

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE

Corso di Laurea in Tecniche di Radiologia Medica,
per Immagini e Radioterapia

Tesi di Laurea in
NEUROIMAGING

**Studio in vivo attraverso DTI dei fasci neuronali dei nuclei
della base**

CANDIDATO:

Francesco Ugo Iovino

Anno Accademico 2019/2020

Prefazione

L'Imaging di Risonanza Magnetica Nucleare (*Magnetic Resonance Imaging - MRI*) è una tecnica di acquisizione e ricostruzione delle immagini tomografiche usata prevalentemente a scopi medici. Le forti potenzialità e le vaste aree di ricerca ne hanno determinato un rapido e determinante sviluppo negli ultimi anni. L'assenza di radiazioni ionizzanti permette esami ripetuti e frequenti anche per il campo della ricerca.

In questa tesi mi propongo di esporre le principali caratteristiche di uno dei campi più avanzati della Risonanza Magnetica Nucleare: il tensore di diffusione (*Diffusion Tensor Imaging - DTI*) e la trattografia, che sono le prime tecniche di imaging che offrono la possibilità di visualizzare in vivo le vie della sostanza bianca cerebrale. Si tratta di una tecnica non invasiva con il potenziale di generare tratti di tessuti molli fibrosi quali ad esempio nervi, muscoli, legamenti e tendini. Studiando la diffusione dell'acqua nell'encefalo si può arrivare a ricostruire i fasci neuronali della sostanza bianca. Quello che si ricostruisce sarà, però, una "fibra virtuale", che rappresenta la direzione principale di diffusione del gruppo di fibre reali passanti per quel determinato voxel. Partendo dalla descrizione dell'anatomia della sostanza bianca, necessaria ai fini della ricostruzione trattografica che richiede una conoscenza anatomica approfondita, si procederà alla descrizione delle tecniche avanzate di Neuroimaging e delle tecniche diffusive in MRI, tra cui il DTI, fino ad arrivare alla presentazione dei protocolli di acquisizione di quest'ultimo. Verranno discussi i limiti della trattografia con DTI e presentati tre diversi approcci alla trattografia dell'encefalo nella teoria del tensore di diffusione: ricostruzione deterministica, probabilistica e deconvoluzione sferica. Una delle applicazioni cliniche più importanti per tale metodica è, pertanto, lo studio dei pazienti affetti da neoplasie. In questo contesto, è utile capire se la zona tumorale inglobi i principali fasci neuronali, oppure se questi fasci siano solamente stati spostati e deviati dal tumore rendendo così possibile un'operazione chirurgica. L'obiettivo finale è di trattare chirurgicamente la lesione traducendo al minimo i danni funzionali.

Indice

1. NEUROANATOMIA

1.1 Lobi cerebrali.....	2
1.2 Sistema ventricolare.....	3
1.3 Tronco encefalico.....	4
1.4 Nuclei della base.....	5
1.5 Corteccia cerebrale.....	7
1.6 Anatomia di connessione.....	7
1.6.1 Vie di associazione.....	9
1.6.2 Vie commissurali.....	10
1.6.3 Vie di proiezione.....	11

2. TECNICHE AVANZATE DI NEUROIMAGING: DIFFUSION TENSOR IMAGING E TRATTOGRAFIA

2.1 Sequenze RM.....	13
2.1.1 Echo Planar Imaging (EPI).....	13
2.1.2 Spettroscopia (Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS).....	14
2.1.3 Perfusion (Perfusion Weighted Imaging, PWI).....	17
2.1.4 RM Funzionale (Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)..	19
2.2 Tecniche di Imaging Diffusivo in RM.....	22
2.2.1 Principi di diffusione molecolare.....	22
2.2.2 Diffusion Weighted Imaging, DWI.....	25
2.3 Diffusion Tensor Imaging, DTI.....	30
2.3.1 Determinazione del tensore di diffusione.....	32

3. PROTOCOLLI DI ACQUISIZIONE E PROBLEMATICHE DTI

3.1 parametri di acquisizione DTI.....	39
3.1.1 Risoluzione spaziale.....	39
3.1.2 Entità del b-value.....	40
3.1.3 Orientamento e direzioni dei gradienti applicati.....	41
3.2 Limiti Della Trattografia Basata Sul Tensore Di Diffusione.....	42
3.2.1 Aspetti pratici: svantaggi DTI.....	44
3.2.2 Diminuzione dell'anisotropia.....	45
3.3 Artefatti da movimento.....	46
3.3.1 Riduzione del treno di echi e schemi di campionamento del kspazio.....	51
3.3.2 Imaging Parallelo.....	52
3.4 Crossing Fibers.....	54
3.5 Protocollo di Acquisizione.....	58

4. POST-PROCESSING E ANALISI DELLA TRATTOGRAFIA.

4.1 Trattografia (Fiber Tracking).....	60
4.2 Approccio geometrico (o deterministico).....	61
4.2.1 Metodi streamline basati sul calcolo del tensore.....	62
4.2.2 Metodi streamline HARDI e trattografia a due tensori.....	63
4.2.3 Criteri di arresto degli algoritmi deterministici.....	64
4.3 Metodo Spherical Deconvolution.....	65
4.4 Approccio stocastico (o probabilistico).....	67

5. APPLICAZIONE TECNICA SU RM 3T

5.1 Protocollo utilizzato per l'acquisizione dei dati.....	70
--	----

5.1.1 Applicazione DTI ai fasci coinvolti nei nuclei della base	72
5.2 Vantaggi nell'uso della tecnica trattografica.....	75
Bibliografia	78

CAPITOLO I

NEUROANATOMIA

SOMMARIO: 1.1 Lobi cerebrali, 1.2 Sistema ventricolare, 1.3 Tronco encefalico, 1.4 Nuclei della base, 1.5 Corteccia cerebrale, 1.6 Anatomia di connessione.

1.1 Lobi cerebrali

I lobi cerebrali si possono dividere in cinque sezioni: lobo frontale, parietale, occipitale, temporale e limbico. Un sesto lobo, che risulta più nascosto, è l'insula.

Il lobo frontale è il più esteso ed è situato nella parte anteriore, risulta, quindi, l'area corticale del cervello che si colloca anteriormente alle restanti 3 aree corticali ed è protetto principalmente dall'osso frontale e in minima parte dall'osso parietale.

Il lobo frontale confina con il lobo parietale posteriormente, il lobo temporale postero-lateralmente, la cavità orbitaria e il pavimento della fossa cranica anteriore inferiormente, l'osso frontale anteriormente e l'osso frontale e parte dell'osso parietale superiormente.

A delimitare l'estensione del lobo frontale rispetto al lobo parietale e lobo temporale sono due solchi della corteccia: il solco di Rolando, per quanto concerne il confine con il lobo parietale, e la scissura laterale di Silvio per quanto riguarda il confine con il lobo temporale.

Il lobo frontale contiene aree funzionali del cervello come la corteccia motoria primaria (circonvoluzione precentrale), la corteccia premotoria (circonvoluzione precentrale, frontale superiore e frontale media), l'aria motoria supplementare, l'aria di Broca e la corteccia prefrontale.

Il lobo parietale occupa lo spazio tra il lobo frontale e il lobo occipitale e si trova al di sopra del lobo temporale; è protetto dall'osso occipitale posteriormente. Il lobo parietale confina anteriormente con il lobo frontale e sono separate dal già citato solco di Rolando; è poi diviso dal lobo temporale dalla scissura di Silvio ed in fine è separato dal lobo occipitale dal solco parieto-occipitale. Su questo lobo risiedono due importanti aree funzionali: la corteccia somatosensoriale primaria e la corteccia corticale posteriore.

Il lobo temporale occupa la porzione latero-inferiore della corteccia cerebrale nella fossa cranica media ed è protetto dall'osso temporale. Il lobo temporale confina con il lobo parietale superiormente, il lobo frontale supero-anteriormente, il lobo occipitale posteriormente e il pavimento della

fossa cranica media inferiormente. La divisione tra lobo temporale e lobo parietale e frontale è netta, in quanto è presente la già nominata scissura di Silvio, mentre dal lobo occipitale è diviso da una linea immaginaria denominata linea parieto-temporale laterale. Su questo lobo prendono posto le aree funzionali del cervello note come area di Wernicke, ippocampo e amigdala.

Il lobo occipitale è relativamente piccolo e si sviluppa posteriormente alle 3 aree già descritte, protetto dall'osso occipitale. Il lobo occipitale confina con l'osso parietale posteriormente, l'osso temporale antero-lateralmente, il tentorio del cervelletto (lembo di dura madre che separa fisicamente il cervelletto dal lobo occipitale) inferiormente e l'osso occipitale posteriormente. A delimitare l'aria di estensione del lobo occipitale sono il già citato solco parieto-occipitale per quanto concerne il confine con il lobo parietale e la linea parieto-temporale per quanto riguarda il confine con il lobo temporale. Sul lobo occipitale sono presenti due importanti aree funzionali del cervello: la corteccia visiva primaria e la corteccia visiva secondaria.

Il lobo limbico è rappresentato dall'insieme di strutture sulla superficie mediale che circonda il corpo calloso

1.2 Sistema ventricolare

L'encefalo ha quattro cavità interne interconnesse tra loro chiamate ventricoli e localizzati nella parte mediale dell'encefalo. Essi sono distinti in: due ventricoli laterali, il terzo ventricolo posto tra i due talami ed il quarto ventricolo posteriormente al tronco encefalico.

Le cavità di maggiori dimensioni sono i ventricoli laterali, che formano un arco in ciascun emisfero. Attraverso un sottile foro chiamato foro interventricolare, ciascun ventricolo laterale è collegato con il terzo ventricolo, una ristretta cavità inferiore al corpo calloso. Da qui un canale, chiamato acquedotto mesencefalico, scende attraverso la parte centrale del mesencefalo e si dirige al quarto ventricolo, una cavità triangolare di piccole dimensioni tra il ponte e il

cervelletto. Caudalmente, questo spazio si restringe e forma il canale centrale che si estende attraverso il midollo allungato fino al midollo spinale.

I ventricoli laterali hanno un corno anteriore (o frontale), un corpo, un corno posteriore (o occipitale) e un corno inferiore (o temporale) e sono separate da una serie di strutture mediane: il ginocchio del corpo calloso anteriormente, il setto pellucido e poi posteriormente lo splenio del corpo calloso.

La parete laterale dei ventricoli laterali è formata dai nuclei caudate e dalla sostanza bianca della corona radiata, mentre ippocampo e amigdala demarcano la parete mediale dei corni inferiori. I ventricoli laterali comunicano con il terzo ventricolo attraverso i due forami interventricolari di Monro.

Il terzo ventricolo si trova sulla linea mediana ed è legato lateralmente al talamo e inferiormente all'ipotalamo e al subtalamo. Anteriormente vi sono la lamina terminale, il fornice e la commissura anteriore. Vi sono, inoltre, il recesso sovra ottico che si estende al di sopra del chiasma ottico e il recesso pineale sulla base della ghiandola pineale. Il terzo ventricolo continua nel quarto ventricolo attraverso l'acquedotto di Silvio.

Il quarto ventricolo è delimitato anteriormente dal tronco encefalico e posteriormente dal cervelletto e continua caudalmente nel canale del midollo spinale. Esso comunica con lo spazio subaracnoideo che circonda il cervello attraverso il forame di Magendie e i forami di Luschka.

1.3 Tronco encefalico

Il tronco encefalico rappresenta la regione più primitiva dell'encefalo; è un centro di smistamento dei segnali nervosi poiché le fibre che lo attraversano viaggiano verso il midollo allungato e il resto dell'encefalo. È situato al di sotto del diencefalo (una porzione dell'encefalo che assieme al telencefalo costituisce il cervello) ed anteriormente al cervelletto.

Il tronco encefalico è la sede d'origine di quasi tutti i nervi cranici, qui si possono riconoscere 3 regioni: il mesencefalo, il ponte (o ponte di Varolio) e il bulbo (o midollo allungato). L'intera struttura del tronco cerebrale è attraversata da neuroni e da fasci di neuroni, sono, infatti, presenti neuroni motori (o fasci

discendenti), fasci di neuroni sensitivi (o fasci ascendenti) e neuroni che hanno un ruolo di modulazione. Questi ultimi compongono la sostanza reticolare che è situata nella regione centrale e si occupa della regolazione di attività come il ciclo sonno-veglia, stato di coscienza, coordinazione della respirazione e regolazione della pressione arteriosa.

1.4 Nuclei della base

I nuclei della base, così denominati poiché sono situati nella parte basale dell'emisfero cerebrale, sono costituiti dal corpo striato (nucleo *caudato* e *putamen*), dal claustrum e dall'amigdala, dal globo pallido e dal talamo.

Il corpo striato è costituito dal nucleo caudato e dal putamen, che sono in continuità tra loro per mezzo di ponti di sostanza grigia che si estendono attraverso le fibre della capsula interna (strie midollari). Lo striato rappresenta un centro di fondamentale importanza nel sistema extrapiramidale, ricevendo impulsi da numerose aree (in particolare dalle aree motorie frontali).

Il nucleo caudato segue nel suo decorso il ventricolo laterale e ha la forma di una grossa virgola con una spessa estremità anteriore che si assottiglia posteriormente. È costituito da tre parti: la testa, situata davanti al talamo, il corpo, in corrispondenza della cella media del ventricolo laterale e la coda, che piega in basso e anteriormente raggiungendo l'amigdala.

Il putamen è una spessa lamina di sostanza grigia localizzata lateralmente sia al nucleo caudato, sia al globo pallido, unitamente al quale forma il nucleo lenticolare.

Il claustrum è una sottile lamina di sostanza grigia interposta tra il putamen, posto medialmente, e la del lobo dell'insula, posta lateralmente. Esso riceve e invia fibre nervose da vari distretti della corteccia cerebrale.

L'amigdala è un nucleo situato in corrispondenza dell'estremità anteriore della circonvoluzione dell'ippocampo e dell'uncus (estremità anteriore dei giri paraippocampali). Essa ha la forma di una piccola mandorla ed è posta al di sotto della corteccia cerebrale con cui è in continuità. L'amigdala è intercalata lungo la via olfattiva.

Il globo pallido è un voluminoso nucleo di forma triangolare che rappresenta un nucleo motore diencefalico appartenente al sistema delle vie extrapiramidali. Esso è in rapporto lateralmente con il putamen, attraverso l'interposizione di una fine lamina di sostanza bianca, mentre con le due facce mediali è in rapporto con la capsula interna.

Il talamo è una struttura ovoidale situata al lato del terzo ventricolo. Nel contesto del terzo medio e del terzo posteriore è riconoscibile uno strato di una sostanza bianca denominata lamina midollare interna, che anteriormente si suddivide a Y delimitando in tal modo tre aree grigie maggiori: il nucleo laterale, mediale e anteriore. All'interno di tali aree sono stati individuati molteplici sottogruppi nucleari.

I nuclei anteriori del talamo sono rappresentati da uno principale e da due accessori. Essi risultano importanti nuclei di ritrasmissione di informazioni di tipo olfattivo, ricevendo afferenze dalla regione ippocampale e dal fornice, che ritrasmette alla corteccia della circonvoluzione del cingolo.

I nuclei laterali sono suddivisi in ventrali e dorsali. Tra i nuclei ventrali distinguiamo il nucleo ventrale anteriore, il ventrale laterale, i corpi genicolati laterale e mediale e il nucleo ventrale posteriore, che riceve afferenze dal lemnisco mediale e dai fasci spino-talamici anteriore e laterale.

I nuclei dorsali sono rappresentati dall'avanti verso l'indietro dal nucleo dorso-laterale, il nucleo laterale posteriore e il pulvinar. La porzione caudale del talamo, denominata pulvinar, riceve informazioni sensitive di natura stereognostica, ottica e uditiva da altre regioni del talamo, che ritrasmette alle rispettive aree sensitive secondarie della corteccia cerebrale. Il talamo rappresenta una importante stazione di relè per impulsi che provengono dai recettori cutanei, dagli organi interni, dalle vie visive e uditive, dall'ipotalamo, dal cervelletto e dalla formazione reticolare del tronco encefalico, i quali vengono trasmessi alla corteccia cerebrale. Il talamo costituisce inoltre una fondamentale sede di associazione tra stimoli periferici con le sensazioni emotive, e un centro di coordinazione tra stimoli emotivi e azioni motorie, in virtù dei suoi collegamenti diretti con la corteccia motoria. Infine, grazie alle

afferenze provenienti dal sistema reticolare ascendente, il talamo contribuisce al mantenimento dello stato di attività della corteccia cerebrale.

1.5 Corteccia cerebrale

La corteccia cerebrale rappresenta la parte più esterna del telencefalo. È suddivisa da Korbinian Brodmann in 52 aree a seconda dell'organizzazione cellulare (dimensioni cellulare, densità e forma) e delle fibre nervose. La corteccia è una sottile lamina continua di sostanza grigia che ricopre la parte più esterna del telencefalo.

La superficie della corteccia possiede una elevata quantità di scanalature dette solchi e giri. I solchi sono depressioni del cervello e circondano come dei fossati i giri.

Nel lobo frontale vi sono l'aria motoria primaria con i fasci cortico-spinali, l'area premotoria, l'area di Broca, le aree prefrontali dorso-laterali e ventrolaterali ed infine l'area orbito-frontale. Nel lobo parietale vi sono l'area sensitiva primaria, l'area di Wernicke e l'area paralimbica. Nel lobo occipitale vi è l'area visiva primaria.

1.6 Anatomia di connessione

Per poter comprendere al meglio le complesse funzioni del nostro cervello non è sufficiente basarsi solo sulle aree di sostanza grigia localizzate, ma si devono estendere le conoscenze anche degli elementi che si trovano al di sotto di queste regioni e che consentono al cervello di poter scambiare informazioni provenienti da diverse aree corticali o sottocorticali, assicurando la giusta esecuzione di queste funzioni. Grazie all'avvento del Diffusion Tensor Imaging (DTI), che verrà descritto in seguito, si è iniziato a dare importanza allo studio delle connessioni che mettono in comunicazione le diverse aree cerebrali, vedendo nei fasci di fibre di sostanza bianca (fascicoli cerebrali) il filo conduttore tra aree cerebrali distanti tra loro.

I fascicoli cerebrali corrispondono a massi di fibre che connettono tra loro regioni distali del cervello e che percorrono la corteccia, i ventricoli laterali e i

nuclei profondi, mettendo in comunicazione le diverse aree e consentendone la trasmissione di informazioni.

A seconda del loro tipo di connessione i massi di fibre sono classificati in vari modi. La maggior parte delle fibre cerebrali hanno origine e termine nella corteccia cerebrale e sono dette: fibre associative che mettono in comunicazione aree corticali all'interno dello stesso emisfero, hanno direzione antero-posteriore e non vanno oltre al piano sagittale; fibre commissurali che partono da un emisfero attraversano il piano sagittale e arrivano a comunicare con zone analoghe dell'altro emisfero (un esempio è il corpo calloso); fibre di proiezione che interconnettono aree corticali con strutture sottocorticali (gangli della base, tronco encefalico e midollo spinale) e che possono essere discendenti (corteccia → strutture sottocorticali) oppure ascendenti (corteccia ← strutture corticali).

I maggiori tratti di associazione sono il fascicolo arcuato, il cingolo, l'uncinato, il fascicolo longitudinale inferiore e il fascicolo fronto-occipitale inferiore.

I fasci di associazione si distinguono in lunghi e brevi: i fasci lunghi collegano aree della corteccia cerebrale che risultano molto distanti tra loro (sono i fasci di associazione interlobare) mentre i tratti di associazione brevi collegano tra loro zone più vicine della corteccia, nella stessa circonvoluzione o una adiacente e possono essere fibre intralobari oppure interlobari. I fascicoli di associazione sono coinvolti in funzioni cognitive complesse come il linguaggio, i processi viso-spazio, la memoria e le emozioni.

La via commissurale è composta da fibre che, come detto in precedenza, connettono i due emisferi cerebrali ed hanno quindi un andamento latero-laterale. Le più grandi vie commissurali telencefaliche comprendono il corpo calloso, la commissura anteriore e la commissura ippocampale. Le vie commissurali sono fondamentali nell'integrazione funzionale delle funzioni motorie e cognitive.

La via di proiezione mette in contatto la corteccia con le strutture subcorticali (nuclei profondi, nuclei del tronco encefalico ed il midollo spinale). Le fibre di proiezione ascendenti hanno origine dai nuclei subcorticali (in maggior parte il

talamo) e terminano nella corteccia cerebrale, le fibre discendenti hanno un orientamento opposto. La

maggior parte di queste fibre decorrono attraverso la corona radiata, la capsula interna, i peduncoli cerebrali e il tronco encefalico. Anche il fornix (le fibre del fornice hanno origine nell'ippocampo) è considerato come un tratto di proiezione.

1.6.1 Vie di associazione

I maggiori tratti di associazione descritti nel cervello umano sono cinque: fascicolo arcuato, cingolo, uncinato, fascicolo longitudinale inferiore e fascicolo fronto-occipitale inferiore.

Il **fascicolo arcuato** è un tratto composto da fibre lunghe e corte che connettono la corteccia perisilviana ai lobi frontali, temporali e parietali, in particolare all'area di Broca nel frontale, all'area di Wernike nel temporale e all'area di Geschwind nel parietale. Le fibre corte sono più laterali delle fibre lunghe. Il fascicolo arcuato dell'emisfero sinistro è coinvolto nel linguaggio e nella memoria verbale, mentre il fascicolo arcuato dell'emisfero destro è coinvolto nei processi viso-spaziali e alcuni aspetti del linguaggio come la prosodia e la semantica.

Il **fascicolo uncinato** connette il lobo temporale anteriore con la corteccia orbito-frontale, mediale e laterale. Tale fascicolo fa parte del sistema limbico ed è coinvolto nei processi che riguardano la memoria, il linguaggio e le emozioni.

Il **cingolo** è un tratto mediale che decorre all'interno del giro del cingolo, attorno al corpo calloso. Contiene fibre di diversa lunghezza, la più grande delle quali decorre del lobo temporale anteriore alla corteccia orbito-frontale. Le fibre brevi connettono la parte mediale dei lobi cerebrali e differenti porzioni della corteccia del cingolo. Il cingolo è parte del sistema limbico ed è coinvolto nell'attenzione, nella memoria e nelle emozioni.

Il **fascicolo longitudinale inferiore** è un tratto ventrale con fibre lunghe e brevi che connettono il lobo occipitale e temporale. Le sue fibre lunghe, più mediali

rispetto alle brevi, connettono l'area visiva con la corteccia temporo-polare, l'amigdala e l'ippocampo. Tale fascicolo è interessato nella percezione degli oggetti e dei volti, nella lettura, nella memoria visiva e in altre funzioni riguardanti il linguaggio.

