

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE

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

TESI DI LAUREA

**“DIFFUSION WEIGHTED IMAGING: APPROCCIO METODOLOGICO
E SGUARDO AL FUTURO”**

“DWI: METHODOLOGY AND A LOOK AT THE FUTURE”

Candidato:

Rosa Castaldi

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INTRODUZIONE

Il mio lavoro vuole analizzare con approccio critico l'imaging in diffusione per la risonanza magnetica nei vari distretti anatomici guardando anche ai progressi che si sono avuti in questi ultimi anni. Nel primo capitolo ho parlato dei principi fisici della risonanza magnetica. Essa è una metodica che sfrutta campi elettromagnetici e onde di radiofrequenza per ottenere immagini che riflettono il segnale proveniente dai nuclei atomici di idrogeno. Variando i tempi di ripetizione e di echo otterremo delle immagini pesate in T_1 , T_2 e in D_p . Ovviamente a seconda delle caratteristiche dei tessuti le immagini appariranno più o meno iper o ipointense. Si può andare oltre? Possiamo considerare altre pesature? Da un'idea di Stejskal e Tanner nasce il segnale pesato in diffusione. Parliamo di una sequenza spin-echo con l'introduzione di due gradienti sensibili alla diffusione. Nel secondo capitolo viene analizzata nel dettaglio questa sequenza di diffusione dal punto di vista fisico e viene spiegato come mai in un tessuto non sano abbiamo un segnale iperintenso nelle immagini. Le interazioni tra l'ambiente intra ed extra cellulare influiscono sulla diffusione di molecole di acqua determinando quindi perturbazioni del loro flusso diffusivo. Sostanzialmente con questa tipologia di studio andremo a valutare le variazioni della diffusione d'acqua in condizioni patologiche. Inoltre, con le nuove tecnologie e con l'avvento dell'intelligenza artificiale si sono avuti notevoli vantaggi in termini di risoluzione temporale e in termini di immagini che possono essere ricavate. Inutile sottolineare che questi vantaggi sono particolarmente utili in pazienti poco collaboranti. I valori di b-value (a cui è strettamente correlata la pesatura in diffusione) ce li ho già impostati all'interno della macchina forniti dalle linee guida in base al protocollo di studio e poi grazie all'avvento delle nuove tecnologie ne posso ottenere altri sinteticamente, i cosiddetti synthetic b-value.

CAPITOLO 1: LA RISONANZA MAGNETICA (principi di base)

La risonanza magnetica (RM) produce immagini di tipo tomografico digitale utilizzando campi magnetici e radiofrequenze. È una tecnica di imaging multiparametrica e multiplanare che permette di acquisire immagini sui piani sagittari, assiali e coronali senza spostare il paziente. Nel 1946 i fisici americani Bloch e Purcell studiando i protoni scoprirono il fenomeno della risonanza e per questo nel 1952 ricevettero il Nobel per la fisica.

Inizialmente il fenomeno della risonanza magnetica nucleare venne utilizzato per studiare la struttura chimica delle sostanze. Nel 1973 Lauterbur quasi per caso si trovò a che fare con un campo magnetico alterato dall'irregolarità in uno dei magneti e cercando di comprendere lo strano fenomeno provocato dall'incidente tecnico, scoprì l'importanza dei gradienti applicati ai campi magnetici al fine di ottenere delle immagini. Mansfield perfezionò ulteriormente la tecnica introducendo variazioni più forti in campi magnetici più potenti, ottenendo così immagini molto più dettagliate. Nel 2003 Lauterbur e Mansfield ricevettero il premio Nobel per la Medicina. La risonanza, dunque, non utilizza radiazioni ionizzanti e grazie a questo può essere impiegata in pazienti pediatrici o in pazienti che avendo malattie croniche sono soggetti a controlli routinari. Il principale effetto biologico della penetrazione delle onde elettromagnetiche nel corpo umano

è il riscaldamento ma i livelli a cui siamo esposti sono talmente bassi da poter essere trascurati. Tuttavia, ad oggi, gli effetti dei campi elettromagnetici sulla salute umana causati dall'esposizione a lungo termine non sono noti. La risonanza magnetica nucleare, in particolare, riguarda misure di segnali provenienti dai nuclei atomici in risposta ad onde elettromagnetiche a radiofrequenza (RF) che hanno la stessa frequenza (frequenza di risonanza) dei nuclei stessi. Ad oggi il nucleo atomico usato per la formazione delle immagini in risonanza è quello degli atomi di idrogeno in quanto è il più abbondante degli elementi presenti nel corpo umano. Ogni molecola

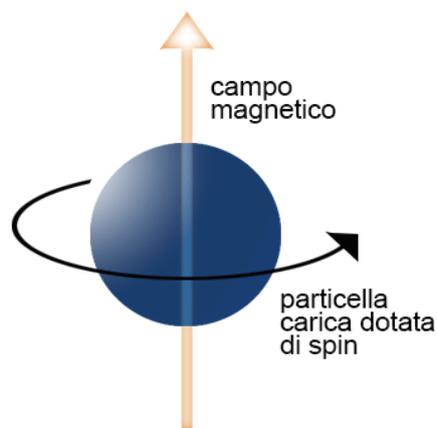


Fig.1.1 Particella carica dotata di spin

d'acqua contiene due atomi di idrogeno ed ognuno di questi è costituito da un nucleo protonico e da un singolo elettrone. Gli elettroni non sono importanti ai fini della risonanza mentre i protoni sono i responsabili del segnale. In generale i protoni e quindi la loro carica elettrica ruotano attorno ad un'asse (si dice che possiedono uno spin) e generano un microscopico campo magnetico. Normalmente questi microscopici campi magnetici sono orientati casualmente e perciò il vettore magnetico risultante dalla loro somma è nullo. Se sottoposti ad un forte campo magnetico esterno stazionario (B_0), l'asse dei protoni si orienterà lungo il campo magnetico principale. Questo orientamento può avvenire o nella stessa direzione di B_0 (in maniera parallela cioè con basso livello energetico) o con direzione opposta (in maniera antiparallela, cioè con alto livello energetico).

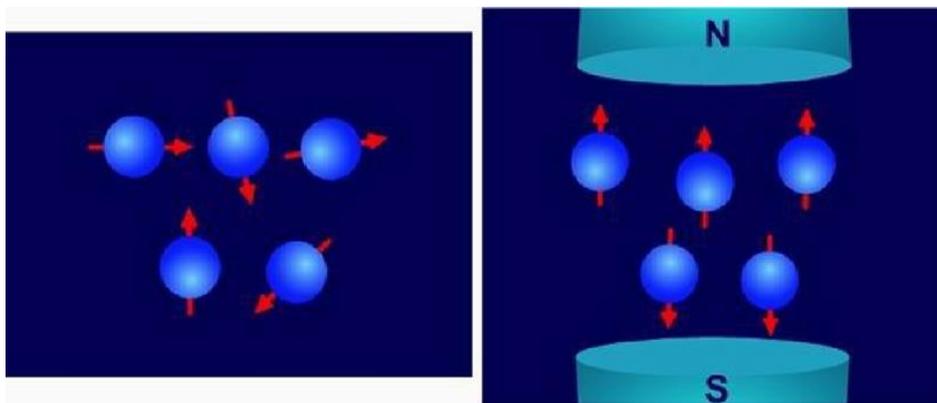


Fig.1.2 Spin protonici ad orientamento casuale e sottoposti a campo magnetico stazionario.

I protoni paralleli sono leggermente prevalenti rispetto a quelli antiparalleli. Questa piccola prevalenza produce una magnetizzazione risultante M orientata parallelamente a B_0 e misurabile. Parliamo di magnetizzazione longitudinale che è generata proprio dalla somma di tutti i mini campi magnetici legati a ciascun

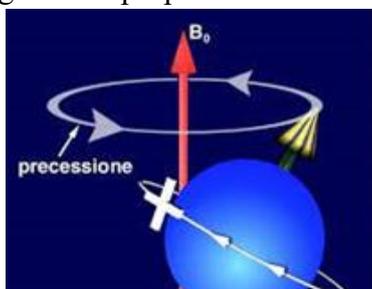


Fig.1.3 è possibile osservare il movimento di precessione protonico. Tutti i protoni avranno la stessa velocità di precessione.

protone. Inoltre, sempre per effetto di B_0 l'asse di ciascun protone ruota attorno alla direzione del momento di B_0 e questa rotazione di protoni in un campo magnetico è chiamata "precessione". Il movimento di precessione può essere paragonato

alle oscillazioni di una trottola che venga toccata mentre ruota attorno al proprio asse.

La frequenza di precessione è caratteristica di ogni elemento atomico. Parliamo di frequenza di Larmor che è direttamente proporzionale al campo magnetico B_0 e dipende dalla costante giromagnetica γ . Quindi con ω_0 indichiamo la frequenza di precessione espressa in MHz, con γ la costante giromagnetica che è differente in base al tipo di sostanza (MHz/T) e con B_0 indichiamo il campo magnetico principale espresso in Tesla. Sono legati dalla seguente relazione: $\omega_0 = \gamma B_0$.

