

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE
CORSO DI LAUREA IN TECNICHE SANITARIE DI RADIOLOGIA
MEDICA, PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA

TESI DI LAUREA

Titolo

*"Quantificazione della perfusione cerebrale in risonanza magnetica
mediante tecnica pCASL"*

Candidato
Francesco Scuotto

Anno Accademico 2020 - 2021

Indice

Introduzione	1
1 – Risonanza magnetica	3
1.1 – Principi fisici: dal protone alla genesi del segnale	3
1.2 – Parametri intrinseci: DP, T1, T2	7
1.3 – Parametri estrinseci: TR, TE	10
1.4 – Apparecchiatura: scanner e bobine	12
1.5 – Formazione dell’immagine	15
1.6 – Sequenze di risonanza magnetica	22
1.6.1 – Sequenze base	22
1.6.2 – Sequenze veloci	27
1.6.3 – Sequenze avanzate	30
2 – Imaging di perfusione cerebrale	40
2.1 – Perfusione e parametri di misura	40
2.2 – Anatomia dell’encefalo	42
2.2.1 – Anatomia macroscopica	42
2.2.2 – Vascolarizzazione dell’encefalo	44
2.3 – Perfusione cerebrale: mezzi di contrasto e traccianti	46
2.4 – Perfusione cerebrale in risonanza magnetica	49
3 – Arterial spin labeling	54
3.1 –Apparecchiatura e hardware	56
3.2 – Tecniche di ASL	56
3.3 – Vantaggi e svantaggi	59
3.4 – Ulteriori applicazioni	61
4 – Pseudo-continuous arterial spin labeling - pCASL	64
4.1 – Panoramica della sequenza	64
4.2 – Post labeling delay	67
4.3 – Background suppression	69
4.4 – Sequenze di acquisizione	70
4.5 – Post processing e software di rielaborazione	73

4.6 – Controlli di qualità	77
Conclusione.....	80
Bibliografia	82

Introduzione

La risonanza magnetica rappresenta un importante strumento diagnostico, che grazie alla sua multiparametricità consente di ricavare cruciali informazioni anatomiche e funzionali. La perfusione rappresenta uno dei più importanti parametri fisiologici che è possibile analizzare con le tecniche di risonanza magnetica. Con il termine perfusione si riferisce al trasporto di ossigeno e nutrienti dal letto capillare ai tessuti per mezzo del flusso sanguigno. Considerando un organo generico, un livello adeguato di perfusione garantisce il corretto funzionamento di quest'ultimo ed anomalie o malfunzionamenti del processo possono portare a pesanti effetti sulla salute dello stesso e non solo. Essendo il cervello un organo particolarmente perfuso, riceve una grande porzione di gittata cardiaca, una misura di perfusione può rappresentare un importante strumento nella valutazione dello stato di salute dei suoi tessuti. Infatti, molte condizioni patologiche, come stroke, tumori, patologie neurodegenerative, sono associate a disordini della perfusione che, se valutati accuratamente, possono restituire importanti informazioni diagnostiche. Le diverse tecniche utilizzate in risonanza magnetica che mirano a quantificare la perfusione possono esse suddivise in due macro categorie: quelle che sfruttano un mezzo di contrasto esogeno, come chelati di gadolinio; e quelle che invece utilizzano il sangue come mezzo di contrasto endogeno. Entrambi gli approcci forniscono mappe quantitative circa la perfusione del distretto od organo esaminato, ogni mappa restituisce un diverso parametro, ognuno dei quali caratterizzante un aspetto differente dello stato di perfusione del tessuto. Il parametro di maggior interesse per questo tipo di studio a livello encefalico è il CBF (*Cerebral Blood Flow*). Le tecniche DSC e DCE rientrano nel primo gruppo mentre, la tecnica Arterial Spin Labeling (ASL) permette di misurare questo processo fisiologico in modo assolutamente non invasivo sfruttando l'acqua contenuta nel sangue come tracciante endogeno. I vantaggi di

quest'approccio sono molteplici, e vanno dal maggior comfort al paziente alla possibilità di eseguire questo studio anche su soggetti a cui non è possibile somministrare un contrasto esogeno. Dalla sua ideazione più di vent'anni fa la tecnica ASL è stata oggetto di ulteriori sviluppi, oggi grazie anche all'implementazione della componente hardware/software di supporto sono disponibili diversi approcci di *labeling*, ognuno con diversi vantaggi e svantaggi i quali saranno discussi nel capitolo 3 di quest'elaborato, con particolare attenzione all'approccio pCASL, discusso nel capitolo 4.

1 – Risonanza magnetica

1.1 – Principi fisici: dal protone alla genesi del segnale

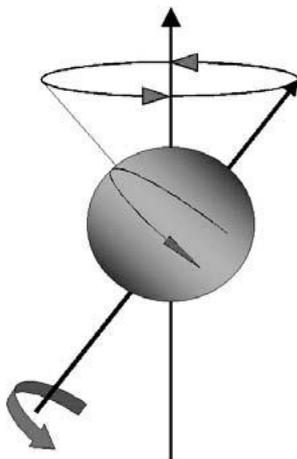
La prima forma di interazione magnetica osservata dall'uomo riguarda le proprietà di determinati materiali di esercitare una forza attrattiva o repulsiva se avvicinati ad altri materiali ferrosi. A lungo furono studiati i fenomeni del magnetismo e dei campi magnetici, ma solo con l'avvento dell'energia elettrica furono condotti esperimenti sull'interazione di elettricità e campi magnetici. Dal risultato di questi esperimenti si stabilì che un campo magnetico è sempre generato da una carica elettrica in movimento e una carica elettrica a sua volta è sottoposta a forze se immersa in un campo magnetico.

Da un iniziale approccio classico al mondo macroscopico si è passati ad un approccio di tipo quantistico, i risultati ottenuti dai molteplici studi vennero successivamente rapportati a livello atomico. L'atomo è composto da un nucleo in cui sono concentrate particelle cariche positivamente, i protoni, e particelle a carica neutra, i neutroni, attorno al nucleo orbitano particelle a carica negativa, gli elettroni. Alcuni nuclei presentano un movimento di rotazione sul proprio asse ed essendo dotato di carica positiva il suo moto provocherà la generazione di un campo magnetico. Questo moto definito momento angolare è detto *spin*. Stabilito che a cariche elettriche in movimento è associato un campo magnetico, il nucleo atomico può essere definito come un piccolo dipolo magnetico, si potranno associare dunque due poli magnetici, Nord e Sud, il senso di rotazione orario o antiorario determinerà la loro posizione.

L'immagine in risonanza magnetica si fonda sullo studio nel nucleo dell'atomo di idrogeno. L'atomo di idrogeno è scelto per le sue caratteristiche, in primis per la sua diffusione nei tessuti biologici, è il più abbondante, sono presenti approssimativamente 10^{19} atomi in 1mm^3 di tessuto, in secondo luogo il suo nucleo è costituito da un solo protone. La presenza di un numero dispari di protoni o neutroni è una caratteristica fondamentale per lo studio in risonanza

magnetica. I nuclei con numero di massa ($A = P^+ + N^0$) pari non hanno un movimento attorno al loro asse misurabile, mentre i nuclei con un numero dispari, come nel caso dell'idrogeno hanno uno spin misurabile, posseggono quindi un momento angolare, la caratteristica del nucleo dell'atomo di idrogeno fa sì che il suo spin può avere solo due orientamenti possibili $+1/2$ o $-1/2$. Altri nuclei dotati di proprietà magnetiche presenti nei tessuti biologici sono: carbonio (^{13}C), azoto (^{14}N), fluoro (^{19}F), sodio (^{23}Na), fosforo (^{31}P), e potassio (^{39}K). In virtù del protone o del neutrone non appaiato questi nuclei posseggono un momento dipolare magnetico, pertanto sono adatti allo studio di risonanza magnetica.

Quando un dipolo magnetico generato dallo spin protonico è sottoposto ad un campo magnetico esterno tenderà ad orientarsi secondo le linee di campo magnetico, inoltre acquisirà un movimento di rotazione intorno l'asse del campo magnetico statico (CMS), questo moto prende il nome di *precessione*.



Esemplificazione del moto di rotazione e precessione del nucleo sotto l'azione del CMS.

Il fenomeno della risonanza può essere descritto come il trasferimento di energia fra due sistemi oscillanti con la medesima frequenza e in perfetta sincronia. L'imaging di risonanza magnetica si fonda sul segnale ottenuto dall'invio di un'onda di radiofrequenza (RF) che avrà la stessa frequenza di oscillazione del

sistema di spin dei nuclei dell'idrogeno, ovvero la frequenza di precessione nel (CMS).

Se non sottoposti ad un campo magnetico esterno i momenti dipolari magnetici dei nuclei di idrogeno sono orientati in maniera casuale, pertanto la somma vettoriale delle micromagnetizzazioni nucleari è nulla. Quando i nuclei sono inseriti in un campo magnetico di forte intensità possono orientarsi secondo la direzione di campo magnetico con verso parallelo alle linee di campo o antiparallelo. Il nucleo di idrogeno per le sue caratteristiche presenta solo due possibili livelli energetici, poco più della metà dei dipoli magnetici si orienta nello stesso verso del CMS, orientamento parallelo o *up*, a minor contenuto energetico, di conseguenza poco meno della metà dei nuclei si orienterà con verso opposto alle linee di forza del campo magnetico, questa seconda popolazione con verso antiparallelo prende il nome di *down* ed è a maggior contenuto energetico. La condizione appena descritta è definita "dinamica" in quanto ci sono continue transizioni tra i due stati (*up* e *down*), quest'equilibrio è fortemente condizionato dall'intensità del CMS, ma in ogni momento vi sarà una preponderanza di popolazione disposta in maniera parallela alle linee del CMS dunque sufficiente per produrre un vettore di magnetizzazione macroscopica (MM) non nullo che ha stessa direzione e verso del campo magnetico principale e viene pertanto definito longitudinale (MML). Considerando lo spazio all'interno del tunnel di risonanza come un sistema di assi cartesiani x - y - z , la direzione delle linee di forza corrisponde a z , la MML è orientata secondo questo piano, che nei magneti resistivi e superconduttori corrisponde con l'asse maggiore del paziente.

Non tutti i nuclei sottoposti al CMS si orientano secondo una direzione, per aumentare la popolazione di nuclei che saranno utili alla formazione delle immagini è necessario disporre di campi magnetici di forte intensità.

È da sottolineare che il vettore di magnetizzazione presenta un movimento di precessione che si caratterizza per una velocità e per una frequenza definita.

La frequenza è dettata dal CMS e cresce all'aumentare di quest'ultimo.

Questa frequenza sarà la stessa che avrà l'impulso di RF inviato al paziente e anche lo stesso rilevato dalle bobine per il segnale RM. È possibile calcolare la frequenza di risonanza del nucleo di idrogeno con la legge di Larmor. Essa è espressa dalla relazione: $\omega_0 = \gamma B_0$,

dove (ω_0) esprime la velocità angolare di precessione, γ la costante giromagnetica, e B_0 l'intensità del CMS.

La costante giromagnetica è espressa in MHz/T, ed è caratteristica di ogni nucleo. Esprime il rapporto fra momento magnetico e momento angolare intrinseco dello spin, per il nucleo dell'atomo di idrogeno la costante giromagnetica è di 42.6 MHz/T.

A diverse intensità di campo nuclei differenti possono essere distinti in base alle diverse frequenze di risonanza. La frequenza di precessione dei nuclei di idrogeno per campi di 1,5T è di 64MHz, per un CMS di 3T è di 128MHz.

Una volta stabilita la frequenza di risonanza dei nuclei di interesse è possibile eccitare il sistema di spin mediante l'invio di un'onda RF. Il trasferimento di energia si verifica solo e soltanto se la frequenza dell'onda è uguale alla frequenza dei nuclei per quella determinata intensità di campo magnetico.

Modulando la durata dell'impulso di RF si passa da una situazione in cui c'è precessione libera con prevalenza di popolazione *up* a una condizione in cui la popolazione antiparallela *down* risulterà maggiore, inoltre le due popolazioni saranno in coerenza di fase, ovvero i nuclei precessano in sincronia tra di loro avendo uguale velocità e identica fase. A questa condizione segue la scomparsa della MML e la creazione di una magnetizzazione macroscopica sul piano trasversale (MMT), rotante sul piano *x-y*. La MMT ha stessa frequenza della MML. Questo processo si viene a verificare dopo l'invio di un impulso definito a 90°, ovvero un'onda RF con ampiezza e durata tale da ribaltare la MML dal suo piano originale *z* al piano trasverso *x-y*, tale deflessione avviene con un

movimento spiraliforme. Variando ampiezza e durata dell'impulso è possibile ottenere deflessioni diverse da 90° . È possibile inviare un impulso di durata doppia di 90° ovvero di 180° , di conseguenza si verifica un'inversione della distribuzione delle due popolazioni *up* e *down*, la MML dopo l'impulso di 180° sarà un vettore con stessa intensità e direzione ma di verso opposto, anche in questa condizione non c'è coerenza di fase. Ogni condizione che perturba lo stato di equilibrio del sistema genera una situazione altamente instabile.

Il sistema di spin al termine dell'impulso tenda a ritornare della sua condizione iniziale, viene meno la MMT e contemporaneamente si ripristina la MML, questo riassetto comporta la cessione di energia sotto forma di forza elettromotrice (una differenza di potenziale d.d.p.), che viene captata da una bobina opportunamente orientata. Questa induzione avviene secondo la legge di Farady: la corrente indotta in una spira è proporzionale alla rapidità di variazione del flusso magnetico che attraversa la spira stessa. L'energia indotta nella bobina rappresenta la base del segnale in risonanza magnetica, questo segnale viene definito *Free Induction Decay* FID, che corrisponde alla situazione di ritorno dei nuclei nella condizione di equilibrio energetico di partenza ed al loro defasamento. Il segnale FID ha intensità proporzionale al numero di nuclei per unità di volume, ed alla differenza delle popolazioni nei differenti livelli energetici.

1.2 – Parametri intrinseci: DP, T1, T2

L'intensità del segnale non dipende solo dal numero di nuclei eccitati ma anche da altri fattori intrinseci dei tessuti esaminati. Tali parametri sono influenzati da scambi termodinamici che intervengono tra il sistema di spin e l'ambiente molecolare circostante e le interazioni all'interno dello stesso sistema di spin. Questi elementi sono definiti parametri intrinseci del segnale e sono: la densità protonica (DP), tempo di rilassamento longitudinale (*T1 spin-reticolo*), tempo di rilassamento trasversale (*T2 spin-spin*).

Per comprendere meglio le definizioni di DP e tempi di rilassamento occorre descrivere come questi si correlino alle caratteristiche biochimiche e strutturali dei tessuti esaminati, all'intensità e alla durata del segnale ed infine all'immagine RM. Un tessuto biologico può essere descritto come formato per la stragrande maggioranza da molecole d'acqua libera o legate a vari sistemi lipidici o proteici, l'insieme dei nuclei di idrogeno contenuti in queste molecole definiscono il sistema di spin, sistema che è sottoposto al CMS e all'impulso di RF. Il sistema di spin è circondato da una struttura molecolare definita *reticolo*. Il sistema reticolare è sottoposto a sua volta a moti rotovibrazionali, tanto più rapidi quanto minori sono le dimensioni degli elementi che lo costituiscono, quanto più fluido è lo stato di aggregazione e quanto maggiore è la temperatura ambientale. Questa "rapidità" può essere espressa dal tempo di correlazione. Il tempo di correlazione è caratteristico dei moti molecolari e definisce il tempo medio che intercorre tra due collisioni, ed è inversamente proporzionale al grado di mobilità del sistema. Il tempo di correlazione è breve per i liquidi (l'acqua ha elevata mobilità molecolare), cresce per i grassi dove la mobilità è intermedia, e cresce ancor di più per tessuti scarsamente idratati come i tessuti fibrotici dove la mobilità è molto scarsa. Al crescere del tempo di correlazione il T2 decresce, al contrario il T1 presenta un valore minimo per tempi di correlazione medi e cresce per tessuti a scarsa mobilità.

DP - Densità protonica

La densità protonica identifica il numero dei nuclei di idrogeno risonanti per unità di volume, l'intensità di segnale è direttamente proporzionale alla densità protonica stessa. Occorre precisare che non tutti i protoni di idrogeno partecipano alla formazione dell'immagine, solo i protoni che costituiscono l'acqua libera sono in grado di contribuire al segnale RM. Dunque più è alto il numero di protoni costituente l'acqua libera più l'intensità di segnale sarà elevata. L'acqua legata a complessi macromolecolari non costituisce la DP

rilevabile in risonanza magnetica, questi protoni presentano scarsa mobilità è dunque non sono eccitati dall'onda RF.

T1 – Tempo di rilassamento spin-reticolo

Il T1 rappresenta la velocità con cui viene recuperata la magnetizzazione longitudinale, è definito come il tempo necessario affinché la MML raggiunga il 63% del suo valore iniziale dopo la cessazione dell'impulso di RF. Il T1 varia con l'intensità del CMS e si allunga in modo proporzionale all'aumentare di quest'ultimo. Descrive dunque la velocità con cui avviene la cessione di energia al sistema molecolare circostante. La rapidità con cui viene raggiunta la fase di equilibrio, cioè prima dell'impulso, è influenzata dagli scambi termodinamici spin-reticolo. Questi scambi sono tanto più efficienti quanto più prossima è la frequenza precessionale degli spin ai moti rotovibrazionali del reticolo. Per grasso e composti lipidici e in generale per elementi con tempi di correlazione medi la velocità dei moti rotovibrazionali, a temperatura corporea, coincide con quella precessionale degli spin, in questa situazione gli scambi efficaci tra spin e reticolo sono numerosi, il rilassamento è rapido, il T1 è breve e il ripristino della MML è veloce. All'aumentare del CMS il T1 si allunga, questo fenomeno è dato dall'aumento della velocità di precessione degli spin, un minor numero di molecole avrà moti di oscillazione pari alla frequenza di risonanza, di conseguenza ci sarà una minor efficienza degli scambi spin-reticolo.

T2 –Tempo di rilassamento spin-spin

Il T2 costituisce il tempo con cui decade la MML. È il tempo richiesto alla MML per perdere il 63% del valore assunto dopo l'impulso RF di 90°. Il T2 è molto più breve del T1 in relazione al più veloce defasamento protonico rispetto al recupero della MML. La perdita della coerenza di fase è influenzata sostanzialmente da due fattori intrinseci. Il primo è legato al tempo di rilassamento T1, infatti al recupero della MML sempre più protoni ritornano

nello stato di minor contenuto energetico e dunque non potranno contribuire al mantenimento della coerenza di fase. L'altro fattore che influenza il defasamento è la presenza di microcampi magnetici statici presenti nei tessuti. La presenza di questi microcampi è maggiore all'aumentare del tempo di correlazione dei tessuti. Nell'acqua, che ha un tempo di correlazione breve la coerenza di fase è mantenuta a lungo. Esiste una terza causa estrinseca di defasamento, ed è dovuta alla non perfetta omogeneità del CMS. Anche le più piccole imperfezioni durante la costruzione del magnete possono provocare non uniformità del campo magnetico, con conseguente variazione delle frequenze precessionali dei singoli voxel con perdita di coerenza di fase dei nuclei. Un impulso di 180° può sopperire al defasamento dovuto da questa condizione di non omogeneità, si può dunque considerare un fattore reversibile. Altro parametro legato al tempo di rilassamento T2 è il T2* (*T2 Star*), mentre il T2 esprime la perdita di coerenza di fase legata a fattori intrinseci dei tessuti, il T2* tiene conto non solo di queste inomogeneità ma anche dei fattori estrinseci che le influenzano, il T2* risulta estremamente più corto del T2.

1.3 – Parametri estrinseci: TR, TE

I parametri estrinseci (TR e TE) a differenza dei tempi di rilassamento possono essere variati dall'operatore per realizzare immagini con contrasti differenti in base alle caratteristiche strutturali dei tessuti in esame.

TR – Tempo di ripetizione

Il TR è il tempo concesso al sistema di spin per il ripristino della MML prima dell'invio del successivo impulso, ovvero è l'intervallo tra due eccitazioni. Più è corto il tempo di ripetizione minore sarà il numero di protoni che ritorna allo stato di equilibrio. Con un TR sufficientemente breve è possibile acquisire soltanto quelle strutture con un T1 molto breve, infatti al successivo impulso avranno recuperato la loro MML, pertanto al successivo impulso di 90° daranno luogo ad una MMT di forte intensità. Al contrario un TR lungo permetterà il

completo recupero della MML a tutti i protoni e questa condizione non permette di discriminare vari tessuti. Per ottenere dunque una sequenza T1 ponderata o T1 pesata è necessario che il TR sia sufficientemente breve, per TR corto si intende compreso tra 150 – 500/600 ms. Si ricorda che i tessuti a T1 breve sono: tessuto adiposo, metaemoglobina extracellulare, tessuti impregnati di gadolinio. Tutti questi tessuti con un TR breve recuperano la loro MML prima del nuovo impulso a 90°, saranno in grado di rispondere con un segnale elevato e nelle immagini finali, risulteranno iperintensi rispetto ai tessuti con T1 più lungo.

