

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE

CORSO DI LAUREA IN TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA
DIAGNOSTICA PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA

Titolo in italiano

*Quantificazione della perfusione cerebrale
mediante sequenza Arterial Spin Labeling:
limiti e innovazioni tecniche.*

Titolo in inglese

*Quantification of cerebral perfusion
with Arterial Spin Labeling sequence:
limits and technical innovations.*

Candidato

Domenico Antonio Vorraro

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

A mio padre e a mia madre
Per aver dato luce al mio cammino.

Indice

Introduzione	pag. 5
1-Principi di Risonanza magnetica	Pag. 6
1.1. Genesi del segnale	Pag. 6
1.1.1. Fenomeno della risonanza	Pag. 7
1.1.2. Invio dell'impulso di RF	Pag. 9
1.1.3. Cessazione dell'impulso di RF	Pag. 10
1.2. Parametri intrinseci	Pag. 11
1.3. Parametri estrinseci	Pag. 13
1.4. Apparecchiature	Pag. 14
1.5. Codifica spaziale del segnale	Pag. 16
1.5.1. Gradienti di codifica	Pag. 16
1.5.2. Spazio K	Pag. 17
1.6. Protocollo di acquisizione	Pag. 19
1.6.1. Sequenze convenzionali	Pag. 19
1.6.2. Sequenze veloci	Pag. 21
1.6.3. Sequenza ultraveloci	Pag. 23
2-immaging di perfusione cerebrale	Pag. 25
2.1. Tecnica D.S.C.	Pag. 27
2.2. Tecnica D.C.E.	Pag. 30
3-Arterial spin labeling	Pag. 31
3.1. Considerazioni sull' hardware;	Pag. 31
3.2. Approcci di etichettatura ASL;	Pag. 32
3.2.1. Approccio CASL/PCASL	Pag. 33
3.2.2. Approccio PASL	Pag. 36
3.3. Post Labeling Delay;	Pag. 38
3.3.1. Metodo a singolo PLD/TI	Pag. 39
3.3.2. Metodo a multiplo PLD/TI	Pag. 40

3.4. Background Suppression;	Pag. 41
3.5. Approcci di lettura;	Pag. 44
3.5.1. Lettura 3D segmentata;	Pag. 45
3.5.2. Lettura 2D single shot;	Pag. 46
3.5.3. L'accelerazione parallela;	Pag. 47
3.5.4. Vascular crushing gradients.	Pag. 47
3.6. Metodi di post elaborazione;	Pag. 49
3.6.1. Quantificazione del CBF;	Pag. 50
3.7. ASL in ambito clinico.	Pag. 53
3.7.1. Tempo di Scansione;	Pag. 53
3.7.2. Visualizzazione;	Pag. 53
3.7.3. Rilevazione della perfusione della sostanza bianca,	Pag. 53
3.7.4. Controlli di qualità.	Pag. 54
 Bibliografia	 Pag. 57
 Ringraziamenti	 Pag. 58

Introduzione

Questa tesi ha lo scopo di analizzare il tema della perfusione cerebrale mediante l'Arterial Spin Labeling (ASL), una sequenza di risonanza magnetica che permette di quantificare il flusso sanguigno in modo non invasivo, e senza l'utilizzo di mezzi di contrasto esogeni. Questo metodo si contrappone alle metodiche standard per lo studio perfusionale che utilizzano un mezzo di contrasto paramagnetico, consentendo di ridurre l'eventuale danno tossicologico potenzialmente indotto al paziente, i costi e facilitando la riproducibilità dell'esame diagnostico.

Questa tesi presenta in prima battuta un'introduzione generale sulla genesi, lo sviluppo e la codifica del segnale in risonanza magnetica, successivamente con lo sviluppo delle sequenze di risonanza ed introducendo le principali categorie.

Tra le varie sequenze, fonte di interesse di questa tesi sono le PWI o perfusion weighted imaging ossia le sequenze che si occupano della quantificazione della perfusione in un organo o un distretto tramite l'utilizzo di mezzo di contrasto, tramite l'utilizzo delle tecniche DSC e DCE, o in assenza di iniezione di mezzo di contrasto ovvero l'ASL.

Vengono trattati i differenti approcci dell'ASL i limiti e le innovazioni tecniche, attraverso un numero di processi metodologici che ci hanno consentito di passare dalle single slice iniziali con acquisizioni molto lunghe a immagini di perfusione dell'intero encefalo ad alta qualità ottenute in scansioni di pochi minuti; permettendoci così di arrivare a poter quantificare in maniera chiara e riproducibile la perfusione sanguigna cerebrale con i relativi valori numerici del flusso ematico cerebrale.

1-Principi di Risonanza magnetica.

1.1. Genesi del segnale di risonanza.

L'immagine RM si basa sullo studio della componente nucleare dell'idrogeno, un elemento largamente diffuso in natura e uno dei costituenti fondamentali dell'organismo umano. I nuclei sono masse cariche positivamente, costituiti da protoni e neutroni. Alcuni nuclei presentano movimento di rotazione su sé stessi e, pertanto, sono caratterizzati da un momento angolare o spin, e siccome a cariche elettriche in movimento è associato un campo magnetico, anche il nucleo atomico può essere considerato un dipolo, con due poli che non possono esistere separatamente. Nuclei dotati di proprietà magnetiche e presenti nei tessuti biologici sono idrogeno (H), carbonio-13 (^{13}C), azoto-14 (^{14}N), fluoro-19 (^{19}F), sodio-23 (^{23}Na), fosforo-31 (^{31}P) e potassio-39 (^{39}K). Tutti questi elementi presentano in numero dispari uno dei due componenti del nucleo atomico, ovvero, protoni o neutroni; pertanto, tali nuclei, in virtù del protone o del neutrone non appaiato, hanno un momento dipolare magnetico netto che li rende adatti allo studio RM e

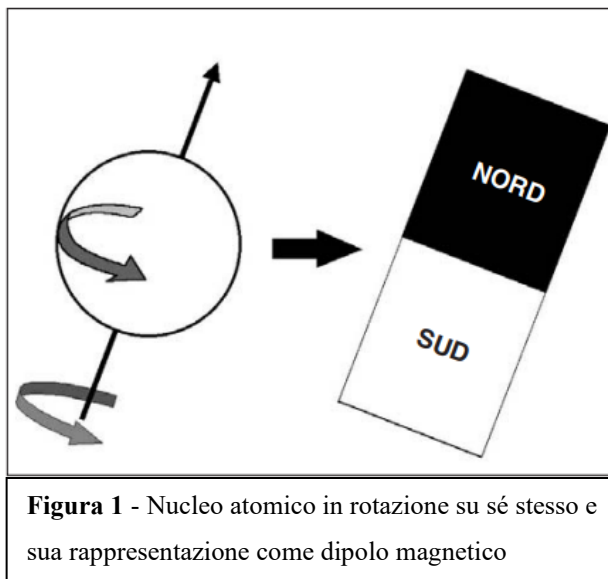


Figura 1 - Nucleo atomico in rotazione su sé stesso e sua rappresentazione come dipolo magnetico

alla spettroscopia. Tra gli elementi o isotopi con proprietà magnetiche, l'idrogeno, il cui nucleo consiste di un singolo protone, è di gran lunga il più abbondante nel corpo umano: approssimativamente, 1019 atomi per 1 mm³ di tessuto. Tale motivo lo rende perfetto per essere la base dell'imaging clinico RM.

1.1.1. Fenomeno della risonanza.

Il fenomeno RM si fonda sui cambiamenti che possono essere provocati dall'applicazione di radiofrequenze (RF) su nuclei di idrogeno immersi in un campo magnetico statico (CMS). Ogni singolo nucleo genera una forza, espressa da un vettore definito di magnetizzazione microscopica (mm). Gran parte dei nuclei di idrogeno appena viene inserito in un campo magnetico, di forte intensità, omogeneo e costante, si orientano lungo la direzione delle linee di forza del campo magnetico acquistando un movimento di rotazione intorno all'asse del CMS (precessione). L'insieme delle magnetizzazioni microscopiche, sommandosi secondo le regole della meccanica vettoriale, fornisce un vettore risultante, definito di magnetizzazione macroscopica (MM). È questo il prerequisito affinché il sistema nucleare possa essere interrogato.

In condizioni normali, i momenti dipolari magnetici dei nuclei di idrogeno sono orientati casualmente, nello stato di massimo disordine. Gran parte dei nuclei se inserito in un campo magnetico omogeneo di forte intensità, possono orientarsi secondo la direzione del campo, con verso parallelo o antiparallelo a quest'ultima. Precisamente, per il nucleo dell'idrogeno, poco più della metà dei momenti magnetici si orienta nello stesso verso del CMS e poco meno della metà si orientata invece con verso opposto a quello delle linee di forza del campo magnetico principale.

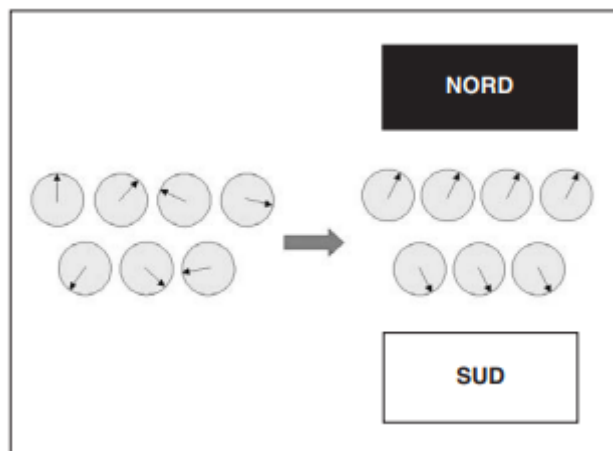


Figura 6 - Orientamento dei nuclei. I protoni, normalmente disposti in maniera casuale, sottoposti ad un campo magnetico esterno.

Le interazioni termodinamiche randomiche tra i dipoli magnetici e le macromolecole che li circondano determinano una continua cambiamento dell'orientamento degli spin, che pertanto oscillano tra la situazione a minore energia (orientamento parallelo) e quella ad energia più elevata (orientamento

antiparallelo). Esiste perciò una costante differenza dinamica fra il numero dei nuclei orientati up e down, che dipende strettamente dall'intensità del CMS. Va precisato che non tutti i nuclei inseriti nel CMS risentono dei suoi effetti e quindi non tutti i nuclei si orientano; tuttavia, crescendo l'intensità del campo magnetico, aumenta la percentuale di nuclei che si allineano con la direzione del campo. Al crescere del CMS aumenta la quota di nuclei che si dispongono nella condizione energetica più favorevole, inoltre, cresce la Magnetizzazione Macroscopica. Occorre inoltre rilevare che i nuclei, inseriti nel CMS e orientati,

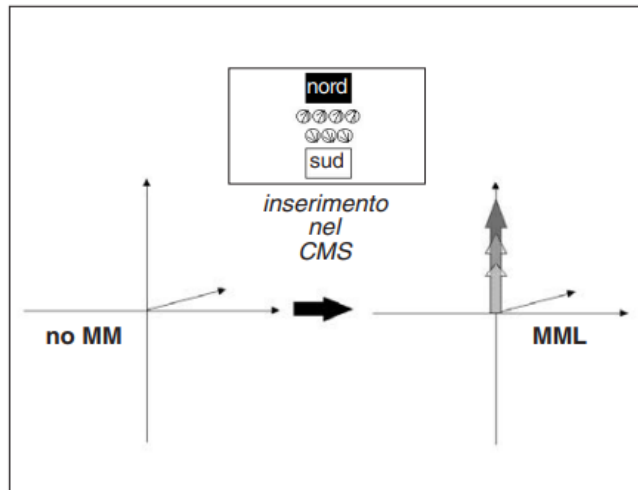


Figura 3 - Inserimento del sistema nucleare nel CMS e creazione della MM.

non si allineano parallelamente alle linee di forza, ma il vettore di mm presenta un movimento di rotazione intorno all'asse del CMS cosiddetto di precessione. Il movimento di precessione di ogni elemento si caratterizza per una velocità e per una frequenza definita. Quest'ultima è funzione solamente dell'intensità del CMS, crescendo all'aumentare di quest'ultimo. Tale frequenza è importante, perché è anche quella della radiazione elettromagnetica che sarà inviata al paziente per eccitare i nuclei ed anche la stessa che l'antenna riceverà come base del segnale RM, dall'insieme dei nuclei di idrogeno e quindi dal paziente stesso, al termine dell'impulso RF. Questa relazione è chiamata condizione di Larmor, mentre la frequenza di precessione del dipolo nucleare prende il nome di frequenza di Larmor.

1.1.2. Invio dell'impulso di RF.

È possibile eccitare il sistema orientato mediante invio di un'onda RF definita di interrogazione: il trasferimento di energia si verifica soltanto quando l'onda elettromagnetica inviata ha frequenza uguale a quella di precessione dei nuclei, per quella determinata intensità di campo, ed è quindi in risonanza alla frequenza propria del sistema. Nel termine risonanza, oltre al concetto di selettività, è insito quello di ottimizzazione del trasferimento energetico: infatti, la quasi totalità dell'energia emessa dalla bobina viene assorbita dai nuclei di idrogeno orientati nel campo magnetico statico. Quanto più lungo è l'impulso, tanto maggiore è l'energia fornita e tanto più numerosi sono i nuclei che possono effettuare la transizione energetica up/down. Inoltre, quanto più si riduce la differenza numerica fra le due popolazioni di spin, tanto più si osserva sincronizzazione di fase dei loro moti precessionali. Infine, da una situazione di precessione libera con prevalenza della popolazione up, dosando opportunamente la durata dell'impulso, si può raggiungere una condizione in cui le due popolazioni nucleari si equivalgono numericamente ed in completa

coerenza di fase sulle orbite precessionali; a questa situazione corrisponde la scomparsa della MM sul piano longitudinale e la creazione di una magnetizzazione trasversale (MMT), rotante sul piano xy, ortogonale a z, con velocità angolare e quindi frequenza pari a quella di

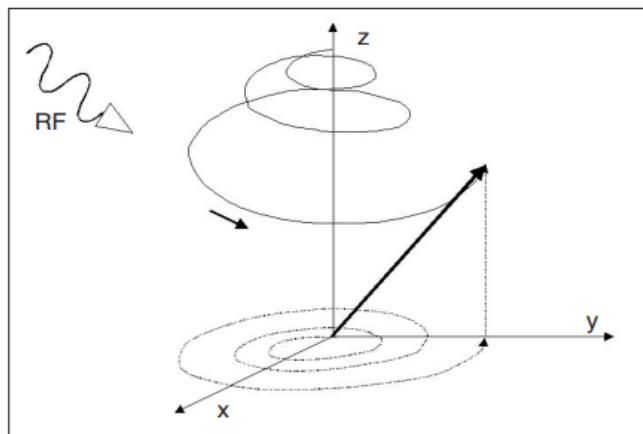


Figura 4 - Creazione della MMT. L'applicazione di un impulso RF provoca la deflessione del vettore MM sul

precessione dei nuclei e dell'impulso RF applicato. Questo processo si verifica per impulsi a 90° , che consistono nell'invio di un'onda radio alla frequenza di Larmor con ampiezza e durata tali da nutare la magnetizzazione longitudinale dalla sua posizione originaria fino al piano trasverso xy. Impulsi che provocano deflessioni $< 90^\circ$ non causano la totale perdita della MML e generano una minore MMT: i nuclei in posizione up sono in maggior numero rispetto ai down. Per deflessioni $> 90^\circ$, si

crea una MML di verso opposto rispetto a quella di partenza e una MMT di valore decrescente rispetto a quella raggiunta dopo l'impulso a 90° : in questo caso, i nuclei in posizione down sono in maggior numero rispetto a quelli in posizione up. In entrambi i casi, la sincronizzazione dei moti precessionali delle popolazioni nucleari è tanto minore quanto più l'angolo di deflessione è diverso da 90° . La MM risultante è la sommatoria di una MML e di una MMT, il cui modulo è valutabile mediante la proiezione della MM sull'asse z (MML) e sul piano xy (MMT). Infine, per impulsi di durata doppia rispetto a quelli di 90° , e quindi a 180° , si verifica una totale inversione della distribuzione fra le due popolazioni up e down, rispetto alla situazione iniziale: anche in questo caso non esiste alcuna sincronia di fase e la MML risultante è un vettore avente le stesse intensità e direzione del vettore di magnetizzazione nella situazione di equilibrio (MML) ma verso opposto, senza la creazione di alcuna MMT.

