

# *Elementi di Fisiologia, Fisiopatologia e Diagnostica*

Anna Cinelli

23 marzo 2021

## **Indice**

<b>1</b>	<b>Origine dei segnali bioelettrici</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Cenni su Segnali Bioelettrici</b>	<b>12</b>
2.1	Applicazioni Cliniche . . . . .	14
<b>3</b>	<b>Imaging Ecografico</b>	<b>17</b>
3.1	Applicazioni Cliniche . . . . .	33
<b>4</b>	<b>Imaging di Risonanza Magnetica Nucleare</b>	<b>37</b>
4.1	Applicazioni Cliniche . . . . .	55
<b>5</b>	<b>Imaging RX</b>	<b>59</b>
<b>6</b>	<b>La Tomografia Assiale Computerizzata (TAC)</b>	<b>72</b>
<b>7</b>	<b>Mezzi di Contrasto: dalla Clinica alla Ricerca</b>	<b>90</b>

# 1 Origine dei segnali bioelettrici

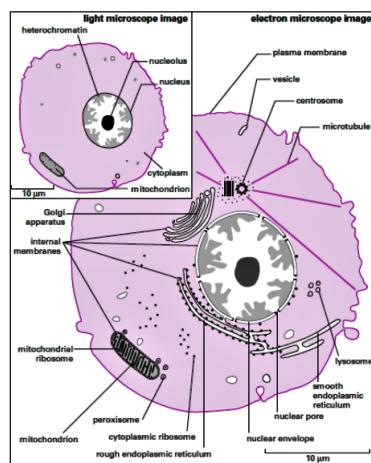


Figura 1: Cellula

**SEGNALE:** È una funzione che rappresenta la variazione di una grandezza fisica, solitamente nel tempo, come la variazione di pressione indotta da una persona che parla in un microfono (segna acustico), un segnale ottico, elettrico, ecc...  
I segnali hanno alcune caratteristiche in comune:

- Sono funzioni di variabili indipendenti e solitamente quella più utilizzata è il TEMPO. Acquisire un segnale nel tempo significa fare una misura di una grandezza fisica e vedere la sua evoluzione nel tempo.
- È qualcosa che trasporta INFORMAZIONE. Dall'analisi del segnale possiamo ricavare informazioni sul sistema o sul processo che lo ha generato.

I segnali si possono classificare in tanti modi, in particolare si possono individuare due macro-classi:

- A TEMPO CONTINUO: misuro la grandezza fisica continuamente nel tempo. Anche l'AMPIEZZA del segnale può essere CONTINUA: la grandezza può assumere tutti i valori reali possibili all'interno di un certo intervallo di misura (può essere anche infinito).
- A TEMPO DISCRETO: facciamo la misura a intervalli di tempo quantizzati, ben determinati. Anche l'AMPIEZZA del segnale può essere DISCRETA: l'ampiezza può assumere solo valori ben determinati.

Quindi, individuate queste due classi ci sono due tipi di segnali che possiamo individuare:

- SEGNALI ANALOGICI: segnale a tempo ed ampiezza continua.
- SENALE DIGITALE O NUMERICO: segnale a tempo ed ampiezza discreta. Sono i segnali con cui tipicamente si ha a che fare con gli elaboratori.

In ambito biomedico e non solo sono molto importanti I SEGNALI A TEMPO DISCRETO ED AMPIEZZA CONTINUA (ho un segnale analogico e faccio una trasformazione analogico-digitale).

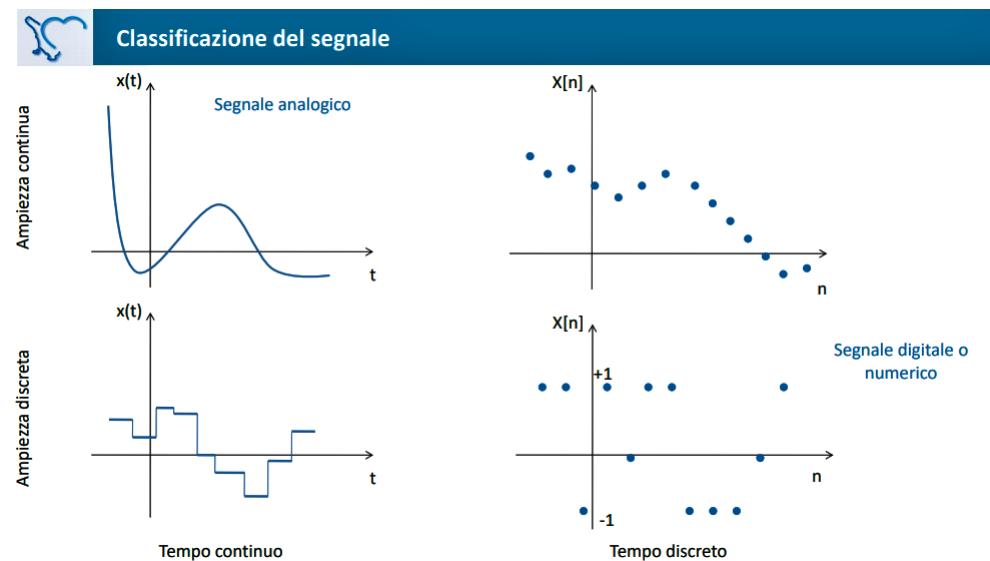


Figura 2: Classificazioni dei segnali

Quali tipi di segnali incontriamo?

- Il segnale più semplice ed utilizzato è quello MONODIMENSIONALE: una grandezza fisica che varia con una variabile indipendente, come il tempo.
- Le immagini, che sono matrici di numeri, sono un segnale. Un'immagine in bianco e nero è UN SEGNALE BIDIMENSIONALE: ogni pixel (elemento unitario dell'immagine digitale) al suo interno contiene un valore nella scala dei grigi (variabili indipendenti:  $x,y$ ).

- In maniera impropria potremmo dire che un'immagine a colori è un segnale n-DIMENSIONALE; in realtà ogni pixel dell'immagine è la somma di tre segnali bidimensionali, di tre canali RGB (rosso-giallo-blu), che restituisce poi il valore associato al pixel considerato.

I segnali che ci interessano sono quelli detti BIOMEDICI O BIOSEGNALI: segnali generati da una struttura biologica, organo o tessuto di interesse; in ambito diagnostico la loro analisi serve a capire il funzionamento, la fisiologia, il metabolismo dell'organo o tessuto che produce il segnale. Il segnale biomedico viene classificato a seconda di come è stato prodotto il segnale: Variazione del campo elettrico (ECG, EEG, EMG), Variazione di impedenza (pneumogramma, oculogramma,...), Segnali acustici (tecnica ecografica, fonocardiogramma,...), Segnali meccanici (pressione del sangue, gittata, portata cardiaca,...), Segnali biomagnetici (magnetoencefalogramma, ...), Segnali biochimici (emogasanalisi,...), Bioimmagini (molto importanti per la diagnosi) ed i Biofilmati.

Gli step per l'acquisizione ed elaborazione dei segnali sono:

- ACQUISIZIONE: Abbiamo una SORGENTE (organo, tessuto o corpo del paziente), poi un SENSORE (consente di rivelare il segnale), molto spesso ho un AMPLIFICATORE (perché il segnale che vogliamo rivelare ha un'intensità molto bassa ed è coperto da rumore) e un FILTRO (sempre per il rumore). Il segnale che si ottiene è spesso un segnale ANALOGICO.
- PRIMA ELABORAZIONE: Comprende una CONVERSIONE ANALOGICO-DIGITALE del segnale, una MEMORIZZAZIONE ed una PRE-ELABORAZIONE.
- POST- PROCESSING: Per estrapolare delle informazioni di interesse del segnale abbiamo bisogno di compiere delle operazioni aggiuntive: RICONOSCIMENTO DEGLI EVENTI CHE CI INERESSANO, ANALISI DEL SEGNALE ED ESTRAZIONE DEI PARAMETRI E L'ANALISI DEL SEGNALE sulla base dei parametri che abbiamo estratto.
- VISUALIZZAZIONE DEL SEGNALE OTTENUTO.

All'origine dell'elettrocardiogramma (informazioni sul funzionamento e sulla fisiologia del cuore) c'è il SEGNALE BIOELETTRICO. Il nostro corpo può essere considerato come un sistema chimico ed elettrico sostenuto da una struttura meccanica (modello a large-volume conductor). Andare a misurare e quantificare l'attività elettrica del corpo è spesso un modo molto semplice (si fa in pochi minuti) e poco invasivo per valutare lo stato di salute del paziente.

BIOPOtenziale: potenziale elettrico misurato tra due punti in cellule viventi, in tessuti e organismi, che accompagna ogni processo biochimico all'interno del nostro corpo; importanti per la diagnosi di diverse patologie sono i biopotenziali che vengono dal CUORE (ELETROCARDIOGRAMMA) e dal CERVELLO (ELETTROENCEFALOGRAMMA). Ma da dove deriva il biopotenziale?

CELLULA: unità morfologica e funzionale di tutti gli organismi viventi. Le cellule vanno a formare i TESSUTI (quelli del nostro corpo sono formati da cellule che contengono ioni come SODIO (Na), POTASSIO (K), CALCIO (Ca), CLORO (Cl), ecc.). Le cellule sono formate da un NUCLEO che contiene il DNA (patrimonio genetico della cellula); questo è circondato da una matrice detta CITOPLASMA che contiene una soluzione in cui sono dispersi ioni ed altre molecole, detta CITOSOL, degli organelli che servono a compiere le funzioni metaboliche della cellula come la respirazione cellulare, la sintesi delle proteine, ecc...

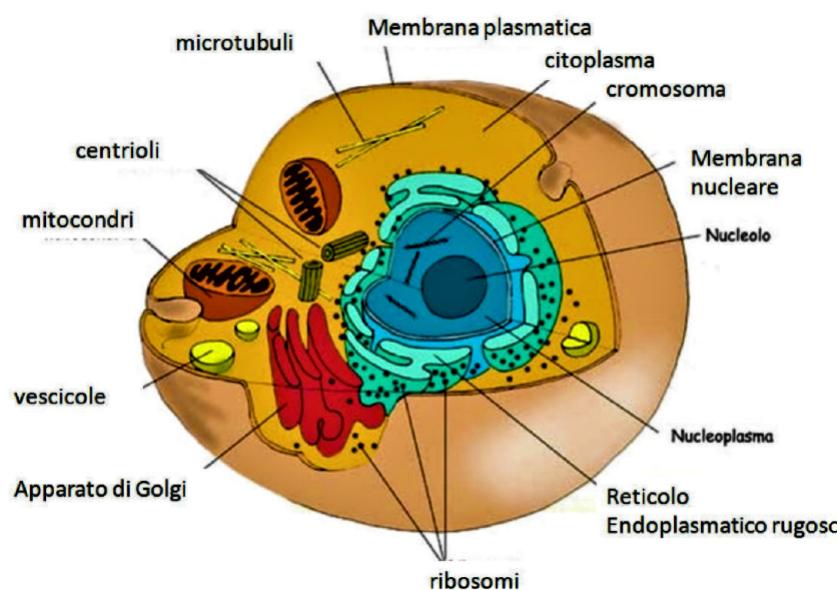


Figura 3: Cellula umana

Le cellule si possono classificare in tanti modi, uno dei quali è il seguente:

- CELLULE ECCITABILI: producono una piccola corrente quando sono stimolate come i neuroni e le fibre muscolari.
- CELLULE NON ECCITABILI: non sono in grado di produrre corrente, ma supportano, proteggono ed alimentano le cellule eccitabili, come per esempio le cellule gliali o le cellule satellite.

I BIOPOTENZIALI (potenziali bioelettrici) derivano dall'attività elettrochimica di una certa classe di cellule eccitabili. Quando opportunamente stimolate, la variazione del POTENZIALE DI RIPOSO (transmembrana) genera un POTENZIALE DI AZIONE. L'attività elettrica è necessaria a trasferire le informazioni tra cellule e quindi anche a coordinare le varie azioni (ad esempio l'informazione sensoriale nel sistema nervoso, la contrazione muscolare o la coordinazione del pompaggio del sangue nel cuore). Ogni cellula contribuisce a generare questa attività elettrica che poi si misura sulla superficie del corpo.

Tutte le cellule del nostro corpo sono circondate da una MEMBRANA CELLULARE (o membrana plasmatica): definisce il bordo della cellula e differenzia la concentrazione dei diversi ioni tra l'interno e l'esterno della cellula, essa fa un po' da barriera al movimento di questi ioni; facilita il signaling elettrico fra le cellule, differenzia la concentrazione e regola il passaggio di alcune molecole come il glucosio, l'acqua e degli ioni carichi. È composta da un DOPPIO STRATO LIPIDICO AL CUI INTERNO SI HANNO DELLE MOLECOLE DI COLESTEROLO (che hanno funzione strutturale, diminuiscono la fluidità della membrana) ed alcune PROTEINE che hanno invece un ruolo chiave.

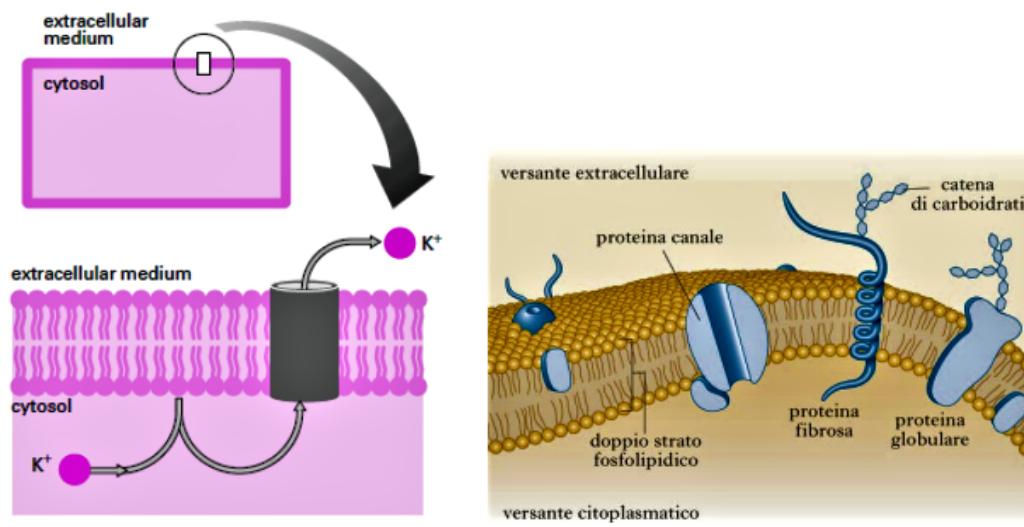


Figura 4: Membrana Cellulare

**FOSFOLIPIDI:** formati da una molecola di **GLICEROLO** a cui sono attaccate da un lato due catene di **ACIDI GRASSI** (molecole costituite da lunghissime catene di carbonio ed idrogeno) ed a uno dei carboni è legato un gruppo carico polare attraverso un legame fosfato chiamato legame fosfodiesterico. Questa **TESTA** della molecola è polare (spesso elettricamente carica), quindi in grado di associarsi con l'acqua (idrofila). Gli acidi grassi invece sono apolari e rappresentano la **CODA** idrofoba (apolare) della molecola (non si può dissolvere in acqua). L'unica situazione che si può creare (avviene spontaneamente) è quella di un **DOPPIO STRATO FOSFOLIPIDICO** (di spessore 5-10 nm): le teste polari si dispongono o nello spazio extracellulare o internamente alla cellula. Questo strato permette alla **MEMBRANA** di essere selettivamente permeabile per alcuni tipi di molecole e quindi di avere la funzione di barriera. Alcune piccole molecole come l'acqua, i gas come l'ossigeno, l'ossido nitrico, ma anche le molecole liposolubili riescono ad attraversarla spesso per semplice **DIFFUSIONE**. Molecole polari come ioni, zuccheri (che sono soluti idrofilici) e grosse molecole non riescono ad attraversarla spontaneamente, ma sono indispensabili per la cellula stessa; esistono per il trasporto dei soluti idrofilici delle **PROTEINE** chiamate **CANALI** e **TRASPORTATORI**. La differenza di concentrazione interno - esterno della cellula è fondamentale per la vita cellulare e quindi per il nostro corpo. Consentendo la ritenzione di proteine, zuccheri, ATP e molti altri soluti, la proprietà di barriera della membrana cellulare rende la vita possibile.

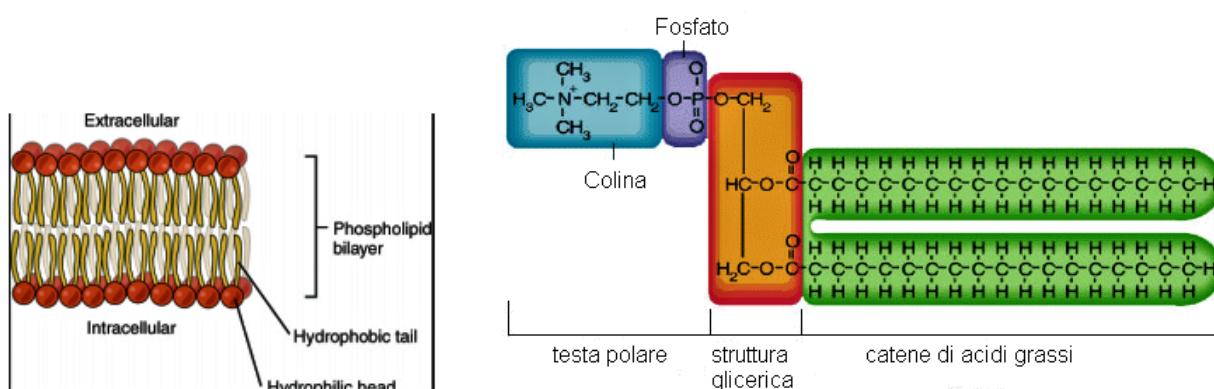


Figura 5: Membrana Cellulare e struttura di un Fosfolipide

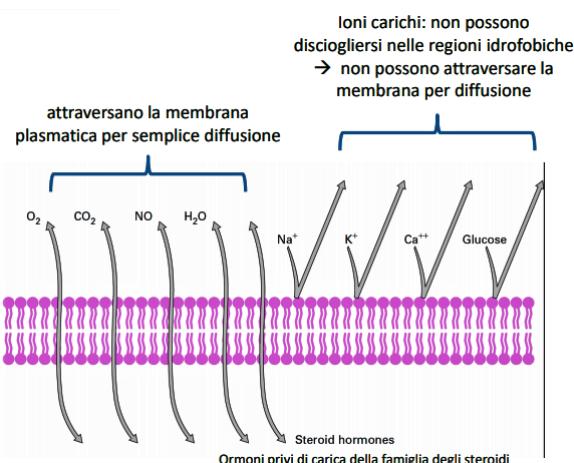


Figura 6: Funzione di barriera della Membrana Cellulare

**TRASPORTO TRANSMEMBRANA:** Avviene con due tipi di trasporto principali:

- Un TRASPORTO PASSIVO secondo un gradiente di concentrazione chimico o elettrochimico e quindi senza dispersione di energia metabolica da parte della cellula. Può avvenire PER DIFFUSIONE SEMPLICE (senza l'aiuto di proteine trasportatrici), PER OSMOSI (diffusione passiva di acqua dal lato con minore a quello con maggiore concentrazione di soluto, dovuta alla semipermeabilità della membrana), LA DIFFUSIONE FACILITATA (con l'aiuto di proteine di trasporto o canali).
- Un TRASPORTO ATTIVO contro IL GRADIENTE ELETTROCHIMICO, che invece richiede energia metabolica e si suddivide in PRIMARIO (la proteina di membrana utilizza direttamente l'energia metabolica fornita dall'idrolisi dell'ATP per creare gradienti ionici tra l'ambiente intra ed extra cellulare) e SECONDARIO (trasporto di una sostanza (ione o molecola) accoppiato al movimento generalmente di uno ione secondo il proprio gradiente elettrochimico, dipendente a sua volta dall'attività di un trasporto attivo primario).

**DIFFUSIONE SEMPLICE:** Risultato del movimento casuale termico delle molecole (moto Browniano). Avviene lungo un gradiente di concentrazione e (da regioni a più elevata concentrazione verso regioni a concentrazione più bassa) e quindi dipende da quest'ultimo, dalla permeabilità della membrana e dalla temperatura. È descritta dalla PRIMA LEGGE DI FICK:

$$\vec{J} = -D\vec{\nabla}\Phi, \quad (1)$$

dove  $\vec{J}$  è la densità di flusso (velocità con cui avviene la diffusione, in  $\frac{\text{mol}}{\text{s} \cdot \text{m}^2}$ ),  $\vec{\nabla}\Phi$  è il gradiente di concentrazione e D è il coefficiente di diffusione (che dipende da alcune proprietà della molecola e del mezzo in cui si trova: direttamente proporzionale a T ed inversamente proporzionale alla viscosità del mezzo  $\mu$  ed al raggio della molecola r):

$$D = \frac{KT}{6\pi r\mu}. \quad (2)$$

Nel caso delle membrane biologiche si parla di VELOCITA' DI ASSORBIMENTO e questa dipende anche da alcune caratteristiche della membrana, come lo spessore attraversato h e l'area A di essa. Molto importante è IL COEFFICIENTE DI PARTIZIONE K che ci dice quanto la molecola risulta essere solubile nei lipidi (parte interna nel doppio strato). Il processo è LINEARE: maggiore è la concentrazione extracellulare e più diffonderà verso l'interno. Le molecole più interessate sono per esempio l'acqua (pur essendo polare, ma è piccola), l'urea, il glicerolo. Maggiore è la capacità di dissolversi nel grasso, maggiore è la permeabilità di quella molecola alla membrana cellulare.

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DAK(C_1 - C_2)}{h}, \quad (3)$$

dove con C abbiamo indicato la concentrazione, con il pedice 2 l'esterno della cellula e con 1 l'interno di essa.



Figura 7: Diffusione Semplice nelle membrane biologiche

**DIFFUSIONE FACILITATA:** La cellula ha bisogno anche di altre molecole più grandi come gli zuccheri. LE PROTEINE TRANSMEMBRANA consentono il trasporto passivo di ioni attraverso la membrana; queste si chiamano CANALI IONICI e possono essere di diverso tipo:

- SELETTIVI PER IONI SPECIFICI, COME I CANALI POTASSIO (che sono particolarmente importanti per definire il potenziale di membrana),
- AD ACCESSO VARIABILE (ad esempio VOLTAGGIO-DIPENDENTI): si aprono e consentono il passaggio di ioni carichi solo attraverso un determinato stimolo (di natura elettrica o chimica) e sono meno selettivi di quelli precedenti (lasciano passare soluti con peso molecolare  $M_r \leq 1000$ ),
- CANALI GENERALMENTE APERTI, come le PORINE che sono dei canali un po' più grandi (fori contenenti acqua della membrana cellulare), hanno diametro maggiore, che lasciano passare molecole fino ad una dimensione di circa 600 Dalton (1 Da si scrive anche come 1u.m.a.  $\simeq 1,66054 \cdot 10^{-27}$  kg). LE ACQUA PORINE LASCIANO PASSARE LE MOLECOLE D'ACQUA (trasporto più veloce di quello per diffusione semplice).

**CANALI IONICI:** canali che contengono acqua che attraversano la membrana da parte a parte. Abbiamo in questo caso un filtro di selettività. LA SELETTIVITÀ del canale dipende dalla struttura del canale, dalla presenza di cariche fisse sulla parete interna, con specifica intensità e densità, dal raggio anidro dello ione (lo ione carico tenderà a legare attorno a sé un determinato numero di molecole d'acqua e per passare attraverso il canale ionico molto spesso deve liberarsi di queste, ma più che altro degli idrogeni), dall'idratazione dello ione. Ovviamente dipende anche da numero dei canali che si hanno, se non ci sono canali disponibili si arriva ad una sorta di saturazione nella curva della velocità di trasporto.

Esempi di canali ionici sono i CANALI POTASSIO (ione  $K^+$ ): Abbiamo una tendenza degli ioni potassio a lasciare la cellula seguendo il gradiente di concentrazione (quindi dall'interno verso l'esterno). Alla fine all'interno avremo una leggera prevalenza di carica negativa

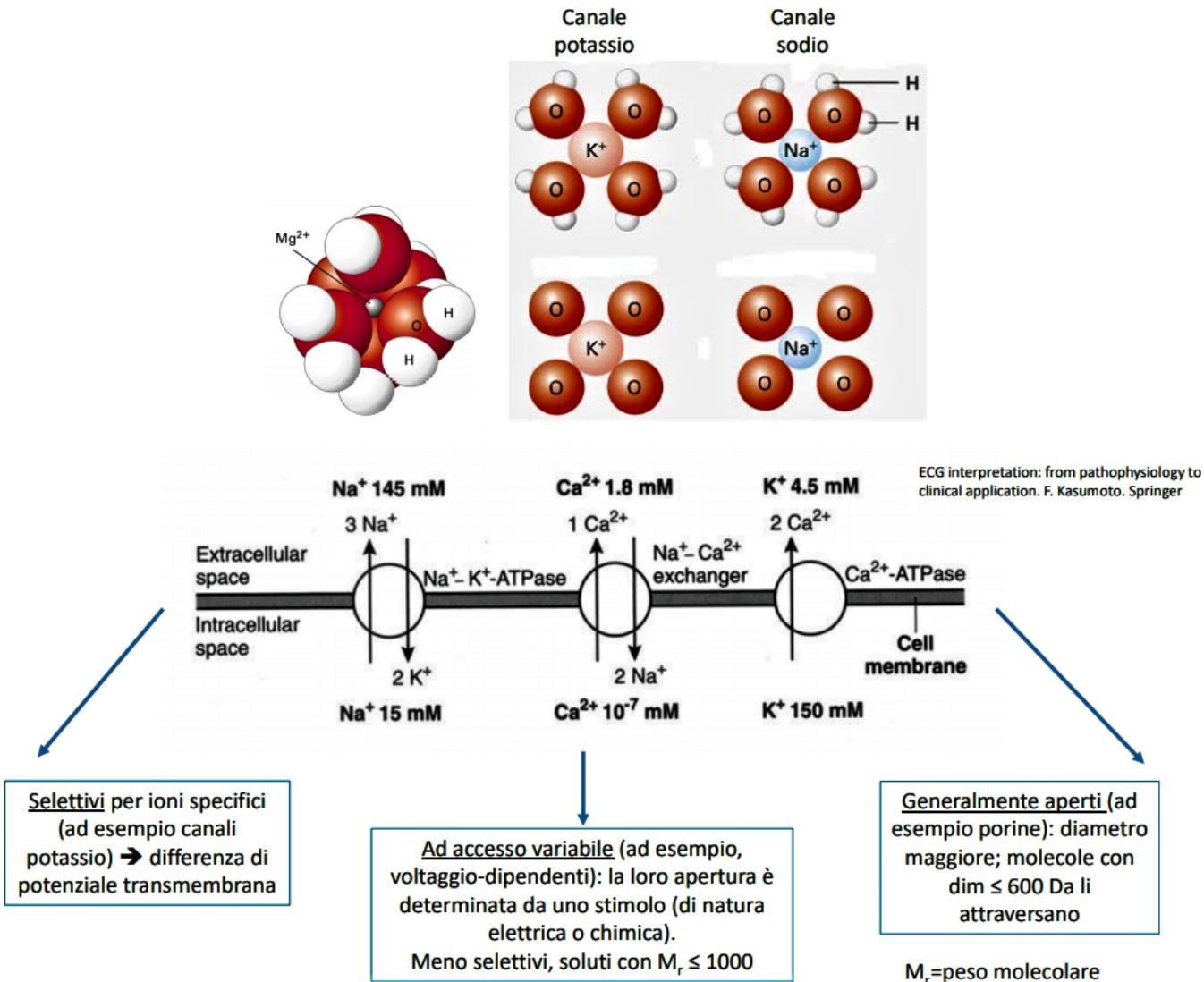


Figura 8: Canali Ionici

e quindi avremo una forza che li tede a fare rientrare all'interno della cellula. Queste due reazioni opposte alla fine si egualieranno: il gradiente elettrochimico totale del potassio è nullo ed il potenziale di equilibrio è noto come POTENZIALE DI MEMBRANA. I canali  $K^+$  sono i canali principali attraverso i quali gli ioni attraversano la membrana cellulare; questi sono i canali che più di tutti determinano il potenziale di membrana.

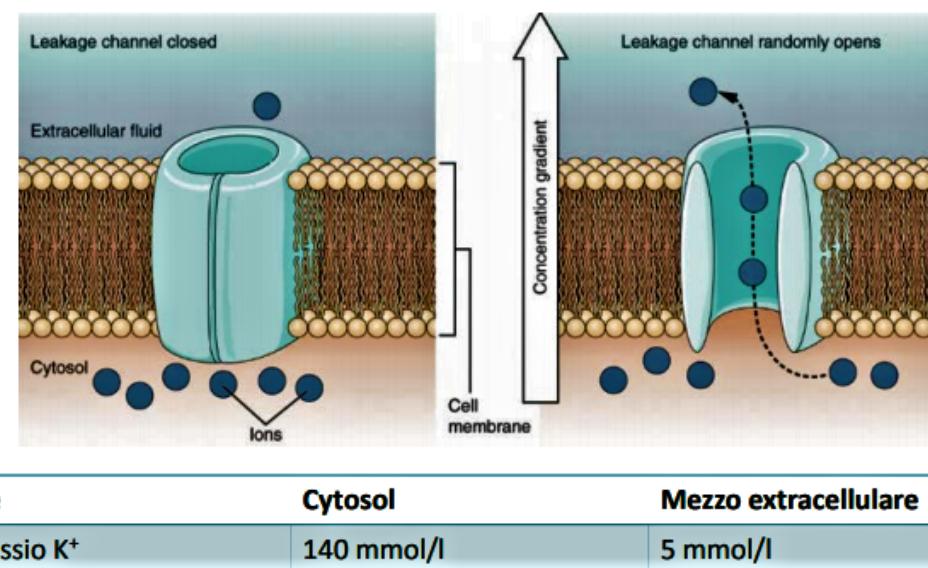


Figura 9: Canali Potassio

CANALI GAP JUNCTION: due cellule comunicano tra di loro perché si crea un passaggio contenente acqua che collega le loro membrane cellulari. Due giunzioni comunicanti si uniscono e formano un poro idrofilico lungo la membrana cellulare, che attraversa il piccolo gap tra le cellule. Il gap junction è un canale di diametro  $d \approx 1.5$  nm, abbastanza largo da consentire il passaggio di ioni (quindi di corrente) di piccole dimensioni, di amminoacidi e nucleotidi, ma è troppo piccolo per proteine ed acidi nucleici. Ioni e piccole molecole attraversano la giunzione passando direttamente dal citosol di una cellula a quello dell'altra senza attraversare lo spazio extracellulare, quindi si ha una rapida trasmissione della variazione del potenziale elettrico tra le cellule. Ciascuna giunzione è composta da sei subunità proteiche che

possono intrecciarsi per aprire e chiudere il canale centrale (processo di gating); questo consente alla cellula di controllare lo scambio di soluti con quelle circostanti. Dato che non devono attraversare lo spazio esterno alla cellula, la comunicazione diviene estremamente veloce. Questi canali, infatti, sono importanti per i cardiomiociti (cellule del muscolo cardiaco) perché consentono un trasporto veloce del segnale elettrico tra le cellule del muscolo cardiaco, assicurando una contrazione SINCRONA.

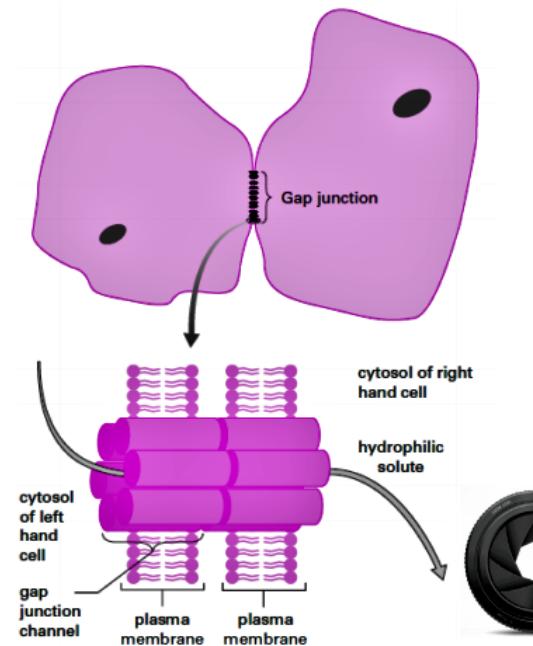


Figura 10: Canali Gap Junction

FORZA DOVUTA AL GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE + FORZA ELETTRICA DOVUTA AL GRADIENTE DI CARICA

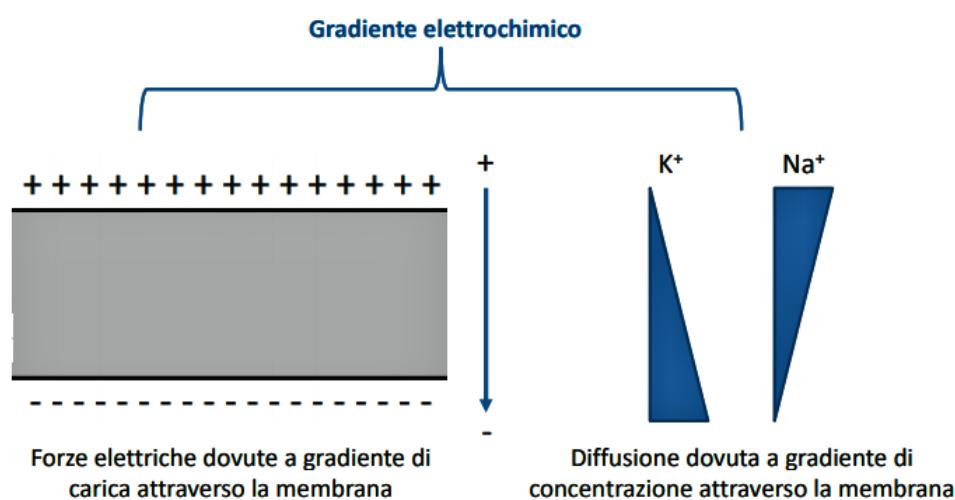


Figura 11: Si indicano le due tendenze principali

IL GRADIENTE ELETROCHIMICO tiene di conto di entrambi. Una volta raggiunto un equilibrio tra il gradiente di concentrazione ed il potenziale elettrico si ha il così detto POTENZIALE DI RIPOSO O DI MEMBRANA. Siccome abbiamo una prevalenza di cariche negative all'interno rispetto all'esterno, il potenziale è negativo e tipicamente tra i - 70 ed i - 90 mV ed è dovuto principalmente ai canali potassio (potenziale di equilibrio di - 90 mV).

Ione	Citosol	Mezzo extracellulare
Sodio $\text{Na}^+$	10 mmol/l	150 mmol/l
Potassio $\text{K}^+$	140 mmol/l	5 mmol/l
Calcio $\text{Ca}^{2+}$	100 nmol/l	1 mmol/l
Cloro $\text{Cl}^-$	5 mmol/l	100 mmol/l
Idrogeno $\text{H}^+ (\text{H}_3\text{O}^+)$	63 nmol/l o pH 7.2	40 nmol/l o pH 7.4

Figura 12: Concentrazione di alcune sostanze all'interno ed all'esterno della cellula

IL POTENZIALE A RIPOSO si può ricavare con l'equazione di NERST e dipende dalla T, dalla carica dello ione attraverso z, dal rapporto di concentrazione (indicata sotto con I) interno-esterno della cellula e da F (96.500 C in una mole di ione monovalente):

$$V_{eq} = \frac{RT \ln \frac{I_{outside}}{I_{inside}}}{zF}, \quad (4)$$

in Volts. A 37 gradi centigradi l'equazione in mV si riscrive come segue:

$$V_{eq} = \frac{62 \log \frac{I_{outside}}{I_{inside}}}{z}. \quad (5)$$

E per gli ZUCCHERI O PER ALTRE MOLECOLE POLARI COME AMMINOACIDI, NUCLEOTIDI ED ALCUNI METABOLITI? Devo avere i TRASPORTATORI: proteine transmembrana che hanno una conformazione tale che legano alla superficie con la molecola interessata, questo legame modifica la conformazione della proteina per consentire il passaggio della molecola data attraverso la membrana. Una volta all'interno il legame si rompe ed il rilascio della molecola fa sì che la proteina ritorni alla sua forma originaria. È sempre un trasporto passivo che avviene attraverso un gradiente di concentrazione. Non formano pori completamente aperti attraverso la membrana. Anche in questo caso esiste una velocità di trasporto massima a cui tutti i trasportatori sono saturi (tutti occupati). Viene trasportato un solo tipo di molecola (si parla di UNIPORTO). I trasportatori più importanti che si trovano sulla membrana cellulare sono quelli del GLUCOSIO (trasportatori GLUT (glucosio permeasi)), ne esistono in 6 diverse isoforme che hanno diverse affinità con il glucosio e sono distribuite in maniera diversa a seconda dell'organo o tessuto considerato.

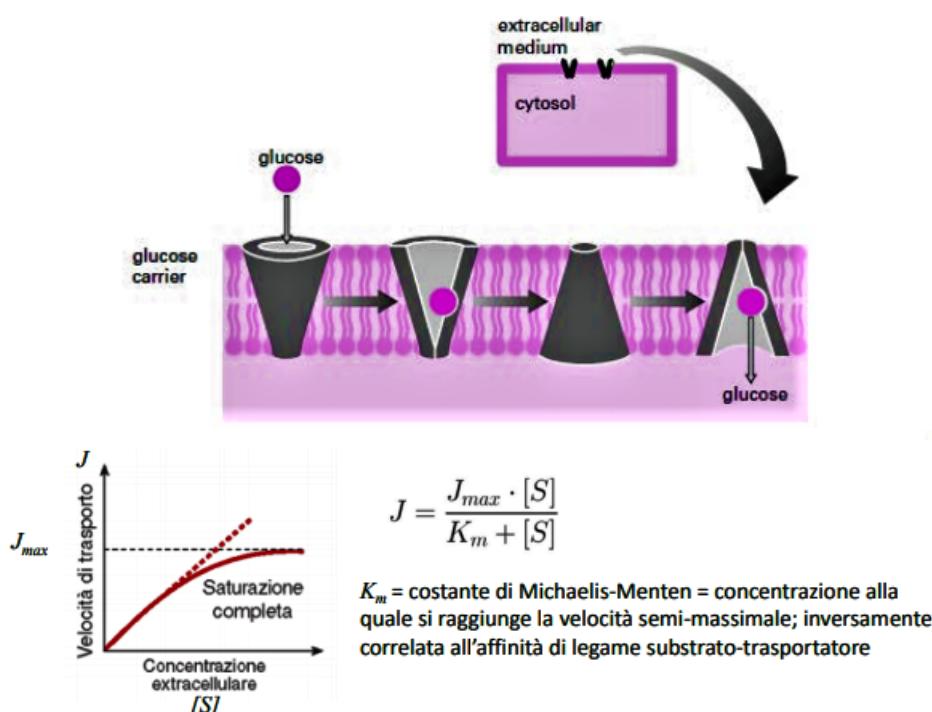


Figura 13: Trasportatori GLUT ed equazione per la velocità di trasporto

Il trasporto attivo si suddivide in TRASPORTO ATTIVO PRIMARIO (una proteina di membrana che utilizza direttamente l'energia metabolica cellulare per consentire il passaggio di ioni tra l'ambiente intra ed extra cellulare) E SECONDARIO (sfrutta l'energia che si libera dal primario per consentire il passaggio di un secondo ione). Vediamo solo il primario: le proteine legano una o più molecole o ioni, modificano la loro stessa forma per trasportarli attraverso la membrana contro il gradiente elettrochimico; bisogna reperire energia dal metabolismo della cellula. L'energia viene da quella che si chiama ATP (ADENOSINA TRIFOSFATO, uno dei prodotti metabolici della cellula, detta anche "magazzino di energia" perché è la fonte principale di energia cellulare), molecola composta da uno zucchero pentoso che è il RIBOSIO a cui è legata una base azotata che è l'ADENINA e tre GRUPPI FOSFATO. Il legame con questi gruppi è un legame ad ALTA ENERGIA. La reazione chimica sfruttata da questi trasportatori è l>IDROLISI DELL'ATP: l'ATP perde un gruppo fosfato e diventa ADP (ADENOSINA DIFOSFATO) più un FOSFATO INORGANICO Pi. Si chiama idrolisi perché avviene reagendo con l'acqua.

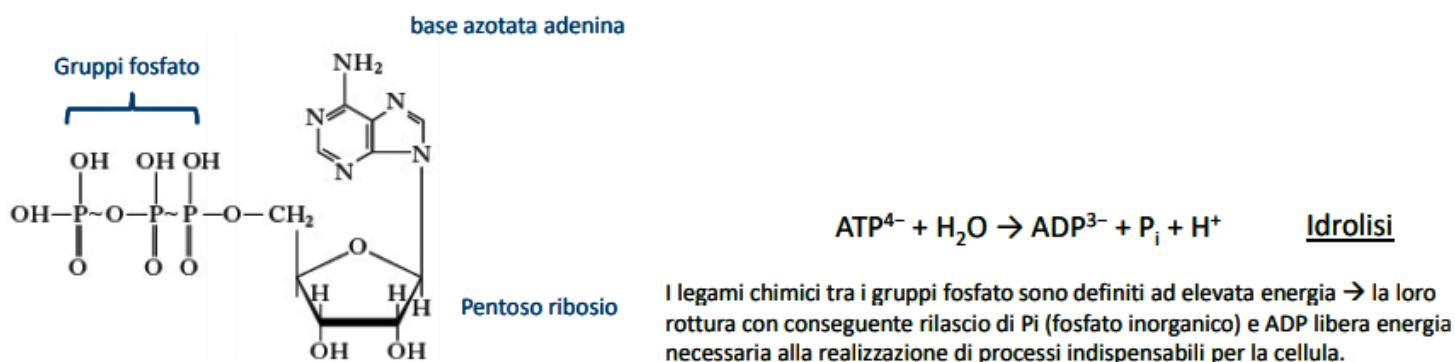


Figura 14: ATP ed IDROLISI dell'ATP

Un esempio è la famosa POMPA SODIO-POTASSIO O “SODIO-POTASSIO ATP - asi” (perché di fatto è un enzima): scambia 3 ioni

sodio (verso il mezzo extracellulare) con 2 ioni potassio (verso l'ambiente intracellulare) attraverso la membrana cellulare. La concentrazione del sodio è molto maggiore nello spazio extracellulare e quella del potassio in quello intracellulare. Per questo processo si sfrutta l'idrolisi dell'ATP per liberare energia ed utilizzarla per il trasporto. Nella configurazione di base la proteina ha un'elevata affinità per gli ioni sodio, quindi nel citoplasma lega i 3 ioni sodio, l'ATP si scinde formando ADP ed il fosforo inorganico e quest'ultimo si lega con la proteina e ne provoca un cambiamento di conformazione. La proteina espone gli ioni sodio verso l'esterno della cellula, questi lasciano la proteina perché nel frattempo è diminuita l'affinità della proteina per gli ioni sodio ed è aumentata quella per il potassio. Due ioni potassio si legano sul versante extracellulare, si rompe il legame col fosforo inorganico e quindi si modifica di nuovo la conformazione della proteina transmembrana che rilascia i due ioni potassio all'interno della cellula. Il ciclo dura circa 10 ms poi ricomincia da capo. Questa pompa è importante perché consente di mantenere i gradienti chimici di sodio e potassio tra l'interno e l'esterno della cellula e quindi le diverse concentrazioni; se non ci fosse avremmo solo i canali sodio e quelli potassio ed a lungo andare raggiungeremmo una sorta di equilibrio di concentrazione interno-esterno. La pompa contribuisce a mantenere il potenziale di membrana (sposta più cariche positive verso l'esterno), ha anche una funzione di sostegno per le cellule e facilita il metabolismo degli zuccheri e degli amminoacidi. La misura ( $V_{inside} - V_{outside}$ ) della ddp nel tempo risulta essere - 70 mV per i neuroni, - 80 mV per il muscolo striato, ecc...

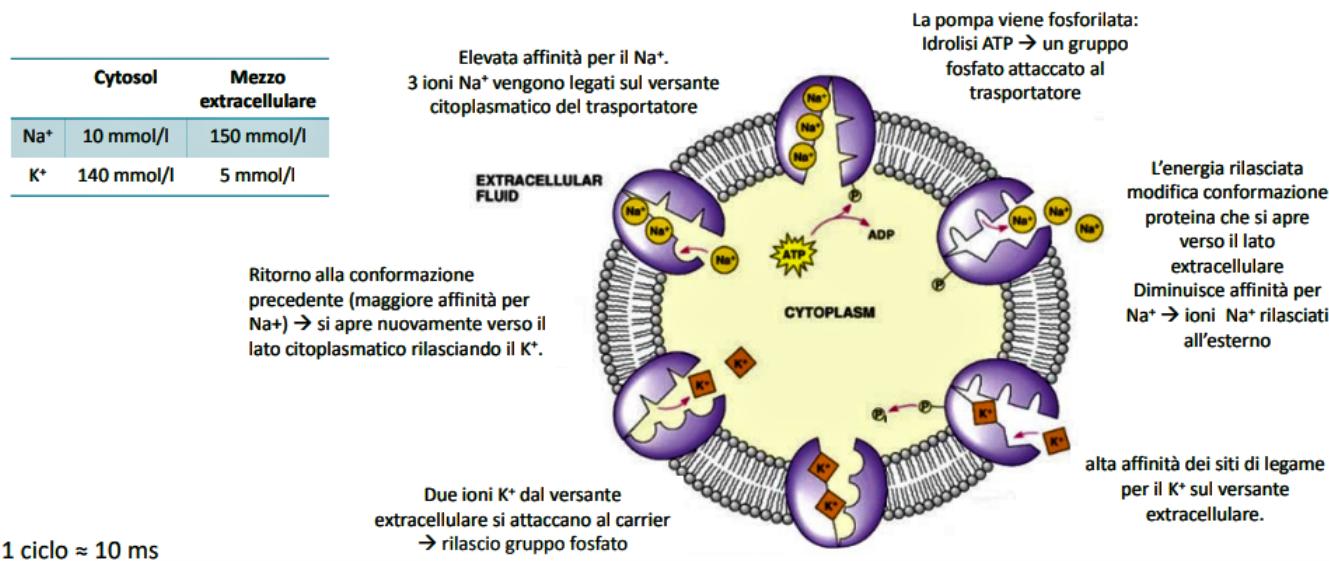
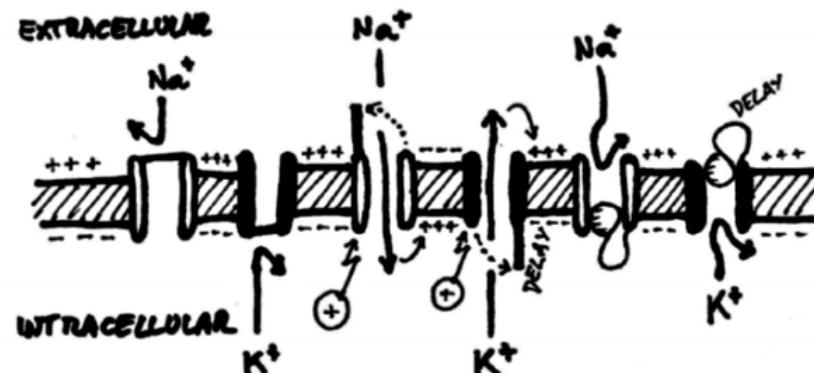


Figura 15: Pompa Sodio-Potassio

Se alla membrana cellulare arriva uno stimolo (tipicamente un flusso di carica positiva che si propaga lungo la membrana) entrano in gioco i canali ionici voltaggio-dipendenti che si aprono solo in questo caso; l'apertura questi canali modifica il potenziale di membrana dando luogo ad un POTENZIALE DI AZIONE.



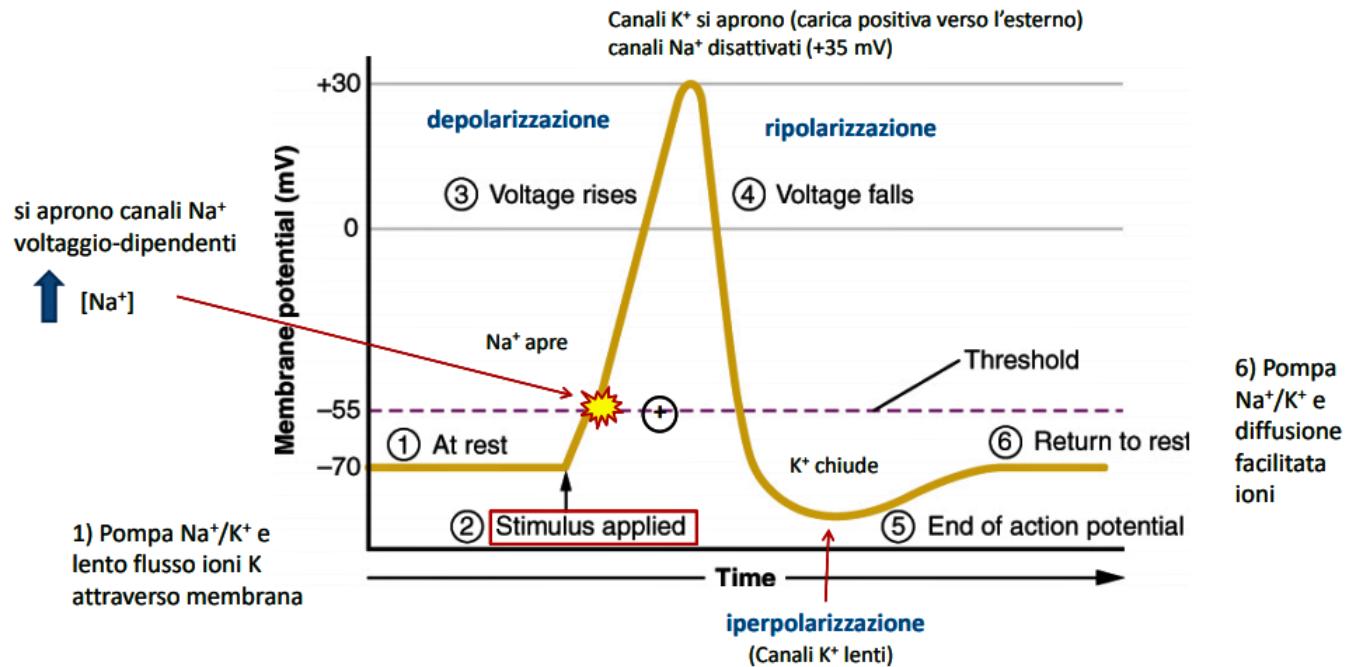
Handwritten tutorials.com

✓ Processo di feedback positivo

Figura 16: Apertura dei canali Voltaggio Dipendenti

Normalmente il potenziale di membrana è circa -70 mV, prendendo come esempio un NEURONE. Questo potenziale è dato dalla pompa sodio-potassio e dal lento flusso sodio-potassio attraverso i canali ionici. Localmente arriva un flusso di carica positiva (stimolo, come quando tocchiamo qualcosa di bollente con la mano) e se questo stimolo raggiunge una determinata SOGLIA, che corrisponde ad un potenziale di -55 mV, si aprono i canali voltaggio-dipendenti del sodio. Questi sono molto rapidi e fanno fluire all'interno della cellula una grande quantità di ioni sodio; il potenziale di membrana aumenta e raggiunge valori fino a + 30 - 35 mV e si parla di DEPOLARIZZAZIONE. A questi potenziali i canali sodio si disattivano e si aprono quelli potassio, che fanno uscire gli ioni relativi verso l'esterno, il potenziale diminuisce e si parla di RIPOLARIZZAZIONE. I canali potassio però sono molto lenti e si ha un'IPERPOLARIZZAZIONE perché, dato che sono molto lenti anche a richiudersi, fanno uscire più carica di quella che sarebbe necessaria. Dopo di ciò si ha il ripristino del potenziale di membrana di riposo.

Il flusso di carica positiva si propaga attraverso la membrana cellulare. Si modifica la quantità di carica positiva al ridosso della membrana cellulare e quindi fa aprire in maniera successiva i vari canali sodio voltaggio-dipendenti e poi quelli potassio. Il potenziale di azione si



propaga generalmente lungo una direzione della membrana cellulare; non può avvenire il contrario perché dopo che quella porzione di membrana cellulare ha fatto passare il potenziale d'azione si trova in un periodo REFRATTARIO (parte bassa della curva in cui servirebbe uno stimolo maggiore per consentire il passaggio del potenziale d'azione), cioè i vari segmenti di essa risultano essere inattivi. La propagazione quindi avviene anche in senso opposto, ma non dà origine al potenziale d'azione. Il periodo di inattivazione dei canali  $Na^+$  è di 1 ms, quello dei canali  $Ca^{2+}$  è di 100 ms. Si ha un meccanismo di inattivazione "palla e catena": il dominio proteico nel citosol, mobile alla fine di un collegamento flessibile, può legarsi all'interno del canale aperto (per esempio quello del  $Na^+$ ).