Il **fascicolo fronto-occipitale inferiore** è un tratto ventrale che connette il lobo occipitale alla corteccia orbito-frontale. Nel suo decorso occipitale decorre medialmente e parallelamente al fascicolo longitudinale inferiore. Le fibre del fascicolo fronto-occipitale inferiore si raccolgono e si inseriscono alla fibre uncinato all'interno della capsula esterna. Le funzioni del fascicolo fronto-occipitale inferiore sono poco conosciute, anche se probabilmente partecipa ai processi visivi e ai processi di lettura e di attenzione. Pazienti con lesioni della corteccia orbito-frontale presentano disturbi di personalità caratterizzata da disinibizione e inadeguatezza sociale.

1.6.2 Vie commissurali

Le due più importanti vie commissurali cerebrali sono il corpo calloso e commissura anteriore.

Il **corpo calloso** è il tratto più grande del cervello umano e connette gli emisferi cerebrali destro e sinistro. Convenzionalmente esse è diviso in: una porzione anteriore (ginocchio) connessa alla regione prefrontale e alla regione orbito – frontale, una parte centrale (corpo) connessa alla regione precentrale e al lobo parietale ed infine una posteriore (splenio) connessa al lobo occipitale. Il passaggio dalla parte posteriore del corpo allo splenio è detto istmo del corpo calloso. Il termine *tapetum* è utilizzato per le estensioni latero-inferiori delle fibre dello splenio che connettono i lobi temporali posteriori.

Il **rostro** è una piccola parte localizzata appena al di sotto del ginocchio e collega le regioni più mediali alla corteccia orbito-frontale. Le fibre del ginocchio e del rostro si inarcano anteriormente, allontanandosi dalla linea mediana e formando il *forceps minor* anteriormente e il *forces major* posteriormente. Il corpo calloso permette la trasmissione degli inputs da un emisfero all'altro ed è coinvolto in diverse funzioni motorie, percettive e cognitive.

La commissura anteriore connette bilateralmente i lobi temporali anteriori (incluse le amigdale) e i bulbi olfattori.

1.6.3 Vie di proiezione

Le vie di proiezione congiungono tra loro due zone della corteccia cerebrale appartenenti a due emisferi distinti. Si tratta di un complesso sistema di proiezioni che convoglia le informazioni sensoriali alla corteccia e controlla i movimenti.

Tra le vie di proiezione vi è il fornice (dal latino fornix), un tratto di proiezione che connette l'ippocampo ai nuclei settali, ai corpi mammillari e all'ipotalamo. Il fornice fa parte del sistema limbico ed è coinvolto nelle funzioni di memoria.

Il più importante sistema di proiezione è rappresentato dalla corona radiata, la quale ha forma di un ventaglio molto ampio, la cui apertura si estende sotto la corteccia cerebrale, dal polo frontale al polo occipitale ed è in continuità con la capsula interna. La capsula interna e la corona radiata contengono fibre ascendenti, provenienti dal talamo, e fibre discendenti, che si dirigono dalla corteccia fronto-parietale ai nuclei sottocorticali, compresi i nuclei della base, i nuclei del tronco encefalico ed il midollo spinale.

CAPITOLO II

TECNICHE AVANZATE DI NEUROIMAGING: DIFFUSION TENSOR IMAGING E TRATTOGRAFIA

SOMMARIO: 2.1 Sequenza RM – 2.2 Tecniche di Imaging Diffusivo in RM –
2.3 Diffusion Tensor Imaging, DTI

2.1 Sequenze RM

Il Neuroimaging ha avuto sempre più rilevanza nelle neuroscienze, consentendo progressi scientifici fondamentali nella comprensione del funzionamento dell'encefalo normale e patologico.

Le tecniche avanzate di RM ci danno la possibilità di visualizzare con altissima precisione e dettaglio anatomico eventuali anomalie cerebrali, dovute, non solo, alla presenza di danni strutturali ma anche legate ai meccanismi di interazione biochimica e biofisica delle cellule nervose.

Oltre all'esame RM standard con le nuove tecniche abbiamo la possibilità di:

1. misurare la concentrazione e la distribuzione spaziale dei complessi metaboliti cerebrali attraverso la Spettroscopia (Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS);
2. studiare la dinamica del flusso ematico cerebrale tramite la tecnica di perfusione (Perfusion Weighted Imaging, PWI);
3. studiare le perturbazioni di suscettività magnetica legate a risposte emodinamiche che corrispondono alle aree di attivazione neuronale in sede cerebrale (Functional magnetic resonance imaging, fMRI);
4. studiare il movimento delle molecole di acqua nei tessuti attraverso la sequenza di diffusione (Diffusion Weighted Imaging, DWI);
5. valutare i fasci di sostanza bianca attraverso ricostruzioni tridimensionali dei fasci di fibre utilizzando il Tensore di Diffusione (Diffusion Tensor Imaging, DTI);

2.1.1 Echo Planar Imaging (EPI)

Alla base delle sequenze avanzate di Risonanza Magnetica abbiamo la sequenza EPI, inventata nel 1977 dal fisico Peter Mansfield ed utilizzata su apparecchiature RM con un campo magnetico di 2T da Ian Pykett e Richard Rzedzian nella metà degli anni 80. Le sequenze EPI sono caratterizzate da una scarsa risoluzione spaziale ma con la possibilità, secondo la dimensione della matrice, di acquisire dalle 15 alle 30 immagini al secondo, rendendo possibile monitorare in rapida successione gli strati prestabiliti e quindi adatte a studi dinamici e funzionali.

Prima di discutere i principi base dell'imaging echo planare è opportuno descrivere il k-spazio: esso è rappresentato da dati grezzi acquisiti come una matrice bidimensionale di punti; le coordinate di ciascuno di essi sono costituite da una combinazione di valori di frequenza (K_x) e fase (K_y).

Nello spazio-k le frequenze spaziali più basse dell'immagine sono codificate verso le regioni centrali, mentre in periferia le frequenze diventano via via più alte. Le basse frequenze contribuiscono alla formazione della risoluzione di contrasto mentre le altre frequenze partecipano alla formazione della risoluzione spaziale. Tutti i punti dello spazio-k contribuiscono alla formazione dell'intera immagine.

Le sequenze Spin Echo (SE) tradizionali ad ogni ripetizione dell'impulso RF di eccitazione viene acquisito un solo eco di segnale, i cui dati costituiscono una riga dello spazio-k. La principale caratteristica dell'Imaging Echo Planare è la registrazione di tutte le linee dello spazio-k in un TR, ciò consente di diminuire di molto i tempi di acquisizione.

Le sequenze EPI sfruttano una combinazione delle tecniche a echo di spin, riconoscibile dall'impulso di rifocalizzazione a 180° responsabile dell'eco, e delle tecniche a echo di gradiente, riconoscibili dall'assenza dell'impulso di 180° e con l'eco di segnale creato dall'impulso di gradiente. Ciò spiega perché l'EPI, come una normale sequenza Spin-Echo, ha inizio con impulsi RF da 90° e 180° . Dopo l'impulso RF a 180° , il gradiente di codifica di frequenza (G_f) oscilla rapidamente dalla polarità positiva a quella negativa, formando un treno di echi di gradiente, ognuno dei quali con una diversa codifica di fase.

La sequenza EPI, inoltre, è una tecnica *single shot*, il TR è da considerarsi infinito e per tale motivo non vi è pesatura T1, che quindi può essere ottenuta solo con una preparazione del contrasto.

2.1.2 Spettroscopia (Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)

I principi della risonanza magnetica sono stati evidenziati e descritti separatamente da Bloch e Purcell nel 1946. Qualche anno dopo, Proctor nel 1950, Gutwisky e McCall nel 1951 li applicarono alla spettroscopia.

La Spettroscopia è una tecnica che permette di studiare in vivo la concentrazione dei metaboliti in un tessuto in esame in maniera non invasiva, attraverso l'analisi dei segnali provenienti da molecole e disposti in base alle varie frequenze di risonanza lungo un asse cartesiano, che prende il nome di "spettro".

Gli spettri possono essere ottenuti di diversi nuclei come l'idrogeno (H), il fosforo (P), il sodio (Na), il fluoro (F) e il carbonio (C) poiché hanno tutti numero atomico dispari e quindi proprietà magnetiche. Nella pratica clinica viene eseguita la spettroscopia protonica dell'idrogeno (H-MRS) poiché è l'atomo presente in maggior quantità nel corpo umano.

Quando un nucleo interagisce con un campo magnetico B_0 , la sua frequenza di risonanza non è uguale a quella che ci si attenderebbe teoricamente, poiché gli altri atomi e le loro molecole vicine con i loro elettroni "reagiscono" creando dei piccoli campi magnetici, generalmente opposti (fenomeno di induzione), che modulano il campo magnetico B_0 . Le nubi elettroniche creano una schermatura che ha l'effetto di far sperimentare al nucleo un campo magnetico B_{eff} minore, per tale motivo anche la frequenza effettiva di risonanza risulta cambiata. Questo spostamento di frequenza prende il nome di *chemical shift* e viene misurato in Hz.

Le variazioni della frequenza dovute al *chemical shift* sono espresse in "parti per milione", rispetto ad un composto chimico di riferimento (tetrametilsilano), per confronto spettri ottenuti a diverse intensità di campo magnetico.

Sullo spettro ogni picco corrisponde a un determinato metabolita, ognuno del quale ha una precisa posizione sullo spettro (ad esempio 2,0 ppm corrisponde l'N-Acetil-Aspartato, NAA) e l'area sottostante ai singoli picchi è proporzionale al numero di molecole di quella determinata sostanza, presenti nei voxel esaminato.

Per eseguire una spettroscopia è necessario:

1. ottenere una buona soppressione dell'acqua poiché il suo picco nasconde i lievi segnali provenienti dall'idrogeno presente nelle altre molecole;
2. ottenere una buona soppressione dei lipidi;

3. ottenere un campo magnetico omogeneo.

Per ottenere la soppressione dell'acqua si utilizza un impulso CHESS (*Chemical Shift Selective*) di tipo spettrale. Prima di eseguire la sequenza spettroscopica, il sistema è "preparato" inviando un impulso RF selettivo per la frequenza di risonanza della componente da sopprimere, l'acqua. Questo è un impulso di saturazione che rende possibile l'azzeramento della magnetizzazione delle molecole d'acqua e in questo modo, la sequenza spettroscopica non rivelerà il segnale della componente soppressa. La tecnica d'esecuzione prevede:

1. l'imaging preliminare morfologico della regione di interesse per selezionare il volume da esaminare con la sequenza spettroscopica;
2. l'omogeneizzazione del campo magnetico (Shimming)
3. La soppressione spettrale dell'acqua;
4. L'acquisizione dei dati;
5. L'elaborazione e l'analisi degli spettri.

Esistono due tecniche di acquisizione, *Single Voxel Spectroscopy* (SV) e *Chemical Shift Spectroscopy* (CSI). La tecnica *Single Voxel* presenta una bassa risoluzione spaziale, un alto rapporto segnale/rumore, tempi di acquisizione relativamente brevi (5-10 minuti) e analisi dei dati più semplice. Il principio base è l'applicazione di tre impulsi di selezione dello strato ortogonali per registrare il segnale dalla zona di interesse, la sequenza deve essere altamente selettiva con dei profili di selezione e di gradienti che sopprimono il segnale esterno all'area di interesse (*crusher gradients*) molto efficienti

La tecnica *Chemical Shift Spectroscopy* ha una più elevata risoluzione spaziale, un ridotto rapporto segnale/rumore, tempi di acquisizione più elevati (15-30 minuti) e analisi dei dati più complessa. Essa è utile nelle patologie diffuse ed estese, permettendo di rilevare precocemente le infiltrazioni di cellule maligne al di fuori dei margini della lesione visibile.

Entrambe le tecniche hanno la possibilità di utilizzare la sequenza STEAM (*STimulated Echo Acquisition Mode*) e la sequenza PRESS (*Point-RESolved*

Spectroscopy) che utilizzano la combinazione di 3 impulsi: la sequenza STEAM utilizza tre impulsi a 90°, mentre la sequenza PRESS utilizza un impulso a 90° e due a 180°.

I metaboliti principali della spettroscopia dell'encefalo sono: N-AcetilAspartato (NAA), Creatina + Fosfocreatina (Cr + PCr), composti contenenti Colina (Cho), Lattato, Lipidi, Mio-inositolo e Glutammato/Glutammina.

In particolare l'NAA (il segnale più alto nel cervello adulto sano) è un marker neuronale e della funzionalità assonale che si riduce nei vari processi patologici come neoplasie, traumi, epilessie e malattie neurodegenerative.

La spettroscopia viene utilizzata principalmente per la diagnosi differenziale delle neoplasie, per la valutazione del grading tumorale (alto e basso grado di malignità), per la scelta del piano terapeutico (radioterapia o intervento chirurgico) e per il monitoraggio della crescita neoplastica e dell'efficacia della terapia.

2.1.3 Perfusion (Perfuzion Wighted Imaging, PWI)

Con “perfusion” ci riferiamo all'apporto di ossigeno e nutrienti ai tessuti tramite il flusso sanguigno. Rappresenta, quindi, uno dei migliori parametri fisiologici.

Le misurazioni perfusionali permettono una serie di applicazioni che permettono di ottenere immagini che riflettono le alterazioni vascolari. In RM solitamente si associa l'imaging perfusionale all'utilizzo di mezzo di contrasto esogeno, sfruttando le alterazioni di suscettività magnetica provocata dal suo passaggio e valutando la sua diffusione dal compartimento intravascolare ai tessuti.

La misurazione è quantificabile come quantità di flusso di sangue (in millilitri) per grammo di tessuto nell'unità di tempo (ml/g/min).

In RM esistono tre diversi metodi per poter misurare la perfusione:

- *Dynamic Susceptibility Contrast* (DSC-MRI)
- *Dynamic Contrast-Enhancement* (DCE-MRI)
- *Arterial Spin Labeling* (ASL)

La DSC-MRI e la DCE-MRI sfruttano le alterazioni indotte da un mezzo di contrasto sui tempi di rilassamento dei vari tessuti, rispettivamente sul T2* e sul T1.

La DSC-MRI sfrutta sequenze T2* e al passaggio del chelato di gadolinio si ha una caduta del segnale nei tessuti che circondano i vasi, a causa della riduzione del tempo di rilassamento T2.

La DCE-MRI, fornisce anche una valutazione della permeabilità capillare e sfrutta sequenze T1 e il transito del chelato di gadolinio che provoca la riduzione del tempo di rilassamento T1 e, di conseguenza, un aumento di segnale.

L'iniezione del mezzo di contrasto deve essere eseguito in entrambi i casi con un flusso elevato (3-5ml/s) poiché le immagini corrispondenti alle sezioni studiate sono acquisite molto rapidamente e per ottenere un'adeguata caduta/aumento di segnale è necessario che il mezzo di contrasto sia sufficientemente concentrato.

La terza metodica, l'ASL, non fa uso di mezzo di contrasto esogeno, ma impiega una tecnica di marcatura degli spin in movimento nel flusso di sangue che permette la loro discriminazione da quelli dei tessuti stazionari. La marcatura degli spin si ottiene grazie ad un impulso d'inversione (*Label*) che provoca un defasamento, invertendo la magnetizzazione. Dopo l'impulso d'inversione vi è un tempo di ritardo (*Post Label Delay, PLD*) per consentire al sangue di giungere al letto capillare. Gli impulsi d'inversione vengono alternati a impulsi di controllo in cui non c'è la precedente fase d'inversione e si ottengono due set d'immagini: la sottrazione delle immagini etichettate dalle immagini di controllo fornisce l'immagine di perfusione.

I vantaggi di questa metodica risiedono nell'assenza di utilizzo di mezzo di contrasto, diventando fondamentale in pazienti allergici, con insufficienza renale o che devono eseguire frequenti monitoraggi. Di contro, è una sequenza lunga (4-6 minuti) e con una scarsa risoluzione spaziale.

Grazie alle metodiche di perfusione possiamo ottenere importanti parametri emodinamici, tracciando sulla sezione d'interesse una ROI all'interno della quale si eseguono valutazioni:

- Flusso Ematico Cerebrale (*Cerebral Blood Flow, CBF*): entità del volume ematico che transita nell'unità di tempo nella ROI;
- Volume Ematico Cerebrale (*Cerebral Blood Volume, CBV*): volume ematico presente in un dato istante nella ROI;
- Tempo Medio di Transito (*Mean Transit Time, MTT*): tempo medio impiegato dal sangue a transitare nella ROI;
- Tempo di Picco (*Time to Peak, TTP*): tempo impiegato per raggiungere la massima concentrazione di sangue nella ROI.

La valutazione dei parametri emodinamici, affiancata alle tecniche di imaging tradizionali, può essere un utile complemento alle tecniche tradizionali nelle diagnosi differenziali di molte patologie, per la valutazione delle condizioni ischemiche, nelle neoplasie, nelle malattie neurodegenerative e nei sospetti di ipoperfusione.

2.1.4 RM Funzionale (*Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI*)

La fMRI, attualmente, è una delle tecniche non invasive più indicate per lo studio dell'attività cerebrale che offre la possibilità di visualizzare le aree corticali cerebrali che si attivano in seguito a stimoli sensitivi, sensoriali, motori o task complessi di tipo cognitivo.

Questa tecnica si basa sulla registrazione delle variazioni dei livelli del flusso ematico e dell'ossigenazione cerebrale ed è in grado di visualizzare la risposta emodinamica, ovvero i cambiamenti che avvengono nell'ossigenazione del parenchima e dei capillari, correlati all'attività neuronale del cervello grazie al contrasto di immagine di tipo *Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD)*.

Grazie a questa tecnica vengono studiate le differenze di segnale causate dalla variazione del rapporto tra ossiemoglobina (diamagnetica) e deossiemoglobina (paramagnetica).

Sono utilizzate solitamente sequenze rapide eco-planari T2*-pesate, caratterizzate da una relativamente bassa risoluzione spaziale ma un'elevata velocità di acquisizione (come descritto in precedenza). Nelle sequenze EPI

T2* la deossiemoglobina determina riduzione del segnale RM, a causa della sensibilità alle disomogeneità di campo magnetico.

Durante l'attivazione delle cellule nervose, l'incremento locale del flusso di sangue avviene in misura maggiore dell'aumento del consumo di ossigeno; il risultato di questa dissociazione è un incremento della concentrazione di ossiemoglobina con riduzione della deossiemoglobina su versante venoso del letto capillare. L'ossiemoglobina in eccesso provoca a sua volta un cambiamento locale delle proprietà magnetiche del sangue a livello vascolare e l'aumento del segnale RM.

Sfruttando quindi il disaccoppiamento fra la fisiologica richiesta energetica e l'aumentato apporto ematico causato dalla maggiore attività neuronale, si ottengono le immagini di fMRI. Così facendo il sangue ricco di ossigeno viene utilizzato come mezzo di contrasto endogeno.

Esistono varie tecniche di studio funzionale, la più semplice è la *Resting State* con la quale è possibile studiare l'attività cerebrale in assenza di stimoli. Il paziente viene invitato a chiudere gli occhi e rilassarsi durante tutta la durata dell'esame.

Lo studio può essere svolto anche con la somministrazione di stimoli, definiti *task*, durante la continua acquisizione dell'intero volume cerebrale. Per questo tipo di studio vengono utilizzati schermi per gli stimoli visivi, pulsanti per i task motori, cuffie, occhialini e joystick per la somministrazione dei task e per la registrazione delle risposte.

In uno studio con somministrazione di stimoli si può ricorrere a diversi paradigmi per lo studio di diverse funzioni:

- Funzioni motorie: attraverso finger-tapping, flesso- estensione dei piedi e movimento delle labbra per l'attivazione dell'area motoria primaria;
- Funzioni cognitive: attraverso la visualizzazione di immagini per l'attivazione della memoria;
- Funzioni sensoriali: attraverso il tatto per l'attivazione dell'area sensitiva primaria;

- Funzioni emotive: per l'attivazione del sistema limbico;
- Funzioni visive: attraverso la stimolazione del campo visivo (bilaterale o monocampo) per l'attivazione dell'area visiva primaria;
- Funzioni uditive: con l'ascolto per l'attivazione dell'area uditiva primaria;
- Studi sul linguaggio: attraverso l'elaborazione di frasi per l'attivazione dell'area di Broca;
- Studi farmacologici: valutando la risposta ai farmaci.

Le caratteristiche intrinseche della Risonanza Magnetica funzionale sono le seguenti: assenza d'invasività (non viene somministrato mezzo di contrasto esogeno), elevata risoluzione spaziale e temporale, facile riproducibilità, possibilità di coregistrazione con immagini anatomiche di alta qualità.

La tecnica d'esecuzione prevede:

1. L'omogeneizzazione del campo magnetico (Shimming)
2. L'imaging morfologico ad alta risoluzione su tutto l'encefalo a 1mm sui tre piani con un sequenza GRE T1 3D
3. L'imaging funzionale con una sequenza GRE T2*, alternando acquisizioni a riposo con acquisizioni in cui si somministrano i task
4. Elaborazione dei dati.

Nel post- processing, in conclusione, si ricavano delle mappe che mostrano le aree dell'encefalo attivate durante la somministrazione degli stimoli, registrando le variazioni dell'attività neuronale legata al flusso sanguigno cerebrale regionale (rCBF) e al volume sanguigno cerebrale regionale (rCBV).

Tra le applicazioni cliniche con maggior impatto della fMRI vi sono localizzazione di aree eloquenti cerebrali per il planning chirurgico delle neoplasie e la valutazione dei meccanismi di recupero funzionale del sistema motorio per le malattie neurodegenerative e le malattie demielinizzanti.

2.2 Tecniche di Imaging Diffusivo in RM

La complessa organizzazione strutturale della sostanza bianca dell'encefalo, descritta nel Capitolo I di questa tesi, può essere studiata dettagliatamente in vivo dalle tecniche avanzate di Risonanza Magnetica di diffusione. L'imaging di diffusione racchiude tecniche più semplici e di utilizzo clinico, come la mappatura del coefficiente apparente di diffusione (ADC), e tecniche più complesse, come il tensore di diffusione e la trattografia. Il tipo di informazioni strutturali ottenute varia a seconda della tecnica utilizzata. Una comprensione maggiore di tali metodiche di imaging, si può avere grazie alla conoscenza dei principi fondamentali della diffusione delle molecole d'acqua nel cervello.

2.2.1 Principi di diffusione molecolare

La diffusione molecolare, o movimento browniano, fu descritta formalmente da Einstein nel 1905. Egli arrivò a caratterizzare lo spostamento medio delle molecole r in funzione del tempo di attesa t e di una costante D detta costante di diffusione tipica del materiale in cui le particelle erano immerse a temperatura costante. [1] L'equazione di Einstein è la seguente:

$$\langle r^2 \rangle = 6Dt$$

dove la distribuzione degli r^2 ha una forma gaussiana.

Il termine “diffusione molecolare” indica quel fenomeno in cui qualsiasi tipo di molecola in un fluido (come può essere l'acqua) viene spostata causalmente in quanto la molecola è agitata dall'energia termica.