Per mettere in risonanza i protoni dell'idrogeno si invia un'onda radio con frequenza pari alla frequenza di Larmor per l'idrogeno (ad esempio per un campo di 1 Tesla essa è pari a 42MHz). Mettere in risonanza un protone significa fornirgli energia (fenomeno analogo alla spinta che diamo ad un'altalena che se data al momento giusto fa aumentare l'ampiezza delle oscillazioni). Con questo termine ci stiamo riferendo allo scambio di energia tra due sistemi fisici. Inviando l'impulso di radiofrequenza (RF) sugli atomi compresi nel campo magnetico si determinano principalmente due cose:

- la sincronizzazione dei protoni nella stessa fase di precessione (ruotano non solo alla stessa frequenza ma anche in maniera coordinata); quando i protoni precedono in fase, cioè sincronizzati, tra loro si genera un vettore di magnetizzazione trasversale (perpendicolare a B_0) che ruota nel piano x-y. Questo vettore a sua volta genera una piccola corrente rilevabile nel circuito ricevente costituito da una antenna. Un impulso di radiofrequenza capace di spostare la magnetizzazione M sul piano x-y viene definito impulso di 90° .
- il passaggio di alcuni protoni dal livello energetico basso (paralleli a B_0) al livello energetico alto (antiparalleli a B_0). Alcuni protoni acquistano energia e cambiano direzione.

Un impulso di radiofrequenza di durata o intensità doppia rispetto a quello di 90° è in grado di ribaltare il vettore di magnetizzazione M in posizione antiparallela rispetto a B_0 ed è perciò detto impulso di 180° . Una volta cessato l'impulso di radiofrequenza si verifica:

- la progressiva desincronizzazione della precessione dei protoni con conseguente decadimento della magnetizzazione trasversale;
- il ritorno ad un livello energetico basso da parte dei protoni che avevano subito un'inversione di 180° con conseguente recupero della magnetizzazione longitudinale.

In entrambi i casi si parla di rilassamento durante il quale si generano degli impulsi misurabili tramite una bobina che funge da antenna ricevente. Le bobine ovviamente possono essere di diverso tipo in base al distretto esaminato. Di solito sono costituite da avvolgimenti in rame percorsi da corrente elettrica modulata allo scopo di modificare l'intensità del campo magnetico. Ogni punto dell'immagine di risonanza magnetica è la rappresentazione visiva della quantità di onde emesse nel tempo di "rilassamento" ovvero è una interpretazione del segnale che si ottiene dal comportamento dei nuclei dell'idrogeno. Dato che poi i protoni di ogni tessuto hanno un tempo di rilassamento specifico è possibile associare ad ognuno di questi punti un particolare tessuto ad esempio grasso, osso, muscolo ecc..

Il rilassamento dei protoni avviene con due costanti di tempo distinte:

- la prima definita T1 (rilassamento spin-reticolo) indica la rapidità con cui si ricostruisce il momento M del campo B_0 . Considera come i protoni liberano l'energia "rubata" alla RF nell'ambiente circostante;
- La seconda definita T2 (rilassamento spin-spin) indica il tempo di annullamento della componente di magnetizzazione trasversale determinata dalla

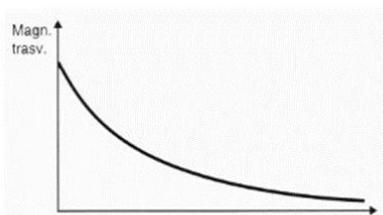
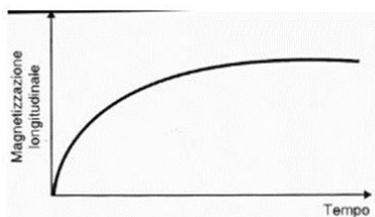


Fig 1.3 Curve del T1 e T2

sincronizzazione di fase dei movimenti di precessione. Considera come i protoni si comportano tra di loro. Entrambe possono essere rappresentate da una funzione esponenziale. In alto abbiamo la curva di rilassamento T1 che si ottiene osservando come aumenta la magnetizzazione longitudinale al passare del tempo dopo la RF fino a tornare allo stato iniziale. È la velocità con cui il vettore si ripolarizza dopo essere stato ribaltato. In basso ho la curva T2 che

si ottiene osservando come si riduce la magnetizzazione trasversale al passare del tempo dopo la RF fino a tornare allo stato iniziale. Ovviamente questi grafici valgono per tutti i protoni ma ciò che cambia è il tempo. Come sappiamo ogni volta che un circuito è attraversato da un campo magnetico variabile nel tempo si genera una corrente elettrica indotta (fenomeno dell'induzione elettromagnetica). Il vettore di magnetizzazione trasversale che ruota nel piano x-y dopo un impulso di 90° genera nella bobina di radiofrequenza ricevente una corrente misurabile che appunto il segnale RM detto anche FID (free induction decay).

L'intensità di questo segnale è proporzionale alla densità protonica cioè alla quantità di protoni di idrogeno per unità di volume (voxel) e quindi alle caratteristiche del tessuto in esame e la sua durata è legata ai tempi di rilassamento T1 e T2. L'andamento di questo segnale chiamato FID decade con una costante di tempo pari a T2 e con intensità proporzionale alla grandezza della magnetizzazione trasversale.

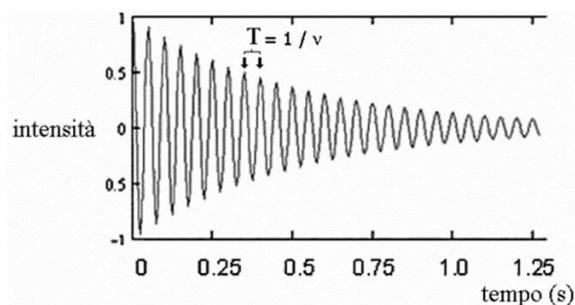


Fig 1.4 FID (free induction decay)

Il segnale di risonanza dipende dai parametri T1, T2 e dal numero totale di protoni provvisti di spin per unità di volume, cioè la densità protonica D_p . Scegliendo opportunamente la sequenza di impulsi di radiofrequenza è possibile imporre al sistema di spin una determinata dinamica così da ottenere l'informazione dal segnale di risonanza. I parametri che influenzano il risultato dell'immagine sono i tempi: Time to Repeat (T_r) che indica il tempo in cui invio gli impulsi (tra due sequenze successive) e il Time of Echo (T_e) cioè il tempo in cui viene misurato il segnale (intervallo di tempo tra l'invio dell'impulso a 90° e la comparsa dell'eco). Questi possono essere lunghi o brevi. Mediante la combinazione di T_r e T_e lunghi o brevi si avranno immagini pesate in T1, in T2 o in D_p . Per ottenere una immagine T1-pesata si associa un T_r breve ad un T_e breve. La velocità del T1 dipende da

numerosi fattori tra cui l'intensità del campo B_0 (cresce all'aumentare di questo) e le dimensioni delle molecole (ad esempio il DNA o i liquidi hanno un T1 lungo mentre i lipidi molto breve). Il T1 è il tempo in cui il 63,21% dei protoni torna al suo stato iniziale dopo la RF. Mediamente i tessuti viventi immersi in un campo magnetico di intensità 0.1-0.5 Tesla hanno un T1 compreso tra 300 e 700 millisecondi. Nelle immagini T1 pesate il liquor è scuro mentre il grasso è brillante. Le strutture del sistema nervoso centrale come sostanza bianca e grigia hanno dei segnali di intensità intermedia. Il tempo T2 o tempo di rilassamento trasversale è una misura del tempo impiegato dallo spin dei protoni per desincronizzarsi e viene definito come il tempo in cui si perde il 36,7% della magnetizzazione trasversale dopo la RF. Per ottenere delle immagini T2 pesate si associa un T_r lungo ad un T_e lungo. A differenza del T1, il T2 è poco influenzato da B_0 , mentre la dimensione delle molecole ha importanza. Più la molecola è piccola, più lungo sarà il tempo di desincronizzazione ed infatti grosse molecole hanno T2 più brevi mentre l'acqua ha un T2 lungo. Nei tessuti biologici il T2 è compreso tra 50 e 150 millisecondi. Al contrario delle immagini pesate in T1, in queste immagini pesate in T2 i liquidi o comunque i tessuti molto idratati appaiono bianchi brillanti. Infine, le immagini pesate in D_p si ottengono accoppiando un lungo tempo T_r (per ridurre il T1) e un breve tempo T_e (per minimizzare il T2). Il segnale è funzione solo di quanti protoni ci sono in quel voxel e ciò ci fornisce delle immagini molto simili a quelle di una immagine tac. È molto utile per l'individuazione di malattie articolari e lesioni muscoloscheletriche. La risonanza è una indagine multiparametrica perché per quanto una immagine possa essere pesata in T1 non sarà mai completamente priva degli effetti delle altre due pesature, per quanto possa essere pesata in T2 non sarà

mai priva degli effetti del T1 e Dp. Da qui nasce la multiparametricità intrinseca di una immagine RM.