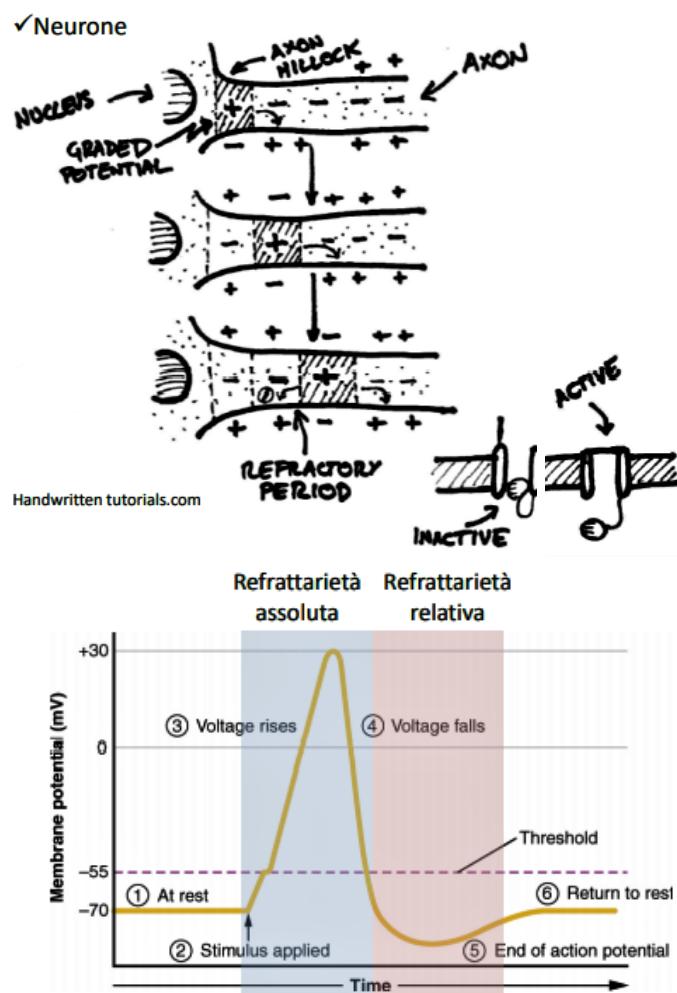


Figura 18: Propagazione del Potenziale d'Azione

Esistono altri fenomeni di trasporto attivo: l'ENDOCITOSI (le proteine, le macromolecole o i fluidi che si trovano all'esterno della cellula sono "abbracciate" dalla membrana plasmatica (si ha un'invaginazione di questa) che poi si richiude su sé stessa e va a formare delle vescicole che vengono poi rilasciate nel citoplasma, come fanno i macrofagi) e l'ESOCITOSI (processo inverso, molecole o macromolecole accumulate in vescicole all'interno della cellula mediante la fusione di queste con la membrana plasmatica vengono rilasciate nello spazio extracellulare;

utilizzato per seccernere per esempio proteine sintetizzate dalla cellula e poi rilasciate all'esterno o per espellere prodotti di scarto o di secrezione).

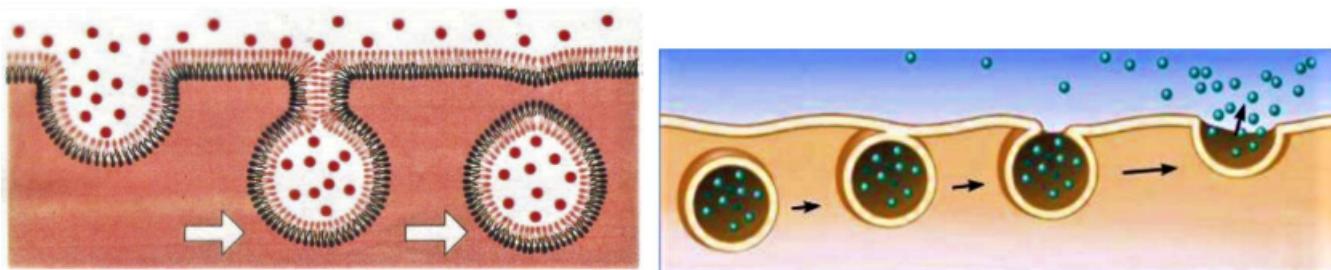


Figura 19: Esocitosi ed Endocitosi

Un esempio molto importante di esocitosi (che poi è alla base dell'elettroencefalogramma) è SINAPSI CHIMICA. La sinapsi è la parte terminale del neurone che di fatto consente il trasporto dell'informazione da un neurone all'altro; è composta da un TERMINALE PRESINAPTICO (specializzato nel rilascio di una particolare sostanza chimica detta NEUROTRASMETTITORE, che è contenuto in vescicole; per esocitosi viene espulso, attraversa lo spazio sinaptico e viene sequestrato dal terminale postsinaptico), UNO SPAZIO SINAPTICO E UN TERMINALE POSTSINAPTICO.

Di neurotrasmettitori ce ne sono di vari tipi. Le cellule che danno origine al segnale dell'elettroencefalogramma sono le cellule CORTICALI PIRAMIDALI, che rilasciano il GLUTAMMATO (principale neurotrasmettitore eccitatorio, mentre il GABA (acido  $\gamma$ -amminobutyrico) iperpolarizza tipicamente la membrana postsinaptica; l'effetto del GABA è quello inibitorio) che depolarizza e scarica i neuroni target; questo si lega a particolari recettori specializzati nel terminale postsinaptico, fa quindi aprire i canali consentendo il passaggio di carica attraverso la membrana cellulare. Questi ultimi canali sono detti CANALI IONICI ATTIVATI DA LIGANDO O RECETTORI IONOTROPICI. Il neurotrasmettitore si lega al recettore, apre i canali e trasmette il potenziale d'azione. Ripetiamo: quando attivati, i recettori facilitano o sopprimono l'attività cinetica dei canali  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$  e  $Ca^{2+}$  (canali ionici attivati da ligando o recettori ionotropici), in modo da depolarizzare la membrana e trasmettere il potenziale d'azione.

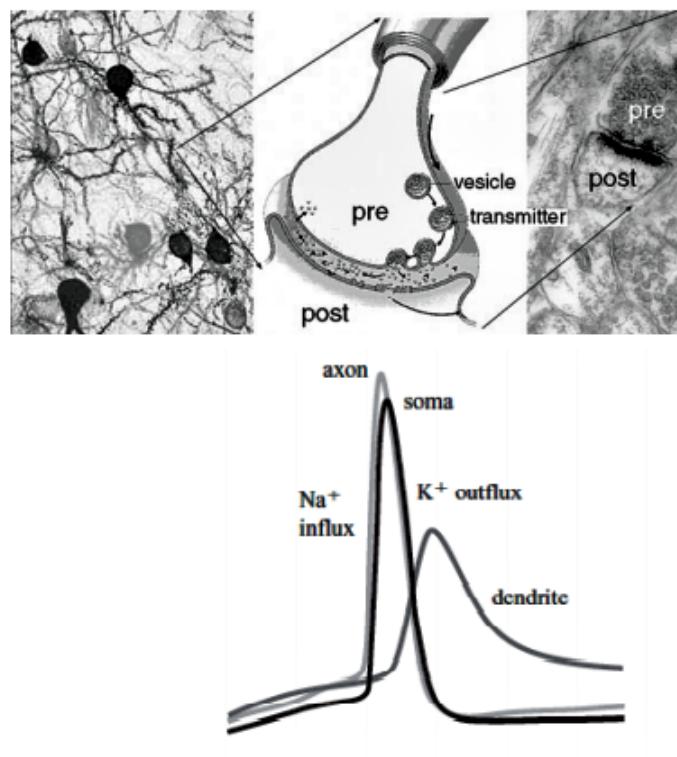


Figura 20: Sinapsi

Un esempio è quello dei RECETTORI DEL DOLORE: il flusso di carica positiva (il potenziale d'azione nella parte terminale dell'assone del recettore del dolore) si traduce in un incremento degli ioni calcio nel citosol, si aprono i canali calcio voltaggio-dipendenti e questo consente l'esocitosi delle vescicole che contengono il neurotrasmettitore glutammato. Si chiama ATTIVAZIONE ESOCITOSI REGOLATA perché avviene solo quando si raggiunge una certa concentrazione degli ioni calcio. Il glutammato viene rilasciato nello spazio extracellulare (spazio sinaptico) e raggiunge la cellula relè del dolore, dove si lega ai recettori del glutammato (recettori ionotropici, quindi la trasmissione avviene rapidamente), quindi si aprono i canali sodio e potassio. La cellula nervosa postsinaptica si depolarizza quando gli ioni sodio attraversano i canali dei recettori del glutammato. L'INFORMAZIONE PASSA QUINDI DA UNA CELLULA ALL'ALTRA. Il glutammato viene poi rimosso dal mezzo extracellulare e la tensione di transmembrana ritorna al livello di riposo.

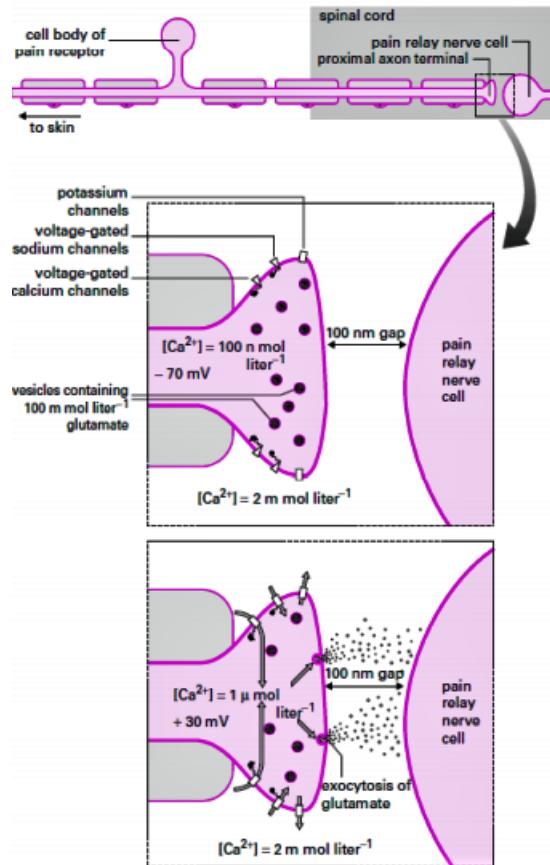


Figura 21: Recettori del Dolore

## 2 Cenni su Segnali Bioelettrici

La diffusione del potenziale di membrana nelle cellule del cuore, del miocardio, è quello che ne determina la contrazione. La presenza dell'attività elettrica cellulare che poi viene a manifestarsi sulla superficie corporea permette la registrazione di un segnale elettrico del corpo, quello che viene detto un ELETTRGRAMMA (elettricità + scrivere o registrare).

**ECG (ELETROCARDIOGRAMMA):** Nella pratica clinica è un test diagnostico di base (per vedere eventuali aritmie cardiache, patologie come la dilatazione delle camere cardiache o l'ipertrofia, che è un ingrossamento del cuore), assolutamente non invasivo. Lo scopo è quello di fornire una prima diagnosi dell'attività cardiaca. L'ELETROCARDIOGRAFIA nella pratica clinica si definisce come: la registrazione alla superficie corporea di come l'attività elettrica del cuore varia nel tempo durante ogni ciclo cardiaco. È un grafico della tensione (potenziale elettrico medio generato dal cuore) in funzione del tempo. Si parla quindi di SISTEMA ELETTRICO DEL CUORE.

Il cuore è un muscolo, una vera e propria pompa; è composto da quattro camere: due atrii nella parte superiore e due ventricoli. La parte destra raccoglie il sangue ricco di anidride carbonica che proviene dai tessuti del corpo (VENA CAVA SUPERIORE PER I TESSUTI DELLA PARTE ALTA DEL CORPO E VENA CAVA INFERIORE PER QUELLI DELLA PARTE BASSA). Questo viene spinto dal cuore verso i polmoni, dove viene ossigenato e reinviato al cuore attraverso le vene polmonari. Da qui viene pompato di nuovo verso i tessuti. Il cuore fa parte del sistema cardiovascolare o cardiocircolatorio, se includiamo anche il sangue. Lo scopo fondamentale è quello di rifornire di ossigeno e di nutrienti i tessuti del nostro corpo. Le camere cardiache regolano il flusso di sangue da una camera all'altra del cuore con delle VALVOLE (evitano che fluisca nel verso opposto rispetto a quello in cui dovrebbero avvenire, cioè atrio-ventricolo). L'atrio destro riceve il sangue ricco di anidride carbonica, passa al ventricolo destro che a sua volta lo spinge verso i polmoni attraverso il tronco polmonare. Il sangue si ossigena, ritorna al cuore con le vene polmonari: atrio sinistro, ventricolo sinistro e poi viene pompato verso i tessuti attraverso l'AORTA, che è uno dei vasi principali del nostro corpo.

I ventricoli hanno uno spessore di parete più grande rispetto agli atrii, quindi contraggono in maniera molto più efficace. Gli atrii tra di loro ed i ventricoli tra di loro sono separati da un SETTO piuttosto spesso che facilita la contrazione ed il pompaggio del sangue. Il cuore si contrae a seguito del passaggio del potenziale di azione lungo le camere cardiache. Gli eventi meccanici del cuore sono triggerati da una variazione delle proprietà elettriche delle cellule cardiache. In condizioni normali l'impulso che genera la contrazione cardiaca per ogni ciclo cardiaco è generato in un punto ben preciso chiamato NODO SENOATRIALE (SA) che si trova nella parete dell'atrio destro, vicino all'ingresso della vena cava. Le sue cellule vengono chiamate pacemaker perché sono in grado di generare il battito cardiaco. Prima di tutto questo arriva al nodo atrio-ventricolare dove subisce un rallentamento. Questo avviene per due motivi: si riempie completamente il ventricolo destro e così si ha uno sfasamento tra la contrazione dell'atrio e quella del ventricolo (evita la simultaneità). Attraversa poi il setto e ritorna sulle pareti del ventricolo. Quindi abbiamo una rapida modifica del potenziale di membrana attraverso il potenziale d'azione; questo provoca una stimolazione delle cellule vicine ed una propagazione del segnale.

Con l'ECG quello che si registra è l'attività sincrona e sommata di una certa popolazione di cellule che in quel momento sta subendo una modifica del suo potenziale di membrana, che poi viene registrata alla superficie del corpo. Mostra la variazione del campo elettrico (ampiezza e direzione) che si verifica per la depolarizzazione e la ripolarizzazione delle cellule atriali e ventricolari durante la propagazione dell'impulso. Questo provoca la variazione di differenze di potenziale registrabili sulla superficie corporea. Le gap junctions permettono un rapido passaggio del potenziale d'azione perché hanno una bassa resistenza e quindi l'attività elettrica della cellula si propaga in maniera sincrona. Questo avviene soprattutto nelle cellule del ventricolo e per questo si dice che il cuore si comporta come un SINCIZIO, dà l'idea di sincronismo. L'onda si propaga in maniera uniforme nella regione circostante, che è ancora a riposo, in maniera sincrona e veloce.

Un modello semplificato dell'ECG è IL MODELLO DELLA SORGENTE DIPOLE: supponiamo di poter isolare le fibre del miocardio, le cui cellule si chiamano cardiomiociti, di attaccarvi due elettrodi collegati ad un voltmetro. In condizioni normali (di riposo, c'è un potenziale di membrana) i due elettrodi sono in condizioni di isopotenziale e quindi non si ha passaggio di corrente. Quando la fibra viene eccitata si ha il passaggio del potenziale d'azione, si ha un'inversione di carica tra l'interno e l'esterno della cellula, uno degli elettrodi misura un

valore negativo perché è la parte soggetta alla depolarizzazione, mentre l'altro elettrodo si trova sulla parte della fibra che è ancora a riposo e misurerà un segnale positivo. Si forma quindi un DIPOLO. Supponiamo che ogni fibra del cuore si comporti in questo modo, quindi durante il potenziale di azione si comporti come un dipolo. L'attività cardiaca di ogni fibra del miocardio si può comportare come un vettore di dipolo (elettrico). Avremo un VETTORE COMPLESSIVO, DETTO VETTORE CARDIACO perché le molte fibre che compongono il cuore vengono attivate in ogni istante in maniera simultanea.

Come misuriamo il vettore cardiaco? La misura dell'elettrocardiogramma mediante elettrodi si basa sul fatto che il corpo umano è un conduttore: si parla di modello a LARGE-VOLUME-CONDUCTOR e la variazione dei campi elettrici al livello del cuore può essere misurata sulla superficie corporea.

L'ampiezza del segnale misurato dipenderà dalla massa del tessuto coinvolto, cioè da quante cellule in quel momento stanno subendo il passaggio del potenziale di azione. Gli elettrodi in commercio oggi filtrano ed aumentano il segnale per registrarlo in maniera corretta. Spesso si utilizza anche un GEL CONDUTTORE che facilita il passaggio del segnale sull'elettrodo; questo evita che ci siano delle interferenze nel sito dove viene attaccato l'elettrodo e che il segnale possa essere in qualche modo disturbato; inoltre nel caso dell'ECG A RIPOSO è importante che il paziente rimanga fermo in modo che la traccia registrata sia il più fedele possibile a quella che è l'attività cardiaca.

L'intensità del segnale che andiamo a misurare (e la forma di questo) alla superficie corporea dipende da:

- IL POSIZIONAMENTO DEGLI ELETTRODI RISPETTO AL VETTORE CARDIACO,
- LA QUANTITA' DI TESSUTO COINVOLTO.

L'onda tipica registrata risulta leggermente diversa tra un elettrodo e l'altro. Esistono delle configurazioni chiamate STANDARDIZZATE: sono convenzioni di utilizzo che definiscono il posizionamento degli elettrodi sulla superficie corporea. Si parla di SISTEMA ECG A 12 DERIVAZIONI (12 punti di vista da cui andiamo a registrare l'ECG), che è quello più comunemente utilizzato in clinica. Si utilizzano 10 elettrodi di cui uno ha la funzione di terra e serve poi a regolare l'amplificazione.

Il primo che si è occupato del posizionamento corretto degli elettrodi è un olandese, Willen Einthoven (1908): scoprì che l'attività elettrica poteva essere registrata ponendo i tre elettrodi in corrispondenza di tre arti: braccio destro, braccio sinistro e la gamba sinistra; vanno a formare i vertici di un triangolo equilatero con il cuore situato al centro. I lati del triangolo equilatero rappresentano le cosiddette derivazioni (la I le due braccia, la II braccio destro-gamba sinistra, la III braccio sinistro-gamba sinistra). Si misura il vettore cardiaco lungo i lati del triangolo equilatero. Possiamo osservare e misurare il dipolo elettrico del cuore da tre diverse direzioni che si trovano sul PIANO FRONTALE (suddivisione del piano in tre sezioni di angoli 120 gradi ciascuna). Ogni derivazione utilizza un elettrodo dal lato opposto del cuore come riferimento; per questo si parla di derivazioni dipolari. Sono le derivazioni più utilizzate e sono anche le prime che troviamo nell'elettrocardiogramma.

Si parla di ASSE ELETTRICO MEDIO come la direzione media del vettore elettrico generato dal cuore durante l'intero ciclo cardiaco. Non parliamo solo di intensità, ma anche di direzione, di direzione media, che è data dalla media di tutti i vettori che può poi essere proiettata sul triangolo di E. Quindi misuriamo la proiezione lungo i tre lati del triangolo equilatero. Le componenti sono positive o negative a seconda del verso. La stessa cosa può essere spiegata attraverso le leggi di Kirchhoff. Grazie al fatto che il polo positivo e quello negativo sugli elettrodi posizionati sui tre arti hanno per convenzione un loro valore ben definito, anche i tre vettori hanno una direzione ben definita. Quella positiva per la derivazione 1 va dal braccio destro a quello sinistro, per la derivazione 2 va dal braccio alla gamba e stessa cosa per la terza derivazione.

Grazie al triangolo di E. possiamo misurare il vettore cardiaco e quindi l'attività cardiaca esplorando il cuore lungo il piano frontale. Perché abbiamo bisogno di esplorare il cuore da così tanti punti di vista? Con l'elettrocardiogramma il cuore non lo vediamo, misuriamo quella che è un'attività elettrica complessiva. Esistono alcune patologie cardiache che sono localizzate in una certa area del cuore, quindi abbiamo bisogno di localizzarle; per questo servono tante derivazioni, cioè tanti posizionamenti degli elettrodi che ci possono permettere di esplorare in maniera più selettiva le diverse regioni del cuore. Le tre derivazioni che risultano dal triangolo di E. sono insufficienti per una diagnosi più precisa. Le prime derivazioni aggiunte sono le così dette derivazioni di GOLDBERGER: si tratta di esplorare il cuore sempre sul piano frontale, però si esplora il cuore lungo le bisettrici del triangolo di E.; aggiungiamo quindi delle derivazioni che suddividono il piano in settori da 60 gradi e sono dette DERIVAZIONI DEGLI ARTI UNIPOLARI. Queste sfruttano le stesse derivazioni che aveva sfruttato E. nel suo triangolo, ma viene sfruttata la definizione del TERMINALE CENTRALE DI WILSON: l'idea è quella di andare a misurare il potenziale sui vari elettrodi rispetto ad un riferimento remoto; Wilson ebbe l'idea di definire quest'ultimo come TERMINALE CENTRALE connettendo delle resistenze da 5 kohm a ciascun terminale delle derivazioni di E. e collegandole poi ad un punto comune detto TERMINALE CENTRALE. Collegando a questo un voltmetro, per le leggi di K. e per il fatto che non può fluire corrente in un voltmetro ad alta impedenza, si ha che il potenziale misurato al terminale centrale non è altro che la media per i potenziali degli arti. Si può facilmente dimostrare che il terminale centrale si trova al centro del triangolo di E.. Di fatto non si aggiungono nuovi elettrodi, ma si usano quelli che si hanno già per ottenere nuove derivazioni, delle tracce ulteriori da cui poter esplorare il cuore sul piano frontale. Fu un'intuizione successiva di G. a suggerire che il segnale poteva essere misurato omettendo la resistenza del terminale centrale di Wilson associata all'elettrodo di misura. Per calcolare la ddp rispetto al terminale centrale si utilizzavano tutte e tre le resistenze posizionate sulle tre derivazioni; secondo G. quella che è relativa all'elettrodo di misura poteva essere trascurata. Quello che si otteneva è che il segnale misurato sui differenti elettrodi era aumentato rispetto a quello che veniva misurato con la definizione del terminale centrale di Wilson; è per questo che si parla di DERIVAZIONI UNIPOLARI AUMENTATE. Le nuove tre derivazioni sono derivate dagli elettrodi della I-II-III derivazione, ma utilizzando il terminale centrale Goldberger come polo negativo; questo è la media dei due elettrodi opposti rispetto a quello di misura, ciascuno collegato con la sua resistenza da 5 kohm, quindi andiamo a misurare la ddp tra i due punti neri in figura. Il terminale centrale Goldberger è definito come la combinazione dell'ingresso dei due elettrodi agli arti con un'associazione diversa per ogni derivazione aumentata. Il polo negativo" è il punto medio tra gli altri due elettrodi. Riusciamo quindi ad aggiungere altre tre ulteriori derivazioni che ci consentono di esplorare il cuore sul piano frontale nelle direzioni corrispondenti alle bisettrici del triangolo di E.. A queste sei derivazioni si aggiungono altre sei derivazioni dette PRECORDIALI o TORACICHE; sono state messe a punto per la prima volta nel 1944 e lo scopo di queste è quello di esplorare il cuore sul piano trasverso (è come se gli elettrodi non fossero più sugli arti, ma siano posizionati più vicini al cuore). Anche queste derivazioni, anch'esse unipolari, utilizzano il terminale centrale di Wilson come riferimento.

Di fatto la misura dell'ECG non è altro che la misura delle proiezioni del vettore cardiaco sul sistema ECG a 12 derivazioni, che possono darci informazioni sui tre piani ortogonali. L'assunzione di base che si fa per questo è che il conduttore sia sferico ed omogeneo e che la sorgente cardiaca sia posizionata al centro. La registrazione di tutte queste 12 derivazioni consentono una "pattern recognition".

Il potenziale d'azione delle cellule cardiache è significativamente diverso nella sua forma rispetto al potenziale d'azione che abbiamo visto per le cellule del sistema nervoso. Generalmente si identificano 5 fasi nel potenziale d'azione. Il funzionamento è lo stesso che per i neuroni, ma nel caso delle cellule cardiache non entrano in azione solo i canali sodio-potassio, ma anche i canali del calcio e talvolta quelli del cloro.

- Fase 4: fase del potenziale di riposo (negativo, tra -(95-50) mV a seconda del tipo di cellule, quindi atriali o ventricolari, del fascio di His o del nodo atrioventricolare) che è generalmente definito dalla pompa sodio-potassio, dai canali potassio,
- Fase 0: inizia il potenziale d'azione; arriva lo stimolo dal nodo senoatriale, si aprono i canali sodio ed inizia la depolarizzazione, si riduce l'elettronegatività della cellula ed il potenziale cresce. Se principalmente entrano in gioco i canali sodio per quanto riguardano le cellule atriali e ventricolari, i fasci di His e di Purkinje, nel caso del nodo senoatriale ed atrioventricolare, la corrente positiva verso l'interno della cellula è determinata dai canali calcio voltaggio-dipendenti (bisogna raggiungere la soglia per la propagazione del potenziale d'azione). Si ha una corrente positiva verso l'interno della cellula e l'aumento del potenziale di membrana che raggiunge poi valori positivi,
- Fase 1: una sorta di picchetto che si chiama ripolarizzazione precoce; si ha una rapida anche se piccola deflessione in decrescenza. Questo è dovuto all'inattivazione dei canali sodio che dopo una certa concentrazione raggiunta di cariche positive nella cellula si inattivano, ma c'è un aumento della permeabilità agli ioni cloro, quindi un ripristino di carica negativa all'interno della cellula ed una corrente transitoria in uscita degli ioni potassio. I canali potassio però sono lenti,
- Fase 2: un plateau; entrano in gioco i canali calcio. Siamo nella situazione in cui i canali sodio sono disattivati, ma quelli potassio sono attivati; abbiamo anche una piccola corrente positiva verso l'interno che deriva dall'attivazione dei canali calcio. Il plateau si verifica quando il passaggio degli ioni calcio e quelli potassio si equilibra,
- Fase 3: abbiamo la chiusura dei canali calcio, rimangono attivi i canali potassio lenti che fanno uscire carica positiva verso l'esterno della cellula e quindi inizia la fase di ripolarizzazione fino a che,
- Fase 4: si ritorna al potenziale di riposo durante la diastole.

Durante la propagazione del potenziale d'azione il cuore inizia anche la sua attività meccanica: si contrae (fase di sistole) e poi si rilassa, si dilata (fase di diastole). La forma d'onda del potenziale d'azione non è la stessa per tutte le cellule coinvolte nel ciclo cardiaco, può avere una forma molto diversa. La parte del tessuto cardiaco del nodo senoatriale ha il più alto rate di pacemaker naturale, quindi a la fase di depolarizzazione più veloce. Il nodo atrioventricolare che verifica il ritardo di conduzione, la propagazione è un pò più lenta e serve a riempire in modo ottimale i ventricoli. Per il fascio di His e quello di Purkinje la depolarizzazione è estremamente rapida e quindi l'impulso viaggia in maniera rapida in questa parte del tessuto del ventricolo e questo serve a consentire un'attivazione molto rapida e quasi simultanea; la fase di ripolarizzazione e quella di plateau sono un pò più lente.

L'onda tipica che si registra al termine di un ciclo cardiaco con l'ECG è composta da tre onde tipiche che rispecchiano tre fasi specifiche all'interno del ciclo cardiaco:

- Onda P: l'impulso parte nel nodo del seno. L'onda P rappresenta la depolarizzazione combinata di atrio destro e sinistro e l'inizio della contrazione degli atrii. La sua durata è di circa 80-100 ms. Terminata l'onda P gli atrii sono completamente depolarizzati e cominciano a contrarsi,
- Zona di Plateau: l'impulso passa attraverso il nodo atriovenicolare, abbiamo un rallentamento e non si rileva un segnale anche perchè le cellule coinvolte in questa fase sono poche e quindi non si registra un segnale sufficientemente grande,
- COMPLESSO QRS: rappresenta la depolarizzazione ventricolare e l'inizio della contrazione ventricolare; gli atrii stanno finendo di contrarsi ed iniziano a dilatarsi ed inizia la contrazione dei ventricoli. La prima deflessione è l'ONDA Q che rappresenta la depolarizzazione del setto (parete divisoria dei due ventricoli), poi abbiamo un'ampia deflessione positiva che è l'ONDA R e poi una deflessione negativa che è l'ONDA S (che talvolta non viene misurata). Gli atrii si stanno ripolarizzando e si è conclusa la contrazione atriale ed inizia la contrazione ventricolare. Siccome la contrazione ventricolare riguarda una quantità di tessuto molto superiore rispetto agli atrii, quindi di fatto la ripolarizzazione degli atrii viene mascherata da quella dei ventricoli nel complesso QRS ed ecco perchè non si riesce a vedere,
- Onda T: rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli dopo la contrazione.

L'onda che si nota maggiormente nell'ECG, che ha maggiore intensità, è quella nel complesso QRS, che riguarda un maggior numero di cardiomiociti (che hanno un'attività più sincronizzata rispetto agli atrii). In questa onda si identificano alcuni intervalli particolari di interesse, che hanno una rilevanza per quanto riguarda la diagnosi:

- INTERVALLO P-R: dall'inizio dell'onda P all'inizio del complesso QRS, che normalmente dure tra i 120-200 ms

## 2.1 Applicazioni Cliniche

Il primo "strumento" che il medico utilizza per effettuare una diagnosi è il colloquio con il paziente, cui si ottengono informazioni sulla sua storia clinica, sui suoi antecedenti, sulla storia familiare. Poi c'è l'esame fisico del paziente, la diagnostica bioumorale (analisi degli umori del paziente, come delle urine, del sangue, del liquor, ecc..) che dà informazioni sulla funzione di organi o apparati specifici, poi c'è la diagnostica per biosegnali che fornisce informazioni sulla vitalità e sulla funzione degli organi e che prevede l'analisi di segnali di natura diversa (ECG, emodinamica cardiovascolare, ecc...) ed infine abbiamo la diagnostica per immagini che utilizza strumenti differenti che sfruttano principi fisici specifici (radiologia, medicina nucleare, ultrasuoni, NMR) e le informazioni fornite sono differenti e per certi versi complementari come la morfologia, la vitalità, il metabolismo, la funzione e la perfusione degli organi.

ECG: Si definisce come la descrizione grafica dell'attività elettrica cardiaca. Il cuore opera principalmente come una pompa, quindi fa circolare il sangue nei vari distretti ed organi del corpo, quindi aiuta a garantire un adeguato apporto di ossigeno e nutrienti a tutti gli organi. L'impulso ha la funzione di pompa ed è attribuito alla presenza di cellule specializzate che non hanno una funzione contrattile, ma servono per la trasmissione dell'impulso elettrico. Ciascun tipo di cellula nel cuore ha una sua frequenza intrinseca di contrazione. Vale sempre il principio che la frequenza cardiaca intrinseca è dettata dalle cellule con frequenza maggiore. Se per un motivo patologico le cellule con frequenza maggiore non funzionano più, allora la funzione di pacemaker (chi detta la frequenza del battito cardiaco) ce l'ha il gruppo di cellule con la frequenza subito inferiore. La figura a sinistra rappresenta l'attività elettrica del cuore in un ciclo cardiaco. Il ciclo cardiaco è l'unità del battito cardiaco, l'insieme dei movimenti, dei flussi ematici dell'attività elettrica da una contrazione all'altra. Il segnale elettrocardiografico è composto da diverse onde: la prima deflessione positiva è detta ONDA P, IL TRATTO P-Q, poi c'è un insieme di deflessioni positive e negative, il COMPLESSO QRS (solitamente composto da due deflessioni negative Q, S ed una positiva R), poi il tratto S-T che è normalmente sull'isoelettrica come quello P-Q, ed infine l'ONDA T positiva. Solitamente si parla di ECG a riposo e

si fa in pochi secondi e fornisce informazioni molto utili. L'attività elettrica può poi essere studiata in condizioni particolari, come con lo stress-ECG perché alcuni problemi si manifestano solo quando il cuore è in esercizio. Ci sono diversi modi di misurare l'attività elettrica del cuore: in continuo (da 24-48 h), ECG on demand, il LOOP recording ECG (registrazione del segnale della durata anche di settimane o mesi attraverso dei dispositivi impiantabili), telemetrico, quello continuo (effettuato per esempio nelle terapie intensive). Ci sono altri segnali legati alle variabili emodinamiche della funzione cardiocircolatoria, per esempio la valutazione della pressione aortica, il flusso coronarico del volume ventricolare sinistro della pressione endovenitricolare. È possibile vedere come variano i segnali pressori nei diversi distretti del cuore. Il cuore è una struttura muscolare da cui emergono i grandi vasi arteriosi e venosi e circondato da una doppia membrana (pericardio) che avvolge il cuore; il cuore è circondato dai polmoni. Lo spessore, la massa del ventricolo sinistro è molto superiore a quella del ventricolo destro; questo perché quello sinistro opera a pressioni maggiori, le resistenze che incontra il sangue pompato all'esterno del ventricolo sinistro sono molto superiori a quelle polmonari. Per questo la massa dei miociti (cellule contrattili del cuore) è molto maggiore rispetto a quelli nel ventricolo destro.

**VALVOLA MITRALICA:** separa l'atrio sinistro dal ventricolo sinistro.

**VALVOLA TRICUSPIDE:** separa l'atrio destro dal ventricolo destro.

**VALVOLA AORTICA:** separa il ventricolo sinistro dall'aorta.

**VALVOLA POLMONARE:** separa il ventricolo destro dall'arteria polmonare.

Il cuore stesso è un organo; pompa il sangue in dei vasi piccolini dette CORONARIE, ce ne sono tre principali: la coronaria DESTRA, quella SINISTRA e l'ARTERIA CIRCONFLESSA, dove le ultime due si diramano da un ramo più grande detto TRONCO COMUNE.

La funzione del cuore è governata, oltre che da una serie di stimoli emodinamici di variazione di pressione nelle varie camere, anche dalla funzione nervosa. La parte del sistema nervoso, detta AUTONOMA che regola le funzioni della vita vegetativa, che sono di quelle di cui nemmeno ci accorgiamo, come respirare. La funzione del cuore è regolata sia in termini di vigore della contrazione, sia in termini di frequenza degli atti di contrazione dal sistema nervoso autonomo; questo si suddivide in sistema nervoso SIMPATICO O ORTOSIMPATICO (tende ad aumentare la frequenza cardiaca ed aumentare il vigore con cui il cuore si contrae) e quello PARASIMPATICO (fa l'opposto di quello simpatico). La funzione normale del cuore è regolata da un equilibrio tra sistema nervoso simpatico e parasimpatico, non c'è mai un'attivazione esclusiva di uno dei due sistemi. Il sistema simpatico in senso generale si attiva quando l'organismo deve fare fronte ad una situazione di emergenza; questo si ha anche in organismi anche più ancestrali di quello dell'homo sapiens nella scala evolutiva. L'equilibrio tra i due è regolato da una serie di riflessi o feedback che regolano l'attivazione dell'una o dell'altra branca del sistema nervoso autonomo, in particolare si parla di CHEMORIFLESSO (struttura che percepisce variazioni nella concentrazione di CO<sub>2</sub>, di O e di PH all'interno del circolo e l'attivazione del chemoriflesso promuove l'attivazione del sistema ortosimpatico e l'attenuazione dell'attivazione del parasimpatico) E BARORIFLESSO (percepisce variazioni nella pressione arteriosa). L'equilibrio determina la FREQUENZA CARDIACA INTRINSECA O BASALE del cuore; questa non è solo influenzata dai riflessi visti prima, ma anche da stimoli fisici come la temperatura corporea o gli stimoli umorali come la funzione tiroidea o altri ormoni circolanti (l'ipertiroidismo porta ad un'accelerazione del battito cardiaco).

**SISTOLE:** fase di contrazione delle camere ventricolari sinistre.

**DIASTOLE:** momento in cui il sangue viene accolto prima negli atrii e poi nei ventricoli sia destro che sinistro, che si dilatano, si rilassano per accogliere il sangue.

**PATOLOGIE POSSIBILI PER IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE:**

- **INFARTO DEL MIOCARDIO:** legato alla presenza di una necrosi, della morte di un gruppo di cellule cardiache, legata a sua volta all'occlusione di una di quelle arterie che portano sangue al cuore. L'estensione dell'infarto è tanto maggiore, quanto più prossimale è il punto di occlusione della coronaria (determinerà una riduzione del flusso in un distretto maggiore del cuore).
- **ARITMIE:** disturbi nella formazione e nella conduzione dell'impulso elettrico. Ce ne sono di diversi tipi.

La maggior parte delle malattie cardiovascolari esita alla fine in una condizione detta di SCOMPENSO CARDIACO, il cuore non è più in grado di pompare sangue in maniera da garantire un adeguato apporto di ossigeno e nutrienti ai vari distretti corporei.

Per la registrazione di un elettrocardiogramma c'è un razionale posizionamento degli elettrodi, l'attività elettrica del cuore va indagata tenendo in conto della funzione del cuore da diverse prospettive. Immaginiamo che l'attività elettrica del cuore segua una direzione che va da sinistra verso destra. Potremmo rilevare l'attività elettrica da 8 punti diversi e l'analisi grafica di questa attività elettrica produrrà un segnale che sarà differente a seconda del punto da cui analizziamo questa attività. In questo caso la deflessione sarà maggiore lungo l'asse parallelo alla direzione dell'attività elettrica stessa, sarà nulla se l'asse è perpendicolare. Se la deflessione è positiva (parallela) o negativa (antiparallela) dipende dalla direzione dell'attività elettrica.

**ONDE CHE COMPONGONO UN CICLO CARDIACO:**

- ONDA P: corrisponde alla DEPOLARIZZAZIONE degli atrii.
- SEGMENTO P-R.
- COMPLESSO QRS: corrisponde alla DEPOLARIZZAZIONE dei ventricoli. L'ampiezza del QRS è maggiore rispetto a quella della P perché la quantità di massa dei ventricoli è largamente superiore rispetto alla massa dei due atrii.
- ONDA T: corrisponde alla RIPOLARIZZAZIONE dei due ventricoli.

Non si vede il segnale corrispondente alla RIPOLARIZZAZIONE degli atrii perché esso è nascosto nel complesso QRS, si tratta di un'onda di ampiezza molto inferiore e che quindi risulta essere invisibile.

L'attività elettrica nasce da un gruppetto di cellule che si trova nella porzione alta dell'atrio destro (quelle in giallo), dette NODO-SENO-ATRIALE; l'attività elettrica comincia qui perché queste sono il gruppo di cellule che scaricano con una frequenza maggiore (come abbiamo detto, se per un motivo patologico queste cellule cominciano a scaricare ad una frequenza troppo bassa, oppure subiscono una lesione meccanica o elettrica abbiam visto quali cellule fungono da pacemaker che solitamente sono quelle del NODO-ATRIO-VENTRICOLARE). Dalle cellule del nodo-seno-atriale, l'impulso viene prima trasmesso all'atrio destro e poi all'atrio sinistro, finché entrambi gli atrii non si depolarizzano (onda P), il segnale elettrico viene poi confluito ad un altro nodo, un altro gruppo di cellule, che sono quelle del nodo atrio-ventricolare, queste rallentano l'impulso perché hanno una frequenza inferiore rispetto a quelle del nodo seno-atriale. Queste lo rallentano prima che questo venga condotto alle strutture dei ventricoli. L'intervallo tra l'attivazione degli atrii e quella dei ventricoli è detto TRATTO P-Q o P-R, è il tratto in nero è solitamente è sull'isoelettrica. Attraversato il nodo atrio-ventricolare, si depolarizzano i ventricoli (diventano gialli) e si ripolarizzano gli atrii (diventano verdi). Il segnale che corrisponde alla depolarizzazione dei ventricoli è il complesso QRS. L'attivazione elettrica dei ventricoli corrisponde anche ad un'attivazione meccanica e quindi si traduce nella contrazione più o meno simultanea dei due ventricoli. Quando entrambi sono totalmente depolarizzati allora è completo il complesso QRS. Successivamente

incominciano a ripolarizzarsi producendo un'altra onda (T). Il motivo per cui quest'ultima ed il complesso QRS hanno la stessa polarità (o entrambi positivi o entrambi negativi) è legato al fatto che la depolarizzazione avviene normalmente a partire dalle cellule del subendocardio verso quelle del subepicardio (dallo strato interno a quello esterno di cellule), per la ripolarizzazione avviene l'opposto.

Ci sono delle condizioni in cui l'attività atriale non è coordinata; se l'attività elettrica non lo è, non lo è neppure quella meccanica, allora l'attivazione degli atrii non produrrà un'onda discreta, un'onda visibile sull'ECG e quindi ci sarà una condizione detta **FIBRILLAZIONE ATRIALE** in cui non si potrà vedere un'onda P (quella indicativa dell'attivazione coordinata degli atrii). Ci sono poi delle condizioni che non alterano tanto la sequenza o la presenza delle varie onde nel complesso QRS o in generale nell'ECG, ma possono alterare alcuni dei tratti che normalmente sono sull'isoelettrica, come nel tratto S-T (tratto tra la depolarizzazione e la ripolarizzazione dei ventricoli). Normalmente il tratto S-T è sull'isoelettrica; in alcune condizioni come quella dell'**ISCHEMIA**, il tratto S-T si sottoslivella; nell'infarto miocardico invece il tratto è sovrastivellato. Nella slide successiva c'è l'ECG di un paziente che un infarto del miocardio. Uno dei motivi per cui si registra un ECG A 12 DERIVAZIONI è che ci sono alcune patologie come la cardiopatologia ischemica o l'infarto del miocardio che colpiscono determinate zone del cuore. In questo caso, per esempio, si tratta di un infarto miocardico inferiore. Possiamo dire che è inferiore perché le derivazioni in cui si osserva il sovrastivellamento del tratto S-T sono le derivazioni inferiori, ovvero quelle che esplorano dal basso l'attività elettrica del cuore D2, D3 e AVF. Ci aspettiamo in questo paziente di trovare un'occlusione in quell'arteria che irroria la porzione inferiore del cuore, che solitamente è la coronaria destra. C'è la possibilità di esplorare l'attività elettrica del cuore nell'arco di pochi secondi come nel caso dell'ECG VASALE, o anche per periodi molto più lunghi. Il pioniere di questo tipo di registrazioni prolungate è Normann Holter (biofisico morto nel 1983), che per primo elaborò degli strumenti piuttosto ingombranti di monitoraggio continuo dell'ECG, detto **MONITORAGGIO HOLTER** che prevede un sistema di rivelazione dotato di un monitor ed alcune derivazioni (solitamente sono tre). Ci sono dei disturbi del ritmo che possono verificarsi in maniera non continua, in maniera parossistica, come le palpitazioni (sensazione di un battito irregolare). Ovviamente l'elaborazione dei segnali sarà più complessa. Si può effettuare un'elaborazione basata sull'andamento dell'intervallo r-r (misurato in ms, intervallo compreso tra due complessi QRS). La frequenza cardiaca non è sempre la stessa nei soggetti normali, anzi la variabilità negli intervalli r-r è un indice che viene utilizzato anche per valutare la fisiologia del sistema cardiovascolare. Questo intervallo è il reciproco della frequenza cardiaca. L'analisi di questi intervalli può essere condotta anche con un'analisi di tipo spettrale nel dominio del tempo ed in quello della frequenza. Se facciamo un'analisi spettrale nel dominio della frequenza si può vedere come la frequenza cardiaca possa avere una variabilità in diversi ambiti di frequenza. Possiamo separare le varie frequenze ed avere segnali in LF, VLF e HF e misurare anche la potenza di ciascuno di questi segnali. Ci sono diversi indici di variabilità della frequenza cardiaca sia nel dominio del tempo che della frequenza; ciascuno di essi può dare informazioni sull'attivazione del sistema nervoso simpatico e parasimpatico, quindi ci possono essere delle condizioni fisiologico-patologiche che alterano il rapporto tra le frequenze nel dominio della frequenza. Uno stimolo fisiologico, per esempio, è l'assunzione della posizione ortostatica (quando ci mettiamo in piedi) dopo essere stati a sedere, è necessario che ci siano delle modifiche nella regolazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca che ci consentono di stare in piedi (per la forza di gravità è necessario che il circolo si adatti per consentire al sangue di raggiungere i distretti nobili del cuore ed anche il cervello). Questo avviene attraverso l'attivazione di tutta una serie di sistemi riflessi che coinvolgono la regolazione dell'equilibrio tra sistema nervoso simpatico e parasimpatico e questa variazione tra le due posizioni si riflette nella variazione del rapporto tra, per esempio, basse ed alte frequenze. Una variazione simile si ha nel caso anche di **COLD PRESS** (mettere la mano in acqua fredda che promuove l'attivazione del sistema nervoso simpatico).

**IMMAGINI** che vengono dall'analisi Holter: si hanno le tre derivazioni analizzate con il monitoraggio continuo ed in basso si ha l'elaborazione dell'intervallo r-r nell'arco delle 24h, in un paziente normale, con un ritmo sinusale (il ritmo origina dalle cellule del nodo del seno) normale. Si nota come l'r-r ha una variabilità notevole nel corso delle 24h e di come aumenti nelle ore notturne; questo riflette il calo fisiologico della frequenza cardiaca.

Paziente con fibrillazione atriale: la variabilità degli intervalli r-r è molto maggiore rispetto ad un paziente con ritmo sinusale normale; non essendoci un'attività coordinata delle cellule atriali, allora la distanza tra i complessi QRS, quindi l'attivazione dei ventricoli avverrà con una frequenza variabile da battito a battito e molto irregolare.

Paziente con scompenso cardiaco: caratterizzato da una demodulazione dei vari sistemi riflessi che regolano la frequenza cardiaca, questa si traduce in una riduzione della variabilità circadiana degli intervalli r-r. La variabilità di questi intervalli è un indice prognostico nei pazienti con scompenso cardiaco.

Paziente con bradiaritmia (il cuore va troppo piano): associata a pazienti con intervalli r-r patologicamente alti, che corrispondono a delle pause. Solitamente si tratta attraverso l'impianto di alcuni dispositivi (pacemaker) che intervengono erogando loro stessi l'impulso.

Paziente cardiotriplantato: quando si trapianta l'organo cardiaco vengono perse tutte le connessioni nervose che sono responsabili della regolazione fine della frequenza cardiaca, quindi dell'equilibrio tra sistema nervoso simpatico e parasimpatico, quindi il cuore andrà per lo più sempre alla stessa frequenza.

In un soggetto normale la frequenza cardiaca varia in modo importante nell'arco di 30 minuti. Un paziente con scompenso cardiaco cronico ha un appiattimento di questa variabilità.

Ci sono altri metodi diagnostici: **LA POLISONNOGRAFIA, IL MONITORAGGIO CARDIORESPIRATORIO AMBULATORIALE, IL MONITORAGGIO CARDIORESPIRATORIO BREVE**. Questi metodi sono integrati con altri che vengono dall'encefalo, oppure dai segnali respiratori. Nella prima ci sono dei segnali che vengono dall'EEG e dei segnali che vengono dall'analisi della frequenza respiratoria (utilizza segnali di flusso posizionati al livello nasale, si misura la quantità di aria che attraversa le narici e delle bande che vengono posizionate sul torace e sull'addome che misurano l'espansione di queste strutture). Il segnale respiratorio e quello dell'ECG non sono disgiunti, una perturbazione in uno di questi determina una perturbazione nell'altro.

**RESPIRO DI CHEYNE-STOKES:** fasi di iperpnea, cioè di incremento dell'ampiezza, della frequenza degli atti respiratori, si alterna a periodi di apnea o di ipopnea, cioè di assenza di atti respiratori. Ci sono dei sistemi di monitoraggio complessi come LifeShirt che permette l'integrazione di vari segnali cardiorespiratori.

Un'apnea può essere **CENTRALE** (si arresta il flusso respiratorio perché manca il drive dal sistema nervoso centrale, quindi non c'è espansione nelle strutture legate alla meccanica respiratoria ed un'assenza di flusso a livello nasale) oppure **PERIFERICA O OSTRUTTIVA** (è legata ad un'ostruzione al flusso, quindi ci sarà un tentativo di superarla e si vede dal movimento a livello delle bande, toracica ed addominale). Questo tipo di monitoraggio può essere anche più breve di 24h, è stato osservato che pazienti che hanno apnee con monitoraggio più breve, le hanno anche a monitoraggio più lungo. L'alterazione della funzione elettrica del cuore è determinata da una deregolazione di riflessi periferici (chemoriflesso e baroriflesso), ma questi sono anche responsabili della comparsa delle alterazioni del respiro, del respiro di C.S. (chi ha questo ha anche una mortalità superiore). Ci sono anche riflessi periferici come l'ergoriflesso (legato alla presenza di metaboliti nell'interstizio delle cellule muscolari, in particolare di lattati). Il segnale elettrocardiografico può essere registrato non solo perifericamente attraverso un'ECG di superficie, ma anche con un sistema di misurazione endocavitaria, si può arrivare all'interno del cuore con dei cateteri sui quali sono posizionati degli elettrodi che rilevano l'attivazione delle varie parti del cuore (il cuore si vede male alla radiografia essendo una struttura muscolare, mentre si vedono bene i cateteri e le punte dove sono posizionati gli elettrodi che rilevano l'attività elettrica del cuore).

Attraverso delle ricostruzioni tridimensionali è anche possibile ottenere delle mappe di attivazione elettrica del cuore che sono molto utili a fini terapeutici, ci sono delle patologie, delle aritmie in cui c'è un'alterazione dell'origine e della trasmissione dell'impulso; a volte è necessario erogare delle frequenze per creare una sorta di bruciatura all'interno del cuore ed interrompere il cortocircuito che è responsabile dell'innesto e della progressione delle aritmie. Nelle mappe viene plottato graficamente il ritardo rispetto ad un punto specifico dell'attivazione di una parte del cuore.

ECG-esempi:

- Il primo è un elettrocardiogramma ormale, ci sono le 12 derivazioni (a sinistra periferiche ed a destra precordiali). Il ritmo sinusale è normale (c'è l'onda P, complesso QRS ed onda T, ogni complesso QRS è preceduto da un'onda P e quindi c'è una concordanza tra attività atriale ed attività ventricolare).
- Il secondo: Ci sono delle condizioni come la fibrillazione atriale, in cui si perde l'attività coordinata delle strutture atriali e quindi è impossibile identificare un'onda P e c'è anche un'irregolarità spiccata negli intervalli QRS. Questo è il caso della fibrillazione atriale. Non si riesce ad identificare un'onda P discreta. In questo c'è anche un battito detto EXTRASISTOLE VENTRICOLARE (originano in un punto diverso dal normale); in questo caso il battito non origina dal nodo del seno, ma da un gruppetto di miociti ventricolari. Questo succede quando per una serie di malattie queste cellule acquisiscono un'eccitabilità superiore e danno l'impulso/scaricano prima del ritmo sinusale normale.
- Terzo: un altro esempio di extrasistolia ventricolare.
- Quarto: infarto miocardico inferiore; si vede il sovrastivellamento dell'S-T proprio sulle derivazioni che esplorano il cuore dal basso.
- Quinto: è difficilissimo da registrare, non c'è un'attività elettrica coordinata, ma caotica del cuore. È l'elettrocardiogramma di un paziente in fibrillazione ventricolare. Solitamente non si sopravvive, a meno che non ci si trovi vicino ad un defibrillatore automatico. In questo caso il paziente stava bene perché aveva al suo interno una specie di micropompa che gli garantiva un flusso sufficiente a non farlo svenire. Un'attività così scoordinata non può produrre una contrazione adeguata del cuore.

### 3 Imaging Ecografico

**IMAGING ECOGRAFICO:** L'imaging ecografico nella diagnostica medica è una tecnica che utilizza l'energia degli ULTRASUONI e le proprietà acustiche del corpo per produrre immagini di tessuti, stazionari o in movimento. È una tecnica molto semplice ed ampiamente utilizzata in clinica perché:

- E' SICURA E NON INVASIVA, non si utilizzano radiazioni ionizzanti e questo consente il monitoraggio nel tempo (sottoporre il paziente a più esami periodici) e di poter essere applicato in condizioni di rischio, basti pensare alle pazienti in gravidanza.



Figura 22: Esempio di Ecografia Fetale

- Offre un'ottima risoluzione temporale, il che lo rende idoneo per fare esami cardiaci (almeno come prima tecnica di screening, poi ci sono anche altre metodiche).
- Consente di ottenere immagini in tempo reale (si vede subito lo status di un organo, di un tessuto).
- È eseguibile al letto del paziente (l'ecografo è piccolo).
- Sfrutta gli ultrasuoni e quindi fornisce indicazioni complementari rispetto ad altre metodiche, come la risonanza magnetica, la TAC, gli RX, perchè basata su meccanismi differenti.

L'antenato storico dell'ecografia medica è il SONAR (SOund Navigation And Ranging): utilizzo degli ultrasuoni in campo militare, la prima applicazione si è avuta nel corso della Prima Guerra Mondiale per l'individuazione dei sottomarini.