TE – Tempo di eco

È la quantità di tempo concessa al verificarsi del defasamento protonico, prima della registrazione del segnale, cioè l'intervallo fra l'invio dell'impulso e il campionamento del segnale. Ad un TE lungo corrisponde una maggior perdita di coerenza di fase al momento del campionamento del segnale. Tessuti a lungo T2 come i fluidi presentano una duratura coerenza di fase, pertanto campionando il segnale dopo un TE lungo il segnale sarà ancora elevato e risulteranno iperintensi rispetto a tessuti con T2 più breve, in quest'ultimi al momento del campionamento presenteranno una MML di debole intensità saranno dunque ipointensi.

Una sequenza ad eco di spin (*che sarà approfondita nei capitoli successivi*) pesata in T1 presenterà un TR breve per accentuare le differenze di recupero della MML e un TE breve per minimizzare la perdita di coerenza di fase del protone. Per ottenere una pesatura in T2 una sequenza spin echo dovrà avere un TR lungo così da consentire il recupero della MML a tutti i protoni e minimizzare le differenze in T1 dei tessuti, ed un TE sufficientemente lungo per ottenere un elevato segnale solo dai tessuti che presentano ancora una coerenza di fase. In una sequenza adottando TR lungo e TE breve il segnale sarà funzione solo della densità protonica.

1.4 – Apparecchiatura: scanner e bobine

IL tomografo di risonanza magnetica è formato da un sistema di elementi, che coordinati da una complessa elettronica di controllo, contribuiscono alla formazione dell'immagine. I suoi componenti possono essere suddivisi in gruppi funzionali:

- Magnete che crea il campo magnetico statico e orienta i nuclei ponendoli in precessione secondo la legge di Larmor.
- Bobine RF dedicate alla generazione degli impulsi di eccitazione e ricezione del segnale.
- Sistema dei gradienti atti a modulare il CMS rendendo possibile la codifica spaziale del segnale.
- Computer che controlla ogni fase, converte e modula il segnale, ricostruisce e archivia le immagini.

Magnete

Il magnete è deputato alla generazione del CMS, che deve essere caratterizzato da omogeneità e stabilità temporale. L'intensità di campo è misurata in Tesla (T). All'aumento del CMS consegue un aumento di intensità del segnale RM, inoltre si associa una riduzione dei tempi di acquisizione. L'omogeneità e la stabilità temporale incidono sulla risoluzione dell'immagine. Un campo magnetico non omogeneo infatti determina una variazione della frequenza di precessione degli spin nucleari in quella data zona affetta da disomogeneità, questo si riflette con l'impossibilità di interrogare il sistema con l'onda di RF in quanto secondo la legge di Larmor gli spin non precesseranno tutti alla medesima velocità. Per ovviare a questa problematica le case costruttrici hanno introdotto le bobine di shim, atte a correggere le eventuali disomogeneità dovute a lievi difetti di costruzione o influenze esterne.

Attualmente sono presenti diverse tipologie di magneti in commercio, e sono le seguenti:

- Magnet permanenti: la loro struttura interna è formata da leghe speciali quali neodimio e samario. Hanno lo svantaggio di produrre campi magnetici di debole intensità (0.3 T), ma non necessitano di alimentazione elettrica per mantenere il CMS. Hanno costi di produzione particolarmente ridotti ma date le dimensioni sono a volte necessarie modifiche strutturali nel sito di installazione.
- Magnet resistivi: tra i primi ad essere utilizzati, sono formati da un certo numero di bobine disposte in serie, successivamente facendo scorrere in esse una corrente si genera un campo magnetico. I costi di produzione anche in questo caso sono contenuti ma anch'essi sono caratterizzati da campi magnetici di debole intensità, richiedono un costante afflusso di corrente elettrica per il mantenimento del campo magnetico, inoltre necessitano di un sistema di raffreddamento per dissipare la grande quantità di calore prodotta. Per compensare la disomogeneità sono state introdotte delle shim coils che creano un campo magnetico addizionale che corregge eventuali difetti.
- Magnet ibridi: uniscono le caratteristiche costruttive dei magnet permanenti e resistivi. L'intensità di campo raggiunta si aggira intorno ai 0.5T, questo tipo di magnete necessita di una costante alimentazione elettrica e di un impianto di raffreddamento.
- Magnet superconduttori: sono realizzati avvolgendo a spire solenoidali un conduttore formato da leghe speciali, niobio-titano drogato con rame. Portando questo materiale a temperature molto basse ($-269C^{\circ}$) si innesca il fenomeno della superconduttività, ovvero viene annullata ogni forma di resistenza all'interno del materiale stesso, la corrente circolante dunque non è ostacolata dalla resistenza elettrica e resta permanente senza ricorrere ad alimentazione esterna. È di fondamentale importanza

il mantenimento del materiale ad una bassa temperatura costante. La spirale di filo superconduttore è immersa in un bagno di elio liquido mentre esternamente un'altra camera riempita con azoto liquido costituisce un secondo isolamento e contribuisce al mantenimento della temperatura. Con questa tipologia di magneti è possibile raggiungere CMS di elevata intensità e omogeneità di campo, attualmente è possibile raggiungere intensità di campo di 1.5T, 3T, 7T, 11T.

Bobine RF

Le bobine di radiofrequenza (RF) coordinate al sistema di gradienti sono deputate all'alterazione del sistema di spin mediante l'invio di onde RF. In modo alternato esse sono poste sia in fase di trasmissione che di ricezione, non si limitano dunque solo all'invio dell'impulso interrogatorio ma anche della ricezione del segnale proveniente dal rilassamento degli spin. In fase di trasmissione la frequenza dell'onda eccitatoria deve essere esattamente uguale a quella di precessione dei nuclei esaminati, per quella specifica intensità di campo, questa condizione è indispensabile affinché avvenga il fenomeno della risonanza. Durante la fase di ricezione il segnale può essere distorto dal rumore di fondo, per ovviare a ciò occorre utilizzare bobine ad elevata captazione che sono in grado di discriminare il segnale utile alla formazione dell'immagine dal rumore che la disturba.

Sistema dei gradienti

Il sistema dei gradienti ha lo scopo di aggiungere al CMS un campo magnetico locale e variabile nelle tre direzioni dello spazio (x , y , z), in questo modo è possibile discriminare ciascun voxel per una data frequenza specifica secondo la legge di Larmor. I gradienti di campo vengono attivati dal calcolatore di

controllo simultaneamente all'invio delle varie onde RF e inducono variazioni di frequenza e fase nel moto degli spin, consentendo la codifica spaziale e il riconoscimento dei singoli voxel orientati in righe e colonne all'interno della matrice.

Computer

IL computer di controllo organizza e coordina tutti i passaggi atti alla formazione dell'immagine. È dotato di elaborati software di ricostruzione di immagini, che consentono di convertire il segnale analogico campionato dalle bobine in immagini digitali che saranno trasmesse su di un monitor in scala di grigi a seconda dell'intensità di segnale. Altri software sono dedicati al post-processing delle immagini che verranno infine conservate nei sistemi informatici di archiviazione.

1.5 – Formazione dell'immagine

Il processo di formazione dell'immagine in RM si articola in una serie di complessi procedimenti atti alla localizzazione spaziale del segnale, alla sua rielaborazione ed infine alla sua rappresentazione in una griglia bidimensionale definita matrice. La matrice è formata da righe orizzontali e colonne verticali, le aree delineate dalle righe e dalle colonne prendono il nome di pixel (*picture element*). Ciascun pixel è la rappresentazione bidimensionale degli elementi di volume definiti voxel (*volume element*), il voxel rappresenta lo spessore di strato. La matrice si caratterizza in base al numero dei suoi pixel (128 x 128, 256 x 256, 512 x 512).

La codifica spaziale del segnale in RM è la procedura tramite la quale viene identificato nelle tre dimensioni x, y, z ogni voxel che corrisponderà ad un pixel nella matrice. Per discriminare ogni voxel è necessario l'impiego di onde RF e di gradienti di campo aggiuntivi, tali gradienti sono definiti di tipo lineari infatti

la loro accensione impone una relazione lineare tra posizione degli spin lungo il gradiente e la frequenza di risonanza secondo l'equazione:

$$\Delta f = \gamma (G \cdot x)$$

dove Δf è la variazione di frequenza di risonanza, γ la costante giromagnetica, G l'intensità del gradiente lineare di campo e x la posizione dei protoni lungo l'asse del gradiente. Una volta sovrapposto al campo magnetico principale un gradiente, per esempio sull'asse x , farà sì che la frequenza di risonanza dei protoni sia modificata linearmente in rapporto alla loro posizione lungo l'asse prescelto, secondo l'equazione:

$$f_{\text{Larmor}} = \gamma B_0 + \gamma (G \cdot x)$$

f_{Larmor} identifica la frequenza di risonanza dei nuclei nella sezione di interesse e B_0 l'intensità del campo magnetico principale.

Gradienti di codifica spaziale

I gradienti di codifica spaziale di risonanza magnetica sono orientati secondo i tre piani dello spazio e prendono il nome di G_z (gradiente di codifica dello strato), G_y (gradiente di codifica di fase), G_x (gradiente di codifica della frequenza).

- Il gradiente di codifica dello strato (G_z) o di selezione di strato, genera una differenza lineare di intensità lungo B_0 , i protoni dunque acquisiranno secondo la legge di Larmor differenti frequenze di precessione lungo l'asse z , all'invio dell'impulso RF saranno eccitati solo i protoni della sezione prescelta che corrisponderà al punto nullo del gradiente (*null point*), ovvero dove manca il contributo del gradiente. I nuclei di questa sezione saranno sottoposti solo all'influenza di B_0 , e

saranno dunque eccitabili dall'impulso RF alla frequenza di Larmor prescelta. L'effetto del gradiente permane soltanto durante il suo tempo di accensione. Modulando il gradiente è possibile ottenere sezioni più o meno spesse del distretto da esaminare.

- Il gradiente di codifica di fase (G_y) o di preparazione, viene applicato tra l'impulso di 90° e quello di 180° . Non provoca una discriminazione in termini di frequenza ma bensì induce una modifica della fase dei protoni con ampiezza che varia lungo l'asse y , che persiste anche dopo lo spegnimento del gradiente. Il gradiente G_y è in grado di codificare una sola riga della matrice per volta, per codificare tutte le righe della matrice è necessario applicare il gradiente G_y più volte tante quanto sono le righe della matrice, con ampiezze differenti.
- Il gradiente di codifica della frequenza (G_x) o di lettura, genera una differenza della frequenza di precessione lungo l'asse x al momento del campionamento dell'eco, per tale ragione è definito di lettura. Con una sola attivazione del gradiente in fase di ricezione vengono codificate tutte le frequenze.

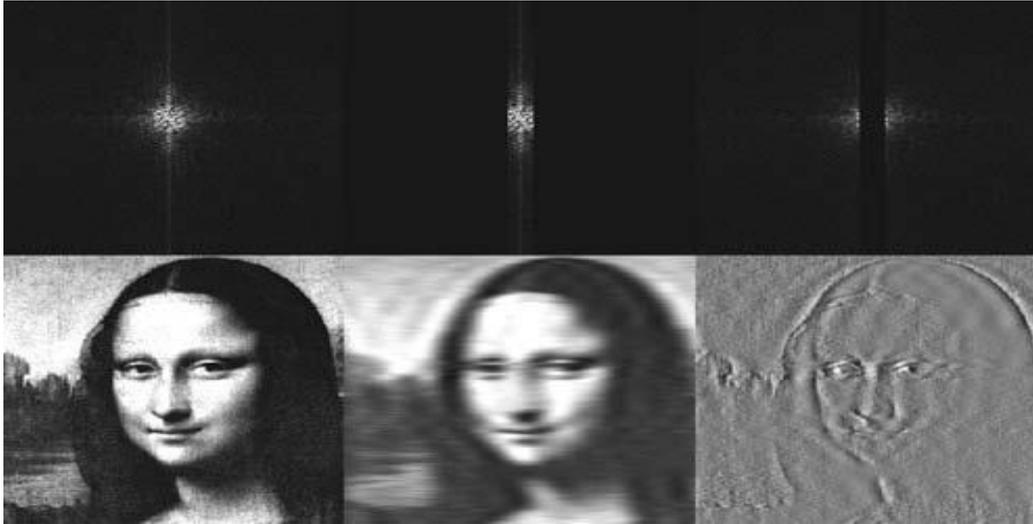
L'applicazione sequenziale del gradiente G_y e G_x permette di discriminare secondo fase e frequenza ogni singolo voxel. Ogni successiva ripetizione è uguale alla precedente eccetto per il gradiente G_y , che alternerà la sua ampiezza tra positiva e negativa, dal valore minimo fino ad un massimo di $\pm 180^\circ$, che corrisponderà al campo di vista. Tutti gli echi quindi differiscono tra di loro solo per i valori lungo la codifica di fase. Gli echi campionati costituiranno la matrice dei *raw data*, ovvero i dati grezzi, e sono direttamente registrati dal paziente.

Per ricostruire una matrice che abbia come coordinate le tre dimensioni dello spazio x, y, z occorre estrarre i contributi delle varie frequenze dalla matrice dei dati grezzi (*Spazio K*), a questo scopo ci si avvale dell'operazione matematica nota come trasformata di Fourier. La trasformata di Fourier permette di

discriminare i contributi delle singole frequenze all'interno della sommatoria, verranno così discriminati i singoli segnali in base alla fase e alla frequenza per poi risalire alla localizzazione spaziale all'interno della matrice finale, data la correlazione biunivoca tra frequenza, valore di campo dato dai gradienti e localizzazione spaziale.

Spazio K

La matrice dei raw data o dati grezzi prende il nome di spazio K, è di tipo bidimensionale ed è costituita dai segnali RF di ritorno dal paziente. In questa matrice sull'asse delle ascisse è rappresentato il tempo di campionamento degli echi (definito dal gradiente di lettura, G_x) e sull'asse delle ordinate le varie fasi (imposte dal gradiente di codifica di fase G_y), ciascun punto sarà costituito dunque da un'unica combinazione di fase (K_y) e frequenza (K_x). Durante il riempimento dello spazio K le onde ad elevata frequenza (alti coefficienti K) sono posizionate nella parte più periferica della matrice e contribuiranno alla risoluzione spaziale dell'immagine cioè ai contorni. Nella porzione centrale saranno collocate le onde a bassa frequenza, che andranno a formare la risoluzione di contrasto. Secondo quest'ordine di riempimento lo spazio K può essere considerato simmetrico rispetto alle linee delle ascisse e delle ordinate passanti per l'origine. Tutti i punti dello spazio K contribuiscono alla formazione dell'immagine. Per comprendere al meglio la definizione di risoluzione di contrasto e risoluzione spaziale associata al K spazio di seguito è riportato un esempio con un'immagine nota.



Si può notare come nell'immagine a sinistra il K spazio sia completamente riempito e l'immagine risulti intatta. L'immagine al centro seppur sfocata mantiene i suoi contrasti originali, infatti sono state eliminate dal K spazio le regioni periferiche, quelle contenenti appunto informazioni deputate alla risoluzione spaziale e ai fini dettagli dell'immagine. Nell'ultima immagine a destra è possibile identificare i contorni dell'immagine ma tutte le informazioni riguardanti il contrasto sono state annullate, dunque nel K spazio sono state eliminate le porzioni centrali.

Acquisizione del K spazio

L'acquisizione del K spazio può avvenire con tecnica bidimensionale o volumetrica (tridimensionale), queste due metodiche differiscono per la codifica del segnale lungo l'asse z. Come si è visto la codifica del segnale con

tecnica bidimensionale si compone di tre passaggi che corrispondono all'accensione in serie dei gradienti z, y, x, con tale tecnica la selezione dello strato avviene inviando un impulso al momento dell'accensione del gradiente z, l'identificazione dei vari pixel sarà poi ad opera del gradiente di codifica di fase ed infine del gradiente di lettura. Si ricorda che tutte le colonne della matrice sono acquisite in un unico TR, mentre per ottenere le righe la sequenza deve essere ripetuta n volte pari a quello delle righe stesse, ognuna con modiche dell'ampiezza del gradiente di fase Gy. Ne consegue che all'aumentare delle righe aumenta il tempo di acquisizione secondo l'equazione:

$$TA = TR \cdot N_y \cdot NEX$$

Dove TA è il tempo di acquisizione, N_y il numero delle linee della codifica di fase ovvero le righe della matrice e NEX il numero delle misure, ovvero quante volte viene acquisita quella stessa linea, questo parametro può essere modificato dall'operatore.

L'acquisizione di tipo tridimensionale ha lo scopo di aumentare il rapporto segnale rumore (*Signal-to-noise ratio* - SNR) e dunque il potere risolutivo dell'immagine, questo a discapito del TA che aumenta notevolmente. Un metodo per diminuire il tempo di acquisizione è la metodica multislice che consente di effettuare la scansione di un pacchetto di sezioni nel tempo che normalmente sarebbe impiegato nell'acquisizione di un solo strato. Con la tecnica multislice è possibile sfruttare il tempo che intercorre tra la lettura e l'eccitazione di una sezione per andare ad acquisire altre sezioni. Un TR più lungo permette di acquisire un numero maggiore di sezioni.

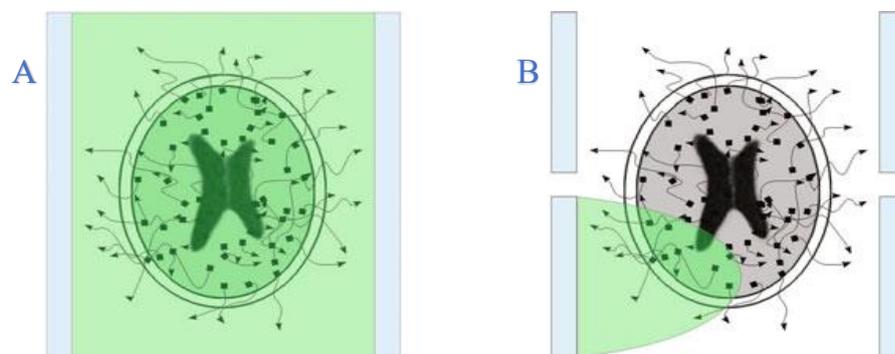
Tecniche di imaging parallelo

Le tecniche di imaging parallelo sono metodiche innovative sviluppate per ridurre i tempi di acquisizione. È possibile agire sull'acquisizione e la successiva ricostruzione delle immagini sfruttando i singoli elementi di

ricezione delle bobine che acquisiranno ciascuno una parte sottocampionata del K spazio, l'immagine sarà dunque ricostruita a partire dai singoli elementi.

Phased-array

Le bobine phased-array o multicanale hanno lo scopo di ottenere un maggior rapporto SNR, ciascun elemento della bobina acquisirà una porzione di minore di tessuto rispetto ad una bobina a singolo canale. Essendo più piccolo il volume da acquisire lo sarà anche il rumore ad esso associato, saranno effettuate in fine ricostruzioni separate per ogni elemento della matrice e l'immagine finale è il risultato di una combinazione di quest'ultime.



Schema di funzionamento della riduzione del rumore con bobine phased-array. La quantità di rumore (linee con freccia) acquisito con una singola bobina (fig. A) è maggiore rispetto a quello acquisito da un solo elemento di una bobina a quattro canali (fig. B), la copertura del segnale è garantita dall'accoppiamento dei più elementi.

Dopo aver campionato regione diverse del volume da esaminare occorre combinare ciascun elemento acquisito per formare l'immagine finale. Le tecniche che consentono l'operazione di mappatura sono: SMASH e SENSE.

1.6 – Sequenze di risonanza magnetica

In risonanza magnetica per indicare un protocollo di acquisizione viene utilizzato il termine “sequenza”. Una sequenza identifica e scandisce l’ordine temporale che riguarda l’azione dei diversi campi magnetici, l’invio delle radiofrequenze e l’azione dei gradienti. I tempi e la durata di una sequenza determinano il contrasto che si vuole ottenere nell’immagine. Ci sono svariati parametri da prendere in considerazione per la definizione di una sequenza quali il TR, il TE, o l’angolo di ribaltamento che può essere diverso da 90°.

1.6.1 – Sequenze base

Spin Echo - SE

La sequenza spin echo prevede l’invio di un impulso RF di 90° seguito dopo un certo tempo pari a $TE/2$ da un impulso di 180°. Si ricordano le caratteristiche dell’impulso di 180°: invertire la magnetizzazione longitudinale creandone una di uguale intensità ma di verso opposto; rifocalizzare gli spin che avevano defasato a causa delle disomogeneità locali di campo magnetico. Ed è proprio quest’ultima caratteristica ovvero quella di rifocalizzare gli spin a generare l’eco del segnale FID. L’eco è un segnale di ritorno che può essere registrato dopo un certo ritardo rispetto al FID, in particolare l’eco del segnale è ottenuto dopo un intervallo TE dall’inizio della sequenza pari al doppio del tempo che intercorre tra l’invio dell’impulso di 90° e 180°, dunque $2TE/2$.