1.1.3. Cessazione dell'impulso di RF.

Al termine dell'impulso, il sistema tende a tornare nelle condizioni iniziali, rilassando e quindi restituendo il surplus energetico: viene meno la MMT e contestualmente si ripristina la MML. Il vettore di MM, pertanto, partendo dal piano xy di rotazione ritorna, con moto spiroide, ad allinearsi con la direzione z e

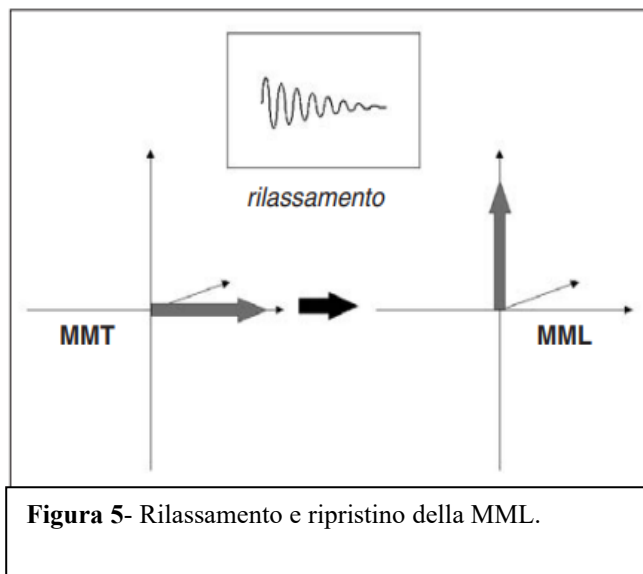


Figura 5- Rilassamento e ripristino della MML.

quindi a coincidere con la direzione e con il verso delle linee di forza del CMS. Tale variazione magnetica oscillante nel tempo induce nella bobina una differenza di potenziale o f.e.m., che rappresenta la base del segnale RM (FID). Il ritorno all'equilibrio avviene in funzione della ridistribuzione dei nuclei nei due livelli energetici e del defasamento nucleare.

1.2. Parametri intrinseci.

Le caratteristiche del segnale dipendono principalmente da fattori intrinseci ai tessuti esplorati: l'intensità del segnale RM non si riflette soltanto sulla "numerosità" dei nuclei contenuti nell'unità di volume di tessuto esaminato, ma anche da altri fattori, quali entità ed efficacia degli scambi termodinamici, che intervengono tra sistema di spin e ambiente molecolare che li circonda e numero di interazioni all'interno del sistema di spin. Tutti questi elementi configurano entità definite e parametri del segnale: i principali sono la densità protonica (DP) e i tempi di rilassamento longitudinale (o spin-reticolo o T1) e trasversale (o spin-spin o T2).

1. La DP esprime il numero dei nuclei di idrogeno risonanti per unità di volume di tessuto: l'intensità del segnale è direttamente proporzionale alla DP, a parità di altri parametri. I tempi di rilassamento della DP hanno un range di variabilità basso (intorno a 20-30 per cento).
2. Il T1 è espressione della velocità con cui viene recuperata la MML. Da un punto di vista formale, esso è definito come il tempo necessario affinché la MML raggiunga il 63% del suo valore di equilibrio, subito dopo la cessazione dell'impulso RF. Il T1 varia con l'intensità del CMS e si allunga all'aumentare di questa. Il T1 può essere considerato espressione degli scambi termodinamici intercorrenti fra idrogeno (spin) e reticolo (ambiente molecolare del campione). Il T1 è espressione del processo di "recupero", legato unicamente ai movimenti del reticolo che si verificano ad una frequenza sovrapponibile a quella di precessione dei nuclei, per una definita intensità di CMS. I tempi di rilassamento del T1 hanno un range di variabilità ampio (circa 500 per cento) in base alla struttura e la composizione dei tessuti.
3. Il T2 descrive la velocità con cui decade la MMT: è definito come il tempo richiesto alla MMT per perdere il 63 per cento del valore acquisito con l'invio dell'impulso a 90°. Il T2 è espressione delle interazioni intercorrenti tra spin e spin, descrive una "perdita" della sincronia di fase costituitasi dopo l'impulso di radio frequenza.

A tale processo contribuiscono: Una componente dinamica, quindi i moti molecolari che avvengono alla frequenza di risonanza; una componente statica, importante nel determinare la drastica perdita della coerenza di fase nei solidi cristallini e nelle proteine a basso grado di idratazione. Il T2 star ($T2^*$) tiene conto anche delle perdite di coerenza di fase secondarie ad inomogeneità di campo o ad eventuali gradienti imposti. Il T2 è un parametro indipendente dall'intensità del CMS; esso risulta molto più breve dei T1 in relazione alla maggiore velocità con cui avviene il defasamento protonico rispetto alla velocità con la quale viene recuperata la MML. I tempi di rilassamento del T2 hanno un range di variabilità più basso rispetto al T1 (circa 200 per cento); la DP ancora inferiore (intorno a 20-30 per cento). È da notare che, pur essendo l'uno espressivo di un "recupero" e l'altro di una "perdita", i due tempi di rilassamento T1 e T2 non sono speculari: esistono cioè meccanismi di interazione spin-spin che riducono la MMT senza determinare contemporaneo incremento della MML. Sono dunque scambi che determinano una perdita di coerenza di fase, ma che non diminuiscono l'energia intrinseca al sistema di spin. Ne consegue che il rilassamento T1 contribuisce sempre al rilassamento T2, ma che non si verifica il contrario. Questo è il motivo per cui il T2 è solitamente più breve di T1, essendo i due tempi di rilassamento uguali solo nel caso dei liquidi puri.

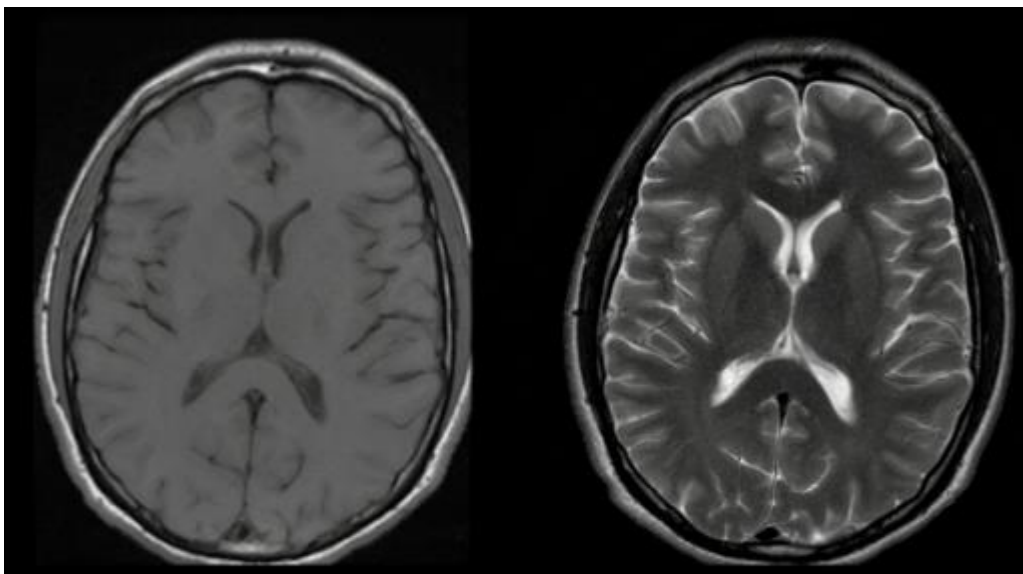


Figura 6- confronto tra un'immagine pesata in T1 (immagine a sinistra) e una in T2.

1.3. Parametri estrinseci.

l'operatore può modulare la costruzione delle immagini, variando opportunamente alcuni parametri strumentali, in modo da realizzare immagini con pesature diverse.

I parametri modulabili dall'operatore sono:

TR: È il tempo concesso al sistema di spin per il ripristino della MML prima dell'invio del nuovo impulso, ossia l'intervallo fra due successive eccitazioni. Tanto più corto il TR, quanto minore il numero di protoni che ritorna allo stato di equilibrio (ritornano allo stato di equilibrio solo i protoni con T1 molto corto).

TE: 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. Tanto più lungo è il TE, quanto maggiore è la perdita della coerenza di fase al momento del campionamento. Nelle acquisizioni ad eco di spin, il TE è pari al doppio del tempo intercorrente fra impulso a 90° e 180° .

Flip angle: Indica di quanti gradi, rispetto all'asse della MML e, quindi di B_0 , viene abbattuto il vettore dello spin dall'impulso RF di eccitazione.

Nelle sequenze spin echo classiche e nelle sequenze ad eco di gradiente con TR > 100 ms, tale angolo viene mantenuto a 90° . Nel caso di sequenze ad eco di gradiente con TR corti (< 100 ms), quasi tutti i tessuti non sono in grado di recuperare in modo completo la MML, per ovviare a tale fenomeno, è possibile ridurre l'angolo di abbattimento della MML a valori proporzionalmente minori con TR molto corti.

Matrice: Ogni immagine viene suddivisa mediante linee orizzontali e verticali in tante piccole aree uguali ordinate in righe e colonne e la terza dimensione è lo spessore di strato. L'unità fondamentale della matrice e dell'immagine è il voxel. La scelta della matrice di acquisizione e di ricostruzione deve essere effettuata in base a ciò che si vuole porre in evidenza, tenendo conto del quesito clinico e del tipo di struttura in esame.

F.O.V.: Il campo di vista, Field Of View, indica l'area espressa in millimetri della zona su cui si deve eseguire l'acquisizione. La scelta del FOV deve essere effettuata tenendo conto delle dimensioni della zona di interesse così da poter aumentare la

risoluzione spaziale, tuttavia, un campo di vista troppo piccolo, potrebbe dar luogo al cosiddetto artefatto da aliasing, dovuto al ribaltamento di strutture escluse dal FOV stesso.

Numero di rilevamenti: Per aumentare il rapporto segnale/rumore (S/R), può essere ripetuta due o più volte la scansione e le matrici sommate punto per punto. La teoria dice che il rumore aumenta con la radice quadrata del numero delle misure, mentre il segnale utile aumenta linearmente.

1.4. Apparecchiature.

Il tomografo a RM si configura come un sistema estremamente complesso e le componenti sono essenzialmente suddivisibili in quattro gruppi funzionali:

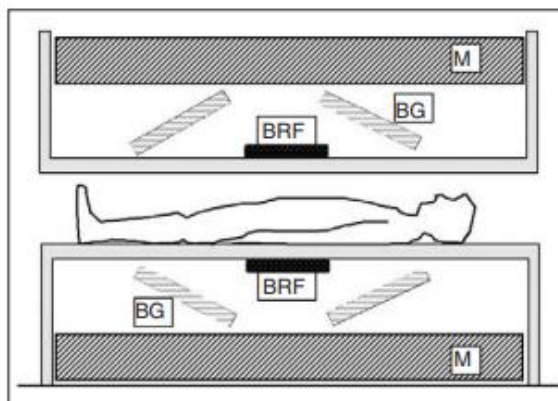


Figura 7- Rappresentazione estremamente schematica delle apparecchiature.

- **Magnete:** Il magnete ha il compito di generare il campo magnetico statico, caratterizzato da intensità, omogeneità e stabilità temporale. L'intensità del campo viene misurata in Tesla. Da un punto di vista tecnologico, i magneti disponibili in commercio rientrano in tre categorie principali: resistivi, superconduttivi e permanenti. I

magneti resistivi hanno costi d'impianto relativamente contenuti, siccome presentano come limite campi magnetici di bassa intensità e stabilità, alti costi in termini di consumo energetico ed elevata produzione di calore. I magneti superconduttivi hanno elevate intensità di CMS, omogeneità e stabilità soddisfacenti, presentando però elevati costi di impianto, manutenzione e gestione. I magneti permanenti vengono realizzati assemblando blocchi di materiale ferromagnetico o di sostanze particolari, che mantengono indefinitamente la magnetizzazione acquisita dopo una forte scarica elettrica. Essi sono caratterizzati da bassi costi di gestione e di impianto; riducono la sensazione di claustrofobia del paziente per la maggior ampiezza del tunnel di posizionamento, talvolta aperto su

un lato, ma risultano estremamente poco maneggevoli per peso e dimensioni, generando inoltre campi magnetici di debole intensità, non completamente omogenei.

- **Bobine RF:** Le bobine di radiofrequenza agiscono in risonanza con il sistema dei gradienti alterando le condizioni di equilibrio energetico del sistema di spin ordinato nel CMS. Esse vengono alternativamente poste in fase di trasmissione e di ricezione, provvedendo dunque sia all'invio dell'onda di interrogazione sia alla captazione del segnale di rilassamento nucleare. La sezione di trasmissione del sistema a RF è caratterizzata dal valore della potenza di emissione, cui è legata la durata dell'impulso e cioè il tempo necessario ad ottenere il voluto ribaltamento del vettore di MM.

- **Sistema dei gradienti:** Il sistema dei gradienti ha lo scopo di aggiungere al campo magnetico statico un campo magnetico variabile, crescente in modo lineare nelle tre direzioni dello spazio, affinché a ciascun voxel corrisponda costantemente una frequenza caratteristica di risonanza e quindi di emissione. I gradienti di campo vengono opportunamente attivati dal calcolatore di controllo e introducono variazioni di fase e di frequenza nel moto degli spin, consentendo la codificazione spaziale del segnale di risonanza proveniente dai singoli voxel, ordinati per righe e per colonne. I gradienti permettono di orientare le scansioni non solo secondo i tre piani ortogonali dello spazio, ma anche obliquamente, secondo la direzione più opportuna per lo studio del singolo distretto, detto ciò, è una metodica in grado di effettuare scansioni multiplanari dirette, orientate liberamente, senza spostare il paziente.

- **Computer:** che controlla ogni fase, converte il segnale ed è il presupposto fondamentale per la ricostruzione elettronica e per la digitalizzazione dell'immagine RM.

1.5. Codifica spaziale del segnale.

La codifica spaziale del segnale in RM è la procedura tramite la quale viene identificato nelle tre dimensioni dello spazio ogni voxel, cui poi corrisponderà nell'immagine il relativo pixel. Il valore numerico di ogni pixel, correlato al parametro fisico-chimico di interesse, permetterà una semplice rappresentazione bidimensionale della distribuzione spaziale del parametro stesso.

1.5.1. Gradienti di codifica.

I gradienti per la codifica spaziale sono:

Il gradiente di codifica dello strato (G_z) genera una differenza lineare di intensità di campo lungo B_0 . L'accensione di G_z durante l'invio degli impulsi RF permette di effettuare un'eccitazione selettiva lungo l'asse z . L'effetto del gradiente termina nel momento in cui esso viene spento. È importante sottolineare che il gradiente di selezione permette di eseguire scansioni più o meno spesse: questo si ottiene o modulando la ripidità del gradiente o l'ampiezza della banda RF di eccitazione.