Gli ultrasuoni sono stati utilizzati per la prima volta per la pratica clinica tra gli anni 40 e 50 del 900, inizialmente con scopo terapeutico (per esempio in neurochirurgia) e diagnostico (per esempio l'iperfonografia). Le prime applicazioni diagnostiche pratiche ebbero luogo nel decennio successivo, quando furono introdotti i termini ecografia ed ecometria (da Reid e Wild nel 1953). Anche la tecnica col tempo si è affinata; siamo passati da una tecnica più semplice detta in "A-MODE" alla tecnica detta in "B-MODE" (anni '60) che ci consente di ottenere delle immagini in 2D. Negli ultimi quarant'anni le applicazioni dell'imaging ecografico si sono estese ad un ampissimo range di possibili esami che si trovano sul sito dell'AGENZIA PER IL FARMACO AMERICANO (FDA), come ad esempio l'ecografia addominale (per visualizzare tessuti ed organi addominali), quella mammaria (screening per il cancro alla mammella), quella Doppler (per visualizzare il flusso di sangue attraverso vasi, organi ed altre strutture), quella fetale (per seguire le varie fasi della gravidanza e per monitorarne il battito cardiaco), quella pelvica (per il monitoraggio dell'apparato riproduttivo ed urinario rispettivamente), quella oftalmica (per visualizzare le strutture oculari), per l'Ecocardiogramma (per il monitoraggio del cuore), la sonometria delle ossa (per valutare la fragilità ossea), per biopsie guidate da ecografia (per raccogliere campioni di tessuto), interventi chirurgici guidati da ecografia (ad esempio per seguire il posizionamento di un ago in vasi sanguigni o in altri tessuti di interesse).

L'imaging ecografico utilizza gli ultrasuoni, in particolare è basato sulla RIFLESSIONE e sulla DIFFUSIONE di onde ultrasonore alle interfacce acustiche (in ambito biomedico e nella pratica clinica non sono altro che le strutture anatomiche del nostro corpo) che restituiscono degli echi di ritorno che sono poi utilizzati per ricostruire le immagini 2D, oppure l'informazione monodimensionale nella modalità "A-MODE". Conoscendo la velocità di propagazione dell'onda sonora nel tessuto e misurando l'intervallo di tempo che intercorre tra l'emissione dell'onda sonora e la ricezione del suono dell'eco di ritorno, siamo in grado di ottenere informazioni sulla distanza dell'interfaccia acustica e quindi di ricostruire un'immagine di tutte le strutture anatomiche che l'onda sonora incontra sul suo cammino.

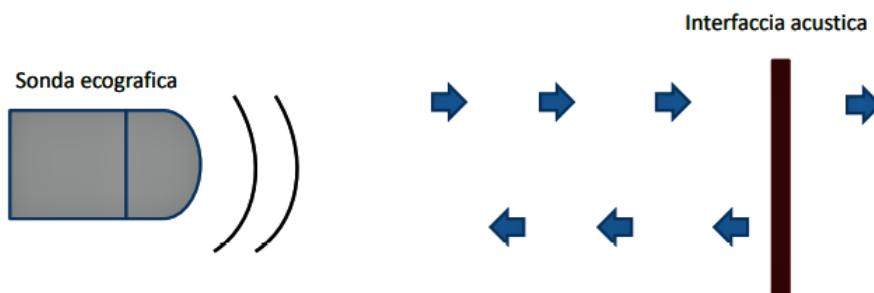


Figura 23: Princípio generale dell'Imaging Ecografico

SUONO: Energia meccanica trasmessa da onde di pressione in un mezzo materiale. Abbiamo due concetti importanti:

- Quando il suono viaggia nello spazio trasporta energia causando uno spostamento ondulatorio molto piccolo degli oggetti sul suo percorso, quindi parliamo di energia meccanica (sono vibrazioni, movimenti fisici degli oggetti che compongono il mezzo attraversato).
- Il suono per propagarsi ha bisogno di un mezzo materiale, non si propaga nel vuoto ma solo in materiali che al loro interno contengono particelle elementari, atomi o molecole che sono in grado di trasportare questa energia.

Gli ultrasuoni sono una classe particolare di suoni, quella caratterizzata da una frequenza superiore ai (16 - 20) kHz, frequenze che non sono percepibili dall'orecchio umano. Il Range diagnostico utilizzato in clinica è: (2 - 20) MHz.

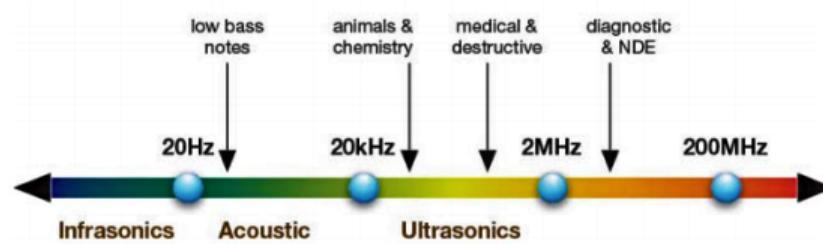


Figura 24: Scala sonora

La propagazione del suono in un mezzo elastico genera la compressione e la rarefazione delle particelle elementari che compongono il mezzo; queste sono soggette a spostamenti molto piccoli attorno alla loro posizione di equilibrio e trasportano l'energia meccanica. La propagazione dell'energia meccanica avviene sotto forma di un fronte d'onda. Si hanno delle onde di compressione e rarefazione delle particelle elementari all'interno del mezzo materiale, che possono essere:

- ONDE LONGITUDINALI: il fronte d'onda si muove nella stessa direzione di propagazione degli ultrasuoni,
- ONDE TRASVERSALI: il fronte d'onda si muove nella direzione perpendicolare a quella di propagazione del fascio ultrasonoro.

Solo le onde longitudinali riescono a percorrere grandi distanze all'interno del nostro corpo e quindi sono quelle utilizzate per l'imaging ecografico in ambito diagnostico.

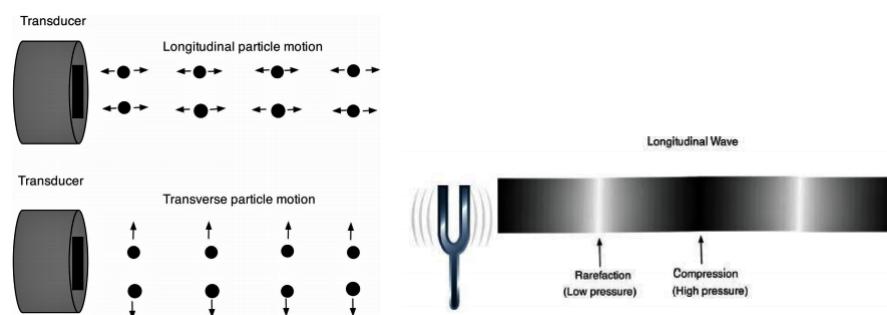


Figura 25: Onde Longitudinali e Trasversali. Compressioni e Rarefazioni del mezzo attraversato nel caso di Onda Longitudinale

Il PERIODO per gli ultrasuoni diagnostici è dell'ordine dei  $\mu$ s, per la FREQUENZA  $f$  (numero di cicli in un secondo) siamo nel Range dei MHZ (la frequenza generata dai trasduttori US clinici è nel Range: (1 – 20) MHz), per la lunghezza d'onda  $\lambda$  (distanza tra un picco ed il successivo o tra compressioni e rarefazioni del mezzo) parliamo di mm o meno. La velocità di propagazione del suono  $v = \lambda \cdot f$  dipende dal mezzo materiale in cui il suono si propaga; il valore medio in aria è di circa 330 m/s, nell'acqua di 1400 m/s, nell'alluminio di 6400 m/s. La

velocità  $v$  del suono in un mezzo materiale è inversamente proporzionale alla radice della densità  $\rho$  del mezzo e direttamente proporzionale alla radice della rigidità del mezzo stesso attraverso un parametro B, detto MODULO DI COMPRESSIBILITÀ:

$$v = \sqrt{\frac{B}{\rho}}. \quad (6)$$

Maggiore è la rigidità del mezzo, maggiore sarà la velocità del suono in quel dato mezzo. Nei tessuti biologici: nel caso dell'osso per esempio, che è molto rigido e poco denso, la  $v$  è di circa 4080 m/s, mentre per il tessuto polmonare (pareti polmonari), che è molto elastico e denso, l'onda sonora si propaga con una  $v$  di circa 600 m/s. Nell'imaging ecografico in realtà non si considerano le velocità di propagazione nei singoli tessuti incontrati dall'onda sonora, ma si fa una sorta di approssimazione, considerando in prima approssimazione un valore di  $v$  costante nei tessuti molli di circa 1540 m/s. La risoluzione spaziale necessaria in ambito diagnostico è dell'ordine del mm o inferiore, quindi di una frequenza dell'ordine del MHz (1.54 MHz o maggiori per risoluzioni spaziali inferiori al mm).

Material	Sound speed (m/s)	Material	Sound speed (m/s)
Lung	600	Air	330
Fat	1460	Water	1480
Aqueous humor	1510	Lead	2400
Liver	1555	Aluminum	6400
Blood	1560		
Kidney	1565		
Muscle	1600		
Lens of eye	1620		
Skull bone	4080		

Figura 26: Velocità del suono in tessuti (Tabella a sinistra) ed in materiali non biologici (Tabella a destra)

Tra gli altri parametri interessanti relativi all'onda sonora ci sono LA PRESSIONE  $P$  e L'INTENSITÀ  $I$ . La pressione definisce il valore di picco massimo o minimo a cui è soggetto il mezzo attraversato, rispetto al valore medio di pressione se questo non fosse sollecitato (in assenza di onda sonora). Nei fasci ultrasonografici utilizzati in ambito diagnostico la pressione ha un valore di picco che è intorno a 1MPa. L'intensità determina direttamente l'effetto degli ultrasuoni sul tessuto biologico. L'intensità è la potenza per unità di area (nel range clinico siamo nell'ordine dei  $\frac{\text{mW}}{\text{cm}^2}$ ) ed abbiamo che  $I \propto P^2$ . C'è una notevole differenza tra l'intensità dell'onda ultrasonografica incidente e quella riflessa che poi viene rivelata per la formazione dell'immagine. Aumentare la potenza delle onde sonore in uscita significa in realtà aumentare la LUMINOSITÀ dell'immagine. Inoltre:

$$P_{relativa}[\text{dB}] = 20 \log \frac{P_2}{P_1}, \quad (7)$$

$$I_{relativa}[\text{dB}] = 10 \log \frac{I_2}{I_1}. \quad (8)$$

Un altro parametro fondamentale per l'imaging ecografico è l'IMPEDENZA ACUSTICA  $Z$  (si misura in Rayleigh =  $\frac{\text{Kg}}{\text{m}^2 \cdot \text{s}}$ ), è una caratteristica del materiale ed è proporzionale alla velocità  $v$  nel mezzo attraversato ed alla densità  $\rho$  del mezzo stesso:

$$Z = \rho \cdot v \quad (9)$$

$Z$  descrive come un mezzo materiale (fluido) si oppone al passaggio delle onde sonore; può essere paragonata alla rigidità e flessibilità di un mezzo comprimibile. L'osso ha una  $Z$  molto maggiore rispetto al sangue, rispetto al grasso o al tessuto muscolare; per il tessuto molle  $1.63 \cdot 10^5 \frac{\text{g}}{\text{cm}^2 \cdot \text{s}}$ ).  $Z$  determina differenze nella trasmissione e nella riflessione dell'energia ultrasonografica, questo è alla base dell'imaging ecografico impulsato.

Table 1.1 Speed of ultrasound and acoustic impedance		
Material	Speed (m/s)	Acoustic impedance (g/cm <sup>2</sup> s)
Water (20°C)	1480	$1.48 \times 10^6$
Blood	1570	$1.61 \times 10^6$
Bone	3500	$7.80 \times 10^6$
Fat	1450	$1.38 \times 10^6$
Liver	1550	$1.65 \times 10^6$
Muscle	1580	$1.70 \times 10^6$
Polythene	2000	$1.84 \times 10^6$
Air	330	$0.0004 \times 10^6$
Soft tissue (average)	1540	$1.63 \times 10^6$

Figura 27: Velocità del suono ed Impedenza Acustica di alcuni tessuti

Le interazioni dei fasci ultrasonografici sono determinate dalle proprietà acustiche del materiale.

Cosa sono le strutture anatomiche che provocano la riflessione dell'onda ultrasonora? Sono le INTERFACCE ACUSTICHE, cioè discontinuità di impedenza acustica (tra due mezzi materiali diversi). Si possono avere quattro fenomeni:

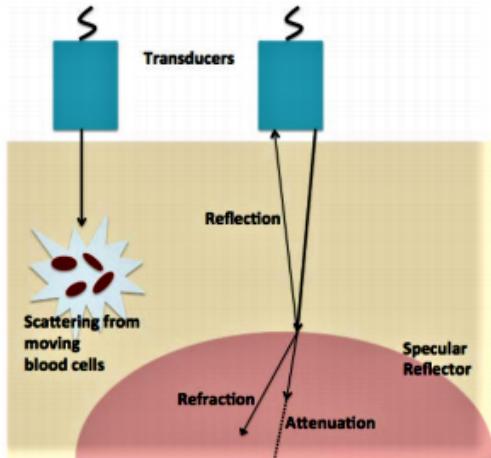
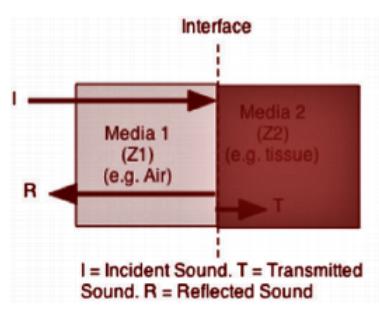


Figura 28: Possibili fenomeni tra due Interfacce Acustiche

- RIFLESSIONE (fenomeno principale su cui si basa l'imaging ecografico): Causata dalla differenza di Z all'interfaccia tra due tessuti. Se l'interfaccia è omogenea rispetto alla  $\lambda$  dell'onda ultrasonografica (interfaccia  $\gg \lambda$ ) si ha una riflessione speculare e si può definire un coefficiente di riflessione che di fatto ci dice quant'è la porzione di onda che ha intercettato l'interfaccia acustica che viene riflessa verso la sorgente. Il coefficiente di riflessione dipende dalla Z dei tessuti attraversati e ci dice quale è la frazione di intensità degli ultrasuoni che viene riflessa. Un esempio può essere l'interfaccia tra l'aria ed il muscolo, la differenza tra le due impedenze acustiche è molto elevata e quindi il 99% dell'onda è riflessa e torna indietro.

#### Interfaccia omogenea rispetto a $\lambda$ Riflessione speculare



J. Shriki; Ultrasound physics, Crit Care Clin 30 (2014), 1 - 24

#### Coefficiente di riflessione, $R_p$

Frazione di intensità US incidente su un'interfaccia che viene riflessa

$$\% \text{ Reflected} = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \times 100$$

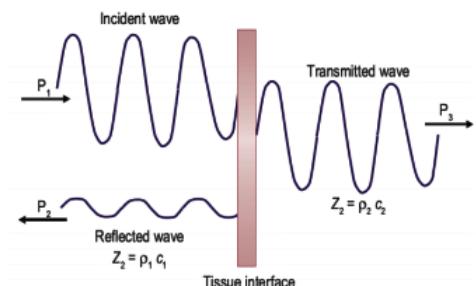
$$\text{Air Impedance } (Z_1) = 4 \times 10^2$$

$$\text{Muscle Impedance } (Z_2) = 1.7 \times 10^6$$

IMPEDIMENTO ALLA SUPERFICIE ARIA - MUSCOLO:

$$\% \text{ Reflected} = \frac{1.7 \times 10^6 - 4 \times 10^2}{1.7 \times 10^6 + 4 \times 10^2} \times 100$$

$$\% \text{ Reflected} \approx .99 \times 100 = 99\%$$



$$R_I = \frac{I_r}{I_i} = \left( \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \right)^2 \quad \leftarrow \text{Coefficiente di riflessione per l'intensità}$$

$$\text{Coefficiente di trasmissione per l'intensità: } T_i = 1 - R_i$$

Figura 29: Fenomeno della Riflessione

Per evitare questo si utilizza un GEL DI ACCOPPIAMENTO ACUSTICO tra la sonda e la pelle. A volte esiste la necessità di trovare una "FINESTRA ACUSTICA", cioè un condotto di tessuto che consente la trasmissione degli ultrasuoni attraverso delle strutture come il polmone, che essendo pieno di aria può causare dei fenomeni di riflessione molto forti, tanto che da non riuscire a vedere quello che c'è oltre il polmone stesso (anche il lato opposto del polmone). Quando la superficie non è omogenea rispetto alla  $\lambda$  dell'onda ultrasonografica, gli echi di ritorno non vengono riflessi in maniera speculare, ma in varie direzioni attraverso il mezzo e solo una piccola frazione dell'onda incidente viene back-scattered. La parte diffusa ad angoli diversi è una perdita di segnale che si verifica in fase di ricezione per la sonda, come avviene nel caso di incidenza non perpendicolare.

- RIFRAZIONE: Abbiamo visto che una parte dell'onda viene trasmessa ed in questo caso si verifica il fenomeno della rifrazione; nel passaggio tra i due mezzi cambia la velocità v dell'onda nel mezzo, ma non cambia la frequenza dell'onda stessa. L'angolo (rispetto alla normale alla superficie) di rifrazione  $\theta_t$ , diverso da quello di incidenza  $\theta_i$ , è determinato dalla LEGGE DI SNELL:

$$\frac{\sin \theta_t}{\sin \theta_i} = \frac{v_2}{v_1}, \quad (10)$$

dove con il pedice 2 indichiamo il mezzo di arrivo e con 1 quello di partenza. Per angoli di incidenza e di rifrazione piccoli:

$$\frac{\theta_t}{\theta_i} \approx \frac{v_2}{v_1}. \quad (11)$$

Non avere differenza di velocità significa che non siamo in presenza di un'interfaccia, quindi non c'è differenza di impedenza acustica e conseguentemente non abbiamo rifrazione. Allo stesso modo quando abbiamo incidenza perpendicolare non c'è rifrazione e la traiettoria del fascio ultrasonoro risulta essere in linea retta. Negli ecografi si assume propagazione in linea retta; la rifrazione, infatti, può causare artefatti nell'immagine. Il limite di RIFLESSIONE TOTALE, in cui non si ha più trasmissione oltre l'interfaccia, si ha invece:

quando  $v_2 > v_1$  e  $\theta_i > \theta_c$  (angolo critico)

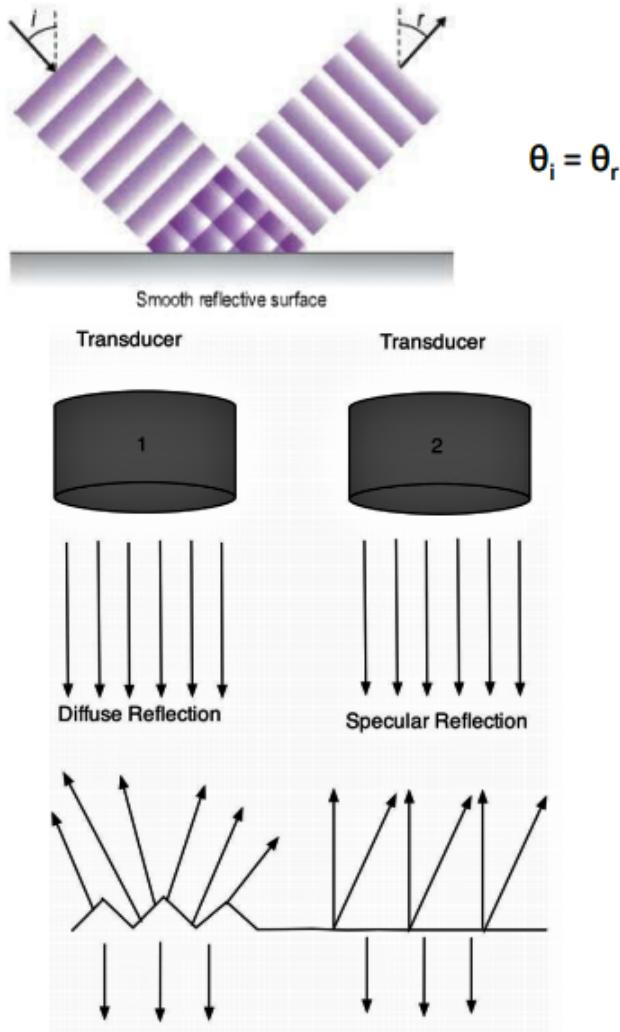


Figura 30: Incidenza Non Perpendicolare (sopra) e caso di Superficie Non Omogenea (sotto)

$$\sin \theta_c = \frac{v_1}{v_2} \quad (12)$$

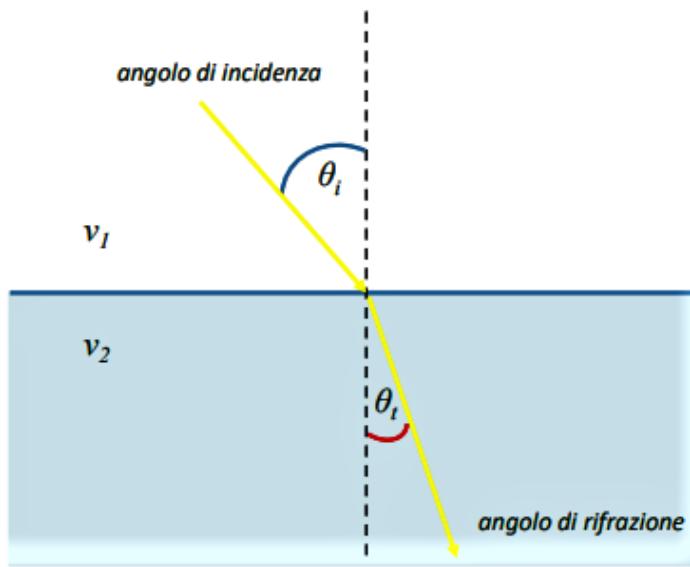


Figura 31: Fenomeno della Rifrazione

- SCATTERING (diffusione del fascio ultrasonoro in varie direzioni): si verifica quando le dimensioni dell'oggetto soggetto all'onda sono confrontabili o più piccole della  $\lambda$  dell'onda sonora incidente; si chiamano RIFLETTENTI NON SPECULARI. Questo è piuttosto comune nelle strutture anatomiche, dato che in genere la natura di queste non è omogenea, ma presenta delle irregolarità; quindi diverse strutture anatomiche ecogeniche possono essere rivelate in un particolare tessuto grazie al fenomeno dello scattering. L'ampiezza dell'eco scatterato dipende: dalla differenza di impedenza acustica all'interfaccia e quindi dal fatto che c'è una riflessione dell'onda ultrasonografica, dalla presenza degli elementi scatteratori ed in particolare dal numero di elementi scatteratori per unità di volume e dalle loro dimensioni (l'effetto granuloso in un'immagine è dovuto allo scattering), della frequenza dell'onda ultrasonografica (all'aumentare della frequenza lo scattering aumenta; è possibile aumentare i segnali di eco scatterati su quelli speculari utilizzando frequenze

più alte). Si parla di segnale IPERECOGENO se l'ampiezza di scattering è più grande, IPOECOGENO se l'ampiezza di scattering è più piccola.

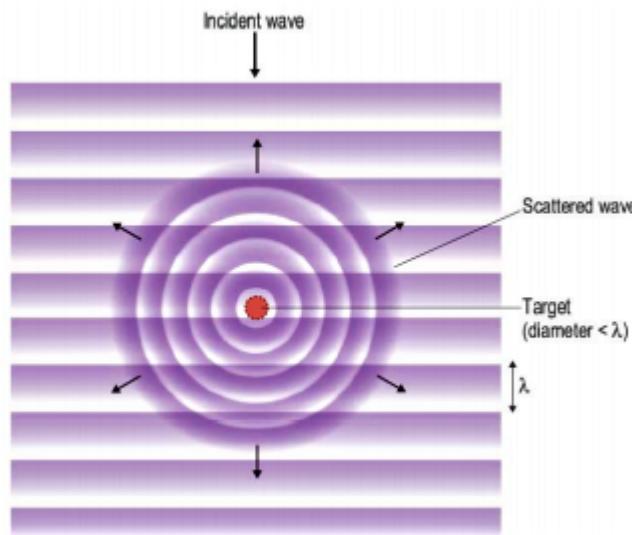


Figura 32: Fenomeno dello Scattering

- ASSORBIMENTO (conversione dell'energia acustica in calore): L'energia meccanica (acustica, vibrazionale) dell'onda è convertita in calore. L'ampiezza dell'onda pressoria si riduce con la distanza percorsa; inoltre maggiore è l'assorbimento, maggiore è il calore generato. Il fenomeno dell'assorbimento aumenta all'aumentare della frequenza e della profondità di penetrazione. Il "rate" di assorbimento dipende anche dalla tipologia di tessuto biologico attraversato. In genere l'aumento di temperatura nel nostro corpo a causa dell'assorbimento non è percepibile (nelle condizioni standard di indagine diagnostica la quantità di calore prodotto è troppo bassa per indurre un incremento di temperatura misurabile), ma può essere utilizzato a scopo terapeutico, come per la termoablazione dei tumori con particolari focalizzazioni dei fasci (HIFU - High intensity focused ultrasound), oppure per aumentare il flusso sanguigno per il trattamento di borsiti o tendiniti utilizzando fasci ultrasonori non focalizzati.

Lo scattering e l'assorbimento determinano un'attenuazione del fascio dell'onda ultrasonografica; si ha una perdita di energia acustica con la distanza attraversata. La diminuzione è esponenziale, con un COEFFICIENTE DI ATTENUAZIONE  $\mu$  (dipende dal contributo di scattering e di assorbimento), che si esprime in dB/cm e che determina la perdita di intensità relativa (in dB) per cm in un dato mezzo. L'attenuazione dell'onda risulta proporzionale alla frequenza ed in media nei tessuti molli è circa 0.5 (dB/cm)/MHz. Considerando l'attenuazione, la profondità raggiunta e la bassa frazione dei fasci ultrasonori riflessi rispetto a quelli incidenti, il sistema di rivelazione deve avere un Range dinamico piuttosto ampio, di 120 – 140 dB (Range fino a  $10^7$  volte) per essere sensibile ai segnali acustici generati nel mezzo e ricevuti da una sonda ecografica.

$$I_t = I_0 e^{-\mu x}$$

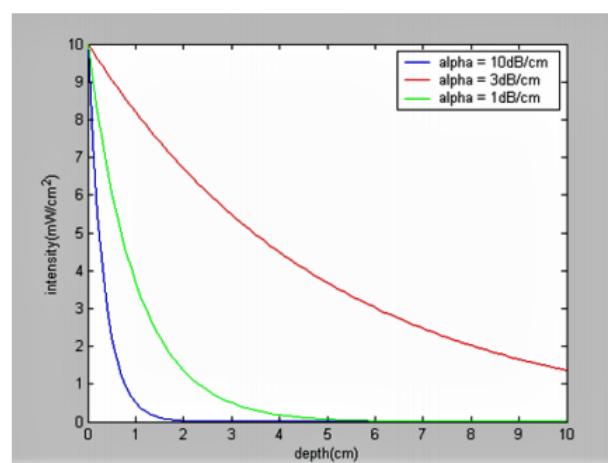


Figura 33: Attenuazione del fascio ultrasonografico

Definiamo lo spessore a metà valore (HVT) come lo spessore di tessuto necessario ad attenuare l'onda incidente del 50 % (- 3 dB in intensità). La  $\lambda$  determina la risoluzione spaziale (il più piccolo dettaglio distinguibile in un'immagine, capacità di distinguere oggetti piccoli e ravvicinati in un'immagine) ottenibile lungo la direzione del fascio. Maggiore è la frequenza (minore è  $\lambda$ ), maggiore è la risoluzione spaziale e maggiore è l'attenuazione del fascio. La frequenza degli ultrasuoni utilizzata dipende quindi dalla specifica applicazione; se la profondità di penetrazione è importante è necessario utilizzare un trasduttore che produca un'onda a più bassa frequenza: ha una lunghezza d'onda maggiore (e quindi una ridotta risoluzione spaziale) ma una maggiore profondità di penetrazione.

Gli ultrasuoni sono prodotti e rivelati da un TRASDUTTORE (SONDA ECOGRAFICA) che è composto da uno o più elementi ceramici

con proprietà elettromagnetiche. Gli elementi ceramici convertono energia elettrica in meccanica per produrre ultrasuoni e viceversa per rivelarli. Si è passati da un trasduttore ad unico elemento, a trasduttori formati da array o set multipli di elementi attivi (collegati da resina epossidica per ottenere un materiale composito). La forma della sonda dipende dall'applicazione per cui è stata disegnata e progettata. Il materiale PIEZOELETTRICO è il componente funzionale del trasduttore. L'effetto piezoelettrico è la proprietà di alcuni materiali (detti cristalli piezoelettrici) che possono modificare il loro volume generando onde di pressione quando sono sottoposti ad una ddp e viceversa. Essi sono caratterizzati da una distribuzione di dipoli elettrici all'interno che in condizioni di equilibrio hanno carica totale nulla, ma se sottoposti a compressione meccanica (come nel caso in cui siano investiti da un'onda sonora), la pressione applicata esternamente modifica l'allineamento di questi dipoli, risultando in uno sbilanciamento delle cariche e quindi in una ddp. Analogamente, quando è applicata una ddp si ha una deformazione meccanica del materiale. I materiali piezoelettrici possono essere naturali (quarzo), oppure sintetici. I trasduttori utilizzati per l'ecografia sono composti da materiali piezoelettrici sintetici, il piezoelettrico più utilizzato è il piombo-zirconato-titanato (PZT).

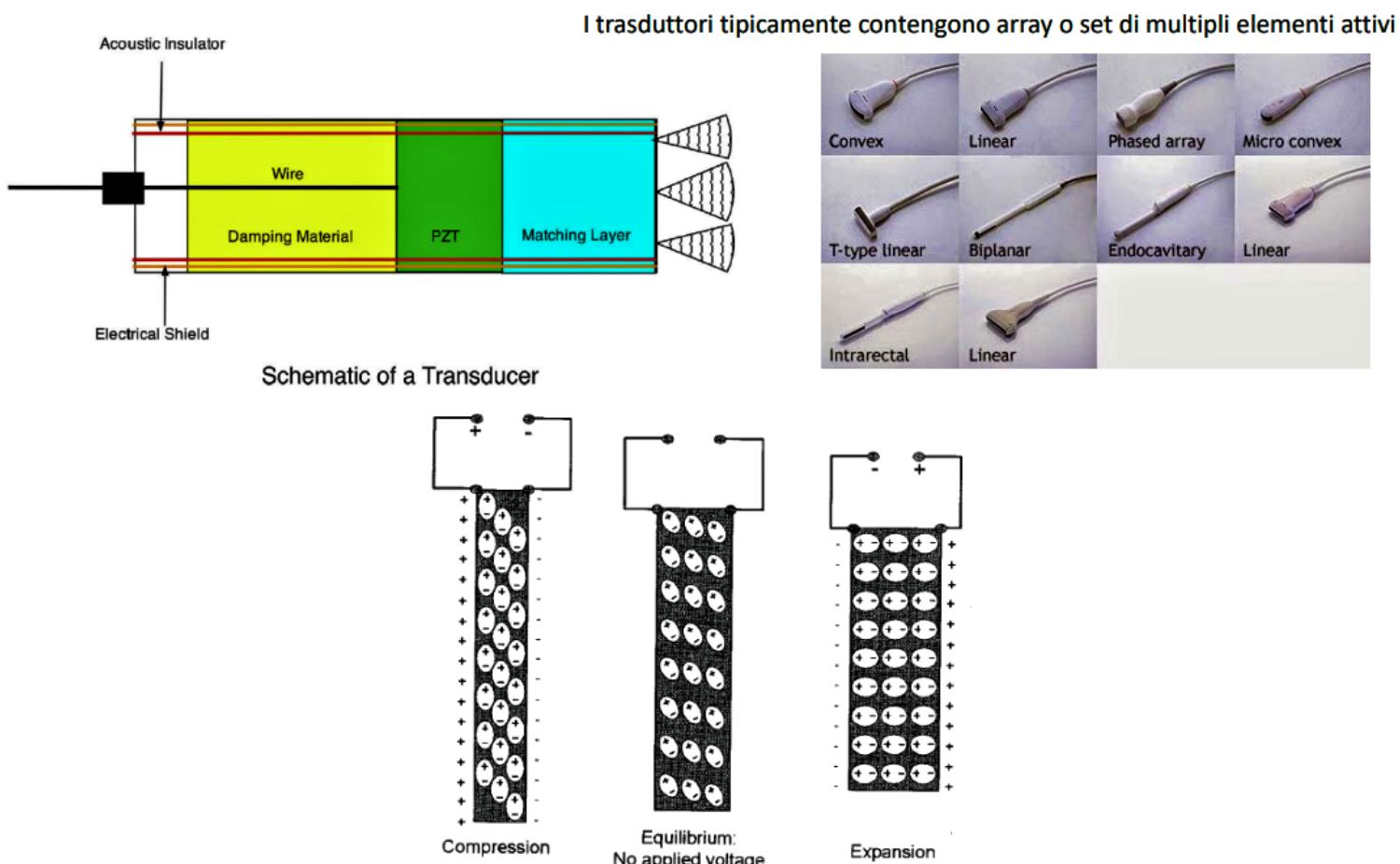


Figura 34: Struttura di un Trasduttore e tipologie di Sonde Ecografiche (sopra) e Materiale Piezoelettrico (sotto)

I materiali piezoelettrici si suddividono in due grandi categorie:

- **RISONANTI**: ricevono e trasmettono principalmente ad una singola frequenza centrale. La ddp (120 V) applicata per un tempo molto breve ( $\simeq 1\mu s$ ) fa vibrare il piezoelettrico ad una frequenza di risonanza naturale  $f_0$ ; questa è determinata dallo spessore del materiale piezoelettrico  $= \lambda/2$ . Frequenze più alte sono ottenute con elementi più sottili, mentre quelle più basse con elementi più spessi.
- **NON RISONANTI**: "multifrequenza", si hanno più elementi e non uno solo, piccoli cilindri di materiale piezoelettrico che sono immersi in una resina epossidica che consente di creare una superficie liscia con delle proprietà acustiche più simili al tessuto; si vuole minimizzare la riflessione al contatto tra la sonda e la pelle del paziente e massimizzare la trasmissione dell'onda. Consentono di rivelare gli echi di ritorno in un ampio Range di frequenze (imaging delle armoniche).

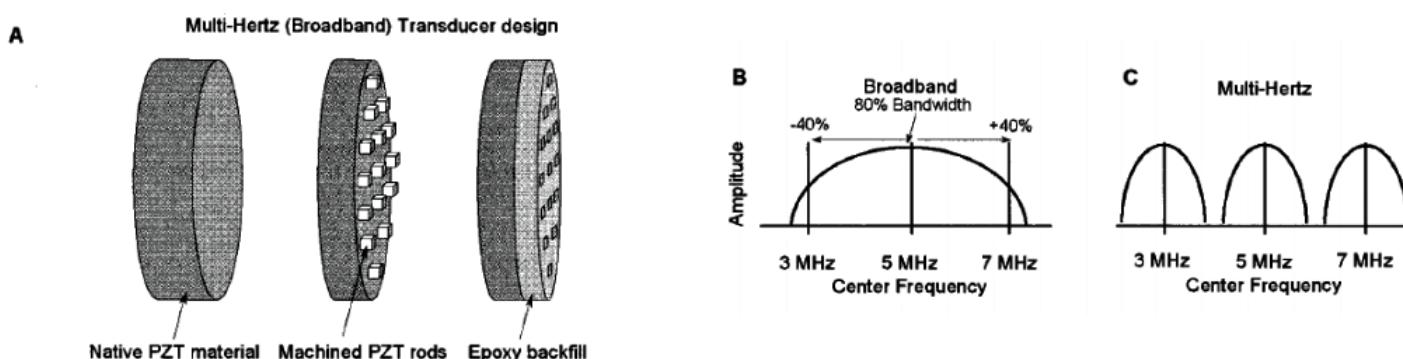


Figura 35: Tipologie di Trasduttori

I trasduttori con molti elementi piezoelettrici singoli (centinaia, da 128 fino a 512 elementi di larghezza  $< \lambda/2$  e lunghezza di alcuni mm) sono tali che questi elementi siano disposti in ARRAY LINEARI o CURVILINEI.

- METODO DI ATTIVAZIONE LINEARE O SEQUENZIALE: Il fascio viene prodotto accendendo simultaneamente più elementi piezoelettrici, circa 20; è come se avessimo un trasduttore che ha una larghezza effettiva data dalla somma della larghezza dei singoli elementi. Grazie a fenomeni di interferenza costruttiva e distruttiva si crea un fascio di ultrasuoni con proprietà simili a quello di un trasduttore singolo delle stesse dimensioni. In ricezione gli echi sono rivelati dalla maggior parte degli elementi della sonda. Il campo di vista di un array lineare è rettangolare.
- ATTIVAZIONE "PHASED": Tutti gli elementi dell'array vengono attivati per produrre un unico fascio ultrasonoro; è possibile attivarli in maniera selettiva impostando dei ritardi temporali per focalizzare il fascio risultante. In fase di ricezione tutti gli elementi dell'array sono attivi. La ricostruzione dell'immagine è però più complessa.

#### Trasduttori con molti elementi piezoelettrici singoli disposti in array lineari o curvilinei

**128 – 512 elementi di larghezza  $< \lambda/2$  e lunghezza di alcuni mm**

• **Modo di attivazione lineare (sequenziale):** fascio US prodotto con accensione simultanea di un piccolo gruppo di  $\approx 20$  elementi (larghezza trasduttore effettivo = somma larghezze dei singoli elementi); Grazie a fenomeni di interferenza costruttiva e distruttiva si crea un fascio di proprietà simili a quello di un trasduttore singolo delle stesse dimensioni. In ricezione gli echi sono rivelati dalla maggior parte degli elementi nel trasduttore; campo di vista rettangolare.

• **Modo di attivazione «phased»:** tutti gli elementi sono attivati per produrre un unico fascio US; **impostando ritardi temporali nell'attivazione** dei singoli elementi sulla faccia del trasduttore (elettronica dedicata) è possibile **direzionare e focalizzare elettronicamente il fascio US senza muovere il trasduttore**. In ricezione, gli echi ricevuti da tutti i singoli elementi del trasduttore sono sommati per creare un segnale US da una **data profondità**. L'immagine è ricostruita impiegando sofisticati algoritmi di ricostruzione, ad es. **introducendo un rifasamento per compensare la maggiore distanza percorsa dagli echi prodotti dagli elementi laterali, per evitare perdita di risoluzione (dynamic receive focusing method)**

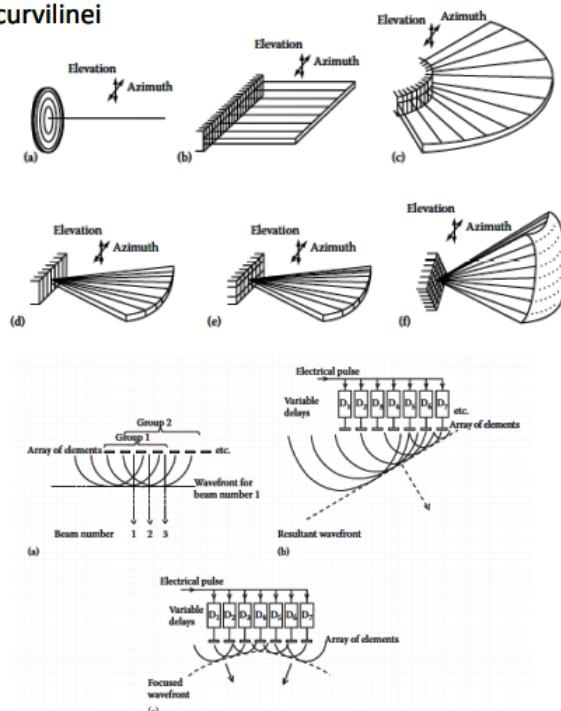


Figura 36: Metodo di attivazione Lineare (o Sequenziale) e Metodo di attivazione "Phased"

Non si parla di onda ultrasonografica ma di fascio; esso si propaga come un'onda longitudinale dalla superficie del trasduttore fino ad attraversare le varie strutture anatomiche del mezzo di propagazione, che in questo caso è il nostro organismo. La forma del fascio non focalizzato per un trasduttore composto da un singolo elemento, è composta da due zone principali:

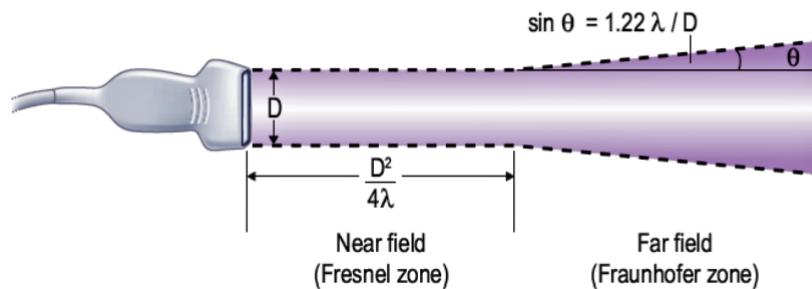
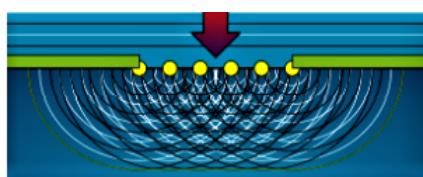


Figura 37: Zona di Campo Vicino e di Campo Lontano

- **ZONA DI CAMPO VICINO:** Dovuta (la convergenza del fascio) ai fenomeni di interferenza costruttiva e distruttiva delle onde sonore generate dai vari elementi piezoelettrici; in questa fase la dimensione del fascio è ridotta ai limiti delle dimensioni della larghezza  $D$  della sonda. La grandezza di questa zona è proporzionale a  $D^2$ .



**Princípio di Huygens:** la superficie di un trasduttore può essere descritta da un numero infinito di sorgenti puntiformi che emettono radialmente energia sonora.

Figura 38: Princípio di Huygens per la Zona di Campo Vicino

- LONTANO: Il fascio comincia a divergere a causa principalmente di fenomeni di diffrazione; inoltre comincia a decrescere l'intensità del fascio con la distanza per fenomeni di scattering e di assorbimento. Un parametro importante è quello della distanza focale; la distanza focale diventa tanto più piccola quanto più il fascio è focalizzato. È possibile focalizzare il fascio utilizzando delle lenti acustiche curve o degli elementi piezoelettrici ricurvi. Anche le dimensioni del trasduttore, oltre alla frequenza, sono importanti per determinare la penetrazione del fascio nel mezzo materiale. Si definisce zona focale la regione in cui larghezza del fascio è < del doppio della larghezza della distanza focale.

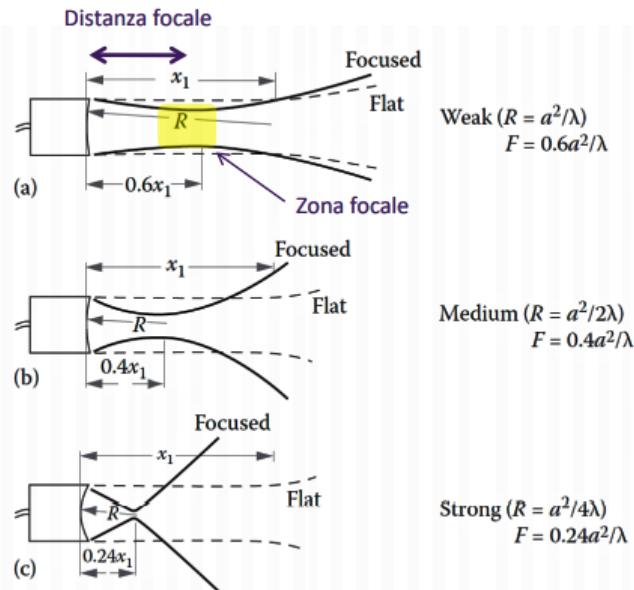


Figura 39: Fascio Lontano e Focalizzazione del Fascio

La dimensione del fascio e dell'impulso dello stesso determinano la risoluzione spaziale. In genere si prendono in considerazione tre tipi di risoluzione spaziale:

- ASSIALE: Capacità di discernere due oggetti vicini lungo la direzione di propagazione del fascio; una buona risoluzione significa che gli echi di ritorno sono distinti e non sovrapposti: due riflettori devono essere distanti almeno 0.5 SPL (SPL è la lunghezza spaziale dell'impulso =  $\#cicli \cdot \lambda$ ), oggetti più vicini non sono distinguibili. Per aumentare questa risoluzione spaziale si può aumentare la frequenza, o ridurre  $\#cicli$  (maggiore damping del trasduttore) oppure diminuire la durata dell'impulso. La risoluzione spaziale assiale è costante con la profondità.

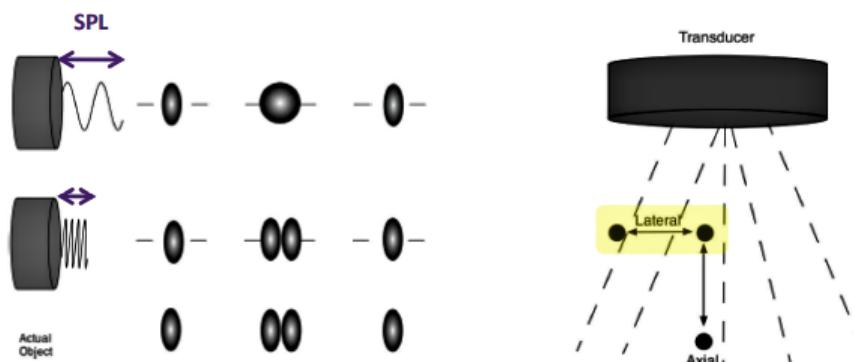


Figura 40: Risoluzione Spaziale Assiale

- LATERALE: Capacità di discernere due oggetti vicini perpendicolarmente alla direzione di propagazione del fascio; è determinata principalmente dal diametro del fascio. Questa risoluzione dipende dalla profondità perché il diametro del fascio varia con la distanza dal trasduttore; in genere la risoluzione laterale è dell'ordine dei (2 - 5) mm. Per array di trasduttori la risoluzione spaziale laterale può essere variata: negli array lineari il numero di elementi attivati simultaneamente definisce una larghezza "efficace" del trasduttore con comportamento analogo ad un trasduttore singolo della stessa larghezza; nei phased-array è possibile migliorare la risoluzione laterale focalizzando e indirizzando il fascio per ridurne la larghezza.

- ELEVAZIONALE O SPESSORE DI FETTA: Definisce la risoluzione spaziale nella direzione perpendicolare al piano dell'immagine. Dipende dall'altezza degli elementi del trasduttore. In array di trasduttori con più righe di singoli elementi possiamo focalizzare il fascio quindi anche nella direzione perpendicolare a quella di propagazione, nella dimensione dello spessore di fetta. Anche in questo caso implementando strategie di eccitazione dei singoli elementi in fase è possibile minimizzare lo spessore di fetta ad una data profondità.

Esistono due modalità di trasmissione degli ultrasuoni:

- CONTINUA: Tensione alternata (oscillante) applicata al piezoelettrico per intervalli di tempo lunghi (in maniera continua). Utilizzata solo per particolari applicazioni, una in particolare è l'eco Doppler (utilizzato per il battito cardiaco del feto).

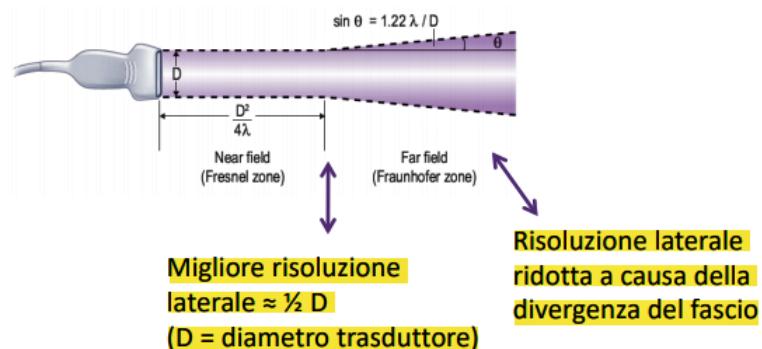


Figura 41: Risoluzione Spaziale Laterale

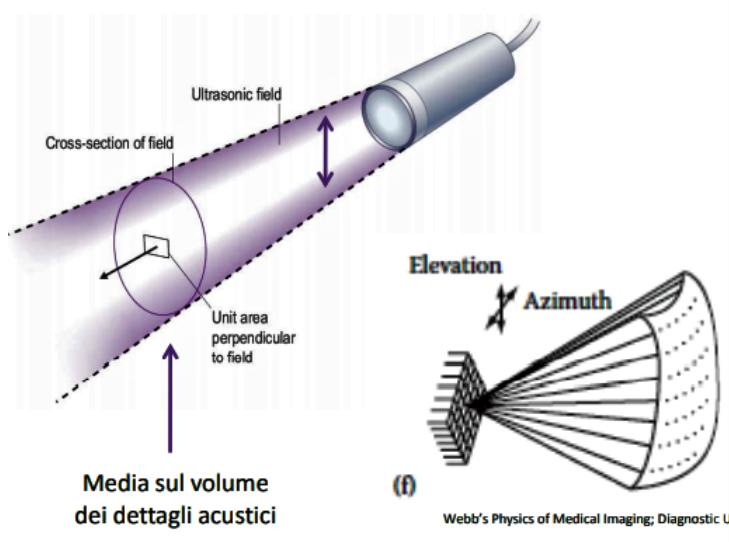


Figura 42: Risoluzione Spaziale Di Fetta

- IMPULSATA: Tensione alternata applicata al piezoelettrico per brevi intervalli di tempo; si creano onde pressorio, in genere si utilizzano brevi impulsi di circa (3 - 4) cicli ciascuno.

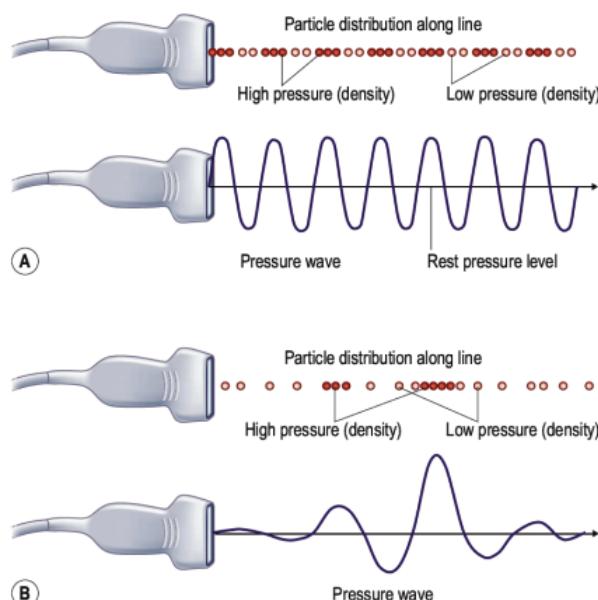


Figura 43: Trasmissione in Continua (onda A) ed Impulsata (onda B)

Nella modalità eco-impulsato il fascio US è trasmesso in maniera intermittente; vengono utilizzati trasduttori sia in trasmissione che in ricezione, ma la maggior parte del tempo in cui la sonda rimane attiva ascolta gli echi di ritorno (periodo di impulso di pochi  $\mu\text{s}$ , periodo di ascolto di 500  $\mu\text{s}$  ed un inverso di questo di circa 2 kHz). Mentre in trasmissione l'onda ultrasonografica è caratterizzata da tensione elevate (circa 150 V), in ricezione, per i fenomeni visti l'intensità è molto più bassa (dal  $\mu\text{V}$  al V). Prima di inviare il secondo impulso bisogna attendere gli echi di ritorno del primo impulso. La distanza massima che possiamo intercettare con questa modalità è di circa 38.5 cm.