<u>Tempo di rilassamento T1</u>		
Brevi	Intermedi	Lunghi
° Grasso ° Liquidi molto corpuscolati	° Liquidi poco corpuscolati ° Muscolo	° Strutture solidocristalline ° Acqua
<u>Tempo di rilassamento T2</u>		
Brevi	Intermedi	Lunghi
° Strutture solidocristalline	° Liquidi corpuscolati ° Grasso	° Acqua ° Liquidi puri

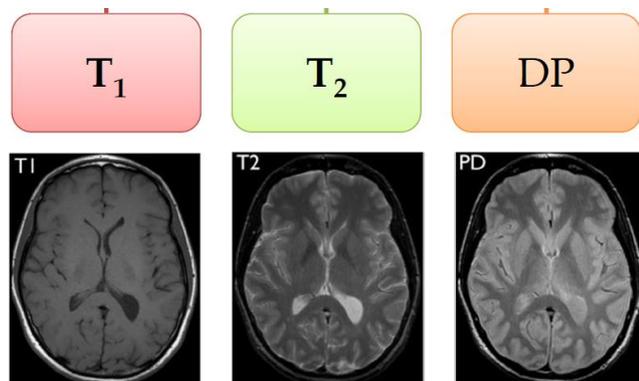


Fig. 1.5 Tempi di rilassamento di alcuni tessuti

Fig. 1.6 Pesature in RM

Infine, l'apparecchio di risonanza ricostruisce l'immagine grazie all'utilizzo di bobine, una per ogni piano geometrico. Queste sono situate internamente al magnete principale e al loro interno il campo non è omogeneo ma presenta un gradiente. Così in ogni punto del campo il segnale sarà sempre lievemente diverso da quello proveniente da un altro punto e in questo modo è possibile stabilire da quale punto dello spazio proviene effettivamente il segnale. Il gradiente viene modificato in maniera progressiva di un grado alla volta per 360°. Successivamente mediante la trasformata di Fourier l'immagine viene ricostruita lungo il piano attraverso il quale è stato impostato il gradiente. Grazie a questa particolare metodologia si possono ottenere tutti e tre i piani di scansione senza dover spostare il paziente.

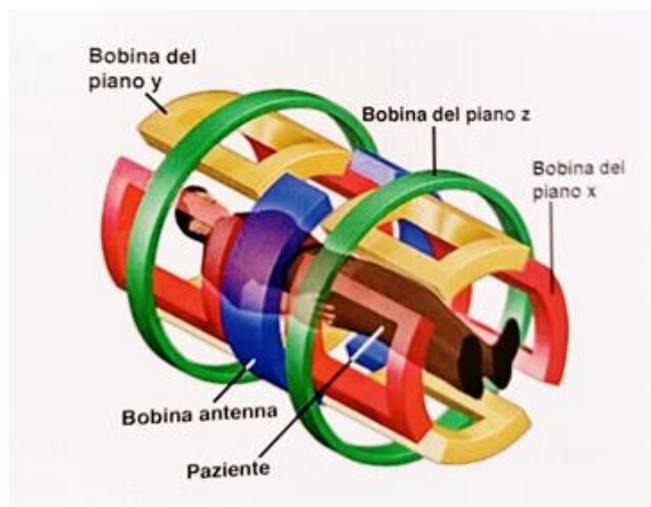


Fig.1.7 Rappresentazione del paziente circondato dalle bobine

Svantaggi della RM:

- Il parenchima polmonare e l'osso poiché poveri di protoni di idrogeno sono di difficile visualizzazione (dell'osso vediamo la parte spugnosa perché costituita da acqua e grasso che ci dà il segnale).
- costi di acquisto e di gestione degli esami elevati.
- tempi di acquisizione lunghi.
- risoluzione spaziale e temporale più bassa rispetto alla tac

Vantaggi della RM:

- Eccellente risoluzione di contrasto per i tessuti molli.
- Non invasiva.
- Nessuna radiazione ionizzante.
- Multiplanare e multiparametrica.

In risonanza quindi le differenze di segnale tra tessuti sono dovute al diverso recupero della magnetizzazione longitudinale T1, diverso decadimento della magnetizzazione trasversale T2, diversa densità protonica D_p . Si può andare oltre? Ci sono altre pesature che possiamo considerare?

Idea di Stejskal e Tanner → segnale pesato in diffusione che analizzeremo nel prossimo capitolo. Secondo alcuni studi recenti, in alcuni distretti, l'imaging in diffusione ci dà delle informazioni sovrapponibili all'utilizzo del mezzo di contrasto paramagnetico (il gadolinio) evitando così la somministrazione al paziente.

CAPITOLO 2: LA DIFFUSIONE

2.1 Cenni storici

Le moderne applicazioni della diffusione in risonanza fondano le proprie basi su una serie di studi di scienziati che coprono un arco temporale di quasi 200 anni. Si può risalire infatti agli studi di Graham che tra il 1820 e il 1830 studiò le caratteristiche fisiche dei gas in soluzione. A questo si deve accoppiare la quasi contemporanea descrizione scientifica del nucleo cellulare e di alcuni granuli in sospensione al suo interno da parte del botanico Brown che dette il nome al movimento descritto di queste particelle in sospensione, i cosiddetti moti "browniani". Le prime definizioni di isotropismo e anisotropismo si devono a Hureau de Senarmont che scaldò una cera solida disposta su una superficie liscia di un materiale cristallino e notò che questa andava a disporsi concentricamente secondo un certo raggio se non aveva ostacoli oppure secondo degli assi preferenziali di percorrenza del calore all'interno del supporto laddove la distribuzione del calore non fosse uniforme. Dopo vari esperimenti nel corso degli anni da parte di vari scienziati è noto che l'introduzione di sequenze sensibili al fenomeno di diffusione avvenne intorno al 1985 con gli studi di Taylor, Bushell e Merboldt mentre le prime applicazioni in vivo furono descritte da LeBihan nel 1986. L'applicazione a livello clinico negli studi non sperimentali iniziò nei primi anni '90 con studi sull'encefalo di soggetti normali. Questi esperimenti dimostrarono la capacità della metodica di rilevare l'anatomia tridimensionale dei fasci di fibre nervose. L'interesse ovviamente non si fermò a questo contesto ma vide subito molti studi in altri distretti e per differenti tipi di patologie (in particolare quelle neoplastiche) fino ad arrivare alla situazione attuale in cui lo studio in diffusione può essere incluso nella maggior parte dei protocolli di studio routinario. L'evoluzione tecnica consente ad oggi di acquisire immagini con una buona risoluzione spaziale, senza artefatti significativi e in tempi di scansione assolutamente accettabili per qualsiasi esame routinario.

2.2 Principio fisico.

In generale in fisica o in chimica la diffusione di materia è un particolare fenomeno mediante il quale si ha trasporto di massa. Esistono vari meccanismi che sono

responsabili di questo fenomeno e a seconda della forza spingente possiamo avere una diffusione ordinaria (se il trasporto di materia è determinato da un gradiente di concentrazione), diffusione termica (se il trasporto di materia è determinato da un gradiente di temperatura), o anche una diffusione per effetto delle forze di pressione. Nel 1827 il fisico Robert Brown per primo descrisse i movimenti microscopici dei gas e dei fluidi osservando delle particelle di polline spostarsi secondo traiettorie casuali ed irregolari all'interno di una sostanza liquida. Questi vengono descritti come movimenti Browniani che sono differenti dai movimenti che possono avvenire nei liquidi con gradienti di concentrazione differenti o dai movimenti massivi di fluidi che caratterizzano le strutture vascolari. Considerando le molecole d'acqua all'interno di un fluido, in condizioni termodinamiche di stabilità, compiono movimenti caratterizzati da collisioni ad alta frequenza con le altre molecole.

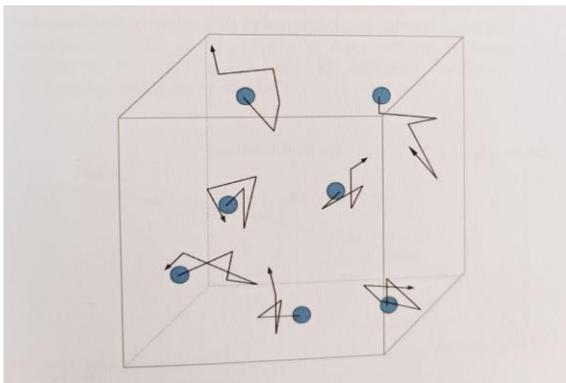


Fig. 2.1 Rappresentazione dei movimenti casuali delle molecole all'interno di un volume definito.

Se un oggetto ha un movimento lineare ad una velocità conosciuta è possibile affermare che la distanza percorsa sarà proporzionale al tempo trascorso. I movimenti di diffusione non verificandosi in linea retta possono essere descritti come proporzionali alla radice quadrata del tempo e caratterizzati dalla velocità media delle molecole di interesse che dipende dalla temperatura, dalla massa e dalle caratteristiche del fluido in cui si trovano: la velocità media è poco significativa a causa del tragitto casuale e non lineare delle molecole; riveste invece maggior interesse lo spostamento medio o distanza di diffusione in funzione del tempo. Le caratteristiche casuali di questo fenomeno fanno sì che tutte le molecole dopo un determinato intervallo di tempo non si trovino alla stessa distanza dal punto di

partenza ma a distanze variabili descritte da una curva di tipo Gaussiano, la cui deviazione standard rappresenta la distanza media di diffusione misurata in mm^2/s .

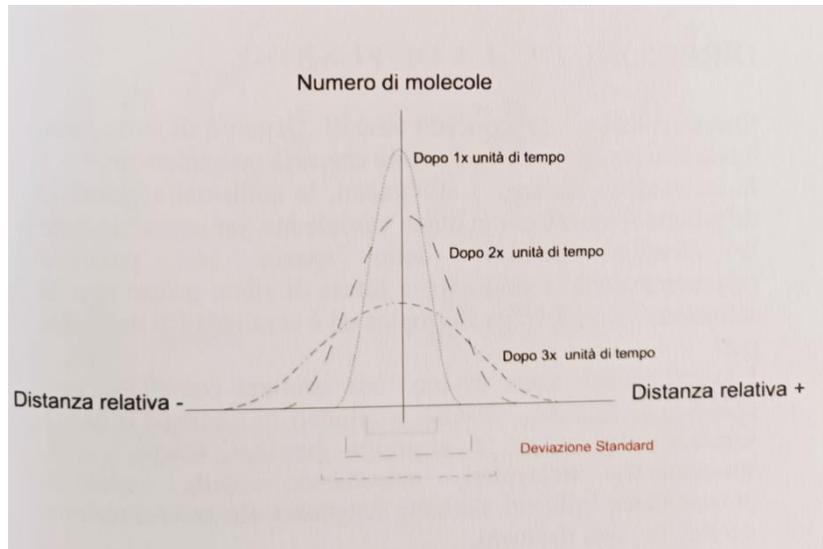


Fig. 2.2 Questa rappresentazione Gaussiana sostanzialmente ci fa capire che considerando una molecola d'acqua maggiore è il tempo di osservazione maggiore è lo spostamento medio della molecola ma rimane sempre centrata sul punto iniziale. Aumenta la larghezza ma il centro è sempre quello.

