacing

Per quanto riguarda la relazione fra sede di *pacing* e cicatrice infartuale, Chalil et al.⁸³ hanno mostrato che la risposta alla CRT è minore quando viene stimolata la parete posterolaterale. Questo dato è stato confermato dagli stessi autori in un altro studio⁸² e anche in studi che hanno valutato la cicatrice infartuale mediante ecocardiografia⁷⁰. Diversi fattori possono spiegare queste osservazioni. Innanzi tutto, il tessuto cicatriziale non si contrae. In secondo luogo, il *pacing* su una cicatrice determina probabilmente una resincronizzazione subottimale del miocardio circostante poiché la conduzione elettrica attraverso il tessuto cicatriziale è rallentata⁸⁸.

In definitiva, appare evidente che la valutazione della fibrosi miocardica, e in particolare delle cicatrici infartuali, rappresenta il contributo più importante della CRM alla stratificazione dei pazienti prima della CRT. I dati disponibili indicano, nel complesso, che l'estensione e la transmurale della cicatrice sono fattori che influenzano negativa-

mente la risposta alla CRT; tuttavia, va anche considerato che i lavori finora pubblicati sono tutti basati su piccole casistiche, che i parametri di valutazione dell'entità della cicatrice sono diversi e, soprattutto, che i *cut-off* riportati nei vari studi non sono sempre concordanti. Ciò da una parte rende necessari ulteriori studi a riguardo e dall'altra fa anche comprendere perché i dati finora pubblicati non siano stati considerati sufficienti a porre raccomandazioni definitive sull'uso della CRM nelle attuali linee guida.

Dal punto di vista tecnico, va sottolineato come i software attuali consentono acquisizioni 3D di *delayed enhancement* che hanno il potenziale vantaggio di definire in modo più accurato il *burden* fibrotico totale e di poter essere accoppiate alla venografia 3D utilizzando tecniche di *image fusion*. Ciò consente di evidenziare nelle stesse immagini la distribuzione anatomica dell'albero venoso coronarico e della fibrosi miocardica con ovvi vantaggi per l'elettrofisiologo nella scelta delle modalità e delle sedi di stimolazione, come sarà descritto nel paragrafo successivo.

Infine, è stato recentemente osservato che la CRM è superiore alla scintigrafia miocardica nell'identificare i *responder* alla CRT, in particolare per quanto riguarda le forme non ischemiche di cardiomiopatia⁸⁹. Ciò è dovuto essenzialmente agli artefatti da attenuazione che si generano nelle immagini scintigrafiche soprattutto quando la parete inferiore è molto sottile e disfunzionante.

Valutazione del sistema venoso coronarico

Uno dei principali problemi della CRT è il corretto posizionamento dell'elettrodo ventricolare sinistro, da effettuare possibilmente a livello del sito con il maggiore ritardo elettromeccanico. Sono possibili tre approcci per l'impianto di tale elettrodo: 1) l'approccio epicardico per via toracotomica; 2) quello endocardico attraverso il cateterismo transsettale; 3) quello transvenoso tramite il seno coronarico utilizzando una via venosa coronarica. Quest'ultimo approccio è quello più usato dal momento che ha i minori rischi procedurali anche se può richiedere un tempo di impianto lungo con conseguente prolungata esposizione radiologica, può fallire in alcuni casi e in altri complicarsi con la dislocazione dell'elettrodo. Due delle maggiori difficoltà dell'approccio transvenoso sono il numero esiguo di rami venosi coronarici nella parete ventricolare giudicata adatta all'impianto e la grande variabilità nell'anatomia delle vene coronariche⁹⁰.

In genere la visualizzazione del circolo venoso coronarico viene effettuata mediante venografia subito prima di posizionare il pacemaker; tuttavia, per le ragioni esposte prima, la morfologia delle vene coronariche dovrebbe essere valutata con metodiche non invasive prima di procedere all'impianto in modo da poter pianificare l'approccio più corretto, epicardico o transvenoso, nel singolo paziente.