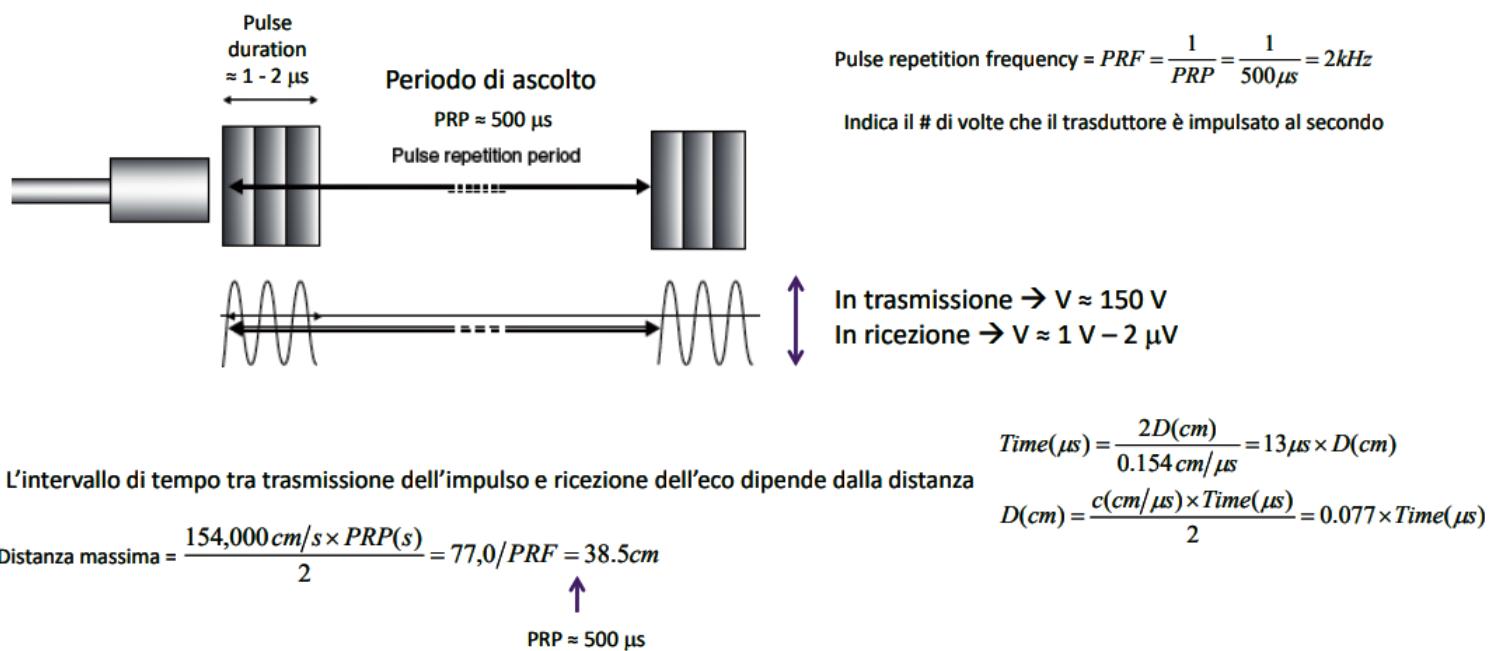


Figura 44: Formazione delle immagini nella modalità Eco-Impulsato

#### MODALITA' DI VISUALIZZAZIONE DEGLI ECHI DI RITORNO:

- A-MODE (A = AMPLITUDE): Mostra l'informazione processata dal ricevitore in funzione del tempo. Ogni linea di dati (A-line) contiene il segnale generato dagli echi di ritorno prodotti alle interfacce tra tessuti/strutture anatomiche o scatteratori in funzione del tempo, in un pulse repetition period. Si visualizza un grafico con l'ampiezza in funzione della distanza percorsa dall'onda. L'onda riflessa (eco) è visualizzata come un picco nel grafico; una parte verrà trasmessa ed una volta incontrata un'altra interfaccia un'altra parte sarà riflessa e si formerà un altro picco e così via. L'intensità del segnale è proporzionale al picco considerato, cioè all'ampiezza dell'eco considerato. Le interfacce lungo il percorso del fascio ultrasonoro sono localizzate in base alla distanza percorsa (ricavata dal tempo impiegato per andata e ritorno).
- B-MODE (B = BRIGHTNESS): I valori registrati in A-MODE sono visualizzati come pixel di diversa luminosità sullo schermo; maggiore è l'ampiezza dell'eco rilevato, più luminoso è il segnale sullo schermo. È la modalità utilizzata per produrre immagini in 2D. Sono importanti termini come ECOGENICITA' (capacità di generare echi), IPERECOGENO (struttura molto riflettente, che appare più luminosa nell'immagine), IPOECOGENO (struttura meno riflettente, che appare meno luminosa e più scura nell'immagine). È la modalità utilizzata per l'imaging in scala di grigi e per la modalità M-MODE.

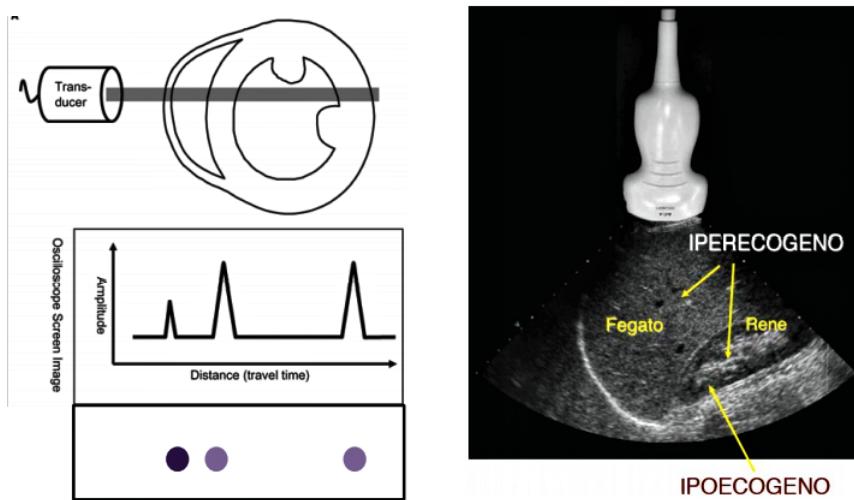
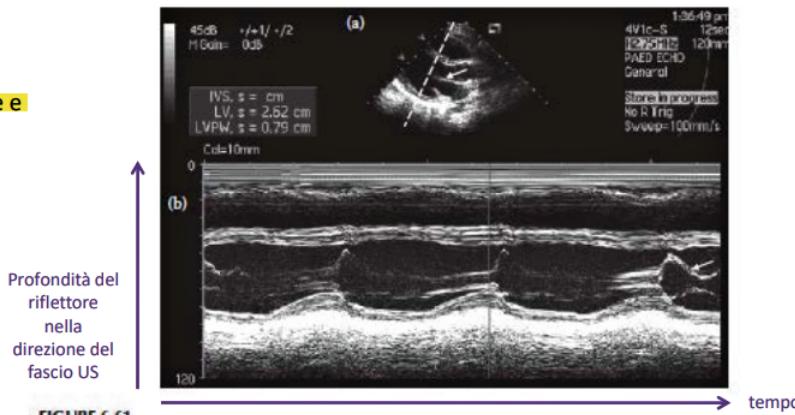


Figura 45: Modalità di Visualizzazione in B-MODE

- M-MODE (M = MOTION): Utilizza le informazioni in B-MODE per visualizzare gli echi di organi in movimento, come il cuore o le valvole cardiache, a partire da posizione del trasduttore e direzione del fascio fissate. Si visualizza la profondità del riflettore in funzione del tempo e si vede il movimento dell'organo; sarà oscillante nel caso delle valvole per esempio. Ha una risoluzione temporale eccellente per lo studio degli organi in movimento. Come tecnica è diventata meno importante dopo la nascita dell'ecocardiografia 2D in tempo-reale e della tecnica Doppler.

Siamo abituati a vedere immagini 2D ottenute con la tecnica del B-MODE: si muove il fascio ultrasonografico sul volume interessato e si analizzano gli echi di ritorno con la tecnica B-MODE. L'immagine è aggiornata progressivamente o è continuamente aggiornata man mano che il fascio attraversa il soggetto analizzato. Con gli ecografi di oggi l'immagine ottenuta è praticamente istantanea. Si utilizzano array di trasduttori che permettono di investigare un certo volume di interesse in maniera più veloce. La posizione degli echi è basata sull'intervallo temporale tra l'inizio dell'impulso e la ricezione dell'eco, data la velocità media del suono nel tessuto molle (1540 m/s).

Eccellente risoluzione temporale per organi in movimento.  
Meno importante dopo la nascita dell'ecocardiografia 2D in tempo-reale e del Doppler



**FIGURE 46:** A single frame (a) from a sequence of real-time sector scans of a normal heart, indicating the line of site (dashed line) used for an M-mode recording (b) of mitral valve motion. The white arrow (in both (a) and (b)) indicates the mitral valve. (Courtesy of N. Joshi.)

Figura 46: Modalità di Visualizzazione in M-MODE

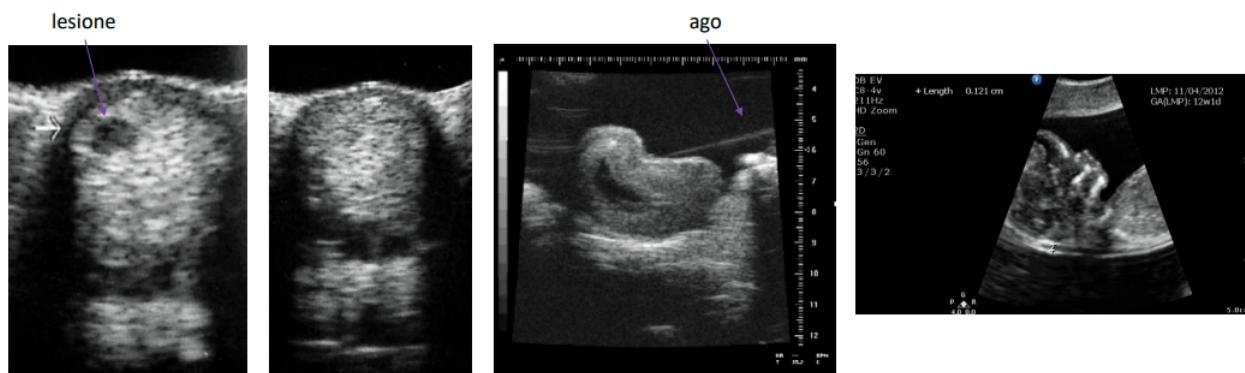
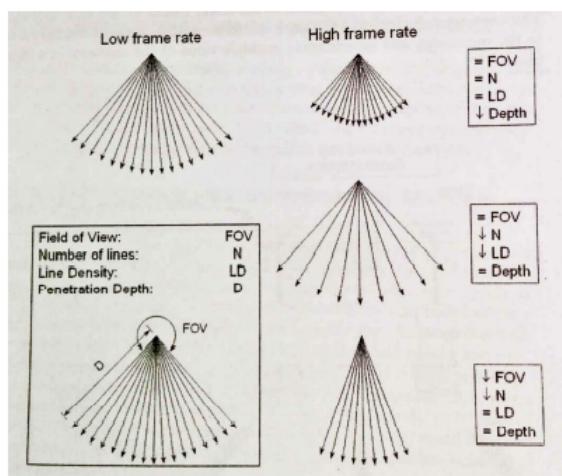


Figura 47: Esempi di Immagini 2D

Consideriamo le linee dell'A-MODE per capire il principio di base. Ogni linea viene dal fatto che l'onda incontra un'interfaccia acustica, produce un eco di ritorno rivelato dalla sonda attraverso un picco in ampiezza. Maggiore è il numero di linee acquisite con la sonda ecografica, migliore è la qualità dell'immagine; in realtà non ne posso acquisire infinite per formare l'immagine e c'è un limite dato dal tempo finito di propagazione degli impulsi, dalla risoluzione temporale dell'immagine (questo limite si ha anche nella visualizzazione in tempo-reale). Il numero di linee  $N$  acquisite dipende dalla risoluzione temporale richiesta. La densità delle linee dipende sia dal numero di linee che dal campo di vista investigato. Allo stato dell'arte si impiegano array di trasduttori con elementi piezoelettrici multipli per "spazzare" il volume di interesse.



$$T_{line} = 13 \mu\text{s}/\text{cm} \times D (\text{cm})$$

= tempo di acquisizione per ogni linea  
richiesto per acquisire in maniera non  
ambigua i dati dagli echi prodotti a  
profondità  $D$

$$\frac{1}{T_{frame}} = \frac{1}{N \times 13 \mu\text{s} \times D(\text{cm})}$$

Densità delle linee (spacing fra le linee), determinata da  $N$  e dal campo di vista (FOV, field of view)

Figura 48: Immagini 2D

Gli array di trasduttori si distinguono per il modo in cui producono il fascio e per campo di vista prodotto:

IMAGING 3D (utilizzato soprattutto nel campo dell'ostetricia): Dovuta ai progressi in memorizzazione dei dati, hardware, post-processing delle immagini. Si può assemblare una serie di immagini 2D per ottenere un set di dati volumetrici su ciascuno dei tre piani anatomici ortogonali (trasversale, sagittale, coronale). Si lascia l'interpretazione del dato in tempo-reale in favore del post-processing. Un'ulteriore evoluzione più recente è data dall'aggiunta di un'ulteriore dimensione che è quella del tempo (imaging ecografico 4D), in cui si visualizza un oggetto 3D nel tempo (come un feto).

Gli array si distinguono per il modo in cui producono il fascio e per campo di vista prodotto

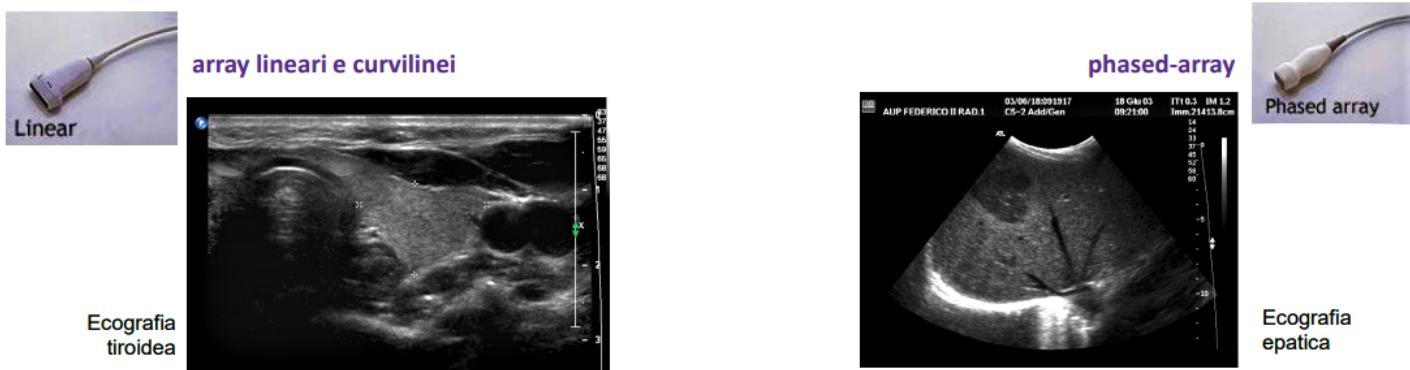


Figura 49: Tipologie di Array di Trasduttori

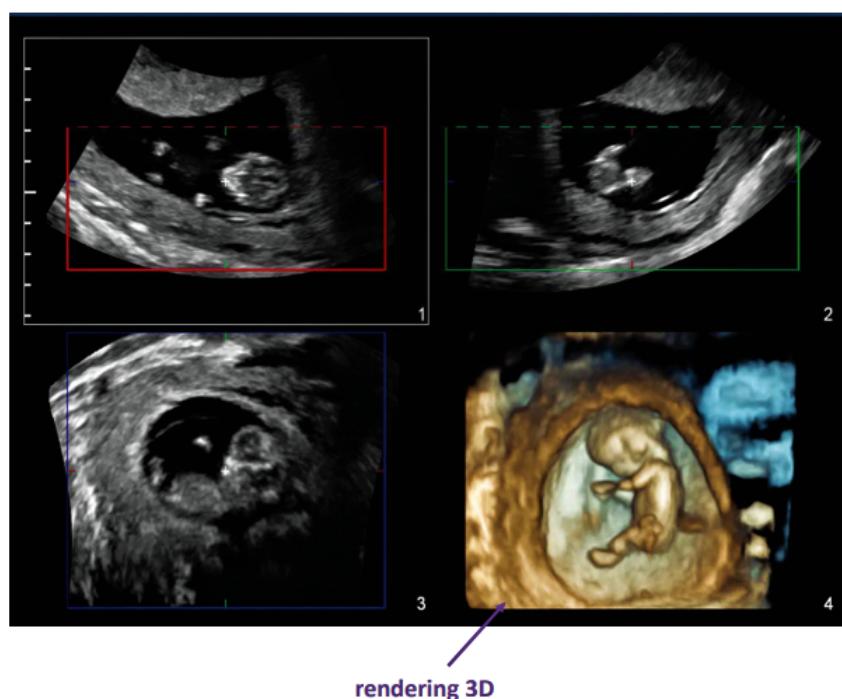


Figura 50: Imaging Ecografico Fetale in 3D

**ARTEFATTO:** Disturbo dell'immagine, qualcosa di non voluto, che può influire negativamente sulla diagnosi. Nell'imaging ad ultrasuoni alcuni artefatti possono essere utilizzati per estrarre informazioni sulla struttura anatomica analizzata. Gli artefatti nascono dal fatto che si fanno delle assunzioni non vere per la ricostruzione delle immagini: l'onda sonora che si muove in linea retta, l'onda sonora che si sposta direttamente fino al riflettore e poi indietro verso il trasduttore (via più breve), la velocità di propagazione del suono nei tessuti molli costante = 1540 m/s, si ha riflessione solo dalle strutture posizionate lungo l'asse principale del fascio ultrasonografico, il piano dell'immagine è molto sottile (al limite infinitesimo), l'intensità della riflessione è dipendente dalle caratteristiche del tessuto.

Alcuni degli artefatti principali per l'imaging ecografico sono:

- **IL RIVERBERO:** Abbiamo un treno di echi multipli (via via sempre meno intensi) equidistanti, causati dal rimbalzare dell'onda tra due interfacce molto riflettenti; è come se rimanesse intrappolata tra le due interfacce (si creano una serie di bande ecogene equidistanti con separazione pari alla distanza tra la sonda ed il riflettore, e di intensità decrescente). Si parla di Ring down artifact nel caso di riflessioni multiple che avvengono tra le pareti posteriore ed anteriore di un oggetto.
- **SHADOWING (O CONO D'OMBRA):** Si verifica una zona a luminosità ridotta sotto ad una forte interfaccia riflettente; avviene quando l'attenuazione del tessuto al di sopra della zona in ombra è maggiore rispetto a quella del tessuto circostante (non è legato alla velocità del suono, può confermare la presenza di strutture anatomiche, ad esempio i calcoli).
- **IMMAGINI A SPECCHIO:** Anche in questo caso data da riflessioni multiple che avvengono tra una superficie molto riflettente che funge da specchio ed una struttura posta al ridosso di essa. Si ha un allungamento del tragitto del fascio e del tempo impiegato dagli US per ritornare alla sonda. Il computer interpreta gli echi riflessi una seconda volta come posti più profondamente riproducendoli come un'immagine ulteriore posta al di là della superficie specchio, in sede speculare a quella reale.
- **OMBRA ACUSTICA LATERALE:** Si manifesta in corrispondenza dei profili laterali di strutture rotondeggianti, solide o liquide; dati dalla rifrazione (che crea poi una zona d'ombra) di un fascio ultrasonoro che attraversa un'interfaccia e devia dalla sua direzione

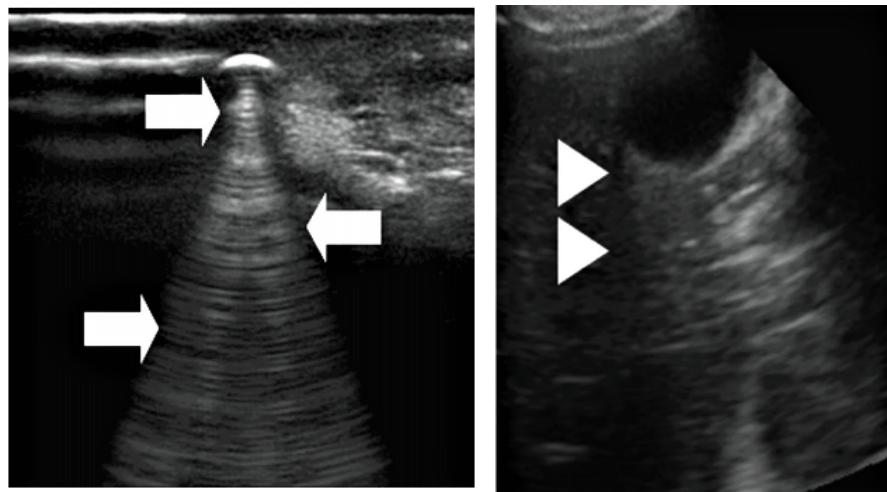


Figura 51: Riverbero (a sinistra) e Shadowing (a destra)

rettilinea con un angolo che presenterà una deflessione verso il versante dell'impedenza maggiore. Può causare distorsioni nelle immagini o la mancata visualizzazione di pareti o strutture.



Figura 52: Immagine a Specchio (a sinistra) e Ombra Acustica Laterale (a destra)

**TECNICA ECO DOPPLER:** Oggi una delle tecniche più utilizzate in ambito cardiovascolare per misurare la velocità del sangue e per ottenere mappe di flusso vascolare. Si basa sull'effetto Doppler. In questo caso sono le cellule del sangue (strutture riflettenti e non la sorgente) che sono in movimento all'interno dei vasi. La sorgente, cioè la sonda, è fissa e le strutture riflettenti sono in movimento.

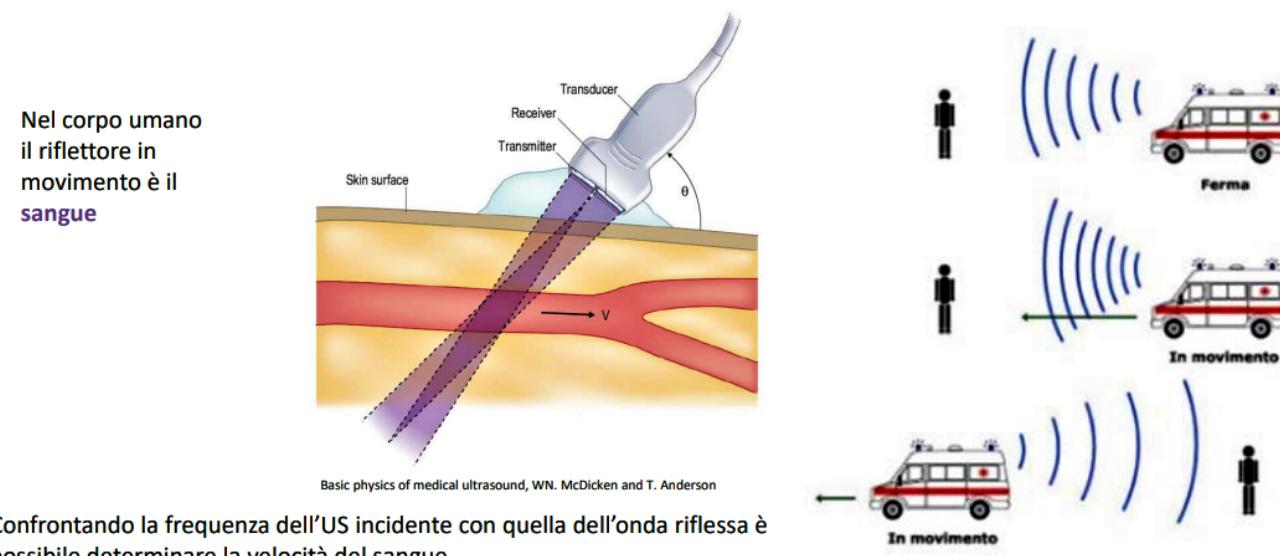


Figura 53: Tecnica Eco Doppler

Si determina la velocità del sangue confrontando la frequenza dell'onda incidente con quella riflessa. Questa differenza è detta SHIFT DOPPLER ed è direttamente proporzionale alla frequenza dell'onda incidente, alla velocità dell'onda riflessa, all'angolo tra la direzione del moto delle cellule sanguigne e direzione della sonda detto ANGOLO DI INSONAZIONE  $\theta$ . Se  $\theta$  fosse 90 gradi non potremmo misurare la velocità del sangue. La situazione ottimale si avrebbe  $\theta$  fosse nullo, ma è quasi impossibile averlo ed in genere si utilizzano angoli compresi tra (30 - 60) gradi e molto spesso pari a 60 gradi. Lo shift in frequenza per questi angoli per il sangue in movimento è nell'udibile. La frequenza dell'onda incidente ci dice quale è il range di velocità nei vasi sanguigni che possiamo misurare.

Shift Doppler = differenza frequenza onda incidente ( $f_i$ ) e riflessa ( $f_r$ )

Per riflettore che si allontana dalla sonda:

$\Theta$  = angolo di insonazione

$$f_d = f_i - f_r = \frac{v_R}{v_R + c} \times 2 \times f_i$$

$v_R$  = velocità del riflettore  
 $c$  = velocità del suono

Correggendo per l'angolo  $\theta$   
 $c \gg v_R$

$$f_d = \frac{2f_i v_R \cos \theta}{c} \rightarrow v_R = \frac{f_d c}{2f_i \cos \theta}$$

L'angolo Doppler comunemente usato: 30° - 60°  
Lo shift in frequenza per il sangue in movimento è nel range dell'udibile

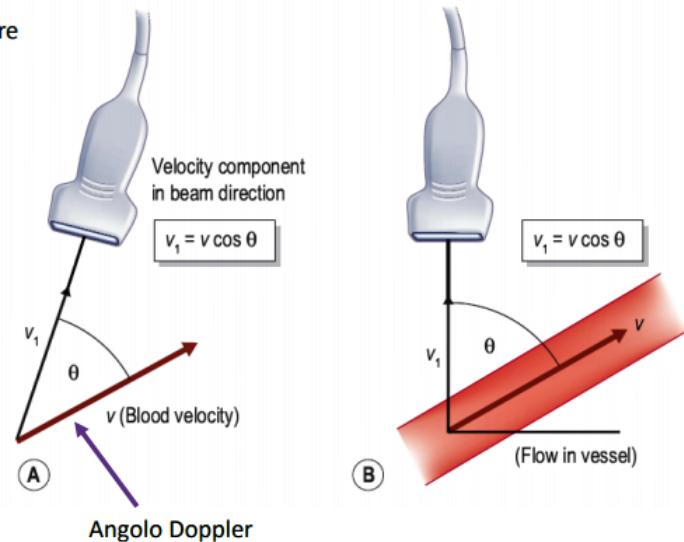


Figura 54: Shift Doppler

Esistono due tipi di eco Doppler:

- IN CONTINUA: Abbiamo bisogno di due trasduttori, uno in trasmissione ed uno in ricezione. È molto efficace per velocità elevate e quindi il range è più ampio, ma ha un problema nella rivelazione delle strutture anatomiche (selezione della profondità e localizzazione delle strutture anatomiche meno accurate) e quindi vasi molto vicini possono dare un segnale sovrapposto e non distinguibile per ognuna delle strutture.
- PULSATI: Consente di selezionare la profondità di indagine, di localizzare in maniera più precisa il vaso che vogliamo localizzare. La selezione della profondità viene fatta con un gating temporale che rigetta tutte le componenti del segnale al di fuori del gate. Lo shift in frequenza è misurato attraverso la modifica della fase, che varia nel tempo per un oggetto in movimento. Il massimo shift rivelabile è dato dall'inverso del periodo tra i vari impulsi. Senza una guida in grado di visualizzare la localizzazione del vaso di interesse l'eco Doppler è poco informativo: oggi si tende a combinare l'eco Doppler pulsato con la visualizzazione in B-MODE del vaso di interesse, si parla di DUPLEX SCANNING, in cui entrambe le visualizzazioni sono simultanee; la sonda opera in B-mode per ottenere l'immagine in tempo-reale e selezionare la posizione della finestra di gating, poi si passa alla modalità Doppler.

**Pulsato:** combina la detezione della velocità del metodo in continua con la migliore discriminazione in frequenza data dall'imaging impulsato.  
Impulsi più lunghi (> 5 cicli) → aumentare la sensibilità al moto. La selezione della profondità è effettuata con un gating temporale che rigetta tutte le componenti di segnale al di fuori del gate. Lo shift in frequenza è misurato attraverso la modifica della fase, che varia nel tempo per un oggetto in movimento

$$q_t = Q_0 \cos(\omega_0 t). \quad \text{Onda trasmessa}$$

$$q_r = Q \cos \left[ \omega_0 \left( t + \frac{2x}{c} \right) \right]. \quad \text{Onda riflessa da scatterer posto a distanza } x$$

$$q_r = Q \cos \left[ \omega_0 \left( t \pm \frac{2tv \cos \theta}{c} \right) \right] \quad \text{Per } v \ll c \rightarrow x = \pm tv \cos(\theta)$$

Massimo shift rivelabile:

$$\Delta f_{\max} = \frac{PRF}{2} = \frac{2f_0 V_{\max} \cos \theta}{c}$$

Figura 55: Eco Doppler Pulsato

Si può caratterizzare, oltre alla velocità, il flusso del sangue nel vaso di interesse, che dipende: dalle dimensioni del vaso, dal tessuto che forma il vaso (moto più LAMINARE al centro del vaso che può essere più veloce nei vasi grandi e più lisci o più lento nei vasi più piccoli perché ci sono più forze di frizione; mentre in corrispondenza di placche, cioè di accumuli principalmente di grasso, placche aterosclerotiche, che si trovano sulle pareti del vaso, il moto può essere più TURBOLENTO). Tutto questo si può vedere con uno SPETTRO DOPPLER, facendo cioè la trasformata di Fourier del segnale Doppler che viene acquisito nel tempo; dalla forma di questo si possono ricavare informazioni sulla tipologia di flusso.

**ECO COLOR DOPPLER:** Visualizzazione 2D del sangue in movimento sovrapposta all'immagine convenzionale in scala di grigi delle strutture anatomiche. Le velocità e le direzioni del sangue sono determinate da posizioni multiple all'interno di una sottoarea dell'immagine e poi codificate in una scala di colori: rosso per il sangue che si muove verso il trasduttore, blu per quello che si allontana da esso. Le tecniche convenzionali dell'eco Doppler impiegano troppo tempo per essere eseguite. Tecniche di autocorrelazione dello shift di fase o di correlazione nel dominio del tempo sono utilizzate per ottenere le informazioni sulla direzione e sulla velocità del flusso sanguigno.

Natura pulsatile del sangue → le sue caratteristiche spettrali variano nel tempo

L'analisi e l'interpretazione del segnale Doppler sfrutta la trasformata di Fourier per individuare le sue componenti in frequenza ➔

#### Spettro Doppler

Dalla forma dello spettro è possibile ricavare informazioni sulle caratteristiche del flusso (forme d'onda specifiche associate a patologie)

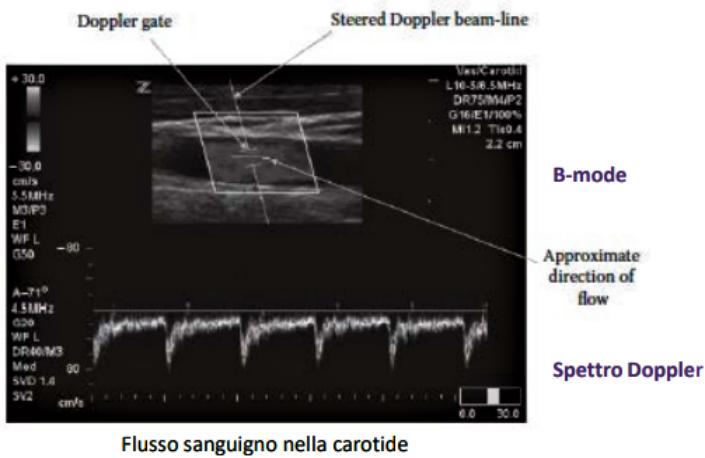
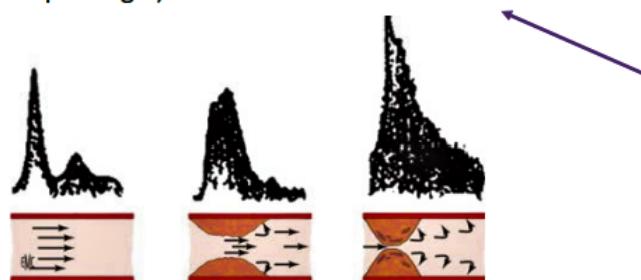


Figura 56: Analisi ed Interpretazione del segnale Doppler

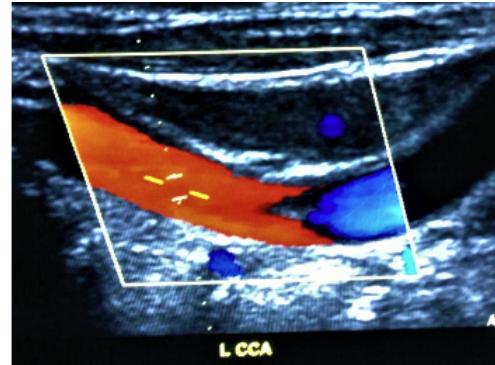


Figura 57: Eco Color Doppler

**POWER DOPPLER:** In questo caso ci interessa solo l'informazione sull'ampiezza (intensità), senza investigare sulla direzione di movimento (fase). In questo caso non avremo una scala di colori come prima, ma solo una scala di intensità. È una tecnica un po' più qualitativa di quella vista sopra e più soggetta alla presenza di artefatti dovuti ai tessuti in movimento vicini al vaso di interesse, al movimento del paziente o della sonda stessa. La sensibilità al movimento è molto buona ma si ha una perdita di informazione direzionale e quantitativa sul flusso sanguigno.



Figura 58: Power Doppler

**AGENTI DI CONTRASTO ECOGRAFICI:** Normalmente l'esame di routine standard in diagnostica non prevede l'utilizzo di agenti di contrasto. Tuttavia, sono stati sviluppati degli agenti di contrasto formati da MICROBOLLE incapsulate contenenti aria, azoto o gas insolubili come i perfluorocarbonati che vengono incapsulati (tipicamente in albumina) per mantenerli stabili in circolo (aumentare la biodisponibilità) e consentirgli di arrivare ad un sito di interesse. Una delle applicazioni più importanti è l'imaging vascolare e di perfusione. Le microbolle fungono da sorgenti puntiformi che riflettono gli ultrasuoni in tutte le direzioni (sono come elementi scatteratori, sono più piccole della lunghezza d'onda del fascio ultrasonoro). La grande differenza di impedenza acustica prodotta dalle bolle produce un segnale iperecogeno, cioè più intenso e quindi aumenta il contrasto d'immagine. La compressibilità delle bolle produce uno shift in frequenza degli echi di ritorno, le armoniche hanno tipicamente frequenze più alte della frequenza originale del fascio ultrasonoro.

Nelle applicazioni più avanzate le microbolle possono essere funzionalizzate: possiamo legarle ad agenti che si legano con recettori specifici (sistema ligando-recettore), raggiungono target specifici da visualizzare; servono per la diagnosi di patologie specifiche. Possiamo caricare le microbolle con un farmaco ed utilizzarle a scopo terapeutico: una volta raggiunto l'organo di interesse le onde ultrasonografiche funzionano da trigger mettendo in oscillazione le microbolle fino a romperle permettendo il rilascio localizzato del farmaco.

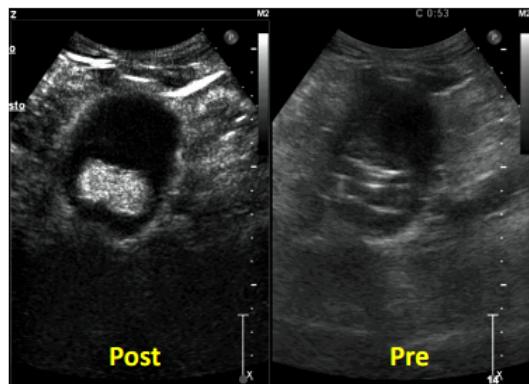


Figura 59: Miglioramento del Contrast d’Immagie

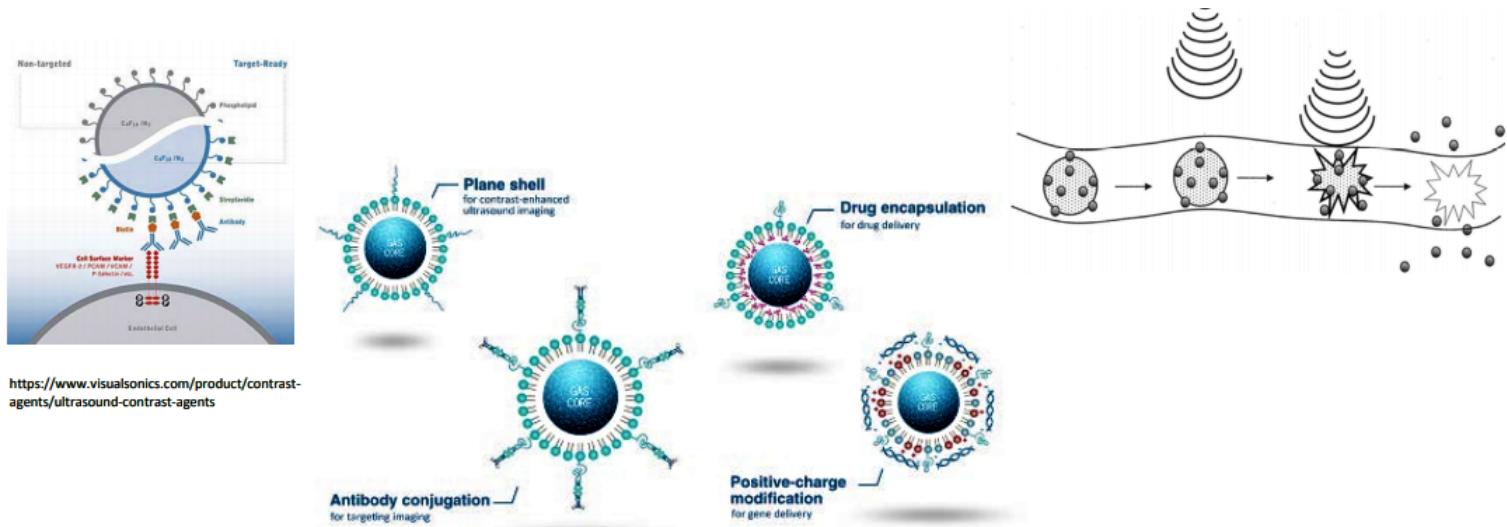


Figura 60: Targeted Contrast-Enhanced US

### 3.1 Applicazioni Cliniche

La diagnostica ecografica ed in particolare ecocardiografica ha rivoluzionato la diagnostica medica; ha un'applicazione vastissima perché può essere utilizzata per lo studio e la morfologia di tutti gli organi e tessuti ed ha molti vantaggi rispetto ad altre tecniche diagnostiche: è relativamente economica, è ripetibile, l'ecografo è facilmente trasportabile e non vengono utilizzate radiazioni ionizzanti.

Il cuore a differenza degli altri organi si muove in continuazione e questo rappresenta per l'imaging un challenge ulteriore: dobbiamo utilizzare degli strumenti che ci dicono come si muove l'organo. Il cuore è racchiuso nella gabbia toracica ed è circondato dai polmoni che sono pieni di aria, ecco perché è necessario utilizzare particolari posizioni della sonda ecografica che vengono dette "finestre acustiche": aree della parete toracica in cui l'ostacolo dell'aria è meno evidente, in cui il cuore è più vicino alla gabbia toracica.

Ultrasuoni a frequenza più bassa garantiscono una penetrazione maggiore, a dispetto di una minore risoluzione e di un incremento della velocità Doppler, ecco perché in generale vengono utilizzati ultrasuoni ad alta frequenza.

Si è avuto un incremento nella capacità di osservare il cuore nel suo ciclo o in movimento:

- A-MODE: L'eco ricevuto dal trasmettitore veniva trasformato in un'onda descrittiva dell'impulso.
- B-MODE: L'onda veniva trasformata in un elemento luminoso, quindi un elemento grafico.
- M-MODE: Gli elementi luminosi sono plottati sull'asse del tempo: si visualizza il movimento di tutte le strutture attraversate dal fascio ultrasonoro, tessuti molli o sangue. Se il cuore fosse fermo il segnale nel tempo ovviamente sarebbe costante.

Ecografia M-MODE nella figura: per il fascio ultrasonoro considerato abbiamo che, a partire dall'alto, incontriamo dopo la parete toracica in cui c'è la sonda:

- LA PARETE DEL VENTRICOLO DESTRO (in questa proiezione),
- LA ZONA CAVA che è la parte del ventricolo destro in cui non c'è muscolo ma c'è SANGUE (è la zona nera),
- Una struttura che è il SETTO INTRAVENTRICOLARE che in sistole (quando il cuore si contrae) si inspessisce e la profondità dell'eco che restituisce alla sonda aumenta, poi si riassottiglia quando si rilassa,
- Un'area nera che corrisponde ad una zona cava che è il VENTRICOLO SINISTRO,
- Una parete cardiaca che è la PARETE INFEROLATERALE O POSTEROLATERALE.

Ecografia B-MODE: Abbiamo sonde bidimensionali, non un singolo trasduttore, ma un array di singoli trasduttori disposti su un piano bidimensionale. Questo consente in genere di avere delle immagini migliori di tutti gli organi e gli apparati. Nell'esempio sottostante la valvola sottostante è della MITRALICA e quella soprastante la valvola AORTICA: durante il rilassamento (la diastola del cuore) il sangue passa dall'atrio sinistro al ventricolo sinistro, quando si contrae la valvola mitralica si chiude per impedire che il sangue ritorni indietro nell'atrio sinistro, si apre quella aortica per consentire il passaggio del sangue dalla cavità ventricolare sinistra nell'AORTA, che poi va a garantire una perfusione di tutti gli organi e gli apparati.

È possibile studiare i tessuti in movimento sfruttando l'**EFFETTO DOPPLER**: variazione di frequenza di un fascio di onde sonore, legata all'incontro di queste con un'altra struttura in movimento. La variazione in frequenza dipende da come le onde impattano l'organo in movimento, quindi in particolare dalla direzione e dalla velocità dell'organo. Le pareti del cuore si muovono, ma anche il sangue all'interno è in movimento. Il sangue è formato da una componente fluida e da una corpuscolata (in particolare globuli bianchi, rossi e piastrine). Con l'effetto Doppler è possibile capire quale è la velocità del cuore che si muove, ma anche quella del sangue che si trova all'interno di specifiche strutture del sistema cardiovascolare. È importante l'angolo di **INSONAZIONE**.

**DOPPLER CONTINUO:** Ci sono due elementi che in maniera continua e per certi versi indipendentemente l'uno dall'altro, uno trasmette l'impulso e l'altro lo riceve. Può essere identificato tutto lo spettro di shift della frequenza cardiaca e quindi possiamo identificare tutte le strutture indipendentemente dalla velocità. Il problema è che non è possibile identificare la posizione di tutte le strutture in movimento, il volume del campione non presenta risoluzione di profondità: questo è dovuto al fatto che le due strutture sono indipendenti.

**RAPPRESENTAZIONE DEL SEGNALE DOPPLER IN ECOCARDIOGRAFIA:** Abbiamo il segnale che rappresenta uno spettro di velocità. Quello rappresentato è un segnale Doppler a cavallo della valvola aortica: si hanno due fasi diverse in cui il segnale Doppler va in senso opposto rispetto ad una linea di riferimento. Queste fasi corrispondono a due fasi diverse del movimento del sangue: nella parte sottostante la velocità si allontana dalla sonda che è il momento in cui il sangue imbocca l'arteria aorta; la parte sovrastante corrisponde a quando il sangue ritorna indietro verso il ventricolo, verso il trasduttore, e solitamente questa fase non dovrebbe esserci, dovrebbe essere molto meno rappresentata (in questo caso è espressione di una patologia che è l'**INSUFFICIENZA AORTICA**: ritorno del sangue nel ventricolo sinistro, la valvola aortica è incontinente e non riesce ad impedire che il sangue ritorni indietro).

Il doppler continuo è utilizzato per un'altra struttura cardiaca che è la **VALVOLA TRICUSPIDE**: lo spettro delle velocità arriva fino a 4 m/s.

**DOPPLER PULSATO:** Il segnale viene emesso in pacchetti e consente di identificare la zona da cui proviene quella velocità specifica. Il limite è che non consente di misurare velocità elevate ed è legato al così detto **LIMITE DI NYQUIST**: la frequenza massima che può essere riconosciuta da un sistema pulsato. Lo stesso elemento emette e riceve il fascio di onde sonore, quindi esiste il limite di cui sopra e corrisponde alla metà del valore di ripetizione dell'impulso: lo stesso trasmettitore non può identificare variazioni di velocità che eccedono il tempo necessario all'impulso per ritornare all'emettitore. Quando il flusso di velocità eccede il **LIMITE DI NYQUIST** viene rappresentato come se si muovesse in direzione opposta; questo fenomeno è detto **ALIASING**. Una struttura del cuore in cui c'è una velocità inferiore è la valvola mitralica. È possibile identificare una regione specifica che è quella tra le due lineette orizzontali, posiziono il repere in un punto specifico ed il Doppler pulsato restituisce la variazione di velocità nel punto specifico. Ci sono delle onde specifiche che descrivono il movimento del sangue a cavallo della valvola mitralica ed in particolare ce ne sono due specifiche: il picco positivo più basso detto **ONDA E** che è legata al rilascio passivo ed il movimento iniziale del sangue dall'atrio sinistro al ventricolo sinistro, poi il picco più alto detto **ONDA A** che è sempre legato al passaggio di sangue dall'atrio al ventricolo e che è attribuibile alla contrazione attiva dell'atrio sinistro (l'atrio sinistro nelle parte finale della diastola si sprema per consentire il passaggio di tutto il sangue dall'atrio al ventricolo).

**COLOR DOPPLER:** Attraverso un codice colore, in particolare il rosso ed il blu, è possibile tracciare il movimento del sangue al livello delle strutture cardiache. Il colore BLU è utilizzato per il sangue che si allontana dalla sonda ed il colore ROSSO per quello che si avvicina alla sonda. Anche le pareti del cuore sono in movimento, quindi è possibile utilizzare la tecnica Doppler per misurare le velocità dei tessuti. Un tessuto che si muove con velocità maggiore ha anche una maggiore capacità di contrazione. La contrazione del cuore si chiama **SISTOLA**.

**TDI (TISSUE DOPPLER):** Le velocità di alcune strutture del cuore sono associate alla sua funzione sistolica. Se prendiamo una linea e poi un piccolo repere rappresentato dalle due linee orizzontali che corrispondono ad una parte specifica dell'anello valvolare. Se ne esploriamo il movimento possiamo avere delle informazioni sulla rigidità, quindi sulle capacità di distensione della parete, quindi sulla sua capacità di accogliere il sangue ed anche sulla sua capacità di contrarsi. L'onda superiore in figura è un'onda sistolica in cui l'anello valvolare si avvicina alla sonda; due altre onde diastoliche che sono corrispondenti all'onda E ed all'onda A del Doppler trasmirtalico.

L'ecografia indaga sulle cause di una serie di sintomi che sono tra i più frequenti tra i pazienti con malattie cardiovascolari: dispnea (mancanza di fiato), fatica a respirare (magari all'inizio per sforzi intensi poi per sforzi meno intensi o addirittura a riposo), astenia (affaticabilità), le palpitazioni (cardiopalmo), l'angina (dolore del cuore in genere legato ad alterazioni di tipo ischemico, ad un'anomalia di perfusione di alcune regioni del cuore) e la sincope (svenimento). È possibile richiedere l'ecografia per altri motivi come la comparsa di anomalie all'esame fisico come la comparsa di soffi al cuore o di ritmi alterati (detti ritmi di galoppo in medicina). Questi possono riguardare la funzione globale del ventricolo sinistro, quindi anomalie della contrazione globale del cuore o di alcune regioni specifiche, alterazioni della funzione diastolica, quindi di rilassamento del cuore, malattie valvolari, malattie del pericardio (sacco che avvolge il cuore), delle cardiomiopatie (anomalie strutturali del cuore che riguardano il muscolo stesso e quindi sono indipendenti dalla presenza di malattie coronarie), oppure l'endocardite (infezione spesso batterica delle strutture interne del cuore). L'ecocardiografia può servire anche per valutare l'interessamento cardiaco in malattie che primitivamente sono extracardiache, come malattie autoimmuni, l'ipertensione polmonare, malattie neurovascolari, oppure nei casi in cui è necessario effettuare uno screening in pazienti asintomatici in cui non c'è un apparente coinvolgimento cardiaco come, per esempio, in pazienti con parenti di primo grado che hanno malattie di tipo cardiovascolare ereditarie, negli atleti, nei pazienti in terapia intensiva o l'ecocardiografia intraoperatoria.

**APPROCCI E SEZIONI ECOCARDIOGRAFICHE:** è necessario utilizzare delle proiezioni (delle **FINESTRE**) principali che siano sempre le stesse e che siano universalmente riconosciute. Quella rappresentata è una proiezione parasternale asse lungo. Dobbiamo immaginarci di poter tagliare il cuore con tre assi differenti: l'asse LUNGO, l'asse CORTO (asse inferiore che dipinge il cuore come se fosse un cerchio, una struttura cava), oppure una visione in QUATTRO CAMERE in cui è possibile identificare tutte e quattro le camere cardiache, cioè i due atrii ed i due ventricoli. Si parla di "finestre acustiche" perché è necessario osservare il cuore lì dove l'interferenza dei polmoni è minore. L'aria è un cattivo vettore per gli ultrasuoni e quando ci sono i polmoni di mezzo la qualità della diagnostica ecografica è molto peggiore. Ci sono quattro finestre utilizzate nella diagnostica ecocardiografica standard:

- **PARASTERNALE**, la sonda ecocardiografica può essere posizionata a sinistra o a destra dello sterno ma più frequentemente a sinistra,
- **APICALE**, che si trova subito sotto l'area periareolare,
- **SOTTOCOSTALE O SUXIFOIDEA**, il cuore viene esplorato da sotto il diaframma che è il muscolo che separa l'addome dal torace,
- **SOVRASTERNALE**, la sonda è posizionata sopra lo sterno.
- **APPROCCIO PARASTERNALE SINISTRO, SEZIONE ASSE LUNGO**: le strutture incontrate dell'alto sono: la parete libera del ventricolo destro, la cavità del ventricolo destro, il setto interventricolare (muscolo), il ventricolo sinistro e la parete inferolaterale.

A seconda dell'inclinazione della sonda e quindi del fascio di ultrasuoni ed a seconda di dove si posiziona la sonda si possono avere immagini differenti. Nella prima immagine in M-MODE abbiamo una zona cava nera, nella seconda il fascio incide sul setto e sulla valvola mitralica

e quindi c'è il segnale della valvola mitralica che si va a posizionare lì dove c'era una zona anecogena. Se spostiamo il fascio ancora verso la valvola aortica il segnale sarà ancora differente.

**POSIZIONE GRANDI VASI:** Sempre in approccio parasternale, il paziente messo sul fianco sinistro con il braccio sinistro sollevato e posizionato sotto la testa, è possibile ruotando opportunamente la sonda ecografica cambiare il piano di esplorazione del cuore e tagliarlo trasversalmente. Con questa proiezione specifica è possibile esplorare alcune delle strutture principali del cuore ed in particolar modo il tratto di efflusso del ventricolo destro (dal basso a sinistra ruotando in verso antiorario), la valvola tricuspide, l'efflusso e la valvola polmonare, poi si ha la struttura centrale che ha tre cuspidi differenti che è la valvola aortica che si apre e si chiude: questa proiezione è detta GRANDI VASI.

Sempre dall'appoggio parasternale, modificando ulteriormente la posizione della sonda è possibile spostarsi verso il basso e quindi esplorare il cuore tagliandolo lungo il suo asse corto. Il cuore è rappresentato come un anello cavo al suo interno. Il cuore a sinistra in basso è un cuore vero messo in formarina che è stato tagliato come se fosse esplorato da un fascio ecocardiografico.

**APPROCCIO APICALE:** La parte in alto è la punta del cuore che in cardiologia si chiama APICE ed immaginiamo di trovare lì la sonda ecocardiografica, ruotando la sonda è possibile tagliare il cuore lungo il suo asse maggiore in maniera tale da vedere tutte e quattro le camere cardiache in una proiezione detta QUATTRO CAMERE, DUE CAMERE (VENTRICOLO ED ATRIO SINISTRO), TRE CAMERE (VENTRICOLO ED ATRIO SINISTRO E LA PRIMA PARTE DELLA RADICE AORTICA).

L'ecografia è particolarmente importante perché non solo ci consente di osservare la funzione globale del cuore, ma anche quella di specifiche regioni del cuore. In ecografia è necessaria una standardizzazione particolare dell'esame. È stato proposto un codice universale di segmentazione del cuore secondo un modello che è detto a 17 SEGMENTI: ogni parete del cuore è suddivisa in segmenti che corrispondono al tessuto di irrorazione di coronarie particolari perché se c'è uno o più segmenti che non si muovono o che si muovono peggio degli altri segmenti è possibile individuare o quantomeno supporre dalla distribuzione di questi segmenti quale possa essere una coronaria sofferente in un paziente specifico, quindi individuare quale dovrebbe essere la coronaria meritevole di trattamento di rivascolarizzazione.

Un altro elemento importante nell'esplorazione ecografica è la valutazione della funzione sistolica, della funzione di contrazione del cuore. Uno degli indici principali della funzione sistolica è quello che si chiama FRAZIONE DI EIEZIONE O EF: è un numero che si calcola dalla differenza del volume telediastolico e quello telesistolico del ventricolo sinistro diviso per il volume iniziale, il volume telediastolico, moltiplicato per 100. Di fatto EF è la quantità di sangue che viene espulso dal cuore, diviso il volume iniziale del cuore. Immaginiamoci in diastole un cuore completamente rilassato, pieno di sangue, in sistole durante la contrazione il cuore non si svuota del tutto, il volume di sangue rimanente è quello telesistolico. Nella pratica clinica è comune la stima dell'EF; un operatore esperto è in grado di stimare l'EF di un paziente. Questo è un approccio scoraggiato, ma purtroppo abbastanza comune. Nella slide successiva si vede che c'è differenza anche visiva nel vigore della contrazione dei cuori tra pazienti in cui EF è del 15, 30 o 60 (normale) %, ovviamente un valore normale non sarà del 100%, ma tra 55-75%. Quella sopra è una proiezione parasternale lungo l'asse lungo, quella sotto una proiezione apicale.