- Il gradiente di codifica di fase (G_y) viene applicato tra l'impulso 90° e quello 180° . Essendo acceso in assenza di un impulso RF, esso non provoca una discriminazione in frequenza, come gli altri due gradienti, ma determina alcuni sfasamenti. Induce uno spostamento nella fase dei protoni, con ampiezza che varia lungo l'asse y e persiste anche dopo lo spegnimento del gradiente. G_y è in grado di codificare una sola riga di matrice di spazio K per ogni sua applicazione; quindi, per codificare tutte le righe bisogna applicare G_y più volte, con

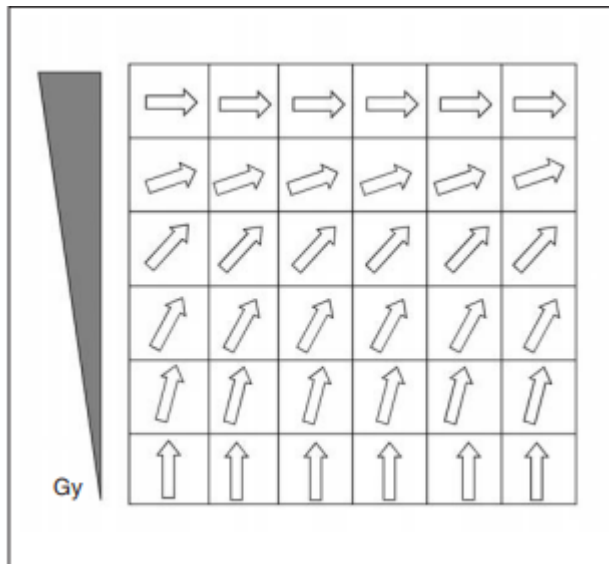


Figura 8 - Il gradiente di codifica di fase (G_y) induce uno spostamento nella fase dei protoni, con ampiezza che varia lungo l'asse y .

ampiezze differenti (tante volte quante sono le righe della matrice).

- Il gradiente di codifica di frequenza (G_x) genera differenze nella frequenza di precessione lungo l'asse x durante il campionamento dell'eco; per questo motivo, è anche noto come gradiente di lettura. Con un'unica attivazione di G_x durante la ricezione del segnale vengono codificate tutte le frequenze.

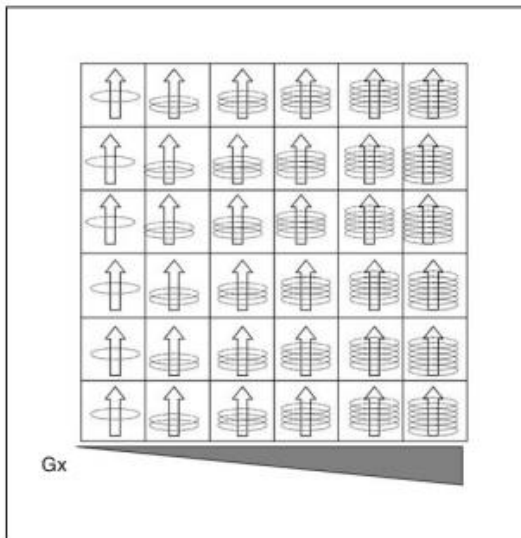


Figura 9 - Il gradiente di codifica di frequenza G_x genera differenze nella frequenza di precessione lungo l'asse x durante il campionamento dell'eco.

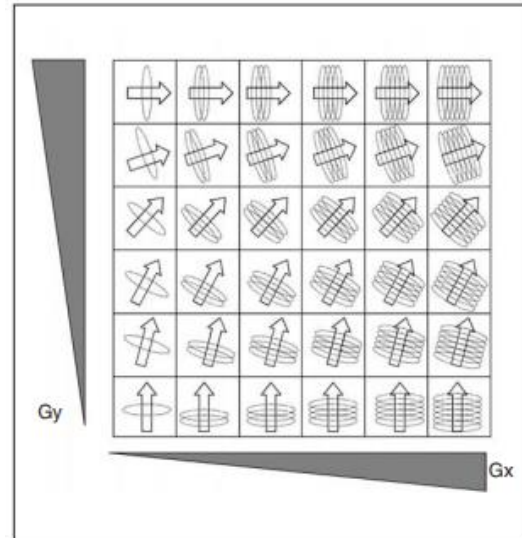


Figura 10 - L'applicazione sequenziale dei due gradienti di preparazione e di lettura permette di codificare secondo fase e frequenza ogni voxel.

1.5.2. Spazio K.

Si definisce spazio K la rappresentazione dei dati grezzi acquisiti come una matrice bidimensionale di punti; le coordinate di ciascun punto sono costituite da un'unica combinazione di valori di frequenza (K_x) e fase (K_y). Lo spazio K viene riempito secondo le seguenti regole. Le onde ad elevata frequenza che presenteranno dei coefficienti K più alti vengono disposti nella parte periferica dello spazio K; questi dati contribuiscono alla risoluzione spaziale dell'immagine, fornendo informazioni sui contorni. Centralmente sono inseriti i coefficienti più bassi che specchio di onde di bassa frequenza che vanno a costituire la risoluzione di contrasto. In base a quest'ordine di riempimento, lo spazio K è simmetrico rispetto alle linee delle ascisse e delle ordinate passanti per l'origine. Lo spazio K può essere campionato

in vari modi: un modo semplice è il riempimento sequenziale (o lineare), modificando l'ampiezza di Gy in modo da riempire lo spazio K dalla periferia verso il centro e poi dal centro alla periferia. Esistono, tuttavia, molti altri modi di riempimento: lineare inverso, low-high, spiraliforme. Tutti i punti dello spazio K contribuiscono alla formazione dell'intera immagine.

Esistono diversi metodi per campionare in modo parziale lo spazio K:

- I. RFOV: È un sistema di riduzione del tempo di acquisizione, che consiste nel ridurre il numero di codifiche di fase e quindi delle ripetizioni dell'invio del treno di impulsi della sequenza. Tale riduzione non influenza la risoluzione spaziale non cambiando la dimensione dei pixel, ma riducendo i campionamenti relativi alle righe centrali dello spazio K viene ridotta leggermente la risoluzione di contrasto.
- II. Scan percentage: Analogamente a RFOV, è un sistema di riduzione del tempo di acquisizione, che consiste nel ridurre il numero di codifiche di fase; tale riduzione riguarda però solo i profili periferici della matrice i quali vengono sostituiti a 0 e questo determina un abbassamento della definizione dell'immagine ma non della risoluzione di contrasto, poiché le codifiche di fase relative alla porzione centrale dello spazio K restano invariate.
- III. Half scan: L'half scan è un metodo di campionamento dello spazio k che sfrutta la simmetria di quest'ultimo, infatti dopo l'acquisizione del 51% dello spazio K, la restante porzione viene calcolata dal computer

1.6. *Acquisizione*

Per indicare un protocollo di acquisizione in risonanza magnetica è utilizzato il termine sequenza. Il termine sta a indicare che l'azione dei diversi campi magnetici utilizzati, in particolare gli impulsi a radiofrequenza e dei gradienti, deve avvenire "in sequenza", con tempi e durate specifiche per il tipo di contrasto che si desidera ottenere. Gli obiettivi che legano le varie sequenze sono:

- Produrre un segnale misurabile attraverso la creazione di una magnetizzazione trasversale;
- La definizione di una codifica spaziale per la ricostruzione dell'immagine;
- La generazione di un'opportuna tipologia di contrasto.

Il funzionamento delle sequenze può essere analizzato singolarmente utilizzando il diagramma temporale, mostrando l'azione dei gradienti e gli impulsi di radiofrequenza con la generazione e l'acquisizione del segnale. Sono presenti diversi parametri che evidenziano la tipologia di sequenza, come il TE, il TR.

Il mondo delle sequenze della RM si divide in sequenze convenzionali, rapide e ultrarapide. Le convenzionali esistono dagli anni 90 e si usano oggi giorno nonostante siano obsolete. Le rapide sfruttano dei principi per cui le sequenze riescono ad essere più veloci e con tempi di acquisizione più Bassi. Le ultrà rapide usate per opportuni distretti anatomici e studi.

1.6.1. Sequenze convenzionali

Le sequenze convenzionali sono: Spin Echo (SE) e Inversion Recovery (IR).

Spin Echo: La sequenza SE prevede l'invio di un segnale RF a 90° seguito, dopo un certo tempo pari a $TE/2$, in millisecondi, da un secondo impulso a 180° . Dopo un tempo uguale a $TE/2$, si verifica, per effetto del rifasamento, l'insorgere dell'eco, che avverrà, quindi, dopo un tempo $2TE/2$ dal 90° . Si considerano più dettagliatamente i vari momenti della sequenza. Dopo il primo impulso a 90° , la MM ruota sul piano xy; tuttavia, poiché i protoni o gruppi di protoni risentono delle pur piccole disomogeneità del CMS e delle interazioni magnetiche tra loro stessi, si avrà lo sfasamento in alcuni gruppetti più veloci e in altri meno veloci, con

conseguente rapida diminuzione del valore di MMT. L'impulso a 180° determinerà un ribaltamento del senso di rotazione: una specie di “dietrofront”, che disporrà i gruppetti più veloci in posizione arretrata rispetto a quelli meno veloci. Essendo però i più veloci a trovarsi indietro, in breve i gruppetti di spin si ritroveranno in fase tra loro ed emetteranno un'onda RF ben rilevabile dalle antenne, ovvero il segnale di eco. Con l'impulso a 180° , si provoca dunque un segnale che può essere considerato l'eco del segnale FID ottenuto con l'impulso a 90° ed è per questo motivo che la sequenza viene denominata spin echo.

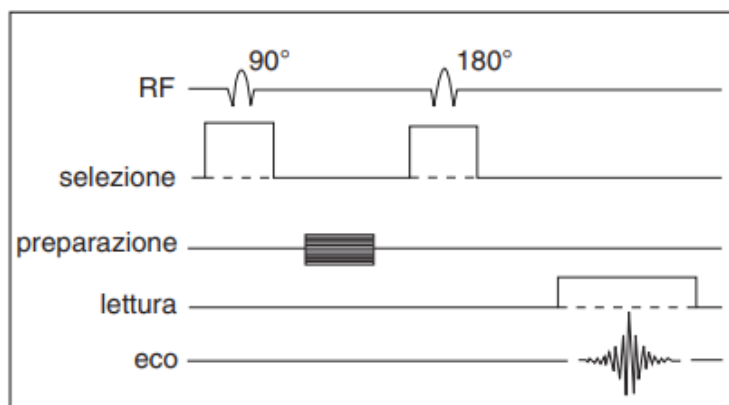


Figura 11 - Schema della sequenza SE.

Inversion recovery: La sequenza IR si fonda sul preliminare invio di un impulso a 180° , seguito dopo un tempo variabile, detto Inversion Time (TI), dalla normale sequenza SE 90° - 180° (figure 54 e 55). Il segnale che si ottiene con questa sequenza è quindi funzione della quantità di magnetizzazione longitudinale recuperata durante il tempo di inversione. Variandolo opportunamente, si potranno ottenere immagini dipendenti maggiormente da T1 più lunghi o da quelli più corti; è opportuno scegliere il TI in base ai valori di T1 delle strutture che compongono il campione da esaminare.

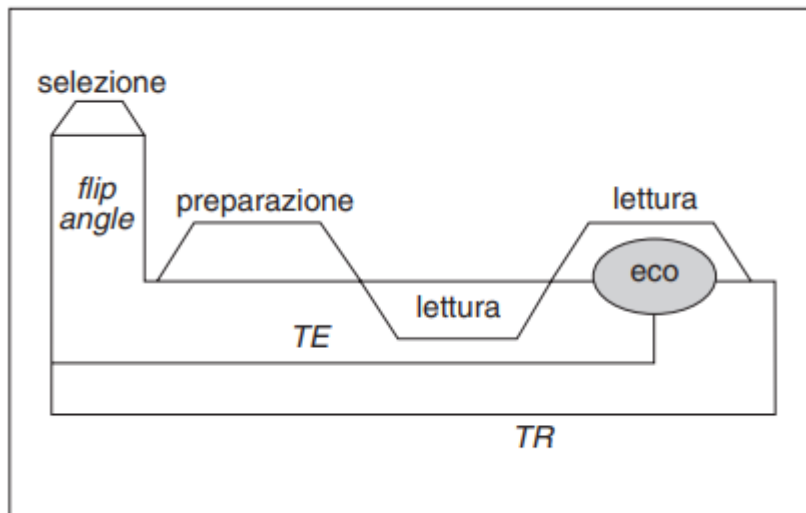


Figura 12 - Sequenza GRE. Dopo l'impulso a 90° , si applica, invece di 180° , il gradiente di lettura con polarità invertita.

1.6.2. Sequenze veloci.

Le sequenze veloci sono sequenze molto rapide, anche a scapito della qualità del segnale (cioè del rapporto S/R), si sono rese necessarie per lo studio di parti anatomiche fortemente influenzate dai movimenti respiratori e cardiocircolatori. Queste tecniche veloci sono studiate per cercare di ovviare agli inconvenienti legati al tempo di acquisizione troppo lungo o al basso rapporto S/R. Pertanto, le tecniche di acquisizione veloce, fondate sia su eco di gradiente sia su eco di spin, hanno lo scopo di aumentare il rapporto fra numero di immagini acquisite e tempo di esame.

Le principali sequenze veloci sono: Sequenze Turbo Spin Echo e Sequenze Turbo Field Echo.

Sequenze Turbo Spin Echo: Questa tecnica combina l'acquisizione di più profili per ogni eccitazione con la tecnica multislice, in modo da ridurre drasticamente il tempo di acquisizione (vedere anche descrizione tecnica RARE capitolo Codifica spaziale del segnale). Nella SE classica, in ogni TR viene acquisito un solo profilo (riga) per sezione, ovvero, per ogni sezione si hanno un impulso a 90° , una codifica di fase, un impulso a 180° ed il relativo eco. Se 256 è l'ordine della matrice di acquisizione, per acquisire i 256 profili, si necessita di un $TA = 256 TR$. Infatti, per ogni TR viene acquisita una sola codifica di fase e quindi una sola riga.

Nella sequenza TSE, dopo l'impulso a 90° vengono inviati una serie di impulsi a 180° e non uno solo come nella SE (figura 64). Ciascun impulso a 180° viene inviato congiuntamente a una diversa codifica di fase. Ciò comporta la generazione di n echi (profili) diversi. In un TR si acquisiranno quindi n profili (quindi più righe della matrice) e non uno solo, con conseguente riduzione del tempo totale di acquisizione da TA a TA/n; n è già stato definito Turbo Factor (TF) o Echo Train Length (ETL). Naturalmente, i vari 180° e quindi i vari echi hanno TE diversi.

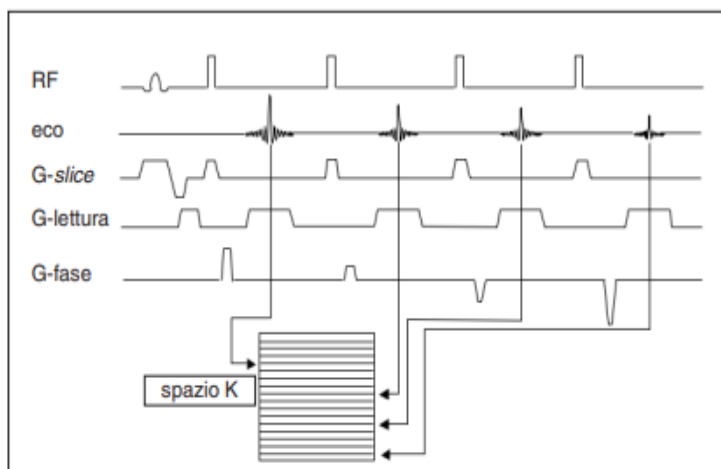


Figura 13 - Schema di riempimento della matrice di acquisizione per una sequenza TSE. Nella TSE dopo l'impulso a 90° vengono inviati una serie di impulsi a 180° .