La diffusione molecolare dipende, dunque, dall'energia termica (E_t) delle molecole, proporzionale alla temperatura secondo la relazione:

$$E_t = \frac{3}{2} k_B T$$

dove $k_B = 1.38 \times 10^{-23} \text{J/K}$ è la costante di Boltzmann e T è la temperatura assoluta del mezzo in °K.

Se consideriamo l'acqua libera nel suo insieme, la distribuzione di probabilità degli spostamenti delle molecole dovuti al moto Browniano è simmetrica rispetto alla loro posizione originale ed è di tipo Gaussiano. Il movimento

diffusivo è completamente stocastico e in molti casi isotropico. La diffusione non altera la posizione media di una molecola, bensì aumenta la deviazione standard della sua posizione. [2]

I tessuti biologici sono per la maggior parte costituiti da componenti liquide e regolate da una quantità innumerevole di processi in cui la diffusione dell'acqua gioca un ruolo fondamentale. In tali tessuti i fenomeni diffusivi comprendono principalmente la diffusione nello spazio extracellulare, attraverso la membrana cellulare e, in minima parte, nello spazio intracellulare.

In realtà la diffusione dell'acqua non è completamente libera ma è ostacolata e limitata dal mezzo stesso nel quale diffonde.

Esempi semplici di ostacoli alla libera diffusione nel sistema cellulare sono la membrana plasmatica, la parete delle cellule, il vacuolo e gli organelli in generale. L'esistenza di acquaporine (AQP), complessi proteici che favoriscono il passaggio dell'acqua, presenti in alcune membrane cellulari e nei vacuoli, conferma ulteriormente l'esistenza di ostacoli alla libera diffusione. Ad un livello maggiore di organizzazione abbiamo come esempio il sistema artero-venoso: il sangue, il cui plasma è composto per il 90% di acqua, scorre all'interno delle pareti endoteliali costituenti la struttura più interna dei vasi.

La diffusione delle molecole d'acqua è influenzata, inoltre, dalle alterazioni dei processi fisiologici che modificano la struttura delle membrane e i rapporti di volume tra gli spazi intra-extracellulari, dalla presenza di tumori ad alta densità cellulare e dalla perdita di integrità della membrana cellulare nei tumori necrotici.

In questa tesi saranno presenti metodiche e accenni di patologie che riguardano l'encefalo, per cui va riservato un cenno al tessuto nervoso.

Il tessuto nervoso è formato da cellule dalla morfologia caratteristica dette cellule nervose o neuroni tra le quali si instaurano dei rapporti specializzati per la trasmissione di impulsi. A livello anatomico, i neuroni sono costituiti da un corpo cellulare contenente il nucleo e da lunghi e caratteristici prolungamenti distinti in dendriti e assone. L'assone è ricoperto dalla guaina

mielinica e rappresenta il conduttore degli impulsi elettrici tra un neurone e l'altro.

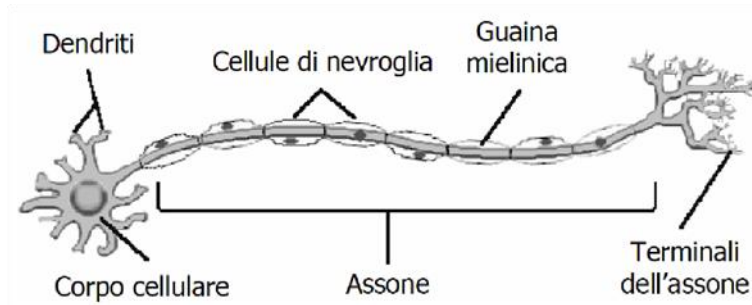


Figura 1: Struttura del neurone. [3]

Nel tessuto nervoso si trovano anche delle cellule che non hanno funzione prettamente nervosa bensì di sostegno, nutrimento e protezione al neurone: le cellule della nevroglia. A ciò si devono aggiungere vasi sanguigni e il liquido cerebrospinale (cerebrospinal fluid, CSF).

La diffusione libera dell'acqua nel tessuto nervoso è ancora una volta legata all'organizzazione strutturale del mezzo che differisce in maniera significativa a seconda che si tratti di materia grigia o materia bianca.

Alla materia grigia (costituita prevalentemente dai corpi cellulari dei neuroni) corrisponde, macroscopicamente, un basso livello di organizzazione strutturale, mentre alla materia bianca si associa un alto livello di organizzazione strutturale coerente definita dagli assoni che principalmente la costituiscono: la diffusione dell'acqua in questo caso avviene prevalentemente lungo la direzione parallela all'assone.

La misura della mobilità delle molecole d'acqua può risultare un valido strumento per descrivere la struttura dei tessuti e sulla presenza di eventuali alterazioni patologiche su scala ben più profonda rispetto alle normali tecniche di imaging. DWI (Diffusion Weighted Imaging) e DTI (Diffusion Tensor Imaging) sono tecniche MRI sensibili alle proprietà diffusive delle molecole d'acqua e consentono l'acquisizione di immagini in cui l'intensità del segnale in ciascun voxel è legata al movimento causale diffusivo delle molecole d'acqua. Ciò è ottenuto grazie all'inclusione nella sequenza di intensi impulsi

di gradiente di campo magnetico applicati prima e dopo un impulso di radiofrequenza di 180°.

2.2.2 Diffusion Weighted Imaging, DWI

Il principio su cui si basano le tecniche di imaging per gli studi di diffusione è l'effetto IVIM (Intra Voxel Incoherent Motion) connesso al moto incoerente e casuale delle molecole d'acqua nei tessuti (moto Browniano) dovuto all'agitazione termica.

Lo studio della diffusione delle molecole d'acqua attraverso la RM adoperata la sequenza di Stejskal-Tanner, la quale è di tipo *Spin-Echo* (SE) T2 pesata (T2W SE-EPI) alla quale viene aggiunta l'applicazione di un gradiente bipolare.

Il principio fondamentale della sequenza di diffusione è legato al defasamento protonico indotto dall'applicazione rapida di due gradienti opposti: applicando questi gradienti di defasamento e di rifasamento tra gli impulsi di radiofrequenza a 90° e 180°, il segnale diventa sensibile al movimento delle molecole. Se lo *spin* non è stazionario, ma è in movimento lungo la direzione del gradiente, esso subisce uno sfasamento netto in funzione della posizione e del gradiente. Ciò permette una riduzione della magnetizzazione totale, espressa dalla sequenza di Stejskal-Tanner:

$$M/M_0 = \exp -(\gamma \delta G)^2 \Delta D$$

dove G è uguale all'ampiezza massima dei gradienti, δ è uguale alla durata del singolo gradiente, Δ è uguale all'intervallo di tempo che intercorre tra le applicazioni dei due gradienti, γ è il rapporto giromagnetico (42,5756 MHz/T) e D è il coefficiente di diffusione. I due gradienti, definiti "diffusion sensitizing gradients" ossia gradienti di sensibilizzazione alla diffusione, hanno lo scopo di marcare magneticamente gli spin.

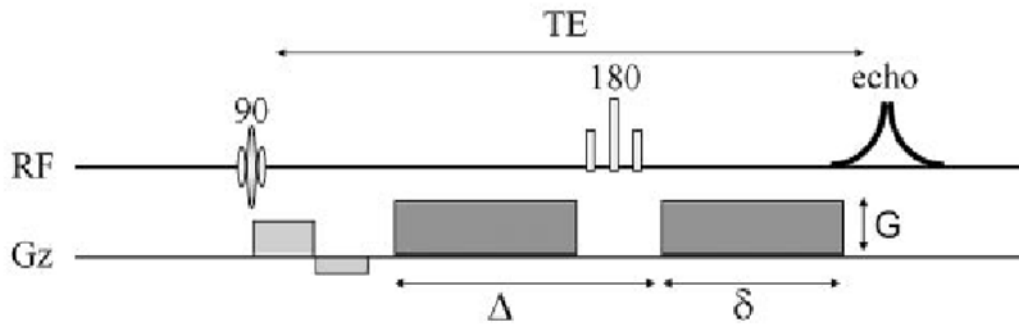


Figura 2: Sequenza di Stejskal-Tanner. [5]

Il primo gradiente induce uno sfasamento φ_1 della magnetizzazione trasversale che dipende dalla posizione del singolo *spin*.

I gradienti vengono applicati nelle tre direzioni spaziali (x,y,z). Se il gradiente è applicato lungo l'asse z, si ha:

$$\varphi_1 = \int_0^{\delta} G z_1 dt = \gamma \delta G z_1$$

Dove z_1 è la posizione dello *spin*, che viene supposta durante l'intervallo δ .

Lo sfasamento prodotto dal secondo gradiente di diffusione (applicato ancora lungo la direzione z) è dato da:

$$\varphi_2 = \int_{\Delta}^{\Delta+\delta} G z_2 dt = \gamma \delta G z_2$$

dove z_2 è la posizione dello stesso *spin* nell'istante di applicazione del secondo gradiente.

Considerando che il secondo gradiente di diffusione è applicato dopo l'impulso a 180° , che inverte la magnetizzazione trasversale, otteniamo che per gli *spin* statici si ha $z_1 = z_2$ e lo sfasamento prodotto dai due gradienti è nullo, mentre per gli *spin* in movimento si ha uno sfasamento globale diverso da zero, che dipende dal moto molecolare durante l'intervallo Δ , ossia dai processi di diffusione nel mezzo in esame.

In definitiva; sugli *spin* in movimento lo sfasamento si traduce sulle immagini in una perdita di segnale nelle immagini DWI, che corrisponde a una condizione di alta diffusività. Viceversa, per gli *spin* statici vi è una condizione di bassa diffusività che si traduce in alto segnale RM.

In alcune condizioni patologiche l'acqua si trova costretta ad un movimento condizionato (moto ristretto) con conseguente riduzione del coefficiente di diffusività e, quindi un segnale elevato.

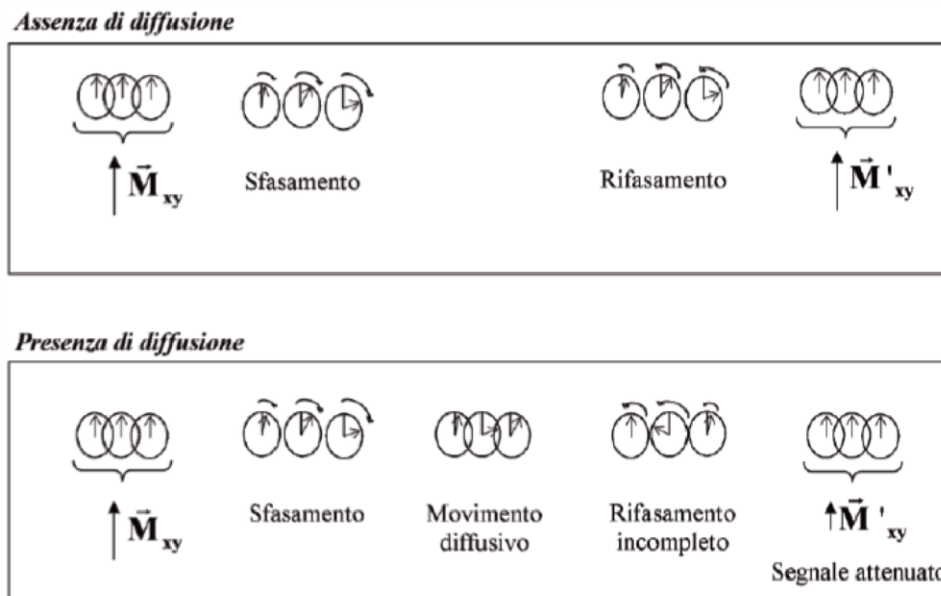


Figura 3: In assenza di diffusione gli *spin* vengono rifasati dall'applicazione del secondo gradiente ed il segnale M_{xy} rimane inalterato. In presenza di diffusione il rifasamento non è completo poiché gli *spin* tra l'applicazione del primo e del secondo gradiente si sono mossi: in tal caso si osserva un'attenuazione del segnale M_{xy} . [2]

L'insieme $(\gamma\delta G)^2D$ viene stabilito dall'operatore e rappresenta il *b-value*. Al variare del fattore *b* si ottengono diverse attenuazioni del segnale: esso rappresenta il grado di pesatura in diffusione applicato e viene espresso in sec/mm^2 . Al crescere del fattore *b* diminuisce progressivamente la pesatura in T2 dell'immagine e aumenta progressivamente la pesatura in diffusione.

È possibile, pertanto, misurare il coefficiente di diffusione (*D*), calcolando la variazione del segnale in funzione di *b* (che cambia in base alla sequenza che si utilizza). La scelta di tale fattore influenza notevolmente i risultati delle sequenze DWI e pertanto tale parametro deve essere aggiustato opportunamente nei protocolli in base alle esigenze cliniche del caso.

L'acquisizione di differenti *b-value* necessita modifiche della potenza dei gradienti di diffusione (G) e/o della durata (\square) e/o della distanza (Δ) tra i gradienti. [6]

Le immagini in diffusione, come accennato in precedenza, hanno una pesatura T2, determinando l'effetto *shine-through*. Esso si riferisce ad un segnale elevato sulle immagini DWI a valori bassi di *b-value* che non è dovuto ad una restrizione della diffusione, ma a una permanenza del segnale T2, essendo una sequenza influenzata anche dalle tecniche di acquisizione dei dati e dai corrispondenti parametri tissutali (T1, T2 e DP).

Tessuti con elevato T2 possono mostrare elevato segnale, nonostante la diffusione non sia ristretta, pertanto, tale artefatto può creare problemi nella valutazione delle immagini.

Per eliminare l'effetto *shine-through* bisogna aumentare il *b-value* e calcolare le mappe ADC (Apparent Diffusion Coefficient) le quali non sono influenzate dalla pesatura in T2 e forniscono, mediante un parametro fisico, un'informazione quantitativa sui processi di diffusione molecolare.

Per calcolare quantitativamente l'ADC in fase di post-processing bisogna:

1. ottenere due serie di immagini con gli stessi parametri ma con diverso *b-value*, ognuna con una sua coppia di valori di G e \square (una con *b-value* basso, compreso tra 0 e 50 sec/mm², in cui prevale l'effetto T2 e una con *b-value* alto, compreso tra 800 e 1000 sec/mm², in cui prevale la componente di diffusività);
2. calcolare per ogni voxel il valore di ADC interpolando i valori di intensità del segnale ottenuti con i due differenti valori di B.

I valori di ADC ottenuti vengono convertiti in scala di grigi o in mappe colorimetriche generando la cosiddetta mappa ADC. Questa mappa rappresenta un'immagine parametrica del coefficiente di diffusione. Sulle immagini ADC le strutture con bassa diffusività avranno basso segnale e, al contrario, le strutture con alta diffusività avranno alto segnale, rispecchiando totalmente la diffusività dei tessuti in esame.

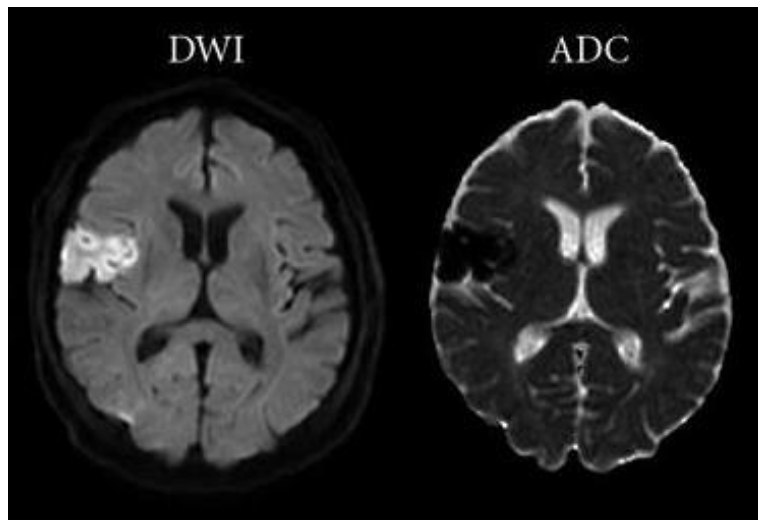


Figura 4: L'immagine DWI mette in evidenza un'area iperintensa (bianco brillante), legata ad un fenomeno di diffusione ristretta, nella porzione esterna dell'emisfero cerebrale di destra (a sinistra). L'immagine ADC risulta essere il "negativo" della DWI.

Il fenomeno della diffusione si può presentarsi in due modi:

- *isotropico*, quando il moto delle molecole è assolutamente casuale ed è il risultato soltanto del movimento di transazione termica delle molecole; il coefficiente di diffusione D assume lo stesso valore considerando tutte le possibili direzioni dello spazio tridimensionale: non esiste una direzione principale di diffusione. Usando la tecnica DWI ci riferiamo a questo tipo di diffusione.
- *Anisotropico*, quando la sua direzione è condizionata dalla presenza di strutture cellulari ed extracellulari; riferendosi a processi diffusivi in una fibra muscolare o nervosa, il coefficiente di diffusione assumerà valori diversi nelle diverse direzioni dello spazio ed in particolare è lecito aspettarsi che il massimo coefficiente di diffusione corrisponda alla direzione parallela allo sviluppo della fibra. Quando usiamo la tecnica DTI ci riferiamo a questo tipo di diffusione.

Variando la direzione di applicazione dei gradienti di diffusione, i protoni che si muovono lungo l'asse del gradiente applicato subiscono un processo diffusivo (vanno incontro a defasamento), che si traduce in perdita di segnale lungo questa direzione. Al contrario, quelli che si muovono perpendicolarmente saranno "costretti" a minore diffusività e il segnale sarà aumentato.

Da questo concetto base si sono sviluppate le due importanti applicazioni cliniche dell'imaging diffusivo: le immagini con tensore di diffusione (Diffusion Tensor Imaging, DTI), che descrivono il grado di anisotropia delle strutture dal punto di vista della diffusione molecolare, e la trattografia RM (fiber tracking), che rappresenta la visualizzazione 3D, mediante elaborazione di immagini DTI, che coniuga grado di anisotropia del processo diffusivo e direzione spaziale del fenomeno. Si ottiene così una rappresentazione delle molecole d'acqua che scorrono lungo i fasci di sostanza bianca.

L'avvento del tensore di diffusione (DTI) e della trattografia ha aperto una finestra completamente non invasiva sulla connettività della sostanza bianca del cervello umano. Queste metodiche hanno ampliato la conoscenza scientifica di molti disturbi neurologici e psichiatrici e sono stati applicati clinicamente per la mappatura prechirurgica dei fasci di materia bianca prima delle resezioni intracraniche di massa.

Le sequenze in diffusione trovano la loro applicazione clinica principale nello studio dell'edema cellulare per l'identificazione delle lesioni ischemiche in fase acuta, distinguendo l'edema citotossico dall'edema vasogenico. Altre applicazioni cliniche includono l'identificazione di focolai di lesioni dopo traumi acuti della testa, la caratterizzazione della cellularità neoplastica, la discriminazione tra metastasi e gliomi e la diagnosi di ascessi piogeni.

2.3 Diffusion Tensor Imaging, DTI

Per descrivere il processo diffusivo in un mezzo anisotropo dobbiamo capire che le probabilità di spostamento della molecola lungo i tre assi ortogonali non sono né identiche né indipendenti, per tale motivo è necessario campionare lo spazio tridimensionale specificando quindi un tensore di diffusione.

Un tensore è un'entità matematica astratta e con specifiche proprietà che permette di quantificare complessi fenomeni fisici.

In particolare, il tensore di diffusione è una matrice 3×3 simmetrica rispetto alla diagonale e rappresenta, dal punto di vista geometrico, un ellissoide di diffusione. Gli elementi diagonali corrispondono alle diffusioni lungo i tre assi

ortogonali, mentre i restanti elementi corrispondono alla correlazione tra gli spostamenti lungo tali assi ortogonali.

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Dove \mathbf{D} non è più uno scalare, ma una matrice e prende il nome di *tensor di diffusione*.

Il calcolo del tensore di diffusione necessita di almeno sei gradienti di diffusione lungo sei direzioni ortogonali (tre ortogonali puri: x, y, z, e tre combinati: xy, xz, yz). Aumentando il numero delle direzioni codificate si perfezionerà l'accuratezza delle misurazioni del tensore per ogni arbitrario orientamento.

Come accennato, la matrice del tensore può essere rappresentata come un ellissoide, in cui le direzioni degli assi sono determinate dagli autovettori del tensore, e le lunghezze sono determinate dai relativi autovalori.

Gli autovettori (eigenvectors), detti 1, 2 e 3, danno l'informazione relativa all'orientamento e determinano le direzioni degli assi dell'ellissoide di diffusione; gli autovalori (eigenvalues), detti λ_1, λ_2 e λ_3 e ordinati in base alla loro grandezza tale che $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$, determinano invece la lunghezza di tali assi.

La misura degli assi in ogni direzione è una stima della diffusività in quella direzione e solitamente si assume che la direzione locale delle fibre sia descritta dall'autovettore principale ovvero quello associato all'autovalore maggiore (λ_1).

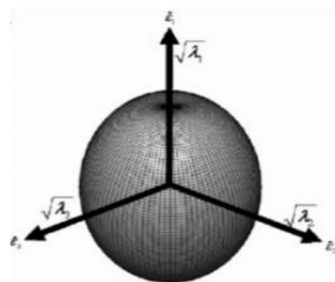


Figura 5: Ellissoide di diffusione [1]

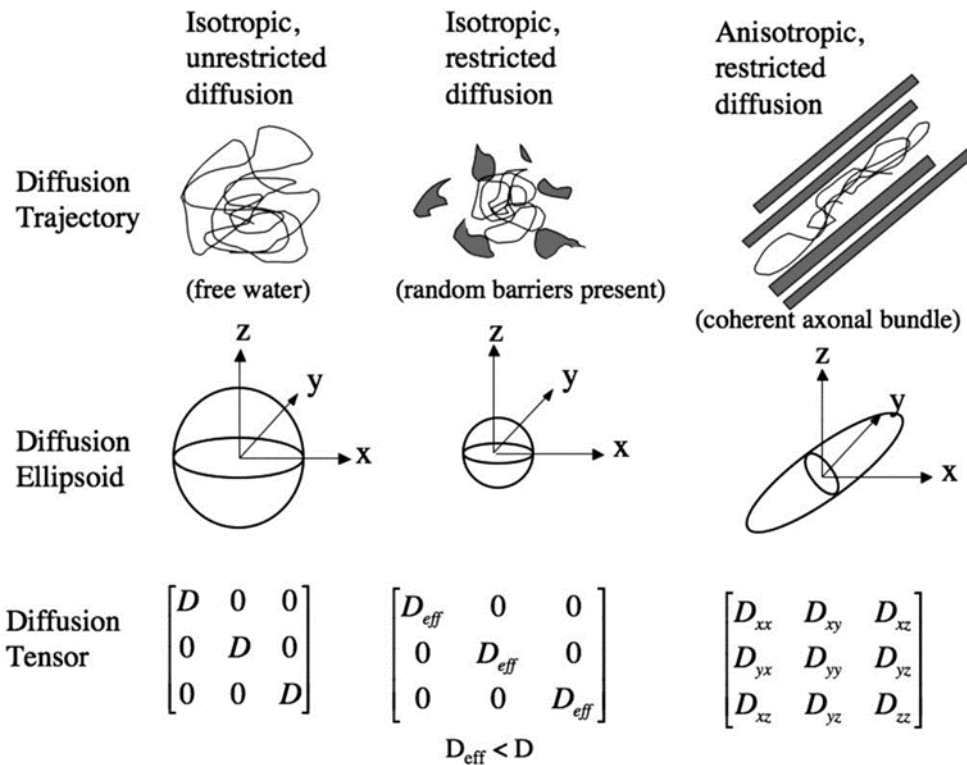


Figura 6: Sono mostrati gli ellissoidi e i tensori di diffusione per la diffusione isotropica senza restrizioni, la diffusione isotropica con restrizione e la diffusione anisotropia con restrizione [7]

2.3.1 Determinazione del tensore di diffusione

Il tensore D è una matrice simmetrica, perciò ci sono solo sei elementi indipendenti del tensore da calcolare che necessitano di un minimo di sei misure non collineari. Se almeno sei immagini pesate in diffusione sono acquisite lungo direzioni non collineari in aggiunta ad una immagine con $b=0 \text{ s/mm}^2$ (acquisita senza applicare il gradiente bipolare), il tensore di diffusione può essere calcolato.