Una sequenza SE T2 ponderata utilizza TR e TE lunghi, infatti un lungo TR generalmente più lungo del T1 dei tessuti in esame permette il completo recupero della MML tra un campionamento e il successivo, in tal modo non si esaltano le differenze fra i diversi T1, un lungo TE invece fa sì che saranno acquisiti i protoni che mantengono a lungo la coerenza di fase ed è possibile esaltare le differenze in termini di T2. Per ottenere una sequenza SE T1 pesata o ponderata, si utilizzano TR e TE brevi. Un breve TE permette di campionare il segnale quando la perdita della coerenza di fase non è ancora eccessiva,

pertanto le differenze in termini di T2 non sono esaltate. Un TR più corto del T1 delle strutture esaminate permette di acquisire un segnale che sarà dipendente dal recupero della MML e quindi dal T1. È possibile invece, con l'impiego di un TE breve e un TR lungo avere una sequenza che sia pesata in DP.

Le sequenze spin echo offrono una buona risoluzione di contrasto, sono in genere associate a tecniche di acquisizione multislice con un riempimento sequenziale del K spazio ovvero una linea per volta.

Inversion Recovery - IR

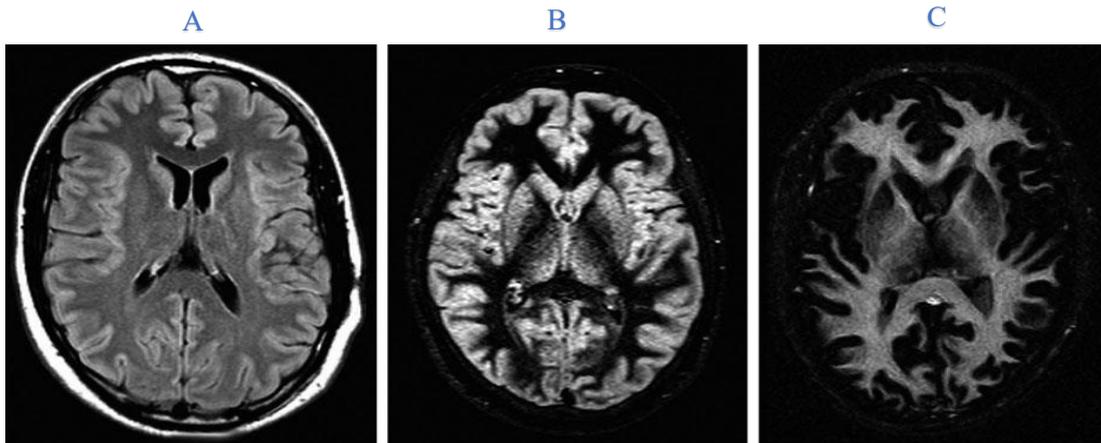
La sequenza inversion recovery (IR) si basa sul preliminare invio di un impulso di 180° seguito dopo un tempo caratteristico definito "tempo di inversione" (TI), dall'applicazione di una sequenza SE convenzionale. L'impulso di 180° viene definito di preparazione alla magnetizzazione e consente di conferire alla sequenza un contrasto caratteristico. È opportuno scegliere il valore di TI in base al T1 della struttura da esaminare, e dunque possibile far assumere valore 0 ad una struttura utilizzando un TI che sia uguale al T1 della struttura in questione, in questo modo è possibile annullare selettivamente il segnale di alcuni elementi. Sono riportate alcune principali applicazioni:

STIR (*Short Tau Inversion Recovery*), questa sequenza è atta ad annullare il segnale proveniente dalla componente adiposa. Dopo un TI di 150ms dall'impulso di inversione di 180° il grasso annulla la sua magnetizzazione longitudinale, presenterà dunque segnale scarso o nullo al momento dell'invio dell'impulso di 90° . Con questa sequenza c'è il rischio di abbattere anche il segnale di strutture che presentano un T1 prossimo a quello del grasso, come ad esempio il MDC a base di gadolinio.

FLAIR (*FLuid Attenuation Inversion Recovery*), in questo caso viene utilizzato un tempo di inversione atto ad abbattere il segnale dei fluidi come il liquor. In questo caso il TI è di 2500ms a 1T dunque non prossimo al TI dei tessuti parenchimali encefalici e non c'è rischio di abatterli. La sequenza FLAIR permette di ottenere immagini pesate in T2 ma senza il contributo di strutture iperintense come i liquidi.

SPIR (*Selective Pulse Inversion Recovery*), in questa sequenza si sfrutta la differente frequenza di risonanza dei protoni contenuti nel grasso rispetto a quella degli altri tessuti, questo fenomeno prende il nome di (*chemical shift*). Sfruttando questa differenza si invia un preimpulso selettivo di 180° (definito impulso spettrale) solo per i protoni contenuti nel grasso, in questo modo le strutture che presentano un T1 simile a quello del tessuto adiposo saranno preservate e non saranno abbattute con la sequenza.

DIR (*Double Inversion Recovery*), in questa tipologia di sequenza gli impulsi di inversione sono due, si avrà quindi TI_1 e TI_2 . I tessuti che saranno soppressi quindi saranno due. Trovano applicazione nell'ambito clinico le sequenze "*gray matter only*" in cui viene soppresso il segnale della materia bianca encefalica, del liquor e del grasso. Per un'apparecchiatura di 1.5T si utilizzerà un TI_1 di 2800ms per abbattere il segnale del liquor e un TI_2 di 520ms per abbattere il segnale della materia bianca, inoltre sarà abbattuto il grasso con la tecnica descritta per la sequenza SPIR, in tal modo si enfatizzerà il segnale della materia grigia. Altra sequenza DIR è la "*white matter only*" dove in questo caso sarà abbattuto il segnale della materia grigia.



In (Fig.A) rappresentazione di un'immagine FLAIR. (Fig.B) DIR Gray Matter Only. (Fig.C) DIR White Matter Only.

Sequenze ad eco di gradiente - GRE

Le sequenze ad eco di gradiente o gradient echo (GRE) sono caratterizzate da un minor angolo di deflessione (*flip angle*) $<90^\circ$ e da un eco generato non dall'invio di un impulso RF di 180° ma dalla duplice applicazione del gradiente di lettura. Facendo riferimento all'equazione di Larmor ricordiamo che la frequenza di precessione è proporzionale all'intensità del campo magnetico, variando dunque il campo magnetico locale è possibile rendere il moto di precessione più veloce o più lento variando la differenza di fase tra di essi. Su questo principio si basa la sequenza gradient echo. Questa sequenza utilizza il gradiente di lettura per defasare in un primo momento e successivamente riportare in fase i moti di precessione dei nuclei. Dopo il primo impulso invece dell'impulso di 180° si applica per un breve periodo di tempo e con elevata intensità il gradiente di lettura G_x con polarità invertita che provocherà la

precessione degli spin a diverse velocità, una seconda attivazione del gradiente G_x ma con normale polarità determinerà il veloce rifasamento degli spin con conseguente generazione di un eco misurabile. Riportare in fase i moti precessionali con la duplice applicazione del gradiente di lettura è una procedura più veloce rispetto a quella che utilizza l'impulso di 180° , per questo motivo è possibile utilizzare dei TE e TR più brevi di quelli delle sequenze SE. L'accorciamento del TR può portare però alla saturazione dei tessuti in quanto con un tempo di ripetizione molto breve solo piccoli vettori di MML saranno ribaltati sul piano trasverso che sempre per effetto del TR breve, con il procedere dell'acquisizione non potranno recuperare la loro magnetizzazione, si raggiungerà quindi una condizione in cui il segnale ottenuto sarà sempre più basso e non misurabile. Per ovviare a questa problematica nelle sequenze GRE vengono utilizzati degli angoli di deflessione FA minori di 90° , in genere tra i 10° e 80° . A causa del minor sfasamento la MML non si annullerà e se il TR è sufficientemente breve il successivo impulso RF arriverà prima che la MML sia completamente ripristinata, sarà quindi nuovamente deflessa con un angolo maggiore di quello precedente. La MMT dunque sarà dapprima molto piccola per poi crescere con il proseguire dell'acquisizione, fino al raggiungimento di una condizione di equilibrio definita *steady state*, si verifica per $TR < 100ms$ in cui c'è un rapido e continuo abbattimento della MML recuperata mentre un residuo di MMT persiste sul piano trasversale, si crea dunque una condizione di equilibrio tra la MML e la MMT con conseguente formazione di un segnale ibrido dipendente sia dal $T2^*$ che dal $T1$.

In una sequenza GRE il tempo in cui si annulla la MMT è più corto del tempo $T2$ di una sequenza SE, non esistono infatti accorgimenti atti a recuperare lo sfasamento dei protoni dato dalle disomogeneità di campo magnetico che abbreviano il tempo di rilassamento trasversale, di conseguenza il contrasto di una sequenza ad eco di gradiente che valuta il rilassamento trasversale sarà $T2^*$ pesata. I fattori di disomogeneità di campo comprendono le disomogeneità di

campo esterno, la diversa suscettività magnetica dei tessuti e l'eventuale presenza di protesi metalliche. Quando due elementi hanno diversa suscettività magnetica, ovvero diversa magnetizzazione se sottoposti ad un campo magnetico, si produce localmente un campo magnetico tale da mandare fuori fase la magnetizzazione trasversale, questo si traduce con una caduta di segnale nelle sequenze GRE. La sensibilità delle GRE alle disomogeneità di campo può essere un vantaggio per alcuni tipi di studi come nel caso delle sequenze di perfusione o in quelle funzionali dove alla base dell'informazione diagnostica c'è la differenza di suscettività magnetica del sangue arterioso e venoso.

È possibile comunque acquisire una sequenza GRE pesata in T1 o DP modificando i parametri relativi al FA, TR e TE. La tabella di seguito riporta i parametri estrinseci da inserire per ottenere le diverse pesature.

Tipo di contrasto	Tempo di Eco	Tempo di Ripetizione	FLIP ANGLE
Immagine T1 	Corto (5 – 10 ms)	Corto (30 – 60 ms)	Ampio (70-80°)
Immagine T2* 	Lungo (15 – 25 ms)	Lungo (100 ms)	Piccolo (5 – 20°)
Immagine DP 	Corto (5 – 10 ms)	Lungo (100 ms)	Piccolo (5 – 20°)

1.6.2 – Sequenze veloci

Queste sequenze sono nate per sopperire ai lunghi tempi di acquisizione o al basso rapporto segnale rumore, sono sostanzialmente evoluzioni delle note sequenze base quali SE e GRE, ed hanno l'intento di acquisire un numero maggiore di immagini nel minor tempo possibile.

Turbo Spin Echo - TSE

In una sequenza SE convenzionale per ogni TR viene acquisita soltanto una codifica di fase quindi una sola riga della matrice del K spazio. Con la sequenza TSE o RARE (*Rapid Imaging with Refocused Echoes*), dopo il primo impulso

di 90° vengono inviati in successione una serie di impulsi a 180° e non solo uno come nella SE, in un TR dunque saranno riempite più righe del K spazio con conseguente riduzione dei tempi di acquisizione. Ciascun impulso di 180° viene inviato in maniera congiunta ad una diversa codifica di fase, al termine di ogni lettura viene applicato lo stesso gradiente di codifica di fase ma con verso opposto per annullare gli effetti del precedente gradiente. Il numero di echi generati all'interno di un TR è definito echo train length (ETL) o turbo factor (TF), il tempo che intercorre invece tra un impulso di rifocalizzazione e il successivo è definito echo spacing (ESP). I vari impulsi di 180° saranno generati a TE differenti e per evitare artefatti si preferisce acquisire al centro del K spazio i TE più prossimi ai TE effettivi dei tessuti in base alla pesatura stabilita, mentre gli altri echi andranno a formare le zone periferiche della matrice. L'intervallo di tempo tra l'impulso di eccitazione e la lettura dell'eco corrispondente alle linee centrali del K spazio è definito tempo di eco efficace (TE_{eff}).

Nelle immagini acquisite con una sequenza TSE il grasso è rappresentato con un'intensità di segnale maggiore rispetto ad una sequenza SE, questo fenomeno è dovuto alle caratteristiche della sequenza TSE ed è più evidente tanto quanto è più breve l'ESP. Questo fenomeno è attribuito ad una riduzione dei fenomeni di accoppiamento tra molecole definito (*J-Coupling*). Per limitare questo fenomeno sono state sviluppate determinate sequenze dette *Delayed Interval Echo Train* (DIET) nelle quali il tempo che intercorre tra l'impulso di 90° e il successivo a 180° è aumentato, in questo modo si dà tempo ai fenomeni di J-Coupling di intervenire ed il segnale dei tessuti adiposi sarà invariato.

Echo Planar Imaging - EPI

Le sequenze EPI *Echo Planar Imaging* sono sequenze ibride nate dalla combinazione delle tecniche ad eco di spin e a eco di gradiente. In questa sequenza dopo il primo impulso di 90° può seguire un successivo impulso di 180° che conferisce alla sequenza un contrasto T2 in quanto recupera le

disomogeneità di campo, in questo caso si tratterà di una sequenza EPI-Spin Echo, se dopo il primo impulso non segue quello di 180° la sequenza prenderà il nome di EPI-GRE in questo caso il contrasto sarà $T2^*$ pesato. In entrambe le sequenze la generazione degli echi di segnale avviene ad opera del gradiente di lettura con inversione della polarità come in una sequenza GRE convenzionale. Ogni eco di gradiente ha una diversa codifica di fase ottenuta mediante un gradiente di codifica di fase di bassa intensità e costante o tramite una serie di impulsi periodici detti *blip*. Lo schema di acquisizione del K spazio nelle sequenze EPI è definito di tipo oscillatorio, il numero di oscillazioni prende il nome di EPI-factor, è possibile ottenere in questo modo il campionamento dell'intero K spazio dopo un unico impulso di eccitazione RF. Come la TSE la sequenza EPI è di tipo single-shot e il TR è da considerarsi infinito e la pesatura del contrasto è a carico del TE. Una prerogativa nell'utilizzo delle sequenze EPI è l'elevata performance dei gradienti che deve essere in grado di commutare rapidamente.

Turbo Gradient Spin Echo

Sono anch'esse sequenze ibride e possono definirsi una combinazione delle sequenze TSE e EPI-SE. La denominazione di tale sequenza è diversa in base alla casa produttrice (GRAdient And Spin Echo GRASE, TurboGSE, TGSE). Ciò che le accomuna è la produzione di echi di spin successivi con molteplici impulsi di rifocalizzazione e per ogni impulso di 180° verranno acquisiti un certo numero di echi di gradiente grazie e ripide oscillazioni del gradiente di lettura. Anche in questo caso il primo impulso è di 90° seguito in successione da più impulsi a 180° . Per ogni impulso di rifocalizzazione saranno acquisite più linee del K spazio, il gradiente di codifica di fase varia anch'esso con l'aggiunta di impulsi a polarità opposta per annullare l'effetto del precedente gradiente come nelle sequenze TSE. Il vantaggio di questa sequenza è quello di ottenere una qualità d'immagine paragonabile ad una sequenza turbo spin echo ma con la rapidità di acquisizione che caratterizza le sequenze EPI. L'intervallo

di tempo che intercorre tra gli impulsi di rifocalizzazione è maggiore rispetto a quello che si ha nelle TSE, ciò comporta un tasso di assorbimento specifico (*Specific Absorption Rate SAR*) inferiore. Le sequenze GRASE rappresentano dunque un'ottima alternativa alle sequenze EPI, fornendo un imaging 3D ad elevata risoluzione.

1.6.3 – Sequenze avanzate

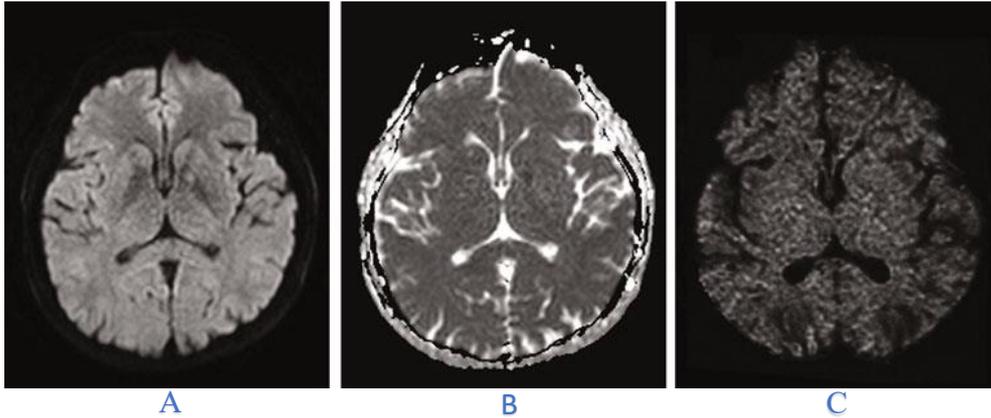
Diffusion Weighted Imaging – DWI

La sequenza di diffusione DWI fornisce un contrasto dipendente dal moto casuale delle molecole d'acqua presenti nei tessuti, il quale talvolta è alterato in determinate patologie. Questa sequenza utilizza una tecnica simile alla EPI è perciò poco sensibile al movimento del paziente essendo i tempi di acquisizione molto brevi. Il movimento casuale delle molecole d'acqua è definito isotropico in quanto è lo stesso in tutte le direzioni dello spazio, se invece ci sono una o più vie preferenziali si parlerà di diffusione anisotropica. Per studiare la diffusività la sequenza DWI si avvale di un gradiente bipolare aggiuntivo ai tre gradienti per la localizzazione spaziale del segnale e prende il nome di gradiente di Stejskal-Tanner. I due impulsi di questo gradiente sono applicati in rapida successione ma con verso opposto, se si vuole misurare la diffusività in una direzione ad esempio (x) i due gradienti saranno applicati lungo tutta la direzione, se una molecola non è libera di muoversi in quel determinato voxel i due impulsi del gradiente si annulleranno a vicenda, se invece la molecola d'acqua è libera di muoversi, al secondo impulso si troverà in una posizione diversa dal primo e l'intensità dei due gradienti non sarà più la stessa perché le molecole che si muovono più velocemente sono sottoposte ad un defasamento maggiore. Per ottenere un'immagine pesata in diffusione occorre associare i risultati della diffusione calcolata lungo i tre piani. Quando la diffusione è libera l'intensità del voxel si presenta come iso-intensa se invece le molecole sono

costrette in una direzione, come ad esempio in caso di iper-cellularità, il voxel sarà rappresentato iperintenso.

Il b -value rappresenta il grado di pesatura della sequenza DWI. Questo valore esprime la durata di accensione in millisecondi del gradiente di Stejskal-Tanner, a b -value = 0 la pesatura in diffusione è praticamente nulla in quanto il gradiente è spento e l'immagine presenterà un contrasto paragonabile ad una sequenza T2 pesata, all'aumentare del valore di b aumenta la pesatura in diffusione ma anche il tempo di acquisizione. Diversi valori di b sono indicati per determinate patologie a carico dell'encefalo, valori di $b=800$ sono da utilizzare per sospette lesione ischemiche, mentre $b=600$ per lesioni neoplastiche. La sequenza DWI trova applicazione non solo per lo studio encefalico ma è utilizzata nella routine clinica anche per il distretto addomino-pelvico.

Il moto delle molecole d'acqua non solo è influenzato dalla diversa concentrazione d'acqua dei tessuti limitrofi, ma anche da diversi fattori come la differenza di pressione, temperatura e di interazione ionica con i tessuti. La tecnica DWI non è in grado di discriminare questi diversi fattori ci si avvale perciò della mappa del coefficiente apparente di diffusione ADC. La mappa ADC non è una sequenza ma rientra nel post-processing della sequenza DWI. Per calcolare questa mappa è necessario che la sequenza DWI si stata acquisita con almeno due valori di b , ad esempio $b=0$ e $b=1000$, successivamente tramite un'operazione matematica sarà fatta una media dell'intensità dei voxel ai due valori di b . Quest'operazione corregge anche un artefatto definito *shine-trough*, ovvero un residuo di magnetizzazione trasversale tipico della pesatura T2. Nella mappa ADC le aree rappresentate con un'iperintensità in DWI risulteranno ipointense, viceversa le aree ipointense in DWI saranno iperintense in ADC.



In (A) immagine pesata in diffusione, (B) relativa mappa ADC, (C) immagine corretta dall'artefatto di shine-trough.