L'EF non è l'unico strumento, l'unico indice che è in grado di valutare la funzione sistolica del cuore, ci sono altri indici che vengono da altri metodi ecocardiografici come l'M-MODE, l'analisi 2D lineare, l'analisi 2D in BIPLANO O dell'ecocardiografia tridimensionale. È possibile stimare i volumi telediastolico e telesistolico dall'analisi in M-MODE; è chiaro che con questo si ottiene solo una stima, non una misurazione reale del volume del ventricolo sinistro e questo è ovvio dato che il volume non ha una forma, si dice che è un ellissoide di rotazione. La formula di TEICHOLZ permette di stimare questo volume moltiplicando per 7 il cubo del diametro telediastolico e dividendo per 2.4 + diametro telediastolico. La stessa formula può essere applicata per la stima del volume telesistolico utilizzando i diametri corrispondenti. Da questi poi è possibile calcolare EF. L'immagine successiva è una rappresentazione grafica di come si possono calcolare questi diametri, quindi stimare i volumi con la metodica M-MODE. La zona anecogena, più scura e nera a sinistra corrisponde alla cavità del ventricolo sinistro in B-MODE nella figura a sinistra, in M-MODE (a destra) la stessa zona è l'area più scura al centro, in diastole l'area sarà più ampia perché il cuore è disteso (diametro telediastolico), è rilassato, in sistole l'area è più piccola, il cuore si contrae (diametro telesistolico). Con i diametri poi si calcolano i volumi corrispondenti.

Un altro strumento che consente di stimare la volumetria del ventricolo sinistro è la REGOLA DI SIMPSON O LA REGOLA DEI DISCHI: con artifici matematici è possibile stimare queste aree indicando una linea che va dalla base all'apice del ventricolo sinistro, la macchina ecocardiografica sulla base di come posizioniamo questa linea identifica dei dischi perpendicolari alla linea stessa, assume che il diametro sia costante all'interno di ciascun disco e somma il volume di ciascuno per restituire il volume complessivo dell'intero ventricolo.

Un altro metodo per stimare il volume dell'atrio sinistro è la tecnica dell'area/lunghezza: si disegna un cerchio che descrive l'area a livello basale, si calcola la lunghezza tra la punta del ventricolo sinistro e la base e con una serie di approssimazioni matematiche viene restituito un numero che stima il volume ventricolare sinistro  $V = 0.85 \times A^2 / L$ .

Esistono altri indici di funzione sistolica, molto importante è la GITTATA SISTOLICA O LO STROKE VOLUME: quantità di sangue espulso in aorta con un singolo battito cardiaco, LA GITTATA CARDIACA che è pari a quella sistolica (quantità di sangue espulso in ciascun battito) moltiplicato per la frequenza cardiaca, nel paziente sano questo valore va da 4-8 l/min, poi c'è L'INDICE CARDIACO che è la gittata cardiaca normalizzata con la superficie corporea. È possibile stimare la gittata sistolica assumendo che il tratto di efflusso del ventricolo sinistro (subito sotto la valvola aortica) sia paragonabile ad un cilindro e quindi è possibile calcolare la quantità di sangue che passa attraverso questo cilindro nell'unità di tempo moltiplicando l'area della sezione del cilindro per il TVI (velocità del sangue nell'unità di tempo). Ci sono altri indici un po' più rozzi come il MAPSE (MITRAL ANNULAR PLANE SYSTOLIC EXCURSION) che calcola l'entità dell'escursione sistolica dell'area individuata dal repere del ventricolo sinistro. L'escursione sistolica si calcola e si misura in cm o in mm, un MAPSE normale ha solitamente valori superiori ai 12 mm. Si mette il repere sull'asse individuato, si posiziona al livello dell'anello mitralico e si vede come questa specifica parte di tessuto si sposta durante la contrazione, quindi si misura l'entità di questo spostamento, maggiore è questo maggiore è la funzione sistolica. Per valutare la funzione sistolica si può utilizzare anche il DOPPLER TISSUTALE, maggiore è la velocità del tessuto analizzato con l'effetto Doppler, migliore sarà anche la sua funzione sistolica; se posizioniamo per esempio il Doppler tissutale nello stesso punto in cui si può analizzare il MAPSE si edono tre onde: E', A' corrispondono al movimento in diastole cioè durante il rilassamento cardiaco e S1, S2, la S2 è detta ONDA SISTOLICA che corrisponde alla contrazione del cuore in cui quella porzione di cuore si avvicina alla sonda ecocardiografica. Quando S2  $\geq 8$  cm/s allora la funzione sistolica è globalmente conservata. Ci sono anche altri indici più complessi come il TEI INDEX che è un indice di performance del miocardio che si calcola analizzando gli intervalli di contrazione, ci sono alcuni millisecondi in cui il cuore ha una contrazione isovolumetrica o un rilassamento isovolumetrico: le fibre del cuore cominciano a contrarsi o a rilassarsi senza che queste producano una variazione nel volume complessivo del ventricolo sinistro. Il TEI INDEX si calcola sommando questi due tempi e dividendo la somma per il tempo di eiezione; minore è questo indice, migliore è la funzione sistolica del cuore. Un altro è il dP/dt che sfrutta la presenza di insufficienza mitralica, cioè una quantità di sangue che può ritornare dal ventricolo sinistro all'atrio sinistro, la maggior parte di noi ha un'insufficienza mitralica di grado minimo o lieve (anomalie parafisiologiche che non hanno significato patologico ma che possono essere utili da un punto di vista diagnostico), analizzando il tempo con cui aumenta la velocità del flusso transmitralico è possibile calcolare l'efficienza della contrazione del cuore. La funzione sistolica è tanto migliore quanto più è lento l'intervallo di tempo che intercorre tra 1-3 m/s di velocità del flusso transmitralico. Nell'immagine abbiamo un getto di rigurgito, una velocità che si

allontana dalla sonda (negativa), il sangue dal ventricolo sinistro verso il basso dove c'è l'atrio sinistro, produce il segnale negativo in figura; il dP/dt è il rapporto tra la variazione di pressione legato alla velocità che cambia a livello della mitrale ed il tempo necessario per generare questa differenza di pressione. Maggiore è il tempo, migliore è il vigore della contrazione del cuore. Un valore normale è superiore a 1200 mmHg/s, un valore minore di 1000 è francamente patologico.

A volte è necessario calcolare l'EF con una certa accuratezza, a volte è utile per prendere decisioni serie riguardo il paziente (per esempio l'impianto di dispositivi defibrillatori o in generale di assistenza al ventricolo sinistro). Ci viene in aiuto l'ecocardiografia 3D, che a differenza di quella bidimensionale non ha bisogno di fare approssimazioni geometriche per il calcolo dei volumi. Questo tipo di ecocardiografia riesce ad avere delle performance che sono simili a quelle di tecniche più avanzate come la risonanza magnetica cardiaca, i valori sono molto simili ed è più facile sottoporre il paziente alla prima che alla seconda per una questione di praticità, costi, facilità, perché molto spesso la seconda richiede l'utilizzo di mezzi di contrasto e non può essere utilizzata in tutta una serie di pazienti come quelli che hanno dispositivi metallici (protesi ad esempio). Nel caso 2D è importante il posizionamento dell'asse lungo del ventricolo sinistro. Le approssimazioni geometriche nel caso 2D non tengono in conto la presenza di anomalie regionali della funzione sistolica (ci possono essere in seguito a degli infarti delle regioni che si chiamano discinetiche in cui il cuore invece di contrarsi in sistole fa una sorta di bulging verso l'esterno), il 2D in genere non è in grado di identificare queste aree e quindi può dare risultati alterati in merito alla volumetria ventricolare sinistra. Una scappatoia è utilizzare tre piani differenti per studiare il ventricolo sinistro, possiamo quindi minimizzare l'errore associato alle assunzioni geometriche; possiamo avere quindi, facendo questa cosa per proiezioni a 2,3,4 camere rispettivamente, una ricostruzione abbastanza accurata delle volumetrie del ventricolo sinistro lungo tutto il ciclo cardiaco. Questa è una tecnica applicabile al letto del paziente (si dice online) ma che il limite di fare comunque assunzioni geometriche perché è sempre una tecnica 2D; è ovviamente meno accurata di acquisizione di un FULL VOLUME del ventricolo sinistro con la tecnica 3D: si riesce attraverso delle sonde dedicate (sonde tridimensionali) ad ottenere immagini di tutto quanto il volume del ventricolo sinistro. Non avendo più approssimazioni geometriche l'EF, la funzione di contrazione del cuore (sistolica) non sarà più una stima, ma una misura diretta. È possibile con dei software dedicati capire come varia il volume del ventricolo sinistro lungo tutto il ciclo cardiaco. È possibile anche capire come varia il movimento di ciascuna parte del cuore e quindi risalire a delle curve che rispecchiano il movimento di tutte le pareti del ventricolo sinistro. Il cerchio in figura è simile al modello a 17 segmenti. È possibile verificare se ci sono delle anomalie della kinetica di un segmento piuttosto che di un altro, un segmento che si muove male avrà una sorta di appiattimento della curva nel ciclo cardiaco.

**STRAIN: ANALISI DELLA DEFORMAZIONE MIOCARDICA.** Il cuore è un muscolo complesso e la sua forma è quella di un ellissoide di rotazione. Il cuore non si sprema semplicemente, le modifiche e le deformazioni del cuore dipendono dalla contrazione di fibre che hanno caratteristiche e disposizione diversa all'interno del cuore; sono disposte in maniera specifica andando dall'esterno del cuore che si chiama EPICARDIO, verso l'interno, quello che si affaccia sulla cavità ventricolare sinistra che si chiama ENDOCARDIO. Il cuore non si sprema solo lungo il suo asse maggiore (dall'alto verso il basso), ma anche in maniera circonferenziale ed anche trasversale, ci sono delle fibre oblique che tagliano il cuore di trasverso e che solitamente sono disposte nella zona intermedia del ventricolo sinistro. Questa disposizione delle fibre garantisce l'efficienza maggiore della contrazione del cuore, anche perché da questa dipende la chiusura della valvola mitralica, quindi dipende il fatto che il sangue non ritorni indietro durante la fase di contrazione del cuore attraverso la valvola stessa.

**TWISTING: MOVIMENTO DI ROTAZIONE DEL MIOCARDIO INTORNO ALL'ASSE LUNGO DEL CUORE.** Ci sono due metodiche che sfruttano l'analisi della deformazione del cuore: tissue doppler imaging e lo speckle tracking imaging. Il secondo è legato all'analisi di alcuni speckle del ventricolo sinistro. Uno speckle è un'area in cui c'è un aspetto ecografico caratteristico che dipende dalle caratteristiche del tessuto cardiaco, ci sono zone più ipereogene (bianche) e zone meno ecogene e più tendenti allo scuro. Dei software di analisi delle immagini riescono ad identificare dei pattern di speckle riescono a seguirli nel corso del tempo, quindi durante le diverse fasi del ciclo cardiaco. È possibile quindi valutare la deformazione delle diverse zone del cuore. Il risultato di questo tipo di analisi è quello dello speckle-tracking in 2 dimensioni per il momento e si costruiscono delle mappe utilizzando anche dei codici colori in cui ci sono delle zone che si deformano in maniera più o meno efficiente (per convenzione le zone rosse hanno le deformazioni più intense, quelle tendenti al rosa chiaro o al blu hanno deformazioni minori o addirittura nulle). È possibile dare oltre al codice colore anche un numero che misura l'entità di questa deformazione, che nel caso di una zona specifica del ventricolo sinistro è tanto maggiore e migliore quanto più è negativo. Solitamente si tendono ad accorpare zone legate sempre al modello a 17 segmenti e si possono costruire delle mappe che descrivono l'andamento della deformazione per ogni segmento del ventricolo sinistro. C'è un indice che è il GPLS (GLOBAL LONGITUDINAL PEAK SYSTOLIC) che è normale se è  $\geq -18\%$ .

Anche nell'ecocardiografia è possibile utilizzare dei contrasti, uno di questi è il SONOVUE che può essere utilizzato per migliorare l'enhancement del segnale doppler, a volte anche per visualizzare il circolo coronarico (valutare la velocità nel sangue nelle coronarie e non nelle cavità cardiache) o quando le finestre acustiche del paziente (in genere per via di pazienti con conformazioni toraciche particolari o con enfisema che è una malattia polmonare che produce un incremento della quantità di aria intrappolata nei polmoni), quando si hanno dei dubbi sulla presenza di formazioni trombotiche a livello dell'apice del ventricolo sinistro (parte che si vede peggio del ventricolo sinistro dove si possono depositare dei trombi soprattutto nei pazienti con infarto). Nella slide successiva si hanno diversi casi di ecografie di pazienti che anno cause differenti di ipertrofia ventricolare sinistra, quindi di ispessimento delle pareti del ventricolo sinistro, che può essere legato a condizioni patologiche o fisiologiche differenti come, per esempio, l'AMILOIDOSI (accumulo di una sostanza estranea, una proteina duplicata male in un tessuto), la STENOSI AORTICA (incremento della resistenza all'uscita del sangue dal cuore come quando c'è un restringimento della valvola aortica che determina un ispessimento delle pareti che devono far fronte ad una pressione maggiore), la CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA (malattia del muscolo cardiaco), l'IPERTENSIONE ARTERIOSA oppure condizioni fisiologiche come il CUORE DI ATLETA (gli atleti hanno un ispessimento lieve delle pareti del ventricolo sinistro). Ci possono essere delle condizioni in cui la funzione del cuore può essere compromessa solo in alcune zone (ci sono zone che si contraggono meglio ed altre peggio), nella figura in basso a sinistra c'è per esempio una parte infartuata in cui questa parte non è più formata da tessuto contrattile, ma è sostituita da una cicatrice.

L'ecografia può essere utilizzata anche per capire se ci sono INSUFFICIENZE VALVOLARI, c'è l'esempio della valvola aortica: in sistole quando il cuore si contrae il sangue viene correttamente espulso dal ventricolo all'aorta (parte in blu), quando si rilassa una parte di sangue torna indietro (sbuffetto giallo); nel paziente a sinistra l'entità del rigurgito è piuttosto irrilevante, poi c'è l'insufficienza moderata e poi quella severa (in genere richiede un trattamento chirurgico). La stessa cosa vale per la valvola mitralica, quando questa non è più continent cioè non riesce il sangue in sistole, il sangue ritorna verso l'atrio e poi verso i polmoni; si crea quella che viene detta insufficienza mitralica che genera altre conseguenze come la dilatazione delle camere cardiache, in particolare dell'atrio sinistro.

**VERSAMENTO PERICARDICO:** Quando la cavità normalmente virtuale tra i due foglietti, uno viscerale ed uno parietale del pericardio, si riempie di liquido (infiammatorio, sieroso o di sangue).

## 4 Imaging di Risonanza Magnetica Nucleare

MRI: Siamo sempre nell'imaging non invasivo perché non vengono sfruttate radiazioni ionizzanti. La risoluzione spaziale ottenibile con l'imaging di risonanza magnetica è molto buona, è inferiore al mm, può arrivare anche a (10 - 100)  $\mu\text{m}$ , allo stesso modo lo è la risoluzione temporale (importante per le applicazioni cardiache). Può prevedere l'utilizzo di mezzi di contrasto a seconda delle applicazioni a cui siamo interessati; si tratta di mezzi di contrasto magneticci o paramagneticci. Ha un ottimo contrasto d'immagine soprattutto per la visualizzazione dei tessuti molli, quindi al fine di distinguere la componente grassa o andare a studiare organi come il cuore, l'addome, il fegato, l'intestino e così via; tuttavia è una tecnica molto costosa.

Technology	Means of detection	Resolution	Depth	Quant.	Agents	Cost
CT	Ionizing radiation (X-rays)	50 $\mu\text{m}$	No limit	Yes	Iodinated molecules	€€
PET	Ionizing radiation ( $\gamma$ -rays)	1 – 2 mm	No limit	Yes	$^{19}\text{F}$ -, $^{64}\text{Cu}$ -, $^{68}\text{Ga}$ -, or $^{11}\text{C}$ -labelled compounds	€€
SPECT	Ionizing radiation ( $\gamma$ -rays)	0.3 – 1 mm	No limit	Yes	$^{99}\text{mTc}$ -, $^{111}\text{In}$ -, $^{67}\text{Ga}$ -labelled compounds	€€
MRI	Electromagnetism	10 – 100 $\mu\text{m}$	No limit	Yes	Paramagnetic and magnetic compounds (iron oxide; chelated $\text{Gd}^{3+}$ )	€€€
US	Acoustic waves	50 $\mu\text{m}$	cm	Yes	Microbubbles	€
Optical	Light	1 – 5 mm	< 3 cm	Yes	Luciferine, fluorochromes	€

Figura 61: Varie Tecniche di Imaging

INFORMAZIONI CHE SI POSSONO STUDIARE: L'imaging e soprattutto l'imaging del protone ci permette di ottenere informazioni sull'anatomia e sulla funzione di tessuti e organi di interesse, osservare le caratteristiche a livello anatomico ma anche la loro funzione. Una branca della MRI è la risonanza magnetica spettroscopica (MRS) che in clinica riguarda principalmente il protone (ma anche nuclei diversi), che permette di ottenere informazioni a livello metabolico di un tessuto; l'applicazione più importante è quella che riguarda il sistema neurologico, consente infatti di vedere quali sono i metaboliti presenti nel tessuto cerebrale. Mentre la MRS è molto informativa perché consente di rivelare addirittura le molecole all'interno del tessuto, in genere la MRI è una tecnica caratterizzata da un segnale basso, infatti si dice che sia una tecnica a scarsa sensibilità intrinseca.

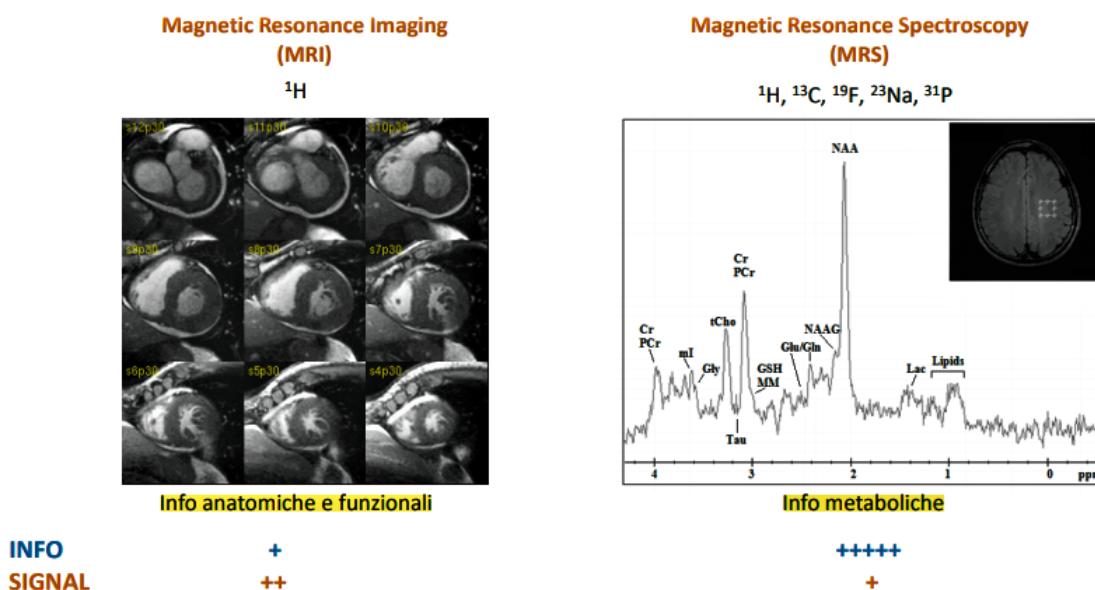


Figura 62: MRI ed MRS a confronto

RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (NMR): Nucleare perché basata su una proprietà dei nuclei, lo SPIN; in particolare parliamo di nuclei di idrogeno, i protoni, perché il nostro corpo è composto principalmente da acqua (fino al 70%). Semplificando si può dire che è un imaging della DENSITÀ DEI NUCLEI DI IDROGENO che si trovano nel nostro corpo. Oltre ai protoni ci sono anche altri nuclei di interesse per la NMR, come il  $^{13}\text{C}$ , il  $^{19}\text{F}$  o il  $^{31}\text{P}$ . Utilizzando un modello classico possiamo descrivere lo spin del protone come una carica positiva che ruota attorno al proprio asse; di conseguenza possiede un momento magnetico  $\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{J}$  che è direttamente proporzionale al momento angolare di spin  $\vec{J}$  per mezzo di una costante detta FATTORE GIROMAGNETICO  $\gamma$  che è caratteristico del nucleo trattato (per l'idrogeno è circa 42.58 MHz/T). Sono importanti i nuclei con spin  $\frac{1}{2}$ : l'idrogeno ha un  $\gamma$  abbastanza elevato e quindi è molto efficiente (inoltre ce n'è tanto nel nostro corpo), per gli altri nuclei il gamma è spesso sensibilmente più basso e questo ha un impatto sull'intensità del segnale generato. Isotopi con numero di massa dispari hanno spin semi-intero; isotopi con numero di massa pari: se hanno un numero di protoni e di neutroni pari, hanno spin = 0, se hanno un numero di protoni e neutroni dispari, hanno spin intero > 0. Il nucleo che ha un gamma vicino a quello del protone è il  $^{19}\text{F}$ ; spesso questi isotopi hanno un'abbondanza naturale che è molto bassa, in alcuni casi addirittura

inferiori all'1%, ecco perché le applicazioni di imaging di risonanza magnetica si focalizzano sul protone.

Nucleus or Particle	Gyromagnetic Ratio ( $\gamma$ ) in MHz/Tesla
$^1\text{H}$	42.58
$^3\text{He}$	-32.43
$^{13}\text{C}$	10.71
$^{19}\text{F}$	40.05
$^{23}\text{Na}$	11.26
$^{31}\text{P}$	17.24
electron	-27,204

Figura 63: Valori di  $\gamma$  per diversi Nuclei

L'NMR funziona in presenza di un campo magnetico molto elevato detto campo statico  $B_0$  (1.5 - 3 T, quindi molto maggiore di quello terrestre, che è pari a  $50 \mu\text{T}$ ). Gli spin cominciano a precedere attorno alla direzione del campo statico ad una frequenza specifica detta FREQUENZA DI LARMOR  $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$ . Quello che succede è che lo spin si orienta lungo le linee di forza del campo, risentendo di una forza che fa avvenire questo moto di precessione alla frequenza di Larmor (per i protoni siamo nelle radiofrequenze, quindi nelle decine di MHz).

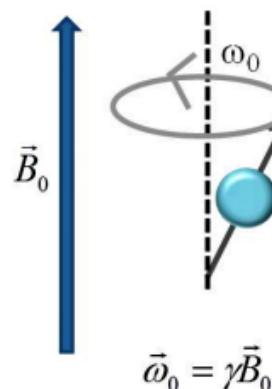


Figura 64: Precessione di  $\vec{\mu}$  attorno a  $B_0$

All'equilibrio termico le orientazioni dei vari spin dei nuclei di idrogeno nel nostro corpo hanno delle orientazioni casuali, quindi non c'è un moto di precessione. Nel momento in cui si attiva il campo  $B_0$ , gli spin tendono ad allinearsi lungo la direzione del campo, parallelamente o antiparallelamente a questa; c'è una prevalenza di quelli che si allineano parallelamente al verso del campo e si genera quella che viene chiamata una MAGNETIZZAZIONE NETTA  $\vec{M}$  che poi viene sfruttata per ottenere il segnale di risonanza magnetica. Questa leggera prevalenza è veramente molto piccola (per i nuclei di idrogeno a 1.5 T, i nuclei che generano il segnale sono  $\approx 2$  su  $10^6$  (2 ppm)), ecco perché per la risonanza magnetica parliamo di metodica a bassa sensibilità intrinseca.

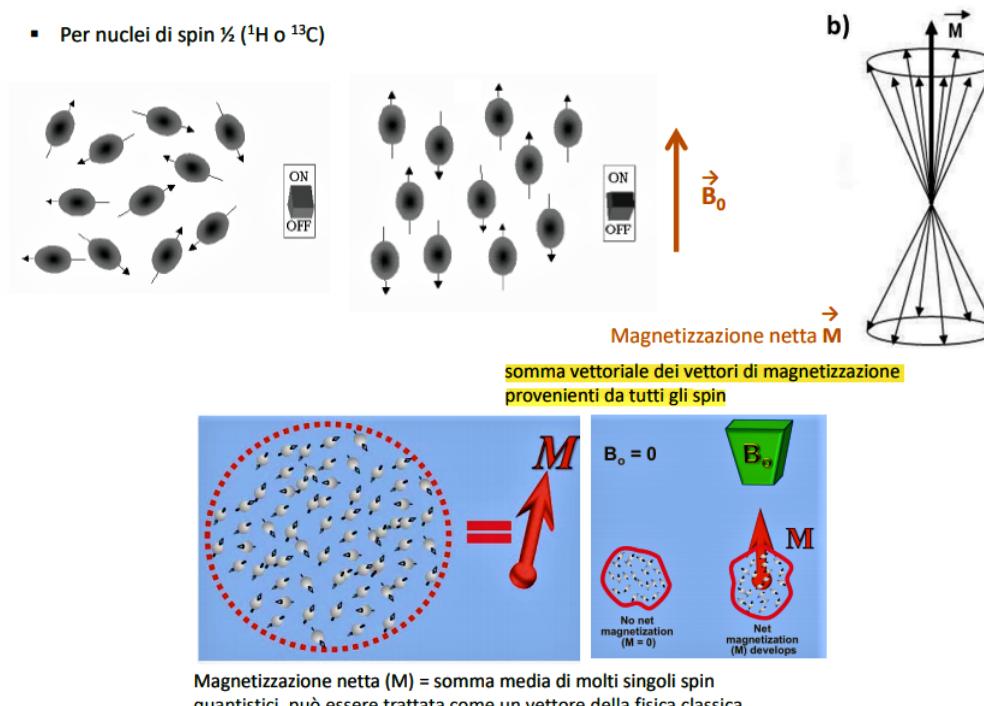


Figura 65: Magnetizzazione Netta  $\vec{M}$

Sarebbe più corretto parlare di DENSITA' DI DISTRIBUZIONE DEGLI SPIN (nel caso in cui non c'è  $B_0$  è una distribuzione isotropa). Dal punto di vista quantistico (sempre per nuclei di spin 1/2), con l'applicazione di  $B_0$  la degenerazione dei livelli dei due stati di spin si rompe, si creano due livelli detti di SPIN UP (energia superiore) e di SPIN DOWN (energia inferiore) rispettivamente; il gap tra i due livelli energetici è pari a  $\hbar \cdot \omega_0$ . La concentrazione degli spin in questi due livelli segue la statistica di Boltzmann, quindi c'è una predilezione per il livello a più bassa energia. Questa differenza di popolazione viene rappresentata da un parametro detto POLARIZZAZIONE e per le condizioni di lavoro in ambito clinico, approssimando, la polarizzazione è direttamente proporzionale ad  $\omega_0$  e quindi al campo statico  $B_0$  ed inversamente proporzionale alla temperatura; la polarizzazione è l'equivalente della magnetizzazione netta. I nuclei che generano il segnale di risonanza magnetica aumentano aumentando il campo statico  $B_0$ : aumenta il rapporto segnale-rumore (aumenta la differenza tra i livelli e quindi il livello più basso è ancora più popolato; il salto energetico è più sfavorito maggiore è il gap); stessa cosa se diminuisco la temperatura, si avrà una maggiore predilezione per il livello energetico più basso dato che è improbabile il salto energetico per agitazione termica.

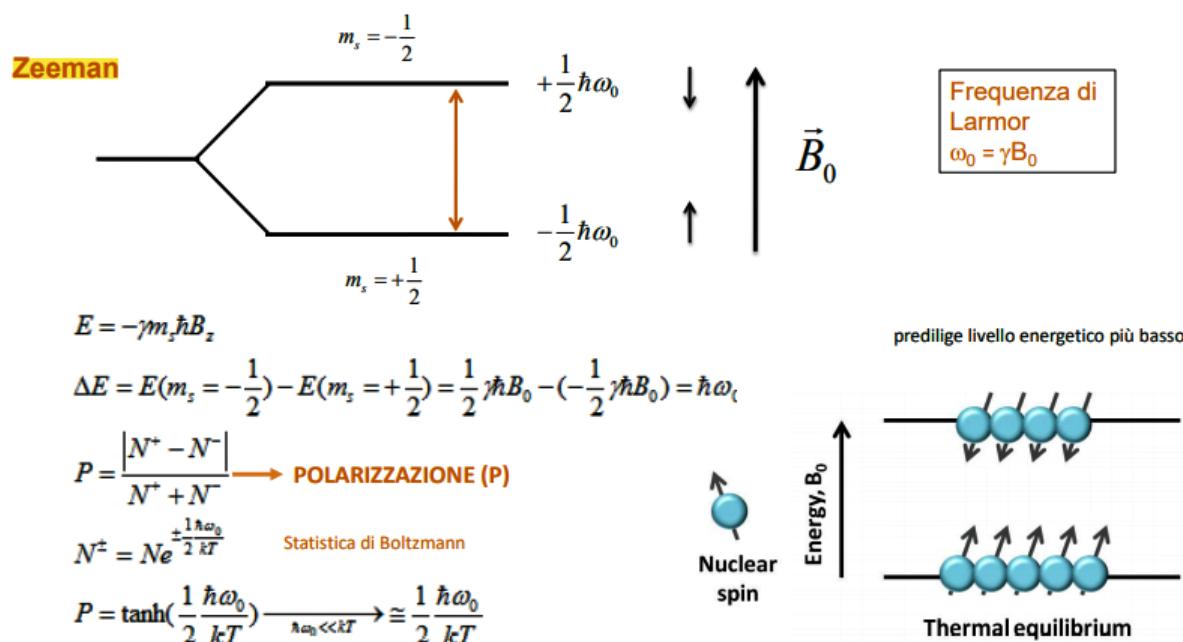


Figura 66: Effetto Zeeman e Polarizzazione

**ACQUISIZIONE DEL SEGNALE RM:** Non è possibile acquisire il segnale lungo la direzione del campo statico perché il segnale è piccolo rispetto al campo statico applicato. Abbiamo bisogno di perturbare il sistema, trasferirgli energia per poter effettuare la misura; per fare questo si applica un altro campo magnetico ORTOGONALE A  $B_0$  ED OSCILLANTE AD UNA FREQUENZA  $\omega_1$ , la quale dovrebbe essere uguale o circa uguale alla frequenza di Larmor. In questo caso il trasferimento di energia al sistema è MASSIMO e si dice che siamo in condizioni di RISONANZA. Per semplicità prendiamo un sistema di riferimento solidale rotante alla frequenza  $\omega_0$ ; in questo sistema  $B_1$  è un campo magnetico statico e la magnetizzazione netta inizia a precedere attorno a  $B_1$ . In genere il campo  $B_1$  viene acceso per pochi ms ed ecco perché si parla di impulso RF (radiofrequenze perché il campo oscilla alla frequenza di Larmor). L'accensione di  $B_1$  porta ad un ribaltamento di  $\vec{M}$ , dalla direzione z lungo  $B_0$ , al piano di acquisizione ortogonale sul piano xy. L'impulso RF determina il FLIP-ANGLE O TIP-ANGLE che dipende dalla durata e dall'intensità dell'impulso stesso; solitamente è un impulso "a 90 gradi".

**Sistema di riferimento rotante (a frequenza  $\omega_0$ )  $\rightarrow (x', y', z')$   $\rightarrow B_1$  è statico**

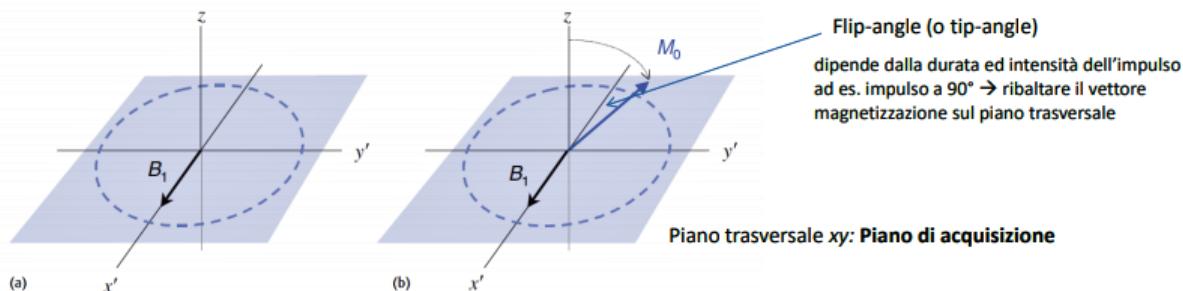


Figura 67: Acquisizione del Segnale in RM

Da un punto di vista quantistico l'applicazione di  $B_1$  favorisce lo spostamento degli spin verso il livello a più alta energia, quindi causa un assorbimento netto di energia da parte del sistema di spin. Ritornando al sistema del laboratorio, la magnetizzazione netta è stata ribaltata sul piano xy ed inizierà a precedere; questo provoca una variazione del flusso magnetico attraverso delle bobine posizionate sul piano xy, si genera una fem indotta per la legge di Faraday nelle bobine RF (sistema di ricezione) e si potrà misurare un segnale di natura elettrica.

L'evoluzione della magnetizzazione netta una volta spento l'impulso RF è descritta dall'equazione di Bloch (l'evoluzione nel tempo di  $\vec{M}$  dipende da  $B_0$  e da  $\gamma$ , non più da  $B_1$  perché è stato spento). Se supponiamo che il campo  $B_0$  sia costante lungo la direzione z, troviamo una soluzione della componente trasversale di  $\vec{M}$  che è oscillante alla frequenza  $\omega_0$ , mentre la componente lungo z è nulla. In realtà  $\vec{M}$  tornerà a ripristinare la sua condizione di equilibrio (lungo la direzione del campo statico applicato).

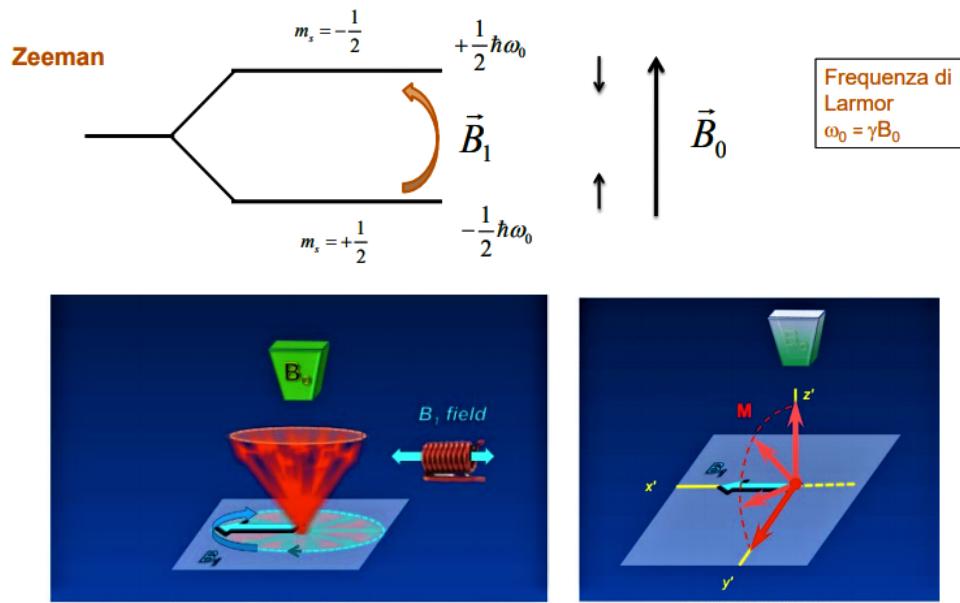


Figura 68: Punto di vista Quantistico ed Acquisizione del Segnale MRI

- Evoluzione della magnetizzazione descritta dalle **equazioni di Bloch**
- Per  $B_0$  = costante lungo z

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_0$$

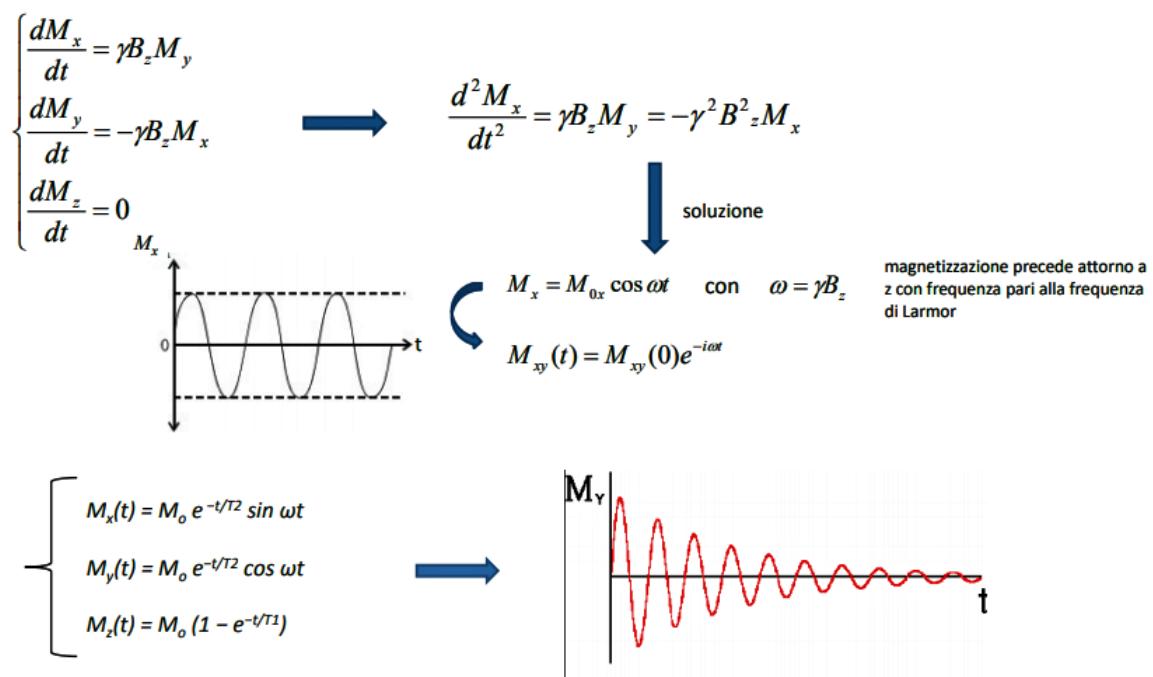


Figura 69: Evoluzione Temporale del Segnale (sopra) e Ritorno all'Equilibrio (sotto)

Nelle equazioni di Bloch si introducono due processi:

- Modificare evoluzione della magnetizzazione descritta dalle equazioni di Bloch

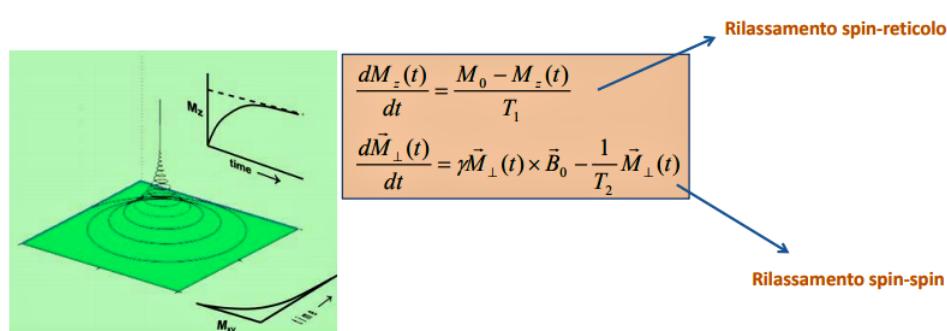


Figura 70: Processi di Rilassamento

- DI RILASSAMENTO SPIN-SPIN o TRASVERSALE: governato dalla costante  $T_2$  (intervallo di tempo per cui  $\vec{M}$  lungo xy è decaduta del 37% rispetto al suo valore iniziale). Gli spin allineati cominciano a sfasarsi, perdono la coerenza di fase. La  $\vec{M}$  ribaltata sul piano xy comincia a diminuire di intensità perché gli spin si sfasano ed il segnale diminuisce. Ci sono due tipi di processi che portano alla diminuzione del segnale:

- Rilassamento  $T_1$  che provoca anche il  $T_2$  ( $T_1 > T_2$  sempre) con scambio di energia.
- Senza scambio di energia: l'interazione tra spin nucleari vicini, come un protone di una molecola d'acqua che si trova a passare accanto ad un atomo elettronegativo di ossigeno. Questi fenomeni provocano dei disturbi locali del campo statico risentiti dallo spin nucleare che si vanno a sommare a  $B_0$ , quindi varia la frequenza di precessione e viene acquisita una fase. C'è una diminuzione della  $\vec{M}$  sul piano xy.
- Processo spin-spin "flip-flop", meno probabile degli altri; una coppia di spin che si scambia simultaneamente le componenti di momento angolare longitudinale perdendo la coerenza di fase. Avviene senza scambi di energia significativi.

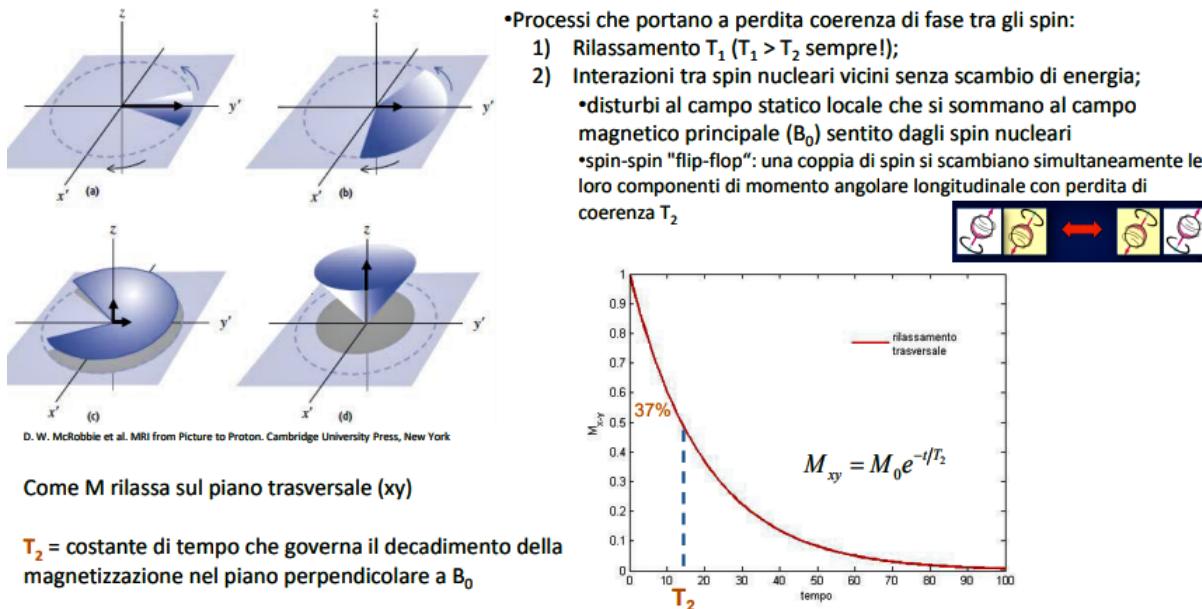


Figura 71: Rilassamento Spin-Spin o Trasversale

- DI RILASSAMENTO SPIN-RETIKOLO o LONGITUDINALE: lungo z, governato dalla costante  $T_1$ . Descrive come la componente di  $\vec{M}$  lungo  $B_0$  ritorna nella condizione di equilibrio lungo z una volta spento l'impulso RF. Il sistema di spin cede l'energia ricevuta all'ambiente circostante, ecco perché talvolta questo tipo di rilassamento è detto TERMICO. Il trasferimento di energia è mediato dalle collisioni, rotazioni o interazioni elettromagnetiche che riguardano i nuclei considerati. Il caso più frequente sono i nuclei di idrogeno che si trovano sulla stessa molecola d'acqua, queste molecole vibrano, ruotano, interagiscono con le molecole circostanti cedendo energia. L'emissione di energia da parte del sistema di spin non è spontanea, ma stimolata, il trasferimento deve essere stimolato da campi locali che interessano gli spin nucleari e che oscillano anch'essi ad una frequenza circa uguale ad  $\omega_0$  (la cessione di energia è più efficiente). Protoni ed elettroni delle molecole circostanti sono caratterizzati da un momento magnetico che genera questi piccoli campi magnetici che stimolano il rilassamento.  $\vec{M}_z$  dipende dal fit-angle e per  $t = T_1$ ,  $\vec{M}_z$  avrà recuperato circa il 63% del suo valore di equilibrio.

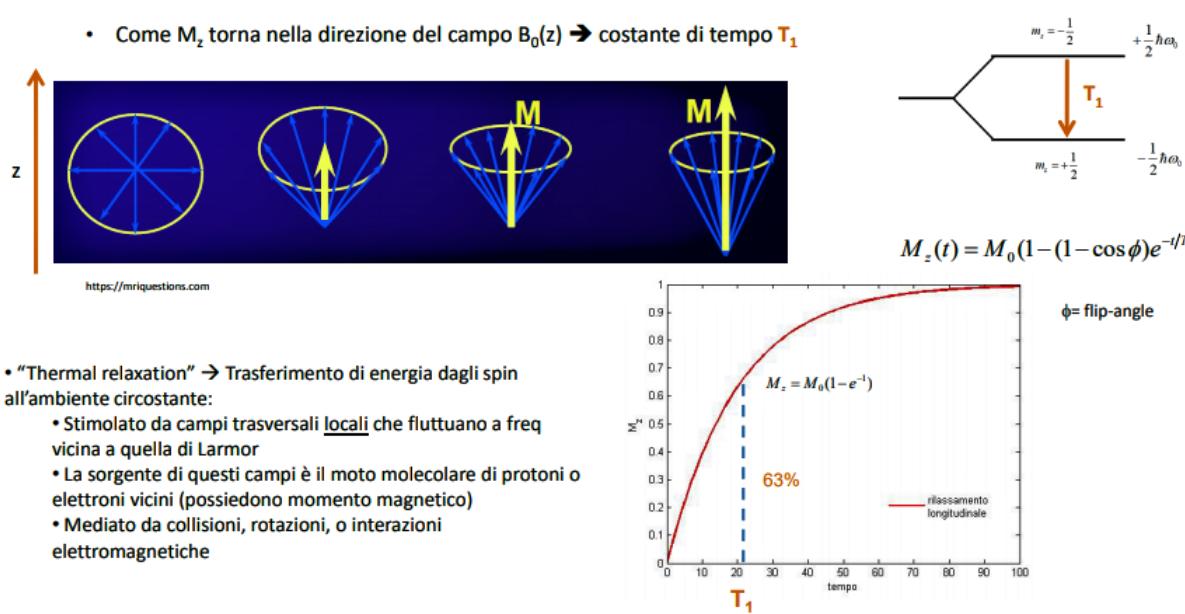


Figura 72: Rilassamento Spin-Reticolo o Longitudinale

Quindi avremo anche una componente di decadimento esponenziale (non più solo coseno e seno) determinata dal processo di rilassamento. Il risultato è che il segnale che acquisiamo è un'oscillazione smorzata (FREE INDUCTION DECAY, FID), data dalla combinazione della precessione di  $\vec{M}$  e dai termini di rilassamento.

$T_1$  e  $T_2$  sono caratteristici dei diversi tessuti biologici, in realtà dei diversi materiali;  $T_1 > T_2$  sempre e parte del rilassamento  $T_2$  è quello  $T_1$ . Ogni tessuto è caratterizzato da una sua densità protonica e quindi da un diverso tempo di rilassamento.  $T_1$  (centinaia di ms) è un ordine di grandezza più grande di  $T_2$  (decine di ms); le componenti più liquide come l'acqua o il fluido cerebrospinale hanno  $T_1$  e  $T_2$  molto maggiori degli altri tessuti, come quelli solidi, ad esempio tendini e proteine. Il fatto che ogni tessuto abbia i suoi tempi di rilassamento significa che possiamo utilizzare questo per enfatizzare il contrasto di immagine per questi tessuti. TR è il tempo di ripetizione e ci dice quando applichiamo l'impulso RF; se acquisiamo il segnale per TR tali che ciascun tessuto abbia recuperato la componente di equilibrio longitudinale potremo avere un migliore contrasto d'immagine. La stessa cosa avviene per la magnetizzazione trasversale, solo che in questo caso avviene per TE molto brevi.

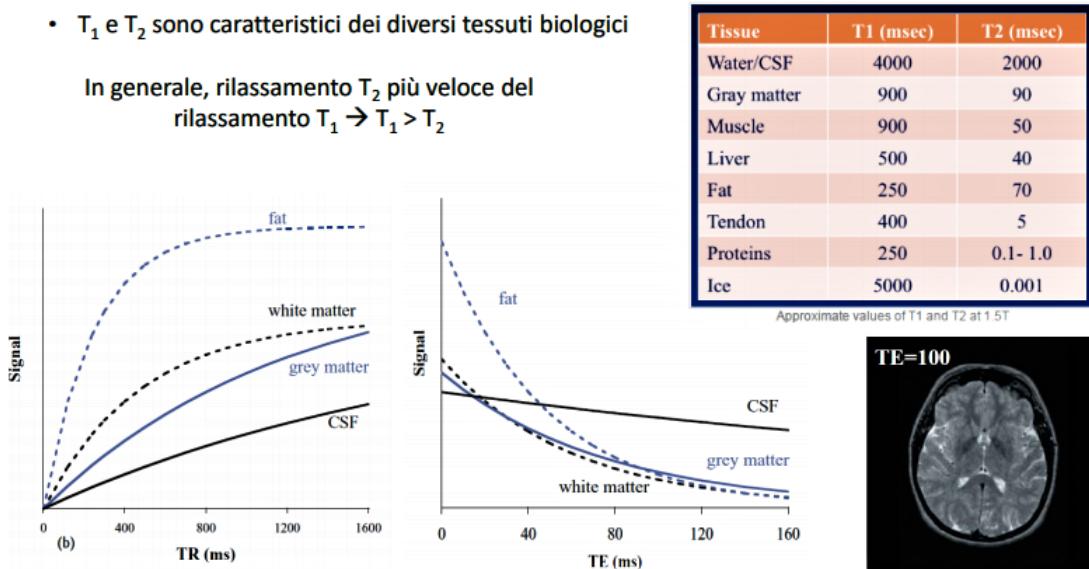


Figura 73: Tempi di Rilassamento

La magnetizzazione trasversale in realtà decade molto più velocemente di  $T_2$ , con una costante di decadimento detta  $T_2^*$  (l'inverso di questa è la somma dell'inverso di  $T_2$  e di una componente dovuta alle disomogeneità di campo magnetico statico  $T_2'$ ). Le perturbazioni locali del campo magnetico risentite dagli spin nucleari portano ad una variazione di fase e ad un decadimento della componente trasversale di  $\vec{M}$ .  $T_2^*$  è dovuto principalmente a  $T_2'$ , cioè alle disomogeneità del campo statico, dovute a sua volta a variazioni brusche di suscettività magnetica tra i tessuti o tra altri materiali presenti nel campo statico, o anche a difetti intrinseci del magnete.

- In realtà la magnetizzazione trasversale decade molto più velocemente rispetto al  $T_2$

• Si definisce  $T_2^*$

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}$$

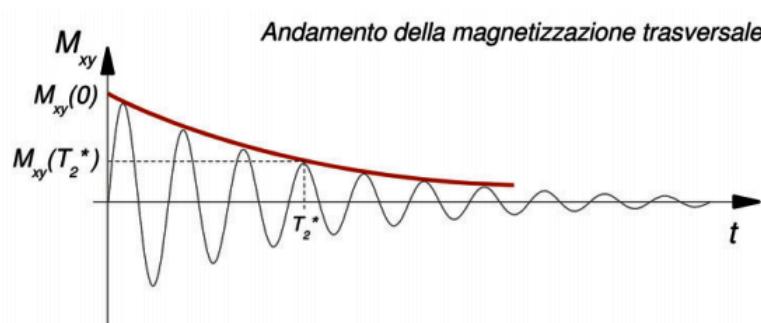


Figura 74: Rilassamento Trasversale

IL MAGNETE: Genera un campo statico con grande omogeneità (un maggior segnale e meno artefatti nelle immagini) e stabilità nel tempo. Tutte le disomogeneità portano ad un decadimento del segnale. Attualmente esistono tre tipi diversi di magnete (ci sono almeno 18 aziende che li producono, come Toshiba, Siemens, Philips e Hitachi) che hanno costi di acquisto e gestione diversi:

- PERMANENTE: Il più semplice da un punto di vista di gestione e di costi di accesso. È formato da blocchi di materiale che hanno un'alta memoria magnetica: una volta che il materiale è stato magnetizzato mantiene il campo magnetico creato dall'assemblaggio per un tempo indefinito. Hanno un costo molto basso ed il vantaggio principale è che permettono di raggiungere campi magnetici relativamente bassi (0.2 - 0.7 T, comunque sempre maggiori di quello terrestre), per questo motivo vengono utilizzati per le applicazioni che riguardano gli arti. Hanno spesso una configurazione aperta, cioè vi entra solo la parte del paziente interessata.
- RESISTIVO: È paragonabile ad una grossa elettrocalamita formata da spire di conduttore nelle quali circola costantemente corrente; da questa si genera un campo magnetico (0.5 - 1.2 T, più alto di quelli generati nei magneti permanenti, ma comunque abbastanza basso). È necessaria un'alimentazione costante per mantenere il campo magnetico omogeneo e questo fa aumentare un po' i costi. Hanno una configurazione di tipo aperto e spesso necessitano di sistemi di raffreddamento piuttosto efficienti perché il passaggio di corrente genera una grande quantità di calore. Vengono utilizzati per le applicazioni che riguardano gli arti o per tessuti più superficiali.