Nella pratica, per una stima più accurata degli elementi del tensore, si acquisisce un numero di direzioni superiore al numero minimo (16, 32, 64 e 128), in maniera da ridurre l'incertezza legata a ogni singola stima degli elementi del tensore.

Affinché le equazioni che legano gli elementi del tensore siano, in generale, il più possibile indipendenti e caratterizzino il tensore nelle diverse direzioni dello spazio, le direzioni dei gradienti, come detto in precedenza, vengono scelte non collineari (ovvero su direzioni di applicazioni differenti) e in maniera tale da distribuirsi uniformemente nelle diverse direzioni dello spazio.

Le informazioni contenute nel tensore di diffusione possono essere visualizzate mediante la realizzazione di mappe di opportuni indici di diffusione “invarianti per rotazione”, quali: *Trace*, *Mean Diffusivity*, *Relative Anisotropy*, *Fractional Anisotropy* e *Volume Ratio*.

Tali informazioni quantitative riguardo al meccanismo di diffusione si ottengono utilizzando misure scalari, derivate matematicamente dal tensore di diffusione. Esse sono definite “invarianti” perché indipendenti dal sistema di coordinate cui fanno riferimento: gli indici definiti come scalari invarianti, infatti, sono indipendenti da rotazione del tessuto esaminato rispetto al campo magnetico applicato, poiché espressi in funzione degli autovalori del tensore, per definizione invarianti per rotazione.

La traccia (Trace) del tensore di diffusione è uguale alla somma dei tre autovalori e fornisce un indice invariante per rotazione della quantità complessiva di diffusività all'interno del voxel. Essa è definita come:

$$T_R(D) = \sum_{i=1}^3 \lambda_i$$

In una mappa Traccia è ben evidenziato il liquor cefalorachidiano (CSF), mentre è minimo il contrasto tra sostanza bianca e sostanza grigia.

Un'informazione che si può facilmente estrarre dal tensore è la *mean diffusivity* (MD) che descrive la media di tutte le direzioni delle diffusività e sarà data dalla media dei tre autovalori:

$$MD = \langle D \rangle = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} = \frac{T_R(D)}{3}$$

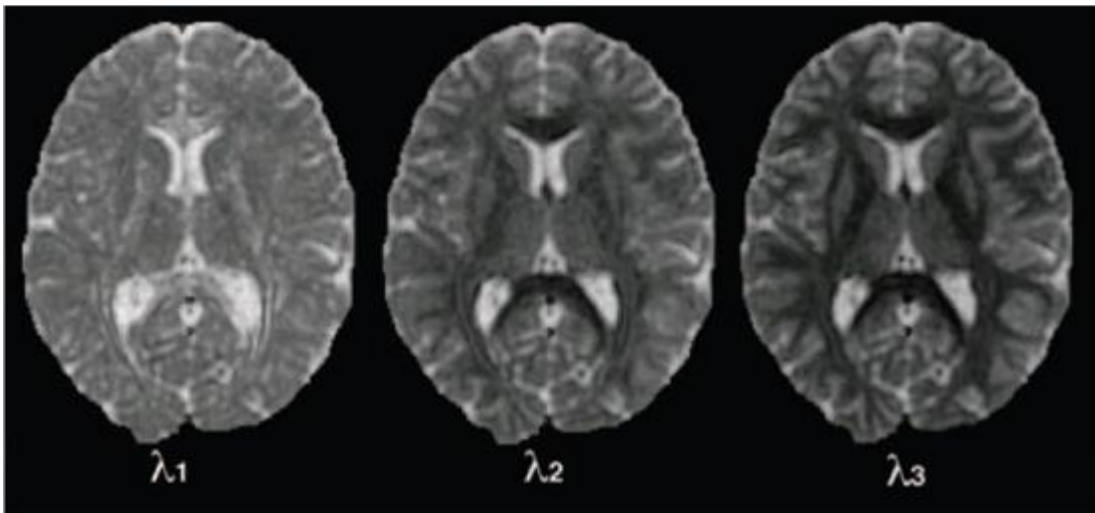


Figura 7: Rappresentazione degli autovalori in ordine decrescente, dove λ_1 rappresenta il valore maggiore. [7]

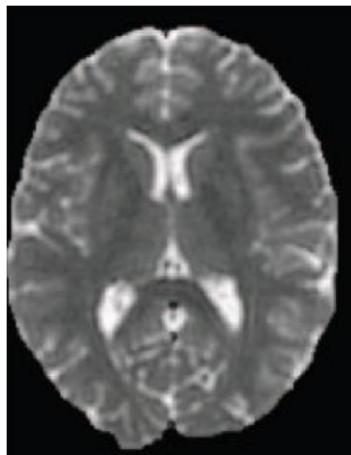


Figura 8: Diffusività media dei tre autovalori [7]

Nell'encefalo i valori normali di MD vanno da $2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ per il liquor cefalorachidiano a $0,6 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ per la sostanza grigia e $0,9 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ per la sostanza bianca. Tale indice si riduce con l'età nei primi anni di vita e incrementa nei disturbi caratterizzati da demielinizzazione, infiammazione, lesioni assonali ed edema. [8]

Dalla combinazione dei tre autovalori si determinano: *Relative Anisotropy* (RA), *Fractional Anisotropy* (FA) e *Volume Ratio* (VR).

La *Relative Anisotropy* è una quantità che fornisce informazioni sull'anisotropia di un voxel ed è data da:

$$RA = \sqrt{\frac{1}{3} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle D \rangle)^2}}{\langle D \rangle}}$$

La *Fractional Anisotropy* quantifica la deviazione delle diffusività nelle tre direzioni principali dalla diffusività media, fornendo informazioni sull'organizzazione della microstruttura e l'integrità della sostanza bianca (ad esempio, il livello di mielina o della densità delle fibre). Essa è definita come:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle D \rangle)^2}}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}}$$

L'indice *Volume Ratio* rappresenta il rapporto tra il volume dell'ellissoide e il volume della sfera di raggio pari alla media degli autovalori:

$$VR = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{\langle D \rangle^3}$$

In ambito clinico si utilizza maggiormente l'indice *FA* i cui valori variano da 0 a 1 e fornisce informazioni riguardo alla forma dell'ellissoide di rotazione associato al tensore: partendo dal valore nullo, in cui la forma è sferica (diffusione isotropica), per valori maggiori del parametro la forma risulta sempre più allungata, fino a raggiungere la forma lineare per $FA = 1$ (massima anisotropia) con $\lambda_1 \neq 0 \wedge \lambda_2 = \lambda_3 = 0$.

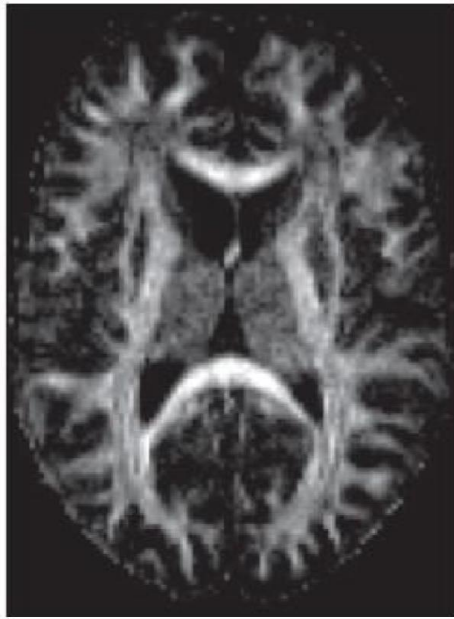


Figura 9: Esempio di immagine FA dell'encefalo in sezione assiale [9]

Utilizzando le informazioni contenute nel tensore di diffusione, inoltre, si possono ottenere delle mappe codificate a colori (*colour encoded*) di orientamento delle fibre nella materia bianca. L'idea di base è di utilizzare diversi colori per diversi orientamenti delle fibre: il rosso per la direzione sagittale (destra-sinistra), verde per quella coronale (antero-posteriore) e blu per quella assiale (supero-inferiore). L'impiego delle immagini con codifica a colori permette la ricostruzione dei principali fasci neuronali e il confronto con le conoscenze anatomiche dando risultati che sottolineano le potenzialità del DTI per l'analisi morfologica "in vivo" della materia bianca.

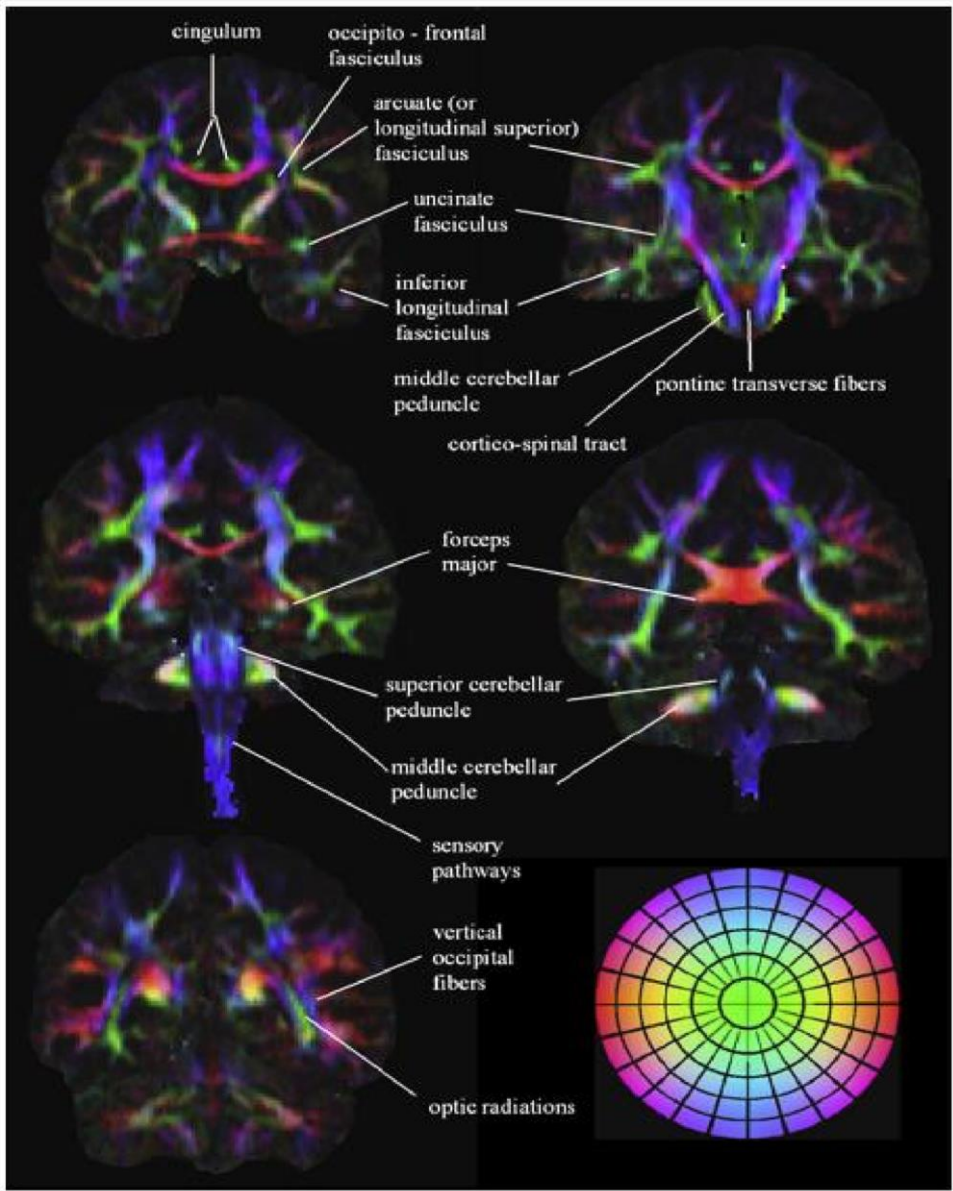


Figura 10: Mappa “*colour encoded*” che descrive l’orientamento delle fibre [10]

CAPITOLO III

PROTOCOLLI DI ACQUISIZIONE E PROBLEMATICHE DTI

SOMMARIO: 3.1 Parametri di acquisizione DTI – 3.2 Limiti Della
Trattografia Basata Sul Tensore Di Diffusione – 3.3 Artefatti da movimenti –
3.4 Crossing Fibers – 3.5 Protocollo di acquisizione

3.1 Parametri di acquisizione DTI

Quando si progetta uno studio DTI, ci sono molti parametri che devono essere impostati. Tra questi sono inclusi: risoluzione dell'immagine, SNR, tempo di echo (TE), tempo di ripetizione (TR), orientamenti dei gradienti, *b-value* e il numero di immagini b_0 .

3.1.1 Risoluzione spaziale

La diffusione anisotropica è sensibile non solo alle proprietà fisiche e chimiche delle molecole (proprietà biologica microscopica), ma anche all'omogeneità dell'orientamento della fibra all'interno di un pixel, che è una proprietà biologica macroscopica. Di conseguenza, la diffusione anisotropica è molto sensibile alla risoluzione spaziale: minore è la risoluzione spaziale, minore è la diffusione anisotropica.

È importante notare che la risoluzione spaziale assoluta in unità geometriche (in millimetri) è diversa dalla risoluzione anatomica. Se viene utilizzata la stessa dimensione di pixel per volumi di dimensioni diverse, ci saranno meno pixel nel cervello più piccolo e più pixel nel cervello più grande (stessa risoluzione spaziale, ma risoluzione anatomica differente). Nel volume più piccolo si assiste a una bassa diffusione anisotropica, dovuta a più orientamenti di fibre all'interno di uno stesso pixel.

Al fine di evitare tale inconveniente, si cerca di ottenere la stessa quantità di pixel all'interno del cervello (stessa risoluzione anatomica), cambiando il FOV in base alla dimensione del volume che stiamo studiando.

Ciò porta al problema del rapporto segnale-rumore (SNR), correlato alla risoluzione spaziale e al tempo di acquisizione dell'immagine. Il tempo di acquisizione delle immagini è spesso limitato negli studi clinici, per cui bisogna obbligatoriamente accettare una certa quantità di rumore nelle misurazioni. Inoltre, si è visto che l'anisotropia tende ad aumentare quando il rapporto segnale-rumore diminuisce.

RISOLUZIONE SPAZIALE	SNR	ANISOTROPIA
↑	↓	↑
MATRICE	FOV	RISOLUZIONE SPAZIALE
↑	↓	↑

Tabella 1: parametri che influenzano l'anisotropia (sopra) e parametri che influenzano la risoluzione spaziale (sotto)

3.1.2 Entità del *b-value*

Il *b-value* è un parametro molto importante ed è un fattore che riflette l'intensità e la durata degli impulsi di gradiente utilizzati per generare immagini DWI. Un *b-value* troppo basso porta a una riduzione eccessiva dell'attenuazione del segnale indotta dal processo di diffusione e non è possibile determinare con precisione il decadimento del segnale. Un *b-value* troppo alto determina un forte decadimento del segnale e, così come aumenta l'intensità del segnale, aumenta anche il livello di rumore. Per tale motivo è stato trovato un range ottimale per l'impostazione del *b-value*, che dipende dalle costanti di diffusione del campione e dal rapporto segnale-rumore.

Le costanti di diffusione nel cervello possono essere molto variabili (da 0.1 a $1.6 \times 10^{-23} \text{ mm}^2 / \text{s}$), e la costante media di diffusione dell'acqua all'interno del cervello è tipicamente $0.8 - 0.9 \times 10^{-23} \text{ mm}^2 / \text{s}$.

Negli studi clinici, per ottenere un'adeguata attenuazione del segnale si utilizza un *b-value* di 600 - 1500 s/mm^2 (3000 s/mm^2 negli studi sperimentali).

Ad esempio, utilizzando $b = 1000 \text{ s/mm}^2$, l'attenuazione del segnale ottenuta (e^{-bD}) è pari a:

$$e^{-1000 \times 0.8 \times 10^{-23}} = 0.45$$

Nelle regioni altamente anisotropiche, quando la pesatura di diffusione viene applicata perpendicolare all'orientamento della fibra, le costanti di diffusione risultano basse ($0.1 \times 10^{-23} \text{ mm}^2/\text{s}$) e l'attenuazione del segnale è solo del 10%. Quando la pesatura di diffusione viene applicata parallelamente all'orientamento della fibra, la costante di diffusione è maggiore ($1,6 \times 10^{-23} \text{ mm}^2/\text{s}$) e l'attenuazione del segnale arriva all'80%.

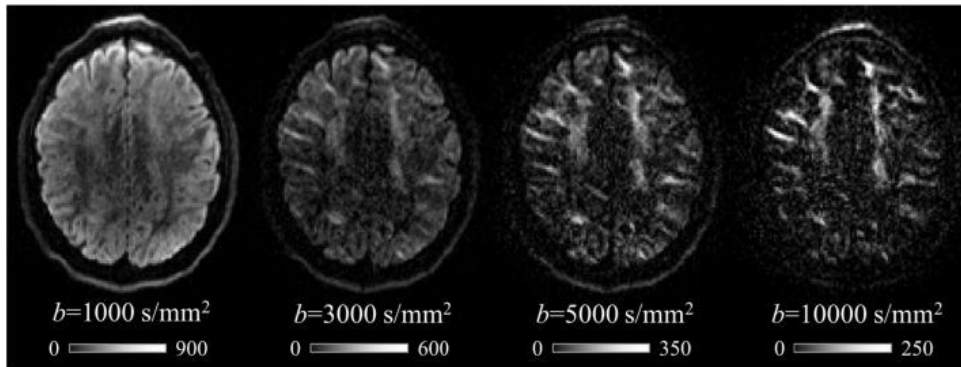


Figura 11: applicazione di vari valori di *b-value*

Inoltre, bisogna tener presente che aumentando il valore del *b-value*, aumenta proporzionalmente anche il tempo di scansione.

3.1.3 Orientamento e direzioni dei gradienti applicati

La scelta ottimale delle direzioni dei gradienti di diffusione è quella che fornisce il campionamento più uniforme dello spazio 3D. L'obiettivo è di definire la forma e l'orientamento dell'ellissoide di diffusione, che non conosciamo a priori. Per progettare una combinazione di orientamenti perfettamente distribuiti nello spazio 3D bisogna ricorrere a una procedura di ottimizzazione usando, ad esempio, dei modelli già stabiliti.

Per l'impostazione del parametro del numero delle direzioni dei gradienti possiamo considerare due esempi di due diversi tipi di misurazioni a 8 punti: nel primo esempio (A) vengono acquisite quattro diverse direzioni con due medie, ovvero gli orientamenti vengono misurati due volte; nel secondo (B), vengono acquisite otto direzioni differenti, senza ripetizione della misurazione.

Fintanto che gli orientamenti sono distribuiti uniformemente, questi due tipi di misurazione forniscono un rapporto segnale-rumore paragonabile. Molti studi hanno dimostrato che il secondo approccio (B) riduce la varianza¹ dell'orientamento dei parametri stimati.

I datasets ripetuti, invece, possono avere un vantaggio per il controllo della qualità dei dati DTI. Ad esempio, se abbiamo più di tre medie (tre set di dati), possiamo calcolare le deviazioni standard delle ripetizioni e valutare quindi la presenza di errori di registrazione.

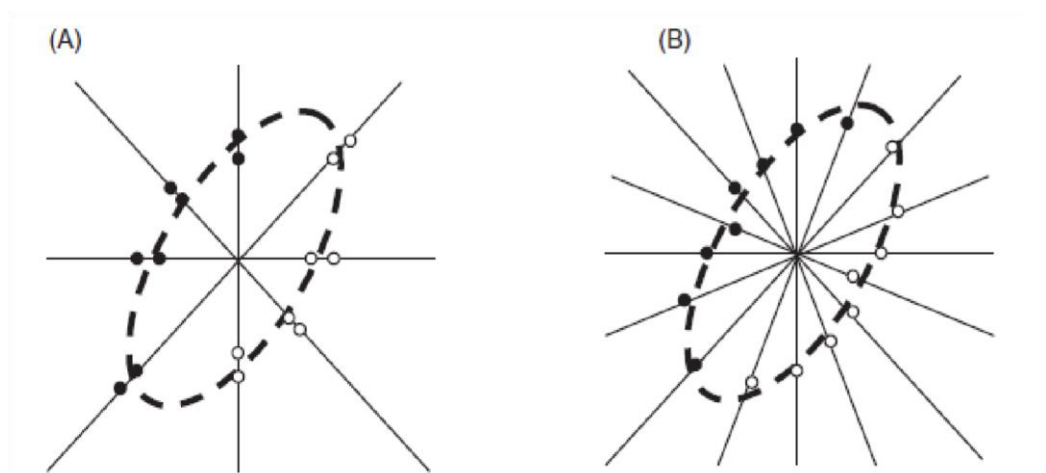


Figura 12: confronto tra una misurazione con 2 ripetizioni e meno orientamenti (A) e una misurazione con nessuna ripetizione ma con più orientamenti (B)

3.2 Limiti Della Trattografia Basata Sul Tensore Di Diffusione

L'imaging con tensore di diffusione (DTI) ha avuto un impatto significativo nelle Neuroscienze in tempi relativamente brevi, in modo particolare nel campo della pianificazione chirurgica. Tale tecnica viene sempre più richiesta dai dipartimenti neurochirurgici in tutto il mondo.

¹ La varianza è uno dei principali indici di variabilità di una distribuzione statistica e fornisce una misura della variabilità dei valori assunti dalla variabile, nello specifico, di quanto essi si discostino quadraticamente rispettivamente dalla media aritmetica o dal valore atteso.