Sempre considerando un campione d'acqua si può notare l'enorme contrasto tra velocità media e distanza media percorsa pensando che la velocità media si aggira intorno ai 650 m/s mentre la distanza media percorsa in un secondo si limita a soli 110 μm . Le distanze di diffusione delle molecole sono in genere microscopiche (nell'ordine dei μm) e sono dello stesso ordine di grandezza delle dimensioni cellulari, per cui la misura della diffusione protonica può consentire di valutare l'integrità e la funzionalità cellulare. Nei tessuti biologici i fenomeni diffusivi comprendono principalmente la diffusione nello spazio extracellulare attraverso la membrana cellulare e in minima parte nello spazio intracellulare. Complessivamente però la presenza di barriere cellulari, di fibre e di macromolecole interferisce limitando la diffusione libera delle molecole d'acqua. Inoltre, le alterazioni dei processi fisiologici che modificano la struttura delle membrane ed i rapporti di volume tra gli spazi intra ed extracellulari, la presenza di tumori ad alta densità cellulare e la perdita di integrità della membrana cellulare nei

tumori necrotici influenza la diffusione delle molecole d'acqua. È proprio questa alterazione del fenomeno diffusivo l'oggetto di studio di questo tipo di imaging in risonanza magnetica. La differenza tra le caratteristiche di diffusività delle molecole che compongono gli organi consente di discriminare a livello visivo tra tessuti con differenti strutture ed aree patologiche. L'analisi dei tempi di rilassamento e lo studio della diffusione protonica con RM consentono di ottenere informazioni differenti sullo stato dei protoni nei tessuti biologici, soprattutto dell'acqua cosiddetta legata e libera.

2.3 La diffusione applicata in risonanza magnetica.

Il concetto che sta alla base dello studio di diffusione in risonanza magnetica è la registrazione tramite sequenze di impulsi specifici, delle caratteristiche di mobilità delle molecole d'acqua dei differenti tessuti. Per definizione, dunque, la diffusione molecolare, o moto browniano, è un processo mediante il quale ogni tipo di molecola all'interno di un fluido si sposta casualmente in modo disordinato nelle tre direzioni dello spazio. Questo moto è dovuto all'energia di agitazione termica della particella e al fatto che la molecola in questione subisce un gran numero di urti con le molecole del fluido in cui è immersa. Come evoluzione del concetto base di distanza di diffusione è possibile analizzare la direzione che essa può assumere. In un modello teorico, i movimenti, le collisioni e quindi la diffusione si verificano in modo casuale ma omogeneo in tutte le direzioni possibili dello spazio con possibile rappresentazione iconografica a forma di sfera: questo tipo di diffusione viene definita isotropica ed è caratteristica dei fluidi puri. I tessuti umani hanno invece una struttura complessa con presenza di elementi tissutali e cellulari di tipologia e forma variabile che vanno a costituire barriere fisiche agli spostamenti molecolari, costituendo delle variabili pesantemente influenti sia sulla lunghezza sia sulla direzione dei tragitti medi risultanti. Per esempio, anche solo la forma della membrana può condizionare la direzione della maggioranza delle molecole d'acqua contenute in una cellula come avviene per esempio nelle cellule assonali che hanno direzioni di diffusione maggiormente pronunciate nel senso del suo asse più lungo. La guaina mielinica in assoni e dendriti non è permeabile all'acqua. Questo tipo di diffusione è idealmente raffigurabile come un ellissoide di forma allungata e viene

definita diffusione anisotropica. Quindi ricapitolando il fenomeno della diffusione può essere:

- isotropico quando la sua direzione è assolutamente casuale ed è il risultato soltanto del movimento di traslazione termica delle molecole; lo studio della diffusione isotropica è più diffuso a livello clinico e nella routine giornaliera ed è ormai applicata in tutti i distretti anatomici soprattutto in campo oncologico e nella patologia vascolare acuta.
- anisotropico quando la sua direzione è condizionata dalla presenza di strutture cellulari ed extracellulari. Si va a studiare il tensore di diffusione (DTI) che ci dà informazioni anche sulla direzione dello spostamento. È applicata maggiormente in campo neurologico con lo studio dei movimenti nei tratti delle vie del sistema nervoso centrale e periferico.

È importante specificare che lo studio classico di tipo isotropico è basato su acquisizioni della diffusione nelle tre direzioni dello spazio ed è quindi realizzato grazie ad informazioni di tipo anisotropico.

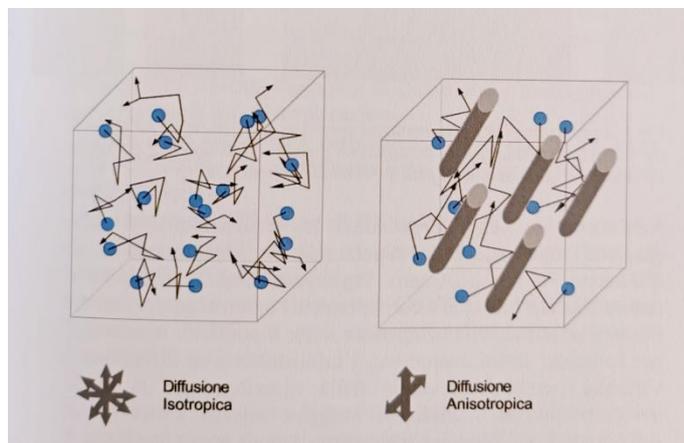


Fig. 2.3 Esempi di diffusione isotropica ed anisotropica in un volume definito.

Il tensore di diffusione (Diffusion Tensor Imaging) è il metodo più corretto per descrivere la diffusione in strutture non isotopiche di cui non si conosce a priori l'orientamento nello spazio. È una tecnica in grado di mettere in evidenza non solo l'entità della diffusione ma anche la direzione della diffusione delle molecole d'acqua nei tessuti. Avremo a livello visivo immagini della rappresentazione della direzione dei fasci di fibre nervose e per interpretare la distribuzione delle fibre si

utilizzano dei colori durante le visualizzazioni tridimensionali. Quindi queste strutture anatomiche omogenee presentano un'anisotropia cioè una peculiare direzionalità che si riflette nella diffusione delle molecole d'acqua e che viene sfruttata appunto per creare immagini 3D del DTI. Lo studio della direzione viene effettuato tramite l'applicazione dei gradienti di diffusione secondo almeno sei differenti direzioni misurando l'entità della diffusione in ciascun rilevamento e per ciascun voxel. I successivi calcoli permetteranno di determinare se la diffusione in ciascun voxel ha caratteristiche isotropiche (cioè che ha entità simile in tutte le direzioni) o anisotropiche (cioè con direzione più o meno pronunciata in una determinata direzione), con assegnazione di colore ed intensità specifici. Dunque, avremo sei immagini pesate in diffusione e acquisite con gradienti orientati in direzioni diverse, più un'immagine acquisita senza sensibilizzazione alla diffusione e infine ci troveremo le mappe del tensore di diffusione. Grazie a questo è possibile costruire voxel per voxel un sistema di coordinate derivante dalla posizione dell'acqua in quel tessuto in un tempo prefissato di diffusione e ricavare tutte le informazioni relative a direzione delle fibre, grado di anisotropia ed entità del coefficiente di diffusione nelle diverse direzioni. Tramite elaborazione si ottengono misure dell'anisotropia di diffusione come l'anisotropia frazionale (FA). Prendendo in considerazione le informazioni vettoriali che il tensore di diffusione può fornire si ottengono le mappe di indice di anisotropia: in modo rappresentativo le regioni in cui la diffusione è isotropica appariranno scure mentre dove ci sarà anisotropia, cioè si troverà diffusione costruita in differenti direzioni, esse appariranno più chiare e tanto maggiore sarà questa anisotropia. Otterremo sostanzialmente delle mappe ADC (coefficiente di diffusione apparente) che esprimono pixel per pixel i valori dei coefficienti di diffusione e quindi quantizzano l'entità delle molecole d'acqua. Queste riflettono la diffusività del tessuto: i valori sono alti se la diffusività è alta (per esempio nel liquor) mentre sono bassi quando ostacoli fisici impediscono all'acqua di muoversi liberamente (ad esempio sostanza bianca). I fattori principali che influenzano i valori di ADC sono strutture tissutali, interazioni tra le molecole e densità cellulare.