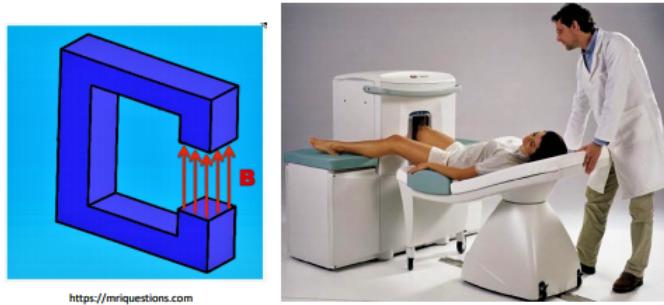


Figura 75: Magnete Permanente

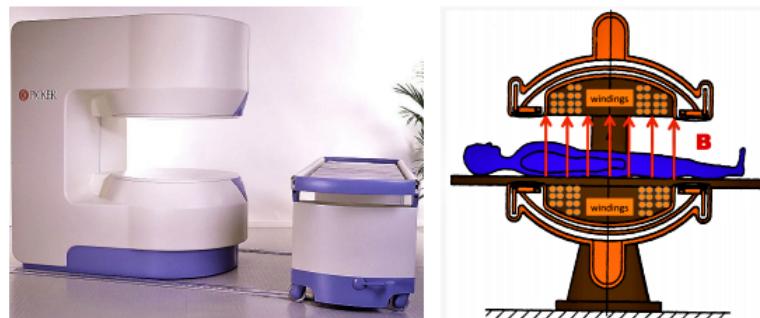


Figura 76: Magnete Resistivo

- **SUPERCONDUTTIVO:** Sono i più costosi ed i più utilizzati per gli scanner a risonanza magnetica. Utilizzano materiali superconduttori che a temperature prossime allo zero assoluto annullano la propria resistenza, quindi possono creare correnti molto intense. Si possono generare così campi magnetici di intensità elevata,  $\geq 1$  T. In clinica abbiamo visto che si usano campi magnetici tra (1.5 - 3) T, ma i magneti superconduttori vengono utilizzati anche per produrre campi da 7 T (campi ultra-alti), 14 T o maggiori. Si utilizzano dei liquidi CRIOGENI (come l'olio liquido che si trova ad una temperatura di circa 4 K come refrigeranti, intorno a questo viene in genere posto azoto liquido, un altro liquido criogenico con una temperatura di circa 80 K, che viene utilizzato come una sorta di scudo termico per ridurre il tasso di ebollizione dell'olio liquido) per produrre temperature prossime allo zero assoluto. In genere il filo conduttore è in Niobio-Titanio immerso in olio liquido per generare un campo magnetico stabile ed omogeneo.



Gli avvolgimenti delle bobine dei magneti superconduttori sono costituiti da fili di un superconduttore di tipo 2 (più utilizzato è il niobio-titanio), immerse in olio liquido in modo da generare un campo omogeneo e stabile.

Figura 77: Magnete Superconduttivo

Questi magneti presenti nei nostri ospedali generano un campo magnetico sempre attivo; spegnere il magnete significherebbe fare evaporare un'enorme quantità di aria, il che comporta costi enormi. Questo comporta dei rischi, l'**EFFETTO PROIETTILE** è uno dei problemi; il campo statico è molto elevato ed attira verso di sé gli oggetti metallici (ad esempio le bombole di ossigeno nella stanza). La forza dipende dalle proprietà ferromagnetiche dell'oggetto, dalla massa e dalla forma dell'oggetto, dall'intensità del campo ed ovviamente dalla vicinanza allo scanner. Aumentare l'intensità del campo magnetico significa aumentare la polarizzazione, quindi l'intensità del segnale e conseguentemente il rapporto segnale-rumore; aumenta anche la risoluzione spaziale e l'omogeneità del campo prodotto. Diminuire l'intensità del campo magnetico fa sì che diminuiscano i costi di installazione e produzione ed il pericolo per i pazienti e gli operatori; campi bassi sono anche più facili da schermare e c'è anche una minore quantità di energia depositata nei tessuti dagli impulsi RF. La quantità di energia depositata si chiama SAR = SPECIFIC ABSORPTION RATE (direttamente proporzionale al quadrato del campo elettrico prodotto ed alla conduttività del tessuto ed inversamente proporzionale alla sua densità): potenza RF assorbita per unità di massa, si misura in W/Kg e descrive il potenziale di riscaldamento del tessuto del paziente dovuto all'applicazione dell'energia RF necessaria per produrre il segnale RM. Esistono dei range per il SAR oltre i quali l'esposizione del paziente è considerata a rischio.



Figura 78: Effetto Proiettile

**Low field → below 0.3T**  
**Mid-field → 0.3T to 1.0T**  
**High field → 1.0T to 3.0T**  
**Very high field → 3.0T to 7.0T**  
**Ultra high field → above 7.0T**

<https://mriquestions.com>

$$P = \tanh\left(\frac{1}{2} \frac{\hbar\omega_0}{kT}\right) \xrightarrow{\hbar\omega_0 \ll kT} \approx \frac{1}{2} \frac{\hbar\omega_0}{kT}$$

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

↑ Intensità di campo magnetico      →      ↑

- SNR
- Risoluzione spaziale
- omogeneità

Tra i vantaggi del basso campo:

- Minore costo di acquisto, installazione e gestione
- Maggiore sicurezza per personale e paziente (ridotto effetto proiettile, più facile schermatura)
- Minore quantità di energia depositata nei tessuti da impulsi RF (**SAR = Specific Absorption Rate**)
- Open design

potenza RF assorbita per unità di massa di un oggetto (W/kg)  
describe il potenziale di riscaldamento del tessuto del paziente dovuto all'applicazione dell'energia RF necessaria per produrre il segnale MR

$$SAR = \frac{\sigma |\vec{E}|^2}{\rho}$$

$\sigma$  = condutività del tessuto  
 $\rho$  = densità del tessuto

Figura 79: Campi Magneticci Alti vs Bassi

BOBINE RF: Servono sia per trasmettere gli impulsi RF, sia per acquisire il segnale di risonanza. Per poter ottenere immagini di alta qualità dovrebbero poter illuminare un'ampia sezione del tessuto di interesse (FOV) con elevata omogeneità di campo in trasmissione e produrre un elevato SNR (rapporto segnale-rumore) in ricezione. Si distinguono in BOBINE:

- DI VOLUME: Sono caratterizzate da un ampio FOV ed un campo altamente uniforme, ecco perché sono utilizzate sia in trasmissione che in ricezione.
- DI SUPERFICIE: Sono solitamente planari e si appoggiano sulla superficie del paziente, ad esempio sul torace o sul tessuto di interesse e sono caratterizzate da un'elevata sensibilità, un elevato SNR in prossimità della bobina. Generano però un campo  $B_1$  che è disomogeneo perché la sua intensità si riduce con la distanza, ecco perché vengono spesso utilizzate solo in ricezione o per lo studio di strutture relativamente superficiali (colonna, arti o articolazioni).
- ARRAY DI BOBINE: Utilizza bobine di superficie (con un'elevata sensibilità ed SNR) di piccole dimensioni. Sono bobine circolari e rettangolari, vengono dette ELEMENTI ed ognuna di queste è collegata ad un ricevitore indipendente le cui uscite sono combinate applicando una combinazione di fase per tener di conto della localizzazione spaziale del segnale che ogni singolo elemento acquisisce. Si può dimostrare che l'utilizzo di  $N$  bobine indipendenti porta all'incremento teorico dell'SNR di  $\sqrt{N}$ . Ovviamente è necessario minimizzare l'accoppiamento reciproco degli elementi che producono la "phased-array" perché questo porta ad una diminuzione dell'SNR e ad un'errata codifica spaziale. Vengono quindi utilizzate bobine adiacenti per minimizzare l'induttanza reciproca e quindi disaccoppiare. Queste bobine consentono un'applicazione piuttosto recente dell'imaging a risonanza magnetica detto IMAGING PARALLELO: consiste nell'acquisire in maniera selettiva le varie regioni dell'organo di interesse e pesare in maniera differenziale i segnali che derivano dalle bobine che illuminano in maniera selettiva tutte queste porzioni del tessuto, al fine di determinare l'origine spaziale del segnale.

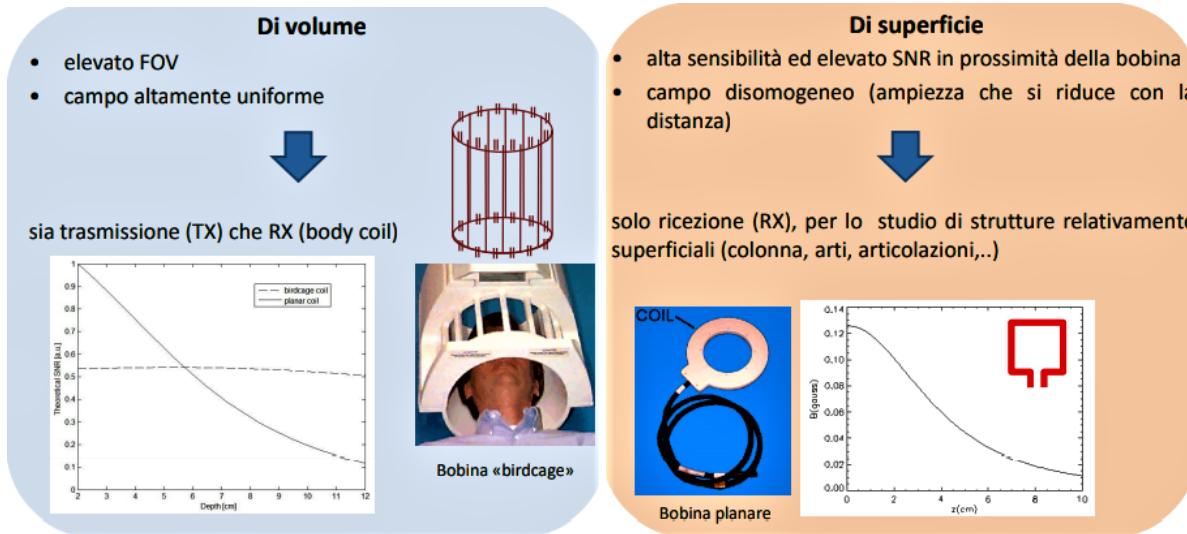


Figura 80: Bobine di Volume (a sinistra) e di Superficie (a destra)

In questo modo si riducono notevolmente i tempi di scansione che di solito sono molto lunghi e sono uno degli svantaggi principali della risonanza magnetica.

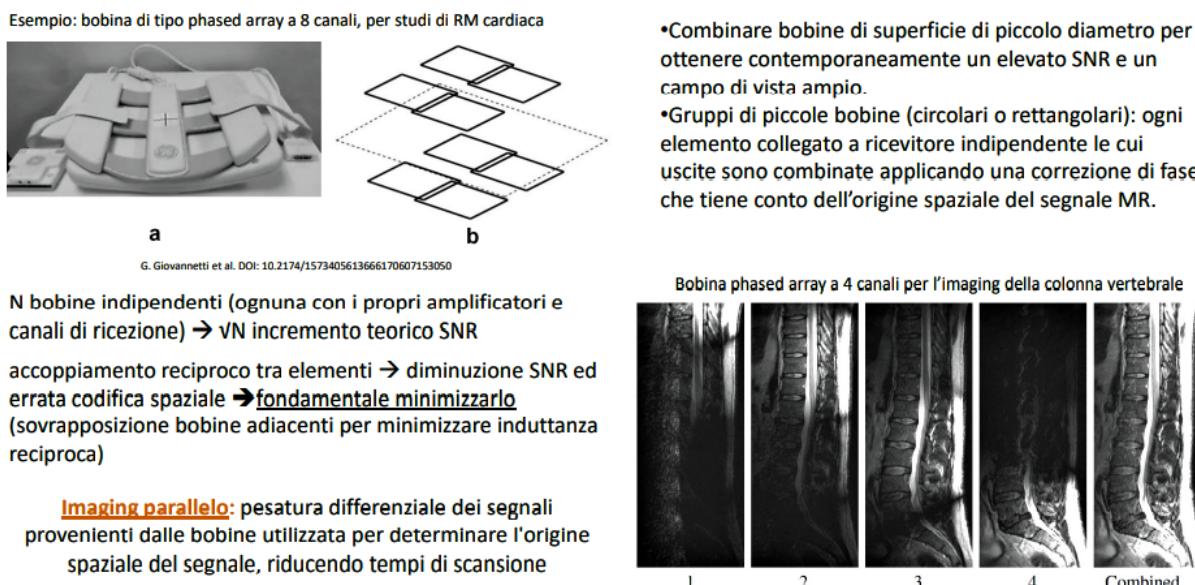


Figura 81: Array di Bobine

MAGNETE SUPERCONDUTTORE: Il magnete che genera il campo statico  $B_0$ , a cui vengono associate delle bobine di SHIMMING che servono a migliorare l'omogeneità del campo, le BOBINE RF e le BOBINE DI GRADIENTE (servono per generare l'immagine durante una classica sessione di imaging di risonanza magnetica).

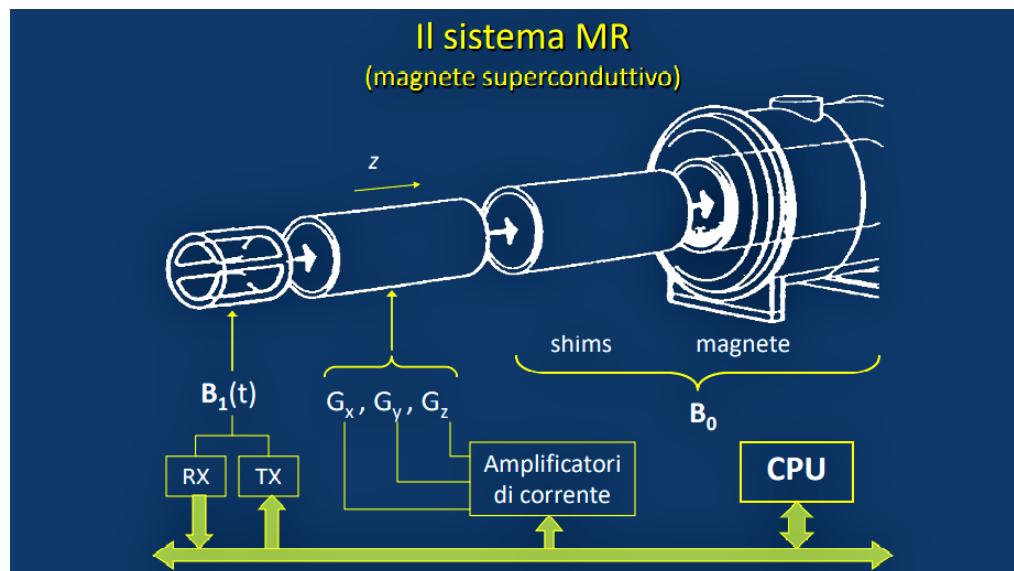


Figura 82: Il Sistema MR

Supponiamo di essere riusciti a rivelare un segnale che contiene il contributo di tutti gli spin nucleari che hanno ricevuto energia dall'impulso RF. Per ottenere un'immagine abbiamo bisogno di determinare la posizione di questi spin, cioè di codificare spazialmente il segnale che riusciamo a rivelare con le bobine RF; dobbiamo essere in grado di differenziare gli spin nucleari che concorrono al segnale in base alla loro posizione. L'idea è quella di "ascoltare" in maniera selettiva la frequenza di precessione degli spin nucleari che concorrono alla magnetizzazione che andiamo a rivelare (codifica spaziale); questo lo facciamo applicando degli ulteriori campi magnetici in una maniera opportuna, andando a modificare la frequenza di precessione degli spin nucleari. I GRADIENTI servono a generare dei campi magnetici di intensità spazialmente variabile, questi si sommano al campo risentito dagli spin nucleari. Gli spin precedono ad una frequenza dovuta al CAMPO MAGNETICO EFFICACE dato dalla somma del contributo del campo statico e dell'accensione del gradiente. Ai campi clinici i gradienti hanno un'intensità abbastanza piccola (30 - 45 mT/m).

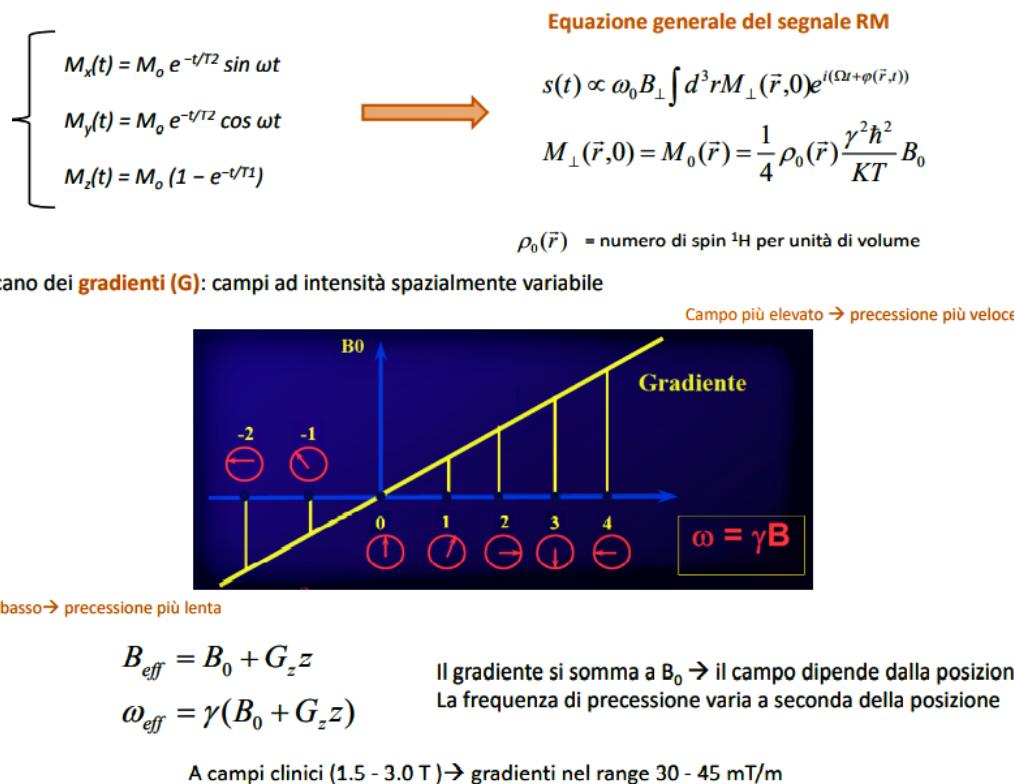


Figura 83: Acquisizione del Segnale MR e Gradienti

Supponiamo di avere due spin nucleari sottoposti al gradiente, in questo caso l'intensità del campo è crescente andando verso l'alto. Il segnale che producono è dato dalla somma dei due contributi della loro precessione a due frequenze diverse. L'idea è di poter separare i due contributi attraverso la trasformata di Fourier e di riuscire ad identificare le due frequenze di precessione dei due spin nucleari. Sappiamo a priori come si relaziona la frequenza di precessione alla posizione, allora riusciamo selettivamente ad individuare la posizione dei due spin nucleari (codifica spaziale). Ovviamente per un tessuto biologico la situazione è molto più complessa. Possiamo concentrarci su un particolare distretto anatomico su cui ci interessa fare la diagnosi. Applicando sequenze di impulsi a RF opportuni (sequenze di acquisizione) è possibile identificare la posizione degli spin, sorgente del segnale rivelato.

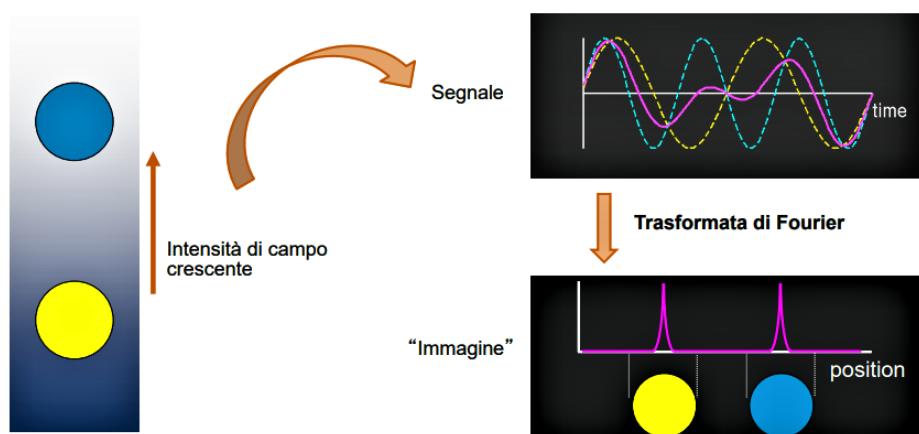


Figura 84: Esperimento di Imaging Semplice (1D)

Per la codifica spaziale del contributo degli spin si identificano in genere tre step principali:

- SELEZIONE DELLA FETTA: Scelgiamo una o più fette all'interno del tessuto o dell'organo del paziente, sempre sfruttando l'applicazione del gradiente. Supponiamo di voler fare un'imaging del cervello. Applichiamo il gradiente di selezione della fetta, cioè un campo magnetico che varia spazialmente e che ci permetta di andare ad eccitare solo gli spin che corrispondono ad una determinata regione anatomica, cioè una fetta. Solitamente la fetta viene scelta ortogonalmente alla direzione del campo statico  $B_0$ . Si accende il gradiente convenzionalmente lungo z (direzione del campo statico  $B_0$ ) e siccome sappiamo che la frequenza di precessione degli spin dipenderà

dalla posizione, se scegliamo un determinato range nelle frequenze di precessione sapremo che queste appartengono a spin nucleari che si trovano in una certa posizione. Abbiamo quindi selezionato una fetta (volume) del tessuto, organo o articolazione di interesse di un certo spessore. Solitamente il gradiente di selezione della fetta viene attivato in contemporanea all'impulso RF: si eccitano gli spin con l'impulso RF ma poi si vanno a selezionare solo quelli che ci interessano; una volta avvenuto ciò si attivano anche gli altri gradienti, ma a quel punto l'impulso RF si è spento.

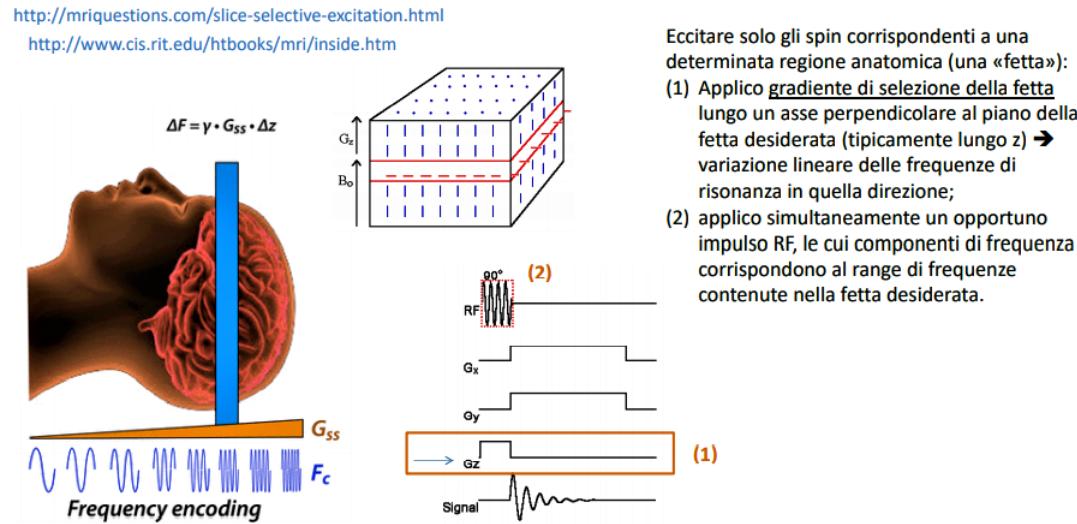


Figura 85: Selezione della Fetta

- CODIFCA DI FASE: Vogliamo acquisire l'immagine del contributo della densità di spin nucleari all'interno della fetta. Oltre alla frequenza diversa di precessione degli spin, gli spin acquisiscono anche una fase leggermente diversa. Sfruttando questa differenza di fase selezioniamo spazialmente il contributo degli spin all'interno della fetta selezionata. Attivando il gradiente trasverso (convenzionalmente lungo y) a  $B_0$ , consentiamo agli spin di acquisire una fase che è diversa in base alla loro posizione (conservano la memoria dell'applicazione del gradiente). La fase accumulata dipende dall'intensità del gradiente, dal tempo in cui questo è attivo e da  $\gamma$ . L'idea è di combinare varie acquisizioni, se si applica la codifica di fase per un certo numero di step e se poi si vanno a combinare i segnali che si ottengono con i vari step di codifica, alla fine siamo in grado di localizzare il contributo degli spin nelle varie posizioni all'interno della fetta. Possiamo quindi estrarre i singoli contributi degli spin nucleari che determinano il segnale.

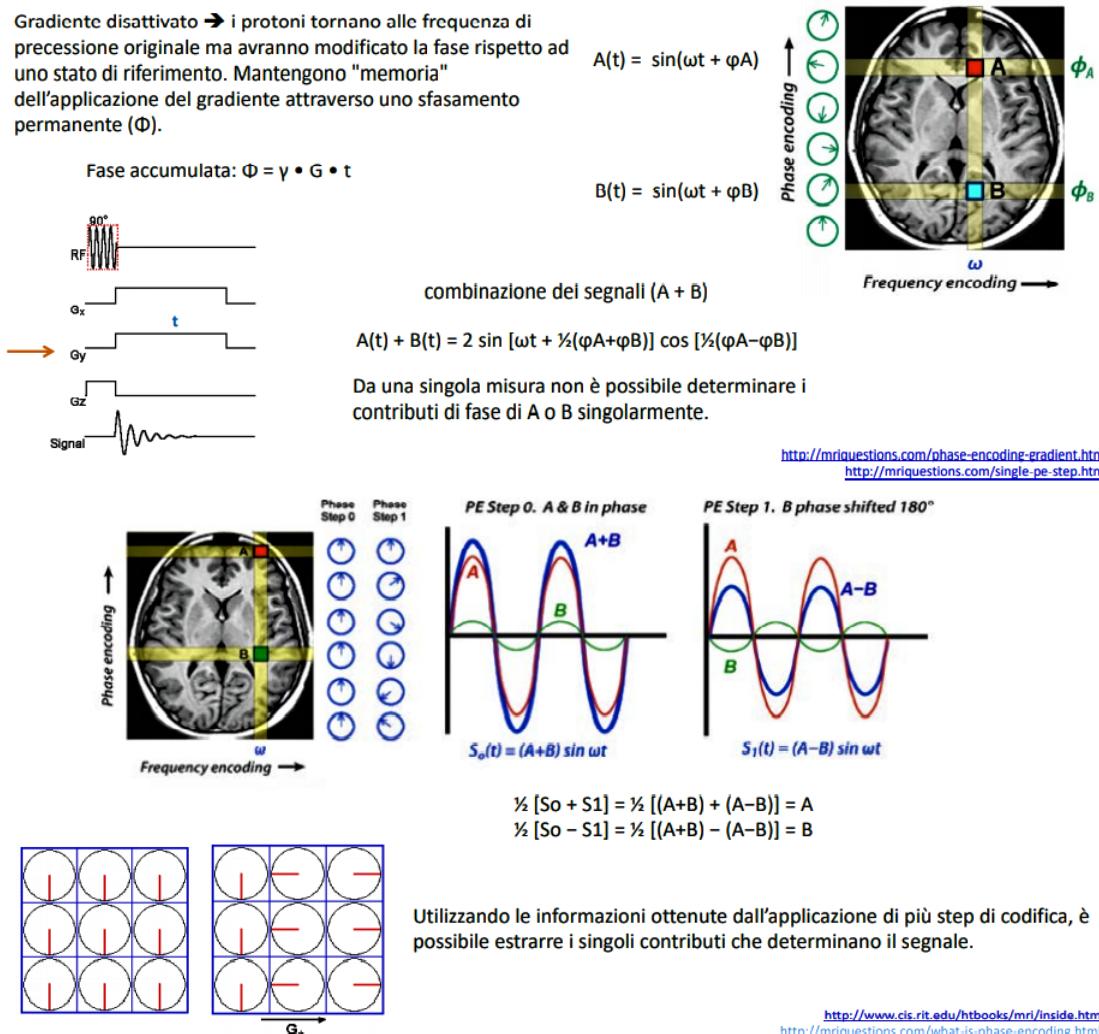


Figura 86: Codifica di Fase

- CODIFICA IN FREQUENZA (ACQUISIZIONE DEL SEGNALE): Si identifica la posizione degli spin nucleari nella fetta sulla base della loro frequenza di precessione. Durante l'accensione del gradiente (convenzionalmente lungo x) si acquisisce il segnale. Il segnale acquisito è estremamente complesso.

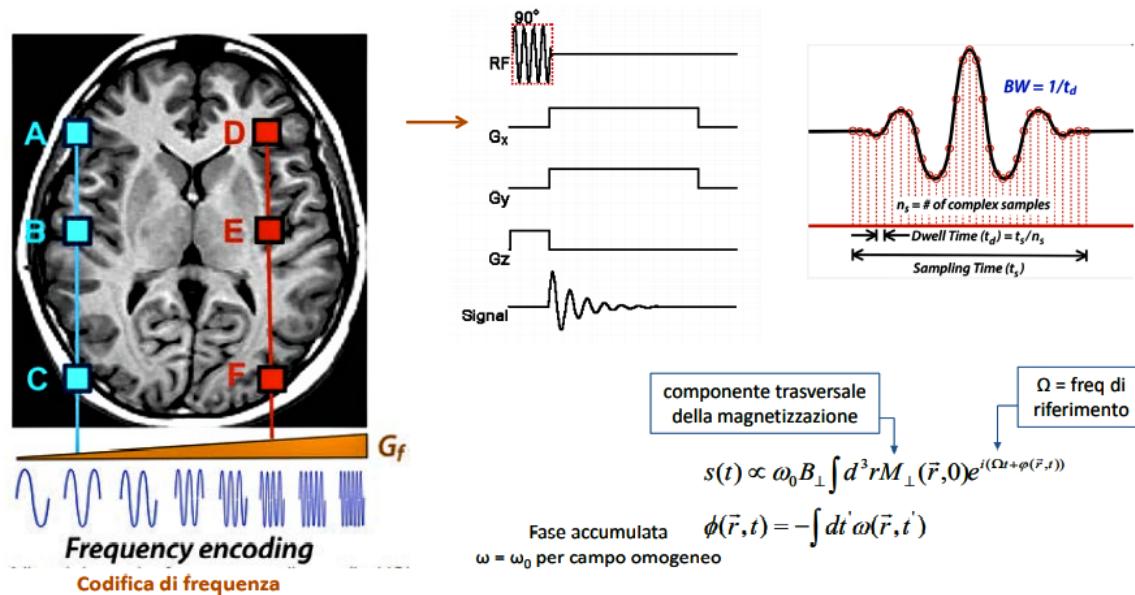


Figura 87: Codifica in Frequenza

Il segnale acquisito nel tempo dipende dalla densità degli spin nucleari attraverso il fattore  $\rho$  ed un contributo che dipende dall'attivazione del campo statico attraverso la frequenza di precessione degli spin, ma anche dall'attivazione del gradiente. La fase creata include il contributo del gradiente lungo z in questo caso. Il segnale non dipenderà quindi solamente dal tempo, ma anche da un'altra variabile k che include il contributo della fase dovuta all'accensione del gradiente e che viene definita come una FREQUENZA SPAZIALE. Passiamo quindi ad una nuova codifica in cui vediamo come evolve il segnale in funzione delle frequenze spaziali, le quali sono legate alle diverse frequenze di precessione degli spin nucleari. Vogliamo recuperare l'informazione contenuta all'interno delle diverse frequenze di precessione che però dipendono dalla posizione degli spin nucleari. Se guardiamo la forma analitica del segnale di risonanza che acquisiamo durante l'esame, vediamo che  $s(k)$  è dato dalla trasformata di Fourier delle densità degli spin nel campione  $\rho(z)$ . Viceversa, se vogliamo localizzare quali spin contribuiscono alla formazione dell'immagine, basta fare la trasformata di Fourier inversa di  $s(k)$  per tutte le frequenze spaziali k.

$$s(t) \propto \omega_0 B_{\perp} \int d^3 r M_{\perp}(\vec{r}, 0) e^{i(\Omega t + \phi(\vec{r}, t))}$$

Equazione generale del segnale RM

$$M_{\perp}(\vec{r}, 0) = M_0(\vec{r}) = \frac{1}{4} \rho_0(\vec{r}) \frac{\gamma^2 \hbar^2}{K T} B_0$$

$\rho_0(\vec{r})$  = numero di spin  ${}^1\text{H}$  per unità di volume

Gradiente + demodulazione

$$B_{\text{eff}} = B_0 + G_z z$$

$$\omega_{\text{eff}} = \gamma(B_0 + G_z z)$$

$$\phi_G(z, t) = -\gamma z \int_0^t dt' G(t')$$

Equazione per imaging 1D

$$s(t) = \int dz \rho(z) e^{i\phi_G(z, t)}$$

Frequenze spaziali     $k(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t dt' G(t')$

Il segnale  $s(k)$  è la trasformata di Fourier della densità degli spin nel campione («codifica lungo z»)

$\rho(z) = \int dk s(k) e^{+i2\pi kz}$     Data  $s(k)$  per tutte le  $k$ , la densità degli spin del campione può essere ottenuta dalla trasformata di Fourier inversa del segnale (caso 1D)

Figura 88: Punto di Vista Analitico

FREQUENZE SPAZIALI: Struttura periodica che si ripete in una qualche direzione dello spazio. Tutte le immagini possono essere rappresentate come somma di frequenze spaziali orientate in diverse direzioni.

Possiamo andare a scomporre l'immagine ottenuta sulla base delle diverse k dei pixel che compongono l'immagine, perché queste sono direttamente collegate alla frequenza di precessione ed alla codifica effettuata con l'accensione dei gradienti. Si crea quindi una sorta di corrispondenza data dalla trasformata di Fourier tra quella che è l'immagine vera e propria (come quella della fetta con l'acquisizione degli spin nucleari lungo x e y) con uno spazio (detto K-SPAZIO) che rappresenta le frequenze spaziali dell'immagine. Il K-SPAZIO è rappresentato come una sorta di griglia ed ogni cella di questo rappresenta una frequenza spaziale. Gli assi  $k_x$  e  $k_y$  rappresentano gli assi rispettivamente orizzontale e verticale dell'immagine. Il K-SPAZIO e l'immagine contengono la stessa informazione espressa in maniera diversa: l'immagine è quella della localizzazione spaziale degli spin nucleari nella fetta di interesse; la stessa informazione viene riportata in termine delle frequenze spaziali nel K-SPAZIO: ogni punto di questo rappresenta il contributo relativo ad una frequenza spaziale unica che è presente nell'immagine finale. Non c'è una corrispondenza univoca tra ogni punto dell'immagine ed ogni punto del K-SPAZIO, ma ogni

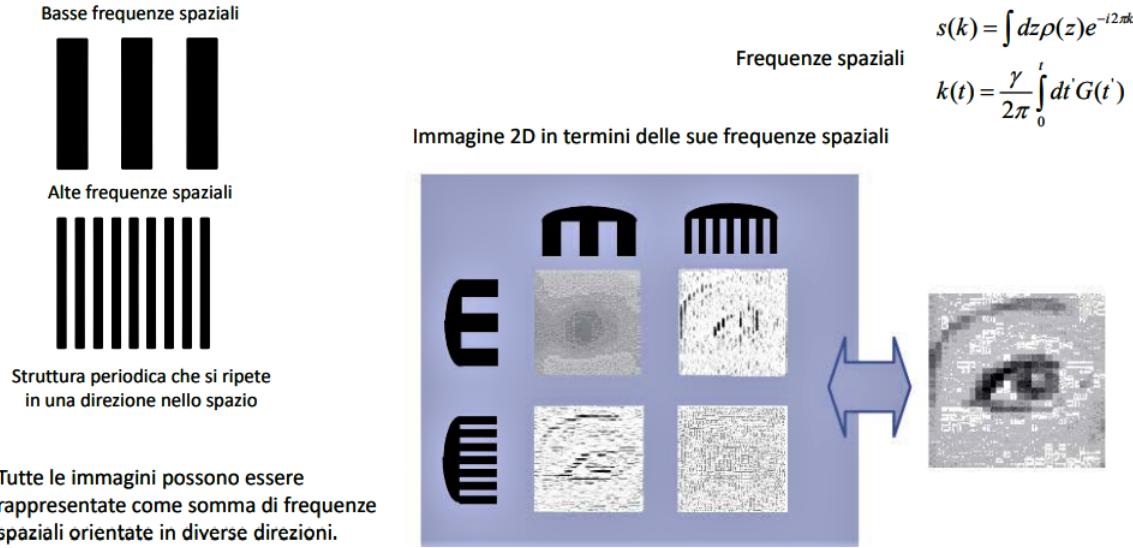


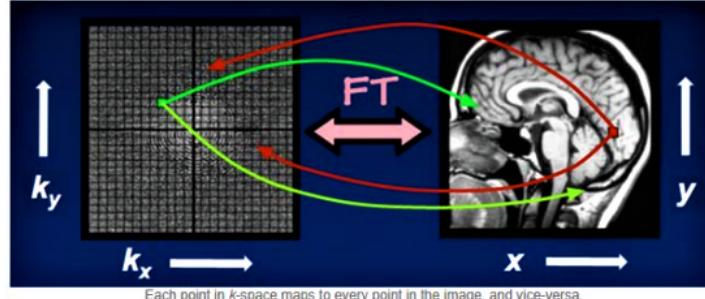
Figura 89: Frequenze Spaziali

punto di questo conterrà informazioni sulla frequenza spaziale e sulla fase di tutti i pixel dell'immagine finale, perché ogni punto di questo sulla base della sua luminosità ci dirà il contributo di quella frequenza spaziale ben specifica all'interno dell'immagine; viceversa ogni punto dell'immagine contiene il contributo di tutte le frequenze spaziali, di tutti i punti del K-SPAZIO. Solitamente nel K-SPAZIO all'incrocio degli assi abbiamo lo zero; dalla figura si vede che i contributi delle frequenze spaziali più basse sono più elevati, più marcati, perché l'intensità è più elevata rispetto ai bordi. Per riuscire a ricostruire in maniera utile un'immagine di risonanza dobbiamo campionare in maniera corretta e sufficientemente elevata (effettuare una copertura sufficientemente elevata) il K-SPAZIO. Solitamente le basse frequenze spaziali contengono il contributo informativo dell'immagine, mentre le alte frequenze spaziali sono solitamente associate ai dettagli dell'immagine stessa. Il K-SPAZIO e lo spazio dell'immagine sono inversamente correlati: quello che determina la risoluzione in un dominio determina l'estensione nell'altro; quindi quanto più fittamente si riesce a campionare il K-SPAZIO, tanto più grande sarà il campo di vista che riusciremo a rivelare durante l'imaging di risonanza; viceversa, la risoluzione spaziale dell'immagine ( $\delta x$  in questo caso) è inversamente proporzionale a quanto è grande il K-SPAZIO, ovvero a quante frequenze spaziali riusciamo ad acquisire (una buona immagine con un buon rapporto segnale rumore e spesso con un buon contrasto d'immagine).

#### Il k-spazio rappresenta le frequenze spaziali nell'immagine MR

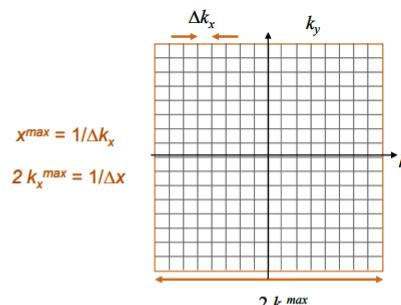
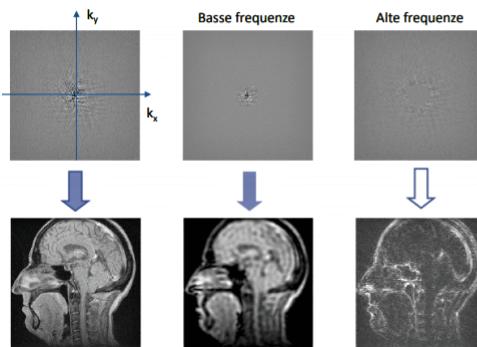
Ogni «punto» nel k-spazio corrisponde a un dato derivato direttamente dal segnale MR e la sua luminosità rappresenta il contributo relativo della frequenza spaziale, unica di quel punto, nell'immagine finale.  
Anche se appaiono molto diversi, il k-spazio e l'immagine MR contengono informazioni identiche sull'oggetto scansionato. Le due rappresentazioni possono essere convertite l'una nell'altra utilizzando la trasformata di Fourier.

Celle del k-spazio comunemente visualizzate su una griglia rettangolare con gli assi principali  $k_x$  e  $k_y$ . Gli assi  $k_x$  e  $k_y$  dello spazio k corrispondono agli assi orizzontale (x) e verticale (y) dell'immagine.



I singoli punti ( $k_x, k_y$ ) non corrispondono univocamente ai singoli pixel ( $x, y$ ) nell'immagine. Ogni punto del k-spazio contiene informazioni sulla frequenza spaziale e sulla fase di tutti i pixel dell'immagine finale (corrisponde a un andamento sinusoidale a una specifica frequenza e orientazione nell'immagine). Viceversa, ogni pixel dell'immagine mappa ogni punto del k-spazio.

Per ricostruire correttamente la densità degli spin dal segnale devo raccogliere il segnale da un set sufficientemente grande di valori  $k \rightarrow$  copertura del k-spazio



K-spazio e spazio dell'immagine sono inversamente correlati: la risoluzione in un dominio determina l'estensione nell'altro

Figura 90: Il K-Spazio

Chi è che decide in che modo vengono attivati gli impulsi RF ed i gradienti per la codifica? Le SEQUENZE DI IMPULSI. Si accendono e si spengono gli impulsi RF ed i gradienti con una certa tempistica o una certa intensità e questo ci permette di acquisire le informazioni, campionare direttamente il K-SPAZIO e ricostruire (fatto in post-processing dal software dello scanner di risonanza) poi l'immagine. Ogni sequenza di impulsi è specifica per una determinata applicazione o per estrapolare una determinata informazione all'interno dell'immagine. Spesso queste sequenze di impulsi (dette anche sequenze di acquisizione) sono le stesse ma vengono chiamate con nomi diversi a seconda dello scanner (varie marche). La sequenza di impulsi viene raffigurata attraverso dei diagrammi detti DIAGRAMMI DELLA SEQUENZA DI IMPULSI: facciamo partire una sequenza per l'acquisizione, andiamo a modulare la dimensione e la tempistica di accensione e di spegnimento dei gradienti e la posizione del segnale. Nel caso in figura accendiamo l'impulso RF (90 gradi in questo caso), accendiamo contemporaneamente il gradiente di selezione della fetta, poi la codifica di fase per identificare il contributo degli spin lungo una direzione della fetta, poi il gradiente di codifica in frequenza e quindi acquisiamo il segnale. In questo caso lo spin ECHO è una sequenza leggermente più complessa perché prevede la creazione di un eco ed alla fine l'acquisizione del segnale si fa in corrispondenza dell'eco. Per ottenere l'eco si applica un impulso a 180 gradi. Supponiamo di aver applicato un impulso di 90 gradi e di aver ribaltato la magnetizzazione sul piano; gli spin cominciano a precedere ed a perdere la loro coerenza di fase ed il segnale perde d'intensità. Se applichiamo un impulso a 180 gradi e ribaltiamo la magnetizzazione sempre sul piano xy nella direzione opposta, ciò che sfasava gli spin viene in qualche modo recuperato. Recuperiamo di nuovo la magnetizzazione trasversale. In corrispondenza dell'eco andiamo ad acquisire il segnale, quindi la codifica in frequenza. In determinate situazioni potremmo aver bisogno di acquisire più volte il segnale e attraverso le medie ottenute migliorare il rapporto segnale-rumore. Ecco perché nel diagramma delle sequenze di impulsi troviamo il parametro TR: TEMPO DI RIPETIZIONE tra l'applicazione di una sequenza e di quella successiva. Alcuni parametri importanti decisi in fase di prescrizione della sequenza di impulsi, cioè quando definiamo come accendere e spegnere l'impulso RF ed i gradienti sono: IL TEMPO DI ECO TE, TR, FLIP-ANGLE ALPHA (di quanto eccito gli spin nucleari con l'impulso RF, di quanto la magnetizzazione è ribaltata sul piano xy; maggiore è questo, maggiore sarà l'intensità del segnale), IL CAMPO DI VISTA FOV (deve essere sufficientemente ampio). Scegliere questi parametri di acquisizione può essere fatto per riuscire ad enfatizzare alcune informazioni all'interno dell'immagine, in questo particolare caso per riuscire ad aumentare il contrasto d'immagine; viene sfruttata la differenza tra i tempi di rilassamento dei tessuti.

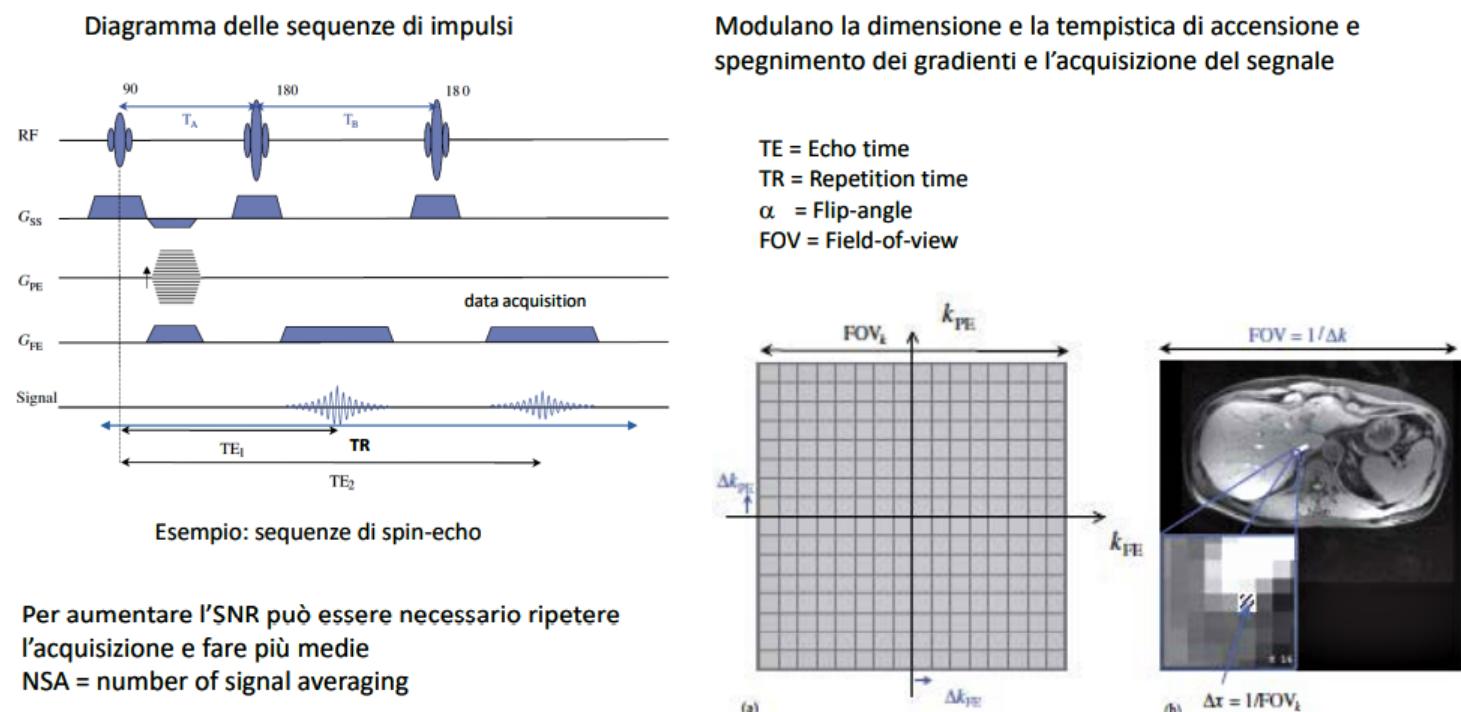
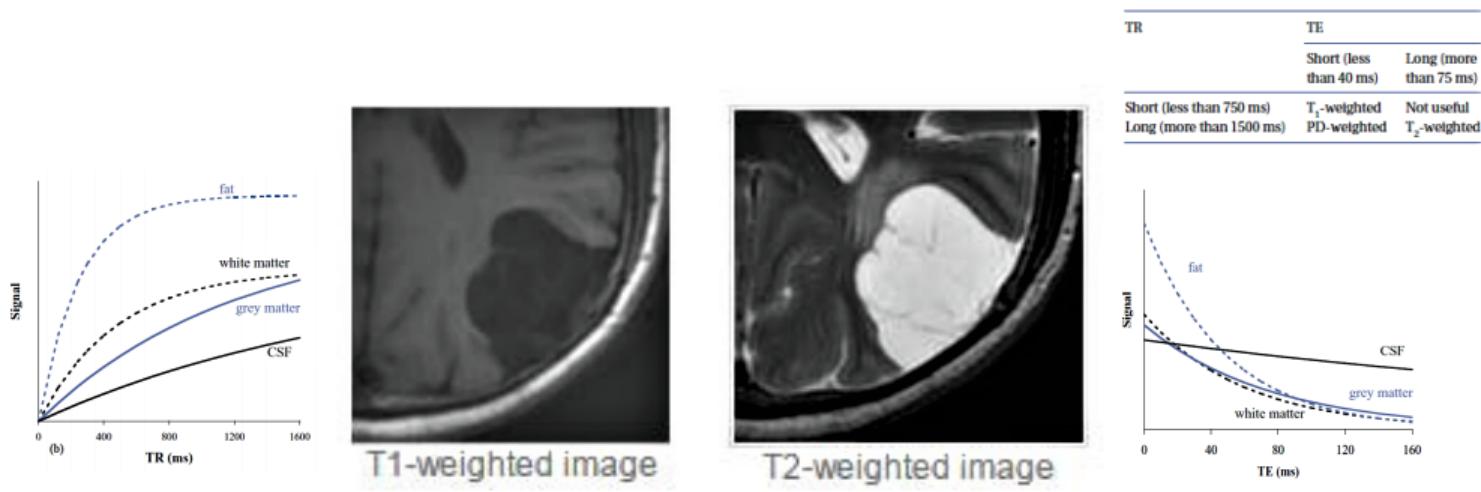


Figura 91: Le Sequenze di Impulsi

Quello rappresentato è un cervello con una massa tumorale e nel caso dell'immagine pesata  $T_1$  (tempo di rilassamento rispetto al tessuto sano circostante, più lungo in questo caso) la massa appare scura (ipointensa perché la componente lungo z non ha ancora recuperato rispetto al suo valore di equilibrio e rispetto al tessuto circostante), mentre in quella pesata  $T_2$  (tempo di rilassamento rispetto al tessuto sano circostante) appare bianca ed accade il contrario (è iperintensa). Per acquisire un'immagine pesata  $T_1$  si scelgono TE e TR piuttosto corti; se scegliamo TR troppo lungo si consente a tutte le componenti tissutali all'interno dell'immagine di recuperare la loro magnetizzazione di equilibrio e non saremo più in grado di distinguere bene e di aumentare il contrasto d'immagine tra i tessuti. Per acquisire un'immagine pesata  $T_2$  si scelgono TR piuttosto lunghi in modo da avere un buon segnale, ma anche dei tempi TE abbastanza lunghi, perché dobbiamo consentire ai vari tessuti di perdere la loro coerenza di fase ed aumentare il contrasto d'immagine. Un parametro critico è il TEMPO DI SCANSIONE che spesso è abbastanza lungo: è direttamente proporzionale al TR ed al numero di codifiche spaziali all'interno della sequenza di acquisizione; ovviamente dipende anche da quante medie vogliamo acquisire. Un modo per accorciarlo è quello di utilizzare l'imaging parallelo: illuminare in maniera selettiva i vari distretti anatomici, in fase di post-processing ricombinare con delle opportune pesature i vari contributi dei singoli elementi dell'array di bobine ed ottenere l'immagine finale. Un altro parametro è la RISOLUZIONE SPAZIALE che dipende dal numero di codifiche spaziali, ossia da quanto bene riusciamo a campionare il K-SPAZIO; un altro è l'SNR che dipende da: le dimensioni del voxel (tanto questi elementi elementari di volume sono grandi, tanti spin avremo al loro interno, tanto grande sarà il contributo di segnale), dalla radice del numero di medie acquisite, dalle codifiche spaziali e da quelle in frequenza. Un altro parametro è il CNR (rapporto contrasto-rumore) che dipende da quanto bene riusciamo ad identificare due strutture diverse all'interno della stessa immagine; dipende dal rapporto segnale-rumore. Questo si fa giocando con i tempi di rilassamento, ma a volte non basta, servono i mezzi di contrasto.