L'anatomia delle vene coronariche può essere studiata in modo non invasivo con la tomografia computerizzata multidetettore (*multidetector computed tomography*, MDCT). Questo approccio, tuttavia, ha lo svantaggio di aumentare l'esposizione alle radiazioni ionizzanti a pazienti destinati a riceverne una dose significativa durante la procedura di impianto⁹¹.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati vari studi che, utilizzando il cosiddetto approccio 3D *whole-heart*, hanno chiaramente mostrato che anche la CRM può essere utilizzata per visualizzare il sistema venoso cardiaco e misurare il diametro ostiale delle vene principali, la loro lunghezza, la distanza dal seno coronarico e gli angoli fra il seno coronarico o la vena cardiaca magna e le vene tributarie⁹²⁻⁹⁵. Questi studi hanno complessivamente confermato l'ampia variabilità individuale dell'anatomia del sistema venoso coronarico (soprattutto in termini di presenza, posizione e diametro delle vene tributarie) ma hanno utilizzato o sequenze sperimentali o mezzi di contrasto intravascolare non applicabili nella pratica clinica di tutti i centri che effettuano CRM.

Recentemente Younger et al.⁹⁶ hanno mostrato che l'imaging del sistema venoso coronarico può essere eseguito, con scansioni WHCA (*whole heart coronary angiography*), come parte di un protocollo globale di CRM che prevede la valutazione della perfusione miocardica, della funzione ventricolare sinistra e del *delayed enhancement* utilizzando un agente di contrasto standard extravascolare a base di gadolinio. È stato osservato che la vena laterale del ventricolo sinistro era presente nel 74% dei 31 pazienti esaminati, la vena interventricolare anteriore nel 65% e quella interventricolare posteriore nel 74%. Inoltre, le misure del sistema venoso coronarico sono risultate simili a quelle ottenute utilizzando la MDCT⁹⁷. Il risultato più interessante del lavoro di Younger et al.⁹⁶, tuttavia, è stato la possibilità di valutare, utilizzando le immagini di un unico studio, la relazione spaziale fra le vene coronariche e il tessuto miocardico cicatriziale. Nell'ambito della CRT questa valutazione è di cruciale importanza in quanto consente di sapere, prima dell'impianto del pacemaker biventricolare, se la vena disponibile per la stimolazione ventricolare sinistra si sovrappone ad un'area di tessuto miocardico vitale o ad una cicatrice infartuale transmurale. Questo tipo di informazione è, al momento, anche un importante fattore di distinzione dalla MDCT.

Alcuni limiti della valutazione del sistema venoso coronarico mediante CRM vanno sottolineati. Innanzi tutto, l'adeguata visualizzazione delle vene coronariche dipende dalla qualità dei dati acquisiti⁹⁶. Immagini ad alta risoluzione di tutto il cuore richiedono l'acquisizione di un numero elevato di cicli RR, il che rende questa tecnica particolarmente influenzabile dalle variazioni di respiro e frequenza cardiaca e dai movimenti del paziente. Anche se alcune di queste interferenze possono essere parzialmente corrette utilizzando algoritmi specifici (ad es. quelli di rigetto delle aritmie), nella pratica clinica circa un terzo degli studi WHCA può avere una qualità inadeguata⁹⁶. Un secondo aspetto da considerare è che tutte le tecniche di CRM finora proposte per la valutazione delle vene coronariche non sono state validate nei confronti della venografia invasiva: pertanto la reale capacità di riconoscere il sistema venoso coronarico non è nota. Infine, le popolazioni di pazienti degli studi finora pubblicati sono in genere numericamente esigue, spesso con una prevalenza di soggetti normali. Non si può escludere, pertanto, che la valutazione del sistema venoso coronarico mediante CRM in pazienti con insufficienza cardiaca grave e QRS ampio risulti più impegnativa di quanto osservato finora.

Vantaggi e limiti della cardio-risonanza magnetica

La CRM ha l'importante vantaggio di fornire un'analisi accurata della morfologia e della funzione cardiaca indipendentemente dall'anatomia dei pazienti e dalla loro costituzione fisica. La tecnica non è invasiva, non comporta l'uso di radiazioni ionizzanti ed è ripetibile. Tuttavia, la CRM non è utilizzabile in tutti i pazienti per ragioni diverse (Tabella 6). La claustrofobia, ad esempio, controindica l'esame, anche se è un problema occasionale. Fra le controindicazioni assolute vi è anche la presenza di *clip* cerebrali e di protesi cardiache: va detto, però, che i materiali oggi utilizzati per la costruzione delle protesi sono compatibili con la RM.