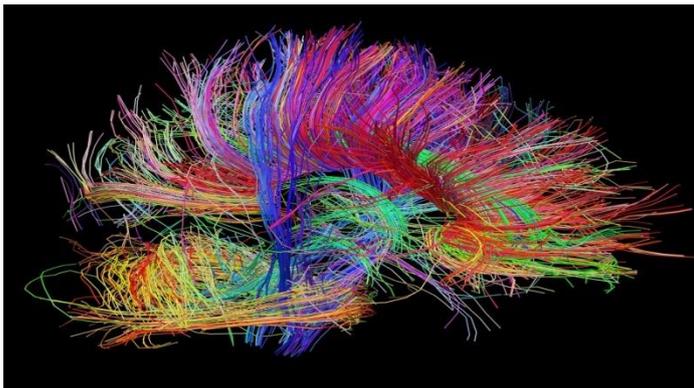
Diffusion Tensor Imaging – DTI

La sequenza DTI può essere considerata un'evoluzione della tecnica di diffusione. È basata anch'essa sulla sequenza EPI e permette di acquisire l'intero encefalo in pochi secondi, il suo scopo è quello di andare a studiare il connettoma cerebrale, ovvero una mappa delle connessioni neurali nel cervello, mostrando i fasci di sostanza bianca degli emisferi cerebrali e del tronco encefalico. Questa sequenza va a studiare quella che viene definita anisotropia frazionata. Nelle cellule nervose l'acqua non diffonde in tutte le direzioni ma segue una via preferenziale parallela ai fasci della guaina mielinica che riveste gli assoni. Con la tecnica DTI si acquisiscono immagini DWI-pesate con almeno 6 direzioni del gradiente, questo permette di calcolare il tensore di diffusione. Il tensore può essere descritto come una matrice di 3x3 simmetrica con al suo interno 6 incognite, da qui le 6 direzioni minime per calcolarlo, le informazioni riguardo le direzioni forniscono la risoluzione angolare, ovvero la capacità di distinguere più precisamente la direzione delle molecole d'acqua. È possibile rappresentare il tensore di diffusione con un'ellisse il cui asse maggiore corrisponderà la direzione della diffusione anisotropica delle molecole d'acqua. Con tre colori viene indicata la direzione della diffusione all'interno di un voxel: in rosso se va da destra-sinistra, verde se anteriore-posteriore, blu se

l'andamento è superiore-inferiore. A partire dal tensore di diffusione è possibile calcolare degli indici di diffusione anisotropica:

- **Mean Diffusivity (MD)**, indice dello spazio in cui l'acqua può muoversi, un alto valore di MD sta ad indicare un'alta diffusività.
- **Relative Anisotropy (RA)** indica il grado diffusività non lungo l'asse longitudinale dell'ellisse ma degli altri due assi, non essendo quella preferenziale sarà molto bassa.
- **Fractional Anisotropy (FA)**, il più importante dei parametri ed indica in quel preciso voxel qual è il grado di anisotropia frazionata. Una diffusione isotropica avrà un FA uguale a 0, mentre negli assoni questo valore sarà uguale a 1 essendo la diffusione è anisotropica.
- **Volume Ratio (VR)** rappresenta il volume dell'ellissoide.

Calcolato il tensore di diffusone e le relative mappe l'obiettivo è quello di ricostruire queste informazione sotto forma di una mappa che prende il nome di trattografia, che descrive i singoli tratti delle fibre della sostanza bianca. Va precisato che la trattografia non è una sequenza ma una ricostruzione che viene calcolata a partire dalla sequenza DTI.

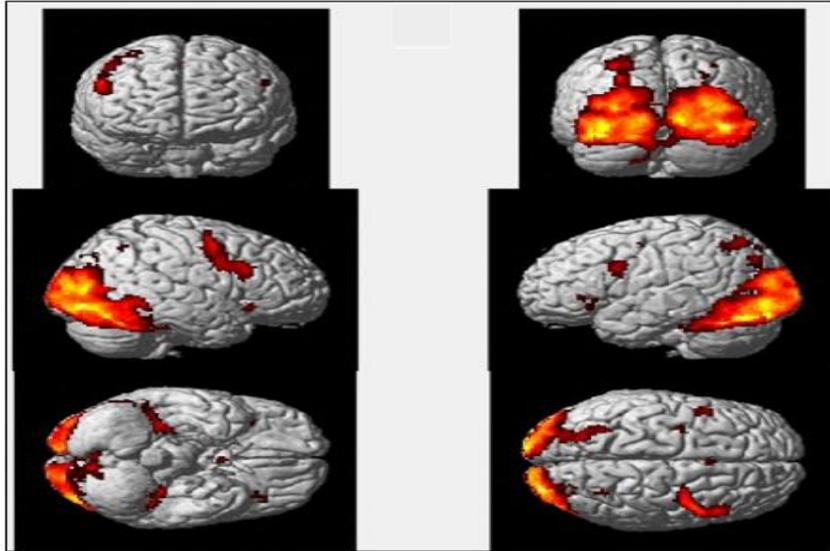


Rappresentazione di una trattografia.

Susceptibility Weighted Imaging – SWI

La sequenza SWI deriva dalla sequenza GRE pesata in T2*. Questa sequenza permette di rappresentare le diverse suscettività magnetiche tra i tessuti. Nelle immagini ottenute con sequenza SWI si ha la rappresentazione di emorragie, depositi di ferro e sangue venoso, fattori che alterano localmente la suscettività magnetica dei tessuti circostanti perché rappresentano delle disomogeneità di campo. La rappresentazione iconografica del sangue venoso è possibile grazie all'effetto BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent). L'emoglobina contenuta nel sangue ha un comportamento magnetico differente a seconda che sia legata all'ossigeno o meno, in particolare l'emoglobina ossigenata quindi legata all'ossigeno è diamagnetica ovvero inerte, acquista invece proprietà paramagnetiche quando è deossigenata. Il paramagnetismo causa delle cadute di segnale nelle sequenze T2* pesate. L'effetto BOLD basa il suo funzionamento sulle proprietà paramagnetiche dell'emoglobina deossigenata contenuta appunto nel sangue venoso. La sequenza SWI può essere molto utile nella ricerca di micro emorragie o depositi emosiderinici.

L'effetto BOLD tuttavia è utilizzato anche nella risonanza magnetica funzionale *fMRI* in associazione a sequenze EPI. Questo particolare studio mira a analizzare la correlazione anatomo-funzionale e a mappare le aree cerebrali in modo non invasivo. La *fMRI* sfrutta il cambiamento di stato dell'emoglobina da ossigenata a deossigenata, conseguente all'attivazione neuronale, per la formazione del segnale. Quest'effetto è definito *neurovascular coupling* ovvero all'attivazione neuronale corrisponde una maggiore richiesta di ossigeno e nutrienti, ci sarà dunque un'ipervascolarizzazione locoregionale. La risonanza magnetica funzionale può essere eseguita sia a riposo che durante la somministrazione di stimoli.



Risultati di uno studio di fMRI ottenuti dopo test visivo. Il test visivo ha mostrato zone di attivazione nei lobi occipitali del cervello.

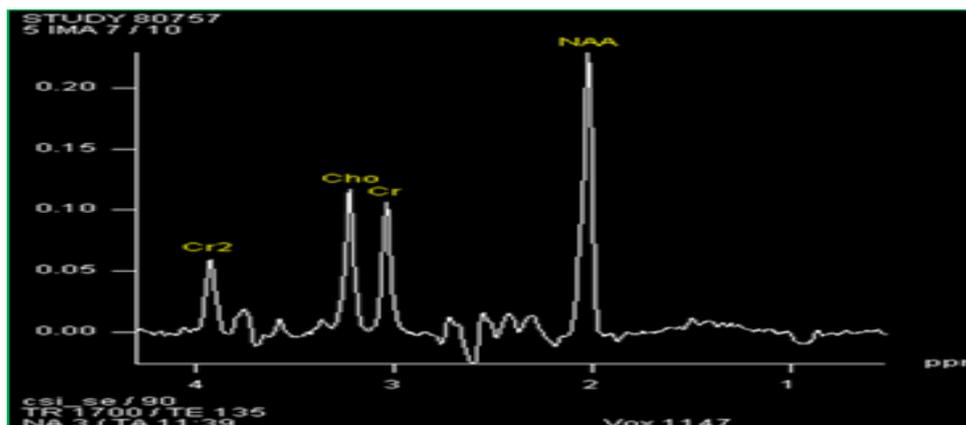
Spettroscopia

La spettroscopia è una tecnica che consente di ottenere informazione metaboliche e istologiche in vivo, quest'analisi permette di riconoscere il tipo di lesione che si sta andando ad esaminare. La spettroscopia dell'idrogeno si basa sul fenomeno del chemical shift, un determinato elemento presenta una diversa frequenza di risonanza per un dato campo magnetico a secondo della molecola di cui fa parte. Il segnale è rappresentato con una serie di picchi che identificano le varie molecole, che saranno disposti lungo un asse cartesiano in base alla frequenza di risonanza, la somma dei picchi viene definito spettro. Sullo spettro ogni picco corrisponde ad un determinato metabolita, la posizione sullo spettro individua la specie chimica mentre l'area sotto la curva ne indica la concentrazione, i picchi sono misurati in ppm (parti per milione) per poter

così confrontare spettri ottenuti con differenti campi magnetici. Ogni metabolita identifica un particolare processo metabolico e biochimico, i metaboliti più importanti nello studio dell'encefalo sono:

- **NAA** - N-acetilaspato, marker di funzionalità neuronale.
- **Cr** - Creatina, espressione del metabolismo energetico dei tessuti.
- **CHO** – Colina, indice di processi di degradazione della membrana cellulare.
- **M-Ino** – Mioinositolo, marker gliale e di distruzione della guaina mielinica.
- **LAC** – Lattato, prodotto finale della glicolisi anaerobica.
- Lipidi, indicatori di necrosi cellulare.

È possibile effettuare una valutazione qualitativa tramite l'osservazione dello spettro ed una quantitativa rapportando tra loro i vari metaboliti, generalmente i picchi dei vari metaboliti vengono confrontati con quello della creatina essendo presente sia nei tessuti sani che in quelli patologici, ad esempio se il rapporto $NAA/CR > 1$ allora la cellula è sana; se $NAA/CR < 1$ la cellula è patologica, tuttavia non è sufficiente misurarne il rapporto per effettuare una diagnosi. Per poter visualizzare i picchi dei vari metaboliti sullo spettro è indispensabile procedere ad una saturazione del segnale dell'acqua prima di acquisire la sequenza, in quanto il picco derivante da quest'ultima andrebbe a mascherare quelli che sono i picchi dei metaboliti a più bassa concentrazione. Le tecniche di acquisizione di una sequenza di spettroscopia sono due: single voxel e multi voxel, con la prima un solo voxel tridimensionale è posizionato sulla lesione da esaminare e produrrà un solo spettro, con la tecnica multi voxel l'area coperta sarà maggior e come risultato finale si avranno più spettri.



Rappresentazione di uno spettro normale

Sequenze Angiografiche

Le sequenze angiografiche hanno come scopo la rappresentazione dei vasi sanguigni sia del circolo arterioso che venoso. L'angiografia in risonanza magnetica è usata per la visualizzazione delle arterie del collo e intracraniche, ma trova applicazioni anche per la valutazione dei grossi vasi del distretto toraco-addominale, e non ultima è l'applicazione per lo studio degli arti inferiori. Sono state sviluppate diverse tecniche di ANGIO-RM, alcune delle quali non utilizzano la somministrazione di un mezzo di contrasto esogeno come il gadolinio. Le due metodiche che non utilizzano un mezzo di contrasto per la rappresentazione dei vasi sono la TOF (*Time of Flight*), e la PC (*Phase Contrast*). La metodica CE-MRA (*Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Acquisition*) fa uso invece di un mezzo di contrasto somministrato endovena per la rappresentazione del distretto vascolare in esame.

Sequenza Time of Flight - TOF

La sequenza TOF sfrutta il sangue come agente di contrasto endogeno per la rappresentazione dei vasi. In questa sequenza si utilizzano TR molto brevi che vanno dai 30-40ms, questo permette come descritto anche con le sequenze GRE un abbattimento di tutti i tessuti in quanto non sono in grado di recuperare la MML. Questa condizione però non influenza il sangue che essendo un tessuto in movimento presenterà ad ogni passaggio degli spin non marcati da RF e quindi la loro MML sarà massima. Questo effetto prende il nome di *inflow* e rappresenta dunque un flusso di sangue non saturato nella sezione di acquisizione. Per il mantenimento di questa condizione è necessario che il TR sia mantenuto ai valori indicati <50ms, il piano di scansione sia perpendicolare al flusso e che il TE sia mantenuto breve per massimizzare il segnale. Le sequenze TOF possono essere distinte in:

- 2D-TOF, dove sono acquisite singole sezioni contigue, questa tecnica è sensibile ai flussi lenti e offre una buona rappresentazione del distretto venoso. Lo svantaggio è la bassa risoluzione spaziale.
- 3D-TOF, consiste nell'acquisizione di un intero volume e permette di avere una più elevata risoluzione spaziale. È più sensibile ai flussi veloci rispetto alla tecnica 2D viene pertanto utilizzata per lo studio dei vasi arteriosi.
- 3D-TOF *multislab*, rappresenta una fusione delle due metodiche e consente la rappresentazione anche dei flussi lenti mantenendo una buona risoluzione spaziale.

Ciò che accomuna tutte le sequenze TOF è la ricostruzione finale, infatti per ottenere la rappresentazione dei vasi occorre ricostruire l'immagine con la tecnica MIP (*Maximum Intensity Projection*) con questa modalità si avrà la rappresentazione dei soli voxel con un'elevata intensità, in questo caso i voxel che compongono i vasi sanguigni.

Sequenza Phase Contrast - PC

Le sequenze a contrasto di fase come le TOF sfruttano il sangue come mezzo di contrasto. In questo caso sarà l'azione di un gradiente bipolare che inducendo una variazione di fase permetterà di distinguere il sangue dai tessuti stazionari. Dopo l'applicazione di un gradiente bipolare, con uguale ampiezza e durata ma con verso opposto, sia gli spin stazionari che quelli in movimento avranno acquisito una variazione di fase. Quando verrà inviato il secondo impulso del gradiente gli spin stazionari accumuleranno una variazione di fase di uguale intensità ma con verso opposto, la variazione di fase indotta sugli spin in movimento invece sarà sì di segno contrario ma con intensità diversa. Gli spin stazionari al termine dell'applicazione del gradiente non avranno subito alcuna modifica in termini di fase, quelli in movimento subiranno una modifica della fase proporzionale alla loro velocità, variazione tale da produrre un'immagine di flusso. Vengono acquisiti due set di immagini, una di base non sensibile al flusso ed una sensibile, che saranno poi sottratte, una successiva ricostruzione MIP consentirà la visualizzazione dei vasi. In questa sequenza inoltre è possibile impostare la velocità del flusso che si vuole andare ad acquisire.

Sequenza Contrast Enhanced - CE-MRA

Questa sequenza si basa sulla rappresentazione dei vasi dopo somministrazione endovenosa di un mezzo di contrasto paramagnetico a base di gadolinio, che determina una netta riduzione del T1 con conseguente iperintensità intraluminale. Le sequenze utilizzate per l'acquisizione sono delle GRE T1 pesate con TR e TE minimi e bassi FA e con soppressione del grasso. È importante che l'acquisizione sia sincronizzata con l'arrivo del bolo di mezzo di contrasto, per ottenere questa sincronizzazione è necessario calcolare il tempo di circolo del bolo. I vantaggi di questa metodica rispetto alle altre citate sono la possibilità di ottenere un buon rapporto segnale rumore nelle immagini, la

velocità di acquisizione e una buona risoluzione spaziale anche con campi di vista ampi.

Perfusion Weighted Imaging – PWI

La risonanza magnetica di perfusione è una tecnica che permette di valutare tramite sequenze dedicate la perfusione del sangue ai tessuti. Per perfusione si intende l'apporto di ossigeno e nutrienti ai vari tessuti tramite il torrente ematico. Questo studio è mirato alla valutazione di determinati eventi patologici quali ischemie, neoplasie o malattie neurodegenerative. I dati raccolti durante lo studio verranno elaborati per formare delle mappe di perfusione con parametri diversi in funzione della sequenza utilizzata. Le varie sequenze di perfusione saranno approfondite nel capitolo successivo.

2 – Imaging di perfusione cerebrale

2.1 – Perfusion e parametri di misura

Il termine perfusione fa riferimento al trasporto di ossigeno e nutrienti dal letto capillare ai tessuti tramite il flusso sanguigno. Rappresenta uno dei più importanti parametri fisiologici ed uno dei più studiati, in quanto a disturbi della perfusione sono associati, spesso, pesanti ripercussioni sulla salute umana. Il cervello è un organo abbondantemente perfuso in quanto riceve una grossa parte della gittata cardiaca, una stima della sua perfusione è importante per la definizione di importanti condizioni patologiche come ictus, tumori o patologie neurodegenerative. La misura della perfusione può rappresentare un importante vantaggio diagnostico in fase di staging tumorale o osservazionale, in quanto l'aumentato grado di vascolarizzazione che avviene in alcune neoplasie, che è

indice di aggressività del tumore, può essere documentato tramite lo studio di perfusione.

Nei casi di stroke, le tecniche di perfusione in risonanza magnetica, in associazione alla sequenza DWI, offrono un importante vantaggio diagnostico, soprattutto nelle fasi acute. In fase iper-acuta la DWI permette di visualizzare sotto forma di iperintensità l'edema citotossico, che insorge nelle primissime ore. L'area che si trova attorno al core ischemico, ovvero la zona di necrosi tissutale non più recuperabile, prende il nome di "penombra ischemica", in quest'area è possibile una riperfusione. La penombra ischemica, nelle prime ore successive all'ictus, si trova in una condizione di ipo-ossigenazione, per la valutazione clinica di quest'area è necessario eseguire uno studio di perfusione in risonanza magnetica. Lo studio di perfusione in combinazione con quello di diffusione, permette di verificare se l'area ipoperfusa in PWI eccede le alterazioni visualizzate in DWI, in questo caso si avrà un mismatch tra la zona di penombra ischemica e il core, è possibile così visualizzare quali aree cerebrali possono andare incontro ad una riperfusione.

Inoltre tramite la perfusione è possibile avere informazioni aggiuntive riguardo diverse funzioni fisiologiche dal momento che è collegata al metabolismo del glucosio. L'imaging di perfusione mira attraverso diverse modalità di studio a stimare la perfusione di un organo o distretto, l'obiettivo è quello di fornire al momento della diagnosi una serie di parametri emodinamici ognuno dei quali fornisce informazioni diverse ma tutte fondamentali circa la perfusione. I parametri che le diverse metodiche di imaging di perfusione mirano ad ottenere sono:

- *Cerebral Blood Flow (CBF)*
- *Cerebral Blood Volume (CBV)*
- *Mean Transit Time (MTT)*

La misura di questi parametri viene eseguita posizionando delle ROI (*Region of Interest*) sulla sezione dell'encefalo da esaminare precedentemente acquisita.

2.2 – Anatomia dell'encefalo

Per un corretto posizionamento delle ROI in uno studio di perfusione encefalica è necessario riconoscere sulle immagini acquisite la porzione di tessuto che si sceglie di esaminare e la relativa vascolarizzazione. Nei prossimi paragrafi seguirà una panoramica sull'anatomia encefalica e sulla sua vascolarizzazione, per definire le strutture chiave in questo studio.

2.2.1 – Anatomia macroscopica

L'encefalo è la porzione del sistema nervoso centrale che è contenuta interamente all'interno della scatola cranica. Si distingue in tre parti: il tronco encefalico, il cervello e il cervelletto. Il tronco encefalico è composto dal bulbo o midollo allungato, dal ponte e dal mesencefalo. Il cervello è costituito dal diencefalo e dal telencefalo. Il bulbo è la porzione inferiore del tronco encefalico ed è situato nella fossa cranica posteriore, è in soluzione di continuità con il midollo spinale inferiormente, posteriormente ha rapporti con il cervelletto, il limite superiore è dato dal solco bulbo-pontino. Il ponte è delimitato in basso dal solco bulbo-pontino, ed è situato inferiormente al mesencefalo, connette il tronco encefalico al cervelletto. Il mesencefalo è contenuto anch'esso nella fossa cranica posteriore ed è l'ultima porzione del tronco encefalico, tramite i peduncoli cerebrali è connesso al diencefalo. Il diencefalo si trova al centro della scatola cranica, connette gli emisferi cerebrali al tronco encefalico. È costituito dall'epitalamo, dai due talami (destro e sinistro), dall'ipotalamo e subtalamo. Il diencefalo è responsabile della trasmissione di impulsi dal cervello al tronco

encefalico e agisce da stazione di controllo degli impulsi nervosi, inoltre è coinvolto in molti processi cognitivi.

Il telencefalo o cervello è la parte più voluminosa dell'encefalo, è costituito da due emisferi che poggiano sul diencefalo e sul tronco encefalico. Tutti i processi e le funzioni cognitive originano dal cervello. I due emisferi destro e sinistro sono separati dalla scissura interemisferica e dalle formazioni interemisferiche che sono il corpo calloso, la commessura anteriore e il setto pellucido. Uno spesso strato di sostanza grigia superficiale definita corteccia riveste i due emisferi, la corteccia crea una serie di introflessioni, detti "giri" separati tra loro da solchi o da scissure più profonde. I giri o circonvoluzioni incrementano l'area di superficie degli emisferi cerebrali, al di sotto della sostanza grigia c'è la sostanza bianca formata dai fasci di fibre nervose. Ciascun emisfero cerebrale può essere suddiviso in lobi, che prendono il nome dell'osso del cranio con cui contraggono rapporti, i lobi sono delimitati dalle scissure. La scissura laterale di Silvio o solco laterale, separa il lobo frontale dal lobo temporale, il solco centrale o di Rolando separa il lobo frontale dal parietale, e la scissura parieto-occipitale separa il lobo parietale dal lobo occipitale. Il lobo dell'insula è situato nella profondità della scissura di Silvio. Ciascun lobo contiene regioni funzionali i cui confini sono meno facilmente delineabili, alcune di queste regioni ricevono informazioni sensitive, altre inviano comandi motori. I nuclei della base sono ammassi pari di sostanza grigia situati all'interno degli emisferi cerebrali e sono circondati da sostanza bianca. I nuclei della base sono coinvolti nel controllo inconscio e nell'integrazione della muscolatura scheletrica e nell'elaborazione e trasmissione delle informazioni dalla corteccia cerebrale al talamo. Sono costituiti dal nucleo caudato formato da una testa da una coda a cui termine è situata l'amigdala, e dal nucleo lenticolare suddiviso a sua volta in putamen e globo pallido.