2.4 Tecniche di acquisizione DWI.

La diffusione (DWI Diffusion-Weighted Imaging) è una tecnica di imaging sensibile alla diffusione dell'acqua, poiché gli spostamenti casuali delle molecole d'acqua, determinati dalla loro energia cinetica interna, attenuano progressivamente il segnale di risonanza registrato. Questa sequenza introdotta da Stejskal e Tanner nel 1965 e poi ripresa da LeBihan è molto simile nei principi alle sequenze DWI utilizzate tutt'ora. Consiste in una sequenza spin-echo con l'introduzione di due gradienti di diffusione. Oggi utilizziamo una modifica di una sequenza spin echo planare T2 pesata (T2w SE-EPI). Questo effetto è ottenibile tramite l'applicazione di due impulsi di gradiente attivati in successione e uguali in intensità e direzione ma in verso opposto. Quindi avremo un impulso di eccitazione a 90° seguito da un gradiente di diffusione di una determinata durata ed ampiezza, seguito da un impulso rifocalizzazione a 180° e ancora da un gradiente di diffusione inverso che avrà un determinato intervallo dall'impulso contrario precedente. I due gradienti speciali sono chiamati "diffusion sensitizing gradients" cioè gradienti di sensibilizzazione alla diffusione. Questi gradienti rappresentano il cuore dell'imaging DWI in quanto modificando l'intensità di tali gradienti è possibile eliminare progressivamente gli effetti della pesatura T2 dell'immagine e incrementare la dipendenza dell'intensità del segnale dal fenomeno della diffusione. I due gradienti hanno polarità inverse e dunque uno spin che occupa sempre la stessa posizione subisce un defasamento a causa dell'applicazione del primo gradiente che viene compensato del tutto dall'applicazione del secondo gradiente. Gli spin che sono liberi di muoversi nello spazio avranno una posizione diversa al momento dell'applicazione del secondo gradiente rispetto a quella che occupavano durante l'applicazione del primo gradiente e pertanto il defasamento indotto dal primo gradiente non verrà del tutto recuperato dall'applicazione del secondo gradiente.

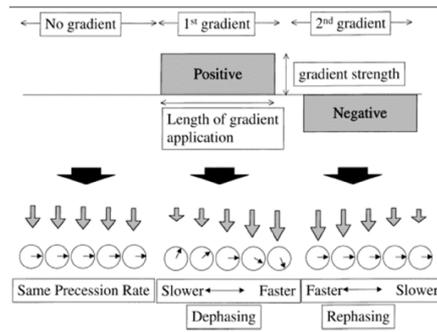
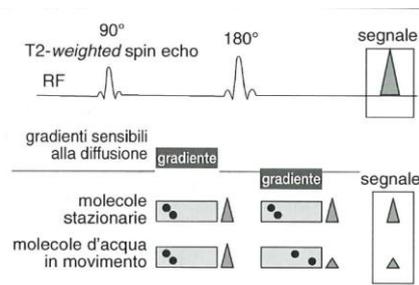


Fig. 2.4 Sequenza spin echo e introduzione dei gradienti. Vediamo gli effetti sulle molecole stazionarie che conservano l'intensità di segnale e non vengono influenzate dai gradienti e poi vediamo gli effetti sulle molecole d'acqua in movimento. Queste modificano la fase grazie al primo gradiente e non vengono riportate completamente "in fase" dal secondo gradiente.

Mediante alcuni software avremo la formazione dell'immagine. In sintesi, se un voxel contiene molecole d'acqua che non si muovono, ovvero soggette a diffusione ristretta, la coppia di gradienti avrà come effetto un annullamento degli stessi che ristabilisce la coerenza di fase degli spin (minore sarà il grado di saturazione del segnale indotto dalla coppia di gradienti). Per questo non si registrerà una relativa perdita dell'intensità di segnale in quel voxel e avremo un ipersegnale. Al contrario, se nello stesso voxel sono presenti molecole d'acqua sottoposte al movimento diffusivo (diffusione libera) esse saranno soggette ai due impulsi in due punti diversi lungo la direzione x. Questi spin che si muovono più velocemente saranno quindi sottoposti a una perdita di coerenza di fase di maggiore entità che nel voxel si traduce in una riduzione del segnale misurato.

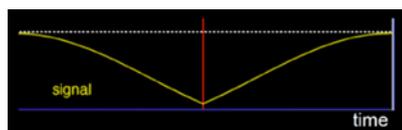


Fig 2.5 Assenza di diffusione

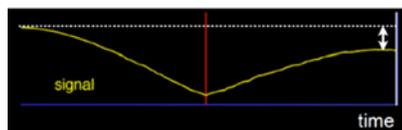


Fig.2.6 Presenza di diffusione determina una diminuzione del segnale

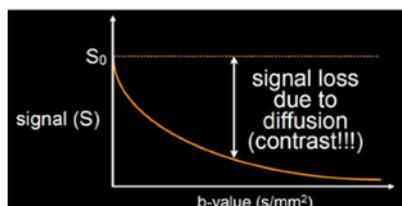


Fig. 2.7 Diffusione rapida -> minor segnale

Le molecole d'acqua nei tessuti umani si trovano sia negli spazi intra che extra cellulari. Nei tessuti ad alta cellularità, come per esempio quelli tumorali, la tortuosità degli spazi extracellulari, la resistenza e densità delle membrane ostacolano i processi di diffusione delle molecole d'acqua. Contrariamente nelle cisti e nei tessuti necrotici poiché sono presenti meno barriere alla diffusione delle molecole risultano relativamente più libere. Per semplificare è possibile immaginare due situazioni diametralmente opposte: un voxel con diffusione libera (ad esempio un fluido omogeneo senza membrane cellulari che ostacolano la diffusione molecolare) ed un voxel con diffusione ristretta (tessuto ipercellulare con membrane integre e molti ostacoli alla diffusione molecolare). Nelle immagini in diffusione il voxel con diffusione libera avrà un basso segnale mentre il voxel con diffusione ristretta avrà un elevato segnale. Quindi le immagini in diffusione forniscono informazioni circa il movimento microscopico delle molecole d'acqua, anche in condizioni patologiche.

Poiché i gradienti inseriti descrivono moti dell'ordine dei μm qualsiasi movimento macroscopico del paziente durante l'acquisizione viene rilevato: ad esempio il sangue, la peristalsi intestinale, il battito cardiaco, la respirazione influenzano l'imaging in diffusione e possono creare artefatti.

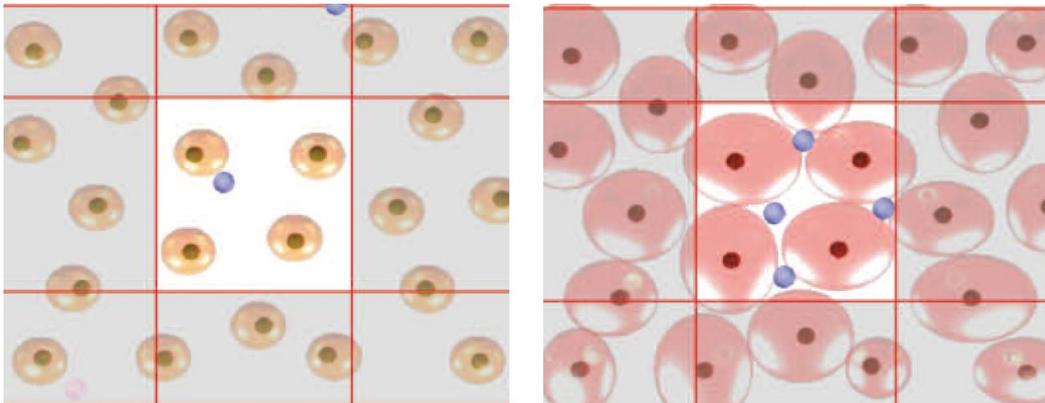


Fig. 2.8 In questa immagine vediamo come le molecole d'acqua sono libere di muoversi in una cellularità normale a sn (diffusione libera) mentre a dx in condizioni di ipercellularità le molecole non sono libere di muoversi perché incontrano ostacoli come le numerose membrane cellulari (diffusione ristretta).

Le sequenze DWI possono essere acquisite con diversi gradi di dipendenza del segnale dalla diffusione. Dobbiamo considerare questa equazione fondamentale: S

= $S_0 e^{-bD}$ dove S è l'intensità del segnale dell'immagine DWI, S_0 è l'intensità del segnale nell'immagine DWI acquisita con $b=0$ e rappresenta una costante (base del logaritmo naturale), b rappresenta il b-value espresso in s/mm^2 e D il coefficiente di Diffusione (indice quantitativo della diffusione molecolare espresso in mm^2/sec). Il b-value è un parametro fondamentale ed è direttamente proporzionale all'ampiezza dei gradienti applicati, alla durata di attivazione e all'intervallo fra un gradiente e un altro. In genere i valori di b vanno da 0 a 3000 e più aumenta questo valore maggiore è la pesatura in diffusione e ovviamente diminuisce la pesatura in T2. In generale le immagini con valori di $b > 800$ sono fortemente pesate in diffusione, tra 500-700 sono moderatamente pesate e se ho una immagine con $b=0$ il contributo della diffusione all'intensità del segnale è praticamente nullo. Impostando questo parametro è possibile dire grossolanamente quanto l'immagine dipenderà dal movimento delle molecole d'acqua. Inoltre, conoscendo l'intensità del segnale di un voxel nelle immagini DWI ottenute con due diversi fattori di b è possibile risalire al coefficiente di diffusione che calcolato mediante una formula prenderà il nome di ADC (Apparent Diffusion Coefficient). Questo può essere calcolato in fase di post processing e i valori vengono convertiti in scale di grigi o in mappe colorimetriche generando la cosiddetta mappa ADC. Questa mappa rappresenta quindi un'immagine parametrica del coefficiente di diffusione. Semplificando, un voxel con diffusione estremamente libera come un fluido avrà un elevato segnale nelle immagini con $b=0$ per effetto del T2, basso segnale nelle immagini $b=1000$ (diffusione libera) e mostrerà elevati valori di coefficiente D (alto segnale nella mappa ADC). Per contro un voxel con restrizione della diffusione (ad esempio un tessuto ipercellulare con membrane cellulari integre) avrà un'intensità del segnale medio-alta nelle immagini $b=0$ (in dipendenza dal T2 del tessuto), mostrerà un elevato segnale nelle immagini $b=1000$ (in relazione alla restrizione della diffusione) e bassi valori di fattore D (basso segnale nella mappa di ADC). La mappa di ADC può essere valutata qualitativamente o quantitativamente quantificando il parametro all'interno di regioni di interesse ROI.