Un problema peculiare è costituito dai pazienti portatori di pacemaker e defibrillatori, attualmente non ritenuti idonei all'esposizione a campi magnetici diagnostici. Ciò limita l'applicazione della CRM soprattutto nel caso dei pazienti con scompenso cardiaco che richiedono l'*upgrade* di un preesistente pacemaker da mono- a biventricolare. Ovviamente anche il follow-up della CRT non è possibile. Recentemente, tuttavia, sia studi sperimentali^{98,99} sia studi clinici^{100,101} hanno dimostrato che anche i portatori di pacemaker possono essere sottoposti a RM e ciò consente di ipotizzare, nel prossimo futuro, la possibilità di studiare tali pazienti mediante CRM anche nella pratica clinica. In effetti, sono già in fase di commercializzazione pacemaker magnetocompatibili e sono in fase di sviluppo defibrillatori con le stesse caratteristiche di compatibilità.

Un aspetto importante da considerare è che per l'ottenimento di immagini diagnostiche è fondamentale la collaborazione del paziente, che deve essere in grado sia di mantenere l'immobilità per tutta la durata dell'esame (in media 60 min) sia di eseguire apnee che, a seconda della

Tabella 6. Controindicazioni all'esame di risonanza magnetica.

Controindicazioni assolute

- Clip ferromagnetiche vascolari
- Pacemaker cardiaco
- Catetere di Swan-Ganz
- Elettrodi endocorporei
- Impianti cocleari in cui siano presenti elettrodi o piccoli magneti ad alto campo o bobine RF
- Protesi stapediali metalliche
- Connettori metallici di shunt ventricolo-peritoneale
- Filtri vascolari metallici (entro 6 settimane dall'impianto) e spirali metalliche
- Dispositivi endocorporei ad attivazione magnetica o elettrica (neurostimolatori, stimolatori di crescita ossea, pompe per infusione continua di farmaci, sfinteri ed impianti oculari magnetici)
- Protesi del cristallino con anse di titanio o platino
- Corpi estranei ferromagnetici in sede nobile (intracranica, endoculare o vascolare)
- Peso superiore a 135 kg

Controindicazioni relative

- Gravidanza (soprattutto nel primo trimestre)
- Protesi valvolari cardiache metalliche, soprattutto se impiantate prima del 2000
- Clip metalliche non vascolari
- Corpi estranei ferromagnetici in sede non nobile
- Dispositivi intrauterini ferromagnetici

frequenza cardiaca, possono raggiungere anche i 15-20 s. Non sempre i pazienti con scompenso cardiaco sono in grado di sostenere apnee così prolungate.

Le attuali apparecchiature di RM consentono una risoluzione temporale intorno ai 35 ms, conseguente ad un *frame rate* di circa 30 Hz. Tale *frame rate* potrebbe essere aumentato ma ciò non è opportuno con il *tagging* poiché si riduce la definizione e quindi l'affidabilità di quest'ultima tecnica. È evidente che nella valutazione della dissincronia cardiaca la risoluzione temporale della CRM è al momento inferiore a quella di alcune tecniche ultrasonore, soprattutto quelle basate sul Doppler tissutale (che superano abitualmente i 100 Hz e, in alcune condizioni operative, anche i 200 Hz). Altre tecniche ultrasonore, invece, come l'ecocardiografia 3D in tempo reale hanno un *volume rate* attualmente simile a quello della CRM¹⁰².

Nei pazienti in fibrillazione atriale o frequente extrasistolia lo studio della dissincronia mediante CRM è inaffidabile. Questo limite vale anche per alcune tecniche ultrasonore, in particolare per l'ecocardiografia 3D in tempo reale quando si utilizzano più battiti cardiaci per la formazione dell'immagine ed anche quando si calcolano indici complessi basati sulla acquisizione di immagini in cicli cardiaci diversi.

Infine, un problema rilevante è quello riguardante l'uso dei mezzi di contrasto a base di gadolinio, i quali possono essere responsabili di una grave patologia nota come "fibrosi sistemica nefrogenica" (*nephrogenic systemic fibrosis*, NSF) che insorge soprattutto nei pazienti con grave insufficienza renale, condizione che rallenta l'eliminazione del gadolinio aumentandone il potenziale tossico¹⁰³. Identificata per la prima volta nel 1997 e denominata inizialmente "dermatopatia nefrogenica fibrosante", questa patologia si manifesta dapprima a livello cutaneo con conseguente coinvolgimento sistemico e presenta affinità cliniche alla sclerodermia. Nel corso del 2007 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha richiesto l'introduzione, negli stampati dei mezzi di contrasto contenenti gadolinio, di informazioni inerenti il rischio di comparsa di NSF nei pazienti con grave disfunzione renale definita sulla base della velocità di filtrazione glomerulare ($VFG < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)¹⁰⁴. Recentemente la Società Italiana di Radiologia Medica, in collaborazione con la Società Italiana di Nefrologia e l'Associazione Italiana di Neuroradiologia, ha pubblicato un documento contenente raccomandazioni sull'uso degli agenti di contrasto a base di gadolinio in RM¹⁰⁵. Nel documento, reperibile sui siti internet delle tre menzionate società scientifiche, viene suggerito di effettuare il dosaggio della creatinina sierica e il calcolo della VFG in tutti i pazienti che debbano sottoporsi ad esame di RM con mezzi di contrasto contenenti gadolinio ed abbiano note anamnestiche sospette per insufficienza renale, dosaggio che diviene indispensabile in tutti i pazienti con storia clinica di insufficienza renale al fine di definire il *grading* della malattia. Il dosaggio della creatinemia non dovrebbe essere anteriore a 30 giorni rispetto alla data prevista per l'esame con mezzo di contrasto. Per il calcolo della VFG viene suggerita la formula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)¹⁰⁵.