Nonostante le numerose applicazioni cliniche attualmente consolidate o potenzialmente future, la trattografia presenta anche dei limiti.

L'imaging DTI possiede una serie di fattori negativi, lungamente discussi in questa tesi, e il suo utilizzo clinico è in gran parte limitato a strutture specializzate che si avvalgono di fisici e specialisti di imaging, necessari a garantire una metodologia clinicamente affidabile.

La discrepanza tra la scala del diametro assonale e la dimensione del voxel dell'immagine (bassa risoluzione spaziale), il rumore contenuto nei dati acquisiti in diffusione e gli artefatti intrinseci della MR [11] costituiscono i limiti principali associati alla trattografia, gravando su precisione e accuratezza delle misurazioni di diffusione e della ricostruzione trattografica. I risultati della trattografia, inoltre, dipendono da numerosi fattori, alcuni dei quali dipendono dagli operatori, come i vari algoritmi di ricostruzione. La modifica di tali fattori influenza la ricostruzione trattografica, motivo per cui esistono numerose differenze tra gli studi DTI. [12]

La trattografia derivata dalla DTI assume che in ciascun voxel le fibre siano descritte da una sola stima di orientamento. Di contro, in regioni dove è presente più di una orientazione di fibre (*fiber-crossing*) la ricostruzione trattografica tende a fermarsi per un crollo di FA, il che causa dei falsi negativi rispetto a connessioni neurali che di fatto esistono.

Gli sviluppi più recenti di trattografia basati sui metodi HARDI (*High Angular Resolution Diffusion Imaging*) e altre adeguate tecniche di elaborazione sono in grado di risolvere il problema delle *crossing fiber*. È possibile, inoltre, combinare la trattografia con l'algoritmo *Spherical Deconvolution*, per eseguire l'analisi di percorsi di sostanza bianca in regioni con elevata densità di fibre incrociate [13], i datasets utilizzati nell'algoritmo sopra citato possono essere acquisiti utilizzando protocolli clinicamente fattibili.

Nelle patologie neurologiche, l'alterazione anatomica dovuta alla presenza di processi patologici, come edema ed emorragia, genera modificazioni di tessuto che potrebbero portare ad artefatti nelle ricostruzioni. Tutte queste limitazioni possono portare a falsi positivi o falsi negativi e pertanto l'interpretazione dei

risultati della trattografia richiede esperienza e conoscenze anatomiche approfondite.

3.2.1 Aspetti pratici: svantaggi DTI

L'imaging DTI presenta numerosi svantaggi rispetto alla MRI convenzionale, tra cui l'estrema sensibilità al movimento. Poiché i gradienti di diffusione sono inseriti per descrivere i moti di diffusione molecolare che sono dell'ordine delle decine di μm (5-10 μm), è chiaro che qualsiasi movimento macroscopico volontario od involontario del paziente viene rivelato da questa sequenza. Tra le sorgenti di movimento, particolare criticità è rappresentata dai movimenti minimi dovuti alla pulsazione cardiaca, alle pulsazioni del fluido cerebrospinale e al respiro. Le conseguenze di tali movimenti sono possibili errori di coregistrazione d'immagini.

Per far fronte agli artefatti da movimento viene utilizzata la sequenza SS-EPI. Ciò significa che l'imaging DTI possiede tutti gli svantaggi di una sequenza echo planare: distorsione d'immagine e bassa risoluzione spaziale.

Altro punto cruciale è ottenere un SNR sufficientemente alto, perché il SNR delle immagini pesate in diffusione viene ulteriormente ridotto da tempi di echo relativamente lunghi che sono imposti dalla durata dell'applicazione dei forti gradienti di diffusione.

L'imaging DTI richiede, come detto in precedenza, almeno sette acquisizioni per eseguire il calcolo del tensore, per cui presenta la problematica di avere lunghi tempi di acquisizione.

Tenendo conto di questi svantaggi, è importante capire se l'imaging DTI fornisce realmente informazioni utili per gli studi clinici, che non possono essere ottenute con la MRI convenzionale (Immagini T1 e T2 pesate). Si raccomanda, quindi, di eseguire sempre un'analisi statistica accurata attraverso l'uso di ROI (Region Of Interest) per giudicare l'unicità e l'utilità dei dati DTI. L'analisi può essere effettuata valutando le immagini T2 pesate e quantificando l'anisotropia nelle regioni cerebrali in cui non vi sono alterazioni della sostanza bianca. Impostando le ROI in tali aree e svolgendo le dovute analisi statistiche,

possiamo rilevare, laddove ci sia, una significativa alterazione dell'anisotropia e valutare l'effettiva utilità delle immagini DTI.

3.2.2 Diminuzione dell'anisotropia

Inizialmente, la mielina era considerata la fonte principale della diffusione anisotropica, ma attualmente c'è evidenza scientifica che il tessuto nervoso può avere elevata anisotropia anche senza presenza di mielina. La membrana dell'assone è sufficiente a conferire l'anisotropia di diffusione dell'acqua.

È noto, però, che la mielina partecipa alla formazione dell'anisotropia, pertanto, più alta è la densità assonica e quanto più mielinizzati sono gli assoni, maggiore è l'anisotropia. Macroscopicamente, un altro contributo importante sull'anisotropia è dato dall'omogeneità dell'orientamento assonale all'interno di un pixel. Quanto più gli orientamenti sono misti, tanto minore diventa l'anisotropia.

Prima della nascita, quando la maggior parte del cervello non è mielinizzato, sia la corteccia sia i tratti della sostanza bianca presentano elevata anisotropia. Dopo la nascita, la mielinizzazione inizia sia nella corteccia sia nei tratti della materia bianca, ma i cambiamenti associati alla FA vanno in direzioni opposte. La FA dei tratti della sostanza bianca aumenta probabilmente a causa della mielina, mentre la FA della corteccia diminuisce probabilmente a causa della perdita di struttura. Se l'aumento postnatale della FA nella sostanza bianca è dovuto esclusivamente alla mielinizzazione, possiamo concludere che negli adulti circa il 60% dell'anisotropia è causato dai fasci assonali mentre il restante 40% dalla mielina. [14]

La corteccia ha inizialmente un'alta anisotropia a causa delle strutture ben allineate, che successivamente scompaiono, probabilmente a causa della crescita delle reti dendritiche. Da un punto di vista microscopico (a livello cellulare), la corteccia dovrebbe avere un'anisotropia più alta, contrastata dalla disorganizzazione macroscopica (a livello dei pixel).

Questo fattore macroscopico (allineamento delle fibre all'interno di un pixel) è l'elemento più dominante nella determinazione dell'anisotropia e può superare i fattori microscopici. Ciò significa che la diffusione anisotropica dipende dalla

risoluzione dell'immagine: maggiore è la risoluzione, minore sarà l'eterogeneità di orientamento.

Le dimensioni dei principali tratti di sostanza bianca sono spesso più grandi delle dimensioni dei pixel e la dipendenza dalla risoluzione dell'immagine può essere limitata da due fibre confinanti in cui si verifica l'effetto di volume parziale.

La scala anatomica delle fibre nella sostanza grigia è molto più piccola della risoluzione di imaging comunemente usata (2 - 3 mm). Di conseguenza, le differenze nelle risoluzioni di imaging a scala realistica influenzano solo i tratti più piccoli e i tratti confinanti, che hanno scala anatomica simile alla dimensione del pixel (2 - 3 mm). Il cervelletto e alcune strutture di materia grigia come il talamo possono avere fibre in questa gamma di scala e, di conseguenza, la loro anisotropia può avere una dipendenza significativa dalla risoluzione delle immagini.

La valutazione dei valori di anisotropia non è semplice. Quando viene osservata una diminuzione dell'anisotropia, si tende a collegare quest'ultima a fattori microscopici come la perdita di mielina e il danno assonale, ma bisogna sempre tener presente che, se vi è disomogeneità di orientamento macroscopico, una bassa anisotropia potrebbe verificarsi anche in un cervello con materia bianca perfettamente sana.

L'anisotropia è un indicatore sensibile della perdita assonica, mentre la sua specificità alla perdita assonale non è ovvia perché può anche essere sensibile allo stato di mielinizzazione e ad altre anomalie.

3.3 Artefatti da movimento

Negli studi DTI è indispensabile affrontare e correggere gli artefatti da movimento per due motivi: il primo è un problema specifico dell'imaging DTI e l'altro è un problema comune a tutti i metodi quantitativi di MRI che richiedono immagini multiple come il T2 mapping o l'imaging di perfusione. Il problema specifico dell'imaging DTI è la degradazione delle immagini pesate

in diffusione mediante artefatti fantasma (*ghosting*)², che si presentano lungo la direzione della codifica di fase, poiché DWI (e quindi anche DTI) è una tecnica ipersensibile al movimento a causa del suo uso di forti gradienti di diffusione.

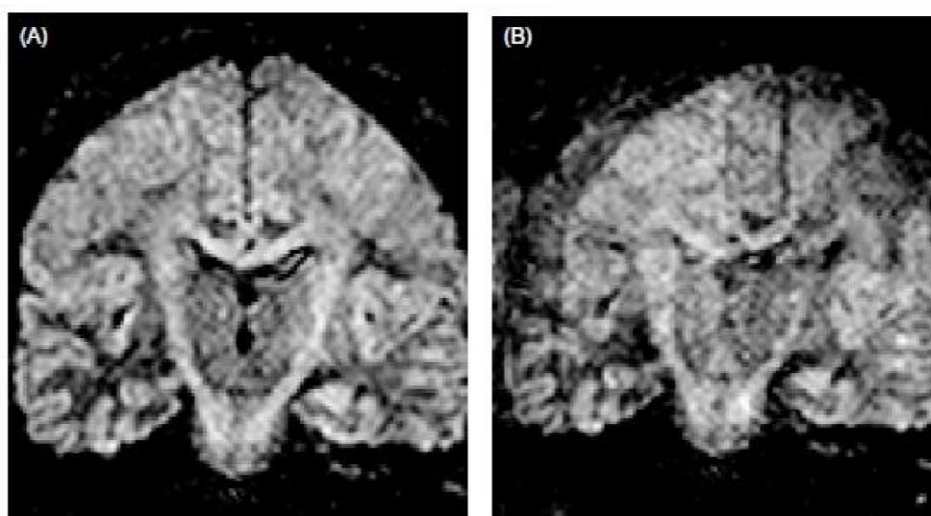


Figura 13: Esempio di immagini in DWI senza (A) e con (B) ghosting.

Utilizzando la costante di diffusione del tessuto cerebrale normale ($D = 0.8 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) e il tipico intervallo di tempo che intercorre tra le applicazioni dei due gradienti ($\Delta = 30 \text{ms}$), in base all'equazione di Einstein, vista nel capitolo II, possiamo calcolare che le molecole d'acqua si muovono in media di circa $7 \mu\text{m}$ durante la misurazione DWI:

$$7 \mu\text{m} = \sqrt{2D\Delta}$$

Qualsiasi movimento di massa o maggiore di questa dimensione può interferire con le misure di diffusione. Nonostante vengano utilizzati diversi sistemi di immobilizzazione, è quasi impossibile rimuovere tutto il movimento di massa, poiché anche il minimo movimento cerebrale dovuto alla pulsazione cardiaca e

² Vengono definiti “Ghost” i tipici artefatti da movimento che si generano quando non c'è più correlazione tra la posizione dei protoni eccitati dall'impulso iniziale e la localizzazione spaziale al momento della lettura del segnale.

³ Il *gating cardiaco* è un sistema di sincronizzazione diffuso in Risonanza Magnetica rivolto all'ottenimento di immagini di distretti direttamente o indirettamente coinvolti dalla pulsazione cardiaca. Tale sistema viene utilizzato per eliminare artefatti da movimento.

al movimento respiratorio può avvicinarsi a questa quantità. Questi piccoli movimenti di massa possono portare a errori di fase e provocare gli artefatti fantasma.

Questo problema può essere ridotto, ma non eliminato definitivamente, utilizzando le sequenze Single-Shot Echo-Planari (EPI), trattate nel capitolo II. Le regioni della fossa cranica posteriore sono particolarmente vulnerabili a problemi di riduzione del segnale, probabilmente correlati alla pulsazione arteriosa nell'encefalo. Tale problema, inoltre, potrebbe essere migliorato utilizzando il *gating cardiaco*³, evitando quindi i momenti in cui il movimento pulsatile è al massimo. Tuttavia, questo approccio riduce l'efficienza temporale delle scansioni e viene influenzato dall'aritmia cardiaca. Pertanto, bisogna valutare attentamente la funzione di costo-beneficio del *gating cardiaco*.

Un metodo efficace è quello di ispezionare individualmente ogni DWI per ricercare gli artefatti fantasma. Se le immagini sono danneggiate, dovrebbero essere rimosse dal calcolo del tensore successivo. Se le immagini compromesse vengono calcolate con quelle prive di artefatti, diventa più difficile determinare la fonte dell'effetto fantasma. In teoria, abbiamo bisogno solo di sei DWI per calcolare un tensore di diffusione. Tuttavia, per migliorare il rapporto segnale-rumore (SNR), di solito vengono acquisite più di 30 DWI, motivo per il quale è possibile rimuovere le immagini danneggiate senza compromettere significativamente il rapporto segnale-rumore (SNR). Nonostante ciò, anche l'ispezione visiva per la ricerca di artefatti fantasma presenta degli svantaggi, tra cui la dipendenza dal giudizio soggettivo e l'eccessivo dispendio di tempo.

Il secondo problema che si verifica quando ci sono artefatti da movimento è relativo alla coregistrazione delle immagini.

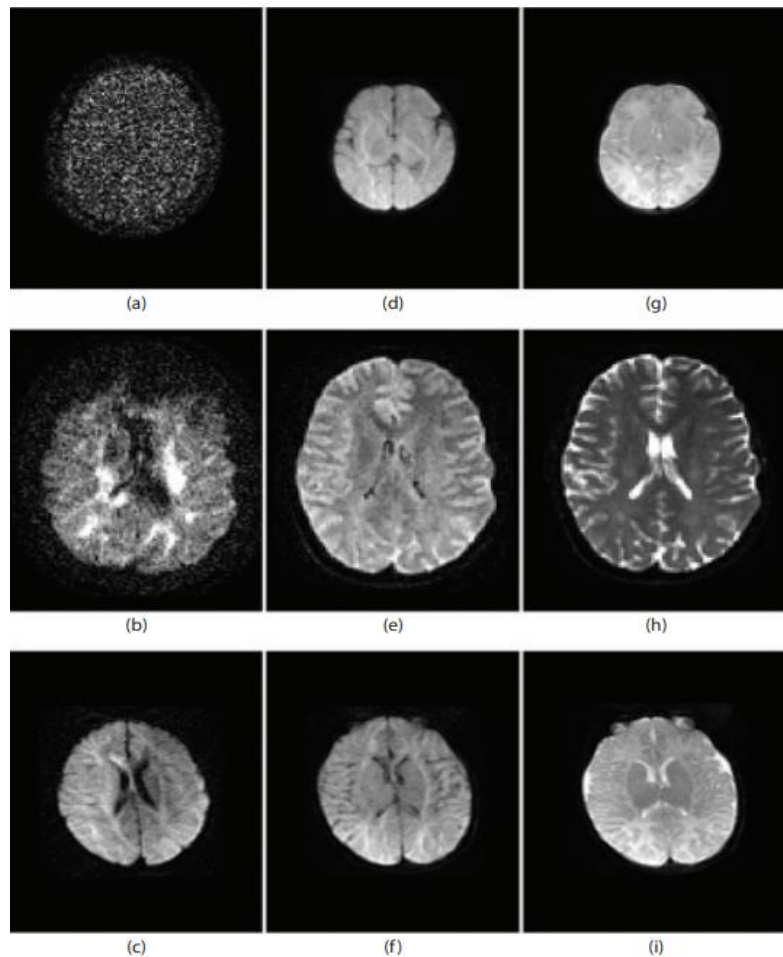


Figura 14: illustrazione di artefatti da movimento (a -c), DWI senza artefatti (d-f) e immagini B0 (g-i). Gli artefatti da movimento includono la perdita completa del segnale (a), la perdita del segnale locale (b) e la mancata corrispondenza (c) [15]

L'imaging DTI richiede tipicamente 5-15 minuti di tempo di scansione durante i quali vengono acquisiti 30-90 immagini DWI. Se il soggetto compie uno spostamento maggiore della dimensione dei pixel (2-3 mm) durante la scansione, i neuroni appartenenti a un determinato pixel si spostano dalla posizione iniziale, e i pixel non vengono registrati.

Quando si verifica un artefatto all'immagine, l'unica misura da prendere è la sua rimozione dall'elaborazione dei dati. Tuttavia, la registrazione errata può essere corretta mediante riallineamento dell'immagine tramite post processing, scegliendo un'immagine dell'acquisizione come riferimento, alla quale verranno allineate tutte le altre immagini. Ciò può essere ottenuto calcolando di volta in volta come il volume debba essere traslato e ruotato per meglio allinearsi al volume di riferimento, minimizzando la differenza. Si calcola quindi la differenza tra il volume considerato e quello preso come

referimento; il quadrato della differenza deve essere minimizzato per ridurre al minimo gli effetti dovuti al movimento. Si noti che il processo di riallineamento comporta l'interpolazione dei pixel, che inevitabilmente porta a un effetto levigante (perdita di risoluzione). La sequenza SS-EPI può affrontare la maggior parte delle problematiche degli artefatti da ghosting legati al movimento, tuttavia, presenta dei fattori negativi come la risoluzione spaziale limitata e le distorsioni d'immagine.

La lunghezza del treno di echi⁴ può solitamente arrivare a 128, dopodiché il segnale diminuisce. Ad esempio, utilizzando un FOV di 240 mm e risoluzione di 1,875 mm, aumentando il treno di echi (da 128 a 144) si ha un tempo di echo più lungo, minore segnale e maggiore rumore d'immagine (basso SNR). Le distorsioni di immagini, invece, sono dovute a problemi di suscettività B_0 . Quando la lunghezza del treno di echi aumenta, la portata della distorsione dell'immagine aumenta: maggiore è la risoluzione, più distorsioni si ottengono.

La distorsione è causata dalle disomogeneità del campo magnetico (B_0), le quali sono particolarmente critiche ai confini tra aria e tessuto; in particolare intorno ai seni paranasali, come le regioni inferiori del lobo frontale e il polo anteriore del lobo temporale. La quantità di distorsioni, inoltre, aumenta con l'intensità del campo magnetico: uno scanner 3T produce più distorsioni di uno scanner da 1,5 T. Ci sono diversi modi per ridurre al minimo questo problema.

In primo luogo, si può utilizzare una risoluzione più bassa. In secondo luogo, ci sono tecniche che misurano la distorsione del campo magnetico B_0 , calcolando una mappa di distorsione dell'immagine e annullando la distorsione.

⁴ Il segnale acquisito viene chiamato "echo". Quando viene acquisito un segnale equivalente a 128 scansioni, viene registrato un treno di 128 segnali eco, chiamato treno di echi (*echo train*).

3.3.1 Riduzione del treno di echi e schemi di campionamento del k-spazio

L'unico modo per poter ottenere un maggior SNR (tempi di echo più corti) e una ridotta distorsione dell'immagine, è ridurre al minimo indispensabile la lunghezza del treno di echi nelle SS-EPI. Esistono diverse metodologie per raggiungere tale obiettivo.

In termini di hardware, è possibile utilizzare gradienti più forti, *slew rate*⁵ più elevati e larghezza di banda di campionamento (*bandwidth*) più ampia.

In termini di parametri che influenzano l'imaging, il modo più efficiente per poter accorciare la lunghezza del treno di echo è ridurre al minimo indispensabile la matrice di acquisizione. La matrice, il FOV e la risoluzione spaziale sono legati dalla seguente relazione:

$$\frac{FOV}{matrice} = \text{risoluzione}$$

Se non si vuole sacrificare la risoluzione spaziale, bisogna ridurre il FOV. Ad esempio, con una risoluzione di 2 mm, la dimensione FOV / matrice deve essere $256 \times 256 \text{ mm} / 128 \times 128$ oppure $192 \times 192 \text{ mm} / 96 \times 96$.

Una delle risoluzioni comunemente utilizzate per l'imaging DTI è 2,5 mm.

Per questa risoluzione può essere utilizzato una dimensione FOV / matrice di $240 \times 240 \text{ mm} / 96 \times 96$ oppure $200 \times 200 \text{ mm} / 80 \times 80$, a seconda della dimensione dell'encefalo. Ad esempio, in studi pediatrici è opportuno impiegare dimensioni di FOV e matrice minori. Più grande è la dimensione di FOV e matrice, minore sarà il SNR e maggiori le distorsioni d'immagine.

Un approccio alternativo è quello di ridurre il numero di passi di codifica di fase, che porta a una copertura parziale del k-spazio. Esistono due tipi di schemi di copertura parziale: simmetrici e asimmetrici.

⁵ Lo *Slew Rate* indica il tempo impiegato da un circuito elettronico per riprodurre un segnale alla massima ampiezza. Esso permette di raggiungere l'intensità massima del gradiente in tempi più o meno brevi, consentendo migliori performance nelle applicazioni avanzate di imaging "veloce".

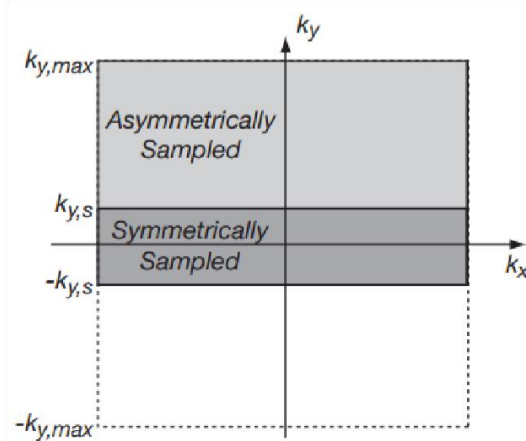


Figura 15: Copertura parziale del k-spazio per la riduzione del numero di passi di codifica di fase

[13]

La copertura asimmetrica del k-spazio è quella maggiormente utilizzata per gli studi DTI, poiché può ridurre in modo più efficace il tempo di echo e, di conseguenza, si ha maggiore SNR.

Grazie a questo metodo, la risoluzione spaziale non è tanto danneggiata quanto quella della copertura simmetrica, poiché nella copertura asimmetrica viene campionato almeno un bordo di k-spazio (i bordi di k-spazio portano informazioni sulla risoluzione spaziale).

La portata della distorsione dell'immagine per la copertura asimmetrica è, però, simile a quella della copertura completa.

In definitiva, la copertura parziale asimmetrica del k-spazio è vantaggiosa per l'EPI, ma probabilmente l'approccio migliore è quello di utilizzare l'imaging parallelo descritto nel paragrafo di seguito.