Sequenze Turbo Field Echo: Le TFE sono acquisizioni GRE ulteriormente velocizzate e ottimizzate per ottenere la più alta qualità possibile compatibilmente con TR e TE molto brevi: TE = 3-5 ms; TR = 7-10 ms. TR così brevi non permettono l'uso della tecnica multislice (in un TR acquisire lo stesso profilo da più sezioni) ma, altresì, consentono di acquisire un'intera singola sezione in un tempo brevissimo. Le multislice saranno acquisite una sezione per volta, ovvero saranno multi-single-slice. La loro maggior applicazione è nell'eliminazione degli artefatti da movimento. Essendo ogni sezione acquisita separatamente e in un tempo brevissimo, due sezioni della multislice possono corrispondere a posizioni diverse del soggetto (per esempio, per effetto della respirazione), ma singolarmente saranno "ferme".

Il TR brevissimo comporta, inoltre, altre conseguenze: si è già visto che al diminuire del TR sotto a valori di 100 ms si giunge allo stato stazionario, ovvero a una pesatura senza un definito peso T1-T2; queste sequenze, definite GRE in steady state, forniscono dunque un contrasto misto, meglio definito T2*/T1 ponderato.

1.6.3. Sequenze Ultrarapide.

Le sequenze ultrarapide di risonanza magnetica. sono caratterizzate da una elevata risoluzione temporale, permettendo di ottenere immagini complete con una sola eccitazione. Queste sequenze vengono solitamente usate principalmente per la risonanza magnetica funzionale e per l'imaging cardiaco. Le principali sequenze ultrarapide sono: sequenze E.P.I. e sequenze HASTE.

EPI: L'EPI è un metodo di imaging unico perché può raccogliere un'immagine RM, da un singolo segnale di decadimento a induzione libera (FID), in circa 40-100 ms. Una tecnica di imaging così rapida ha molti vantaggi nella risonanza magnetica, come il grande miglioramento dell'efficienza. Le scansioni più veloci aiutano a ridurre gli artefatti legati al movimento e i problemi nelle immagini RM. La velocità

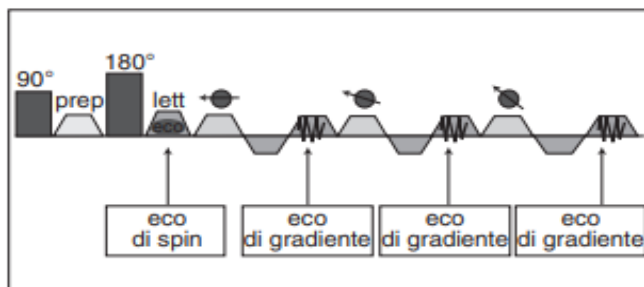


Figura 14 - Sequenza GRE EPI. Il treno di impulsi, 90°-180°, è sostituito da un unico impulso, è una sequenza ancora più rapida della SE EPI.

con cui si ottengono le immagini può fornirci una visione unica dei processi dinamici. Una delle applicazioni intriganti di questa tecnica è nello studio dinamico dell'attività cerebrale relativa ai cambiamenti del volume di

sangue. Nella EPI, al primo impulso (definito anche α) segue un treno di coppie di codifica di fase con gradiente di inversione, quindi con tecnica GRE. Pertanto, mentre nella TSE dopo ogni eccitazione vengono acquisiti vari echi di spin con plurimi invii a 180°, nella EPI, dopo l'eccitazione, vengono acquisiti vari echi di gradiente. Per funzionare bene, la tecnica EPI necessita di gradienti in grado di commutare molto rapidamente. È quindi fondamentale non tanto la potenza dei gradienti, quanto la rapidità del loro fronte di salita.

HASTE: Sono particolari sequenze TSE single-shot, Si tratta di una TSE estremamente veloce che utilizza gradienti molto rapidi e potenti e tecniche di ricostruzione half-Fourier (acquisizione parziale dello spazio K, che viene poi completato basandosi sulla sua simmetria rispetto all'asse passante per l'origine). Dopo un singolo impulso di eccitazione, ogni eco è determinato da un impulso a 180° , tanti quanti ne servono a riempire tutto lo spazio K. Una variante diffusa è la multi-shot nella quale gli impulsi di eccitazione sono più di uno, ma l'acquisizione è sempre molto rapida.

2. Perfusion weighted imaging.

Perfusion weighted imaging è un termine utilizzato per indicare una tecnica di imaging biomedico che utilizza particolari sequenze di risonanza magnetica per studiare la perfusione di un organo, più frequentemente l'encefalo, non a livello dei vasi di grosso calibro ma a livello della microcircolazione, ovvero la perfusione del sangue ai tessuti. Le caratteristiche principali dello studio di perfusione sono:

- Predisporre un accesso venoso con ago-cannula di buon calibro, 18-20 Gauge sarà necessario che il bolo sia più veloce possibile.
- Predisporre iniettore automatico per gestire e controllare l'iniezione.
- Utilizzo di mdc ad alta concentrazione affinché si ottimizzi il tempo di transito del volume totale di MDC.
- Inizio della sequenza, 8-10 secondi prima dell'iniezione del bolo di mdc: questi secondi acquisiti a priori servono per permettere una misurazione sicura e stabile dello stato basale del parenchima, sono fondamentali per il successivo calcolo delle curve.
- Bolo MdC 3-6cc/s e 4-6cc/s di fisiologica (20-30cc)

I dati acquisiti tramite imaging a risonanza magnetica vengono poi elaborati per ottenere mappe di perfusione con parametri diversi, come il volume del sangue, il flusso sanguigno, il tempo di transito medio e il tempo al picco. Questo tipo di sequenze trovano indicazione nella valutazione delle condizioni ischemiche, essendo molto veloci, e sono utili nella tipizzazione di neoplasie e nelle malattie neurodegenerative.

Nel caso di infarto cerebrale la zona ischemica presenta una ridotta perfusione, e tramite l'associazione di immagini di perfusione e di diffusione tramite la mappa di ADC, è possibile andare a calcolare la penombra ischemica, ovvero, l'area che nel momento della RM non sta dando ancora segni di restrizione della diffusione, ma è visibile già all'interno delle immagini di perfusione una sofferenza tissutale, e se non si interviene repentinamente si andrà incontro a ictus e quindi a necrosi

Esistono tre tipi di sequenze per ottenere immagini pesate in perfusione:

- Dynamic susceptibility contrast (DSC)
- Dynamic contrast enhanced (DCE)
- Arterial spin labelling (ASL).

Le prime due utilizzano mezzo di contrasto esogeno ovvero il classico gadolinio mentre la terza non prevede il gadolinio ma utilizza il sangue come MDC ovvero il cosiddetto mezzo di contrasto endogeno.

In Emergenza si effettua sempre il protocollo base più queste sequenze avanzate, ovviamente i protocolli base sono ottimizzati al massimo. Si fa sempre il protocollo base

perché queste sequenze non sono morfologiche, pertanto, è importante potere sempre analizzare

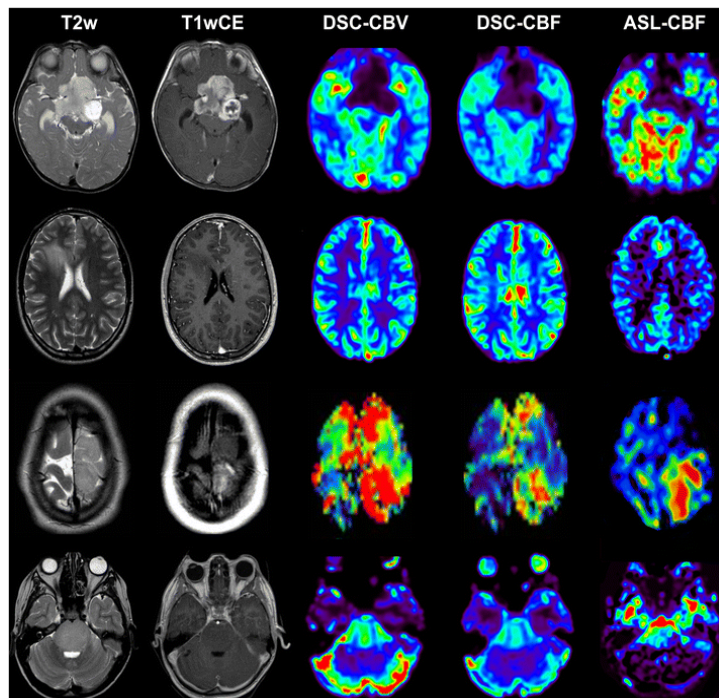


Figura 15 – Differenza tra le varie sequenze di perfusione.

la struttura encefalica in condizione basale e constatare che non ci siano metastasi o altre patologie. I protocolli sono super ottimizzati perché nel caso di ictus ischemico ho una finestra di 6 ore, ovvero la cosiddetta golden hour, oltre il quale il danno diventa irreversibile. Quindi riassumendo una zona cerebrale che è andata incontro a necrosi dovuta a ictus ischemico se non viene ripersa entro le 6 ore si crea un danno irreversibile, è per questo motivo che gli ospedali più avanzati hanno la stroke unit che altro non è che un'unità di pronto intervento nel caso di ictus ischemico per ridurre al minimo i tempi di individuazione e intervento dell'ictus.

2.1. Tecnica DSC.

La prima tecnica è la DSC (DINAMIC SUSCEPTIBILITY CONTRAST) si basa sempre sulla tecnica eco planare dinamica. Il meccanismo di studio si basa sull'effetto del passaggio di mezzo di contrasto a livello del letto capillare: questo passaggio provoca una suscettibilità magnetica dei tessuti attraversati, portando un abbassamento del segnale T2.

Sostanzialmente le sequenze di perfusione sono come le classiche sequenze dinamiche ma usano delle immagini ponderate in T2*: la caratteristica principale di questo tipo di scansione è che deve durare circa 2 minuti (per coprire almeno 2 volte il tempo di circolo) e deve avere una risoluzione temporale elevatissima (circa 2 secondi per scansione). Durante la sequenza vengono acquisite dalle 10 alle 30 immagini del distretto target andando a modulare lo spessore di strato in base alle necessità. Queste acquisizioni sono pesate in T2* e presentano un abbattimento del segnale al passare del mezzo di contrasto. Il passaggio del mezzo di contrasto andrà a creare un campo magnetico all'interno del letto vascolare con intensità decrescente man mano ci si allontana dal letto vascolare. Tutte le zone che vengono perfuse subiscono una perdita del segnale; pertanto, saranno ben visibili nell'immagine tutte le aree ipo-perfuse che invece saranno contraddistinte da un segnale più intenso.

Detto ciò, la curva che descrive l'andamento dell'intensità del segnale nel tempo è caratterizzata da diverse aree:

1. Segnale basale,
2. Punto di arrivo del bolo,
3. Picco della massima concentrazione del bolo,
4. Secondo passaggio del bolo molto diluito,
5. Situazione stabile post-mdc.

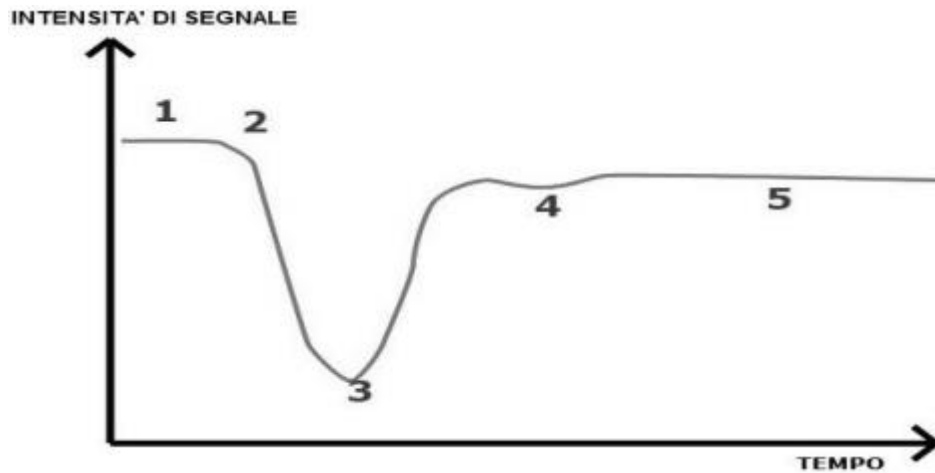


Figura 17 – Mappe associate ai parametri sulla curva.

Durante la rielaborazione il software ricaverà delle mappe a colori che si baseranno sui vari parametri che costituiscono il grafico, indicandone le alterazioni. Le mappe post elaborate sono: CBF, CBV, MTT e TTP; ognuna definisce un diverso parametro di perfusione.

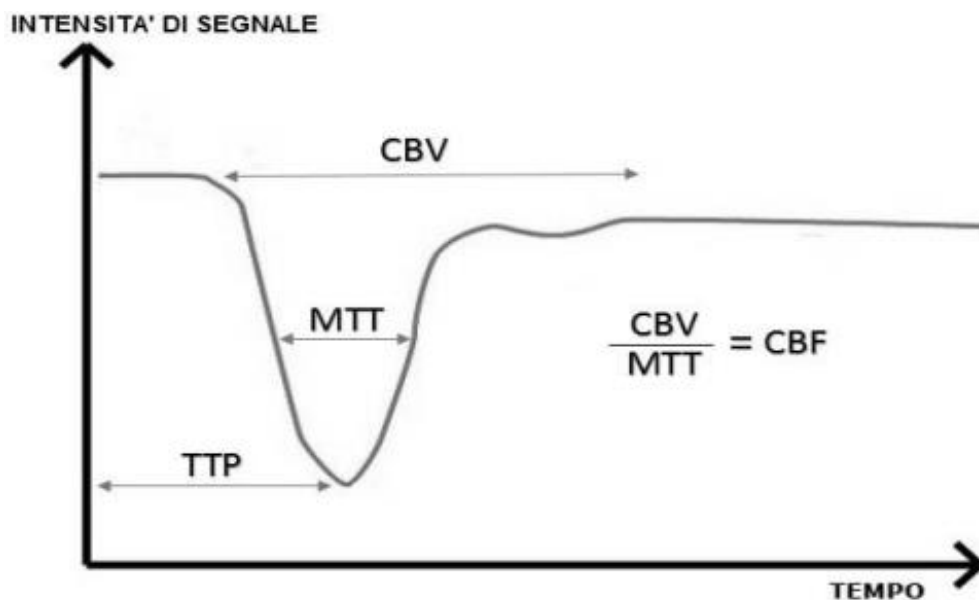


Figura 16 – Curva che descrive l'andamento dell'intensità del segnale nel tempo.

CBF-Flusso ematico Cerebrale. La quantità di sangue che passa attraverso una data regione di tessuto per unità di tempo, misurato in ml/100 g/minuto.

CBV-volume ematico cerebrale. Il volume di sangue che passa attraverso una data regione di tessuto misurato in ml/100 g.

MTT-tempo di transito. Rappresenta il tempo medio di transito nella regione che si sta esaminando. Si calcola come CBV/CBF .

TTP-tempo di picco. Tempo che occorre a raggiungere il picco più alto sulla curva rappresentate la concentrazione nel tempo.