Il cervelletto è situato inferiormente al cervello ed è formato da due emisferi cerebellari, è presente come per il cervello una superficie convoluta che

costituisce la corteccia cerebellare. Ogni emisfero è suddiviso in due lobi, anteriore e posteriore, dalla scissura primaria. Lungo la linea mediana i due emisferi sono separati da una striscia di tessuto corticale che prende il nome di verme cerebellare. Sono presenti tre peduncoli cerebellari che lo connettono al tronco encefalico, le sue funzioni sono quelle di coordinazione, programmazione ed esecuzione dei movimenti.

I ventricoli sono cavità situate all'interno dell'encefalo e contengono il liquido cerebrospinale o liquor. Il liquor circonda e bagna completamente le superfici esposte del sistema nervoso centrale. Il liquor svolge diverse funzioni tra cui quella di impedire il contatto tra le strutture nervose e le ossa, di sostenere l'encefalo, e di trasportare sostanze nutritive, messaggeri chimici e prodotto di scarto.

2.2.2 – Vascolarizzazione dell'encefalo

La grande richiesta energetica dei neuroni deve essere soddisfatta da un'ampia irrorazione vascolare. Il sangue arterioso raggiunge l'encefalo attraverso le arterie carotidi interne e le arterie vertebrali. La maggior parte del sangue venoso è drenato dall'encefalo dalle vene giugulari interne.

Le arterie carotidi comuni che originano dall'arco aortico risalgono profondamente nel collo e al livello della laringe si dividono in un'arteria carotide esterna destinata alla vascolarizzazione del collo, della porzione esterna del cranio e della faccia, ed in una carotide interna. Le arterie carotidi interne risalgono nel cranio attraverso i canali carotidei delle ossa temporali e a livello del nervo ottico ognuna si divide in tre rami: (1) arteria oftalmica che vascolarizza l'occhio, (2) arteria cerebrale anteriore che irrori i lobi frontali e parietali, (3) arteria cerebrale media destinata all'irrorazione del mesencefalo e della superficie laterale degli emisferi cerebrali. Il sangue raggiunge l'encefalo anche attraverso le due arterie vertebrali, destra e sinistra, che originano dalle arterie succlavie e risalgono attraverso i fori trasversi delle vertebre cervicali.

Le due arterie vertebrali entrano nel cranio attraverso il foro occipitale e al livello della superficie ventrale del bulbo si fondono per costituire l'arteria basilare. L'arteria basilare risalendo lungo il ponte si ramifica diverse volte prima di dividersi nelle arterie cerebrali posteriori, dalle quali originano le arterie comunicanti posteriori. Generalmente le arterie carotidi interne forniscono di sangue la porzione anteriore del cervello, mentre il resto dell'encefalo riceve il sangue dalle arterie vertebrali. I rami delle arterie carotidi interne e l'arteria basilare sono interconnessi per mezzo di un circolo anastomotico ad anello, il circolo arterioso cerebrale, o circolo di Willis. Il circolo di Willis è formato in avanti dalle due arterie cerebrali anteriori, unite dall'arteria comunicante anteriore, sui lati invece dalle arterie comunicanti posteriori che originano dalle arterie carotidi interne e raggiungono le arterie cerebrali posteriori dello stesso lato, posteriormente il circolo è formato dal tratto iniziale delle arterie cerebrali posteriori che originano dalla biforcazione del tronco basilare. In questo modo l'encefalo può ricevere il sangue sia dalle arterie carotidi interne che dalle arterie vertebrali, sopperendo a pericolose riduzioni o interruzioni dell'apporto vascolare.

Il ritorno venoso dal cranio vede coinvolte numerose vene cerebrali superficiali e interne che drenano il sangue dagli emisferi cerebrali. Le vene cerebrali superficiali si svuotano in una serie di seni venosi, tra i quali sono compresi i seni sagittali superiore e inferiore, i seni petrosi, il seno occipitale, i seni trasversi destro e sinistro e il seno retto. La maggior parte delle vene cerebrali interne si unisce all'interno dell'encefalo a formare la grande vena cerebrale, che raccoglie il sangue dall'interno degli emisferi cerebrali drenandolo nel seno retto. Altre vene drenano il sangue nel seno cavernoso e da quest'ultimo il sangue raggiunge la vena giugulare interna attraverso i seni petrosi. I seni venosi convergono, a livello della protuberanza occipitale interna, nel confluente dei seni dal quale si formano i seni trasversi destro e sinistro. I seni petrosi drenano nel seno sigmoideo, che penetra nel foro giugulare assumendo il nome di vena

giugulare interna, quest'ultima lascia il cranio scendendo lungo il collo con un decorso parallelo all'arteria carotide comune. Le vene vertebrali drenano il midollo spinale e la superficie posteriore del cranio. Scendono nei fori trasversi delle vertebre cervicali, insieme alle arterie vertebrali, per confluire nelle vene brachiocefaliche.

2.3 – Perfusione cerebrale: mezzi di contrasto e traccianti

Gli studi di perfusione, sia cerebrale che di altri distretti, negli anni hanno suscitato un grande interesse medico in quanto forniscono informazioni fondamentali per formulare una diagnosi, concorrere nel follow-up di determinati casi clinici o per valutare opzioni terapeutiche alternative. Diverse sono le modalità di studio che si sono utilizzate, e che ancora oggi vengono impiegate per ottenere i parametri relativi alla perfusione e vascolarizzazione di un organo o distretto anatomico. Numerose tecniche di imaging sono state sviluppate e applicate per valutare la perfusione cerebrale tramite parametri emodinamici. Tra le principali metodiche di imaging dedicate a questo studio vi sono la tomografia ad emissione di positroni (PET), la tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT), la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM). Tutte queste tecniche danno informazioni simili, ma sfruttano differenti traccianti e mezzi di contrasto, radioattivi o meno, endogeni o esogeni. Altre differenze riguardano i tempi di acquisizione, i differenti metodi di rielaborazione e acquisizione dei dati.

La PET per ottenere i parametri quantitativi relativi alla perfusione cerebrale, ovvero il CBF e il CBV, utilizza diverse sostanze biologiche marcate con radioisotopi emettitori di positroni. Tra i traccianti utilizzati per misurare la perfusione cerebrale può essere usata dell'acqua marcata con un isotopo radioattivo dell'ossigeno, $H_2^{15}O$, che viene somministrata tramite un'iniezione endovenosa, la captazione rilevata dall'apparecchiatura sarà proporzionale al

flusso sanguigno della regione. Gli svantaggi legati all'ossigeno-15 sono la sua breve emivita, di circa 2 minuti, per questa ragione può essere impiegato solo nella sede in cui venga prodotto da un ciclotrone dedicato.

Altra tecnica di imaging che fa uso di un tracciante radioattivo per lo studio della perfusione cerebrale è la SPECT. In questo caso viene impiegato un radiofarmaco che riflette l'emodinamica cerebrale, tra quelli utilizzati vi è l'HMPAO marcato con tecnezio-99 metastabile, un isomero metastabile emettitore di raggi gamma, che verrà poi captato dall'apparecchiatura.

La TC di perfusione consente di ottenere una rapida valutazione qualitativa e quantitativa della perfusione cerebrale, attraverso mappe del flusso ematico cerebrale, del volume ematico cerebrale e del tempo di transito medio. Per ottenere queste informazioni è necessaria la somministrazione endovenosa di un mezzo di contrasto (MDC) iodato, quello attualmente in uso è di tipo non ionico, seguito da un bolo di soluzione fisiologica. Dopo l'iniezione effettuata tramite un iniettore automatico, vengono acquisite in rapida successione una serie di immagini che documentano il primo passaggio del mezzo di contrasto all'interno del letto vascolare cerebrale. La relazione che c'è tra concentrazione di mezzo di contrasto e attenuazione del fascio radiogeno è utilizzata per calcolare la quantità di MDC in una data regione. Attraverso dei software dedicati è possibile ottenere da questi dati le mappe ed i parametri relativi alla perfusione cerebrale. Lo scopo principale di questa tecnica è la valutazione di pazienti affetti da stroke, ma le applicazioni cliniche si estendono anche al follow-up di pazienti oncologici o al monitoraggio di gravi disturbi cerebrovascolari. I vantaggi di questa tecnica sono legati alla rapidità di esecuzione e alla standardizzazione dei protocolli, queste caratteristiche fanno della TC la prima scelta da utilizzare nei casi di urgenza. Le controindicazioni relative alla somministrazione di MDC iodato, quali allergia, o insufficienza renale, possono far orientare la scelta verso metodologie meno o per nulla invasive, come la risonanza magnetica di perfusione senza MDC.

Analogamente alla TC anche in risonanza magnetica per studiare la perfusione cerebrale è necessaria la somministrazione endovenosa di un mezzo di contrasto, in questo caso paramagnetico. Sono tuttavia diverse le tecniche di studio e le sequenze di cui si avvale questa metodica per analizzare il primo passaggio del MDC all'interno del letto vascolare, inoltre con l'evoluzione tecnologica ci si è concentrati su un possibile studio di perfusione senza l'ausilio di un mezzo di contrasto esogeno, sfruttando il sangue e marcandolo con degli impulsi di radiofrequenza.

Ciascuna tecnica di imaging dedicata allo studio della perfusione presenta vantaggi e svantaggi. La PET è quantitativamente accurata ma fattibile solo in contesti specifici, l'assenza di un ciclotrone in struttura è un fattore limitante. La TC data la sua rapidità di esecuzione rappresenta la prima scelta nei casi di emergenza/urgenza, o nei casi in cui il paziente presenti delle controindicazioni assolute che impediscono di eseguire l'esame in risonanza magnetica, tali controindicazioni possono essere la presenza di protesi metalliche non RM compatibili, o di pacemaker. L'elevata risoluzione di contrasto e la multiparametricità che caratterizza la risonanza magnetica, fanno di questa tecnica un'importante strumento per lo studio della perfusione. In combinazione alle sequenze di perfusione in RM è possibile utilizzare sequenze come la DWI o la spettroscopia, che in determinati contesti patologici possono offrire importanti informazioni aggiuntive. La possibilità di utilizzare sequenze che non necessitano di iniezione endovenosa di MDC ne fanno la tecnica di scelta per i pazienti pediatrici, pazienti che necessitano di follow-up ripetuti, o pazienti con insufficienza renale.

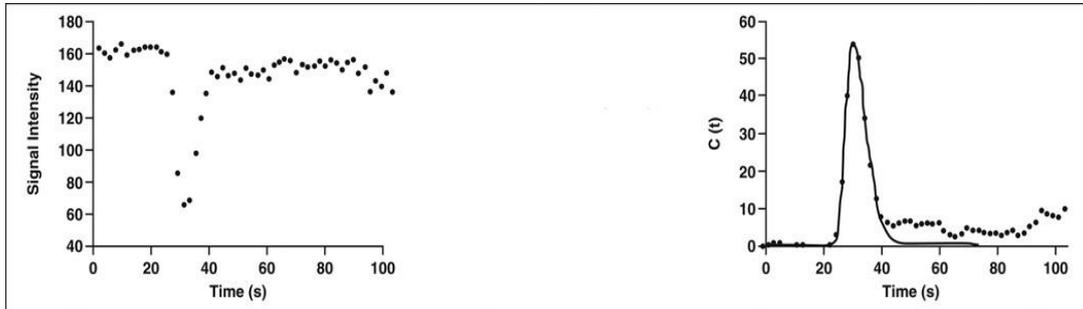
2.4 – Perfusion cerebrale in risonanza magnetica

Lo studio di perfusione in risonanza magnetica si pone in prima linea nella valutazione di ictus, tumori e patologie neurodegenerative. Ci sono due principali approcci per misurare la perfusione cerebrale in RM. Il primo prevede la somministrazione per via endovenosa di un mezzo di contrasto paramagnetico, solitamente a base di gadolinio, che induce una variazione della suscettività magnetica nei tessuti dove si localizza, successivamente con l'ausilio di sequenze ultrarapide, come le EPI, è possibile documentare in modo dinamico il primo passaggio del bolo di MDC nel letto vascolare e di studiarne la successiva diffusione tra compartimento intravascolare ed extracellulare. Le due tecniche che sfruttano queste modificazioni di segnale sono la *dynamic susceptibility contrast-enhanced* (DSC) e la *dynamic contrast-enhanced* (DCE). Il secondo approccio non prevede la somministrazione di un mezzo di contrasto esogeno, ma sfrutta l'acqua nel sangue arterioso, marcata con impulsi di radiofrequenza, come mezzo di contrasto endogeno, questa tecnica prende il nome di *arterial spin labeling* (ASL).

Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced - DSC

Con la tecnica DSC il primo passaggio del bolo di mezzo di contrasto a base di gadolinio, che causa cadute di segnale in T2*, è monitorato con una sequenza EPI. Vengono acquisite in rapida successione una serie di immagini pesate in T2* e per effetto della suscettività magnetica il segnale precipita in modo proporzionale alla quantità di MDC presente in quel momento. Il passaggio del MDC induce quindi una prima caduta e poi una ripresa di segnale all'interno dei tessuti, tracciando una ROI, sul distretto che intende esaminare, è possibile calcolare una curva definita intensità-tempo.

Queste informazioni possono essere convertite in una curva concentrazione-tempo, indice diretto della quantità di mezzo di contrasto presente.



A sinistra curva intensità-tempo dopo somministrazione di MDC con tecnica DSC, a destra relativa curva concentrazione-tempo.

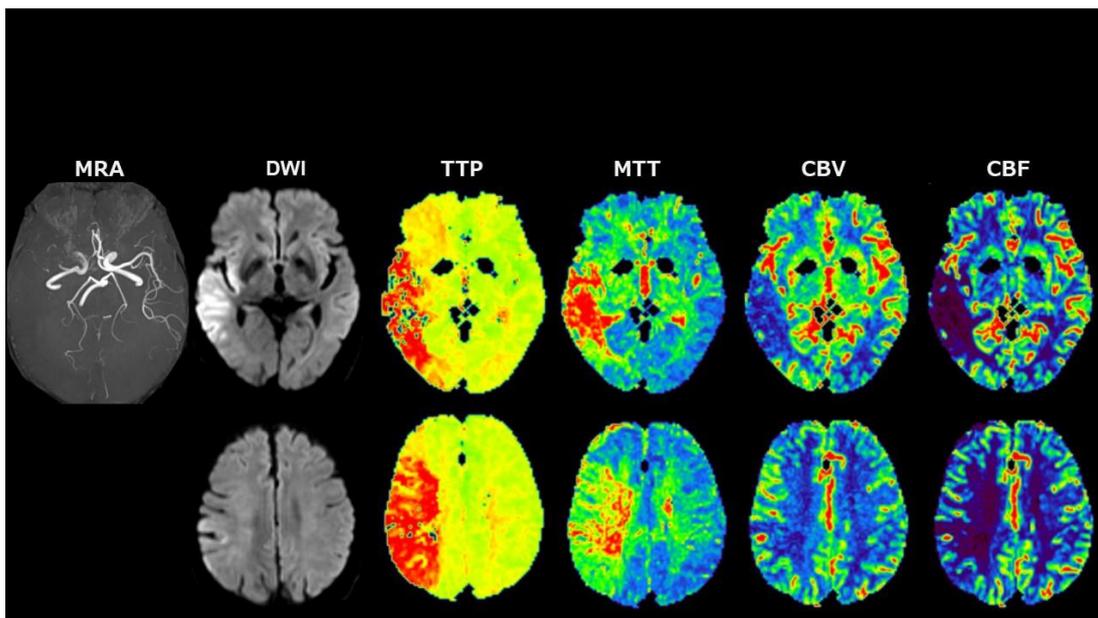
Da questi dati è possibile ricavare delle mappe a falsi colori che descrivono la perfusione. Le mappe ottenute sono relative al CBV, CBF, MTT e TTP.

Il **CBV** (*Cerebral Blood Volume*), è uno dei parametri generati dall'analisi dei dati relativi alla perfusione, ed esprime il volume di sangue che transita attraverso una data regione di tessuto, è misurato in millilitri (ml)/100g di tessuto cerebrale.

Il **CBF** (*Cerebral Blood Flow*), è definito come il volume di sangue che passa attraverso una data quantità di tessuto cerebrale per unità di tempo, è espresso come ml di sangue/100g di tessuto cerebrale/minuto.

L'**MTT** (*Mean Transit Time*) corrisponde al tempo di transito medio, in secondi, che i globuli rossi trascorrono all'interno di un determinato volume di circolazione capillare. È calcolato dividendo il CBV per il CBF (CBV/CBF).

Il **TTP** (*Time to Peak*) è il tempo che occorre per raggiungere il picco più alto sulla curva concentrazione-tempo.



Studio di perfusione cerebrale eseguito mediante sequenza DSC a 90 minuti dall'esordio dell'episodio ischemico. Il paziente presenta un infarto cerebrale acuto con occlusione embolica dell'arteria cerebrale media destra. La sequenza angiografica MRA mostra l'occlusione del segmento orizzontale dell'arteria cerebrale media destra. Lesioni iperintense in DWI che rappresentano la zona infartuata a seguito dell'attacco ischemico, sono osservate nell'insula destra e nella regione temporoparietale. Il TTP è prolungato come l'MTT, è osservata una riduzione del CBV e CBF nel territorio destro del ramo posteriore dell'arteria cerebrale media destra. In corrispondenza della lesione iperintensa in DWI, il CBV è diminuito. Il CBV è leggermente aumentato con MTT prolungato nel territorio del ramo anteriore dell'arteria cerebrale media destra, il disadattamento CBV/MTT in questo territorio potrebbe corrispondere alla penombra ischemica.

Dynamic Contrast Enhanced - DCE

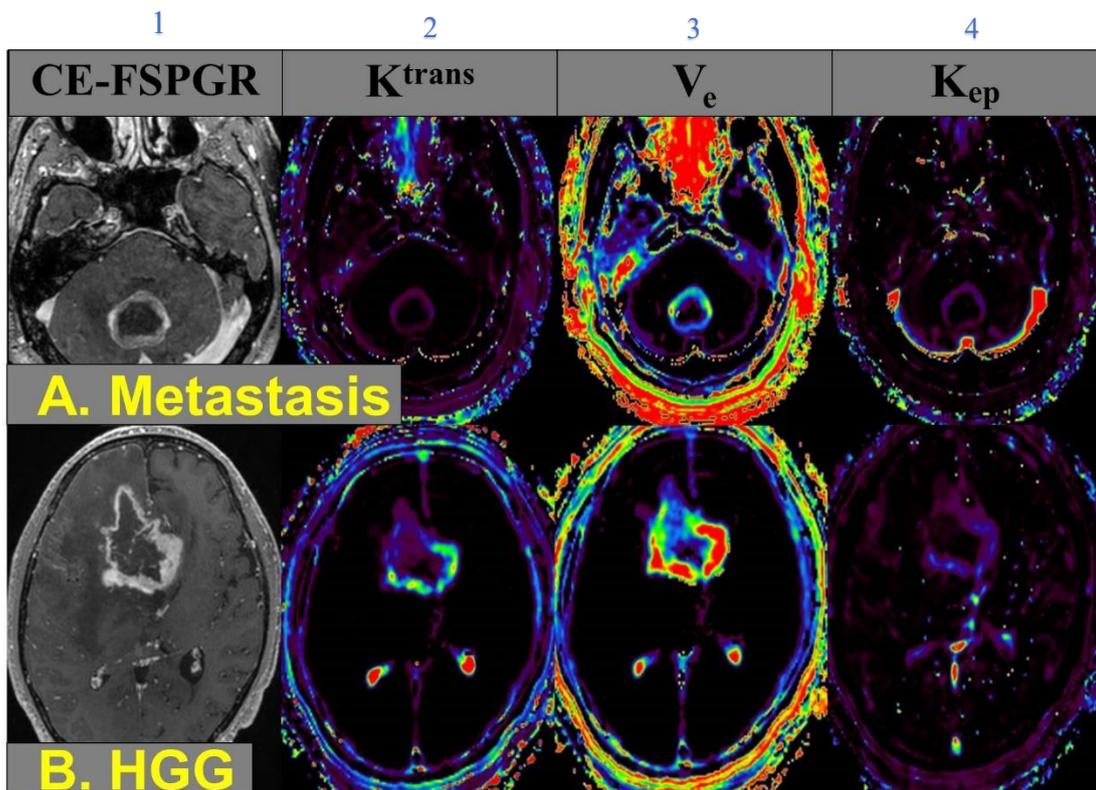
Lo studio di perfusione con tecnica DCE, talvolta definita *Permeability RM*, si basa sull'acquisizione di un set di immagini in rapida successione T1 pesate, prima durante e dopo la somministrazione di un mezzo di contrasto paramagnetico, a base di gadolinio, che induce un abbassamento del segnale in T1 nei tessuti durante il suo passaggio. La curva intensità-tempo risultante riflette la perfusione tissutale. L'imaging di perfusione con tecnica DCE inoltre

fornisce informazioni riguardanti la cinetica del contrasto nei tessuti, wash-in, plateau e wash-out che sono espressi in un grafico. Per esprimere i parametri relativi alla perfusione questa tecnica si basa su un modello farmacocinetico a due compartimenti (spazio plasmatico e spazio extravascolare-extracellulare). I passaggi fondamentali sono in ordine: eseguire la mappatura T1 di base, acquisire immagini di perfusione con tecnica DCE, convertire i dati relativi all'intensità di segnale in concentrazione di gadolinio, determinare l'input vascolare attraverso una ROI ed elaborare i modelli farmacocinetici attraverso dei software dedicati. I parametri che vengono estrapolati sono: il K^{trans} , V_e e K_{ep} .