Conclusioni

La CRM offre un'opportunità unica, fra le metodiche di imaging non invasive attualmente disponibili, per lo stu-

dio del paziente con scompenso cardiaco da sottoporre a CRT in quanto consente, nell'ambito di un unico esame, una valutazione morfofunzionale del cuore completa ed accurata. Certamente la quantificazione del cosiddetto *scar burden* miocardico mediante la tecnica del *delayed enhancement* e la visualizzazione del circolo venoso coronarico senza l'uso di radiazioni ionizzanti costituiscono le applicazioni di maggior interesse nell'ambito della CRT e conferiscono alla CRM un forte valore aggiunto in confronto alle altre metodiche di imaging (in particolare alle metodiche nucleari e alla MDCT).

Per quanto riguarda i costi, la CRM può essere giustificata soprattutto nell'ottica di identificare con precisione i pazienti che non risponderanno alla CRT, per i quali l'impianto di un pacemaker biventricolare rappresenta solo un consumo di risorse ed un'immotivata esposizione a rischi procedurali. I dati riportati in questa rassegna indicano che la CRM ha la potenzialità di discriminare i *responder* dai *non-responder* alla CRT, anche se ulteriori studi prospettici e randomizzati sono necessari.

In definitiva, la CRM può oggi essere considerata una tecnica matura, in grado di aiutare il cardiologo nel processo di caratterizzazione e selezione dei candidati da sottoporre a CRT. Futuri sviluppi tecnologici, come ad esempio la possibilità di eseguire l'esame in presenza di un pacemaker, estenderanno ulteriormente l'applicazione di questa tecnica, consentendo, ad esempio, lo studio dei pazienti anche durante il follow-up.

Riassunto

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) è un'opzione terapeutica di provata efficacia per migliorare i sintomi e ridurre sia le ospedalizzazioni sia la mortalità dei pazienti con insufficienza cardiaca refrattaria. Tuttavia, un numero significativo di pazienti non risponde alla CRT e ciò può essere dovuto anche ad un'inadeguata selezione o ad un'incompleta caratterizzazione dei pazienti stessi prima dell'impianto del pacemaker. La cardio-risonanza magnetica (CRM) è una tecnica di imaging che può aiutare il cardiologo a prendere le corrette decisioni sul paziente da candidare a CRT. Questa tecnica, infatti, ha la potenzialità di aumentare la percentuale di *responder* al trattamento resincronizzante consentendo un'accurata valutazione, prima dell'impianto, della funzione ventricolare sinistra, della dissincronia meccanica e dell'estensione e trasmurale delle cicatrici infartuali; di recente, inoltre, è stata riportata anche la possibilità di valutare mediante CRM l'anatomia venosa coronarica. In questa rassegna viene discusso il ruolo attuale della CRM nei pazienti con insufficienza cardiaca che sono candidati alla CRT e sono anche indicati i possibili sviluppi futuri.

Parole chiave: Dissincronia ventricolare; Risonanza magnetica; Scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. Mele D, Toselli T, Pratola C, Artale P, Ferrari R. Terapia di resincronizzazione e riduzione di mortalità nello scompenso cardiaco: un'associazione provata. *G Ital Cardiol* 2007; 8: 760-9.
2. Mele D. L'ecocardiografia nella terapia di resincronizzazione cardiaca. In: Nicolosi GL, ed. *Manuale di ecocardiografia clinica*. Padova: Piccin Ed, 2008: 1637-66.
3. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force