2.2. Tecnica DCE.

Abbiamo un altro modo di fare la perfusione con mdc che è la DCE (DINAMIC CONTRAST ENHANCEMENT) che, diversamente dalla DSC che è basata sul tempo $T2^*$ quindi l'abbassamento del segnale dovuto alla caduta del segnale $T2^*$, si basa su un segnale $T1$. Valutiamo l'abbassamento del $T1$ indotto nei tessuti al primo passaggio del mezzo di contrasto che ha la capacità di accorciare il $T1$ più di abbassarlo; quindi, non parliamo proprio di una vera caduta di segnale ma di un accorciamento del tempo di $T1$. Per esempio, il $T1$ del grasso del paziente è di 1500 ms, quando immetto mdc sarà di 800. Tecnicamente vengono acquisite immagini rapide e ripetute $T1$ -pesate prima, durante e per alcuni minuti dopo l'iniezione di mdc. È importante acquisire un'immagine basale $T1$ pesata come immagine morfologica di riferimento. Nell'immagine riscontriamo un'iperintensità dovuta all'accorciamento del $T1$ in base alla concentrazione di mezzo di contrasto che varia in base alla perfusione vascolare e alla permeabilità dei tessuti. La sostanziale differenza tra DSC e DCE è che quest'ultima si basa su modelli farmacocinetici: il k -trans, il V_e e il kep . Questi sono modelli matematici che ci permettono di calcolare il passaggio dal tessuto extracellulare ad intracellulare del mezzo di contrasto.

Il K -trans indica il grado di permeabilità vascolare, ovvero in quanto tempo il sangue ricco di gadolinio passa dallo spazio intravasale allo spazio extracellulare.

Il V_e è il volume di mezzo di contrasto passato dal compartimento intravasale a quello extracellulare.

Il K_{ep} è la costante di transito dallo spazio extracellulare allo spazio intravascolare.

Con questi modelli farmaco cinetici si studia come il mezzo di contrasto entra nella cellula, e non lo scambio tra le singole cellule. In base all'accorciamento T1 è possibile calcolare le curve di perfusione dalla mappa di DCE, che in base all'enhancement fisiologico, precoce, tardivo, possono andare a individuare la tipologia e il grado di patologia. Normalmente la DCE non si preferisce come tecnica di contrasto per tessuto neurologico, ma la DSC perché ci dà mappe quantitative ed è più breve non sfruttando il tempo di rilassamento T1.

3. L'Arterial Spin Labeling

L'ASL utilizza la componente di acqua del sangue arterioso come tracciante endogeno che si diffonde all'interno del corpo, invertendo la magnetizzazione del sangue mediante impulsi a radiofrequenza (RF). Dopo un ritardo che consente al sangue etichettato di confluire nel tessuto encefalico, vengono acquisite immagini "etichettate" che contengono segnale sia dall'acqua etichettata che dall'acqua statica presente nei tessuti. Separatamente vengono acquisite delle immagini definite di "controllo" senza una previa etichettatura degli spin arteriosi, e la differenza delle immagini di controllo e le immagini etichettate permette di quantificare il sangue etichettato che passa dalle arterie al tessuto da irrorare. La durata di vita di un tracciante è governata dal tempo di rilassamento longitudinale del sangue, che è in un range di 1300–1750 ms. Questa durata è molto simile al valore dell'ATT, ossia, il tempo di transito arterioso, e ciò permette di utilizzare l'ASL per valutare l'intera perfusione dell'encefalo. La problematica fondamentale è che un breve ritardo non consente il passaggio completo dell'acqua ematica marcata al tessuto, mentre un lungo ritardo si traduce in un forte decadimento di T1 e quindi in un ridotto rapporto segnale/rumore.

3.1. Considerazioni sull'hardware.

Per effettuare al meglio un'immagine di perfusione con metodica ASL c'è bisogno di un'intensità di campo magnetico di almeno 1,5T, ma con campi magnetici maggiore intensità si ottengono immagini ASL più performanti siccome riusciamo ad ottenere un SNR maggiore dovuto oltre che all'intrinseco aumento dovuto al passaggio ad un'apparecchiatura più performante, anche ad un tempo di rilassamento T1 più elevato. Il SNR inferiore con un campo magnetico di potenza pari ad 1,5 T può essere mitigato da una combinazione di risoluzione spaziale ridotta e/o tempo di scansione aumentato.

Per ASL è necessario l'uso della bobina di ricezione multicanale con otto o più canali, queste bobine non solo aumentano l'SNR delle immagini MRI, ma consentono anche l'uso dell'accelerazione dell'imaging parallelo, che può essere sfruttato per ridurre il tempo d'eco e la durata totale dell'acquisizione. Poiché l'ASL

è una tecnica sottrattiva, è sensibile al movimento. Pertanto, il movimento del paziente deve essere ridotto il più possibile. La sensibilità al movimento può anche essere parzialmente mitigata dall'uso della soppressione del sottofondo (Background Suppression).

3.2. Approcci di etichettatura ASL.

Gli approcci di etichettatura ASL possono essere raggruppati in due tipi: etichettatura continua, etichettatura pulsata. I metodi di etichettatura ASL pulsata e continua differiscono fundamentalmente sia nell'estensione spaziale che nella durata dell'etichettatura, e queste differenze danno origine ai punti di forza e di debolezza di ciascun approccio.

Esistono due forme distinte di ASL continua, la prima, dove viene applicata un'unica etichetta ASL lunga e continua, chiamata ASL continua o CASL, la seconda in cui vengono applicati in rapida successione fino a mille o più impulsi RF ogni millisecondo per ottenere un'etichettatura pseudo-continua, chiamata anche PCASL. Entrambi costituiscono gli scenari dall'etichetta lunga, ma PCASL fornisce l'efficienza superiore dell'etichettatura ed è compatibile con la impulsi di RF della bobina ormai onnipresente sugli scanner per la risonanza magnetica clinica; pertanto, ormai la metodica PCASL è il metodo di etichettatura continua più utilizzata. Al contrario, ASL pulsato (PASL) usa un singolo impulso corto o un numero limitato di impulsi, con una durata totale tipicamente di 10-20ms, per invertire una spessa slab di spin del sangue arterioso.

L'SNR dell'approccio PCASL è superiore a quello del PASL per due motivi: Innanzitutto, la durata temporale del bolo etichettato è più a lungo in PCASL e questo è proporzionale al volume di sangue marcato che irrori il tessuto, traducendosi in un aumento del SNR. In secondo luogo, la magnetizzazione etichettata fornita utilizzando PCASL è superiore a quella di PASL.

I due metodi presentano un differente approccio per quanto riguarda le regioni di etichettatura e di imaging.

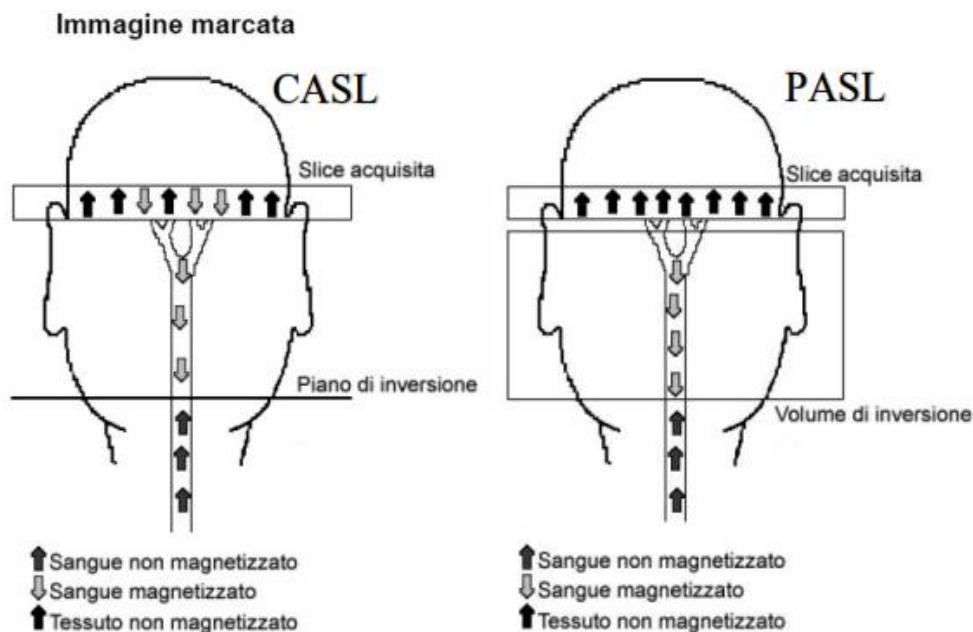


Figura 18 – Rappresentazione tecnica di marcatura CASL.

Figura 19 - Rappresentazione tecnica di marcatura PASL.

3.2.1. Approccio CASL/PCASL.

In CASL, viene applicato un gradiente costante durante il periodo di etichettatura e un impulso RF costante il quale produce l'inversione guidata dal flusso. Attualmente si predilige un approccio pseudo-continuo chiamato PCASL, dove, la RF continua è sostituita da un lungo treno di impulsi RF selettivi per fetta applicati al piano di etichettatura, insieme a un treno di impulsi gradiente che hanno un valore medio piccolo tendente allo zero. Il valore medio degli impulsi RF e del gradiente nel tempo è simile a quelli utilizzati in CASL e il meccanismo di inversione è lo stesso. L'approccio PCASL viene preferito rispetto a CASL per due motivi:

1) CASL produce una significativa saturazione del tessuto cerebrale attraverso effetti di trasferimento di magnetizzazione (MT), comportando errori di sottrazione tra le immagini di etichetta e di controllo. Inoltre, le modifiche alla sequenza degli impulsi che sono state introdotte per ridurre questi errori portano a una minore efficienza di etichettatura. In PCASL, sono presenti gradienti maggiori durante gli impulsi RF, aumentando l'offset risonante degli impulsi

rispetto al tessuto cerebrale, diminuendo così gli effetti di magnetizzazione e aumentando l'efficienza di etichettatura.

2) CASL richiede l'applicazione continua di potenza RF, che la maggior parte degli attuali amplificatori RF non può fornire senza modifiche, mentre PCASL è compatibile con gli amplificatori RF esistenti.

Sono state sviluppate diverse varianti di PCASL, alcune delle quali possono correggere potenziali artefatti, mentre altre forniscono maggiori informazioni. La variante più robusta e semplice, ovvero quella su cui c'è più esperienza nella pratica clinica presenta una distanza tra gli impulsi di RF più breve possibile, questo perché la distanza tra gli impulsi di RF influisce direttamente sulla sensibilità del processo di etichettatura, nonché sull'efficienza dell'etichettatura. Una distanza di 1 ms dal centro di un impulso al centro del successivo è un buon obiettivo, ma diminuendo questa distanza si ottiene una maggiore insensibilità agli offset di frequenza. Per l'impulso di etichettatura, i gradienti selettivi delle sezioni dovrebbero essere di circa 10 mT/m con un gradiente medio di circa 1 mT/m e gli impulsi RF dovrebbero avere un B_1 medio di circa 1,5 μ T. Affinché gli impulsi rimangano in fase con gli spin, la fase ϕ dell'ennesimo impulso RF dovrebbe essere $\phi = \gamma \bar{G}TZ$, dove γ è il rapporto giromagnetico, \bar{G} è il gradiente medio, T è la spaziatura dell'impulso di RF, e Z è la distanza dall'isocentro dei gradienti al piano di etichettatura. Per la condizione di controllo, la fase di ogni altro impulso RF dovrebbe essere spostata di π rispetto alla condizione dell'etichetta e i lobi del gradiente di rifocalizzazione aumentati in ampiezza in modo tale che il gradiente medio sia zero. In letteratura, questa condizione di gradiente è indicata come controllo "sbilanciato" perché i gradienti nell'etichetta e nelle condizioni di controllo sono diversi ("sbilanciati"). Un controllo "bilanciato" viene utilizzato in alcune implementazioni per facilitare l'imaging del territorio vascolare, ma ha una maggiore sensibilità agli effetti di fuori risonanza e non è preferito per il metodo PCASL di base.

Il segnale ASL aumenta con la durata del tempo di etichettatura, ma con rendimenti decrescenti per durate molto superiori al tempo di rilassamento del T_1 del sangue. Durate fino a quattro secondi possono aumentare l'SNR e aiutare a preservare il segnale quando l'ATT è inaspettatamente lungo. Il tempo di etichettatura consigliata

è di 1800 ms come compromesso tra l'aumento del SNR e gli svantaggi di una maggiore deposizione di potenza e sensibilità T1.

Il piano di etichettatura deve essere posizionato in una regione in cui le arterie principali sono relativamente perpendicolari al piano di etichettatura. Ciò può essere ottenuto utilizzando un angiogramma, se disponibile, o utilizzare i punti di riferimento anatomici, come utilizzare un piano parallelo alla linea AC-PC ma 85mm traslato caudalmente, oppure posizionare il piano appena sotto il cervelletto per garantire l'etichettatura del circolo cerebrale posteriore.

Quando gli impulsi RF non sono in risonanza sul piano di etichettatura, può verificarsi un'etichettatura inefficiente. È quindi utile evitare l'etichettatura in regioni ad alta suscettibilità di artefatti, come le interfacce aria-osso. Tuttavia, tali artefatti sono rari e sono considerati relativamente facili da riconoscere con una certa esperienza, in quanto interessano tipicamente un singolo territorio vascolare e si traducono in un segnale uniformemente basso in tutto il territorio, senza un'apparente redistribuzione compensativa del flusso. Riduzioni più sottili nell'efficienza dell'etichettatura possono verificarsi anche a causa di alterazioni di B0 o B1. Esistono diversi metodi per caratterizzare, prevenire o correggere questo artefatto; tuttavia, tali metodi aumentano la complessità del processo di scansione., questi metodi aggiungono complessità al processo di scansione. Poiché gli artefatti di etichettatura grossolani sono relativamente rari e possono essere riconosciuti con l'esperienza, questo potenziale problema è controbilanciato dai vantaggi del PCASL.

3.2.2. Approccio ASL Pulsato.

In PASL, un impulso RF inverte una slab di tessuto, comprese le arterie prossimali all'area di interesse. Questa tipologia di approccio presenta molteplici varianti con il relativo acronimo, le quali, nel complesso sono più simili che diverse.

È buona norma identificare prima il metodo ASL e secondariamente il nome della variante, per ridurre al minimo la confusione sull'apparente varietà di metodi. Una differenza che può essere osservata tra i metodi PASL è nell'etichettatura degli spin che scorrono ai lati della regione di interesse. Quando il FOV è l'intero encefalo, la parte distale della regione di imaging è al di fuori della testa e in questo caso non c'è distinzione tra le varianti di PASL, mentre per slab di imaging più piccole, i vasi che entrano da sopra lo slab (principalmente vene) possono produrre segnali ASL diversi. Per FAIR e varianti, l'afflusso dall'alto produrrà un segnale ASL positivo. Per EPISTAR, l'afflusso dall'alto produrrà un segnale negativo, e per PICORE, PULSAR e DIPLOMA, l'afflusso dall'alto non produrrà alcun segnale ASL. Questi metodi di etichettatura sono tutti accettabili, ma l'utente deve essere consapevole delle potenziali differenze nel segnale dagli spin distali in entrata. Per un'inversione efficiente, gli impulsi RF dovrebbero essere insensibili alle disomogeneità B1 e pertanto si raccomanda l'uso di impulsi di inversione adiabatica. La potenza RF totale durante l'etichettatura e le immagini di controllo dovrebbe essere uguale per minimizzare gli effetti MT, una condizione che è soddisfatta dalla maggior parte delle implementazioni di PASL, incluse quelle citate sopra.