**MEZZI DI CONTRASTO** in MRI: Prevedono l'utilizzo di una molecola per migliorare il contrasto d'immagine. I mezzi di contrasto utilizzati in risonanza magnetica vengono detti mezzi di contrasto INDIRETTI perché non andiamo a visualizzare direttamente il mezzo di contrasto



- Tessuti con  $T_1$  lungo appaiono più scuri nelle immagini  $T_1$ -pesate
- Tessuti con  $T_2$  lungo appaiono più chiari nelle immagini  $T_2$ -pesate

- Tempo di scansione  $T_{acq} = N_x N_y N_z TR$

$TR$  = repetition time;  $N_{x,y,z}$  = # codifiche spaziali

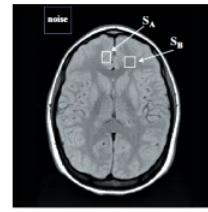
- Risoluzione spaziale  $\Delta x = \frac{FOV}{N_{FE}}$      $\Delta y = \frac{FOV}{N_{PE}}$      $\Delta z$  = slice width

- SNR  $SNR(k) = \sqrt{N_{acq}} \frac{s(k)}{\sigma_m(k)}$   
 $SNR \propto \frac{\Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z \cdot F_{sequence} \cdot \sqrt{NSA \cdot N_{PE} \cdot N_{FE}}}{\sqrt{BW}}$

$\sigma_m(k)$  = varianza in ogni punto del k-spazio  
 $\sigma_{thermal}^2(\vec{k}) = \sigma_{body}^2(\vec{k}) + \sigma_{coil}^2(\vec{k}) + \sigma_{electronics}^2(\vec{k})$

Per ogni valore del k-spazio  
 $F_{sequence}$  = fattore dipendente dalla sequenza di acquisizione  
 $BW$  = banda di ricezione

- CNR  $CNR_{AB} = \frac{S_A - S_B}{\sigma_0} = SNR_A - SNR_B$



D. W. McRobbie et al. MRI from Picture to Proton. Cambridge University Press, New

Figura 92: Le Immagini Pesate in  $T_1$  o in  $T_2$  (sopra) e Parametri MRI significativi (sotto)

una volta somministrato al paziente; l'azione dei mezzi di contrasto è quella di modificare i tempi di rilassamento del tessuto in cui questo si trova a localizzare, accorciando i tempi di rilassamento dei tessuti circostanti. Questo significa che si può aumentare la specificità (aumentare il contrasto) ed aumentare l'SNR (migliorare la qualità delle immagini ed incrementare la risoluzione spaziale).

- I mezzi di contrasto per MRI agiscono modificando il  $T_1$  e  $T_2$  dei tessuti circostanti

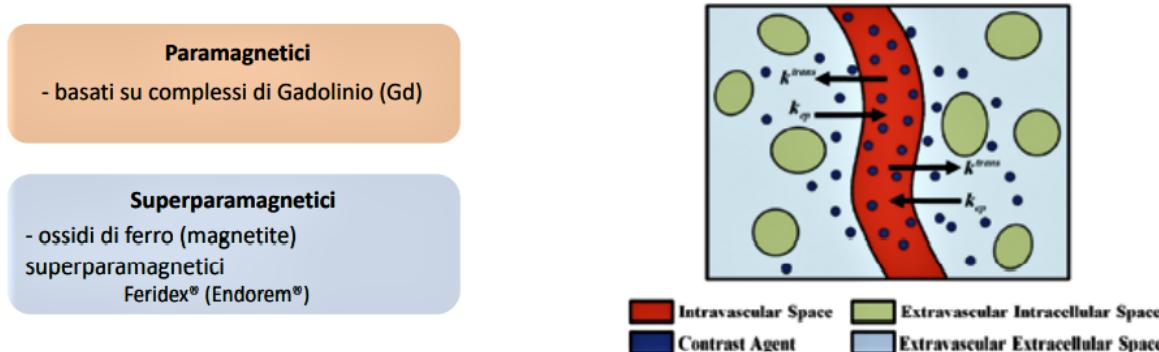


Figura 93: Mezzi di Contrasto in MRI

In MRI vengono utilizzati mezzi di contrasto:

- PARAMAGNETICI: Spesso basati su complessi di GADOLINIO (Gd) che è un lantanide ed il suo compito è quello di modificare  $T_1$  e  $T_2$  nei tessuti in cui si localizza; in particolare li accorcia. Sono quelli più utilizzati nella pratica clinica, hanno una struttura molto complessa perché il gadolinio viene inserito in una struttura che lo rende più stabile una volta che viene somministrato in vivo al paziente. L'obiettivo è di ridurre il  $T_1$  ed il  $T_2$  dei protoni che si trovano in vicinanza delle molecole di contrasto, aumentando l'intensità del segnale in  $T_1$  e riducendola in  $T_2$ . Per questo motivo questi mezzi di contrasto vengono utilizzati per le acquisizioni  $T_1$  pesate. Vengono utilizzati in una tecnica usata in ambito cardiologico in MRI, detta DELAYED ENHANCEMENT, per andare a visualizzare un tessuto infarto.

corrispondenza della cicatrice avremo una zona iperintensa in cui si è accumulato il mezzo di contrasto. Questi mezzi di contrasto sono utilizzati anche in ambito neuro, quindi per il cervello. Non possono essere sottoposti a risonanze con questi mezzi di contrasto pazienti con problemi nefrologici (ai reni). Molto recentemente sono emersi alcuni studi sugli utilizzi di questi mezzi di contrasto perché è stato rilevato un accumulo a livello cerebrale, ovviamente questo si ha in pazienti che nel corso della vita sono stati sottoposti a numerose risonanze magnetiche con contrasto.

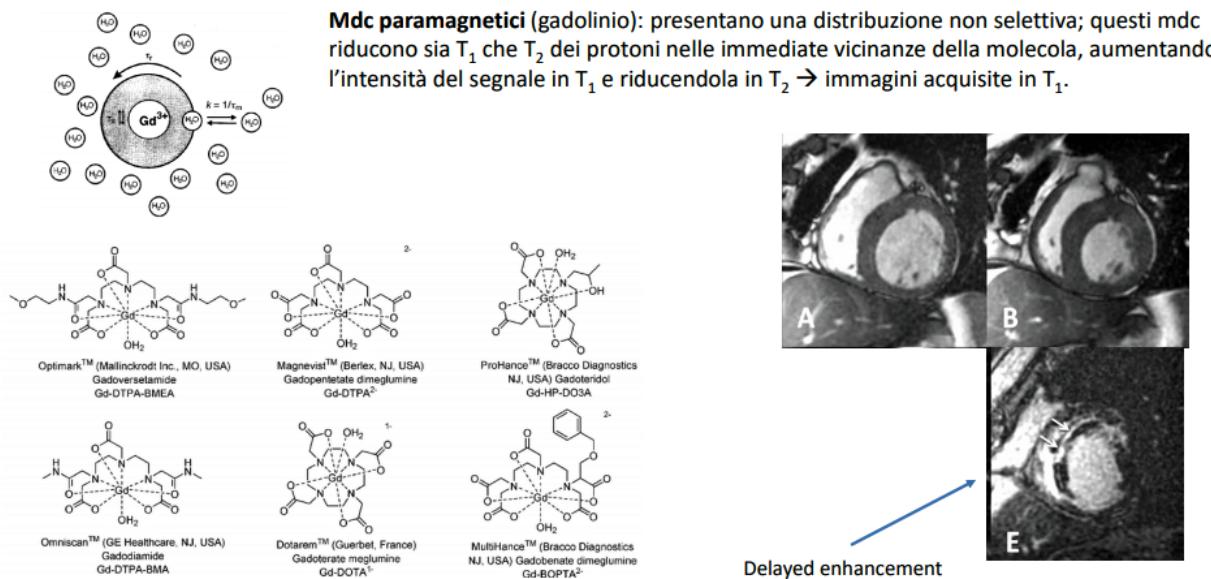


Figura 94: Mezzi di Contrasto Paramagnetici

Quest'ultimo fatto sta muovendo il mondo della ricerca verso mezzi di contrasto alternativi; una possibilità emersa abbastanza recentemente è l'utilizzo dei mezzi di contrasto:

- SUPERPARAMAGNETICI:** Hanno meno utilizzo in clinica, ma sono studiati in ricerca ed accorciano  $T_2$ . Sono basati su OSSIDO DI FERRO (FERRITE O MAGNETITE), molto spesso nella forma di nanoparticelle, quindi particelle di piccole dimensioni (decine o centinaia di nm di diametro); essendo paramagnetici vanno ad interagire su  $T_2$  accorciandolo, e quindi riducendo l'intensità del segnale. Conseguentemente si parla di mezzi di contrasto NEGATIVI, è un po' il loro limite. Si hanno quindi zone di ipointensità, al contrario di ciò che avviene col gadolinio. Il tessuto sano è più ipointenso di quello malato (lesioni evidenziate). Si individua quindi il tessuto patologico.

**Mdc superparamagnetici:** materiali quali, ad esempio, l'ossido di ferro agiscono solo su  $T_2$ , abbreviandolo e riducendone l'intensità di segnale (mdc negativi)

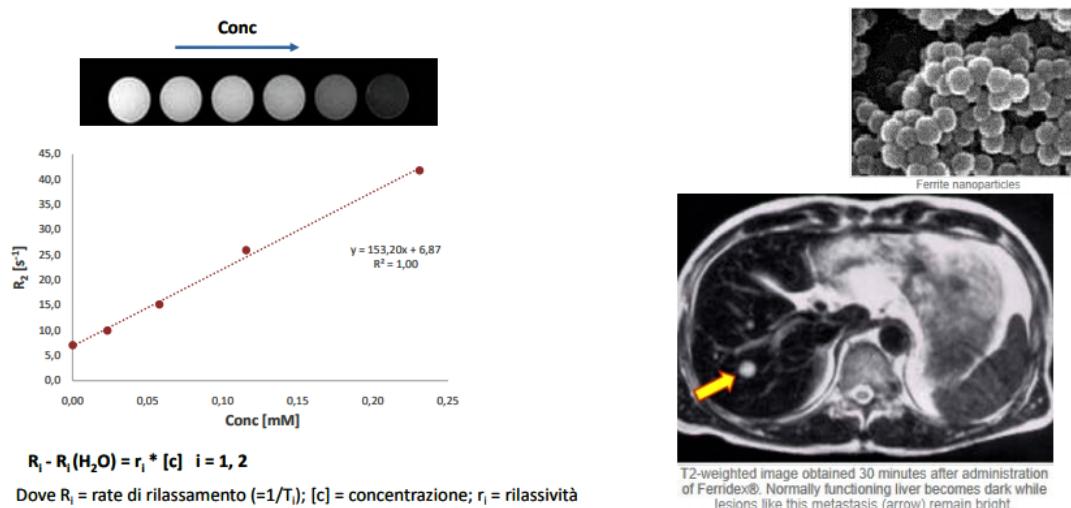
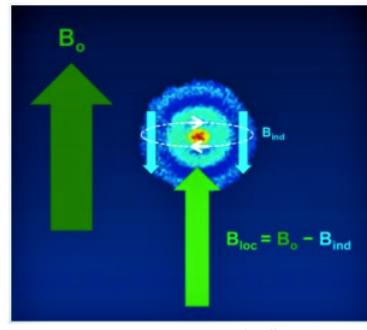


Figura 95: Mezzi di Contrasto Supermagnetici

**RISONANZA MAGNETICA SPETTROSCOPICA (MRS):** Fornisce informazioni anche sullo stato metabolico di un tessuto. Sfrutta l'EFFECTO SCHERMANTE (O DI SHIELDING): i nuclei (protoni in questo caso) che contribuiscono a generare l'immagine in risonanza magnetica non risentono solo di tutti i campi magnetici di cui abbiamo parlato, ma anche di effetti di suscettività diamagnetica a livello molecolare o atomico che in qualche modo li investono. Quello che determina la MRS fondamentalmente è il contributo degli elettroni presenti all'interno degli atomi di idrogeno e delle molecole che contengono questi atomi di idrogeno. Il campo statico  $B_0$  induce delle correnti elettroniche negli atomi e nelle molecole, che a loro volta producono un piccolo campo magnetico indotto che si oppone a  $B_0$ . Il campo locale avrà anche questo contributo opposto a  $B_0$  che si esprime per mezzo di una costante detta COSTANTE DI SHIELDING  $\sigma$ . Il contributo dato da questi elettroni in movimento fa sì che la frequenza di risonanza dei nuclei di idrogeno che andiamo a rivelare dipenda dalla natura chimica delle molecole su cui questi nuclei di idrogeno si trovano. La frequenza di risonanza della molecola di interesse è leggermente diversa da quella di risonanza di Larmor per mezzo del CHEMICAL SHIFT (CS); questo descrive la differenza tra la frequenza di risonanza tra una

molecola di interesse ed una di riferimento (per una molecola di acqua è diversa rispetto a quella per una molecola di grasso). I CS (100-1000 Hz) sono spesso piccoli e sono in genere espressi in unità di parti per milione (ppm). L'idea è quella di differenziare le varie molecole sulla base della diversa frequenza di precessione, quindi sulla base del loro CS e questo si fa passando per la trasformata di Fourier. Abbiamo il FID (segnaleti di risonanza che contiene il contributo delle diverse frequenze di risonanza delle molecole all'interno del tessuto), applichiamo la trasformata di Fourier, dallo spettro possiamo andare ad individuare le varie componenti in frequenza. Il CS (non dipende dall'intensità dei campi magnetici) tra acqua e grasso è noto ed in risonanza magnetica è 3.5 ppm.



- **Effetto schermante (o di shielding):**
  - $B_0$  induce correnti elettroniche negli atomi e nelle molecole che producono un piccolo campo magnetico "indotto" opposto a quello statico (effetti di suscettività diamagnetica a livello molecolare/atomico):
$$B_{loc} = B_0 - B_{0\sigma} = B_0(1-\sigma)$$
- $\sigma$  = costante di shielding: sensibile ai diversi ambienti chimici (molecole diverse)
- Frequenza di risonanza nuclei  $^1H$  dipende dalla natura chimica delle molecole su cui si trovano
- **Chemical shift** = differenza tra frequenza di risonanza della molecola di interesse e quello di riferimento:

$$\delta = \frac{(\nu_S - \nu_R)}{\nu_R} \times 10^6$$

$S$ = molecola d'interesse;  $R$  = riferimento;

$(\nu_S - \nu_R) \approx 100-1000$  Hz, mentre  $\nu_R$  in MHz → chemical shift ( $\delta$ ) è piccolo, espresso in unità di **parti per milione (ppm)**.

Discernere i diversi nuclei e molecole nello spettro del segnale FID: **Risonanza magnetica spettroscopica (MRS)**

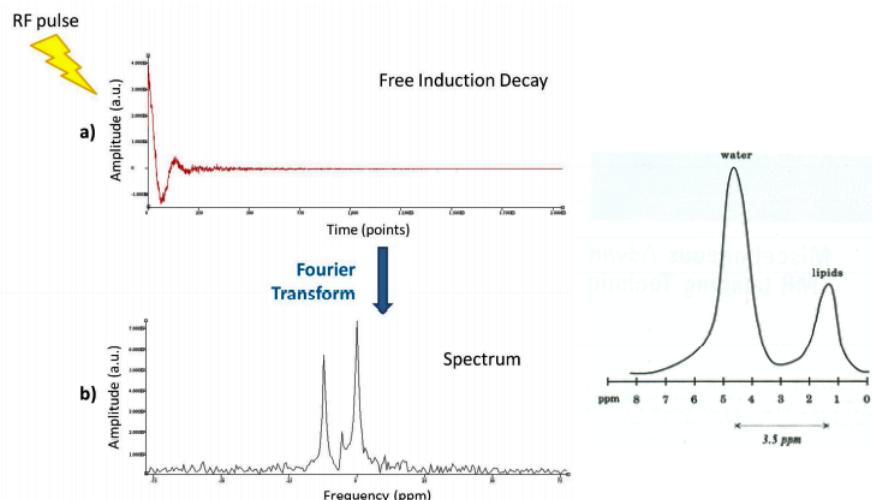
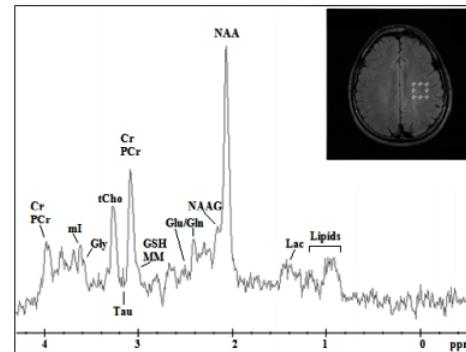


Figura 96: MRS

**SVANTAGGI DELL'MRS:** Bassa sensibilità; una gran parte dei metaboliti nel tessuto di interesse è a concentrazioni basse, parliamo di pochi mM (milli-molare) rispetto al segnale dell'acqua che molto presente nel nostro corpo e che è di 40 M. Rivelare il segnale di risonanza dei metaboliti è piuttosto complesso; nel caso del protone è superabile a causa dell'elevato  $\gamma$  e dell'elevata abbondanza naturale, ecco perché per l'MRS vengono in genere utilizzati i protoni. Per rivelare nuclei diversi dai protoni: dovremmo aumentare la risoluzione spettrale perché i vari metaboliti nello spettro sono veramente vicini tra di loro; quindi basta aumentare  $B_0$  (con l'incremento del quale si aumenta la risoluzione spaziale e la risoluzione spettrale), oppure aumentare l'omogeneità del campo magnetico, oppure giocare con i parametri di acquisizione (in questo caso anche il campionamento è fondamentale), o ancora un ruolo importante lo ha il post-processing del segnale (operazioni come lo zero filling che permette di aumentare la risoluzione spettrale).

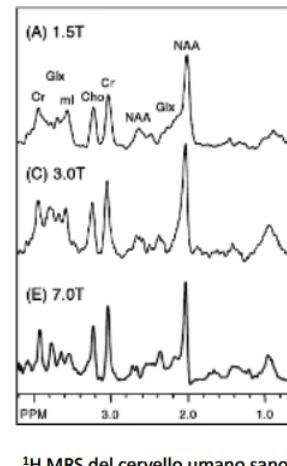
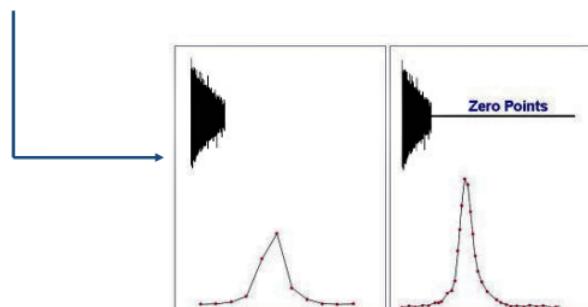
- Bassa concentrazione dei metaboliti (pochi mM) rispetto all' $H_2O$  (40 M) → basso segnale

Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of the Central Nervous System  
E.Kousi, I.Tsougos, K.Eftychia



Risoluzione spettrale dipende da:

- Intensità campo magnetico statico:  $\uparrow B_0 \rightarrow \uparrow$  risoluzione
- Omogeneità campo magnetico
- Parametri di acquisizione: intervallo di acquisizione (= l'inverso della separazione in frequenza tra 2 punti nello spettro), numero di punti del FID (campionamento)
- Post-processing del segnale (ad es. zero filling)



$^1H$  MRS del cervello umano sano

Figura 97: MRS del Protone (sopra) e Risoluzione Spettrale (sotto)

L'MRS per nuclei diversi dal protone, in particolare per il carbonio, il fosforo e l'azoto, è resa critica da una serie di fattori:

- BASSA CONCENTRAZIONE DEI METABOLITI,
- SCARSA ABBONDANZA NATURALE DEGLI ISOTOPI MAGNETICAMENTE ATTIVI DI QUESTI NUCLEI (quella del  $^{13}C$  è dell'1.1%, dell' $^{15}N$  dello 0.37%),
- BASSO FATTORE GIROMAGNETICO  $\gamma$ .
  - Risonanza Magnetica di nuclei diversi da  $^1H$  (eteronuclei:  $^{13}C$ ,  $^{31}P$ ,  $^{23}Na$ ,  $^{15}N$ , ...):
    - Più basso fattore giromagnetico
    - Scarsa abbondanza naturale
    - Bassa concentrazione dei metaboliti (mM)

Nucleus	$\gamma$ (MHz/T)	natural abundance
$^1H$	42.58	99.98%
$^{13}C$	<b>10.71</b>	<b>1.1%</b>
$^{31}P$	17.24	100%
$^{23}Na$	11.42	100%
$^{19}F$	40.05	100%
$^{15}N$	4.314	0.37%

Figura 98: MRS per Nuclei Diversi dal Protone

Per portare avanti questa applicazione avremmo bisogno di incrementare il segnale di risonanza. Sono state messe a punto nel tempo varie metodiche; in generale quello che si può fare è di lavorare a campi magnetici più elevati, questo aumenta la polarizzazione e quindi l'intensità del segnale, si può giocare sui parametri di acquisizione delle sequenze, si possono utilizzare dei mezzi di contrasto o dei traccianti per aumentare il contrasto d'immagine. Una metodica alternativa emersa negli ultimi dieci anni è detta METODICA DI IPERPOLARIZZAZIONE (quella utilizzata alla Fondazione Monasterio è detta POLARIZZAZIONE DINAMICA NUCLEARE): tecnica avanzata che consente di aumentare in modo significativo la polarizzazione nucleare e produrre delle molecole dette IPERPOLARIZZATE che contengono isotopi arricchiti ed in questo caso in particolare il  $^{13}C$  (di cui è molto difficile acquisire il segnale in vivo); grazie a questa metodica la sua polarizzazione viene incrementata di diversi ordini di grandezza (4 ordini di grandezza teorici) e quindi possiamo poi iniettare le molecole in vivo ed andarle successivamente a visualizzare. Si sfrutta il fatto che la molecola iperpolarizzata avrà un'elevata intensità di segnale, mentre non si ha nessun segnale di background perché il  $^{13}C$  ha un'abbondanza naturale bassissima; possiamo quindi visualizzare dove si è andato a localizzare il tracciante iperpolarizzato. In figura abbiamo un cuore di un maiale in cui è stata indotta un'occlusione di un vaso (quindi una parte del cuore non viene irrigata dal sangue), alla fine la molecola iperpolarizzata va a localizzarsi nel tessuto sano, mentre dove si ha l'occlusione il mezzo di contrasto non è arrivato e quindi quella parte non si vede. Si possono sfruttare le molecole iperpolarizzate anche per gli studi metabolici, al fine di andare a vedere i prodotti di conversione; le molecole verranno sottoposte a processi metabolici caratterizzati da enzimi, si produrranno alcuni prodotti metabolici che portano con sé il  $^{13}C$  iperpolarizzato. Sfruttiamo la MRS vista per identificare le varie molecole in base alla loro frequenza di risonanza e vedere come evolve nel tempo il loro segnale. Questo tipo di molecola oggi è testata

in un trial clinico all'estero per applicazioni in ambito cardiologico ed oncologico (situazioni metaboliche alterate in presenza di patologie come un tumore).

- Varie metodiche messe a punto per incrementare il segnale di risonanza rivelato e l'SNR.

- Per spin  $\frac{1}{2}$  polarizzazione termica:  $P = \tanh(\gamma\hbar B_0/2K_B T)$

- In generale:  Intensità campo magnetico  $B_0$   polarizzazione

- Utilizzare campi magnetici di intensità più elevata (3 o 7 T)

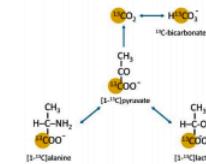
- Variare i valori dei parametri della sequenza di acquisizione (TR, TE, # scansioni);
- Utilizzare mezzi di contrasto o tracciati per incrementare il contrasto d'immagine;

- Metodo alternativo: **IPERPOLARIZZAZIONE**



Iperpolarizzazione mediante polarizzazione dinamica nucleare (DNP) @ FTGM

- Sviluppo di **nuovi tracciati ad elevata sensibilità** per studi metabolici in tempo reale
- **approccio non invasivo** con l'impiego delle tecniche di Risonanza Magnetica



@ FTGM: Studio del metabolismo cardiaco in modelli traslazionali animali

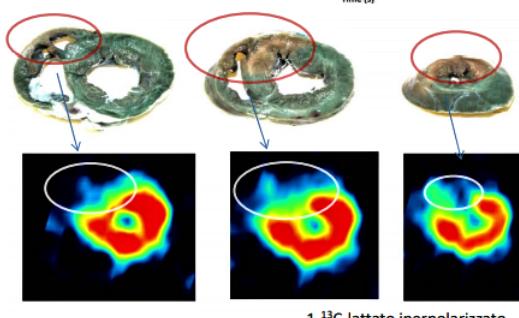
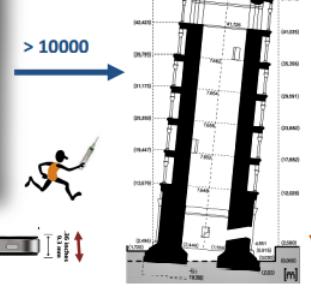
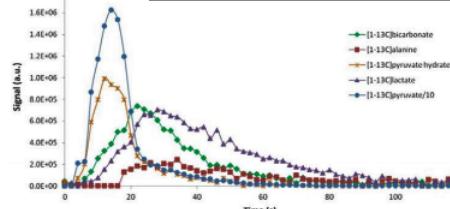


Figura 99: Incremento del Segnale in Risonanza (sopra) ed Iperpolarizzazione mediante dissolution-DNP (sotto)

#### 4.1 Applicazioni Cliniche

Le applicazioni più interessanti sono la neuro e la cardio. La cardio ha il problema in più legato al fatto che il cuore è un organo in movimento. Quando bisogna fare delle indagini per esempio tomografiche con la risonanza magnetica si usano degli stratagemmi come il toggling che consente di acquisire le immagini sempre nella stessa fase del ciclo cardiaco, in maniera tale da avere una certa riproducibilità.

VANTAGGI:

- Non necessita di radiazioni ionizzanti come la TAC, RX, per cui teoricamente è sicura. Ci sono degli studi molto controversi, sui quali non c'è un'uniformità di giudizio, secondo i quali si può avere un danno biologico legato all'esposizione prolungata ad alti campi della risonanza magnetica cardiaca. Inoltre, è multifunzionale, basti pensare alle differenze tra la RM e l'ecografia (legata al posizionamento della sonda ed al piano che viene esplorato soprattutto quando si utilizza l'ecocardiografia 2D e non 3D), questo aumenta la capacità di individuare correttamente le varie strutture, come nel caso della RM cardiaca l'individuazione delle caratteristiche morfologiche delle varie pareti del cuore (non si è influenzati dal piano di osservazione, né tantomeno dalla capacità del fascio ultrasonoro di attraversare le strutture toraciche).
- Caratterizzazione dei tessuti molli, ci sono delle condizioni patologiche che sono associate ad un sovertimento della struttura del muscolo cardiaco che normalmente è composto dalle cellule di contrattili che sono i cardiomiociti che sono organizzati in strutture fino a formare il muscolo cardiaco ed in più una parte interstiziale. Lo scheletro esterno è composto da una matrice extracellulare. In alcune condizioni patologiche c'è un'alterazione della struttura istologica/tissutale del cuore. La RM consente ad esempio rispetto all'eco di avere un'idea di come il tessuto miocardico è alterato, come nel caso in cui i cardiomiociti sono sostituiti da tessuto cicatriziale, come nel caso di un infarto oppure quando c'è una degenerazione che in cardiologia è detta fibroadiposa, le cellule in conseguenza di alterazioni del patrimonio genetico degenerano e vengono sostituite da tessuto adiposo, una sorta di metaplasia adiposa all'interno del cuore; queste sono condizioni che poi predispongono a problemi soprattutto di natura aritmica.
- Si può misurare il flusso e la velocità del sangue, quindi indirettamente avere un'idea della portata cardiaca e dell'alterazione della funzione delle valvole e la RM non è condizionata dalla presenza dell'osso; questo può dare fastidio nel caso di RX tradizionale o nell'imaging ecocardiografico per cause opposte.

SVANTAGGI:

- Usando campi elettromagnetici intensi, i pazienti portatori di dispositivi metallici non possono fare la RM. Questi sono limiti che negli ultimi anni sono stati superati: si sono realizzati dei pacemaker e dei defibrillatori che sono compatibili con la RM; questo non significa che la qualità dell'immagine sia sempre eccezionale, sono sempre dispositivi magnetici alloggiati in una tasca prepettoriale vicina al cuore. Il fatto che siano magnetocompatibili significa che non generano artefatti che possano compromettere la bontà delle immagini acquisite.
- Ci sono pazienti claustrofobici. Questa difficoltà si può superare quando l'organo da esplorare non è il cuore, non esistono al momento delle risonanze magnetiche aperte allo studio del cuore.
- Insufficienza renale grave.
- È un esame lungo, l'ecografia necessita solitamente di 20 minuti, ancora meno è richiesto per una TAC, per una RM completa nei casi più semplici è intorno ai 40 minuti.
- Bisogna sincronizzare l'acquisizione delle immagini con il movimento nel ciclo cardiaco.
- La necessità di utilizzare delle strumentazioni magnetocompatibili. Nella stanza in cui è presente il magnete non ci deve essere nulla di metallico.
- Non è possibile a differenza delle TAC valutare l'entità delle calcificazioni. La presenza di queste è un indice molto importante in cardiologia ed in medicina cardiovascolare perché riflette una forma di degenerazione vascolare ed è un indice di malattia aterosclerotica.
- La risoluzione spaziale è buona, ma è sempre inferiore alle immagini TAC.

#### INDICAZIONI CLINICHE PER LA RISONANZA MAGNETICA:

- MALATTIA CORONARICA, malattia delle arterie coronarie (vasi arteriosi che conducono il sangue ossigenato al cuore, che gli portano nutrimento erogando tutto il sangue al resto del corpo).
- LE CARDIOMIOPATIE, cioè le condizioni legate alle alterazioni della struttura primitiva del muscolo cardiaco.
- LE MALATTIE DEL PERICARDIO, condizioni patologiche del sacco che riveste il cuore.
- MALATTIE DELLE VALVOLE.
- TUMORI CARDIACI.
- MALATTIE CONGENITE CARDIACHE.
- MALATTIE VASCOLARI.

Se ci sono dei territori a cui il sangue arriva con più difficoltà, territori soggetti ad ISCHEMIA: si ha quando c'è differenza tra la quantità dei nutrienti e di ossigeno richiesta dal muscolo cardiaco e quella che viene trasportata dal torrente ematico. In questi casi gli esami effettuati più spesso sono: l'ecografia da sforzo/ test da sforzo basato sull'elettrocardiogramma, oppure metodiche di medicina nucleare come la scintigrafia miocardica da sforzo che dà un'idea di come il sangue si distribuisca utilizzando il tracciante radiativo nei diversi distretti corporei. La RM è utile perché spesso le malattie coronariche possono produrre delle alterazioni della funzione ventricolare; è logico pensare che la parte di cuore che riceve meno energia si contrarrà anche peggio rispetto a porzioni di cuore che ricevono un'adeguata quantità di sangue. La RM dà un'idea molto accurata di quella che è la funzione del ventricolo sinistro, sia complessiva che regionale (basta ricordare il modello a 17 segmenti).

Come si fa a valutare la funzione ventricolare?

Si acquisiscono delle immagini, quella a sinistra è un'immagine sull'asse lungo dove si vedono i due ventricoli, quello più spesso è il ventricolo sinistro e quello con le pareti più sottili è il ventricolo destro; si prendono dei piani paralleli tra loro e perpendicolari all'asse lungo del cuore e si acquisiscono delle immagini ciascuna di lunghezza 8mm (per ogni piano). In questo modo è possibile verificare che il cuore si muova adeguatamente. Ciascuna slide corrisponde ad una riga ed ogni fetta è poi plottata lungo l'asse del tempo. Su ogni slide l'operatore può ricalcare il contorno delle pareti del cuore, il bordo endocardico (parte interna a contatto col sangue, parte scura parete del cuore e la parte bianca sangue; in figura il cuore è tagliato lungo l'asse minore), è necessario ricalcare il contorno dell'epicardio (porzione esterna del cuore) e la stessa cosa viene fatta quantomeno per l'endocardio anche per il ventricolo destro. Se immaginiamo di fare questo per tutte le fette si può avere un'idea del volume del ventricolo sinistro, si può anche calcolare la massa del ventricolo sinistro (conoscendo la densità media del muscolo cardiaco). La stessa operazione può essere fatta sia in telediastole (alla fine della diastole quando il cuore è riempito dal sangue) sia in telesistole (alla fine della fase di contrazione del cuore quando il sangue si è svuotato in maniera non completa ovviamente); questo consente di calcolare EF, in maniera non approssimativa.

La RM può essere utile anche per la valutazione dei flussi ematici a cavallo delle valvole; la quantità di sangue che viene liberata dal ventricolo sinistro deve essere la stessa che attraversa le strutture valvolari in assenza di patologie (il sistema cardiovascolare è un sistema chiuso). Ci sono dei tipi di sequenze che si chiamano face contrasts che permettono di stimare, quantificare l'entità del flusso che attraversa una valvola, in questo caso può essere considerata o la valvola aortica, oppure quella polmonare, quindi il sangue che fuoriesce o dal ventricolo sinistro o da quello destro.

La valutazione della funzione ventricolare sinistra è buona e dotata di un'elevata accuratezza, l'assunto precedente vale solo quando non ci sono patologie particolari, vale solo in assenza di shunt (comunicazioni anomale tra le diverse camere del cuore ed in questo caso una parte del sangue può prendere direzioni non fisiologiche). Questa valutazione può darci anche indicazioni regionali, locali della funzione sistolica e questo è particolarmente importante quando si deve giudicare sulla presenza di una possibile malattia coronarica, che coinvolgendo l'una o l'altra coronaria può a sua volta ripercuotersi sul movimento di una regione del cuore piuttosto che di un'altra. Si può ottenere con la RM una valutazione accurata dello spessore delle pareti del cuore e con alcune tecniche di toggling (come avevamo visto con l'ecocardiografia) è possibile anche seguire porzioni ben definite del cuore e vedere quale è la loro deformazione (analisi simile allo strain ecocardiografico). Per tutti questi motivi la RM è considerata come il GOLD STANDARD, cioè la metodica di riferimento per la valutazione della funzione ventricolare sinistra e per la massa; questo è vero per il ventricolo sinistro, ma lo è ancora di più per il ventricolo destro perché questo ha una geometria molto più complessa e meno riproducibile e soprattutto si esplora male con metodiche non tomografiche, in particolare con l'ecocardiogramma.

Un'informazione importante che può dare la risonanza magnetica è relativa alla VIABILITY (vitalità) DEL MIOCARDIO. Un tessuto

miocardico vivo è un tessuto che si contrae adeguatamente. Esistono degli stratagemmi in risonanza che consistono nell'utilizzo di farmaci che inducono il cuore a contrarsi con più vigore (come la dobutamina) e che possono essere somministrati nel corso dell'esame di RM per valutare la risposta del cuore. Una porzione di cuore che in condizioni di riposo si contrae poco, può avere questa alterazione o perché una parte del tessuto al suo interno è morta, oppure perché essendo il tessuto ancora vivo, questo riceve poco sangue. La dobutamina riesce a darci un elemento di discriminazione in questa situazione. Se la motilità peggiora, la ridotta motilità è legata alla presenza di tessuto cicatriziale, se la contrattilità aumenta in risposta a questo farmaco, significa che il tessuto è vitale. La presenza di una cicatrice può essere rilevata dalla RM cardiaca che consente di discriminare dove è presente un'espansione nello spazio extracellulare; una cicatrice è un accumulo di tessuto fibroso, una sostituzione dei cardiomiositi con tessuto fibroso, duro, inerte, spesso privo di cellule. La somministrazione di mezzi di contrasto ed in particolare di gadolinio chelati riesce ad individuare queste zone con una tecnica detta di **DELAYED** (dopo un po' di tempo) **ENHANCEMENT**. Il gadolinio chelato, se somministrato per via endovenosa arriva al cuore tramite i vasi sanguigni, arriva nel distretto venoso, poi nel distretto arterioso, fino ad arrivare alle arterie coronarie e si distribuisce all'interno del cuore. Il gadolinio va a depositarsi lì dove lo spazio extracellulare è aumentato. Se si fanno acquisizioni di RM dopo un po' di tempo dopo la somministrazione, nelle zone in cui c'è una cicatrice ci sarà anche tardivamente una iperintensità di segnale. Nell'immagine c'è un cuore tagliato di traverso: alcune pareti sono più spesse di quelle del setto e c'è una specie di alone bianco che riprende una porzione del setto interventricolare. A destra si vede chiaramente la parte di cuore che è cicatrice, probabilmente in conseguenza ad un infarto. Nell'immagine successiva si ha la cinetica del gadolinio per i primi 25 minuti dopo la somministrazione endovenosa, in realtà sono due curve: una che ne descrive l'andamento nel tessuto vitale (si ha un picco iniziale perché vi arriva il sangue in maniera adeguata e poi c'è una fase di wash-out, cioè il mezzo di contrasto viene lavato via, non c'è un eccesso di spazio extracellulare) e l'altra nel tessuto non vitale, necrotico, cicatriziale (rimane intrappolato in questo spazio per una ventina di minuti). In realtà aumenta lo spazio extracellulare anche quando ancora non si ha una cicatrice, per esempio nelle fasi acute dell'infarto del miocardio, le cellule vanno incontro a rottura ed il gadolinio si infiltrerà tra le cellule, c'è un'espansione simile a quella che si ha nel caso di infiammazione, di edema e di rigonfiamento dei tessuti (come quando uno prende una botta). Le immagini successive dimostrano come quello che si vede al DE corrisponde ad aree cicatriziali, la cartina tornasole è un'indagine istologica (viene prelevato un campione dall'area interessata). Le immagini successivi ci danno un'idea della potenza della risonanza magnetica perché a volte è possibile vedere delle necrosi, delle fibrosi, delle cicatrici grossolane anche con metodiche molto meno avanzate (ecocardiogramma o con metodiche di medicina nucleare come la SPECT); la RM ci dà la possibilità di vedere delle aree fibrotiche che sono molto più sottili che altrimenti non si vedrebbero: in questo caso c'è un DE (parte bianca) che ha una distribuzione subendocardica, è più vicina alla cavità del cuore, in effetti se prendiamo lo stesso cuore e lo coloriamo con le tecniche istologiche che servono ad identificare le zone cicatriziali, si vede che c'è una corrispondenza ottima tra il DE e quella della fibrosi valutata all'istologia (aree più grigiastre rispetto al contorno rosso del cuore). La RM consente anche di avere un'idea della distribuzione 3D della fibrosi, in alcuni casi è utile quantificarla e questo è piuttosto semplice col metodo precedente delle fette.

Abbiamo detto che l'edema, come la fibrosi, determina l'espansione dello spazio extracellulare e quindi rappresenta una sorta di spugna per il gadolinio. Nel contesto di zone necrotiche (che hanno subito un infarto) ce ne possono essere alcune che si caratterizzano per un fenomeno che si chiama "no reflow": dopo un infarto (ostruzione acuta o subacuta di un vaso che poi si può riaprire direttamente per una sorta di meccanismi di adattamento intrinseci, oppure meccanicamente con una procedura detta angioplastica, rivascolarizzazione, il vaso viene riaperto ed il flusso a valle dell'occlusione viene ripristinato) in genere c'è una ripercussione del vaso, se non c'è si ha questo fenomeno e può essere legato o all'assenza di una manovra terapeutica, oppure perché il trombo che ha dato l'occlusione acuta del vaso poi si frantuma in piccoli pezzi che vanno ad embolizzare i porzioni distali dell'albero coronarico ed ad impedire che il sangue perfonda adeguatamente la parte a valle del cuore. Nell'infarto giovane/acute il DE è legato all'edema, all'infiammazione, in quello vecchio è legato alla fibrosi. Nell'area di "no reflow" il gadolinio non arriva nemmeno.

#### COMPLICANZE DELL'INFARTO MIOCARDICO:

- Una zona infartuata è una zona che, soprattutto nei primi giorni dopo l'infarto, è più fragile e può condurre alla rottura del cuore.
- Deformazioni morfologiche del ventricolo sinistro (in alto a sinistra c'è uno pseudo aneurisma, cioè una dilatazione saccata della punta del cuore che in conseguenza dell'infarto è costituita da un sottile strato fibrotico, quindi, non avendo capacità contrattile, nella fase della sistole quando tutto il resto del cuore si contrae, fa una sorta di bulging e va verso l'esterno; questo fenomeno può accadere frequentemente nell'apice e meno frequentemente in altre zone, quello a destra in alto è un aneurisma della parete laterale del cuore, è voluminoso ed all'interno di questo si possono formare delle stratificazioni trombotiche, quindi dei coaguli e poi c'è il problema che in conseguenza dell'infarto questa regione nei primi giorni successivi all'infarto può sfiancarsi e poi rompersi). Nella slide successiva si hanno altre immagini di aneurismi importanti (nell'ultima immagine c'è una specie di sacca che non dovrebbe esserci legata all'esito di un vecchio infarto del miocardio, in quelle sopra ci dovrebbe essere un cerchio quindi).
- Con il DE è possibile anche valutare quale è la possibilità di recupero della funzione cardiaca, c'è una forma di adattamento che si mette in atto in seguito ad un insulto acuto che può essere quello di un infarto e che può portare al recupero della funzione globale del ventricolo sinistro; maggiore è lo spessore, quindi l'entità del DE, minore sarà la possibilità di recupero: si tende a dire che quando il DE interessa meno del 25% dello spessore allora la probabilità di recupero è alta, intermedia se interessa 26-75% dello spessore parietale, bassa se >75%. Il DE può avere delle distribuzioni differenti che possono dare anche un'idea del motivo per cui c'è un'accentuazione del segnale legata ad un'espansione dello spazio extracellulare. Oltre alle ischemie ci sono anche delle malattie del muscolo cardiaco che sono indipendenti dagli infarti, malattie coronariche, che possono dare vita alla formazione di fenomeni di tipo cicatriziale, fibrotico. Per una serie di meccanismi fisiologici ed anatomici, solitamente quando ci sono segni di fibrosi, di cicatrici, localizzati al ridosso del subendocardio, oppure quando il DE interessa tutta la parete del ventricolo sinistro, allora si assume che questo DE abbia un pattern di tipo ischemico, questo perché la porzione subendocardica è quella in cui pesa di più l'ischemia, in cui si manifesta di più precocemente, questo perché è quella a cui il sangue arriva con più difficoltà e poi perché è quella più sottoposta a stress meccanico durante la contrazione del cuore. Se invece il DE ha delle distribuzioni differenti, come intramocardica oppure subepicardica, allora sono più spesso espressione o di una cardiomiopatia (malattia primitiva del muscolo) oppure di un fatto infiammatorio, una miocardite (fatto infiammatorio spesso su base virale che interessano il muscolo cardiaco, non riflettono una distribuzione coronaria, non sono legate ad un'origine di natura ischemica).

**MRI-stress:** è possibile completare la RM con la somministrazione di alcuni farmaci. Per valutare la presenza di ischemia spesso è necessario sottoporre il cuore ad uno stress, quindi aumentare il fabbisogno energetico del cuore (quando facciamo esercizio fisico per esempio) perché una stenosi (restringimento di un vaso) può non portare ad un deficit di ossigeno in condizioni di riposo, può farlo invece quando le necessità energetiche del cuore aumentano. Non si può fare esercizio fisico dentro la macchina della RM, quindi si utilizza un tipo di stress farmacologico (dobutamina che a basse dosi può dare un'idea della capacità del cuore di contrarsi, ad alte dosi può individuare l'ischemia; poi, per esempio, c'è l'adenosina che è un vasodilatatore che inducendo un fenomeno detto furto coronarico può dare un'idea della presenza di ischemia). Il

protocollo per l'MRI-stress prevede l'acquisizione di immagini a riposo, nel caso della dobutamina si utilizza una bassa dose (10 mcg) ed un'alta dose (40 mcg). Per individuare un'alterazione della genetica in tutte quante le pareti del cuore è necessario fare delle acquisizioni mirate in 2,4,3 camere prima e dopo lo stress e poi fare anche delle acquisizioni lungo l'asse corto del cuore.

È possibile vedere la presenza di ischemia non solo osservando la variazione della cinetica, quindi del movimento delle pareti del cuore, ma anche facendo affidamento sull'effetto di primo passaggio del mezzo di contrasto a base di gadolinio: questo arriva in un dato sito solo se ci sono dei tubi che sono in grado di trasportarlo all'interno del cuore.

Altre indicazioni per la RM sono i tumori cardiaci (rari), le malattie del pericardio (sacco esterno del cuore), le cardiomiopatie (alterazioni strutturali del muscolo cardiaco) e la valutazione pre-post trapianto (in particolare quando si vuole valutare l'eventuale presenza di un rigelto dell'organo trapiantato). I numeri in tabella sono la classe di raccomandazione, quanto è indicata la risonanza magnetica per ciascuna di queste condizioni critiche (1 è molto indicata o è il test diagnostico di riferimento come nel caso dell'alterazione strutturale della parete libera del ventricolo destro perché l'ecocardiogramma non consente una valutazione accurata della funzione e dei volumi del ventricolo destro e poi perché solo con la RM è possibile individuare alterazioni strutturali, in questo caso della displasia, quindi della sostituzione adiposa del ventricolo destro che è caratteristica di alcune malattie). Un'altra cardiomiopatia abbastanza frequente è la cardiomiopatia ipertrofica che è una malattia a trasmissione ereditaria legata alla posizione di alcuni geni e che comporta un'ipertrofia, un ispessimento del singolo cardiomiocita, che poi si ripercuote su un ispessimento (in particolare del setto interventricolare) in toto di tutta la parete del ventricolo sinistro, questo altera la meccanica del cuore ed in alcune circostanze è talmente tanto evidente che ostacola l'efflusso del sangue dal ventricolo sinistro, da una regione che si chiama outflow del ventricolo sinistro (la porzione che il sangue attraversa per uscire dal cuore ed entrare nell'aorta); questo determina sintomi importanti come l'affanno. Non sempre tutte quante le pareti del ventricolo sinistro sono ispessite, più spesso si ispessisce il setto interventricolare, ci sono delle forme più atipiche che sono più difficili da diagnosticare in cui si ispessisce l'apice del ventricolo sinistro.

L'immagine successiva mostra delle alterazioni strutturali del ventricolo destro nella displasia aritmogena ARVC, in cui il ventricolo sinistro è relativamente normale, il ventricolo destro è molto dilatato e poi sono dei rigonfiamenti che sono indici di un'alterazione strutturale del cuore. In questa c'è anche una sostituzione adiposa del tessuto.

Ci sono delle sequenze specifiche che permettono di individuare in maniera selettiva attraverso l'utilizzo di immagini pesate in T2 (dove c'è più bianco c'è edema) l'edema nel caso della miocardite. Dove c'è infiammazione c'è anche edema. Quando questo non viene combattuto in maniera rapida, può evolvere verso la formazione di cicatrici, di fibrosi, che si vedono con la tecnica del DE. Dove c'è fibrosi c'è un alto rischio cardiovascolare; la fibrosi, soprattutto se estesa, porta a dilatazioni delle camere cardiache che si dicono rimodellamenti avversi: il cuore si dilata e diventa meno efficiente in fase di contrazione e di rilassamento e la via finale comune è quella dello scompenso cardiaco. Dove c'è fibrosi può anche essere il luogo in cui cominciano delle aritmie importanti e potenzialmente pericolose.

DCM: cardiomiopatia dilatativa, abbastanza frequente. Non c'è ispessimento delle pareti del ventricolo sinistro, ma al contrario questo si dilata e diventa disfunzionante. Come nelle altre cardiomiopatie, anche in questo caso è possibile osservare delle alterazioni strutturali in forma di DE.

La RM può aiutare anche nell'identificazione di masse intracardiache; a differenza dell'ecocardiografia che spesso consente di identificarle e caratterizzarle, la RM può dare informazioni molto importanti anche sulla caratterizzazione tissutale o sul tipo di vascolarizzazione del tessuto che ci aiutano a capire se il tumore è benigno o maligno. In genere abbiamo nelle immagini T1 pesate segnali ad alta intensità nei tumori a base di cellule adipose come il liposarcoma quando c'è un'emorragia recente, lesioni cistiche o le lesioni da melanoma. Il segnale ha intensità bassa quando ci sono deformazioni di tipo vascolare, con lesioni calcifiche o in presenza di aria. Quanto più vascolarizzato è un tumore, tanto maggiore è la probabilità che questa lesione sia di natura maligna. La vascolarizzazione di una struttura cardiaca può essere valutata piuttosto bene con la RM, con gli stessi accorgimenti utilizzati per la vascolarizzazione del tessuto normale miocardico. Ci sono dei tumori vascolari come l'angiosarcoma che sono molto vascolarizzati, alcuni tumori benigni sono invece primi di vascolarizzazione.

MYXOMA: Uno tra i più diffusi tra i tumori cardiaci che coinvolge più spesso la porzione dell'atrio, più spesso quello sinistro, che ha delle caratteristiche di inomogeneità delle immagini pesate in T1, a basse intensità nelle immagini pesate in T2.

La RM viene utilizzata anche per valutare la presenza di trombi intracardiaci che a volte possono sfuggire alle immagini ecocardiografiche, con la valutazione delle immagini pesate in T1 e T2 è possibile capire se si tratta di una formazione trombotica recente oppure no. Con le face contrast è possibile anche valutare la funzione valvolare attraverso la RM, peggio nella valutazione della stenosi (si valuta meglio quando la valvola perde rispetto a quando è ristretta). Si può anche valutare la presenza di bicuspidia valvolare aortica (normalmente la valvola aortica è composta da tre cuspidi che si aprono e si chiudono in sistole ed in diastole; ci sono delle condizioni per lo più congenite per cui la valvola aortica ne ha solo due di cuspidi e questa è un'alterazione che si può associare ad altre alterazioni strutturali come l'aorta ascendente o più in generale dell'aorta toracica e può indurre delle alterazioni emodinamiche che sottopongono la struttura valvolare a degli stress emodinamici tali da portare nel lungo periodo ad una degenerazione più precoce della valvola, quindi portare alla stenosi, ad un'insufficienza, più spesso ad una forma combinata di entrambe le alterazioni).

Il rigurgito di insufficienza valvolare può essere valutato con il FAST GRADIENT ECHO attraverso l'analisi di una turbolenza di flusso; questo permette però di avere solo una valutazione qualitativa dell'oggetto di rigurgito: ci dice se c'è e ci può dare sono un'indicazione qualitativa grossolana di quest'insufficienza. Con le face contrast è possibile avere anche una valutazione quantitativa del rigurgito valvolare, che consente di calcolare con una discreta precisione anche la quantità di sangue che ritorna indietro, detta FRAZIONE REGURGITANTE. La RM cardiaca può essere utilizzata anche per la valutazione di malattie valvolari, c'è in particolare una porzione dell'aorta che è nascosta all'imaging ecocardiografico e ce quindi si può esplorare o con la RM o con la TAC. Con RM è possibile soprattutto con l'utilizzo dei mezzi di contrasto disegnare tutto l'albero arterioso e quindi valutare le patologie che possono riguardare le grosse arterie del corpo, come dilatazioni (ectasie), aneurismi (dilatazioni ancora maggiori), dissezioni (slaminamenti delle diverse pareti che compongono il vaso). Si può anche valutare la presenza di placche, soprattutto nei vasi principali, più grossi.

La DISSEZIONE AORTICA è una patologia acuta vascolare che richiede un intervento urgente, richiede una diagnosi il più precoce possibile; è necessario attuare delle metodiche accurate, la RM consente la diagnosi della dissezione aortica con un'accuratezza che si avvicina al 100%. È possibile individuare anche quale è il sito di entrata e quello di uscita del sangue. Il rischio con questa patologia è che l'aorta si rompa ed in questo caso la probabilità di sopravvivenza è molto bassa.

## 5 Imaging RX

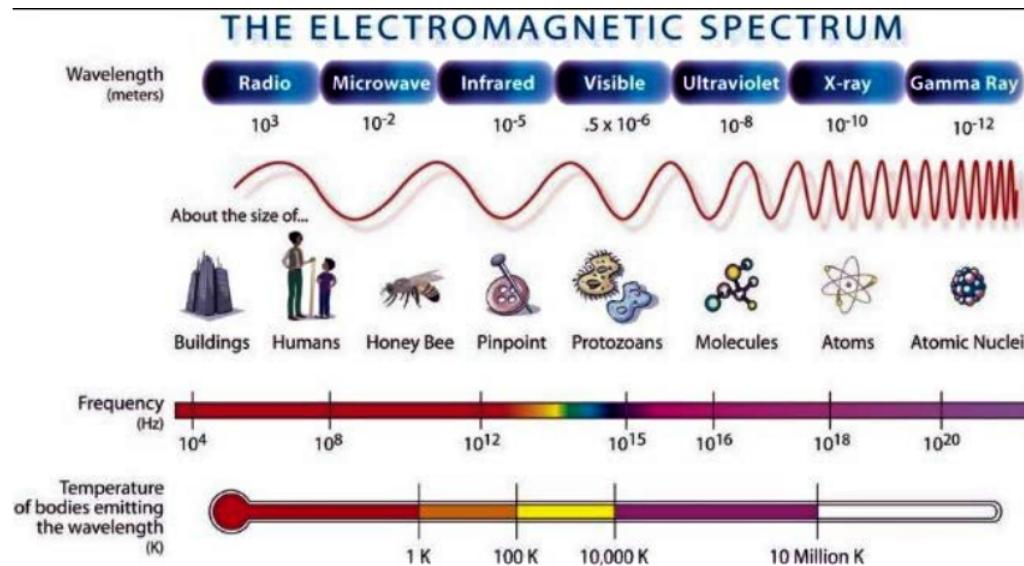


Figura 100: Spettro Elettromagnetico

**IMAGING RX:** Fino ad ora ci siamo occupati di tecniche non invasive. Adesso ci occupiamo di tecniche che sfruttano energie più elevate, in particolare iniziamo a parlare delle metodiche utilizzate nell'ambito della medicina nucleare, quindi fondamentalmente parliamo di RADIAZIONI IONIZZANTI. In generale le tecniche di imaging in medicina nucleare si dividono in due grandi sottogruppi:

- **TECNICHE CHE LAVORANO IN EMISSIONE:** Come LA PET, LA SPECT (vengono utilizzate per lo studio dei tumori, ma anche per le malattie neurodegenerative, quindi in ambito cerebrale, come il parkinson e l'alzheimer perché si va a valutare l'alterazione metabolica di un tessuto, in particolare di una patologia), quindi di tipo tomografico, oppure la SCINTIGRAFIA PLANARE. Queste utilizzano radiazioni ionizzanti, spettri monocromatici o comunque discreti e solitamente forniscono informazioni di tipo funzionale, quindi vanno ad indagare la funzionalità di un dato organo o tessuto.
- **TECNICHE CHE LAVORANO IN TRASMISSIONE:** Sfruttano radiazioni ionizzanti caratterizzate da spettri continui: RX (IMAGING RADIORAFICO), CT (TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA) O LA TAC. Sono le tecniche favorite quando si vogliono ottenere informazioni di tipo morfologico sul tessuto patologico, ma non solo per questa applicazione.