- for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28: 2256-95.
4. Sá MI, de Roos A, Westenberg JJ, Kroft LJ. Imaging techniques in cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24: 89-105.
Ampia rassegna che fa il punto sul ruolo di varie tecniche di imaging (ecocardiografia, tomografia computerizzata e cardio-risonanza) nell'ambito della terapia di resincronizzazione.
5. Henneman MM, van der Wall EE, Ypenburg C, et al. Nuclear imaging in cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med* 2007; 48: 2001-10.
6. Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, et al. Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference. *Circulation* 2006; 114: 654-61.
7. Mele D, Toselli T, Dal Monte A, Guardigli G, Ceconi C, Ferrari R. Oltre la dissincronia quali fattori determinano la risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca? *G Ital Cardiol* 2008; 9: 320-37.
8. Paelinck BP, Lamb HJ, Bax JJ, Van der Wall EE, de Roos A. Assessment of diastolic function by cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2002; 144: 198-205.
9. Nakajima K, Taki J, Kawano M, et al. Diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis detected by gated myocardial perfusion SPECT: an early sign of cardiac involvement. *J Nucl Med* 2001; 42: 183-8.
10. Corsi C, Lang RM, Veronesi F, et al. Volumetric quantification of global and regional left ventricular function from real-time three-dimensional echocardiographic images. *Circulation* 2005; 112: 1161-70.
11. Hartiaia JJ, Mostbeck GH, Foster E, et al. Velocity-encoded cine MRI in the evaluation of left ventricular diastolic function: measurement of mitral valve and pulmonary vein flow velocities and flow volume across the mitral valve. *Am Heart J* 1993; 125: 1054-66.
12. Mohiaddin RH, Gatehouse PD, Henien M, Firmin DN. Cine MR Fourier velocimetry of blood flow through cardiac valves: comparison with Doppler echocardiography. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7: 657-63.
13. Rathi VK, Doyle M, Yamrozik J, et al. Routine evaluation of left ventricular diastolic function by cardiovascular magnetic resonance: a practical approach. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 36.
14. Paelinck BP, De Roos A, Bax JJ, et al. Feasibility of tissue magnetic resonance imaging: a pilot study in comparison with tissue Doppler imaging and invasive measurement. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1109-16.
15. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging. A new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1903-14.
16. Dong SJ, Hees PS, Siu CO, Weiss JL, Shapiro EP. MRI assessment of LV relaxation by untwisting rate: a new isovolumic phase measure of tau. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H2002-H2009.
17. Mele D, Martiniello AR, Ghio S. L'ecocardiografia nella terapia di resincronizzazione cardiaca. In: AA.VV. Linee guida della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare. Milano: SIEC Servizi, 2009: 231-9.
18. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 20: 2608-16.
19. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al, for the RethinQ Study Investigators. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2461-71.
20. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 117: e350-e408.
21. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al, for the MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-38.
22. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J 3rd. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 113: 960-8.
23. Lim P, Buakhamsri A, Popovic ZB, et al. Longitudinal strain delay index by speckle tracking imaging: a new marker of response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2008; 118: 1130-7.
24. Lardo AC, Abraham TP, Kass DA. Magnetic resonance imaging assessment of ventricular dyssynchrony: current and emerging concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2223-8.
Ottima rassegna che fa il punto sulle tecniche di cardio-risonanza utilizzabili per la valutazione della dissincronia cardiaca.
25. Clark NR, Reichek N, Bergey P, et al. Circumferential myocardial shortening in the normal human left ventricle. Assessment by magnetic resonance imaging using spatial modulation of magnetization. *Circulation* 1991; 84: 67-74.
26. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: tagging with MR imaging: a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology* 1988; 169: 59-63.
27. Osman NF, Prince JL. Visualizing myocardial function using HARP MRI. *Phys Med Biol* 2000; 45: 1665-82.
28. Osman NF, McVeigh ER, Prince JL. Imaging heart motion using harmonic phase MRI. *IEEE Trans Med Imaging* 2000; 19: 186-202.
29. Tecelão SR, Zwanenburg JJ, Kuijper JP, Marcus JT. Extended harmonic phase tracking of myocardial motion: improved coverage of myocardium and its effect on strain results. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 682-90.
30. Osman NF, Sampath S, Atalar E, Prince JL. Imaging longitudinal cardiac strain on short-axis images using strain-encoded MRI. *Magn Reson Med* 2001; 46: 324-34.
31. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 789-93.
32. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, McVeigh ER. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1735-42.
33. Leclercq C, Faris O, Tunin R, et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation* 2002; 106: 1760-3.
34. Westenberg JJ, Lamb HJ, van der Geest RJ, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony in patients with conduction delay and idiopathic dilated cardiomyopathy: head-to-head comparison between tissue Doppler imaging and velocity-encoded magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2042-8.
35. Delfino JG, Bhasin M, Cole R, et al. Comparison of myocardial velocities obtained with magnetic resonance phase velocity mapping and tissue Doppler imaging in normal subjects and patients with left ventricular dyssynchrony. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 304-11.
36. Markl M, Schneider B, Hennig J. Fast phase contrast cardiac magnetic resonance imaging: improved assessment and analysis of left ventricular wall motion. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15: 642-53.
37. Helm RH, Byrne M, Helm PA, et al. Three-dimensional mapping of optimal left ventricular pacing site for cardiac resynchronization. *Circulation* 2007; 115: 953-61.