Inoltre, il profilo della sezione dell'impulso di inversione selettiva dello slab dovrebbe essere ottimizzato per evitare sovrapposizioni con il volume di imaging. L'impulso di inversione di etichettatura viene testato su un fantoccio nel quale deve essere mostrata un'efficienza di inversione superiore al 95%. Uno svantaggio di PASL è che crea un bolo di giri etichettati con un'ampiezza temporale sconosciuta e relativamente breve, ma è possibile controllare l'ampiezza del bolo di etichettatura mediante la modifica QUIPSS-II, in cui un impulso di saturazione selettiva della lastra che corrisponde alla lastra di etichettatura viene utilizzato per rimuovere l'estremità della coda del bolo etichettato.

Questo adattamento è necessario per la quantificazione del CBF utilizzando PASL con un singolo PLD. Al fine di generare un bolo di marcatura, quindi un segnale ASL di dimensioni elevate, lo spessore della lastra di marcatura deve essere il più ampio possibile, con una distanza dal volume di imaging ridotta al minimo. Tuttavia, tre fattori limitano la dimensione della lastra di etichettatura:

In prima istanza, per tutti i metodi di etichettatura PASL diversi da FAIR, l'ampiezza della zona di transizione tra sangue invertito e non invertito sul bordo del bolo etichettato è proporzionale allo spessore della lastra di etichettatura, mentre per FAIR è proporzionale allo spessore della lastra di imaging. Per lastre di grande spessore, la zona di transizione diventa più ampia, richiedendo uno spazio maggiore tra l'etichettatura e le lastre di imaging, che a sua volta aumenta i tempi di transito arterioso.

In secondo luogo, la bobina di trasmissione RF ha dimensioni limitate e la trasmissione B1 diminuisce con la distanza dall'isocentro. Per una quantificazione ottimale del CBF, il bolo etichettato dovrebbe consistere di sangue completamente invertito, e quindi la lastra di etichettatura dovrebbe essere limitata alla regione di relativa omogeneità dei campi RF di trasmissione.

Infine, se il bolo di etichettatura si trova oltre la regione omogenea della bobina RF di trasmissione, non solo l'estremità della coda del bolo etichettato sarà invertita in modo incompleto, ma questo sangue parzialmente invertito impiegherà molto tempo per essere eliminato dalla lastra di etichettatura, richiedendo un TR più lungo prima del successivo impulso di etichettatura e riducendo così l'efficienza temporale. Empiricamente, 15-20 cm sono un buon connubio tra questi fattori. Un potenziale vantaggio di PASL rispetto a PCASL è la minore deposizione di potenza RF, e questo dovrebbe essere considerato quando il tasso di assorbimento specifico (SAR) è limitante. Fino a 3T, il SAR nella PCASL non è risultato essere un fattore limitante in tutta la gamma di dimensioni dei pazienti, dai neonati agli adulti.

3.3. Post Labeling Delay.

Come osservato nell'introduzione, i metodi ASL impiegano un ritardo tra l'applicazione dell'impulso di etichettatura e l'acquisizione di immagini per consentire al bolo etichettato di fluire nel tessuto bersaglio nella regione di imaging. Questo ritardo viene utilizzato per consentire all'acqua etichettata presente all'interno delle arterie di

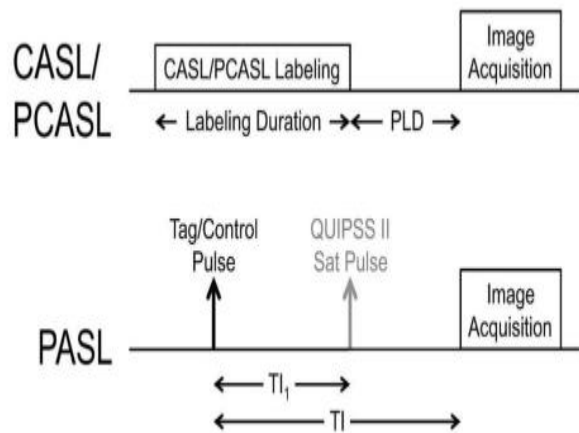


Figura 20 – Schema diagramma tempo CASL/PCASL e PASL.

raggiungere il microcircolo, e ridurre il segnale delle arterie all'interno dell'immagine di perfusione siccome quest'ultime apparirebbero come macchie di apparente iperperfusione. Il ritardo riduce anche la sensibilità di quantificazione della perfusione a variazioni del tempo di transito. La terminologia che si è sviluppata per descrivere questo ritardo è diversa per PCASL e PASL, e ciò può essere fonte di confusione. Per PCASL, due punti temporali definiscono i tempi del treno di impulsi di etichettatura, l'inizio e la fine, che sono separati dalla durata di etichettatura di 1500-2000ms. Il tempo tra la fine di questo treno di impulsi e l'acquisizione di immagini è indicato come il post labeling delay (PLD). Per PASL, il tempo dell'impulso di etichettatura è caratterizzato da un singolo momento temporale, poiché l'impulso di etichettatura è quasi istantaneo nell'ordine dei millisecondi. Il tempo dall'applicazione di questo impulso all'acquisizione di immagini è indicato come il tempo di inversione (TI). Poiché PLD si riferisce al momento in cui la fine del bolo etichettato lascia il piano di etichettatura in PCASL, il tempo analogo in PASL è il momento in cui la fine del bolo etichettato passa attraverso l'estremità distale della lastra di etichettatura, che è generalmente sconosciuto. Con il QUIPSS II la modifica prima citata, la larghezza del bolo è controllabile, ed è indicato nel tempo di saturazione QUIPSS II (TI1). Il PLD in PCASL è analogo alla quantità $TI - TI1$.

3.3.1. Metodo a singolo PLD/TI

Per la quantificazione di CBF facendo uso di PCASL, il caso ideale è che il PLD è regolato appena più lungo del valore più alto di ATT presenti nel soggetto. In queste condizioni, l'intero bolo etichettato viene consegnato al tessuto prima dell'acquisizione dell'immagine, e la misurazione del CBF sarà imparziale dalla consegna incompleta. Tuttavia, visto che il segnale ASL decade con il passare del tempo in T1 dopo l'etichettatura, però questa scelta è troppo dispendiosa in termini di SNR per essere utilizzata sempre nella scelta del PLD.

Nella materia grigia sana, ATT può variare tra 500-1500ms a seconda della posizione dell'etichettatura e la posizione del tessuto nel cervello, ma nelle malattie cerebrovascolari e in materia bianca profonda, ATT può essere 2000ms o più. La

scelta di PLD è quindi un compromesso, in modo tale che SNR sia accettabile, e che nella grande maggioranza dei casi il segnale ASL rifletta accuratamente il CBF.

Tuttavia, aree di basso segnale ASL possono riflettere sia una combinazione di

basso CBF e insolitamente lungo ATT, e sia combinazioni che non presentano un basso CBF. In molti casi un lungo ATT può essere identificato dalla presenza di segnale intraluminale a causa di spin etichettati rimanenti nelle arterie.

L'intervallo di ATT atteso dipende dall'età e il PLD dovrebbe essere regolato di conseguenza. Il valore raccomandato di PLD è di 2000ms per la popolazione clinica adulta, indipendentemente dall'età, dato il potenziale di una grande varietà

Parameter	Value
PCASL Labeling Duration	1800ms
PCASL PLD - Neonates	2000 ms
PCASL PLD - Children	1500 ms
PCASL PLD - Healthy subjects < 70 yrs	1800 ms
PCASL PLD - Healthy subjects > 70 yrs	2000 ms
PCASL PLD - Adult clinical patients	2000 ms
PCASL - Average Labeling Gradient	1mT/m
PCASL - Slice Selective Labeling Gradient	10mT/m
PCASL - Average B ₁	1.5μT
PASL T ₁	800ms
PASL TI	Use PCASL PLD (from above)
PASL Labeling Slab Thickness	15–20cm

Figura 21 – parametri standard di marcatura.

di patologie, che spesso non sono noti prima della fase di imaging. Utilizzando PCASL con un unico valore di PLD, come descritto sopra, otteniamo un semplice e robusto metodo per ottenere immagini con valori di CBF affidabili, ed è quindi raccomandato come protocollo clinico standard. PASL con la modifica QUIPSS II è analogo a PCASL in quanto ha una durata ben definita del bolo marcato e consente la quantificazione di CBF utilizzando un unico valore di TI. Tuttavia, questo approccio è raccomandato soltanto quando PCASL non è disponibile, poiché il SNR di PASL è significativamente inferiore. Per PASL con QUIPSS II, TII dovrebbe essere impostato a 800ms, e il set di TI come mostrato nell'immagine 21. Si noti che i valori raccomandati del PLD per il PCASL sono gli stessi del TI per il PASL. Ciò si traduce efficacemente in un PLD per PASL che è 800ms più corto rispetto a PCASL. Ciò non è ideale, in quanto aumenta la probabilità di consegna incompleta di sangue etichettato per la regione di imaging in PASL. Approcci alternativi al recupero di SNR, come la diminuzione della risoluzione spaziale, sono anche potenzialmente efficaci, ma non sono stati accuratamente testati nella pratica clinica.

3.3.2. Metodo a multiplo PLD/TI.

I metodi descritti sopra per la singola rappresentazione di PLD/TI ASL forniscono rapide e robuste misure di CBF che sono relativamente insensibili a ATT. Tuttavia, non forniscono misure di ATT, né forniscono prove dirette che un ATT anormalmente lungo può introdurre errori nella misurazione del CBF. Tali effetti potrebbero essere particolarmente importanti in pazienti con malattie Steno-occlusive. Questi effetti sono stati a lungo studiati utilizzando PASL con valori multipli di TI, ma questi due valori possono essere egregiamente calcolati con metodiche CASL o PCASL variando il PLD e la durata dell'etichettatura o con più complesse ma efficienti strategie di codifica del tempo Hadamard.

Mentre questi metodi multi-TI/PLD forniscono informazioni aggiuntive, sono più complessi, richiedono più misure ed elaborazione, e quindi non sono raccomandati come metodo ASL predefinito al momento. Tuttavia, per coloro che sono interessati alla stima di ATT o la quantificazione più precisa del CBF si consiglia l'utilizzo di metodi multi-TI/PLD.

I valori estremamente accurati di ATT utilizzando questo approccio potranno essere di utilità diagnostica, e la raccolta di dati ATT sulle popolazioni cliniche consentirà un'ottimizzazione più affidabile di PLD per la single PLD imaging in futuro, o può indicare le popolazioni in cui la multi TI/PLD imaging è particolarmente utile.

3.4. Background Suppression.

Nella materia grigia, la perfusione sostituisce circa l'1% dell'acqua all'interno dell'encefalo con l'acqua presente nel sangue che affluisce ogni secondo. Pertanto, un bolo di 2s di sangue marcato in una misurazione ASL può perturbare solo circa il 2% della magnetizzazione in un voxel tipico del cervello. Considerando il PLD e il rilassamento T1, la differenza tra l'etichetta e le immagini di controllo è in genere inferiore all'uno per cento del segnale cerebrale rilassato. Sfortunatamente, il movimento del soggetto, che è tipicamente la fonte di rumore dominante in ASL, produce fluttuazioni del segnale (rumore e/o artefatti) che sono proporzionali all'intensità del segnale nelle immagini non sottratte. Pertanto, se è possibile diminuire l'intensità del segnale delle immagini non sottratte senza una diminuzione proporzionale del segnale di sottrazione ASL, il SNR complessivo della misurazione ASL può essere migliorato notevolmente. Tale diminuzione dell'intensità del segnale non modulata mediante l'etichettatura può essere realizzata utilizzando una combinazione di impulsi spazialmente selettivi di saturazione e inversione.

Questa tecnica è di solito indicata come Background suppression (BS). Le scansioni ASL che incorporano la Background suppression hanno notevolmente migliorato il segnale-rumore, che è di particolare valore nella ASL clinica dove i tempi di scansione devono essere il più brevi possibili e la diagnosi viene effettuata sui dati di perfusione da una singola scansione. La Background suppression consiste in un impulso di saturazione iniziale selettivo per la regione di imaging, seguito da impulsi di inversione accuratamente cronometrati, e ciò si traduce nella magnetizzazione longitudinale del tessuto statico passando vicino o attraverso lo zero al momento dell'acquisizione dell'immagine. Il sangue che deve essere etichettato dagli impulsi di etichettatura non sperimenta la saturazione iniziale, ma utilizza gli impulsi di inversione. Per impulsi di inversione perfetti, ogni inversione

cambia il segno della differenza di magnetizzazione dell'etichetta/controllo ASL, ma nominalmente non influenza l'entità di questa differenza. Così, il segnale ASL è conservato, mentre il segnale del tessuto statico è quasi eliminato.

Due caratteristiche importanti della BS dovrebbero essere accentuate. In primo luogo, c'è un compromesso nel numero di impulsi di inversione utilizzati per BS, maggiore è il numero di impulsi di inversione, più accuratamente può essere soppresso il tessuto statico su una vasta gamma di valori del tessuto T1. Il compromesso è che ogni impulso di inversione riduce il segnale di differenza etichetta/controllo ASL. L'efficienza degli impulsi di inversione è alta ma non perfetta, ed è in genere circa il 95%, così ogni impulso di inversione riduce il segnale ASL di circa il 5%. In ogni implementazione, questo compromesso dovrebbe essere valutato, e l'efficienza dell'impulso di inversione misurata in vivo o fantocci appropriati, in modo che questa fonte di perdita di segnale può essere contabilizzata nel calcolo di CBF. Generalmente, due impulsi possono essere considerati un buon compromesso. Non raccomandiamo, tuttavia, la misurazione dell'efficienza su ogni sostanza, in quanto il tempo aggiuntivo richiesto non sembra giustificato da osservazioni di grandi differenze tra le materie.

Una seconda caratteristica chiave è che il BS annulla solo la magnetizzazione del tessuto statico in un punto nel tempo, dopo di che la magnetizzazione del tessuto statico continua a crescere verso lo stato di equilibrio dal rilassamento. Per i metodi di rappresentazione che impiegano una singola eccitazione per TR, quali gli approcci 3D segmentati, le BS possono essere altamente efficaci, poiché il punto nullo della magnetizzazione può essere cronometrato per coincidere con l'impulso di eccitazione. Per i metodi che richiedono le eccitazioni multiple per TR, come i metodi 2D a colpo singolo, BS può essere ottimale per una fetta, ma è progressivamente meno efficiente per altre fette. Questa differenza nell'efficienza delle BS può interagire fortemente con la scelta dei metodi di rappresentazione per ASL.