Le sequenze che vengono utilizzate per realizzare un imaging in diffusione sono dunque le EPI (Echo Planar Imaging) e le TSE (Turbo Spin Echo). Vediamo i vantaggi e gli svantaggi per ciascuna sequenza.

Le EPI sono solitamente utilizzate in modalità Single Shot che consente di riempire tutto il k-spazio con l'eco generato da un solo impulso, rendendole poco sensibili ai movimenti del paziente o della parte anatomica. Per contro sono affette da blurring e distorsione di immagine, soprattutto a livello di tessuti che creano disomogeneità del campo magnetico locale come aria e osso. Sono comunque più utilizzate in ambito clinico anche grazie all'introduzione del sottocampionamento (acquisire meno dati) e dell'imaging parallelo* che ha permesso di diminuire la durata del campionamento del segnale e la sua progressiva attenuazione. Si adattano bene a molti distretti anatomici anche grazie alla possibilità di acquisizione in apnea o con sincronizzazione respiratoria.

Le TSE (chiamate anche FSE o genericamente RARE) hanno una struttura simile a quelle utilizzate nelle sequenze per ponderazioni tradizionali e possono essere effettuate sia in modalità Single Shot che in modalità Multi Shot segmentate. Anch'esse sono condizionate da blurring ma hanno minor distorsione geometrica soprattutto nelle zone con elevata suscettibilità magnetica come massiccio facciale, rocche petrose e polmoni. Altri tipi di sequenze utilizzate sono GRASE, STREAM e SSFP. Le sequenze di diffusione Echo Planari utilizzano abitualmente la soppressione del grasso per ridurre gli artefatti di ghosting da Chemical shift. Sono da citare due tipi di soppressione del grasso, quella spettrale tramite impulso selettivo (SPIR, CHESS, fat sat, SPAIR) che assicura un maggior rapporto segnale rumore (SNR) e maggior rapidità anche se può essere degradata da artefatti da disomogeneità soprattutto in presenza di aria o per FOV molto ampi; poi abbiamo la tecnica di inversione STIR che permette di ottenere una soppressione del grasso più omogenea e più marcata seppur a minore risoluzione spaziale. Le sequenze di diffusione eseguite con tecnica STIR vengono comunemente chiamate DWIBS (Diffusion Weighted whole body Imaging with body Background signal Suppression) in cui abbiamo una soppressione del grasso più efficace senza soffrire di problematiche relative alla disomogeneità di campo.

2.5 Artefatti

Come molte altre tecniche di imaging di risonanza anche la diffusione non è priva di artefatti anche se i più importanti sono stati notevolmente ridotti grazie alle

implementazioni hardware e software. Tra quelli che più frequentemente si possono presentare e che sono prevalentemente legati alla tecnica EPI, è possibile elencare:

- Chemical shift dovuto alla differente frequenza di precessione fra acqua e grasso che si manifesta come uno shift della reale posizione di questi ultimi in direzione di codifica di frequenza. Nelle EPI l'artefatto è estremamente marcato in direzione di fase dove viene utilizzata una intensità di gradiente molto più debole rispetto all'asse di frequenza. Per questo motivo obbligatoria la soppressione del grasso in modo da evitare i classici ghost. Sostanzialmente vedremo una banda bianca e una nera nell'interfaccia tra due tessuti come acqua e grasso perché in realtà in queste due sostanze i protoni non hanno la stessa frequenza di Larmor. Troveremo questo artefatto in zone come pelvi (vescica-grasso), mammella (grasso-protesi-tessuti circostanti), reni.
- Suscettibilità magnetica artefatto presente in molte altre sequenze, è particolarmente accentuato nelle sequenze EPI in particolare in presenza di interfacce di tissutali con presenza di osso e aria o in presenza di materiali metallici. La diminuzione del tempo di echo e l'aumento della larghezza di banda possono diminuire l'artefatto delle sequenze EPI. L'utilizzo di sequenze con tecnica spin echo permette di diminuire notevolmente l'artefatto, seppur introducendo elementi sfavorevoli come minor SNR e maggior tempo di acquisizione. In poche parole, si ha una riduzione dell'intensità di segnale quando ci sono due tessuti vicini ed è dovuto a lunghi T_2 .
- Blurring T_2 : effetto che genera una degradazione della risoluzione spaziale dovuto ad una riduzione del segnale degli ultimi eco campionati. Sfumatura dei contorni.
- Presenza del mezzo di contrasto: una tra le caratteristiche principali delle sequenze di diffusione è quella di non richiedere la somministrazione di mezzi di contrasto esogeni evitando in alcuni casi l'aumento dell'invasività dell'indagine. Anche se la metodica non è apparentemente sensibile alla presenza del mezzo di contrasto maggiormente utilizzato ne è sconsigliato l'utilizzo nella fase di post somministrazione come dimostrato in numerosi studi clinici. Se la sensibilità delle immagini non sembra significativamente condizionata lo stesso non può essere affermato per la valutazione quantitativa dei valori di ADC. Ricordiamo che la somministrazione di mezzo di contrasto presenta tre problemi fondamentali

dosimetrico (aumenta la dose al paziente), farmacologico (è un farmaco ha effetti collaterali) e tossicologico (sono ad escrezione renale la maggior parte). Questi ovviamente vanno valutati caso per caso cercando di ottimizzare il protocollo d'esame.

*per imaging parallelo intendiamo l'utilizzo di bobine phased-array composte da più elementi che lavorano insieme in modo tale che ciascun elemento acquisisca una porzione del k spazio.

Ho elencato gli artefatti dovuti alla tecnica EPI (echo planar imaging) una sequenza ad elevata risoluzione temporale pesata in T2. Poi ci sono gli artefatti dovuti proprio alla tecnica di diffusione:

- Shine-through (permanenza del T2) è dovuto all'influenza del rilassamento T2 sull'intensità del segnale rilevata, soprattutto nei tessuti con T2 lungo e si presenta con la persistenza di iperintensità sulle immagini A b elevato anche in assenza di diminuzione della diffusione. Dunque usiamo una mappa ADC per capire se un elevato segnale nelle immagini DWI è dovuto realmente ad una restrizione della diffusione oppure ad una permanenza del segnale T2. La regione può apparire iperintensa in DWI ma non ipointensa in ADC.



Fig. 2.9 In questa foto vediamo a sn una DWI con iperintensità nella parte sinistra del cervello. A ds. vediamo una ADC con ipointensità nella stessa regione.

- Washout T2 artefatto raro spesso visibile nell'edema vasogenico legato ad un effetto di bilanciamento tra iperintensità in T2 ed aumento dell'ADC.
- Blackout T2 spesso visibile negli ematomi è rappresentato da una ipointensità nell'immagine di diffusione dovuta agli effetti di suscettibilità magnetica a causa della presenza di emosiderina.

Nel capitolo 3 analizzeremo i protocolli standard di RM per i principali distretti anatomici e vedremo la tecnica di diffusione come può essere applicata caso per caso, analizzando anche i principali artefatti e come poterli ridurre.

CAPITOLO 3: LA DIFFUSIONE TRA APPLICAZIONI E SGUARDO AL FUTURO.

L'utilizzo dell'imaging di diffusione a livello clinico ha subito negli anni progressivi miglioramenti e sicuramente grazie all'utilizzo dell'intelligenza artificiale in radiologia ci saranno ancora ulteriori sviluppi. La prima applicazione con vero impatto clinico è stata la valutazione dell'ictus cerebrale che in fase iperacuta non era rilevabile con altre metodiche per immagini. Poi nel corso degli anni una serie di progressi tecnologici ha portato alla formazione di immagini di buona qualità con acquisizioni sempre più veloci. Ciò ha reso possibile l'utilizzo di questa sequenza anche nei protocolli di studio addominale e pelvico. Anche se la tecnologia può essere applicata a qualsiasi contesto patologico, i distretti anatomici che maggiormente beneficiano dell'utilizzo delle sequenze di diffusione sono l'encefalo, l'addome, la prostata, la mammella, il collo e la pelvi femminile. Ormai da alcuni anni la DWI fa parte delle acquisizioni normalmente utilizzate in neuroimaging, dove trova come maggiore applicazione l'individuazione precoce di aree ischemiche.

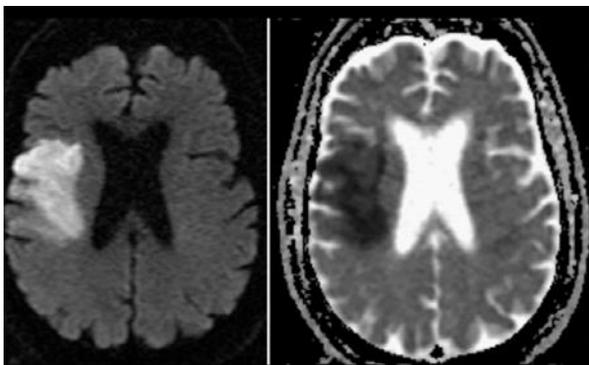


Figura 3.1 Vediamo un'area iperintensa soggetta a diffusione ristretta a sx e la corrispondente mappa ADC a dx.