38. Van der Geest RJ, Reiber JH. Quantification in cardiac MRI. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10: 602-8.
39. Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation* 2000; 101: 2703-9.
40. Helm RH, Leclercq C, Faris OP, et al. Cardiac dyssynchrony analysis using circumferential versus longitudinal strain: implications for assessing cardiac resynchronization. *Circulation* 2005; 111: 2760-7.
41. Chalil S, Stegeman B, Muhyaldeen S, et al. Intraventricular dyssynchrony predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy: a study using cardiovascular magnetic resonance tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 243-52.
42. Wyman BT, Hunter WC, Prinzen FW, Faris OP, McVeigh ER. Effects of single- and biventricular pacing on temporal and spatial dynamics of ventricular contraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H372-H379.
43. Byrne MJ, Helm RH, Daya S, et al. Diminished left ventricular dyssynchrony and impact of resynchronization in failing hearts with right versus left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1484-90.
44. van der Land V, Germans T, van Dijk J, et al. The effect of left bundle branch block on left ventricular remodeling, dyssynchrony and deformation of the mitral valve apparatus: an observational cardiovascular magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23: 529-36.
45. Zwanenburg JJ, Götte MJ, Marcus JT, et al. Propagation of onset and peak time of myocardial shortening in time of myocardial shortening in ischemic versus nonischemic cardiomyopathy: assessment by magnetic resonance imaging myocardial tagging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2215-22.
46. Rutz AK, Manka R, Kozerke S, Roas S, Boesiger P, Schwitner J. Left ventricular dyssynchrony in patients with left bundle branch block and patients after myocardial infarction: integration of mechanics and viability by cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J* 2009; 30: 2117-27.
47. Rüssel IK, Zwanenburg JJ, Germans T, et al. Mechanical dyssynchrony or myocardial shortening as MRI predictor of response to biventricular pacing? *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 1452-60.
48. Kirn B, Jansen A, Bracke F, van Gelder B, Arts T, Prinzen FW. Mechanical discoordination rather than dyssynchrony predicts reverse remodeling upon cardiac resynchronization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H640-H646.
49. Marsan NA, Westenberg JJ, Ypenburg C, et al. **Magnetic resonance imaging and response to cardiac resynchronization therapy: relative merits of left ventricular dyssynchrony and scar tissue.** *Eur Heart J* 2009; 30: 2360-7.
Articolo che chiarisce l'importanza relativa della dissincronia e del tessuto cicatriziale miocardico nel condizionare la risposta alla terapia resincronizzante.
50. Tecelão SR, Zwanenburg JJ, Kuijper JP, et al. Quantitative comparison of 2D and 3D circumferential strain using MRI tagging in normal and LBBB hearts. *Magn Reson Med* 2007; 57: 485-93.
51. Wahl A, Roethemeyer S, Paetsch I, et al. Simultaneous assessment of wall motion and perfusion during high-dose dobutamine-atropine stress MRI improves diagnosis of ischemia [abstract]. *Eur Heart J* 2001; 184: P1058.
52. Schalla S, Nagel E, Paetsch I, et al. Real-time magnetic resonance image acquisition during dobutamine stress for the detection of left ventricular wall motion abnormalities in patients with coronary artery disease [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2001; 391A: 1108.
53. Wahl A, Roethemeyer S, Paetsch I, et al. Value of high-dose dobutamine stress MRI for follow-up after coronary revascularization procedures [abstract]. *Circulation* 2001; 104: 3622.
54. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, et al. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation* 1999; 100: 1697-702.
55. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999; 99: 763-70.
56. van Ruyge FP, van der Wall EE, de Roos A, Bruschke AV. Dobutamine stress magnetic resonance imaging for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 431-9.
57. Zhao S, Croisille P, Janier M, et al. Comparison between qualitative and quantitative wall motion analyses using dipyridamole stress breath-hold cine magnetic resonance imaging in patients with severe coronary artery stenosis. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 891-8.
58. Baer FM, Smolarz K, Theissen P, Voth E, Schicha H, Sechtem U. Identification of hemodynamically significant coronary artery stenoses by dipyridamole-magnetic resonance imaging and 99mTc-methoxyisobutyl-isonitrile-SPECT. *Int J Card Imaging* 1993; 9: 133-45.
59. Pingitore A, Favilli B, Positano V, Lombardi M. Vitalità miocardica. In: Lombardi M, Bartolozzi C, eds. *Risonanza magnetica del cuore e dei vasi*. Milano: Springer, 2004: 181-96.
60. Power TP, Kramer CM, Shaffer AL, et al. Breath-hold dobutamine magnetic resonance myocardial tagging: normal left ventricular response. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1203-7.
61. Kuijpers D, Ho KY, van Dijkman PR, Vliegenhart R, Oudkerk M. Dobutamine cardiovascular magnetic resonance for the detection of myocardial ischemia with the use of myocardial tagging. *Circulation* 2003; 107: 1592-7.
62. Schwitner J, Nanz D, Kneifel S, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation* 2001; 103: 2230-5.
63. Schwitner J, Wacker CM, van Rossum AC, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 480-9.
64. Pingitore A, Lombardi M, Scattini B, et al. Head to head comparison between perfusion and function during accelerated high-dose dipyridamole magnetic resonance stress for the detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2008; 101: 8-14.
65. Baer FM, Voth E, Schneider CA, Theissen P, Schicha H, Sechtem U. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. *Circulation* 1995; 91: 1006-15.
66. Baer FM, Theissen P, Schneider CA, et al. Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1040-8.
67. Faletra F, Crivellaro W, Pirelli S, et al. Value of transthoracic two-dimensional echocardiography in predicting viability in patients with healed Q-wave anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1002-6.
68. Cwajg JM, Cwajg E, Nagueh SF, et al. End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution T1-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1152-61.
69. La Canna G, Rahimtoola SH, Visioli O, et al. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of non-invasive tests, singly and in combination, for diagnosis of hibernating myocardium. *Eur Heart J* 2000; 21: 1358-67.
70. Ascione L, Muto C, Iengo R, et al. End-diastolic wall thickness as a predictor of reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy: a two-dimensional echocardiographic