Il K^{trans} è calcolato misurando l'accumulo del mezzo di contrasto nello spazio extravascolare-extracellulare. Esprime la costante di transito del MDC dal plasma allo spazio extracellulare, e fornisce una misura della permeabilità capillare attraverso la concentrazione nello spazio extravascolare-extracellulare. Questo è il parametro più analizzato in uno studio di perfusione con tecnica DCE, e può avere diverse interpretazioni a seconda del flusso sanguigno e della permeabilità. In situazioni di elevata permeabilità, ad esempio per interruzioni della barriera ematoencefalica, il mezzo di contrasto è limitato solo dal flusso, quindi il K^{trans} rifletterà quest'ultimo. In situazioni in cui la permeabilità è molto bassa (barriera ematoencefalica intatta), il mezzo di contrasto non può fuoriuscire facilmente nello spazio extravascolare-extracellulare, il K^{trans} in questo caso rifletterà la permeabilità.

Il V_e corrisponde al volume dello spazio extravascolare-extracellulare.

K_{ep} esprime la costante di ritorno del mezzo di contrasto dallo spazio extracellulare al plasma, ed è ottenuto dividendo il K^{trans} per il V_e ($K_{ep} = K^{\text{trans}}/V_e$).



Rappresentazione di mappe relative alla perfusione cerebrale, in pazienti con metastasi (A.) e glioma di alto grado HGG (B.). Entrambe le immagini in colonna 1 sono state acquisite con tecnica “Contrast Enhanced – Fast Spoiled Gradient Echo”.

Arterial Spin Labeling - ASL

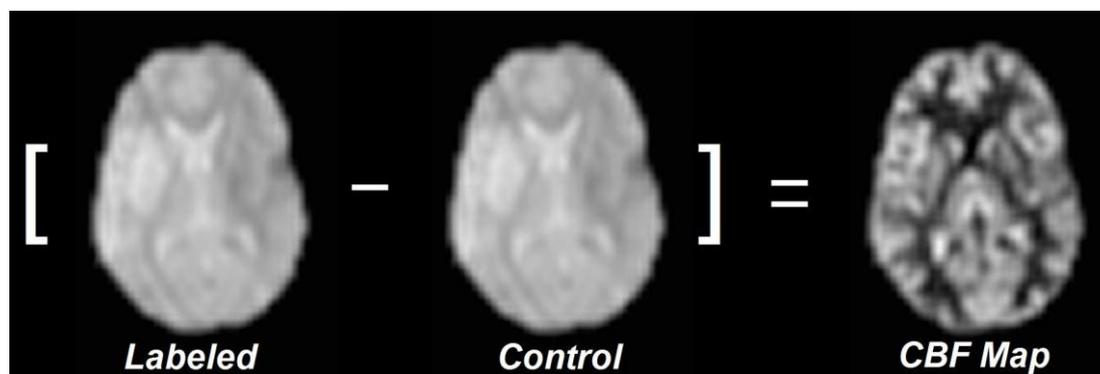
A differenza delle tecniche DSC e DCE, l’ASL non utilizza un mezzo di contrasto esogeno, ma tramite la marcatura degli spin dell’acqua contenuta nel sangue fornisce immagini parametriche quantitative relative alla perfusione cerebrale. Il parametro che ne deriva è il CBF. Questa tecnica e le sue relative implementazioni saranno approfondite nei capitoli successivi.

3 – Arterial spin labeling

La risonanza magnetica di perfusione con tecnica ASL è stata concepita già nel 1992, quando il metodo di marcatura degli spin arteriosi fu proposto da Williams et al. Questi autori misurarono il flusso sanguigno cerebrale nel cervello di alcuni ratti, utilizzando l'acqua come tracciante. Due anni dopo, Detre et al. estesero l'applicazione dell'ASL allo studio del cervello umano, con scanner di risonanza da 1.5T. Da allora questa tecnica è stata principalmente utilizzata nel campo della ricerca a causa dei complessi requisiti legati al post-processing dei dati e alla difficoltà tecniche. Negli anni successivi il perfezionamento della sequenza, accompagnato dalla riduzione dei tempi di acquisizione, dalla riduzione di artefatti e i progressi legati post-processing, hanno reso l'ASL disponibile di routine per la pratica clinica. La prima e principale applicazione dell'ASL è stata nello studio del distretto encefalico così come con le tecniche DSC e DCE, l'evoluzione che ha accompagnato gli studi di perfusione ha reso disponibili queste sequenze anche per la valutazione degli stadi di perfusione in altri distretti anatomici quali, prostata, mammella, pancreas e milza, tuttavia i fisiologici movimenti peristaltici e respiratori legati a questi distretti pongono un limite all'utilizzo della risonanza magnetica di perfusione.

Come già accennato l'ASL utilizza l'acqua del sangue arterioso come tracciante endogeno, invertendo la magnetizzazione degli spin, attraverso degli impulsi a radiofrequenza (RF), questo processo è definito "*labeling*" o etichettatura. Un *delay* (ritardo) è impostato dall'operatore dopo la fase di etichettatura, definito *inversion delay* (TI) in ASL pulsato (PASL) o *post-labeling delay* (PLD) in ASL continuo (CASL). Successivamente vengono acquisite una serie di immagini che contengono sia il segnale degli spin etichettati del sangue che dei tessuti stazionari. Vengono precedentemente acquisite anche immagini di controllo separate senza previa marcatura degli spin arteriosi, ma con il medesimo delay per ottenere le stesse condizioni dell'immagine in cui il sangue è etichettato,

una successiva sottrazione delle immagini etichettate da quelle di controllo elimina il segnale dei tessuti statici, e il segnale rimanente è un indice di perfusione relativo al flusso ematico cerebrale (CBF), unico parametro restituito da questa tecnica.



Processo di sottrazione dell'immagine "etichettata" da quella di controllo, per l'ottenimento della mappa relativa al CBF.

La durata della marcatura del tracciante è influenzata dal tempo di rilassamento longitudinale del sangue, che è di 1300-1750ms per le intensità di campo utilizzate in ambito clinico. Tutte le tecniche di ASL tengono in considerazione i valori relativi al tempo di rilassamento longitudinale che in molti casi è simile al tempo di transito arterioso (ATT), ovvero il tempo che impiega il sangue per raggiungere il tessuto cerebrale dal piano di marcatura o *labeling plane*, al piano di lettura o *reading*. Il piano di marcatura è posto a livello delle arterie carotidi, in quanto quest'ultime presentano un decorso lineare nel collo, condizione essenziale è che il piano di marcatura sia posto in maniera perpendicolare al flusso sanguigno da etichettare. L'inclinazione del piano di reading è posto in maniera parallela al labeling plane, ed è orientato generalmente secondo la linea bicommissurale o (*anterior commissure - posterior commissure line AC-PC line*), la centratura del piano invece è effettuata in modo da comprendere il poligono di Willis. L'ATT non è un parametro fisso, ma cambia tra vari individui, tra tessuto sano e patologico e in base alla regione anatomica. Quindi,

un breve ritardo di scansione non consente a tutti gli spin dell'acqua del sangue arterioso marcata di raggiungere i tessuti, mentre un lungo ritardo provoca un forte decadimento del T1 e di conseguenza una riduzione del rapporto segnale rumore. Essendo il segnale registrato molto debole sono necessarie multiple acquisizioni per aumentare il rapporto segnale rumore, la durata di questa sequenza tipicamente va dai 4 ai 6 minuti, ma può raggiungere gli 8 minuti se sono effettuate più acquisizioni.

3.1 –Apparecchiatura e hardware

Per gli attuali studi di perfusione con tecnica ASL si consiglia di utilizzare scanner di risonanza da 3T se disponibili, tuttavia è possibile ottenere risultati soddisfacenti anche con campi magnetici da 1.5T. Il vantaggio che ne risulta dall'utilizzo di campi magnetici di elevata intensità è l'aumento del rapporto SNR, anche il T1 risulta più lungo consentendo l'accumulo di più spin etichettati. L'utilizzo di bobine phased-array è raccomandato se si effettua uno studio con tecnica ASL, in quanto non solo forniscono un SNR più elevato ma danno anche la possibilità di sfruttare l'imaging parallelo, che può essere sfruttato per ridurre i tempi di eco e la durata totale della scansione. Nella maggior parte delle acquisizioni ASL viene utilizzata la sequenza EPI per il suo SNR più elevato e per i rapidi tempi di acquisizione. Essendo l'ASL una tecnica di sottrazione è fondamentale l'utilizzo di sequenze ultra rapide come le EPI per minimizzare i movimenti del paziente, che influiscono negativamente sul processo di sottrazione delle immagini.

3.2 – Tecniche di ASL

Sin dalla prima applicazione della tecnica ASL numerosi studi si sono adoperati per sviluppare nuove tecniche di marcatura degli spin, per sopperire alle problematiche legate all'ATT, che condiziona la durata dell'etichettatura degli spin. Attualmente sono in uso tecniche di ASL che prevedono una marcatura

continua o pulsata degli spin ematici. Questi due metodi differiscono sia per l'estensione spaziale del piano di tagging che per la durata dell'etichettatura.

CASL – Continuous Arterial Spin Labeling

Questa tecnica prevede l'utilizzo di un singolo piano di marcatura, posto in maniera parallela e appena al di sotto del piano di lettura, in cui gli spin del sangue sono continuamente invertiti utilizzando degli impulsi RF continui e per un lungo periodo di tempo (2-4ms), in combinazione con un gradiente per la selezione dello strato. Questo processo prende il nome di *flow-driven adiabatic inversion*. L'acquisizione delle immagini avviene, dopo il PLD, a valle del sangue marcato, con un ampio campo visivo che copre l'intero encefalo. Gli spin invertiti con tale tecnica forniscono un SNR relativamente più elevato rispetto alle altre tecniche di ASL. Tuttavia i lunghi impulsi di inversione inducono degli effetti di trasferimento della magnetizzazione (MT) e causano un'eccessiva deposizione di energia (RF) nel soggetto, determinando un SAR più elevato. Il SAR descrive il potenziale riscaldamento del tessuto del paziente a causa dell'applicazione dell'energia RF. L'efficienza di etichettatura della CASL può essere influenzata da variazioni della velocità del flusso, tuttavia la vicinanza del piano di tagging dal piano di reading riduce al minimo la perdita del segnale causata dal rilassamento T1 e compensa la minor efficienza di inversione.

PASL – Pulsed Arterial Spin Labeling

L'approccio con etichettatura pulsata prevede l'utilizzo di brevi impulsi RF, per una durata che va dai 5 ai 20ms, per invertire un volume di spin ematici, non si avrà più in questo caso una singola *slice* come nel caso della CASL, ma uno *slab* (volume) di tessuto, generalmente di 10-15cm noto come *tagging region*.

Questa regione è limitata dalla copertura spaziale della bobina di trasmissione RF. La tagging region è posta a livello delle arterie carotidi. La velocità del sangue all'interno di questi vasi è di circa 20cm/s, quindi la durata temporale del bolo di sangue etichettato in PASL è generalmente di 1s. Un bolo più piccolo si traduce in una durata inferiore del tempo di etichettatura, ciò comporta ad una riduzione del SNR rispetto alla tecnica CASL. Tuttavia l'efficienza di etichettatura è superiore, mentre il SAR è inferiore rispetto alla CASL. A causa dell'imperfezione degli impulsi di tag ai bordi del volume, è necessario instaurare un *gap* tra il bordo distale del volume di tagging e il piano di imaging. Ciò comporta un ritardo di transito del sangue marcato. L'entità del ritardo di transito è sconosciuta e può corrispondere ad una grande frazione del TI, errori associati al ritardo di transito possono causare problemi in fase di quantificazione del CBF.

PCASL – Pseudo-continuous Arterial Spin Labeling

La tecnica PCASL rappresenta una delle ultime evoluzioni dell'ASL. È stata concepita per sfruttare l'elevato rapporto SNR della tecnica CASL, mantenendo tuttavia un SAR inferiore, e la maggior efficienza di tagging della PASL. Per etichettare gli spin del sangue arterioso questa tecnica utilizza un treno di impulsi RF in combinazione ad un'onda di gradiente applicata tra due impulsi RF consecutivi, in tal modo viene imitato il processo di inversione adiabatica guidata dal flusso della tecnica CASL, anche in questo caso è utilizzato un singolo piano labeling. I dettagli relativi alla tecnica PCASL, saranno discussi nel capitolo successivo.

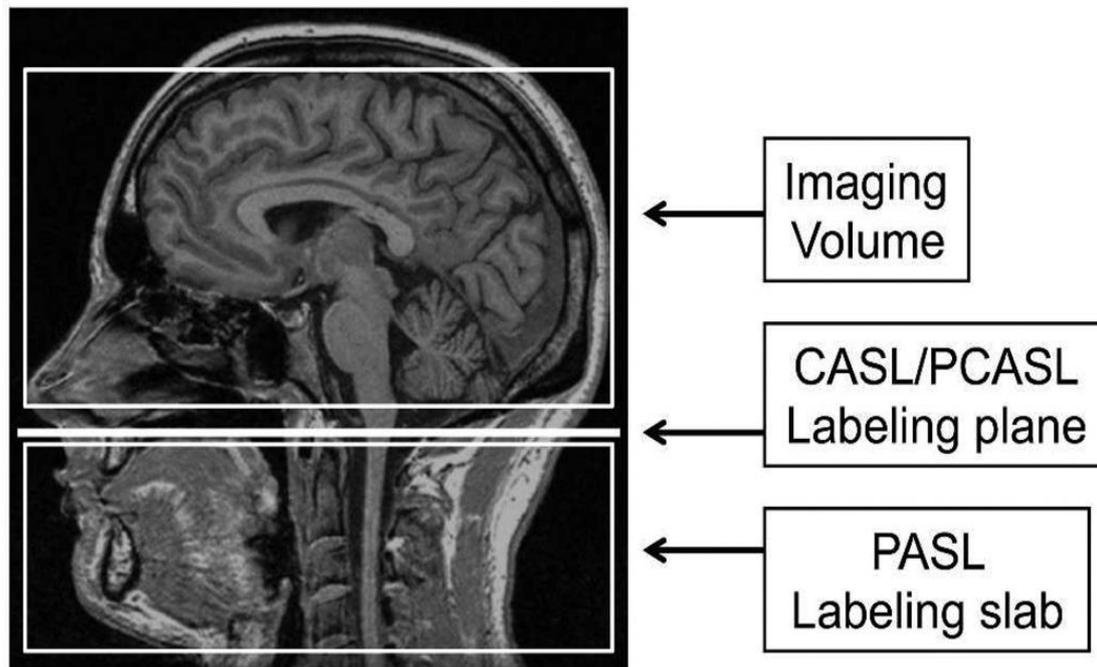


Diagramma schematico delle regioni relative ai labeling plans per CASL/PASL e del labeling slab di PASL.

3.3 – Vantaggi e svantaggi

Il principale vantaggio dello studio di perfusione con tecnica ASL, rispetto alle altre modalità di studio relative alla perfusione, è la non invasività, in quanto non è necessario somministrare un mezzo di contrasto esogeno. Questo si traduce con l'azzeramento del rischio di fibrosi nefrogenica sistemica in pazienti con disfunzione renale, o del rischio di reazioni avverse alla somministrazione di MDC in pazienti allergici, ma non solo, questi benefici si estendono anche ai pazienti pediatrici, di fatto si eliminano le difficoltà tecniche e i problemi etici legati all'esposizione a radiazioni con tecniche di TC e medicina nucleare. Questa tecnica può presentare la prima scelta per pazienti che necessitano di follow-up ripetuti, è possibile così evitare multiple somministrazioni di MDC. I benefici della tecnica ASL si estendono anche al campo della ricerca, si possono così effettuare studi di perfusione su soggetti

sani, dove l'utilizzo di MDC non sarebbe altrimenti giustificato. Altri vantaggi sono da ricercare in specifici campi di applicazione. In condizioni di stroke acuto è possibile visualizzare la fonte del flusso sanguigno collaterale alla penombra ischemica. Nelle malattie cerebrovascolari croniche, è possibile visualizzare l'estensione e la gravità della perfusione cerebrale compromessa, che può essere utilizzata per guidare l'intervento terapeutico o preventivo. L'ASL si propone anche come alternativa diagnostica alla PET per lo studio di pazienti affetti da demenza, nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer accertata e demenza frontotemporale, si osservano modelli di ipoperfusione simili ai modelli di ipometabolismo osservati con la PET. Riguardo l'imaging dei tumori cerebrali, le misurazioni relative al CBF effettuate con tecnica ASL non sono influenzate dalla rottura o integrità della barriera ematoencefalica.

Il principale svantaggio dell'ASL è il rapporto segnale-rumore, che è intrinsecamente basso, in quanto le molecole marcate in ingresso nel FOV di acquisizione rappresentano soltanto una piccola porzione del segnale. Ciò comporta necessariamente di aumentare il numero di acquisizioni per ottenere un rapporto SNR più elevato, il tempo totale di scansione aumenta rendendo la tecnica particolarmente sensibile agli artefatti da movimento. L'utilizzo di sequenza ultra rapide come le EPI permette di ridurre i tempi di acquisizione, limitando così la possibilità di eventuali artefatti legati ai movimenti del paziente, ciò però comporta una serie di problematiche legate alle caratteristiche intrinseche di questa sequenza. Uno degli svantaggi della sequenza EPI è la presenza di artefatti legati alla suscettività magnetica in regioni contenenti depositi emosiderinici, calcificazioni, materiali chirurgici metallici o nella porzione del cervello adiacente alla base cranica. Questi artefatti vengono rappresentati come regioni di ipointensità nelle immagini e possono simulare aree di ridotta perfusione. In fine la quantificazione del flusso può essere complessa poiché dipende da molti fattori fisiologici, che variano da paziente a paziente, come i

tempi di transito arteriosi che influenzano la scelta del PLD da utilizzare per un imaging ottimale.

3.4 – Ulteriori applicazioni

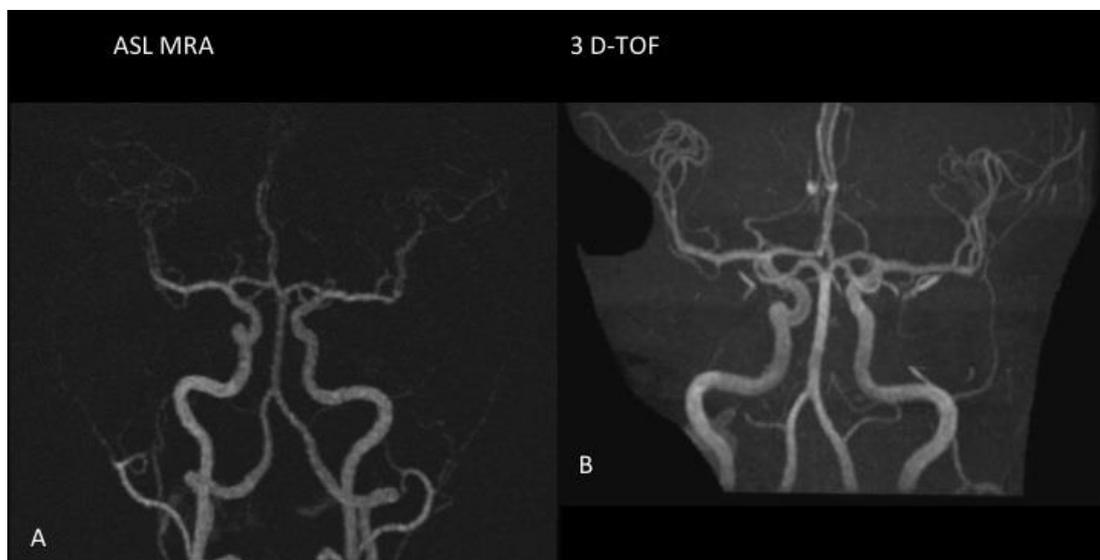
Il principio fondamentale su cui si basa l'arterial spin labeling, può essere sfruttato per lo studio di altri parametri, come l'attivazione neurologica, o la visualizzazione dell'albero vascolare, analogamente alle tecniche di angio-RM.