3.3.2 Imaging Parallelo

Sotto la parola “*imaging parallelo*” si collocano alcune tecniche che hanno il compito di acquisire e ricostruire immagini con lo specifico scopo di diminuire i tempi di acquisizione necessari a produrre immagini. Queste tecniche sono conosciute con diversi acronimi, come SENSE (che opera nel dominio del spazio-temporale), GRAPPA, SMASH (che opera nel dominio del k-spazio) e ASSET. Queste diverse implementazioni presentano differenti dettagli tecnici,

ma tutte raggiungono lo stesso scopo, cioè una lunghezza più breve del treno di echi.

A giocare un ruolo fondamentale è la tecnologia *phased-array* che riducono i passi di codifica di fase necessari per ricostruire l'immagine completa. Il risultato è una riduzione del tempo di acquisizione di un fattore R, accettando qualche compromesso relativamente alla qualità dell'immagine.

utilizzando un hardware di imaging convenzionale, se si desidera una risoluzione di 128 pixel, si devono acquisire 128 echi. Tuttavia, utilizzando l'imaging parallelo con un fattore PAT (*Parallel Acquisition Technique*) tipico di 2, la lunghezza del treno di echi può essere ridotta a 64 senza sacrificare la risoluzione spaziale (128 pixel). Ciò può ridurre efficacemente la quantità di distorsione e accorciare il tempo di echo, aumentando SNR.

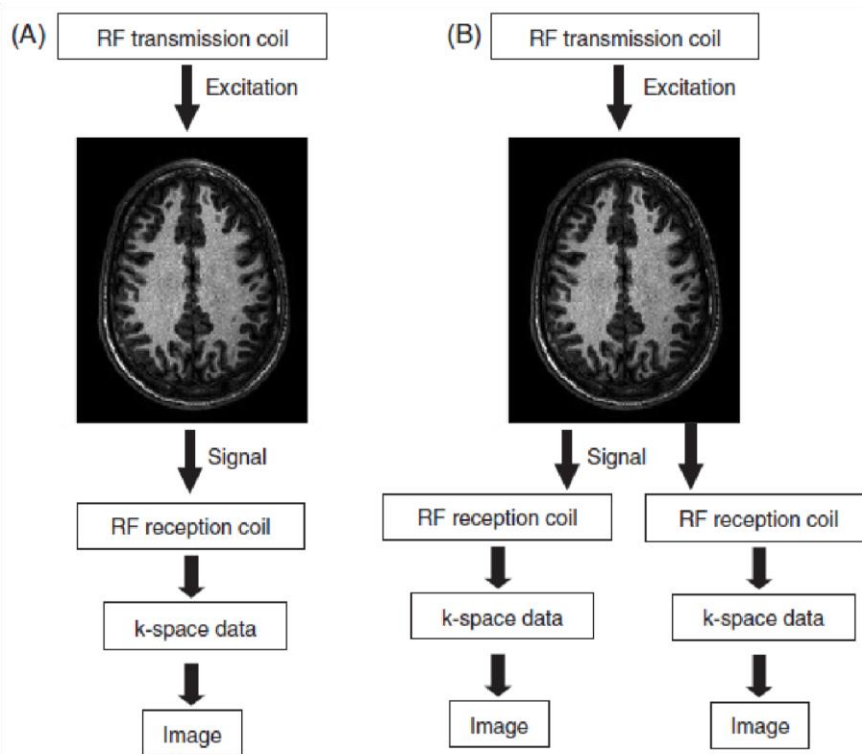


Figura 16: diagramma di imaging convenzionale (A) e diagramma di imaging parallelo (B). Nell'immagine convenzionale c'è un solo canale di ricezione. I segnali provenienti da una bobina di ricezione producono dati di k-spazio e successivamente un'immagine. Nell'imaging parallelo, vengono utilizzati più di due canali ricevitori che sono collegati a bobine di ricezione indipendenti, ciascuna che produce dati di k-spazio e un'immagine indipendente. Se vi sono otto canali di ricezione RF, saranno ottenute otto immagini contemporaneamente [16]

Quindi i motivi per cui l'imaging parallelo ha la possibilità di abbreviare la lunghezza del treno di echi è che la densità di campionamento di ciascun canale della bobina può essere ridotta. Questo tipo di approccio non è fattibile per l'imaging convenzionale poiché genera un artefatto da “*ribaltamento*”, dovuto alla riduzione del FOV che si crea. Con l'imaging parallelo questo problema non si verifica ed è possibile quindi utilizzare un FOV più piccolo e abbreviare la lunghezza del treno di echi.

3.4 *Crossing Fibers*

Le fibre neuronali che costituiscono la materia bianca presentano un raggio medio dell'ordine delle decine di micron. Infatti la pesatura in diffusione del segnale RM richiede l'applicazione di particolari sequenze che determinano un voxel di acquisizione di alcuni millimetri di lato. Ciò è un limite per la risoluzione spaziale delle immagini DWI. Questa circostanza fa sì che si possano avere delle situazioni di eterogeneità dei fasci di fibre all'interno dello stesso voxel (*Intra- Voxel Orientational Heterogeneity*, IVOH).

Una situazione di eterogeneità IVOH può essere rappresentata da fasci di fibre che si incrociano (*crossing fiber*), che si avvicinano per poi allontanarsi (*fiber kissing*) o che si diramano (*fiber branching*) all'interno di uno stesso voxel.

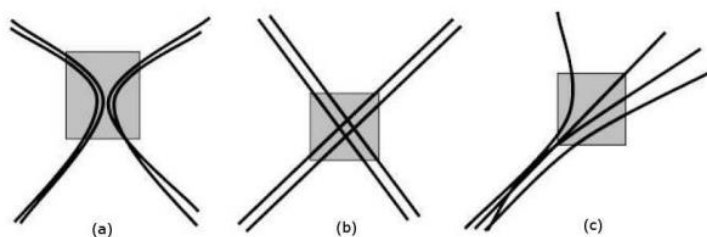


Figura 17: la tecnica di ricostruzione DTI fallisce in presenza di fasci con più direzioni principali di orientamento. La figura riporta lo schema delle principali configurazioni di eterogeneità IVOH che si possono avere all'interno di un voxel. (a) *fiber kissing*; (b) *fiber crossing*; (c) *fiber branching*.

Il fatto che il tensore di diffusione sia influenzato dal *crossing fibers* è noto fin dalla sua invenzione: nel 1996, Pierpaoli e Basser attribuivano l'osservazione di bassi valori di FA in molte regioni di sostanza bianca a incoerenza negli orientamenti delle fibre.

Il termine “*crossing fibers*” si riferisce a qualsiasi situazione in cui l’orientamento della fibra non sia unico, tra cui fasci di fibre adiacenti che si sfiorano gli uni con gli altri, ma anche altre situazioni come fasci di fibre flessi o divergenti, in cui le fibre non si incrociano, ma l’orientamento delle fibre non è unico.

In tali situazioni, il segnale di diffusione non è in realtà ben descritto dal modello tensore di diffusione. Non è più possibile stimare correttamente l’orientamento della fibra e l’anisotropia del tensore sarà altresì fortemente influenzata. Questi effetti hanno implicazioni gravi per la trattografia e per l’interpretazione dell’anisotropia come marcatore di “integrità” della materia bianca.

L’effetto del *crossing fibers* è facilmente visibile nelle mappe FA, particolarmente se confrontato con le mappe codificate a colori.

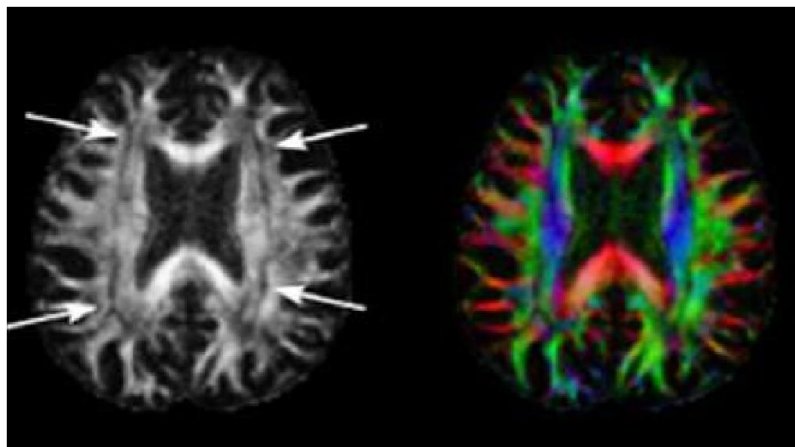


Figura 18: A sinistra la mappa FA, a destra la mappa *colour encoded*. [16]

In questa figura, bassi valori di FA possono essere osservati in molte aree di sostanza bianca; guardando la mappa codificata a colori, è chiaro che queste aree corrispondono a voxel confinanti con due orientamenti distinti. I voxel in queste regioni contengono contributi da più tratti di fibre (effetto volume parziale), e questo causerà un calo nell’anisotropia. La spiegazione più plausibile per la ridotta FA in queste regioni è, dunque, che sia dovuta alla presenza di fibre incrociate.

Questi effetti sono inevitabili a causa della bassa risoluzione e tipica dell'imaging DTI (dell'ordine di 2 mm) e delle dimensioni relativamente ridotte della maggior parte dei tratti di sostanza bianca: anche il tratto corticospinale è solo 8 mm di spessore nella capsula interna e 3 mm di spessore nelle regioni subcorticali. [17] I voxel contenenti *crossing fibers* sono molto diffusi in tutta la sostanza bianca. Infatti, questi effetti possono essere rilevati nel 90% dei voxel di sostanza bianca. [32]

L'impatto del *crossing fibers* sugli indici di anisotropia derivanti dal tensore è facilmente visibile sulle mappe FA. Infatti, non è raro vedere regioni di materia bianca con valori di anisotropia prossimi allo zero.

L'interpretazione della FA cambia completamente con la conoscenza del fenomeno del *crossing fibers*. Una certa percentuale di studi ha dimostrato aumenti della FA, nonostante patologie che avrebbero dovuto mostrare riduzione della FA per degenerazione di fibre. L'informazione data da questi studi è che un determinato fascio di fibre con riduzione della sua FA intrinseca, può essere osservato con aumento della FA nelle regioni in cui vi è *crossing fibers*.

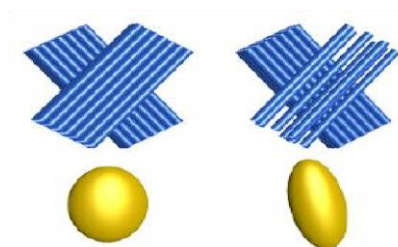


Figura 19: Ellissoide di diffusione per due esempi di crossing fibers. La riduzione dell'anisotropia in un fascio può portare ad aumento dell'anisotropia globale (ellissoide a destra). [16]

Nel *crossing fibers*, la riduzione dell'anisotropia in un fascio (dovuta ad esempio a degenerazione di un tratto di fibra della sostanza bianca) può portare ad un incremento dell'anisotropia globale di quella regione.

Quando i due fasci di fibre sono completamente sani, l'ellissoide di diffusione non è totalmente anisotropico. Quando uno dei due fasci si degenera, la quantità di fibre che si incrocia diminuisce e quindi aumenta l'anisotropia, con conseguente allungamento dell'ellissoide di diffusione (anisotropico).

L'impatto del *crossing fibers* sui risultati della trattografia è dovuto principalmente alle imprecisioni nella stima degli orientamenti delle fibre. Nella maggior parte degli algoritmi di ricostruzione di trattografia, i fasci di fibre vengono ricostruiti valutando la stima locale dell'orientamento delle fibre. Anche una singola stima errata è sufficiente a causare un errore nella rappresentazione dell'intero tratto di fibra: l'algoritmo può scegliere di seguire un tratto adiacente, ma non collegato, al tratto d'origine.

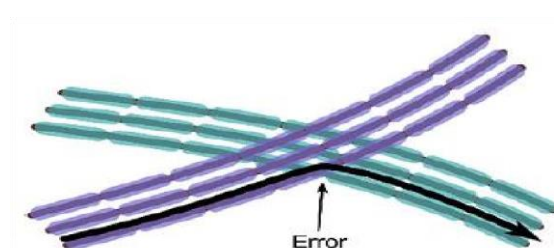


Figura 20: Errore di connessione [16]

La conseguenza più evidente di questo errore è rappresentata dai falsi positivi: l'algoritmo produce tratti che non sono anatomicamente plausibili.

Al fine di evitare i falsi positivi è possibile far riferimento a informazioni anatomiche precedentemente note e affidabili per “filtrare” i fasci non reali. Ciò rende particolarmente difficile interpretare i risultati di tratti di fibre non ancora noti alla letteratura scientifica.

Una conseguenza meno evidente, ma potenzialmente più dannosa, è rappresentata dai falsi negativi.

Questi ultimi sono particolarmente problematici per le zone più sottili di tratti di sostanza bianca, poiché a causa del *crossing fibers*, si prenderà in considerazione l'orientamento dei tratti più dominanti, rendendo impossibile delineare i tratti più piccoli.

I falsi negativi sono un problema molto frequente e possono essere facilmente osservati anche nei principali percorsi della sostanza bianca, come i tratti cortico-spinali e il corpo calloso.

Il problema dei falsi negativi ha maggiore impatto quando i risultati vengono utilizzati clinicamente, in particolare per la pianificazione neurochirurgica, dove la questione è in genere quella di stabilire la presenza e la localizzazione di tratti importanti di sostanza bianca. Quando delle sottili proiezioni dei fasci

non vengono identificate dalla trattografia (falsi negativi), si potrebbe commettere l'errore di considerare l'intervento chirurgico sicuro e affidabile. È stato dimostrato, infatti, che il solo affidamento alla DTI per la pianificazione neurochirurgica consegue in una possibile perdita funzionale post-operatoria. [19]

3.5 Protocollo di Acquisizione

Per l'impostazione di un protocollo DTI bisogna valutare il risultato che si vuole ottenere. Naturalmente, non esiste un unico protocollo standard in grado di ottimizzare simultaneamente tutti i parametri dell'immagine per tutte le regioni del cervello: a seconda delle varie regioni cerebrali (quindi con costanti di diffusione e anisotropia differenti) esistono parametri più adatti.

Attualmente, però, vi sono delle guide e dei consigli per l'impostazione di un protocollo DTI: (1) range di *b-value* di circa 600-1500 s/mm²; (2) orientamenti di gradiente distribuiti in modo uniforme e (3) utilizzo di più orientamenti. Sulla base di queste considerazioni, viene mostrato un esempio di protocollo di acquisizione DTI:

1. Stabilire il *b-value* (600 -1500 s/mm²).
2. Decidere il numero di orientamenti di gradiente (6, 12, 32, 64, 71...);
3. Ottenere il numero di ripetizioni dividendo il numero di immagini totali ottenute per il numero di orientamenti di gradiente. Ad esempio, se vengono acquisite 60 immagini, con uno schema a 12 orientamenti, il numero di ripetizioni è di 5;
4. Ispezionare visivamente la qualità d'immagine;
5. Eseguire la correzione delle posizioni del volume in esame tramite riallineamento con traslazione e rotazione;
6. Eseguire il calcolo del tensore.

CAPITOLO IV

POST-PROCESSING E ANALISI DELLA TRATTOGRAFIA

SOMMARIO: 4.1 Trattografia (Fiber Tracking) - 4.2 Approccio geometrico (o deterministico) - 4.3 Metodo Spherical Deconvolution - 4.4 Approccio stocastico (o probabilistico)

4.1 Trattografia (Fiber Tracking)

La tecnica della *Trattografia*, anche nota come *fiber tracking* (FT), consiste in una ricostruzione virtuale tridimensionale dell'architettura dei fasci di fibre che costituiscono un tessuto. Questo concetto fu introdotto verso la degli anni '90 con l'obiettivo di determinare la connettività tra i voxel sulla base della diffusione anisotropica dell'acqua. In ogni voxel del cervello, la direzione dominante dei tratti assonali può essere presunta parallela all'autovettore primario del tensore di diffusione. La trattografia utilizza il tensore di diffusione di ogni voxel per seguire un tratto assonale in 3D da voxel a voxel attraverso il cervello umano. Poiché DTI fornisce solo informazioni microstrutturali a risoluzione spaziale relativamente bassa, la trattografia viene spesso combinata con informazioni anatomiche di risoluzione superiori per delineare percorsi specifici. In questo modo, la trattografia 3D DTI ha aperto una dimensione interamente nuova alla capacità di rappresentare in modo non invasivo i fasci della sostanza bianca cerebrale in vivo. Inoltre, i dati richiesti dalla trattografia possono essere facilmente ottenuti su sistemi clinici standard MRI con tempi di acquisizione compresi tra 5 e 20 minuti. Tuttavia, i risultati ottenuti appaiono difficili da interpretare e da validare.

Gli algoritmi di FT possono essere a grandi linee suddivisi in due diversi approcci: geometrico (o deterministico) e stocastico (o probabilistico).

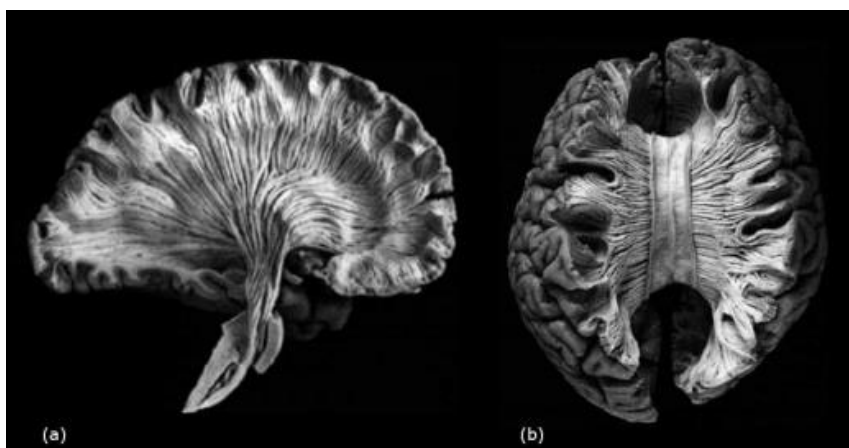


Figura 21: Rappresentazione dei fasci di fibre che costituiscono la materia bianca dell'encefalo. (a) Rappresentazione sagittale: si riconoscono i fasci cortico-spinali che vanno dalla base dell'encefalo alle aree della corteccia superiore; (b) Rappresentazione assiale: al centro è visibile il corpo calloso, che collega i due emisferi cerebrali.

4.2 Approccio geometrico (o deterministico)

Il primo approccio che tratteremo, quello deterministico, utilizza il dato dell'acquisizione ma senza tener conto del rumore sovrapposto e degli effetti di volume parziale. Uno degli algoritmi più utilizzati è il *Fiber Assignment by Continuous Tracking* (FACT) in cui si fanno partire le traiettorie da una zona definita dall'operatore. L'algoritmo inizia seguendo la direzione dell'autovettore primario fino ad arrivare al bordo del voxel dove inizia a seguire la direzione dell'autovettore primario del voxel successivo. Tale procedimento risulta accurato se nella ROI le fibre presenti sono collineari o parallele, e se le variazioni di direzione del fascio di fibre sono dell'ordine di grandezza del voxel.

Questi metodi sono poco efficienti in caso di acquisizioni rumorose: è chiara la dipendenza dell'errore da parametri come SNR, risoluzione spaziale (dimensione del voxel), anisotropia locale e forma della traiettoria. Un problema che deriva dalle proprietà del tensore di diffusione è di riconoscere sdoppiamenti e ancor di più incroci di fasci (*crossing fibers*) dove una singola direzione nel voxel non basta.

Alcune di queste problematiche possono essere risolte con modelli deterministici molto complessi come la trattografia HARDI (High Angular Resolution Diffusion Imaging) o utilizzando due tensori di diffusione per voxel (Two-tensor tractography), aumentando però notevolmente il tempo necessario a effettuare le misure e il tempo di calcolo degli algoritmi di FT.

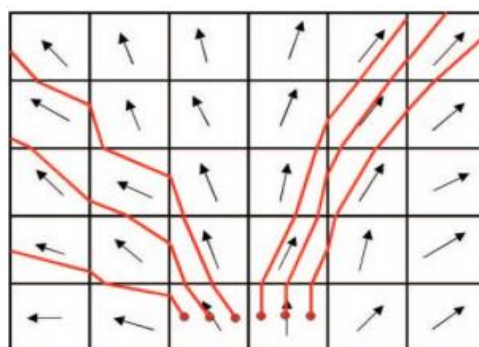


Figura 22: esempio che mostra l'algoritmo FACT. Le frecce rappresentano gli autovettori primari per ogni voxel mentre le linee rosse sono le traiettorie descritte dall'algoritmo.

4.2.1 Metodi streamline basati sul calcolo del tensore

I primi algoritmi erano i cosiddetti *streamline*, che adottano la tecnica di seguire punto per punto la direzione principale di diffusione creando delle traiettorie. Questi metodi assumono che in ciascun voxel, la direzione dell'autovettore principale coincida con la direzione media di una singola fibra. [20]

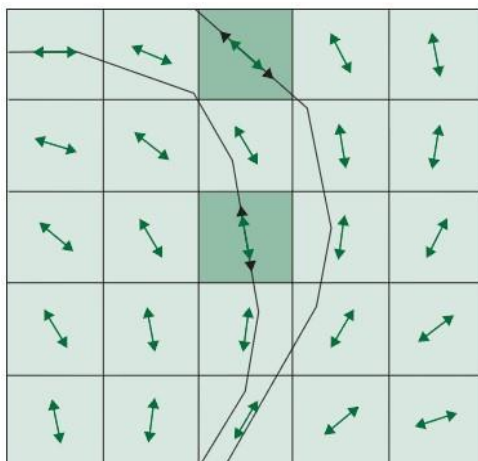


Figura 23: Schema dell'approccio streamline [21]

Utilizzando questo metodo la traiettoria viene ricostruita intuitivamente seguendo l'informazione locale fornita dagli autovettori e dagli autovalori del tensore di diffusione, a partire da un punto detto *seed point*. Di solito i *seed point* sono collocati all'interno dei tratti di sostanza bianca d'interesse, in una regione in cui i tratti sono facilmente riconoscibili.

Per delineare i tratti cortico-spinali i *seed point* vengono spesso collocati all'interno del braccio posteriore della capsula interna, poiché piccole modifiche nella posizione esatta dei *seed point* possono avere effetti molto deleteri sul percorso di fibra stimato.