- study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 1055-61.
71. Mele D, Agricola E, Galderisi M, et al, for the Study Group of Echocardiography, Italian Society of Cardiology. Echocardiographic myocardial scar burden predicts response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 702-8.
72. van Rugge FP, van der Wall EE, Spanjersberg SJ, et al. Magnetic resonance imaging during dobutamine stress for detection and localization of coronary artery disease. Quantitative wall motion analysis using a modification of the centerline method. *Circulation* 1994; 90: 127-38.
73. Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Dilsizian V, et al. Metabolic evidence of viable myocardium in regions with reduced wall thickness and absent wall thickening in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 161-8.
74. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999; 100: 1992-2002.
75. Lee VS, Resnick D, Tiu SS et al. MR imaging evaluation of myocardial viability in the setting of equivocal SPECT results with ^{99m}Tc sestamibi. *Radiology* 2004; 230: 191-7.
76. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343: 1445-53.
77. Baer FM, Voth E, LaRosée K, et al. Comparison of dobutamine transesophageal echocardiography and dobutamine magnetic resonance imaging for detection of residual myocardial viability. *Am J Cardiol* 1996; 78: 415-9.
78. Kaandorp TA, Bax JJ, Schuijff JD, et al. Head-to-head comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and dobutamine magnetic resonance imaging in men with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1461-4.
79. White JA, Yee R, Yuan X, et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1953-60.
80. Jansen AH, Bracke F, van Dantzig JM, et al. The influence of myocardial scar and dyssynchrony on reverse remodeling in cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 483-8.
81. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 113: 969-76.
Primo articolo a mostrare, con l'uso della cardio-risonanza, che la presenza di una cicatrice infartuale nel ventricolo sinistro può compromettere la risposta alla terapia resincronizzante.
82. Chalil S, Stegemann B, Muhyaldeen SA, et al. Effect of posterolateral left ventricular scar on mortality and morbidity following cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1201-9.
83. Chalil S, Foley PW, Muhyaldeen SA, et al. Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Europace* 2007; 9: 1031-7.
84. Leyva F, Foley PW, Stegemann B, et al. Development and validation of a clinical index to predict survival after cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2009; 95: 1619-25.
85. Bilchick KC, Dimaano V, Wu KC, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of dyssynchrony and myocardial scar predicts function class improvement following cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 561-8.
86. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 657-60.
87. D'Andrea A, Caso P, Scarafide R, et al. Effects of global longitudinal strain and total scar burden on response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 58-67.
88. Khan FZ, Virdee MS, Fynn SP, Dutka DP. Left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: where and how? *Europace* 2009; 11: 554-61.
89. Yokokawa M, Tada H, Toyama T, et al. Magnetic resonance imaging is superior to cardiac scintigraphy to identify nonresponders to cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 557-562.