Come si evince dall'immagine assiale dell'encefalo il movimento dell'acqua è più ristretto nei tessuti con alta densità cellulare (tumore) e impermeabilità delle membrane. Nei tessuti a bassa densità cellulare o con deterioramento delle membrane il movimento dell'acqua è meno vincolato. Quindi ricapitolando se è presente alta densità cellulare la diffusione è ridotta, se invece è presente bassa densità cellulare la diffusione è alta. Tradotto in immagini da ciò deriva l'ipo o iperintensità di una immagine RM pesata in diffusione che inserita in un ampio protocollo permette al radiologo di scrivere la diagnosi. Per quanto riguarda

l'imaging dell'addome con sequenza DWI, poiché in generale questo studio può essere eseguito sia in apnea inspiratoria breath-hold o con trigger respiratorio, dobbiamo sottolineare che queste sequenze non richiedono necessariamente il breath-hold. Sicuramente sincronizzando l'invio degli impulsi di RF con il respiro o in apnea saranno meno suscettibili ad artefatti da movimento. Inoltre, grazie a recenti avanzamenti tecnici abbiamo sequenze più rapide che permettono lo studio dell'addome diminuendo gli artefatti da movimento involontario e/o fisiologico (respirazione, peristalsi) del paziente. Le sequenze ecoplanari, infatti, limitano il tempo di acquisizione delle immagini a pochi secondi, permettendo l'acquisizione durante una sospensione del respiro da parte del paziente. Negli ultimi anni diversi studi hanno esplorato il potenziale utilizzo dell'imaging pesato in diffusione per l'individuazione e la caratterizzazione delle lesioni focali epatiche, per la valutazione delle patologie epatiche croniche e per la caratterizzazione delle lesioni tumorali renali.

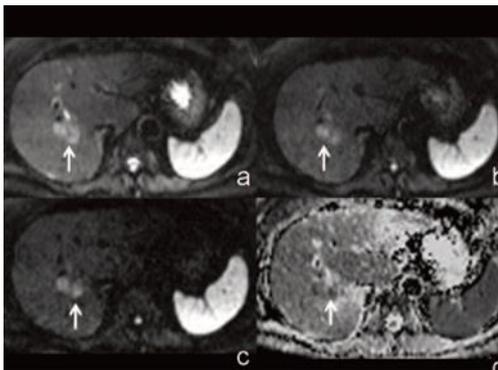


Figura 3.2 In a, b e c vediamo la sequenza DWI con b-value 50, 400 e 800. Nell'immagine d vediamo la relativa mappa ADC. Allo studio in diffusione la lesione si presenta iperintensa a tutti i valori di b con inversione del segnale nella mappa ADC.

Vediamo chiaramente in due distretti anatomici differenti esempi di restrizione del segnale e di aree con segnale non ristretto. La DWI può essere usata anche nella zona pelvica come si evince dall'immagine.

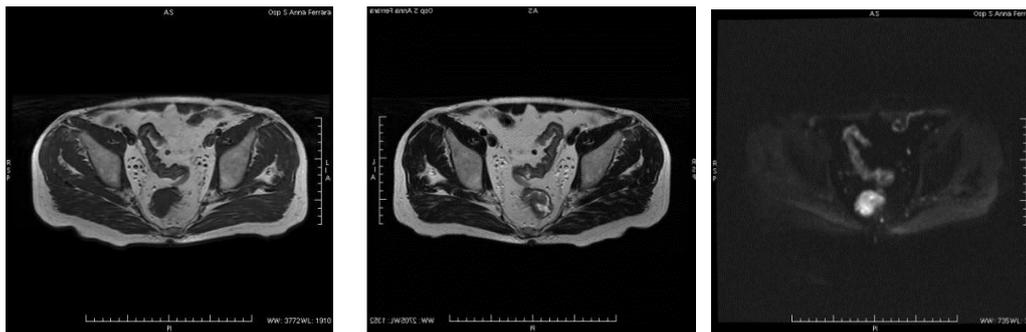


Fig. 3.3 Vediamo tre immagini della pelvi da sx verso dx pesate in T1, T2 e DWI. Probabilmente c'è la prostata che presenta una zona con diffusione ristretta.

Un ruolo fondamentale è svolto dal b-value, un valore che caratterizza le sequenze DWI per ciascun distretto anatomico. Chiaramente se cambi il valore di b-value cambi la pesatura in diffusione. È un parametro critico che influenza la sensibilità dell'immagine alla diffusione delle molecole d'acqua nei tessuti biologici. Generalmente questi valori nella maggior parte dei casi sono pre-impostati in base alla macchina dall'azienda produttrice o sono scelti in base al quesito clinico dal radiologo, ma possono anche essere modificati dall'operatore (sia i classici che i sintetici). Sono parte integrante del processo di acquisizione delle immagini di diffusione in risonanza magnetica. In generale è importante capire che questo valore varia da patologia a patologia. Questo valore quindi:

- È misurato in s/mm^2 .
- Descrive la sensibilità dell'impulso di diffusione.

Un valore più alto di b-value comporta alcune importanti modifiche nell'immagine di diffusione:

- maggiore soppressione del segnale da tessuti con diffusione libera: con b-value più elevati il segnale da tessuti con diffusione libera delle molecole d'acqua, come il liquido cerebrospinale o i vasi sanguigni, viene soppresso in modo più significativo. Questo è dovuto al fatto che le molecole d'acqua in movimento casuale producono un segnale più debole a valore di b-value più alti.
- Aumento della sensibilità alla diffusione ristretta: con valori di b-value più elevati l'immagine diventa più sensibile alla diffusione delle molecole d'acqua che è ristretta o vincolata dalle barriere biologiche, come le membrane cellulari o le fibre

neurali. Questo può aiutare a rilevare patologie o cambiamenti tissutali che influenzano la diffusione dell'acqua.

- Riduzione del rapporto segnale-rumore: aumentando il b-value si riduce il segnale complessivo nell'immagine. Questo può portare a un rapporto segnale-rumore inferiore, il che potrebbe richiedere scansioni più lunghe o tecniche di post-processing più avanzate per ottenere immagini di buona qualità.
- Miglioramento della specificità della diagnosi: nei casi in cui è necessario distinguere tra tessuti con diversa mobilità delle molecole d'acqua, come nel rilevamento di tumori o lesioni cerebrali l'uso di valori di b-value diversi può migliorare la specificità della diagnosi.

I valori del b-value rappresentano la sensibilità del processo di imaging alla diffusione molecolare dell'acqua nei tessuti. Nelle sequenze di imaging di diffusione vengono utilizzati vari b-values, tipicamente in una sequenza esponenziale o crescente. Solitamente si inizia con un b-value basso (ad esempio 0 s/mm^2), che corrisponde a immagini convenzionali di risonanza magnetica e poi si utilizzano valori via via più alti (tipicamente crescenti in multipli di 100-1000 s/mm^2) per ottenere informazioni sulla diffusione delle molecole d'acqua nei tessuti. L'utilizzo di b-value diversi vengono definiti prima dell'acquisizione e solitamente seguono una sequenza prestabilita per ottenere informazioni dettagliate sulla diffusione molecolare nell'immagine. In generale la scelta del b-value dipende dall'obiettivo dell'esame di imaging di diffusione e dal tipo di tessuto o patologia che si desidera analizzare. I b-values più comuni utilizzati in applicazioni cliniche variano da 0 a 1000-2000 s/mm^2 , ma possono essere personalizzati in base alle esigenze dello studio specifico. In generale quindi saranno necessari bassi valori di b (circa 50-100 s/mm^2) per rilevare molecole di acqua con un'alta mobilità o con una grande distanza percorsa e alti valori di b (circa 1000 s/mm^2) per rilevare molecole di acqua con scarsa mobilità o con minime distanze percorse. Normalmente il valore utilizzato è 1000. Tale valore di b consente di minimizzare l'influenza sul segnale di micromovimenti più rapidi della diffusione, come la perfusione e la circolazione del liquido cefalorachidiano. Per fare una buona sequenza DWI in genere per qualsiasi distretto anatomico si possono seguire questi suggerimenti:

- Preparare il paziente in modo estremamente puntiglioso e rimuovere qualsiasi corpo metallico (può portare ad artefatti). La DWI già di per sé è molto suscettibile ai movimenti per questo è importante istruire bene il paziente.
- Quando le parti anatomiche hanno molta disomogeneità, come nel caso della mammella (tessuto ghiandolare e tessuto adiposo) bisogna scegliere una adeguata tecnica di soppressione del grasso. Di solito si utilizza una sequenza inversion recovery, la DWIBS.
- La diffusione va sempre fatta in assiale.
- Lo spessore di fetta non deve essere troppo basso (minimo 4mm).
- Bisogna cercare di abbassare il più possibile il Te (non più di 70ms) perché è lui il principale artefice degli artefatti da distorsione.
- Non fare troppe fette perché non avrebbe senso (meglio poche ma buone).
- È sufficiente usare tre valori di b-value in base alle linee guida di riferimento. Le sequenze DWI prevedono l'utilizzo almeno di due diversi valori di "b", uno basso (compreso tra 0 e 50 s/mm²) ed uno più alto (maggiore di 400 s/mm²).
- Cercare di evitare artefatti, soprattutto a livello dell'addome, anche con l'utilizzo di farmaci antiperistaltici se possibile se si studia il tubo digerente.
- Una buona sequenza di diffusione non deve durare meno di 6 minuti.
- Dopo gadolinio non si fa mai la DWI ma solo sequenze di pesatura T1 soprattutto se devo fare una valutazione quantitativa della mappa ADC.