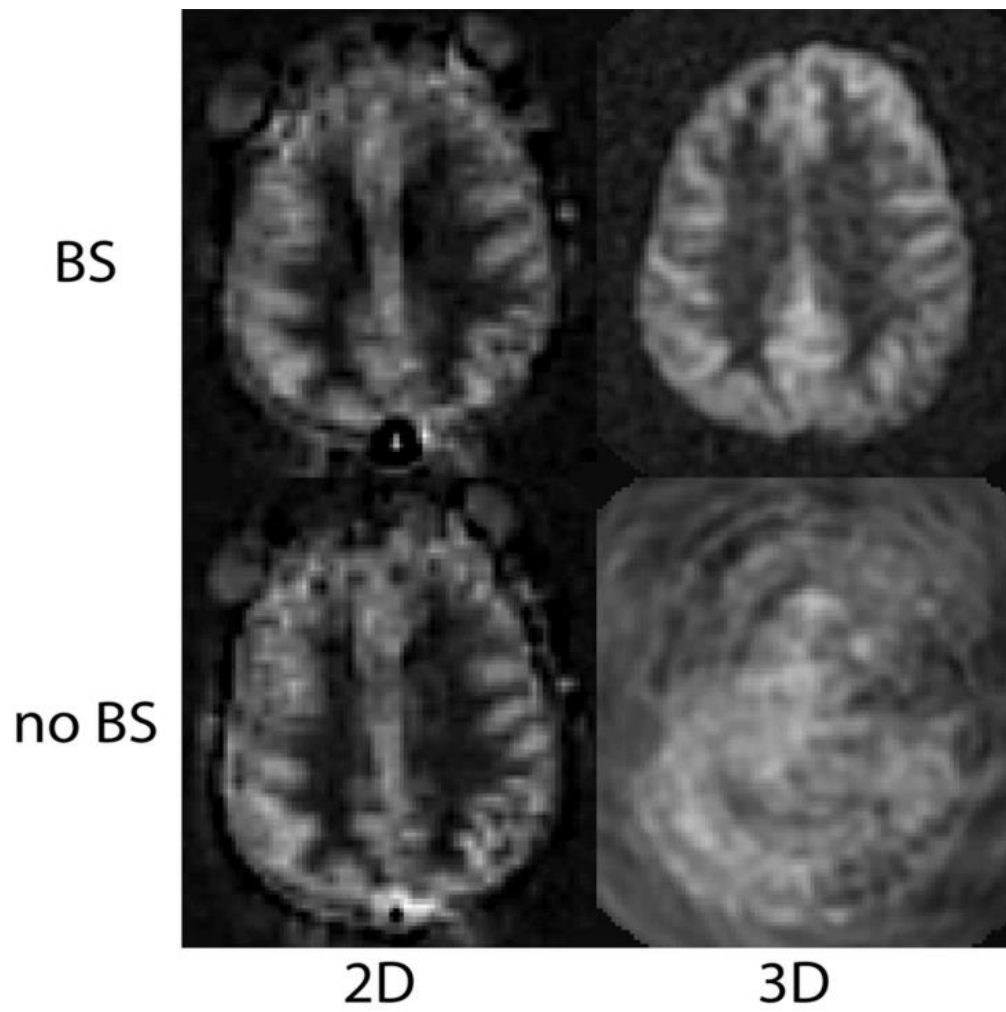


Figura 22 – Differenza tra immagini ASL 2D/3D con e senza BS.

3.5. Approcci di lettura.

Per il modulo di lettura di ASL, le sequenze single shot 3D segmentate sono la metodologia preferita perché usano una singola eccitazione per TR, che è ottimale per la BS e perché possono essere resi efficienti in termini di SNR e relativamente insensibili agli artefatti di off-risonanza, ovvero artefatti derivanti da un segnale che ha una frequenza diversa da quella prevista per il sistema. Si prevede che la lettura del single-shot 3D potrebbe essere l'opzione preferita in futuro, ma questi metodi non sono ancora sufficientemente ben testati per raccomandarne l'uso generale in questo momento. Multi-slice single shot 2D eco-planar imaging (EPI) o la lettura a spirale dovrebbero essere considerati una valida alternativa alle sequenze 3D segmentate, perché sono disponibili su tutti i sistemi e sono insensibili agli artefatti dell'immagine dal movimento. Tuttavia, le immagini 2D hanno una bassa BS per la maggior parte delle fette e tempi di scansione più lunghi.

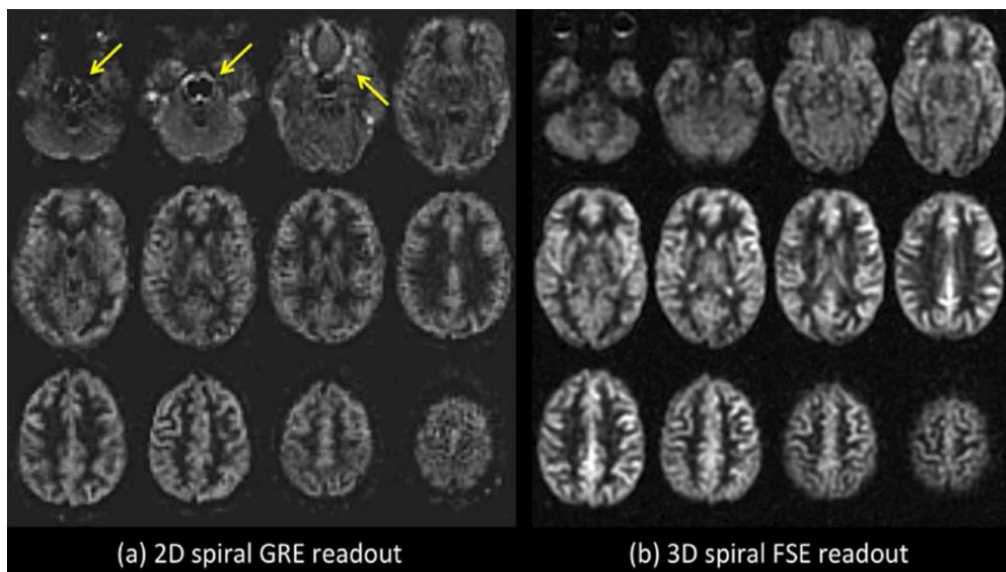


Figura 23 - (a) 2D contro (b) ricostruzione 3D immagini di un soggetto normale.

3.5.1. Lettura 3D segmentata.

Come metodi di lettura predefinita, sono raccomandati i metodi segmentati 3D, come 3D multi-echo (RARE) stack-of-spirals o 3D GRASE. Questi metodi forniscono un rapporto segnale-rumore quasi ottimale per la misurazione della magnetizzazione degli impulsi di etichettatura ASL, e sono relativamente insensibili alla disomogeneità del campo. Essi creano un equilibrio tra l'insensibilità $T2^*$ dei metodi RARE puri e l'efficienza temporale delle acquisizioni EPI pure o a spirale, godendo della maggior parte dei vantaggi di entrambi. Rispetto alle letture 2D multi-slice, questi metodi consentono una BS significativamente migliore, questo perché BS è ottimale soltanto in un determinato istante, e ciò combacia perfettamente con i metodi di lettura 3D segmentati che utilizzano un'unica eccitazione per TR, quest'ultima può essere cronometrata per fornire un maggior grado di BS. I parametri della BS dovrebbero essere ottimizzati per il minimo segnale statico del tessuto, così da evidenziare maggiormente i dettagli all'interno delle immagini sottratte, poiché una differenza fra le immagini ricostruite a grandezze vicino allo zero genererà le ambiguità del segno. Si noti che l'uso di BS per le acquisizioni 3D segmentate è fondamentale per AS, siccome senza BS, gli artefatti da movimento generalmente domineranno il segnale ASL.

Per le letture 3D, il tempo all'interno di ogni TR assegnato all'acquisizione dell'immagine è generalmente più breve di quella di 2D multi-slice, consentendo un uso più efficiente del tempo ovvero più breve TR, o più tempo di etichettatura per TR. L'acquisizione stack-of-spiral fornisce il naturale over-sampling al centro dello spazio k, che può migliorare l'insensibilità al movimento, ma ha anche il potenziale per la sfocatura in-plane a causa degli offset di risonanza. Al contrario, GRASE in genere non supera lo spazio k e gli offset di risonanza in 3D GRASE provocano una distorsione in-plane piuttosto che una sfocatura. Per questa acquisizione multi-shot, l'etichetta e le condizioni di controllo per un dato shot dovrebbero essere acquisite in sequenza nel tempo per ottenere le immagini di sottrazione più accurate. L'utente dovrebbe anche essere consapevole del fatto che la modulazione del segnale $T2$ correlata attraverso gli echi può causare sfocatura attraverso il piano. Se il software di ricostruzione dell'immagine è fornito dal fornitore, si consiglia di

informarsi sui metodi utilizzati per correggere la sfocatura e/o la distorsione dell'immagine, in modo che le immagini possano essere interpretate di conseguenza.

3.5.2. Lettura 2D a single shot.

Come seconda scelta, i metodi di rappresentazione 2D single shot possono efficacemente essere usati per ASL. EPI e metodi a spirale sono stati ampiamente utilizzati, mentre RARE single shot e SSFP bilanciato, sono anche praticabili, ma sono meno comuni e molto meno accuratamente testati per ASL. EPI e spirale hanno prestazioni simili tra loro per ASL, ancora con piccole differenze.

Le spirali consentono di ridurre la TE per ridurre la pesatura $T2/T2^*$, ma soffrono di offuscamento correlato alla risonanza. L'EPI ha un TE minimo più lungo, ma dimostra la distorsione piuttosto che la sfocatura in presenza di offset di risonanza. Per quanto riguarda l'imaging 3D, si consiglia di scegliere quello che è meglio ottimizzato su un particolare sistema. Generalmente, un ordine ascendente della fetta è raccomandato per le letture delle 2D single shot. Un vantaggio dei metodi della single shot imaging è l'immunità agli artefatti di movimento tra le eccitazioni che possono influenzare i metodi multi-shot. Tuttavia, questa sensibilità nella rappresentazione segmentata 3D è minimizzata tramite l'uso delle BS efficienti. Per la rappresentazione 2D, le BS saranno ottimali soltanto per una o alcune fette. Mentre questo è generalmente uno svantaggio, il segnale di tessuto statico residuo può essere utile in due modi. In primo luogo, può essere utilizzata la ricostruzione dell'immagine di magnitudo, la quale può essere più semplice di una complessa ricostruzione e combinazione di bobina, e secondariamente, il segnale residuo può essere utilizzato per la registrazione delle immagini prima dell'immagine di sottrazione etichetta-controllo. Mentre gli effetti del BS nel 2D single shot imaging è molto meno incisivo che in imaging 3D, si osservano diminuzioni significative delle fluttuazioni del segnale, specialmente con movimenti significativi del paziente, pertanto si raccomanda l'uso della BS.

3.5.3. L'accelerazione parallela.

L'accelerazione parallela può essere usata per ridurre il tempo di rappresentazione sotto campionamento del k-spazio ed usando le informazioni spaziali dalle bobine multicanale per ricostruire i dati sotto campionati. Questa accelerazione può compromettere il SNR, pertanto l'accelerazione parallela dovrebbe essere usata con giudizio. Si consiglia l'uso di fattori di accelerazione moderati di 2-3 per i seguenti scopi: ridurre la lunghezza del treno di eco per metodi basati su RARE come stack-of-spirals 3D RARE o GRASE 3D, quando il treno di eco sarebbe altrimenti significativamente più lungo di T2; o per ridurre il tempo di eco per le 2D gradiente eco EPI (questo non è necessario per 2D spirale).

3.5.4. Vascular crushing gradients.

Mediante l'inserimento di gradienti di schiacciamento vascolare direttamente dopo l'impulso di eccitazione o un modulo di preparazione T2 sensibilizzato al movimento, gli artefatti vascolari possono essere ridotti dal segnale di defasamento dall'immagine di etichetta ancora presente nelle arterie più grandi al momento dell'imaging. L'eliminazione di questo segnale si basa sulla velocità dei giri nella direzione dei gradienti (spesso solo la direzione piedi-testa).

A causa dei gradienti aggiuntivi o dell'uso di un modulo di preparazione T2, il tempo di eco effettivo sarà prolungato quando si utilizza la frantumazione vascolare, introducendo così il contrasto T2 (o T2*) nell'immagine ASL e una riduzione di SNR. Ciò dovrebbe essere preso in considerazione nel calcolo del CBF. L'uso di gradienti di schiacciamento vascolare non può essere utilizzato come metodo standard, dato che possono rimuovere importanti informazioni cliniche, come la presenza di flusso ritardato e shunt arterio-venoso. Per la singola rappresentazione di PLD, il PLD è scelto in modo che sia più lungo di ATT per la maggior parte dei casi.

Quando questa circostanza si verifica, il bolo contrassegnato sarà consegnato prima ai tessuti dell'obiettivo della rappresentazione, e una piccola parte del sangue contrassegnato sarà nelle grandi arterie al momento dell'immagine. In questo caso gli effetti dei gradienti di schiacciamento vascolare sull'immagine ASL saranno minimi. Tuttavia, quando le regioni esistono con $ATT > PLD$, i segnali vascolari compariranno luminosi nell'immagine di ASL e questi segnali sarebbero rimossi facendo uso dei gradienti schiacciati vascolari. Per alcune applicazioni, ad esempio nella definizione del flusso collaterale, la presenza di un segnale vascolare luminoso può essere un utile indicatore della presenza di regioni con ATT lungo e che i valori quantitativi CBF distali a queste regioni potrebbero essere errati; questa informazione può di per sé avere valore diagnostico. Nelle malformazioni arterovenose, l'identificazione dei segnali ASL nelle vene può essere clinicamente utile. Per applicazioni come nei tumori, i segnali intravascolari luminosi possono oscurare i segnali di interesse relativi alla perfusione sottostanti più sottili e possono essere utili gradienti di schiacciamento vascolari. Quando il tempo è disponibile, due scansioni ASL con e senza gradienti di schiacciamento vascolare possono fornire le informazioni più utili. Per l'imaging multi-PLD/TI, l'ATT può essere stimato in aggiunta al CBF, come discusso sopra. Senza gradienti di schiacciamento vascolare, l'ATT misurato indicherà il momento in cui il bolo etichettato arriva nel voxel, mentre con gradienti di schiacciamento vascolari le misure ATT rifletteranno l'ora di arrivo nella microvascolarizzazione. Questi diversi ATT possono essere di interesse in diverse applicazioni. Senza gradienti di schiacciamento vascolare, occorre prestare attenzione a includere gli effetti di afflusso nel modello, altrimenti il CBF calcolato potrebbe non essere corretto. Un'ulteriore nota sull'uso di gradienti di schiacciamento vascolare è che quando la perfusione viene eseguita come parte di un'analisi di gruppo, artefatti vascolari possono complicare l'analisi a causa della presenza di macchie iperintense in luoghi irregolari (corrispondenti a grandi arterie) e l'uso di gradienti di schiacciamento vascolari potrebbe essere considerato in questa impostazione.

La i gradienti di schiacciamento vascolare sono caratterizzati dal VENC, o dalla velocità alla quale il flusso induce uno spostamento di fase di 180°. In parole povere, gli spin sono depistati sopra VENC e rimangono visibili sotto VENC. Un VENC molto elevato consente di mantenere un segnale arterioso di grandi dimensioni, mentre un VENC molto basso produce ATT prolungato e SNR basso. Quando usato, si consiglia di applicarlo nella direzione caudo-craniale con un VENC di 4 cm/s.

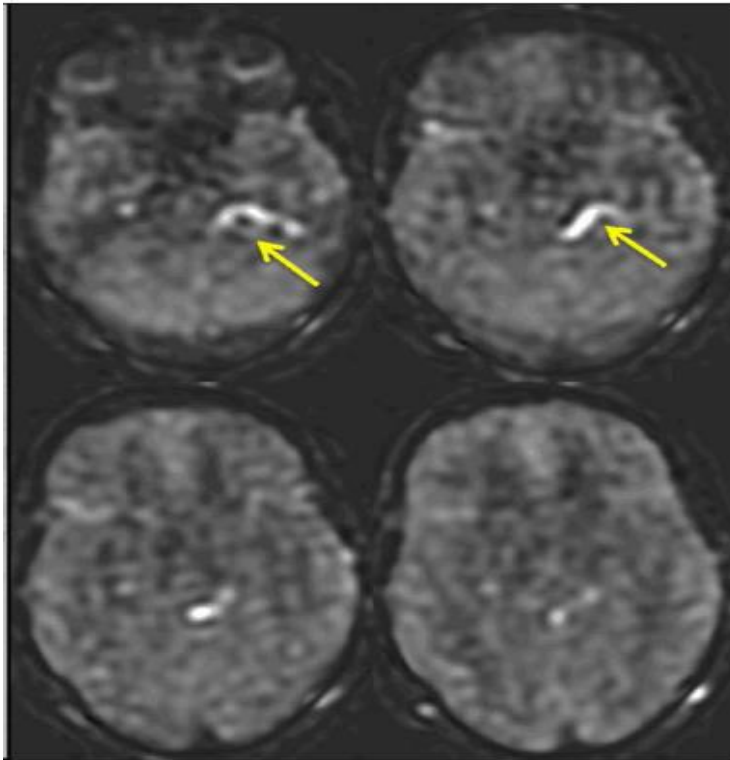


Figura24 – Differenze tra immagini con utilizzo del gradiente di appiattimento vascolare e immagini senza di esso (immagini in alto).