90. Singh JP, Houser S, Heist EK, Ruskin JN. The coronary venous anatomy: a segmental approach to aid cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 68-74.
91. Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation dose in computed tomography of the heart. *Circulation* 2003; 107: 917-22.
92. Nezafat R, Han Y, Peters DC, et al. Coronary magnetic resonance vein imaging: imaging contrast, sequence, and timing. *Magn Reson Med* 2007; 58: 1196-206.
93. Rasche V, Binner L, Cavagna F, et al. Whole-heart coronary vein imaging: a comparison between non-contrast-agent- and contrast-agent-enhanced visualization of the coronary venous system. *Magn Reson Med* 2007; 57: 1019-26.
94. Chiribiri A, Kelle S, Götze S, et al. Visualization of the cardiac venous system using cardiac magnetic resonance. *Am J Cardiol* 2008; 101: 407-12.
95. Stoeck CT, Han Y, Peters DC, et al. Whole heart magnetization-prepared steady-state free precession coronary vein MRI. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29: 1293-9.
96. Younger JF, Plein S, Crean A, Ball SG, Greenwood JP. Visualization of coronary venous anatomy by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009; 11: 26.
Importante articolo che affronta il tema della visualizzazione delle vene coronariche mediante cardio-risonanza utilizzando un contrasto a base di gadolinio.
97. Jongbloed MR, Lamb HJ, Bax JJ, et al. Noninvasive visualization of the cardiac venous system using multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 749-53.
98. Roguin A, Zviman MM, Meininger GR, et al. Modern pacemaker and implantable cardioverter/defibrillator systems can be magnetic resonance imaging safe: in vitro and in vivo assessment of safety and function at 1.5 T. *Circulation* 2004; 110: 475-82.
99. Shellock FG, Fieno DS, Thomson LJ, Talavage TM, Berman DS. Cardiac pacemaker: in vitro assessment at 1.5 T. *Am Heart J* 2006; 151: 436-43.
100. Sommer T, Naehle CP, Yang A, et al. Strategy for safe performance of extrathoracic magnetic resonance imaging at 1.5 tesla in the presence of cardiac pacemakers in non-pacemaker-dependent patients: a prospective study with 115 examinations. *Circulation* 2006; 114: 1285-92.
101. Nazarian S, Roguin A, Zviman MM, et al. Clinical utility and safety of a protocol for noncardiac and cardiac magnetic resonance imaging of patients with permanent pacemakers and implantable-cardioverter defibrillators at 1.5 tesla. *Circulation* 2006; 114: 1277-84.
102. Mele D, Agricola E, Galderisi M, et al, a nome del gruppo di Studio di Ecocardiografia della Società Italiana di Cardiologia. Ecocardiografia tridimensionale in tempo reale. Attuali applicazioni, vantaggi e limiti per lo studio del ventricolo sinistro. *G Ital Cardiol* 2009; 10: 516-32.
103. Agenzia Italiana del Farmaco, Sezione di Farmacovigilanza. Note del 14.2.2007 e del 26.6.07. <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/nota-informativa-importante-su-mezzi-di-contrasto-risonanza-magnetica-contenenti-gadolinio>; <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/nota-informativa-importante-su-magnevist-acido-gadopentetico-sale-dimegluminico> [accessed September 13, 2010].
104. Gruppo di Lavoro SIRM-SIN-AIRN. Fibrosi nefrogenica sistemica: raccomandazioni per l'uso di mezzi di contrasto a base di gadolinio. 30 ottobre 2007. http://www.sin-italy.org/pdf/banner/NSF_finale.pdf [accessed September 13, 2010].
105. Agenzia Italiana del Farmaco. Fibrosi sistemica nefrogenica e gadolinio. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2008; XV: 68-71.