In questo contesto è importante sottolineare i vantaggi che si sono avuti e che si avranno ancora con implementazione del deep learning ("apprendimento profondo") che può essere utilizzato per ridurre i tempi di acquisizione delle immagini DWI migliorando l'efficienza e la comodità per i pazienti. In pazienti poco collaboranti possiamo sfruttare una sequenza (MAGIC cioè magnetic resonance image compilation per la GE) che con un'unica scansione può generare più pesature contemporaneamente.

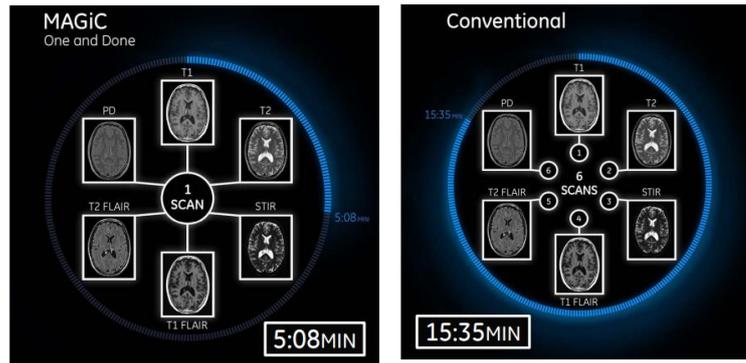


Fig. 3.4 Immagine in cui vediamo le differenze di tempo nell'acquisizione per ottenere diverse immagini con diverse pesature.

Oggi sei differenti contrasti richiedono sei differenti acquisizioni → MAGIC sei differenti contrasti in un'unica acquisizione con un terzo del tempo necessario (MAGIC- Synthetic MR). Come è possibile tutto ciò? Cosa intendiamo per Synthetic MRI? Synthetic Magnetic Resonance Imaging. Parliamo di un metodo di simulazione usato per generare immagini ponderate con contrasto basate sulla misurazione delle proprietà dei tessuti. Le immagini sintetiche (simulate) vengono generate dopo uno studio RM, da mappe parametriche delle proprietà dei tessuti. In questo modo è possibile generare più ponderazioni di contrasto dalla stessa acquisizione. Ciò è diverso dalla risonanza magnetica convenzionale, in cui il segnale acquisito dal tessuto viene utilizzato per generare direttamente un'immagine, spesso generando solo una ponderazione del contrasto per acquisizione. Le immagini sintetiche sono simili nell'aspetto a quelle normalmente acquisite con uno scanner MRI. L'innovazione in ambito neurologico e cardiovascolare ci consente di utilizzare la DWI con Synthetic b-values. Con lo stesso tempo di acquisizione o addirittura minore di una diffusione classica adesso riusciamo ad avere oltre ai 2-3 b-value iniziali che abbiamo, altri b-value che possiamo impostare e sono stati ottenuti appunto sinteticamente. In poche parole calcola, fornisce multipli e più elevati b-value in DWI senza necessità di acquisirli. Non viene acquisito direttamente dallo scanner MRI ma si tratta di un valore b calcolato o sintetizzato. Quindi a parità di una diffusione senza deep learning con lo stesso tempo di acquisizione di una diffusione classica (in cui otteniamo 2-3 b value) o addirittura minore, il deep learning ci permette di avere anche altri valori di b-value che possiamo sfruttare e saranno necessari per la valutazione delle patologie. I valori b sintetici vengono generati attraverso tecniche di post-

elaborazione, che spesso comportano l'elaborazione avanzata delle immagini e algoritmi matematici. Ovviamente non bisogna abusarne sono sempre ricostruzioni e vanno usate in certe casistiche. Lo scopo principale della generazione di valori b sintetici è migliorare le informazioni disponibili nelle immagini DWI. Le immagini DWI con diversi valori b possono fornire informazioni sulle caratteristiche di diffusione delle molecole d'acqua nei tessuti. È possibile creare valori b sintetici per imitare gli effetti dell'acquisizione di immagini a valori b più alti o più bassi, espandendo la gamma di informazioni che possono essere estratte da una singola scansione DWI. Ad esempio, se si hanno immagini DWI acquisite con valori b di 0 e 1000 s/mm², è possibile utilizzare tecniche di post-elaborazione per sintetizzare valori b aggiuntivi, come 500 s/mm², 800 s/mm² e così via per ottenere maggiori informazioni sulle caratteristiche e sulla patologia dei tessuti. I metodi specifici per generare valori b sintetici possono variare e possono includere tecniche come l'estrapolazione o la modellazione matematica. I valori b sintetici possono essere particolarmente utili nei casi in cui l'acquisizione di immagini con valori b diversi potrebbe non essere fattibile a causa di vincoli di tempo o considerazioni del paziente. I vantaggi clinici sono soprattutto nel caso della prostata dove abbiamo addirittura un risparmio sul tempo di acquisizione di 3min ed inoltre fornisce b-values più elevati.

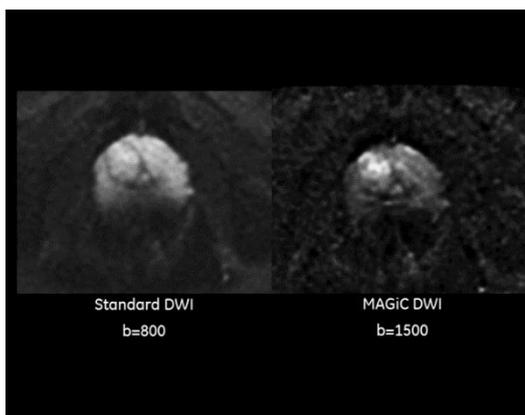


Fig. 3.5 Standard DWI e MAGiC DWI dove si evince un più alto valore di b che ci permette di identificare meglio la zona con la lesione.

Il concetto è che usando un valore b elevato (> 1000 s/mm²) si ha una maggiore ponderazione della diffusione, che sopprime i tessuti benigni e normali e consente il rilevamento di tumori. Di contro però la stessa DWI presenta dei limiti perché usando un valore b elevato si hanno tempi di acquisizione prolungati e bassi rapporti segnale-rumore (SNR) a causa della necessità di tempi di eco (TE) più lunghi e

artefatti come distorsioni indotte da correnti parassite. Per questo motivo usando l'intelligenza artificiale è possibile ottenere questi b-value elevati sinteticamente, mentre altri ce li ho già impostati all'interno della macchina forniti dalle linee guida in base al protocollo di studio. Il tempo di acquisizione non cambia per il paziente ma anzi in alcuni casi c'è anche un miglioramento dei tempi di scansione come è ben evidente dall'immagine sottostante:

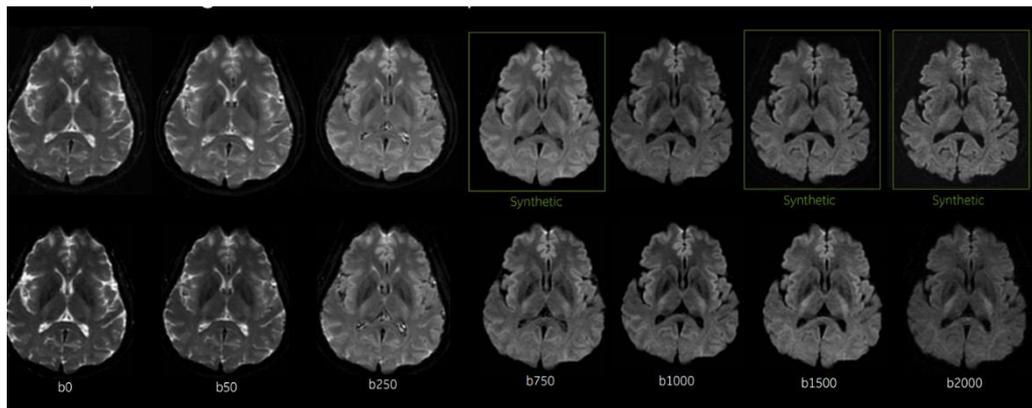


Figura 3.5 Riga in alto multi valori di b-value acquisiti in 1:17min, abbiamo 4 acquisizioni e 3 sintetiche. Nella riga sotto a tutto abbiamo multi b-value acquisiti in 3:21min e in totale 7 acquisizioni.

Concludendo l'intelligenza artificiale sicuramente può essere paragonata ad un bimbo più ci lavoriamo, più immagazzina i dati e più in teoria dovrebbe essere precisa. Al suo interno sono stati inseriti tutti i tipi di distretti anatomici con varie patologie e artefatti, da lì si fa un campionamento e abbiamo l'immagine. Quindi l'IA sta trasformando l'imaging DWI migliorando la precisione della diagnosi e facilitando la comprensione delle patologie ma è importante ricordare che l'addestramento di modelli richiede dati di alta qualità e una rigorosa valutazione clinica garantirne l'affidabilità nell'ambito medico.

BIBLIOGRAFIA

1. Kenneth S. Saladin, PICCIN, Anatomia Umana (2017)
2. F. Mazzucato, PICCIN, Anatomia radiologica, Tecnica e metodologia (2017)
3. Fleckenstein, Trantum jensen, PICCIN, Anatomia Radiologica (2017)
4. Golfieri R., Trenti R., Maccione A.G., Manuale di RM per TSRM, POLETTO (2019)
5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>