La risonanza magnetica funzionale (*fMRI*) è una tecnica non invasiva che fornisce immagini relative alla fisiologia del cervello umano. Misura la risposta emodinamica correlata all'attività neuronale. La tecnica più utilizzata è quella che si basa sull'effetto BOLD (*blood-oxygen-level-dependent*), il segnale BOLD è il risultato di complessi cambiamenti di CBF, CBV e del tasso metabolico cerebrale di assorbimento di ossigeno, associati all'attività neurale. Gli effetti BOLD sono misurati utilizzando una rapida acquisizione volumetrica di immagini pesate T2* e il segnale BOLD *fMRI* dipende dalla differenza delle proprietà magnetiche tra ossiemoglobina (ossi-Hb) e deossiemoglobina (deossi-Hb). La deossiemoglobina essendo paramagnetica ha effetti sulla riduzione del T2*. Con l'attivazione cerebrale regionale, c'è un aumento del flusso sanguigno cerebrale locale (CBF), di conseguenza, la deossi-Hb viene progressivamente eliminata, causando un aumento del segnale BOLD T2*. In studi con task, cambiamenti del segnale BOLD non sono direttamente quantificabili come unità fisiologiche, ma sono espressi come variazioni in percentuale del segnale. Il sangue etichettato con ASL può essere usato come contrasto nella *fMRI*, per localizzare l'area di attivazione relativa al task, o anche come misura dell'attività funzionale cerebrale in condizioni di rest. Mentre la tecnica BOLD rileva principalmente i cambiamenti nel T2* che riflettono indirettamente i

cambiamenti nel CBF, le tecniche di perfusione ASL quantificano direttamente il CBF. Si ritiene che i cambiamenti legati al CBF siano collegati all'attività neuronale in maniera più specifica rispetto all'effetto BOLD, in quanto quest'ultimo riflette una funzione complessa influenzata da molteplici variabili fisiologiche. Il segnale BOLD si basa sulle differenze di contrasto ottenuto dalle diverse suscettività magnetiche, tuttavia è anche molto sensibile agli effetti della suscettività statica dei tessuti, come le interfacce aria-osso, nella zona della corteccia frontale orbitale o del lobo temporale inferiore. Altro vantaggio della tecnica ASL è la possibilità di usare sequenze insensibili agli artefatti legati alle diverse suscettività magnetiche. Gli svantaggi legati all'utilizzo di ASL in quest'ambito riguardano, lo scarso rendimento di segnale, che risulta inferiore rispetto a quello ottenuto con l'effetto BOLD, e l'aumento dei tempi di scansione, legati alla necessità di acquisire immagini di controllo e con etichettatura, e di consentire al sangue di fluire nella regione di imaging dalla slice del piano di labeling. Tuttavia diversi studi hanno dimostrato che le misure effettuate con ASL mostrano un' inferiore variabilità inter-soggetto e inter-sessione rispetto a BOLD, riflettendo una relazione più diretta tra CBF e attività neuronale.

Un'importante parametro che è possibile ottenere con la tecnica ASL è quello relativo alla morfologia dell'albero arterioso. Piuttosto che utilizzare un lungo ritardo post-etichettatura per visualizzare la perfusione tissutale, le immagini possono essere acquisite anche subito dopo l'impulso di labeling, mentre il sangue marcato è ancora all'interno delle arterie, fornendo contrasto angiografico. Queste immagini forniscono informazioni cruciali sulla struttura e la funzione del sistema arterioso, come la presenza di stenosi o occlusioni, senza contaminazione venosa che può essere presente nelle metodiche con mdc. Come le altre metodiche ASL, il tessuto statico viene sottratto, impedendogli di oscurare vasi più piccoli o a basso contrasto. L'alta concentrazione di sangue etichettato all'interno dei voxel arteriosi, così come il ridotto PLD, fanno sì che

l'SNR dell'angiografia ottenuta con ASL sia nettamente superiore di quello relativo alla perfusione ottenuta con la medesima tecnica.



Ricostruzione del circolo arterioso intracranico ottenuta con tecnica ASL (Fig.A) e tecnica 3D TOF (Fig.B)

4 – Pseudo-continuous arterial spin labeling - pCASL

4.1 – Panoramica della sequenza

La tecnica di etichettatura con approccio pseudo-continuo è stata introdotta per mediare i vantaggi della tecnica CASL, ovvero un elevato SNR, ed i vantaggi della PASL, quindi un'elevata efficienza di etichettatura. La PCASL come la CASL utilizza una singola slice per invertire gli spin dell'acqua del sangue arterioso, ma anziché di un unico impulso RF prolungato utilizza una serie di multipli impulsi RF, che viene definito "treno", in combinazione a delle onde di gradiente tra un impulso RF e il successivo, con questo processo è possibile come per la CASL ottenere un'inversione adiabatica guidata dal flusso. Gli impulsi RF di inversione applicati sono circa 1000 al secondo, ciò nonostante si osserva una minor deposizione di energia RF al paziente, il SAR è nettamente inferiore rispetto alla CASL, inoltre quest'approccio non richiede l'utilizzo di hardware particolari, necessari se l'approccio di etichettatura si effettua con tecnica continua. Attualmente la PCASL è considerata la tecnica d'elezione per lo studio della perfusione cerebrale senza mezzo di contrasto, in combinazione con l'utilizzo di tecniche di soppressione dello sfondo ed un metodo di acquisizione di tipo 3D segmentato.

In relazione alla PASL la tecnica PCASL offre un SNR più elevato per due ragioni. La prima riguarda la durata temporale del bolo di sangue etichettato, che è maggiore in PCASL, questo si traduce con una maggior componente di sangue etichettato depositato ai tessuti, ciò comporta un aumento del rapporto SNR. La durata dell'etichettatura in PCASL può essere anche di 3s, in PASL la durata del bolo è influenzata da diversi fattori, come la velocità del sangue arterioso che transita all'interno del volume di etichettatura, tipicamente la durata dell'etichettatura si aggira intorno a 1s. In secondo luogo anche se la durata del bolo di sangue etichettato in PASL e in PCASL fosse la stessa, la

quantità di magnetizzazione efficace per l'etichettatura è superiore in PCASL. Per entrambe le metodiche, sia PASL che PCASL è previsto un gap tra la regione di labeling e il piano di imaging. Il piano di labeling in CASL o in PCASL, corrisponde approssimativamente all'estremità distale del labeling slab in PASL. Utilizzando la tecnica PASL, un unico impulso inverte simultaneamente l'intero bolus di sangue etichettato che si trova nella regione di tagging, questo decade con la costante T1 per l'intero tempo che va dall'invio dell'impulso di inversione all'acquisizione dell'immagine. Con l'approccio continuo o pseudo-continuo, il sangue è invertito mentre passa dal piano di labeling, quindi il bolo risulta invertito in maniera più tardiva rispetto a PASL, ciò comporta un minor tempo di decadimento T1 che si traduce in aumento di segnale.

L'approccio PCASL consente di superare alcune criticità presenti in CASL, ovvero quelle relative alla saturazione dei tessuti e alla limitazione imposta dall'hardware. Nel primo caso CASL provoca una saturazione del tessuto encefalico attraverso gli effetti del trasferimento della magnetizzazione (MT), portando successivamente ad errori in fase di sottrazione tra le immagini etichettate e di controllo. In PCASL i gradienti applicati tra gli impulsi RF di inversione riducono il coefficiente (MT) e comportano una maggior efficienza di etichettatura. In secondo luogo per poter effettuare una marcatura continua degli spin la tecnica CASL necessita di un hardware in grado di supportare l'applicazione continua di impulsi RF, la maggior parte degli amplificatori attualmente in commercio non riescono a soddisfare tale richiesta senza particolari modifiche, l'etichettatura pseudo-continua, al contrario, è compatibile con gli amplificatori RF già esistenti e presenti sull'apparecchiatura.

La durata ottimale del bolo di sangue etichettato è influenzata dal tempo di rilassamento T1, e anche dall'effetto che il tempo necessario all'etichettatura ha sul tempo di ripetizione TR. Il segnale in ASL aumenta all'aumentare della

durata dell'etichettatura, ma con rendimenti decrescenti per durate di etichettatura superiori al tempo di rilassamento T1 del sangue. Tempi di etichettatura più lunghi necessitano di un TR più lungo, ciò comporta però un numero inferiore di medie ottenibili per unità di tempo. Un tempo di etichettatura eccessivamente lungo aumenta gli effetti del decadimento del segnale legato al tempo di rilassamento T1, inoltre vi è un maggior deposito di energia che come già accennato provoca una saturazione dei tessuti. Si raccomanda pertanto una durata di etichettatura di 1800ms, come riportato in tabella 1, questo equivale ad un compromesso tra un buon SNR, un ridotto trasferimento di energia e minor sensibilità al decadimento T1.

Tabella 1

Parametri di etichettatura consigliati

Parametro	Valore
Durata etichettatura PCASL	1800ms
PCASL PLD - Neonati	2000 ms
PCASL PLD - Bambini	1500 ms
PCASL PLD - Soggetti sani < 70 anni	1800 ms
PCASL PLD - Soggetti sani > 70 anni	2000 ms
PCASL PLD - Pazienti clinici adulti	2000 ms

Riguardo la scelta del piano di etichettatura diversi metodi sono stati applicati per scegliere la posizione migliore. Il posizionamento ideale del piano di labeling dovrebbe corrispondere ad una regione in cui le arterie che irrorano il territorio in esame, l'encefalo in questo caso, abbiano un decorso relativamente dritto e siano perpendicolari al piano di labeling stesso. Un ottimo metodo per visualizzare il decorso e la posizione delle arterie nel collo è quello di effettuare un angiogramma prima dello studio di perfusione. In alternativa è possibile

utilizzare punti di riferimento anatomici per la selezione del piano di labeling. Vi sono due possibili approcci per posizionare con successo il piano di labeling, il primo prevede il posizionamento di quest'ultimo inferiormente alla linea AC-PC di 85mm, questo metodo tuttavia è consigliato solo per pazienti adulti. Una seconda alternativa consiste nel posizionare il piano di labeling appena sotto al bordo inferiore del cervelletto, visualizzato in una precedente scansione sagittale, in questo modo è garantita l'etichettatura del sangue proveniente dalla circolazione cerebrale posteriore. L'acquisizione di un angiogramma preliminare tuttavia resta l'approccio consigliato sebbene devono essere presi in considerazioni eventuali vincoli di tempo legati all'acquisizione stessa. È importante non comprendere nel piano di labeling strutture che possono interferire con l'etichettatura creando artefatti, come le interfacce aria-osso, o elementi che possono modificare la suscettibilità magnetica regionale come delle clip chirurgiche.

4.2 – Post labeling delay

Le tecniche ASL adottano un ritardo tra l'applicazione dell'impulso di labeling e l'acquisizione delle immagini per consentire al sangue etichettato di fluire nel tessuto della regione di imaging. Questo ritardo viene impostato per consentire all'acqua del sangue arterioso di raggiungere il microcircolo, e per ridurre i contributi del sangue arterioso non marcato nell'immagini di perfusione, che altrimenti apparirebbe come aree di ipoperfusione. Il ritardo riduce anche gli errori della quantificazione della perfusione legati ai differenti tempi di transito arteriosi. La terminologia per descrivere il ritardo tra l'etichettatura e l'acquisizione delle immagini è differente per gli approcci pulsati e continui. Per PCASL il PLD è quel tempo che intercorre tra la fine del treno di impulsi di etichettatura e l'acquisizione delle immagini. Per PASL l'etichettatura è quasi



istantanea, ed il tempo che intercorre tra l'impulso di etichettatura e l'acquisizione è definito tempo di inversione TI. Poiché il PLD si riferisce al momento in cui la fine del bolo etichettato lascia il piano di etichettatura in PCASL, l'analogo tempo in PASL è il tempo in cui l'estremità del bolo marcato passa attraverso l'estremità distale del volume di etichettatura.

Per la quantificazione del CBF utilizzando la tecnica PCASL, una condizione ideale si ha nel caso in cui il PLD sia impostato appena più lungo del valore di ATT del soggetto. In queste condizioni l'intero bolo di sangue etichettato sarà erogato al tessuto prima dell'inizio dell'acquisizione. Tuttavia dato che il segnale ASL decade con la costante T1 dopo l'etichettatura, scegliere un PLD più lungo di ATT in tutte le circostanze può essere controproducente in termini di riduzione del SNR. Nella sostanza grigia sana il valore di ATT può variare tra 500ms e 1500ms, ma in caso di malattia cerebrovascolare o nella sostanza bianca si raggiungono valori di ATT di 2000ms o più. La scelta di un PLD adeguato risulta quindi essere un compromesso tra un valore accettabile di SNR ed un valore di ASL che rifletta accuratamente il CBF. Alcune aree di basso segnale ASL possono essere attribuite ad una combinazione di CBF e ATT insolitamente lungo, e non per forza da una riduzione del flusso ematico cerebrale. In tal caso l'ATT lungo può essere identificato grazie alla presenza di segnale intraluminale, dato dagli spin taggati che sono nelle arterie al momento della lettura. I tempi di transito arteriosi variano in base all'età, e il PLD deve essere personalizzato in base al paziente. I valori di PLD consigliati sono riportati in tabella 1, un PLD di 2000ms è raccomandato per la popolazione adulta, indipendentemente dall'età, data la possibile presenza di un'ampia varietà di patologie non note prima dell'imaging.

4.3 – Background suppression

Nella materia grigia, ogni secondo tramite il processo di perfusione viene sostituito solo circa l'1% del sangue cerebrale con del nuovo sangue che affluisce nella regione. Pertanto un bolo di 2 secondi di sangue etichettato con tecnica ASL può perturbare solo circa il 2% della magnetizzazione di un voxel cerebrale. Considerando il PLD e il tempo di rilassamento T1, la differenza di segnale tra le immagini etichettate e quelle di controllo è tipicamente inferiore all'1%. Nelle tecniche ASL, la principale fonte di rumore è data dai movimenti del paziente, ciò produce una fluttuazione del segnale, visibile come artefatto o rumore, che è proporzionale all'intensità del segnale nelle immagini non sottratte. Pertanto se è possibile diminuire l'intensità di segnale nelle immagini non sottratte, senza una diminuzione proporzionale del segnale ASL, l'SNR complessivo può essere migliorato. Tale diminuzione del segnale non modulata dall'etichettatura può essere raggiunta utilizzando in combinazione impulsi selettivi di inversione e saturazione. Questa tecnica viene definita "soppressione dello sfondo" o "*Background Suppression*" (BS). Le scansioni ASL che incorporano la soppressione dello sfondo beneficiano di un miglioramento del rapporto segnale rumore temporale (TSNR), che misura la stabilità del l'SNR nel corso del tempo, ovvero durante la scansione, questo valore è di rilevante importanza nell'ASL clinica dove il tempo di scansione deve essere il più breve possibile.

La tecnica di background suppression utilizza un iniziale impulso di saturazione selettivo per la regione di imaging, seguito da impulsi di inversione accuratamente programmati, per far sì che la magnetizzazione longitudinale del tessuto statico presenti un valore nullo o vicino allo zero al momento dell'acquisizione dell'immagine. Il sangue che deve essere etichettato non

risente degli effetti dell'impulso di saturazione iniziale, ma subisce gli effetti dell'impulso di inversione. Un impulso di magnetizzazione ottimale non ha effetti sulla differenza tra le immagini di controllo ed etichettate, pertanto il segnale ASL risulta preservato mentre quello dei tessuti statici è quasi del tutto soppresso. Maggiore è il numero degli impulsi di inversione, più accuratamente il tessuto statico può essere soppresso. Tuttavia deve esserci un compromesso relativo al numero di impulsi di inversione utilizzati nella tecnica di BS. L'efficienza reale degli impulsi di inversione è di circa il 95%, quindi ogni impulso di inversione riduce il segnale ASL del 5%, in generale due impulsi possono essere considerati un giusto compromesso.

Una caratteristica di rilevante importanza della tecnica BS è che annulla la magnetizzazione del tessuto statico solo in un momento, dopodiché il valore della magnetizzazione dal punto zero continua a crescere fino al raggiungimento dello stato di equilibrio iniziale. Per i metodi di imaging che impiegano una sola eccitazione per TR, come gli approcci 3D segmentati, il background suppression può essere altamente efficace, poiché il punto zero della magnetizzazione dei tessuti statici può essere programmato per coincidere con l'impulso di eccitazione. Per le metodiche che richiedono più eccitazioni per TR, BS può essere ottimale per una slice, ma progressivamente risulta meno efficace per le altre slice. La differenza di efficienza della BS può influenzare la scelta della metodica di imaging per l'ASL.

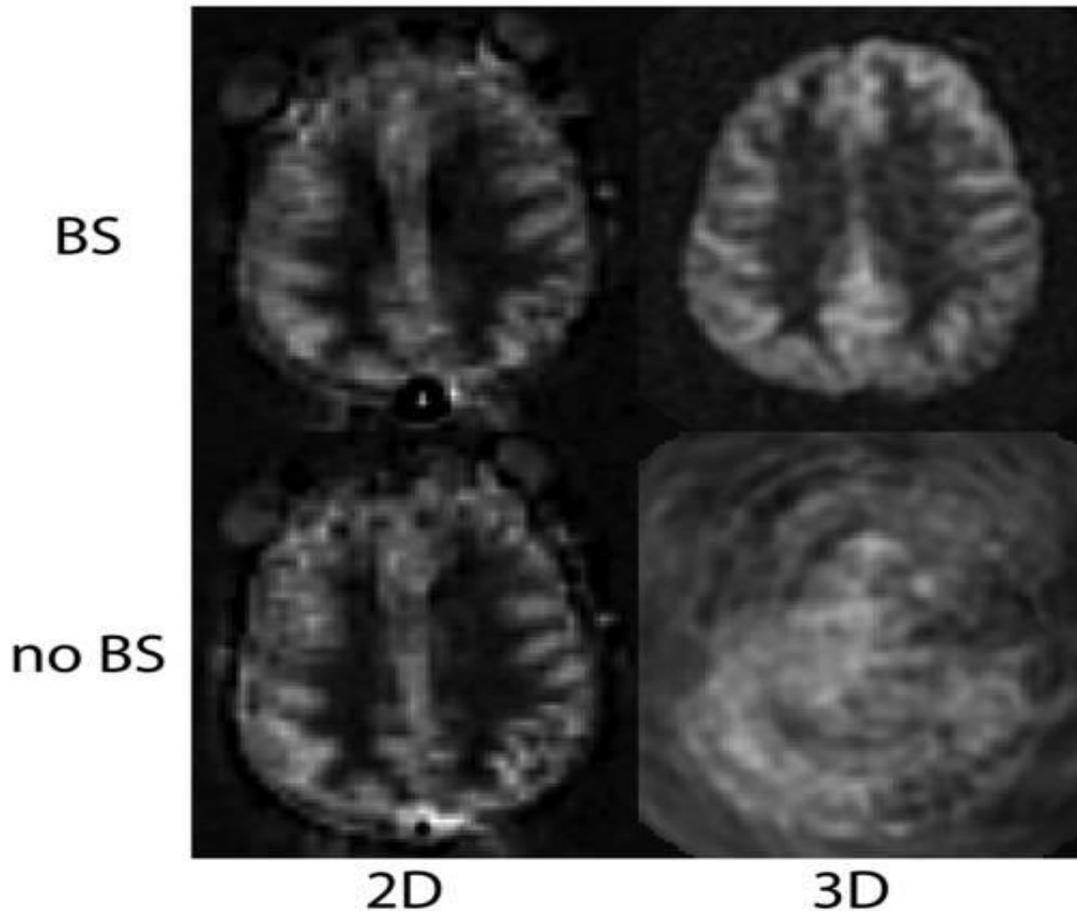
4.4 – Sequenze di acquisizione

Per l'acquisizione delle immagini in ASL con tecnica PCASL, le sequenze 3D segmentate rappresentano la scelta migliore, in quanto utilizzano una singola eccitazione per TR, il che risulta ottimale in combinazione con la tecnica BS, e inoltre forniscono un SNR elevato. Sequenze echo planari 2D multi-slice single-shot, possono essere considerate una valida alternativa alle sequenze 3D

segmentate, poiché sono disponibili su tutti gli scanner di risonanza magnetica, tuttavia l'imaging effettuato con tecnica 2D non consente l'utilizzo ottimale delle tecniche di background suppression, e il tempo di scansione risulta più lungo.

Le sequenze 3D multi-echo (RARE) stack-of-spirals o 3D GRASE, sono raccomandate in quanto forniscono un SNR ottimale per la misurazione della magnetizzazione preparata con gli impulsi di etichettatura di ASL, e sono relativamente insensibili alle disomogeneità di campo magnetico. Queste sequenze combinano l'insensibilità al $T2^*$ delle tecniche RARE e l'efficienza temporale delle sequenze EPI, per sfruttare i vantaggi di entrambi gli approcci. Rispetto alle sequenze 2D, queste metodiche consentono di ottenere un BS ottimale, perché richiedendo un solo TR, l'eccitazione può essere programmata per fornire un grado molto elevato di background suppression. L'utilizzo della tecnica di BS è fondamentale per acquisizioni con sequenze 3D segmentate, come mostrato in figura 1, dato che le acquisizioni segmentate richiedono una coerenza dei dati acquisiti tra le eccitazioni, e senza BS, gli artefatti legati al movimento sarebbero dominanti nel segnale ASL, lo si può notare nel riquadro in basso a destra in figura 1.