La traiettoria di una fibra può essere rappresentata da una curva che si sviluppa nello spazio tridimensionale descrivibile come un treno o catena di vettori. [22]

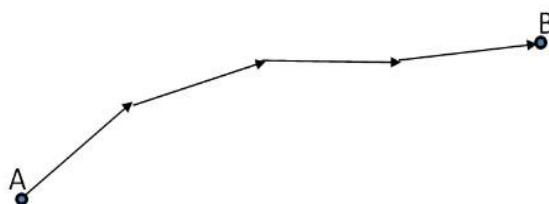


Figura 24: catena di vettori che rappresenta la traiettoria di una fibra

Esistono tre diversi metodi per la rappresentazione delle traiettorie:

- Il metodo di Eulero
- Il metodo di Runge-Kutta
- Il metodo di Diffusion Tensor Deflection

I primi due metodi sono molto simili e si basano entrambi interamente sull'utilizzo dell'autovettore principale come direzione e per tale motivo presenta tre limiti: il primo si basa sul fatto che il rumore nell'immagine influenza la direzione dell'autovettore principale conducendo ad effettuare un errore direzionale che in seguito si accumula su ogni fibra; il secondo limite è che al decrescere del grado di anisotropia, l'incertezza nella stima dell'autovettore principale aumenta, ciò potrebbe comportare un tracciamento errato nei voxel in cui non c'è una forte componente direzionale (FA non alta) come ad esempio i voxel nelle regioni del talamo, il fascicolo arcuato e la materia bianca subcorticale; infine gli errori potrebbero essere indotti dall'effetto di volume parziale.

Il metodo di Diffusion Tensor Deflection è un'alternativa ai due metodi base e prevede di deflettere la direzione di propagazione precedente utilizzando tutto il tensore di diffusione \mathbf{D} anziché eguagliarla all'autovettore principale calcolato nel punto. Sebbene su tratti rettilinei sia risultata molto meno sensibile al rumore di misura e a bassi gradi di anisotropia tensoriale, su tratti curvi tende a sottostimare la curvatura rispetto alle due tecniche precedenti.

4.2.2 Metodi streamline HARDI e trattografia a due tensori

In una parte dei voxel, circa il 30%, delle immagini DWI esistono minimo due tratti percorrenti traiettorie non collineari. Questo tipo di problema non può essere risolto con i metodi descritti in precedenza e per tale motivo sono state sviluppate altre tecniche, come la HARDI (*High Angular Resolution Diffusion Imaging*) e la trattografia a due tensori, in grado di risolvere errori dovuti a effetti di volume parziale. HARDI è una semplice estensione del semplice protocollo di acquisizione DTI.

HARDI probabilmente è il protocollo più efficiente che può essere concepito per ottenere l'informazione di orientamento necessarie per risolvere il problema

delle *crossing fibers*. La maggior parte degli studi userà almeno 50 direzioni DWI e alcuni studi di ricerca possono arrivare a più di 150.

Il metodo di streamline a due tensori, invece, calcola la trattografia considerando due tensori di diffusione che descrivono i fenomeni diffusivi indagati lungo due piani separati da un certo angolo. In figura è rappresentata la soluzione proposta in caso di fibre soggette a crossing: a sinistra si osserva come appare una ROI per cui a ogni voxel è associato un tensore di diffusione, rappresentato da una forma tridimensionale che suggerisce la disposizione delle tre componenti principali. A destra, la stessa ROI è indagata applicando la tecnica dei due tensori, che riesce a risolvere un crossing delle fibre nella regione evidenziata in rosso. Si osserva come i due tensori, sovrapposti per ogni voxel, siano molto allungati, segno che la diffusione è chiaramente lungo due direzioni, corrispondenti ai due fasci di fibre intersecati.

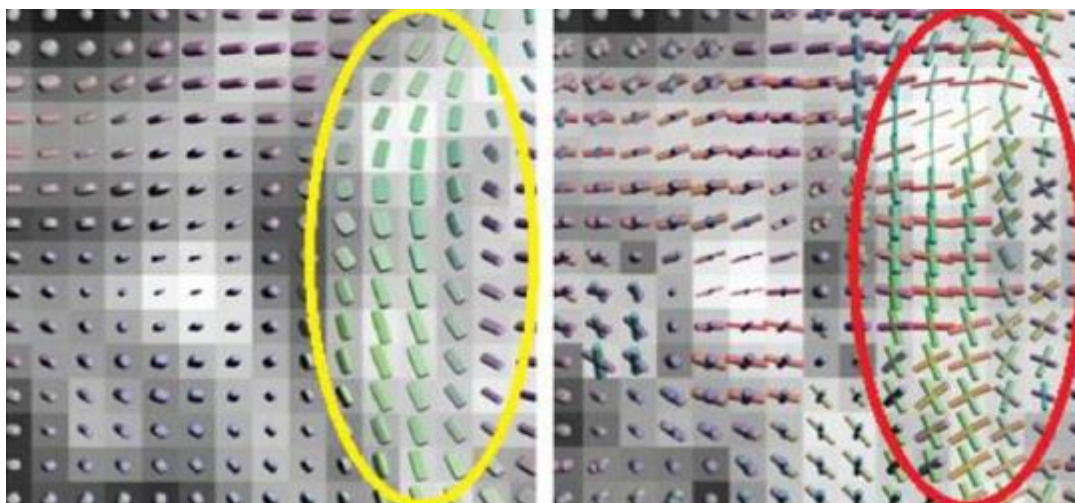


Figura 25: Stessa ROI caratterizzata con un tensore (a sinistra) e con due tensori di diffusione (a destra). È chiaramente visibile la lacuna informativa dell'immagine a sinistra (in giallo), dovuta all'incapacità di rappresentare delle fibre che si incrociano. [23]

4.2.3 Criterio di arresto degli algoritmi deterministici

Fino ad ora in questa tesi abbiamo descritto come propagare le *streamlines*, ma l'algoritmo di trattografia ha anche necessità di un criterio d'arresto che definisca le condizioni per le quali non è possibile propagare il tratto.

I due criteri utilizzati comunemente per terminare l'algoritmo streamline sono la soglia di FA e l'angolo di curvatura della fibra.

La maggior parte dei metodi utilizzano una soglia di FA: quando FA scende al di sotto di una soglia, che in letteratura è individuata come $FA = 0.18$, si può discriminare tra materia bianca anisotropa ($FA > 0.18$) e materia grigia isotropa ($FA < 0.18$).

Per evitare di incorrere in errori è necessario effettuare anche un controllo sull'angolo di curvatura massima della fibra, che è invece il limite angolare imposto fra due direzioni successive. Questo criterio si fonda anche su osservazioni anatomiche, che escludono la presenza di fasci nervosi con curvature repentine. L'angolo massimo generalmente tollerato fra due step successivi è dell'ordine di $0,7 - 0,8$ radianti.

Queste soglie ci assicurano di non visualizzare numerose fibre anatomicamente non esistenti (falsi positivi) e possono essere decise dall'utente in funzione delle conoscenze anatomiche e della zona in esame.

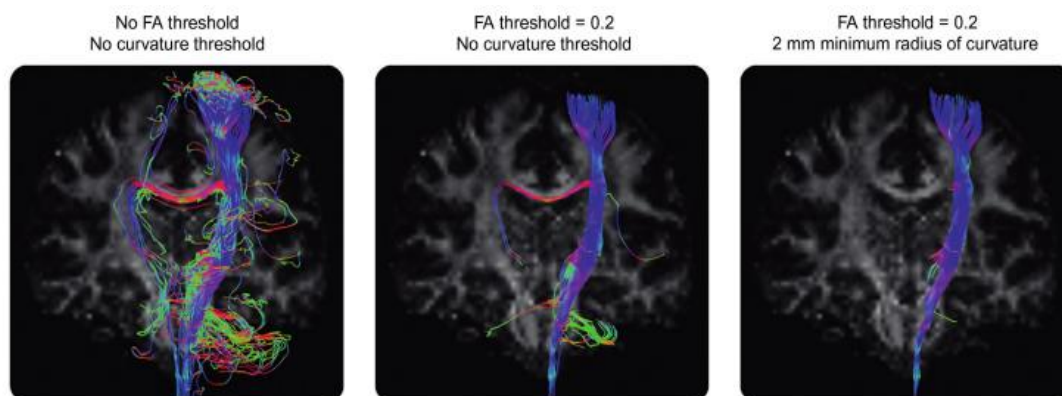


Figura 26: l'immagine raffigura il braccio posteriore della capsula interna con metodo streamlines DTI fiber-tracking. A sinistra non vengono utilizzati criteri di arresto della propagazione delle fibre superflue. A destra vengono utilizzati i due criteri di arresto: la soglia FA e l'angolo di curvatura. [16]

4.3 Metodo Spherical Deconvolution

Uno dei metodi più moderni per poter stimare la distribuzione degli orientamenti delle fibre presenti in ogni voxel direttamente dai dati HARDI è il metodo di *deconvoluzione sferica (Spherical Deconvolution)* [24], capace di risolvere il problema del crossing fibers. Diversi studi dimostrano la superiorità del metodo, rispetto alla trattografia basata su DTI, nel contesto della pianificazione preoperatoria neurochirurgica.

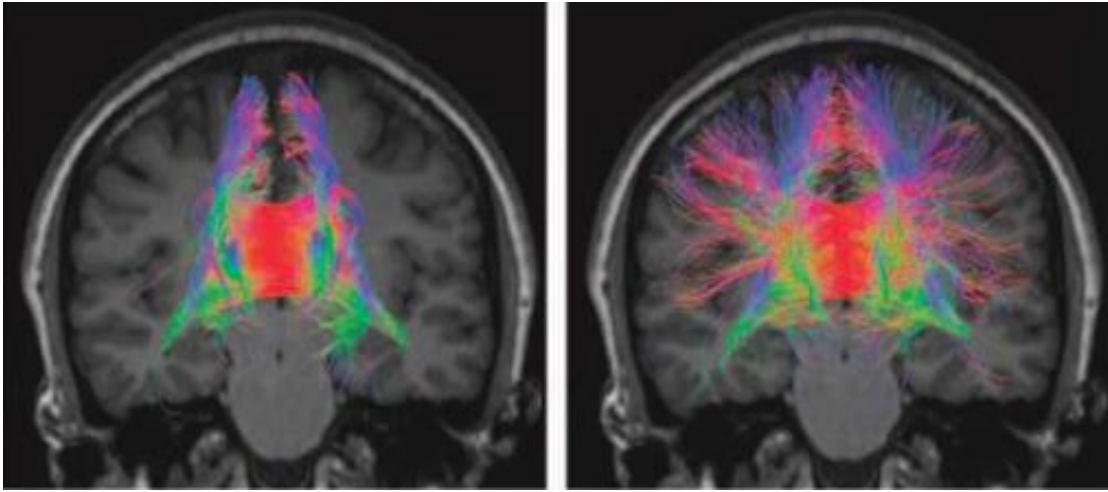


Figura 27: A sinistra: Corpo Calloso ricostruito con trattografia DTI, a destra: Corpo Calloso ricostruito con trattografia CSD. Si può notare l'assenza di proiezioni laterali nel caso della DTI. Sullo sfondo di entrambe è rappresentata una sequenza coronale pesata in T₁ come riferimento anatomico.

Con questo metodo, il segnale misurato durante la tecnica HARDI può essere espresso su coordinate sferiche come una convoluzione della funzione di risposta (*response function*, RF), che rappresenta il segnale di una singola popolazione di fibre, con la distribuzione di orientamento della fibra (*Fibre Orientation Distribution*, FOD). La distribuzione di orientamento della fibra può quindi essere stimata mediante l'operazione inversa, vale a dire eseguendo la deconvoluzione sferica del segnale di diffusione dalla funzione di risposta.

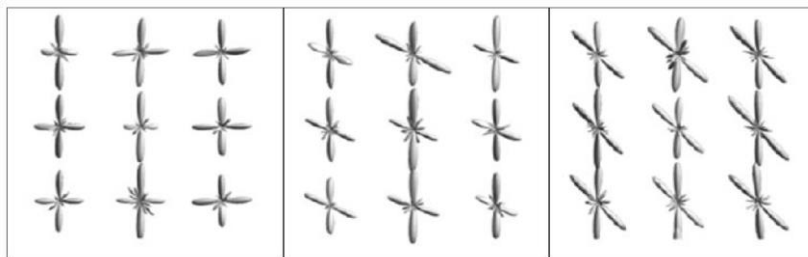


Figura 28: Ricostruzione della distribuzione di orientamento delle fibre in regioni con crossing fibers a 90° (sinistra), 60° (centro) e 45° (destra) [25]

I metodi di deconvoluzione sono molto sensibili al rumore, ma l'operazione può essere notevolmente migliorata da un filtro passa-basso empirico⁶ per ridurre la sua sensibilità al rumore ad alta frequenza a scapito della risoluzione angolare.

⁶ Il filtro passa-basso è un sistema che consente di eliminare dal segnale campionato le alte frequenze e permette il passaggio solo delle basse frequenze.

Ciò porta a una determinazione degli orientamenti delle fibre entro un tempo clinicamente accettabile (tipicamente sotto 10 minuti). [26]

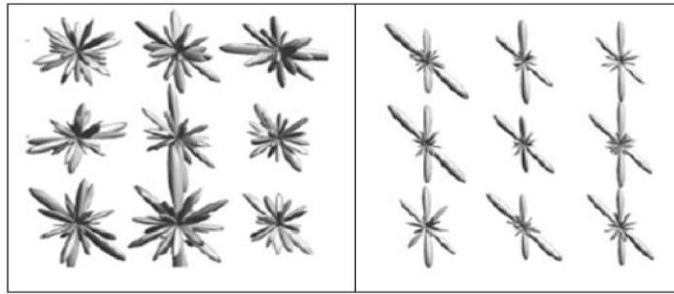


Figura 29: Ricostruzione della distribuzione di orientamento delle fibre in regioni con crossing fibers con *b-value* 1000 s/mm² (sinistra) e 8000 s/mm² (destra). [25]

4.4 Approccio stocastico (o probabilistico)

Per approccio stocastico si intendono tutta una serie di algoritmi su base probabilistica che tengono in considerazione l'errore. In tale metodo, invece di ricostruire una singola traiettoria per ogni voxel di partenza, si fanno partire un gran numero di percorsi possibili. A ogni step del percorso la direzione verso la quale si orienta la fibra viene presa da una distribuzione di possibili orientazioni. La distribuzione di densità di probabilità viene stimata attraverso una funzione empirica basata sul FA.

Questo metodo permette di portare con sé informazioni sull'indeterminazione nel calcolo della direzione dell'autovettore principale, per cui non c'è bisogno di avere un limite inferiore sulla FA. Ciò permette di espandere la trattografia anche a zone in cui la FA è bassa dove il metodo deterministico si ferma (per esempio materia grigia o porzioni in cui è presente il liquor).

Il risultato finale di questo algoritmo è la costruzione di mappe in proiezioni ortogonali pesate in funzione di quanti percorsi sono passati per un determinato voxel. I risultati sono fortemente dipendenti dal numero di direzioni di diffusione applicate durante l'acquisizione e necessarie per la determinazione della funzione di densità di probabilità empirica.

L'approccio probabilistico presenta l'eventualità di introdurre false connessioni cerebrali. Ciò penalizza i metodi stocastici nell'uso clinico, cui sono preferiti quelli di trattografia deterministica, poiché producono risultati più affidabili in

termini anatomici e con un costo computazionale molto inferiore rispetto al procedimento stocastico.

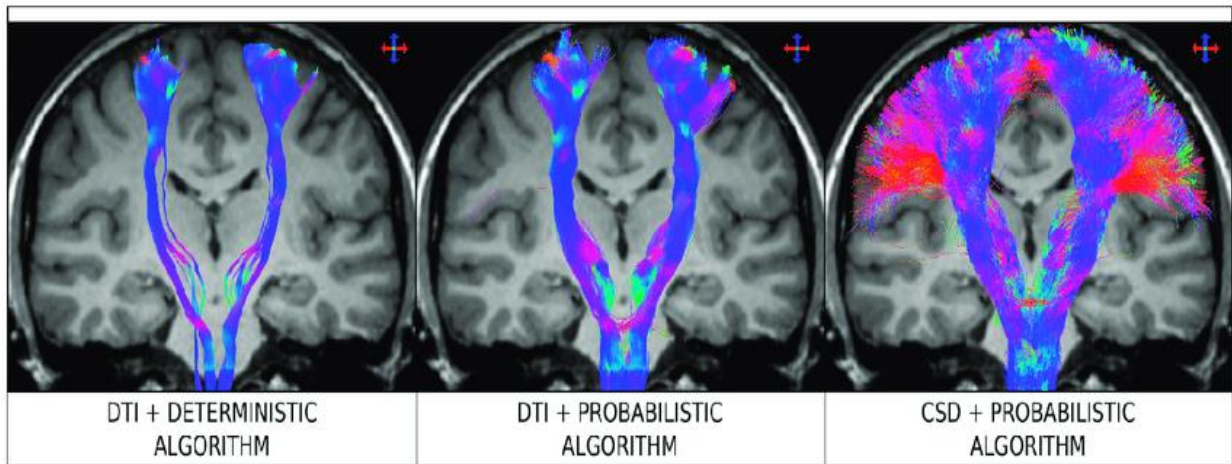


Figura 29: Immagini coronale T1 sovrapposte con risultati di trattografia DTI combinate con un algoritmo deterministico (a sinistra), DTI combinato con un algoritmo probabilistico (al centro) e la deconvoluzione sferica vincolata (CSD) combinate con un algoritmo probabilistico (a destra).

CAPITOLO V

APPLICAZIONE TECNICA SU RM 3 T

SOMMARIO: 5.1 Protocollo utilizzato per l'acquisizione dei dati – 5.2
Vantaggi nell'uso della tecnica trattografica

5.1 Protocollo utilizzato per l'acquisizione dei dati

1. Localizer
2. T1 3D-MPRAGE sag
3. T2 3D-SPACE sag
4. DTI AP ax
5. DTI PA ax

La sequenza DTI è preceduta dall'acquisizione di un *localizer* sui tre piani dello spazio: è una sequenza molto rapida che non è caratterizzata da qualità diagnostica e che permette di controllare se il paziente è posizionato correttamente e di individuare i punti di repere per le sequenze successive. Oltre alla sequenza DTI, l'esame è preceduto da sequenze T1 e T2 pesate ad elevata risoluzione spaziale: T1 3D-MPRAGE (*Magnetization Prepared RAPID acquisition Gradient Echo*) e T2 3D-SPACE (*Sampling Perfection with Application optimized Contrasts using different flip angle Evolution*)

Queste sequenze sono molto utili poiché l'imaging DTI ha una risoluzione spaziale bassa e necessita, quindi, di informazioni anatomiche di risoluzione superiore.

La MPRAGE pesata in T1 è una sequenza di impulsi ad echo di gradiente in cui utilizziamo un impulso di inversione di 180° , seguito da una sequenza Fast GRE, dopo un tempo TI (Tempo di inversione) di circa 700 ms. Avremo così delle immagini con un buon contrasto ed elevata risoluzione spaziale.

La SPACE è una particolare Fast Spin Echo ottimizzata per l'imaging 3D. È una sequenza isotropica, con dimensioni del voxel di $0,8 \times 0,8 \times 0,8$ mm, permettendo di ricostruire le MPR con la stessa risoluzione. Tra gli elementi caratteristici vi sono la lunghezza del treno di echi (circa 100-250 echi) e la riduzione dei flip angle, che possono essere costanti o variabili (30° - 120°).

I parametri principali per la sequenza DTI sono riportati nella Tabella 2:

Parametri per l'acquisizione dei dati DT-MRI	
Sequenza: Single-Shot EPI-SE	
Numero di slices	62
Spessore di slices	2.00 mm
Piano	Trasversale
Gap	0
Direzione codifica di fase	AP e PA
Matrice	128 × 128
FOV read	256 mm
FOV phase	100.0 %
Dimensione voxel	2.0×2.0×2.0 mm
TR	3871 ms
TE	84.20 ms
Flip Angle	90°
Refocus flip angle	180°
Fat suppression	Fat sat.
Medie	1
PAT	2
Multi-slice mode	Interleaved
Tempo di acquisizione	5:17
Diffusion mode	free
Direzioni non collineari	71
Pesature di diffusione	2
<i>b-value</i> 1	0 s/mm ²
<i>b-value</i> 2	1500 s/mm ²
Trace weighted images	On
ADC maps	On
FA maps	On
Mosaic	On
Tensor	On
EPI factor	128

Tabella 2

La stessa sequenza viene acquisita prima con direzione di codifica di fase in antero-posteriore e poi in postero-anteriore, ciò è fondamentale per poter correggere la distorsione tipica delle sequenze EPI lungo la codifica di fase mediando il segnale ottenuto con le due codifiche opposte.

Il Gap è la distanza tra le slices, usando un valore nullo il rumore nell'immagine acquisita risulterà più basso, tutto l'encefalo viene coperto.

Il FOV è l'area dell'immagine che verrà acquisita, più il suo valore è mantenuto basso e migliore sarà la risoluzione spaziale.

Il Flip Angle è l'angolo del quale la magnetizzazione totale è ruotata rispetto alla direzione del campo magnetico B_0 .

Il fattore PAT (Parallel Acquisition Technique) permette la riduzione dei tempi di acquisizione utilizzando l'imaging parallelo già descritto nei capitoli precedenti.

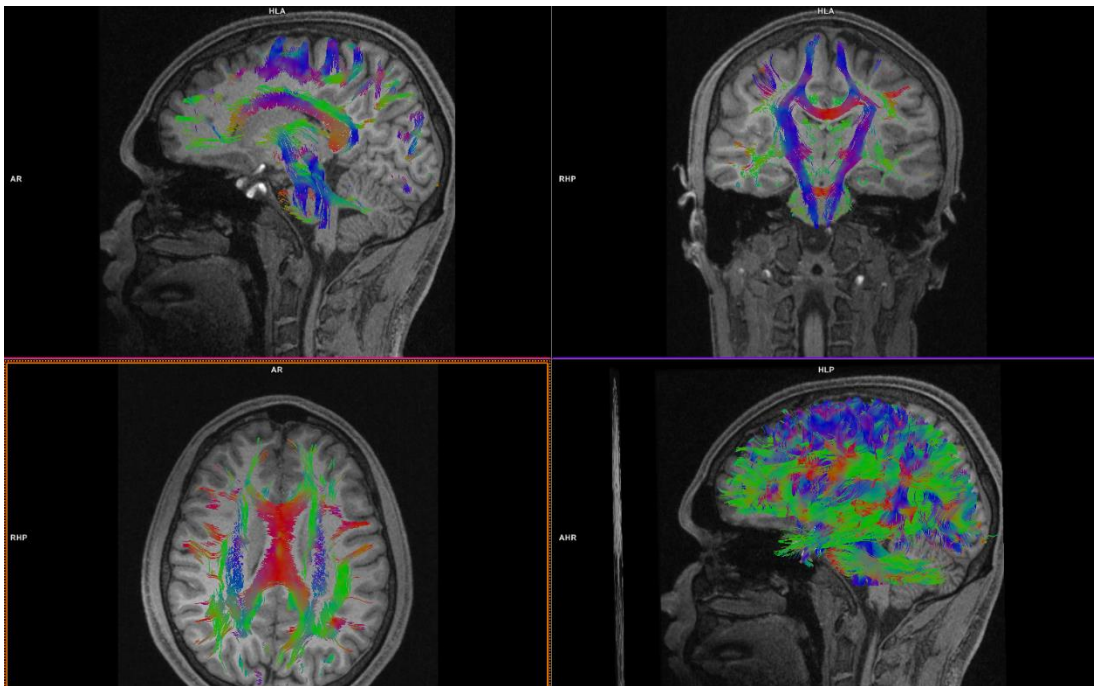


Figura 30: Immagine trattografica acquisita con la sequenza descritta.