3.6. Metodi di post elaborazione.

Nella pratica clinica di routine, la visualizzazione delle immagini ASL di differenza (etichetta - controllo) è molto utile, poiché la maggior parte dei disturbi della perfusione si traduce in focali facilmente visualizzabili. Tuttavia, si raccomanda di fornire anche informazioni quantitative, come il calcolo del CBF, dato che alcuni disturbi causano cambiamenti globali (come ipercapnia o lesioni ischemiche ipossiche).

3.6.1. Quantificazione del CBF.

Una delle caratteristiche più interessanti dell'ASL è la sua capacità di quantificare la perfusione, un importante indicatore della salute dei tessuti e dell'attività neuronale. Per la quantificazione di CBF da singoli dati PLD/TI ASL è proposto un modello relativamente semplice. Le principali ipotesi di questo modello sono:

1. L'intero bolo etichettato viene consegnato al tessuto bersaglio. Questo è il caso quando

PLD > ATT per PCASL, o (TI - TI1) > ATT per QUIPSS II PASL.

2. Non vi è deflusso di acqua nel sangue etichettato. Poiché la quantità di acqua nei tessuti è molto più grande della quantità di acqua nel sangue e lo scambio di acqua tra sangue e tessuto è rapido, questo è generalmente un presupposto valido.

3. Il rilassamento degli spin etichettati dipende dal tempo di rilassamenti T1 del sangue. Mentre questa ipotesi non è probabile che sia strettamente vera, gli errori introdotti da questa ipotesi, che sono collegati alla differenza in T1 fra sangue e tessuto, sono tipicamente relativamente piccoli.

In base a queste ipotesi, il CBF in ciascun voxel può essere calcolato per il PCASL utilizzando (43):

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

e per QUIPSS II PASL utilizzando (40):

$$CBF = \frac{6000 \cdot \lambda \cdot (SI_{\text{control}} - SI_{\text{label}}) \cdot e^{\frac{TI}{T_{1,\text{blood}}}}}{2 \cdot \alpha \cdot TI_1 \cdot SI_{PD}} \text{ [ml/100g/min]}$$

dove λ è il coefficiente di ripartizione cervello/sangue in ml/g, SI control e SI label sono rispettivamente le intensità medie del segnale nelle immagini di controllo e di etichetta, T1 blood è il tempo di rilassamento longitudinale del sangue in secondi, α è l'efficienza di etichettatura, SI pd è l'intensità del segnale di un'immagine a

densità protonica pesata, e τ è la durata dell'etichetta. PLD, TI e TI1 sono definiti sopra. Il fattore 6000 converte le unità da ml/g/s in ml/(100g)/min, che è consuetudine nella letteratura fisiologica. Si noti che per l'imaging multi-slice 2D, il valore di TI in queste espressioni dovrebbe essere regolato per ogni slice per tener conto del tempo di attesa tra le slice. Il singolo TI PASL senza la modifica QUIPSS II non può essere convertito in CBF in modo affidabile.

Per scalare le intensità del segnale delle immagini ASL sottratte alle unità CBF assolute, è necessaria l'intensità del segnale degli spin del sangue completamente rilassati. Sebbene diversi approcci possano fornire stime di questo valore, si consiglia di utilizzare un'immagine di densità protonica (PD) acquisita separatamente (rappresentata da SIPD nelle equazioni precedenti) per

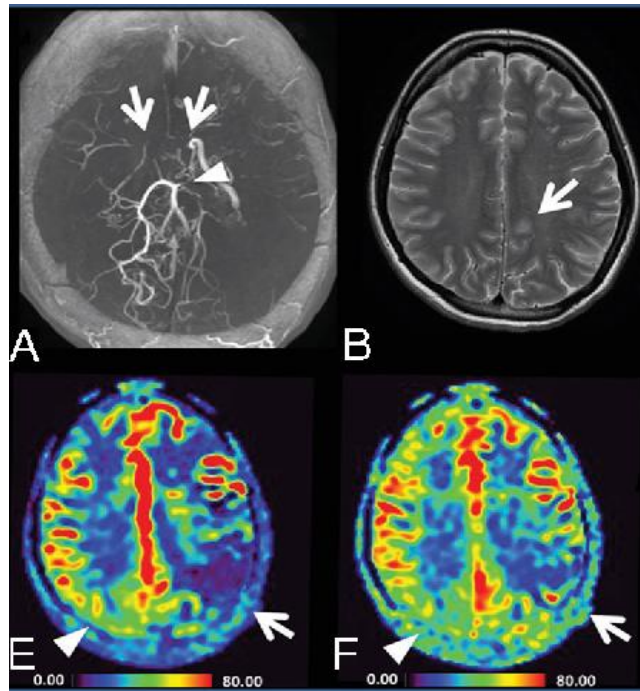


Figura 26 – Valutazione CBF mediante metodica ASL.

ottenere questo fattore di scala su base voxel by-voxel. Il fattore λ scala l'intensità del segnale del tessuto a quella del sangue. In linea di principio, λ dovrebbe essere un'immagine perché la densità dell'acqua del tessuto differisce nei tipi differenti di tessuto, ma spesso viene utilizzato un valore medio del cervello. Sono state proposte strategie per misurare λ o per quantificare il CBF senza l'utilizzo di λ , ma ad oggi non sono state ancora accettate nel protocollo standard.

Gli errori di quantificazione associati all'ipotesi della costante λ dovrebbero essere inferiori al 10%. L'uso di un'immagine PD per questo ridimensionamento serve a due funzioni importanti aggiuntive. Dividendo per questa immagine, le variazioni del segnale causate dalla disomogeneità della bobina RF, così come le differenze nel rilassamento trasversale sono in gran parte corrette. L'immagine PD dovrebbe avere un modulo di lettura identico all'etichetta ASL e alle immagini di controllo, con un lungo TR per fornire la ponderazione della densità protonica. Nessuna etichettatura o BS deve essere applicata per questa scansione. Si dovrebbe fare attenzione che il ridimensionamento assoluto tra le intensità del segnale in questa acquisizione e le scansioni ASL è noto. Si noti che poiché questa immagine PD va nel denominatore dell'equazione, è importante che il suo SNR sia alto e che sia ben co-registrato con le immagini nel numeratore, altrimenti il suo contributo di rumore può essere notevolmente amplificato. Un buon modo per assicurare questo è quello di applicare uno schema di correzione del movimento e un filtro (tipicamente un filtro gaussiano di 5-8 mm di diametro) all'immagine PD.

Questo modello è semplificato, ma è raccomandato per la sua robustezza e semplicità, e perché i modelli più completi richiedono informazioni aggiuntive che richiedono più tempo di scansione e spesso riducono solo gli errori sistematici al costo di un basso SNR. Tipi di informazioni aggiuntive includono ATT, quantità di scambio di acqua e tempi tra sangue e tessuto, valori T1 tessuto, e la segmentazione dei tessuti. La ricerca attiva in corso mira a comprendere meglio la gamma e gli effetti di questi parametri, ma la complessità, l'incertezza, e il rumore aggiuntivo associato alla correzione di questi fattori è stato ritenuto controproducente come protocollo predefinito in questa fase dell'adozione dell'ASL clinica.

3.7. ASL in ambito clinico.

3.7.1. Tempo di Scansione.

Poiché il segnale ASL è basso, l'ASL si basa sulla media per raggiungere SNR sufficiente.

Aumentando il numero di medie aumenta SNR, gli artefatti da movimento vengono ridotti e inoltre offre anche maggiori opportunità per il filtraggio dei dati. Quando si utilizzano i parametri predefiniti qui descritti, un tempo di scansione totale di circa 4 minuti si traduce in una buona qualità dell'immagine in soggetti cooperativi. Per l'imaging veloce in un ambiente acuto i tempi di scansione fino a 2 minuti possono fornire dati interpretabili, e in questi casi si consiglia di abbassare la risoluzione spaziale per compensare la perdita di SNR.

3.7.2. Visualizzazione.

Uno dei punti di forza dell'ASL è che può produrre misure assolute di CBF. Si consiglia di visualizzare le immagini CBF risultanti in scala di grigi o a colori, con l'associazione di una scala quantitativa accanto alle immagini per indicare i valori CBF. L'uso del colore può migliorare la capacità di leggere i valori CBF quantitativi dalla barra della scala, ma possono anche portare a soglie apparenti false, e l'utente dovrebbe essere consapevole di questa potenziale insidia.

3.7.3. Rilevazione della perfusione della sostanza bianca.

La rilevazione e l'interpretazione delle anomalie di perfusione nella sostanza bianca rimangono impegnative a causa del basso SNR causato da un basso flusso sanguigno e dalla prolungata ATT della sostanza bianca rispetto

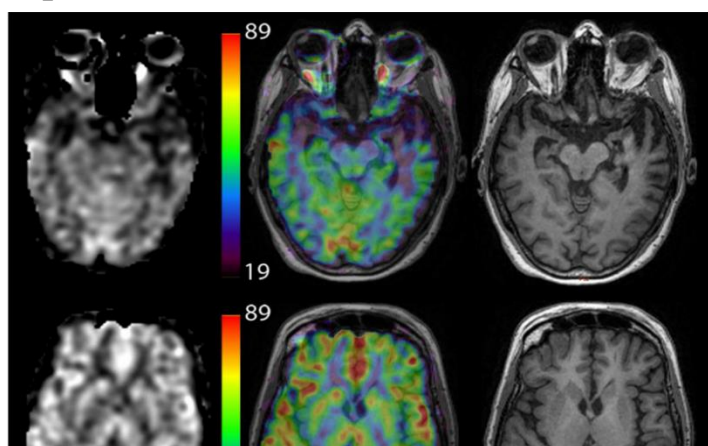


Figura 26 - Le immagini a sinistra sono mappe CBF, mentre il centro sono presenti le mappe CBF a colori sovrapposte su immagini ad alta risoluzione T1 pesate.

alla sostanza grigia. Inoltre, il segnale ASL della sostanza bianca può essere facilmente sopraffatto dal segnale della sostanza grigia a causa della sfocatura sui piani sagittali e coronali. La sensibilità per la rilevazione dei deficit di perfusione della sostanza bianca è troppo piccola per uso clinico generale, mentre le patologie che esibiscono un'iper-perfusione, possano essere rilevabili.

3.7.4. Controlli di qualità.

Per valutare la qualità delle immagini MRI ASL nella pratica clinica devono essere effettuati i seguenti controlli:

1. Per le scansioni PCASL, cercare aree di bassa efficienza di etichettatura.

In primo luogo, identificare quali arterie dovrebbero essere state etichettate. Tipicamente, questo includerà le arterie carotidee interne ed esterne e le arterie vertebrali. Se un angiogramma è disponibile, questo può essere usato per verificare la lista delle arterie contrassegnate. Controllare l'anatomia del Circolo di Willis può essere utile anche per abbinare i territori vascolari alle arterie etichettate. Quando l'efficienza di etichettatura è bassa in un'arteria, l'intero territorio di flusso di quell'arteria dimostrerà un basso CBF calcolato. Quando si osserva un'area CBF bassa che corrisponde a un intero territorio vascolare, senza compensazione apparente da altre arterie, si dovrebbe considerare un errore di etichettatura, anche se ciò non preclude la possibilità di condizioni CBF veramente basse o ATT anormalmente lunghe. Errori di etichettatura possono essere causati da vasi tortuosi o offset di risonanza nel piano di etichettatura. Il primo può essere affrontato regolando la posizione del piano di etichettatura e in qual caso un angiogramma supplementare sarebbe utile. Il secondo è comunemente causato da lavori dentali, e può essere suggerito da assenza di segnale intorno ai denti in altre immagini di questo paziente.

2. Si noti il valore CBF complessivo della sostanza grigia.

I valori assoluti di CBF ottenuti nella sostanza grigia possono variare in modo significativo, anche tra i giovani adulti sani, a causa di variazioni naturali tra i soggetti. Inoltre, i numeri medi sono sensibili agli effetti da volume parziale e ai metodi utilizzati per isolare il segnale della sostanza grigia. Come regola generale, i valori di CBF della materia grigia da 40-100 ml/min/100ml possono essere normali. Quando il valore complessivo del CBF della sostanza grigia è incoerente con i valori attesi per la popolazione di pazienti, bisogna considerare la possibilità che vi sia una riduzione globale dell'efficienza di etichettatura o che l'acquisizione PD utilizzata per la normalizzazione sia stata acquisita o ridimensionata in modo errato. Dovrebbe essere presente un chiaro contrasto tra sostanza grigia e bianca, e in caso contrario, potrebbe significare una scarsa etichettatura o artefatti di movimento.

3. Controllare la presenza di artefatti di movimento.

Come tecnica sottrattiva, ASL è sensibile al movimento, anche se questa sensibilità è mitigata da BS. La presenza di segnali al di fuori del cervello, spesso riconoscibili come segnali provenienti da strati di pelle o grasso, sono una chiara indicazione del movimento significativo del soggetto. Quando possibile, può essere utile controllare le singole immagini di sottrazione etichetta/controllo prima di calcolare la media per vedere se gli artefatti derivano solo da una minoranza di queste immagini di sottrazione, in tal caso, queste immagini possono essere escluse dal calcolo del CBF. Inoltre, è possibile eseguire la correzione del movimento mediante algoritmi automatizzati di registrazione delle immagini, anche se questi potrebbero non essere efficaci quanto la BS. I metodi di correzione del movimento prospettico possono essere utilizzati quando disponibili per ridurre gli artefatti del movimento durante l'acquisizione, e alcuni di questi metodi sono compatibili con la BS.

4. Cercare artefatti intravascolari.

Le macchie iperintense e le regioni tortuose rappresentano spesso il segnale intravascolare. Quando si osservano, è consigliabile verificare che il PLD

era appropriato per il paziente, siccome un basso PLD genererà naturalmente segnali ASL in arterie più grandi. Il segnale intra-arterioso con un PLD corretto suggerisce che la consegna di sangue etichettato al tessuto è ritardata, attraverso un flusso lento e/o vie di circolazione circuite o collaterali. Il segnale ASL intravenoso suggerisce che è presente uno shunt arterovenoso. Si noti che i calcoli CBF su tutto il cervello o grandi regioni di interesse possono ancora essere validi in presenza di artefatto intravascolare fino a quando non sono stati utilizzati gradienti di frantumazione del flusso.

5. Controllare le regioni di confine (spartiacque).

Le zone di confine o di spartiacque sono le porzioni più distali di ciascun territorio vascolare e avranno naturalmente un ATT più lungo di altre porzioni del territorio. Si noti che è possibile che il segnale ASL basso in queste regioni rappresenti ATT lungo piuttosto che CBF basso, e una scansione aggiuntiva con PLD più lungo può aiutare a distinguere tra queste due possibilità.

Bibliografia

- I. Manuale di RM per TSRM, Colagrande;
- II. 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.
- III. Reduced transit-time sensitivity in noninvasive magnetic resonance imaging of human cerebral blood flow. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. Alsop DC, Detre JA.
- IV. Principi fisici della risonanza magnetica, A. Torresin.