Fig. 1



Immagini PCASL acquisite con tecnica 2D single shot, e 3D segmentata, con e senza background suppression.

Per acquisizioni effettuate con tecnica 3D, il tempo all'interno di ogni TR necessario all'acquisizione dell'immagine, è generalmente inferiore di quello di multiple slice acquisite con tecnica 2D, ciò consente un più efficiente utilizzo del tempo, è possibile dunque utilizzare TR più corti o tempi di etichettatura più lunghi per ogni TR. Le sequenze 3D RARE stack-of spirals e 3D GRASE offrono performance simili e sono le due tecniche di acquisizione raccomandate, tuttavia entrambe presentano delle criticità che si manifestano sottoforma di sfocatura o distorsione nelle immagini dovute al metodo di campionamento del K-spazio. I software di ricostruzione delle immagini provvedono a correggere le sfumature e/o distorsioni presenti, in tal modo sarà possibile una visualizzazione ottimale dei dati acquisiti ed una loro corretta interpretazione.

L'imaging parallelo può essere utilizzato per ridurre il tempo di acquisizione, sottocampionando il K-spazio e utilizzando i dati acquisiti dalle bobine multicanale per ricostruire i dati sottocampionati. Questo procedimento ha un costo in termini di SNR, e poiché in ASL l'SNR è un fattore limitante, l'utilizzo di imaging parallelo deve essere contenuto. Fattori di accelerazione moderati, 2-3, possono essere utilizzati per ridurre l'ETL nelle tecniche 3D RARE e 3D GRASE.

4.5 – Post processing e software di rielaborazione

Nella routine clinica la visualizzazione, e lo studio, delle immagini ottenute mediante la sottrazione dei dati ASL relativi agli stadi di controllo ed etichettatura fornisce importanti informazioni, poiché disturbi della perfusione provocano cambiamenti focali che possono essere facilmente rilevati. Le immagini che rappresentano il CBF in unità quantitative rappresentano uno strumento indispensabile e fondamentale per lo studio di alcuni disturbi che causano cambiamenti globali della perfusione.

Per la quantificazione del CBF dai dati ASL, è stato proposto un modello, il quale si basa su determinati presupposti. Il primo è che l'intero bolo marcato venga erogato al tessuto di interesse, questo è il caso in cui $PLD > ATT$ in PCASL. In secondo luogo, è necessario che non vi sia un deflusso di acqua ematica etichettata, questa condizione viene generalmente rispettata in quanto la riserva d'acqua tissutale è maggiore rispetto a quella ematica, gli scambi idrici tra sangue e tessuto di conseguenza sono molto rapidi. Un altro fattore che viene preso in considerazione riguarda il T1 del sangue, il quale influisce sul rilassamento degli spin marcati.

Da questi presupposti, il CBF di ogni voxel può essere calcolato per PCASL attraverso:

$$\text{CBF} = \frac{6000 \cdot \lambda \cdot (\text{SI}_{\text{control}} - \text{SI}_{\text{label}}) \cdot e^{\frac{\text{PLD}}{T_{1,\text{blood}}}}}{2 \cdot \alpha \cdot T_{1,\text{blood}} \cdot \text{SI}_{\text{PD}} \cdot (1 - e^{-\frac{\tau}{T_{1,\text{blood}}}})} [\text{ml}/100\text{g}/\text{min}]$$

dove λ rappresenta il coefficiente di distribuzione tra sangue e tessuto cerebrale espresso in (ml/g), $\text{SI}_{\text{control}}$ e SI_{label} rappresentano l'intensità di segnale mediata nel tempo, rispettivamente nelle immagini di controllo e con etichettatura, $T_{1,\text{blood}}$ è il tempo di rilassamento longitudinale del sangue espresso in secondi, α è l'efficienza di etichettatura, SI_{PD} è l'intensità di segnale di un'immagine pesata in densità protonica, τ costituisce la durata dell'etichettatura. Il fattore 6000 converte le unità da ml/g/s a ml/(100g)/min. Un riepilogo dei parametri da utilizzare per la quantificazione del CBF è riportato in tabella 2.

Tabella 2

Valori da utilizzare nella quantificazione dei dati ASL

Parametro	Valore
λ (coefficiente di ripartizione sangue-cervello)	0,9 ml/g
$T_{1, \text{sangue}}$ a 3.0 Tesla	1650 ms
$T_{1, \text{sangue}}$ a 1,5 Tesla	1350 ms
α (efficienza di etichettatura) per PCASL	0,85

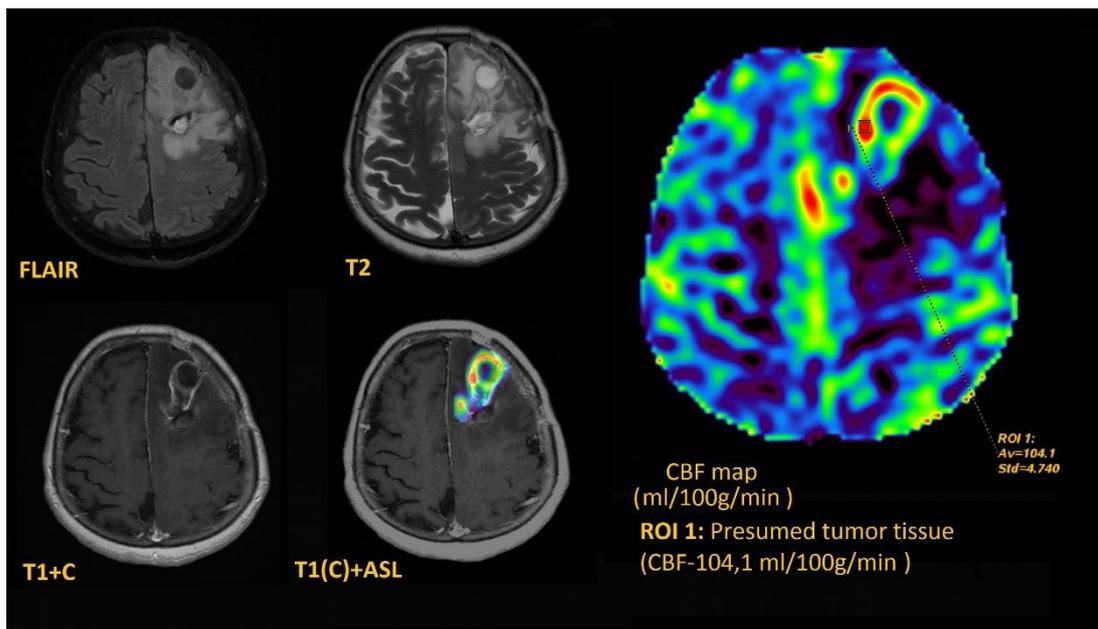
Per ridimensionare l'intensità di segnale dalle immagini ASL sottratte, ad unità assolute di CBF, è necessario conoscere l'intensità di tutti gli spin del sangue completamente rilassati. Per ottenere una stima di questo valore è consigliato l'utilizzo di un'immagine pesata in DP acquisita separatamente, rappresentata da SI_{PD} nell'equazione. Il fattore λ adatta l'intensità di segnale dei tessuti a quella del sangue. In linea di principio per calcolare λ dovrebbe essere utilizzata

un'immagine, poiché la densità dell'acqua dei tessuti non è uniforme, ma differisce in base alla tipologia di tessuto, tuttavia viene spesso utilizzato un valore medio di λ per il cervello, riportato in tabella 2. L'utilizzo di un'immagine pesata in DP in quest'operazione svolge due importanti funzioni aggiuntive. Dividendo per quest'immagine, variazioni di segnale causate dalle inhomogeneità delle bobine RF, così come differenze nel rilassamento trasversale, possono essere efficientemente corrette. L'immagini DP deve essere acquisita rispettando i parametri utilizzati per le immagini etichettate e di controllo in ASL, ma con un lungo TR per consentire la pesatura in densità protonica. Se il TR è inferiore a 5s, l'immagine DP deve essere moltiplicata per il fattore $(1 / (1 - e^{-TR/T_{1, \text{tissue}}}))$, dove $T_{1, \text{tissue}}$ è il presunto T1 della materia grigia, per compensare il rilassamento T1. L'utilizzo di un TR ridotto, con una correzione del T1, può potenzialmente ridurre gli errori associati al calcolo della media cerebrale λ . Nessun impulso di labeling o approccio di background suppression deve essere utilizzato per acquisire l'immagine pesata in DP, è fondamentale però che il suo SNR sia il più alto possibile, per diminuire il contributo del rumore all'interno dell'equazione.

Il modello proposto è consigliato per la sua robustezza e semplicità di esecuzione, nonché perché modelli più complessi richiedono informazioni aggiuntive, che comporterebbero tempi di scansione più lunghi, e spesso l'unica riduzione si ha in termini di errori sistemici a scapito del SNR.

Per quantificare il CBF dai dati acquisiti con tecnica ASL, sono necessari determinati software di rielaborazione dei dati, capaci di traslare le informazioni relative all'etichettamento degli spin arteriosi in vere e proprie mappe relative al flusso ematico cerebrale. I primi software che sono stati, ma che ancora oggi vengono utilizzati, sono dei software open-source, come ASL Toolbox, sviluppato per quantificare il CBF partendo dai dati ASL, questo software include funzionalità per la correzione del movimento, correzione dell'efficienza di etichettatura, e correzione dei dati relativi al T1 del sangue. Altri software

sono stati implementati per permettere di ricavare dati e mappe relative alle aree di attivazione cerebrale, e quindi ottenere informazioni riguardanti l'imaging funzionale. Questi software mirano ad avere un'interfaccia grafica accessibile e comprensibile a tutti gli utenti, in modo da facilitare la procedura di rielaborazione dei dati. Negli ultimi decenni, con l'evoluzione delle tecniche ASL e con la loro validità clinica, le principali case costruttrici mirano alla creazione e allo sviluppo di software proprietari, in tal modo si cerca di eliminare quelle che possono essere le criticità legate all'uso di software diversi e quindi in una standardizzazione dei dati. Ciò nonostante gruppi di ricerca sono costantemente attivi per cercare soluzioni che possano aiutare tutti i centri diagnostici e di ricerca nell'elaborazione delle mappe di perfusione dai dati ASL. Una delle ultime innovazioni consiste in un servizio basato su cloud denominato ASL-MRICloud. Questo strumento utilizza risorse di calcolo e di archiviazione su un server remoto e l'utente non deve far altro che caricare i dati grezzi sul server utilizzando il sito web dedicato. I principali punti di forza di questo strumento sono che non dipende dal sistema operativo del computer locale, non richiede l'installazione di alcun software, non pone vincoli alla CPU o alla capacità di memoria del computer locale. ASL-MRICloud è compatibile con i dati acquisiti dagli scanner dei principali produttori di risonanza magnetica, indipendentemente dall'approccio di etichettatura utilizzato.



Visualizzazione di aree di CBF elevato (ROI 1) in paziente sottoposto a trattamento chirurgico per glioblastoma. La ROI 1 evidenzia il presunto tessuto tumorale residuo. La perfusione ASL è stata eseguita mediante tecnica pCASL.

4.6 – Controlli di qualità

Per la corretta valutazione della qualità relativa alle immagini di perfusione acquisite con tecnica ASL, sono necessari dei controlli da attuare nella pratica clinica. I suddetti controlli sono:

- 1- Per scansioni pCASL è necessario identificare le aree a bassa efficienza di etichettatura. Il primo step è identificare quali arterie avrebbero dovuto essere etichettate, tipicamente le arterie carotidi interne ed esterne, e le arterie vertebrali, se è disponibile un angiogramma può essere utilizzato per visualizzare le arterie di interesse. Il controllo dell'anatomia del circolo di Willis può essere utile per abbinare i territori vascolari alle arterie etichettate. Se l'efficienza di etichettatura di un'arteria è bassa, l'intero territorio vascolarizzato dalla stessa presenterà un basso valore

di CBF. Se si osserva un basso valore di CBF legato ad un'area che non presenta compensazione da circoli collaterali, si dovrebbe considerare la presenza di un errore in fase di etichettatura, sebbene sono possibili situazioni in cui il valore di CBF di quella zona sia realmente basso anche per causa di un ATT insolitamente lungo. Errori di etichettatura possono essere causati dalla tortuosità dei vasi, in questo caso un angiogramma può aiutare nel posizionamento del piano di labeling, o da elementi che interferiscono con gli impulsi di labeling, come ad esempio protesi dentarie.

- 2- Analizzare il valore complessivo del CBF della sostanza grigia. I valori di CBF assoluti della sostanza grigia, possono variare significativamente a causa delle naturali variazioni intra e intersoggettive. Valori di CBF compresi tra 40-100 ml/min/100ml possono considerarsi normali. Quando il valore complessivo di CBF della sostanza grigia non è coerente con i valori attesi per la popolazione, è da considerare una riduzione globale dell'efficienza di etichettatura o che la scansione DP usata per la normalizzazione sia stata acquisita o ridimensionata in modo errato. Dovrebbe essere presente un netto contrasto tra sostanza grigia e bianca, in caso contrario potrebbe significare che c'è stata una diminuzione dell'efficienza di etichettatura o artefatti legati al movimento.
- 3- Controllare la presenza di artefatti legati al movimento. Come tecnica sottrattiva l'ASL è sensibile al movimento, sebbene questa sensibilità sia mitigata dall'utilizzo del background suppression. La presenza di segnale al di fuori del cervello, è spesso riconducibile a strati di pelle o grasso, questo è un chiaro segno che è avvenuto un movimento da parte del soggetto. Quando possibile, è consigliato controllare ogni singola immagine ottenute dalla differenza label/control, prima di calcolare la media, in tal modo è possibile verificare se gli artefatti interessano solo alcune immagini, in tal caso le suddette immagini possono essere escluse

dal calcolo del CBF. Inoltre è possibile tramite algoritmi eseguire una correzione delle immagini, tuttavia non sono del tutto efficaci se la scansione è stata eseguita in combinazione con la tecnica BS. In ogni caso BS è l'approccio consigliato per la riduzione del rumore fisiologico e legato agli artefatti da movimento.

- 4- Verificare la presenza di artefatti intravascolari. Se si osservano spot iperintensi all'interno del lume vascolare, è opportuno verificare che il PLD fosse adeguato per il paziente, (vedi tabella 1), poiché un PLD basso genererà naturalmente un segnale ASL nelle arterie più grandi. La presenza di segnale intra-arterioso con un PLD adeguato, suggerisce che la consegna del sangue etichettato al tessuto è ritardata, attraverso un flusso lento e/o via di circolazioni tortuose o collaterali. Il segnale ASL intravenoso, suggerisce invece la presenza di uno shunt arterovenoso.

Poiché il segnale ASL è relativamente molto basso, questa tecnica si basa sull'acquisizione di più medie per ottenere un SNR adeguato. L'aumento del numero di medie accresce l'SNR, mitiga gli effetti degli artefatti da movimento e offre anche maggior stabilità dei dati in fase di rielaborazione. Un tempo totale di scansione di circa 4 minuti, si traduce in una buona qualità dell'immagine in soggetti cooperativi. In condizioni di urgenza, un tempo di scansione di soli 2 minuti può comunque fornire dati interpretabili, in questi casi però si consiglia di ridurre la risoluzione spaziale per compensare la perdita di SNR.

Conclusion

La risonanza magnetica rappresenta una valida alternativa rispetto alle altre modalità di imaging per quantificare la perfusione di un organo o distretto. Tra i vantaggi di questa metodica vi è sicuramente il non utilizzo di radiazioni ionizzanti, fattore da considerare se il paziente deve essere sottoposto a follow-up ripetuti, o se lo studio deve essere condotto su un paziente pediatrico. Inoltre la risonanza magnetica grazie alla sua multiparametricità consente di effettuare in contemporanea allo studio di perfusione una caratterizzazione degli aspetti morfologici e funzionali, con sequenze ottimizzate per studiare l'anatomia o la fisiologia dell'organo o apparato. Tra le sequenze utilizzate per quantificare la perfusione cerebrale l'arterial spin labeling rappresenta senza dubbio la meno invasiva, in quanto non fa uso di mezzo di contrasto. Le successive evoluzioni della sequenza ASL permettono oggi di eseguire studi angiografici senza utilizzo di mezzo di contrasto, sfruttando il sangue arterioso marcato e registrandone il segnale prima che raggiunga il tessuto da perfondere, inoltre è possibile eseguire studi di tipo *fMRI* analizzando le variazioni del CBF collegate all'attivazione neuronale. Le implementazioni di ASL hanno reso disponibile agli operatori diversi approcci di etichettatura, ognuno dei quali con vantaggi e svantaggi caratteristici. L'approccio pseudo-continuo, PCASL, rappresenta la scelta migliore in quanto consente di superare le criticità degli approcci pulsati e continui, e al tempo stesso racchiude in sé i punti di forza degli stessi. La tecnica PCASL rappresenta dunque l'approccio consigliato in combinazione con le tecniche di soppressione dello sfondo (BS) e sequenze 3D segmentate per l'acquisizione. La scelta della durata dell'impulso di etichettatura deve essere effettuata prendendo in considerazione il SNR e il SAR, un valore di 1800ms risulta un buon compromesso, ciò che invece non può essere standardizzato è il PLD che deve essere personalizzato in base alla tipologia di paziente, linee guida raccomandano per PCASL un PLD di 2000ms per pazienti

in età neonatale, di 1500ms per bambini, di 1800ms per soggetti sani < di 70 anni, e di 2000ms sia per soggetti > di 70 anni che per pazienti clinici adulti. La rapida espansione di questa tecnica ha reso disponibili software uniformati per la rielaborazione delle immagini, in talo modo si eliminano quelle che possono essere delle variabilità di analisi tra i vari centri di ricerca e diagnostici. Sebbene le raccomandazioni circa i parametri da utilizzare e l'utilizzo di software standardizzati, abbiano lo scopo di promuovere l'uniformità e quindi la comparabilità dei dati ASL tra scanner e centri, la sperimentazione con parametri e altri metodi ASL è incoraggiata quando appropriata. Uno degli ultimi servizi proposti è rappresentato dall'ASL-MRICloud atto a quantificare il CBF tramite server remoti.

Bibliografia

Alsop, D. C., Detre, J. A., Golay, X., Günther, M., Hendrikse, J., Hernandez-Garcia, L., Lu, H., MacIntosh, B. J., Parkes, L. M., Smits, M., van Osch, M. J., Wang, D. J., Wong, E. C., & Zaharchuk, G. (2015). Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magnetic resonance in medicine*, 73(1), 102–116. <https://doi.org/10.1002/mrm.25197>

Colagrande, S., Cova, M., Cobelli, F. D., Gallucci, M., Laghi, A., Ligabue, G., . . . Vanzulli, A. (2013). *Manuale di RM per TSRM*. Poletto editore.

Cosottini, M. (2012). *Anatomia RM dell'encefalo (1 ed.)*. Springer, Milano. doi:<https://doi.org/10.1007/978-88-470-2454-0>

Essig, M., Shiroishi, M. S., Nguyen, T. B., Saake, M., Provenzale, J. M., Enterline, D., Anzalone, N., Dörfler, A., Rovira, A., Wintermark, M., & Law, M. (2013). Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. *AJR. American journal of roentgenology*, 200(1), 24–34. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.9543>

Glazer, M. F. (A cura di). (2009). *Multislice CT*. Springer-Verlag Berlino Heidelberg. doi:<https://doi.org/10.1007/978-3-540-33125-4>

Grade, M., Hernandez Tamames, J. A., Pizzini, F. B., Achten, E., Golay, X., & Smits, M. (2015). A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. *Neuroradiology*, 57(12), 1181–1202. <https://doi.org/10.1007/s00234-015-1571-z>

Jezzard, P., Chappell, M. A., & Okell, T. W. (2018). Arterial spin labeling for the measurement of cerebral perfusion and angiography. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 38(4), 603–626. <https://doi.org/10.1177/0271678X17743240>

Li, Y., Liu, P., Li, Y., Fan, H., Su, P., Peng, S. L., Park, D. C., Rodrigue, K. M., Jiang, H., Faria, A. V., Ceritoglu, C., Miller, M., Mori, S., & Lu, H. (2019). ASL-MRICloud: An online tool for the processing of ASL MRI data. *NMR in biomedicine*, 32(2), e4051. <https://doi.org/10.1002/nbm.4051>

Mario Coriasco, O. R. (A cura di). (2014). *Elementi di risonanza magnetica (1 ed.)*. Springer Verlag. doi:<https://doi.org/10.1007/978-88-470-5641-1>

Petcharunpaisan, S., Ramalho, J., & Castillo, M. (2010). Arterial spin labeling in neuroimaging. World journal of radiology, 2(10), 384-398. <https://doi.org/10.4329/wjr.v2.i10.384>

*Wintermark, M., Sesay, M., Barbier, E., Borbély, K., Dillon, W. P., Eastwood, J. D., Glenn, T. C., Grandin, C. B., Pedraza, S., Soustiel, J. F., Nariai, T., Zaharchuk, G., Caillé, J. M., Dousset, V., & Yonas, H. (2005). Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke*, 36(9), e83–e99. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000177884.72657.8b>*