5.1.1 Applicazione DTI ai fasci coinvolti nei nuclei della base

I nuclei della base sono costituiti, come già descritto nel capitolo uno, dal corpo striato (nucleo caudato e putamen), dal claustrum e dall'amigdala, dal globo pallido e dal talamo.

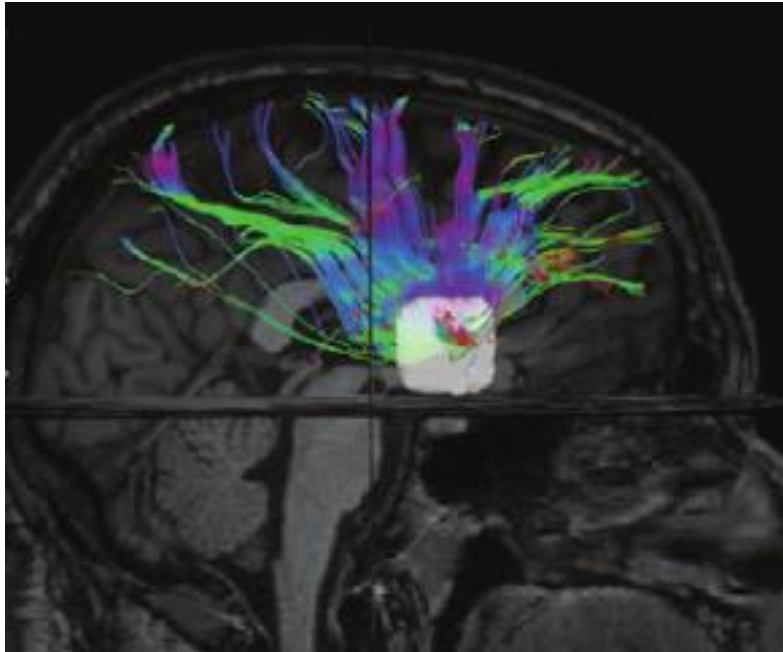


Figura 31: Vista sagittale della via cortico-claustrale superiore

La loro funzione principale è il controllo dei movimenti, sia volontari che involontari ma hanno anche un ruolo nei movimenti oculari (una funzione intensamente studiata dei gangli della base è il suo ruolo nel controllo dei movimenti oculari) [27], nella motivazione, nei processi decisionali e nella memoria di lavoro.

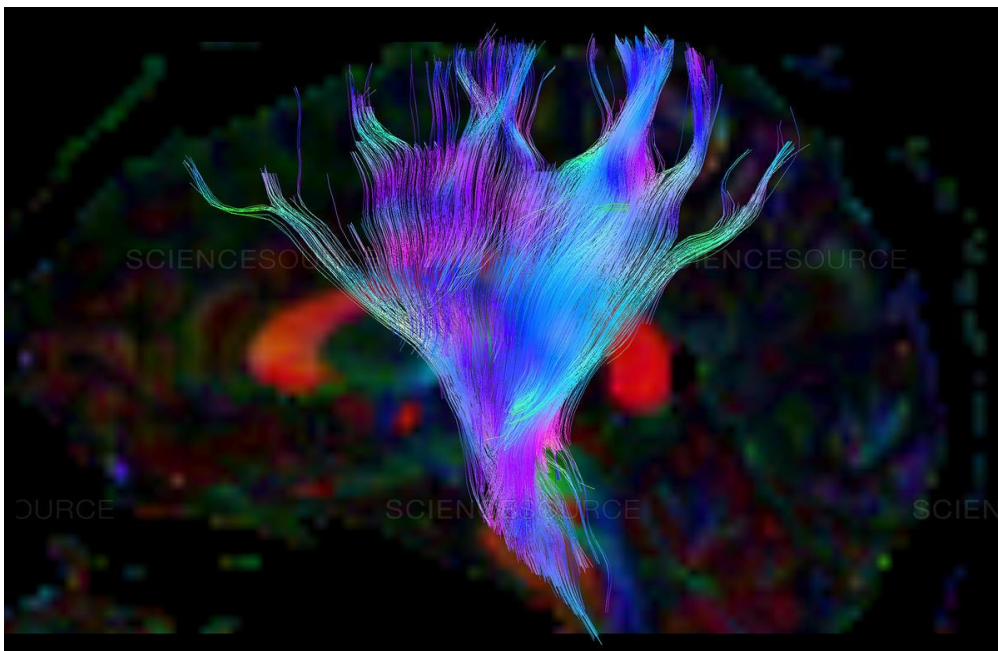


Figura 32: l'aspetto normale dei tratti di fibra della sostanza bianca che compongono il radiata coronale, che scendono a spirale nella regione pontina del tronco cerebrale.

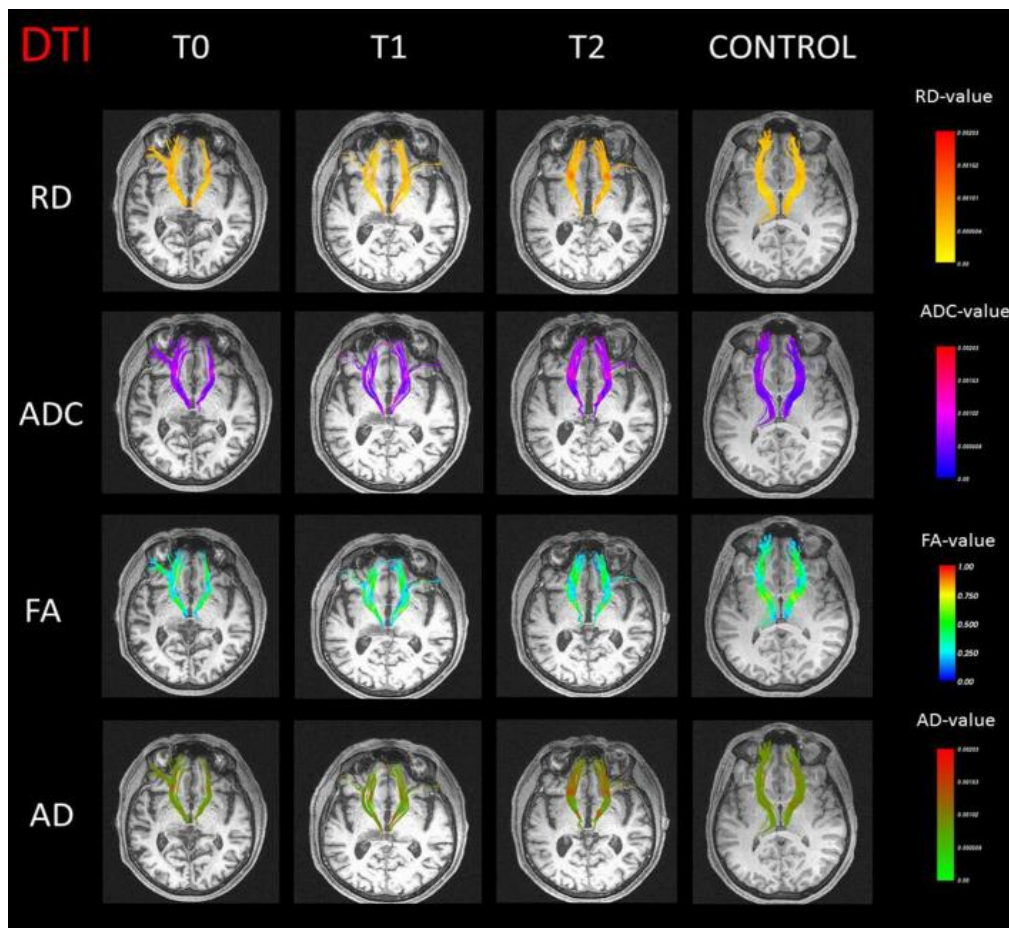


Figura 33: Streamline delle irradiazioni anteriori del talamo rappresentati con valori di diffusione radiale (RD), coefficiente di diffusione apparente (ADC), anisotropia frazionaria (FA) e diffusione assiale (AD) in mappe di colore (in 3 diversi periodi di tempo) ed un soggetto di controllo rappresentativo (a destra) [28]

I nuclei della base sono collegati alle aree cerebrali grazie a cinque circuiti principali noti come: circuito motorio, circuito oculomotore, circuito associativo, circuito limbico e circuito orbitofrontale. [29]



Figura 34: Ricostruzione della via cortico spinale in una risonanza encefalica si un feto

5.2 Vantaggi ed applicazioni future della tecnica DTI

L'utilità della risonanza magnetica convenzionale nella rilevazione della patologia cerebrale è ormai consolidata, anche se in molti casi può risultare non specifica nonostante l'eccellente visualizzazione del tessuto molle.

L'aggiunta di tecniche come la DWI e la DTI ha rivoluzionato il neuroimaging clinico, dandoci la possibilità di avere informazioni microstrutturali con benefici specifici, che possono essere riassunti nei seguenti punti:

1. La patologia può essere rilevata con anticipo e in modo quantitativo, con un incremento, quindi, della specificità.
2. La microarchitettura del cervello può essere esplorata a fondo.
3. Le metodiche DWI/DTI possono essere utilizzate come caratteristiche oggettive quantificabili che consentono la classificazione delle patologie e il monitoraggio dei trattamenti.
4. La diffusione può aiutare la differenziazione tra l'edema cerebrale citotossico (diffusione limitata) e l'edema vasogenico (maggiore diffusione) che offre sia valore diagnostico (categorizzazione tumorale) che prognostico (patologia reversibile).
5. La connettività strutturale all'interno del cervello ora può essere esplorata utilizzando la DTI per valutare i tratti di materia bianca. Oltre agli studi clinici, si prevede che questo ottimizzi la pianificazione della chirurgia e quindi l'esito del trattamento.

Inoltre, emergeranno una serie di significative applicazioni cliniche future, in quanto vi è un'intensa ricerca in corso nel campo con crescenti applicazioni, che saranno tradotte nel neuroimaging clinico di routine. Tuttavia, è necessario adoperare questi strumenti con cautela dal momento che non dobbiamo mai dimenticare che attualmente esistono limitazioni riguardanti principalmente la complessa architettura della materia bianca a causa delle kissing fibers, fibers crossing e fibers branching che possono comportare una stima errata della

materia bianca, nonché creare una valutazione problematica degli indici di diffusione come FA o MD.

Gli sviluppi futuri nell'acquisizione dei dati potrebbero essere lo sviluppo di immagini ad alta risoluzione anche in ambito clinico e l'elaborazione di un protocollo unico e definitivo dei parametri scelti nelle impostazioni. Inoltre, bisognerebbe stabilire fino a quanto ci si possa spingere con questa tecnica ai confini della sostanza grigia, strutturalmente diversa da quella bianca e per la quale la trattografia è sconsigliabile. Questi sviluppi dovrebbero portare alla ricerca di un'anatomia più dettagliata e a una maggiore precisione nel tracciare i percorsi della materia bianca, con minori falsi positivi e falsi negativi.

Inoltre, questa metodica viene già applicata con successo ad altri organi come reni e cuore.

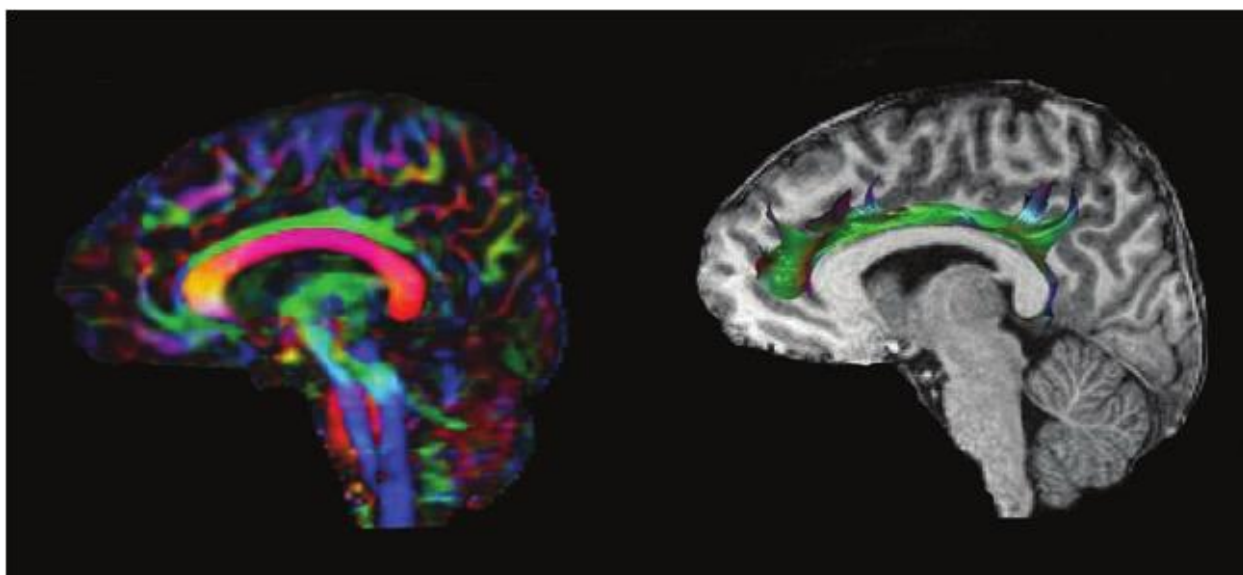


Figura 35: Mappa dei colori di anisotropia frazionaria (FA) di imaging del tensore di diffusione sagittale (DTI) (sinistra) e trattografia DTI del fascio del cingolo sinistro sovrapposta a un'immagine pesata in T1 (a destra).

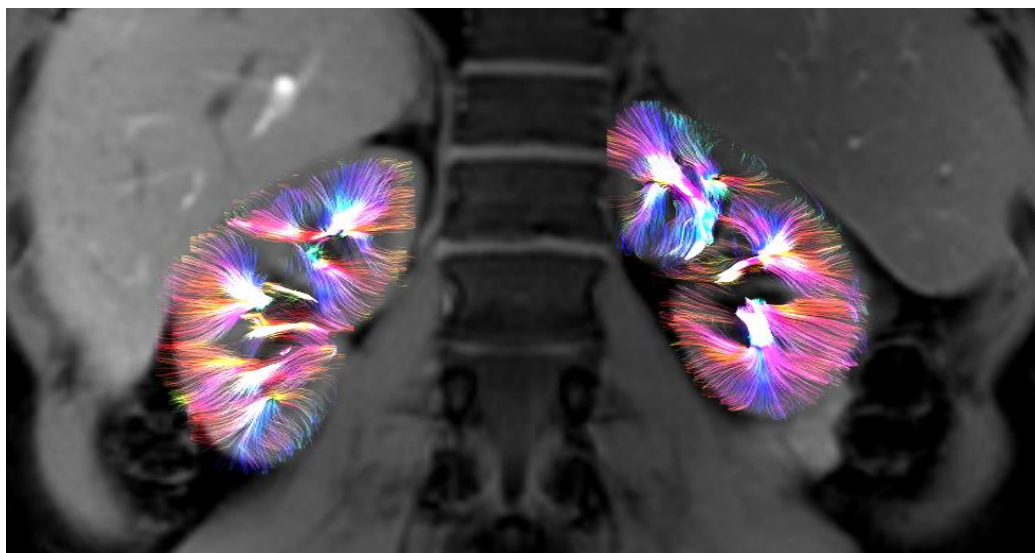
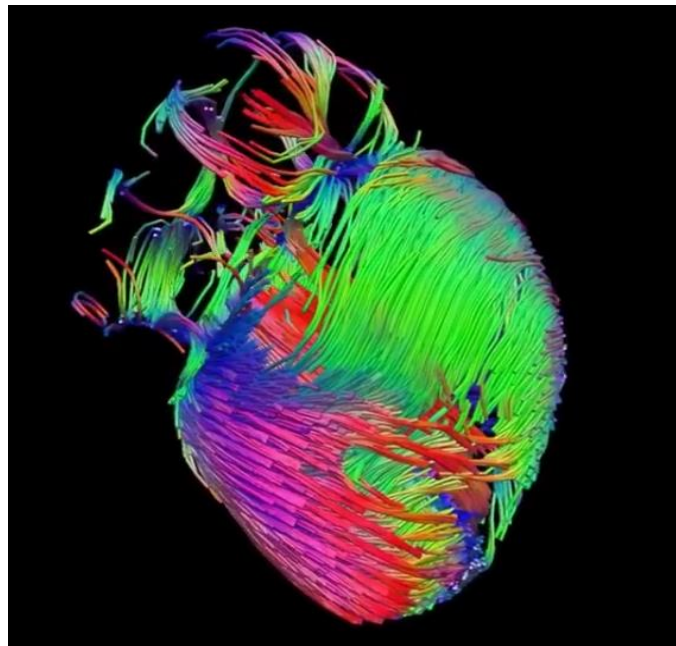


Figura 36: Trattografia cardiaca e renale

In definitiva, con miglioramenti nell'acquisizione di diffusione (ad esempio maggiore risoluzione spaziale e rapporto segnale-rumore più elevato), miglioramenti nell'elaborazione (ad esempio con nuovi algoritmi di trattografia) e una migliore caratterizzazione della relazione tra i parametri di diffusione e le modificazioni patologiche, negli anni a venire i metodi trattografici probabilmente saranno stabiliti come indagini cliniche di routine.

Bibliografia

- [1] JONES D. K. (2008). "Studying connections in the living human brain with diffusion MRI". In: *Cortex* 44. A cura di Elsevier. (2.2.1)
- [2] STECCO A., RAGOZZINO A., CARRIERO A. (2011). "L'essenziale nell'imaging RM di diffusione". Editore: La Compagnia della Stampa. Roccafranca.
- [3] DI BELLO C. (2004). "Biomateriali: introduzione allo studio dei materiali per uso biomedico". Patron Editore.
- [4] HORNAK J.P. (1996). "The basics of MRI". Rochester Institute of Technology.
- [5] MUKHERJEE P. BERMAN J. I., CHUNG S. W., HESS C. P., HENRY R. G. (2008). "Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings". In: *Am. J. Neuroradiology*. Vol.29: 4.
- [6] VANZULLI A., TORRICELLI P. (2013) "Manuale di RM per TSRM". Poletto Editore.
- [7] MUKHERJEE P. BERMAN J. I., CHUNG S. W., HESS C. P., HENRY R. G. (2008). "Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings". In: *Am. J. Neuroradiology*. Vol.29: 4.
- [8] CATANI M., DELL'ACQUA F. (2011). "Mapping white matter pathways with diffusion imaging tractography: focus on neurosurgical applications". In: Duffau H. (eds) *Brain Mapping*. Springer, Vienna
- [9] HAGMANN P., FONASSON L., MAEDER P., THIRAN F.P., WEDEEN V. F., MEULI R. (2006). "Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond". *Radiographics*. A review publication of the Radiological Society of North America, Inc Volume: 26 ; S217
- [10] PAJEVIC S., PIERPAOLI C. (1999), "Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain". In: *Magnetic Resonance in Medicine*. Vol 42:3 p. 535
- [11] LE BIHAN D., POUPON C., AMADON A., LETHIMONNIER F. (2006). "Artifacts and pitfalls in diffusion MRI". *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. Volume: 24 (3). 478-488
- [12] BASSER PJ., PAJEVIC S., PIERPAOLI C., DUDA J., ALDROUBI A. (2000). "In vivo fiber tractography using DT-MRI data". *Magnetic Resonance in Medicine*. Volume: 44 (4). 625-632
- [13] DELL'ACQUA F., SCIFO P., CATANI M., SCOTTI G., FAZIO F. (2008). "Combining spherical deconvolution with streamline tractography: preliminary results." *Proc 16th Annual Meeting Int Society of Magnetic Resonance in Medicine, 2008, Toronto, Ontario, Canada*
- [14] NEIL JJ., SHIRAN SI., MCKINSTRY RC., SCHEFFT GL., SNYDER AZ., ALMLI CR., AKBUDAK E., ARONOVITZ JA., MILLER JP., LEE BC., CONTURO TE. (1998). "Normal brain in human newborns: apparent diffusion coefficient and diffusion anisotropy measured by using diffusion tensor MR imaging". *Radiology*. Volume: 209 (1).
- [15] From Li, X. et al., *PLOS One*, 9(4), e94592, 2014.
- [16] MORI S., TOURNIER J.D. (2014). "Introduction To Diffusion Tensor Imaging And Higher Order Models". Academic Press. Elsevier.
- [17] EBELING U., REULEN H.J. (1992). "Subcortical topography and proportions of the pyramidal tract" *Acta Neurochir (Wien)*.

- [18] JEURISSEN B., LEEMANS A., TOURNIER J-D., JONES DK., SIJBERS J. (2012). "Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging". *Human Brain Map*.
- [19] KINOSHITA M., YAMADA K., HASHIMOTO N., KATO A., IZUMOTO S., BABA T., (2005). "Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation". *NeuroImage*.
- [20] PARKER GJ., WHEELER-KINGSHOTT CA., BARKER GJ. (2002). "Estimating distributed anatomical connectivity using fast marching methods and diffusion tensor imaging". *IEEE transactions on medical imaging*. Volume: 21 (5).
- [21] MORI S., VAN ZIJL PC. (2002). "Fiber tracking: principles and strategies - a technical review". *NMR in Biomedicine*. Volume: 15 (7-8).
- [22] FRIMAN O. (2006). "A bayesian approach for stochastic white matter tractography." *IEEE transactions on medical imaging*. Volume: 25(8).
- [23] WESTIN C. (2008). "Trends in diffusion MRI tractography". *MICCAI diffusion tutorial*
- [24] TOURNIER et al. (2004). "Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution". *NeuroImage*, Volume:23.
- [25] TOURNIER JD., YE H CH., CALAMANTE F., CHO KH., CONNELLY A., LIN CP. (2008). "Resolving crossing fibers using constrained spherical deconvolution: validation using diffusion-weighted imaging phantom data." *NeuroImage*. Volume: 42 (2).
- [26] FARQUHARSON et al. (2013). "White matter fiber tractography: why we need to move beyond DTI." *J. Neurosurg*. Volume: 118
- [27] O Hikosaka, Y Takikawa e R Kawagoe, Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements, in *Physiological Reviews*, vol. 80, n. 3, 2000,
- [28] A Multimodal Imaging Study in a Case of Bilateral Thalamic Damage With Multidomain Cognitive Impairment. Mariachiara Longarzo, Carlo Cavaliere, Mario Orsini, Liberatore Tramontano, Marco Aiello, Marco Salvatore and Dario Grossi
- [29] Obeso JA et al., Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease, in *Mov. Disord.*, vol. 23, Suppl 3, 2008,