LE RADIAZIONI IONIZZANTI sono radiazioni con energie comprese tra 10 eV - 20 MeV. Il limite inferiore corrisponde all'energia minima necessaria per ionizzare la materia. Questo tipo di radiazioni consente di poter fare un'analisi approfondita dell'interno del nostro corpo con un'elevata risoluzione, ma sono radiazioni che portano con sé un certo grado di rischio: hanno infatti energia sufficiente a causare danni al DNA, possono aumentare notevolmente il rischio che una persona ha nel corso della sua vita di sviluppare il cancro.

**IMAGING RADIORAFICO (RX):** È una tecnica diagnostica molto diffusa. La nascita delle Bioimmagini a RX viene fatta risalire ad un luogo e ad una data precisa: Wuerzburg nel 1895 quando vennero concretezzate le ricerche di Rontgen. La prima immagine radiografica resa nota è quella della mano della moglie che venne sottoposta a un'esposizione a raggi X per circa una mezz'ora; nell'immagine si vede anche l'anello che indossava. I raggi X sono radiazione elettromagnetica con energia elevata (> 1 keV), prodotta dall'interazione di elettroni ad alta velocità con la materia che provoca la conversione della loro energia cinetica in radiazione elettromagnetica.



Figura 101: Nascita delle Bioimmagini a RX

**Principio base:** L'idea è quella di far passare un fascio di raggi X attraverso il corpo del paziente: una parte verrà assorbita o dispersa dalle strutture interne, dall'anatomia del paziente stesso, la parte rimanente verrà trasmessa oltre il paziente ad un rivelatore: una pellicola o un sistema digitale che registra questi raggi e che consente un'ulteriore elaborazione da parte di un computer. Ad oggi le tecniche che sfruttano l'imaging radiografico sono tre:

- **RADIOGRAFIA:** Consiste nell'acquisizione di una singola immagine. Si sfrutta il passaggio del fascio attraverso il corpo del paziente per ottenere un'immagine. La mammografia è un caso particolare dell'imaging radiografico e serve a visualizzare le strutture interne del seno.
- **FLUOROSCOPIA:** Si acquisiscono delle immagini in continua e quindi consente il monitoraggio in tempo reale di una procedura (per esempio come per l'inserimento di un ago) oppure il passaggio di un mezzo di contrasto o di un colorante (nell'immagine c'è la somministrazione di un anestetico per via epidurale). Implica spesso l'impiego di dosi di radiazione più elevate rispetto alla radiografia

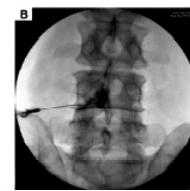
standard, soprattutto quando viene utilizzata per seguire delle procedure interventistiche complesse, come l'inserimento di uno stent (che è un dispositivo che serve a ripristinare il flusso di sangue all'interno di un vaso), che richiedono un tempo di acquisizione lungo e quindi una dose elevata di radiazione.

- **CT (TOMOGRAFIA A SERIE COMPUTERIZZATA), TAC IN ITALIANO:** Le immagini radiografiche sono acquisite mentre il rivelatore si muove attorno al corpo del paziente. Il prodotto di un esame TAC è una serie di immagini a sezione trasversale, dette fette, che rappresentano i tessuti e gli organi interni del paziente e che vengono ricostruite dal computer a partire dalle singole immagini acquisite mentre il rivelatore si sposta. Per ottenere una serie accurata di fette che rappresentano gli organi del paziente abbiamo bisogno di acquisire un certo numero di immagini e quindi la dose di radiazione somministrata sarà elevata. Sono necessarie molte singole proiezioni di raggi X per ottenere queste fette.

**Radiografia:** acquisizione di una singola immagine (Mammografia = speciale radiografia per visualizzazione strutture interne del seno).



**Fluoroscopia:** immagine radiografica continua viene visualizzata su un monitor, consentendo il monitoraggio in tempo reale di una procedura o del passaggio di un mezzo di contrasto ("colorante") attraverso il corpo. Può comportare dosi di radiazioni relativamente elevate, soprattutto per procedure interventistiche complesse (come l'inserimento di stent o altri dispositivi all'interno del corpo) che richiedono la somministrazione di fluoroscopia per un lungo periodo di tempo



**CT:** più immagini radiografiche acquisite mentre il rivelatore si muove attorno al corpo del paziente. Immagini a sezione trasversale o "fette" di organi interni e tessuti ricostruite da un PC a partire dalle singole immagini acquisite. Un esame CT comporta una dose di radiazioni più elevata rispetto alla radiografia convenzionale perché l'immagine viene ricostruita da molte singole proiezioni a raggi X.



Figura 102: Imaging RX

#### BENEFICI DELL'IMAGING RX (dati presi dal sito dell'FDA americana):

- Esame diagnostico semplice, è indolore e serve per diagnosticare malattie (come quelle cardiopolmonari, articolari o della colonna vertebrale) ed a monitorare la terapia. La tecnica principe con cui sono diagnosticati i pazienti COVID è la TAC; per andare a vedere se c'è una polmonite bilaterale si evidenzia un'immagine peculiare con una densità particolare (si dice che assomiglia ad un vetro smerigliato, opacizzato). È uno dei sintomi che portano alla diagnosi di COVID.

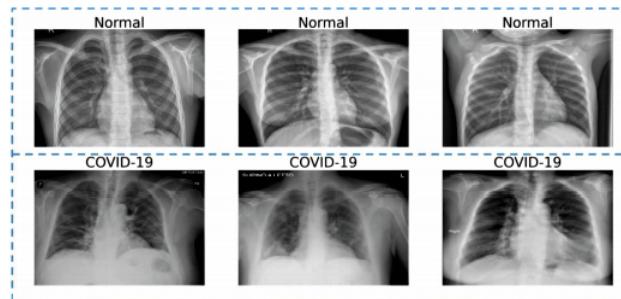


Figura 103: Diagnosi per Covid 19

- Serve per sostenere la pianificazione dei trattamenti medici e chirurgici.
- Serve per la diagnosi di fratture a seguito di traumi.
- Serve per guidare il personale medico per l'inserimento di cateteri, di aghi, di stent o di altri dispositivi all'interno del corpo quando è richiesta una certa precisione, nel trattamento di tumori o nella rimozione di coaguli di sangue o di altri blocchi.

#### RISCHI DELL'IMAGING RX:

- Il maggiore è dovuto all'esposizione a radiazioni ionizzanti: un paziente sottoposto a numero ragionevole di radiografie ha una piccola possibilità in più di sviluppare il cancro nel corso della sua vita. In generale, per lo meno per l'utilizzo standard dell'imaging radiografico in ambito diagnostico questo rischio è molto basso e inoltre: aumenta all'aumentare della dose e del numero di imaging RX fatti nel corso della vita, dipende dall'età del paziente (leggermente più alto per i pazienti più giovani), dal sesso (più alto per le donne) e dalla regione corporea, infatti alcuni organi sono più radiosensibili di altri.
- Fenomeni sui tessuti come la formazione di cataratta, l'arrossamento della pelle o la perdita dei capelli. Si verificano se le dosi sono particolarmente elevate, quindi non per la singola radiografia e sono rari per molti tipi di esami.
- Possibili reazioni associate ad un mezzo di contrasto iniettato per via endovenosa, o "colorante", che viene talvolta utilizzato per migliorare la visualizzazione.

Ovviamente quello che si valuta è un rapporto RISCHI-BENEFICI. Quando c'è realmente una necessità clinica, quindi un quesito clinico a cui rispondere, questo supera di gran lunga il rischio e l'esame viene effettuato; tuttavia è bene evitare l'esposizione non necessaria alle radiazioni ionizzanti. Si prendono in considerazione due aspetti:

- LA RIDUZIONE DELLA DOSE AL PAZIENTE,
- L'INDIVIDUAZIONE DEI PAZIENTI E DELLE PROCEDURE AD ALTO RISCHIO (come per le donne in gravidanza).

**PRODUZIONE DEI RAGGI X:** Il TUBO RADIOGENO è il sistema che viene impiegato in un radiografo standard per produrre il fascio di raggi X. Dati fasci vengono ottenuti bombardando in condizioni di vuoto spinto un bersaglio metallico (target) con degli elettroni veloci che sono emessi in emissione termoionica da un catodo riscaldato, ed accelerati. In seguito alle interazioni tra gli elettronni veloci e gli atomi che compongono il target, una parte dell'energia (< 1%) viene convertita in radiazione X, mentre la restante parte viene dispersa in calore ( $\approx 99\%$ ). Un parametro molto importante è la così detta CORRENTE NEL TUBO: numero di elettroni che fluiscono dal catodo verso l'anodo nell'unità di tempo e si misura in mA. La fluoroscopia sfrutta correnti un po' più basse (1-5) mA della radiografia (100-1000) mA, ma quest'ultima ha tempi di esposizione brevi (< 100 ms) al fine di minimizzare la dose al paziente.

**TUBO RADIOGENO O DI COOLIDGE:** È composto da tre elementi principali:

- **IL CATODO:** Sorgete degli elettroni, rappresentato da un filamento ed ha un suo circuito di alimentazione autonomo,
- **L'ANODO:** Bersaglio contro cui gli elettroni vengono accelerati e convogliati,
- **IL SISTEMA DI ACCELERAZIONE DEGLI ELETTRONI:** Circuito principale di alimentazione del tubo, ad alto voltaggio (80-140 kV); è collegato con gli elettrodi del tubo e l'idea è quella di sfruttarlo per accelerare gli elettroni.

Il catodo e l'anodo sono all'interno di un involucro di vetro o di metallo in cui viene creato il vuoto, altrimenti gli elettroni prodotti dal catodo interagirebbero con le molecole di gas e non avremmo sufficienti elettroni a colpire l'anodo e quindi a produrre il fascio RX. Al di fuori dell'involucro di metallo è spesso utilizzato un olio che serve per condurre il calore, per disperderlo ed isolare il sistema. Il tutto è racchiuso in una schermatura "TUBE HOUSING" che è spesso in PIOMBO, la quale serve per attenuare i raggi X che vengono emessi in tutte le direzioni; nella schermatura c'è una PORTA da cui fuoriesce il fascio RX che è indirizzato verso il paziente e poi il rivelatore. La schermatura serve a bloccare tutti gli RX che fuoriescono in una direzione che non è quella della porta, quindi una direzione non utile. Esiste anche una RADIAZIONE IN PERDITA, rappresentata dagli RX che sono in grado di penetrare la schermatura, questi sono RX ad elevata energia; questa radiazione è molto bassa.

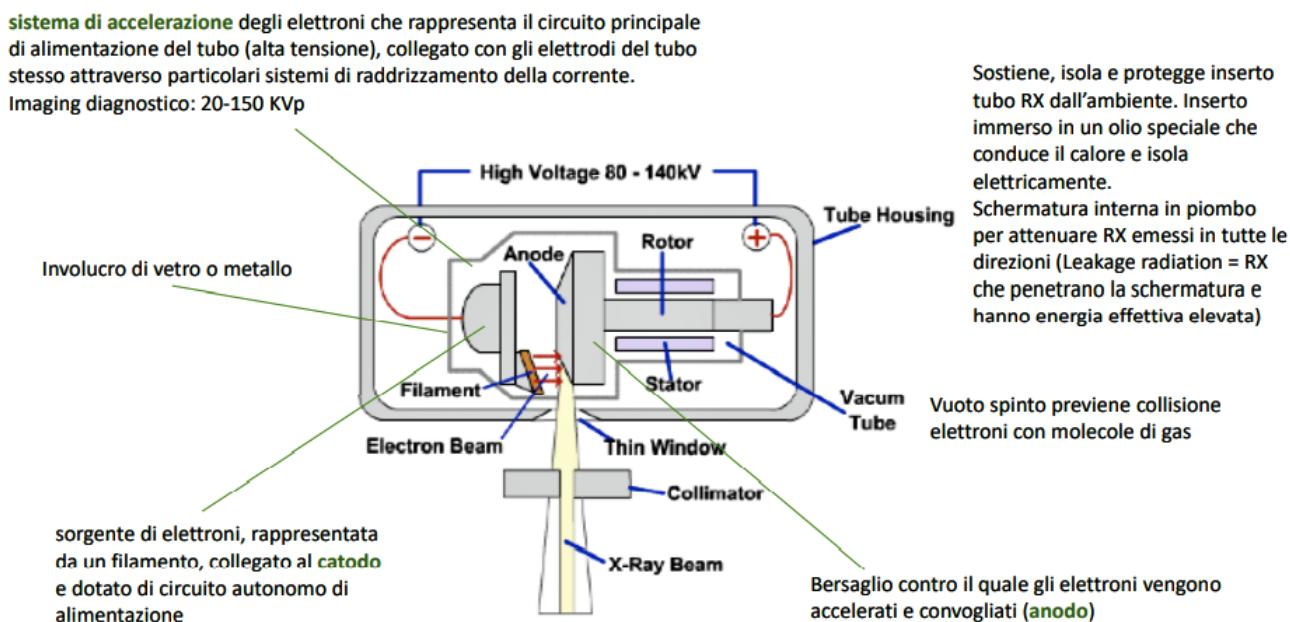


Figura 104: Il Tubo Radiogeno o di Coolidge

- **IL CATODO** è costituito da un filo elicoidale, spesso una spirale di tungsteno contenente delle tracce di torio. Il filamento ha un circuito di alimentazione autonomo che genera una tensione attorno ai 10 V e produce una corrente di circa 7 A attraverso il filamento; questo si scalda e consente l'emissione di elettroni per mezzo di emissione termoionica. L'emissione dipende dalla temperatura del filamento (quindi dalla corrente che lo attraversa, per  $T > 2000$  gradi centigradi si hanno correnti di (8 - 10) A) e dal materiale che lo costituisce. L'emissione termoionica aumenta con il numero atomico e quindi si tende a favorire materiali con un numero atomico piuttosto elevato e con una buona resistenza al calore (sennò si deteriorerebbero). Un materiale tipico è quindi il TUNGSTENO ( $Z=74$ ). Gli elettroni rilasciati sono accelerati grazie alla tensione positiva tra l'anodo ed il catodo; l'energia cinetica acquisita è proporzionale a questa ddp. Modificando la corrente nel filamento, e quindi la sua temperatura, si può modificare il rate di emissione termoionica degli elettroni e quindi si può controllare la corrente nel tubo.

I parametri che controllano questa corrente sono: la temperatura / corrente del filamento e poi la ddp applicata tra anodo e catodo. Solitamente le spirali nel catodo sono 2, una più piccola ed una più lunga, quindi di diversa lunghezza e dimensione; queste generano due macchie focali di dimensioni diverse. La MACCHIA FOCALE è una piccola area in cui gli elettroni accelerati dal catodo impattano con l'anodo. A seconda della lunghezza del filamento la dimensione della macchia focale cambia: se è più corta gli elettroni impatteranno l'anodo in una regione più piccola. L'idea è quella di andare a focalizzare il più possibile il fascio di elettroni per produrre un'area di interazione piuttosto piccola sull'anodo, perché questo contribuisce a focalizzare il fascio RX stesso. Una ddp maggiore aumenta la corrente nel tubo a parità di corrente nel filamento; l'andamento va circa come la tensione alla 1.5. Oltre un certo valore di tensione in realtà si ha SATURAZIONE, oltre la quale non siamo più in grado di aumentare la corrente nel tubo.

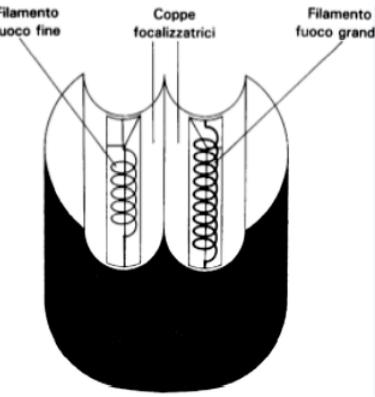


Figura 105: Il Catodo

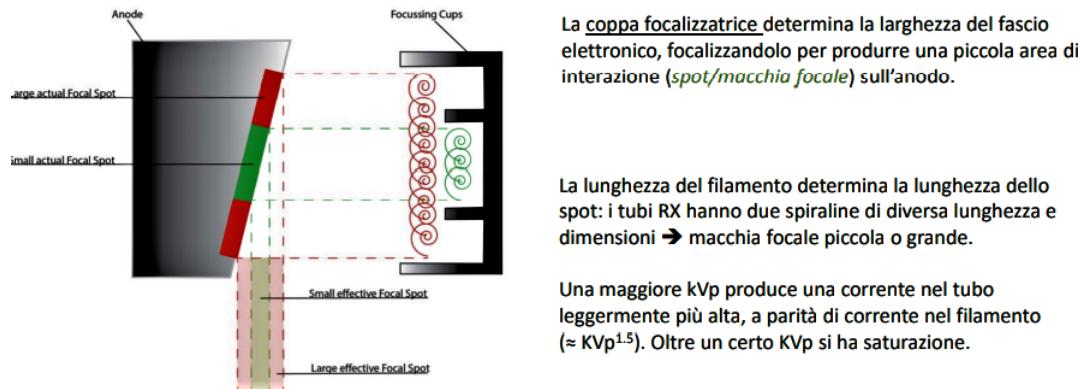


Figura 106: Il Catodo

- L'ANODO è anche chiamato ELETTRODO TARGET (anche anticatodo); è un elettrodo metallico che viene mantenuto ad una ddp positiva rispetto al catodo, così che gli elettroni possano essere accelerati. L'anodo è talvolta chiamato PIATTO ANODICO perché viene collegato al capo positivo del trasformatore e viene sostenuto da un disco. Quando gli elettroni interagiscono col target, una gran parte dell'energia emessa viene dispersa e solo una piccola parte genera raggi X; per questo motivo, come succedeva per il catodo, anche il materiale dell'anodo deve essere costituito da un materiale che abbia un alto punto di fusione, quindi una buona conducibilità termica ed un elevato numero atomico perché, in caso contrario, si avrebbe un danneggiamento del materiale stesso (il materiale più utilizzato è il TUNGSTENO che ha un punto di fusione di circa 3300 gradi centigradi ed ha un'elevata conducibilità termica; altri sono: IL MOLIBDENO (Z=42) ed IL RODIO (Z=45), che però sono soprattutto utilizzati nei tubi radiogeni per la mammografia).

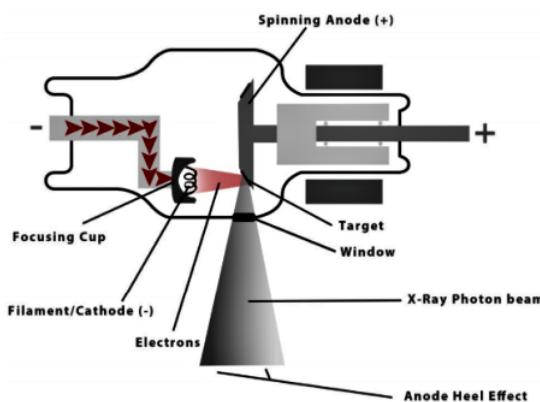


Figura 107: L'Anodo

Esistono due tipologie di anodo:

- STAZIONARIO (O FISSO): Prevede di inserire il target in tungsteno all'interno di un blocco di rame che serve a sostenerlo (da punto di vista strutturale) ed anche a rimuovere il calore. Ha una dimensione limitata e quindi il rate di dissipazione è abbastanza ridotto; questo significa che viene limitata la corrente massima nel tubo radiogeno ed il flusso di raggi X per evitare di surriscaldare il sistema.
- ROTANTE: Per il problema presentato sopra è stata messa a punto l'alternativa dell'anodo rotante: il target è inserito su un disco che ruota continuamente ed in questo modo l'energia termica (calore) dissipato si disperde su un'area più grande del piatto anodico; questo a sua volta consente di utilizzare energie e correnti nel tubo radiogeno più elevate. Per fare ruotare il disco dell'anodo viene utilizzato un motore ad induzione: c'è un ROTORE inserito nel tubo RX (costituito da barre in rame disposte attorno ad un nucleo cilindrico di ferro) ed uno STATORE che è costituito da una serie di elettromagneti che consentono di ottenere una velocità di rotazione che va dai (3000 - 3600) giri/min fino anche a 10000 giri/min. Viene sfruttata la rotazione per permettere una più efficiente dispersione del calore all'interno dell'anodo. In questo caso la macchia focale è una sorta di corona circolare all'interno del disco, di area: AREA FOCALE =  $2\pi dr$ , dove dr è l'ampiezza della traccia,  $2\pi$  è la lunghezza della traccia

ed  $r$  è la distanza tra il centro del disco e la regione di impatto degli elettronni sull'anodo. La macchia focale risulta molto più grande rispetto a quella che si può ottenere con l'anodo stazionario.

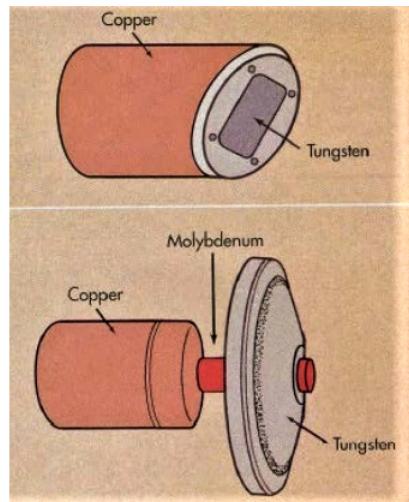


Figura 108: Le 2 Configurazioni per l'Anodo

- **LA MACCHIA FOCALE (DETTA ANCHE FUOCO O TARGET):** Zona in cui avviene l'urto del fascio di elettronni e la produzione dei raggi X. Da una parte vogliamo una superficie di impatto ampia per poter aumentare la dispersione termica (una possibilità è quella di sfruttare l'anodo rotante), dall'altra parte vogliamo una macchia focale piccola per avere un fascio RX più focalizzato e ridurre i fenomeni di sfumatura o penombra dell'immagine radiografica. L'anodo è solitamente inclinato di un certo angolo, detto ANGOLO ANODICO: angolo tra la superficie del target rispetto al raggio centrale del fascio RX, solitamente tra i (12 - 15) gradi. A seconda della grandezza dell'angolo anodico cambia la dimensione effettiva della macchia focale. Si distinguono 2 tipi di macchie focali:

- ATTUALE: Area dell'anodo colpita dagli elettronni e determinata principalmente dalla lunghezza del filamento all'interno del catodo,
- EFFETTIVA: Data dalla lunghezza e dalla larghezza della macchia focale proiettate rispetto al raggio centrale del fascio RX; dipende dall'angolo anodico. Una più piccola macchia focale è in grado di produrre una maggiore risoluzione spaziale, ma allo stesso tempo una minore dimensione utilizzabile del fascio RX. Quindi la dimensione ottimale della macchia focale dipenderà dalla particolare applicazione clinica (i particolari tipi di organi e le loro dimensioni che siamo interessati a visualizzare).

Deve soddisfare due esigenze:

- superficie di impatto ampia per aumentare la dispersione termica (fuoco termico),
- macchia focale piccola per ridurre i fenomeni di sfumatura o penombra dell'immagine radiografica (fuoco ottico).

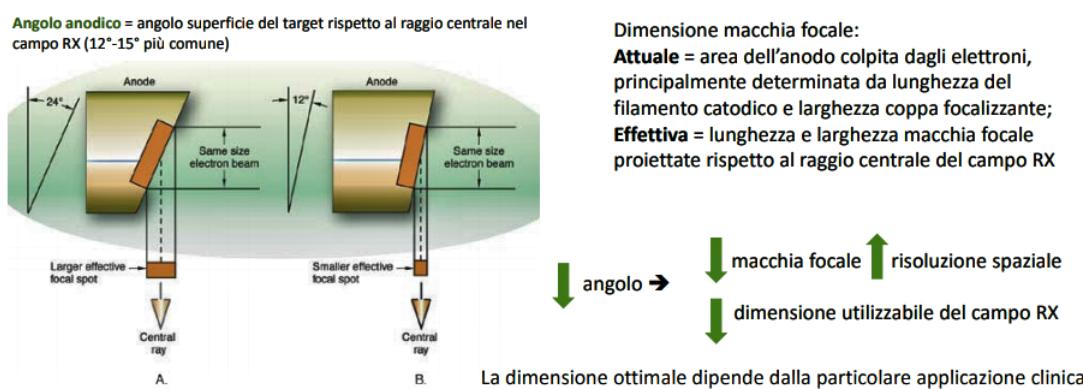


Figura 109: La Macchia Focale

**SPETTRO DELLA RADIAZIONE X:** Il fascio di radiazione emesso dal tubo radiogeno è detto fascio policromatico perché è composto da radiazione con frequenza diversa e queste frequenze nel loro insieme costituiscono il così detto SPETTRO X; ci sono due componenti principali: una componente CONTINUA che poi viene filtrata e delle righe ad energie ben specifiche (RADIAZIONE CARATTERISTICA), è radiazione monocromatica che va a sovrapporsi a quella continua. In ambito diagnostico e clinico l'intervallo di energie (X) in gioco è compreso tra i (15 - 120) keV. Un parametro che influenza molto sullo spettro RX è la ddp del tubo radiogeno. Possiamo giocare con questa ddp per ottenere un intervallo di energia utile per nostra indagine diagnostica.

- La componente CONTINUA è il prodotto dell'effetto di BREMSSTRAHLUNG che descrive la decelerazione degli elettronni, i quali, accelerati, passano vicino ai nuclei di carica positiva degli atomi che costituiscono l'anodo, vengono attirati da forze di tipo coulombiano e decelerano. La perdita di energia degli elettronni viene emessa in singoli fotoni mentre gli elettronni tendono a modificare la loro traiettoria. Più vicino passano gli elettronni, più il raggio X è ad energia elevata e più la traiettoria degli elettronni viene modificata. Ecco perché abbiamo uno spettro continuo: l'energia della radiazione emessa dipende da quanto vicino gli elettronni passano ai nuclei.

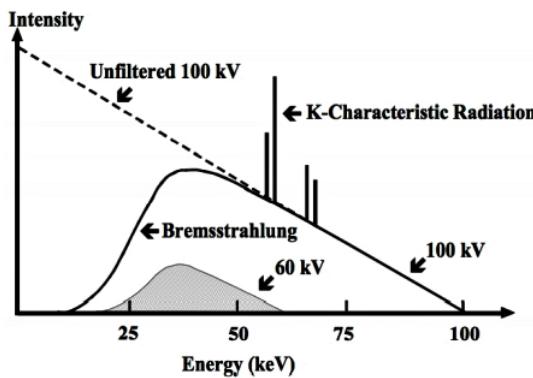


Figura 110: Lo Spettro della Radiazione X

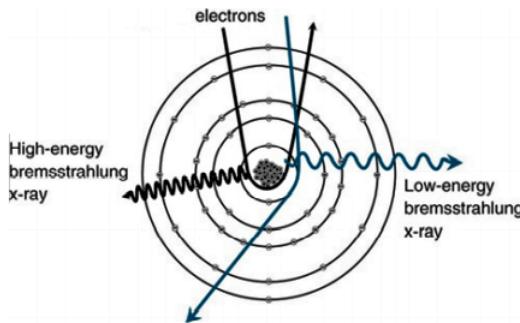


Figura 111: Componente Continua

Parliamo di SPETTRO BREMSSTRAHLUNG che è uno spettro di emissione continua, caratterizzato da fotoni in un intervallo di energia tra 0 ed un valore di energia massima data dalla carica dell'elettrone per kVpicco (massima ddp tra catodo ed anodo applicata al tubo radiogeno). Normalmente la parte corrispondente ad energie più basse viene eliminata utilizzando materiali come vetro o alluminio per ridurre la dose al paziente (non riuscirebbe comunque ad arrivare al rivelatore e quindi non serve a produrre l'immagine). Con questo filtraggio si aumenta quella che è l'energia del fascio RX prodotto dal tubo radiogeno, aumentando la QUALITA' DEL FASCIO: capacità di penetrazione all'interno dei tessuti del paziente. Per lo spettro Bremsstrahlung un parametro importante è il rapporto tra l'energia che viene emessa per effetto di fenomeni radiativi e l'energia dispersa attraverso fenomeni di collisione (quindi fondamentalmente dispersa come calore); questo rapporto è direttamente proporzionale all'energia cinetica degli elettroni incidenti sul target ed al numero atomico dell'elemento che costituisce il target (per un elettrone di energia pari a 100 keV, Z=74, il rapporto è dello 0.9%, quindi circa il 99% dell'energia viene dispersa in calore). È un fenomeno piuttosto inefficiente; ovviamente il rapporto si può aumentare incrementando l'energia degli elettroni incidenti e quindi diminuendo la quantità di energia dispersa in calore.

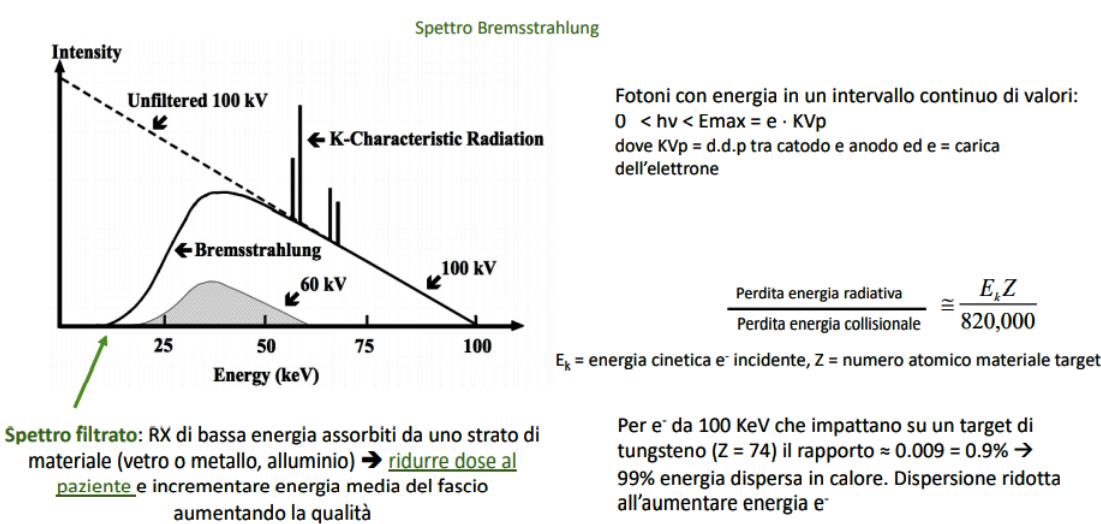


Figura 112: Componente Continua

- RADIAZIONE MONOCROMATICA: Ha origine dall'interazione tra gli elettroni veloci e gli elettroni degli orbitali più interni degli atomi che costituiscono l'anodo. L'energia degli elettroni incidenti è maggiore di quella di legame degli elettroni dell'atomo target e quindi i primi cedono parte della loro energia andando a scalzare gli elettroni atomici dalle loro orbite, ionizzando l'atomo. L'orbitale lasciato vuoto solitamente è quello k che è energeticamente instabile e quindi viene riempito da un elettrone delle orbite più esterne, i quali elettroni hanno una minore energia di legame. Si crea una sorta di EFFETTO A CASCATA che provoca anch'esso un'emissione di energia sottoforma di RX. La differenza di energia tra gli orbitali interessati ovviamente dipende da Z e della distribuzione dei livelli energetici, è caratteristica; gli RX prodotti hanno un'energia caratteristica, un valore discreto ed è per questo che si parla di FOTONI MONOCROMATICI e di SPETTRO CARATTERISTICO. Le linee sovrapposte dello spettro X vengono chiamate proprio con la linea dell'orbitale atomico interessato; in particolare quello k è quello che rientra come range di energie più frequentemente all'interno dello

spettro X caratteristico, poi ci possono essere anche quelle associate all'orbitale atomico 1 (elle).

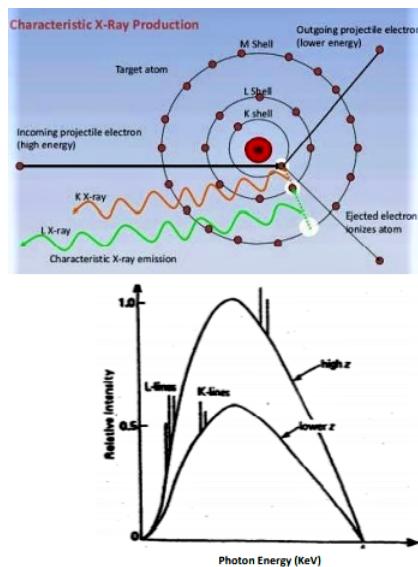


Figura 113: Radiazione Caratteristica

#### FATTORI CHE INFLUENZANO L'EMISSIONE RX:

- **ASPETTO QUALITATIVO:** Qualità del fascio RX prodotto che corrisponde alla penetrabilità del fascio RX (maggiore energia). Fotoni RX ad energie più alte hanno uno spessore equivalente (spessore di materiale che è in grado di dimezzare l'energia del fascio, HVL, solitamente espresso in mm di alluminio) più elevato rispetto a fotoni di energie più basse.
- **ASPETTO QUANTITATIVO:** Determina il fascio RX in termini del numero di fotoni che costituiscono il fascio.
- **ESPOSIZIONE:** Legata alla FLUENZA ENERGETICA del fascio RX ( $J/m^2$ ), cioè la somma delle energie delle particelle che entrano in una sezione trasversale di area  $\Delta A$ . La fluenza energetica è direttamente collegata alla fluenza vera e propria, espresse in particelle per metro quadro (quante particelle attraversano una sfera con sezione trasversale di area  $\Delta A$ ).

$$\psi = \frac{\Delta E_f}{\Delta a} \quad \Delta E_f = \text{somma delle energie delle particelle che entrano in una sezione trasversale di area } \Delta a$$

$$\Phi = \frac{dN}{dA} \quad \begin{array}{l} \text{Fluenza (flusso di radiazione)} \\ [\text{particelle}/m^2] = \text{rapporto tra \# di particelle } dN \text{ che attraversano una sfera con sezione trasversale di area } dA \end{array}$$

Figura 114: La Fluenza Energetica

La quantità, l'esposizione ed anche l'efficienza di produzione dei raggi X possono essere determinate sulla base dei sei parametri seguenti:

- **MATERIALE DEL TARGET**, in particolare il suo numero atomico; questo determina soprattutto lo spettro RX, quindi le energie in gioco. Determina la quantità dei fotoni Bremsstrahlung e la qualità della radiazione caratteristica; aumentare Z significa aumentare l'interazione radiativa rispetto alla dispersione di energia in calore.
- **TENSIONE APPLICATA TRA CATODO E ANODO** espressa in kVp (valori tipici sono tra 20 – 150 kVp); determina l'accelerazione degli elettroni dal catodo verso l'anodo, la loro energia cinetica e quindi l'energia dei fotoni che ne deriva; è molto importante per andare a definire lo spettro RX caratteristico. Questa tensione caratterizza da un punto di vista qualitativo il fascio RX ed è espressa in termini del valore al picco. Aumentare la ddp tra catodo e anodo significa aumentare la qualità del fascio, ma anche aumentarne la quantità e l'efficienza. L'**ESPOSIZIONE**, almeno nel range diagnostico, è proporzionale alla tensione di picco al quadrato. Per mantenere la stessa esposizione, modifiche del voltaggio devono essere compensate da modifiche mAs (corrente per il tempo). A seconda dell'organo che vogliamo investigare ci serviranno determinate energie perché avremo bisogno di una profondità di penetrazione specifica, quindi possiamo giocare con questa ddp. Aumentare le energie in gioco significa aumentare la dose al paziente e quindi dobbiamo ridurre l'esposizione per poter compensare l'incremento di energia. Bisogna salvaguardare il più possibile il paziente dall'utilizzo di dosi eccessive.
- **LA CORRENTE NEL TUBO**, quindi la quantità di elettroni che fuiscono dal catodo all'anodo, espressa in mA. L'emissione termoionica degli elettroni nel tubo radiogeno è proporzionale alla corrente applicata al catodo, quindi alla temperatura raggiunta e di conseguenza anche l'intensità del fascio RX sarà dipendente e proporzionale a questi parametri. La corrente del tubo caratterizza il fascio RX da un punto di vista quantitativo, quindi in termini di quantità di fotoni prodotti. I valori tipici per un tubo radiogeno utilizzato in clinica sono tra i (100 - 1000) mA. A parità di kVp (tensione massima), l'esposizione è direttamente proporzionale alla corrente.
- **TEMPO DI ESPOSIZIONE** dato dalla corrente per il tempo: durata di produzione del fascio RX. La quantità di raggi X è direttamente proporzionale alla corrente nel tubo, ma anche al tempo di esposizione stesso.
- **IL FILTRAGGIO DEL FASCIO** in cui si elimina la parte del fascio RX a più bassa energia, che è solo dose per il paziente e non contribuisce all'immagine.
- **LA FORMA D'ONDA DEL GENERATORE DEL TUBO RADIOGENO.**

Ci sono altri due fenomeni che impattano sulla forma del fascio RX prodotto:

- **EFFETTO TACCO:** Il fascio RX prodotto dal lato dell'anodo, poiché attraversa un maggiore spessore di materiale, viene più attenuato e di fatto si ha una perdita di intensità in questa regione (che si trova dal lato dell'anodo). Per una data dimensione del campo, quanto più è lontana la sorgente, quindi il tubo radiogeno, dal sistema di rivelazione (quindi dall'immagine), tanto maggiore sarà questo effetto di perdita d'intensità. Questo impatta sul posizionamento del paziente rispetto al tubo radiogeno per andare ad investigare un determinato tessuto o organo di interesse.

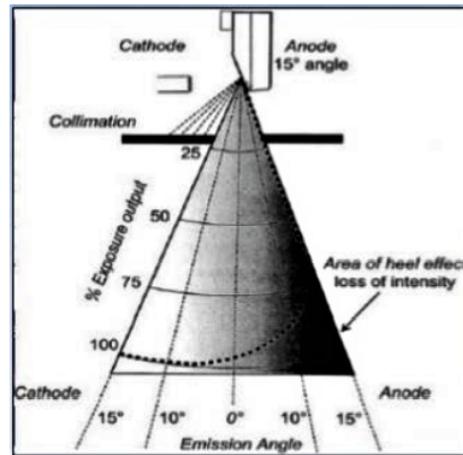


Figura 115: L'Effetto Tacco

- **RADIAZIONE FUORI FUOCO (OFF-FOCUSED RADIATION):** Data dagli elettroni che urtano l'anodo al di fuori della macchia focale e diventano loro stessi sorgente di RX a bassa intensità. Questo va ad aumentare l'esposizione al paziente e la sfocatura dell'immagine radiografica. Per ridurre questo fenomeno si utilizzano dei COLLIMATORI in piombo posizionati alla porta di uscita del fascio RX; in questo modo l'idea è di focalizzare il più possibile il fascio ed eliminare gli RX che sono prodotti al di fuori della regione utile del fascio.

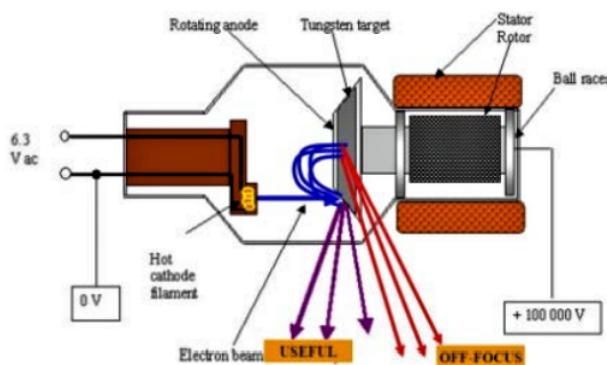


Figura 116: Off-Focused Radiation e Collimatori

#### COME SI CREA L'IMMAGINE RADIOGRAFICA:

L'imaging radiografico standard è anche detto in trasmissione. Quando il fascio RX attraversa il paziente viene attenuato dai vari tessuti, dagli organi interni, sulla base della densità di questi tessuti. Si ha un decadimento esponenziale: l'intensità del fascio trasmesso è pari a quello in ingresso per il termine mono-esponenziale che dipende dallo spessore del paziente lungo un dato raggio del fascio e dal coefficiente di attenuazione lineare lungo il raggio. Il fascio RX attraversa il volume del paziente ma l'immagine prodotta è bidimensionale: tutto lo spessore del paziente attraversato dal fascio viene compresso in una sola immagine; si ha quindi sovrapposizione delle strutture anatomiche. Questo significa che la posizione di una struttura anatomica lungo il fascio RX non è totalmente nota e per questo molte volte vengono effettuate più misure per esempio anche in posizione sagittale. Questo è lo svantaggio principale dell'imaging radiografico.



$$I_t = I_0 e^{-\mu t}$$



Dove:  
 $t$  = spessore del paziente lungo un raggio  
 $\mu$  = coefficiente di attenuazione lineare lungo il raggio

$$\ln(I_0/I_t) = \mu t$$

Figura 117: Imaging Radiografico

Una minore attenuazione del fascio RX durante l'attraversamento del corpo del paziente significa una maggiore probabilità per il fascio di impressionare la pellicola radiografica, quindi di OSCURARLA. La DENSITA' OTTICA è un parametro che serve a misurare l'oscuramento

della pellicola in una data posizione: è determinata dalle caratteristiche di attenuazione dell'anatomia del paziente lungo una linea retta tra la sorgente RX ed il rivelatore, quindi dipende dalle caratteristiche del tessuto attraversato. Abbiamo un INGRANDIMENTO M dell'immagine delle strutture anatomiche. Per determinarlo basta ragionare in termini di triangoli simili: l'ingrandimento è dato dal rapporto tra la distanza tra sorgente ed il piano dell'immagine e la distanza tra sorgente ed il paziente. La divergenza del fascio porta con sé anche un fenomeno di SFOCATURA f dell'oggetto nell'immagine = F (dimensione della macchia focale) · (M-1); questo dà la sfocatura al bordo dell'immagine e si può trovare tramite la logica dei triangoli simili. Maggiore sarà la distanza tra la sorgente ed il paziente e quindi la pellicola, maggiore sarà la sfocatura risultante. Per avere un'immagine più nitida possibile dovremo regolare queste tre distanze: sorgente, paziente e rivelatore.

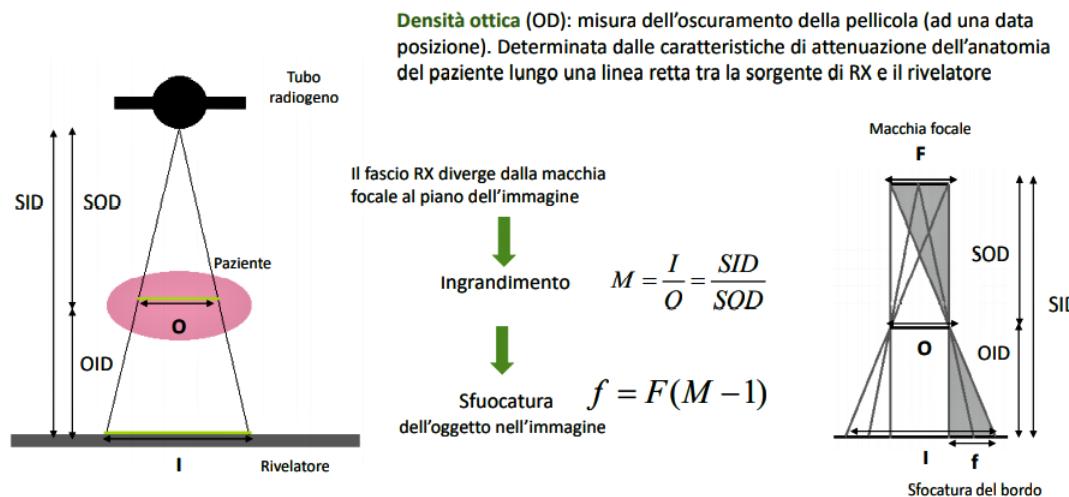


Figura 118: Imaging Radiografico

**IL RIVELATORE:** La versione più antica del rivelatore è quella della PELLICOLA FOTOSENSIBILE; questo sistema sta scomparendo in favore dell'utilizzo dei sistemi digitali. Nell'imaging radiografico classico lo schermo è composto da un materiale scintillatore (fosforo), che quando viene colpito da RX emette luce nel UV-VIS che impressiona la pellicola. Si parla in questo caso di RIVELATORE INDIRETTO perché il fascio RX non è rivelato direttamente. Lo schermo ha un duplice funzionamento: assorbire la radiazione RX ed emettere luce nel visibile. Lo scopo dello schermo (AMPLIFICATORE DI BRILLANZA) è quello di ridurre la dose di radiazione al paziente. Si definisce EFFICIENZA DI CONVERSIONE la frazione di energia assorbita che viene emessa come luce. Il sistema SCHERMO + PELLICOLA è solitamente contenuto all'interno di una cassetta che serve a proteggere tutto il sistema dalla luce ambientale. L'efficienza di conversione dello schermo aumenta con lo spessore dello schermo, al costo però di una maggiore sfocatura, quindi una minore risoluzione spaziale. Si indica con QDE (QUANTUM DETECTION EFFICIENCY) la frazione di RX incidenti che interagisce con lo schermo. Il numero dei fotoni emessi dallo schermo dipende dalla quantità totale di energia assorbita e non dal numero dei fotoni RX che hanno raggiunto lo schermo. Ecco perché si parla di RIVELATORI DI ENERGIA: ciò che conta è l'energia totale assorbita. Gli schermi sono costituiti spesso al loro interno da materiali che appartengono al gruppo delle terre rare: i LANTANIDI (come ad esempio il GADOLINIO) che risultano essere molto efficienti per lo scopo.

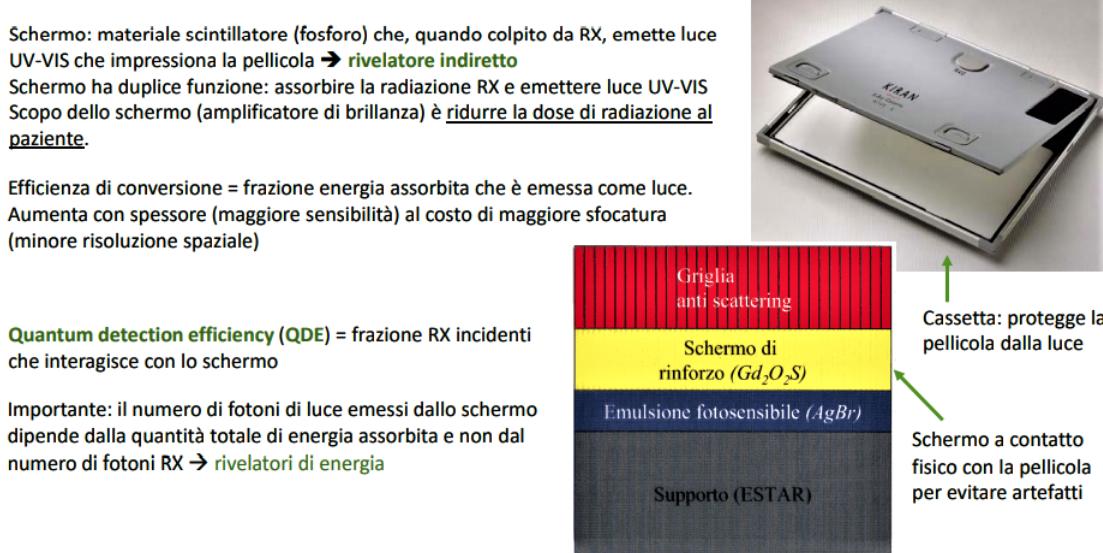


Figura 119: Il Rivelatore

L'EFFICIENZA DI CONVERSIONE TOTALE è un parametro che racchiude tutti i passaggi che portano alla creazione dell'immagine: abilità di convertire i fotoni RX incidenti sullo schermo nella pellicola impressionata. Questo dipende dall'efficienza di conversione intrinseca dello schermo (dipende dal materiale che costituisce lo schermo), dall'efficienza di propagazione della luce attraverso lo schermo e dall'efficienza di emulsione della pellicola di assorbire la luce emessa. Lo schermo serve ad aumentare l'efficienza totale del sistema ed è data dall'efficienza di assorbimento per l'efficienza di conversione. L'utilizzo dello schermo aumenta significativamente l'efficienza del sistema e riduce la dose al paziente (l'esame radiografico è molto breve, inferiore al secondo). Maggiore è lo spessore dello schermo, maggiore è la QDE, ma minore è la risoluzione spaziale (è più difficile che il fotone attraversi lo schermo in linea retta). Si ha un compromesso quindi tra la risoluzione spaziale necessaria e l'efficienza del sistema.

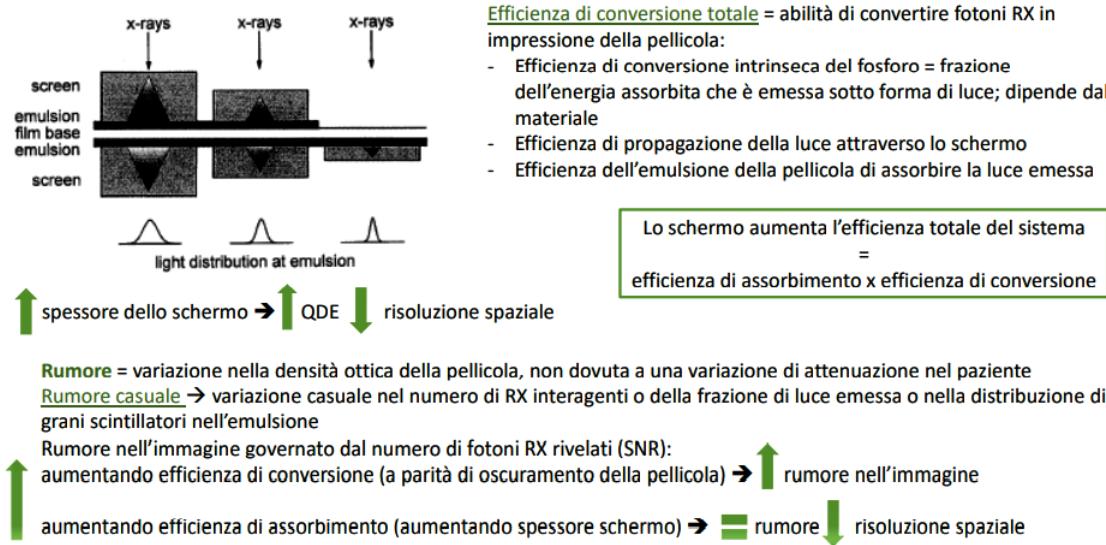


Figura 120: Il Rivelatore

**RUMORE:** Dato dalla vibrazione della densità ottica della pellicola; questa non è dovuta ad una variazione di attenuazione del fascio RX nel paziente. Si parla di RUMORE CASUALE a causa della variazione casuale nel numero di RX interagenti o della frazione di luce emessa o nella distribuzione degli elementi scintillatori (grani scintillatori) che sono all'interno dello schermo. Il rumore nell'immagine in realtà è governato dal numero di fotoni RX rivelati (SNR). Aumentare l'efficienza di conversione a parità di oscuramento della pellicola significa che servono meno RX per impressionare allo stesso modo la pellicola, ma questo aumenta il rumore nell'immagine. Aumentare l'efficienza di assorbimento, cioè lo spessore dello schermo, diminuisce la risoluzione spaziale, ma non ha un impatto significativo sul rumore nell'immagine radiografica.

**PELLICOLA RX:** Abbiamo parlato della DENSITA' OTTICA come il parametro che determina il grado di oscuramento della pellicola; questa è misurata con un densitometro. La densità ottica è determinata da un parametro che è la trasmittanza, la quale è data dal rapporto tra l'intensità del fascio in uscita e quello in entrata, espresso poi come meno il logaritmo in base 10 di questa. Se graficassimo il logaritmo della densità ottica in funzione dell'esposizione otterremmo la curva caratteristica per la pellicola radiografica (da sola senza schermo) che ha una risoluzione elevata ma una ridotta efficienza, ha la forma di una SIGMOIDE ed è detta CURVA DI HURTER E DRIFFIELD e rappresenta la risposta della pellicola all'esposizione RX. Si distinguono tre regioni:

- UNA REGIONE A BASSA ESPOSIZIONE,
- UNA REGIONE PRESSOCHE' LINEARE (REGIONE UTILE PER LA PRODUZIOE DELL'IMMAGINE): si può avere un buon contrasto d'immagine, una buona risposta della pellicola all'esposizione RX,
- UNA REGIONE DETTA "SPALLA" AD ALTA ESPOSIZIONE.

Nella regione ad alta e bassa esposizione il range dinamico sfruttabile della pellicola è molto basso, andiamo ad aumentare l'esposizione ma non si riesce ad impressionare più di tanto la pellicola. Sia l'esposizione che la densità ottica sono espresse in scale logaritmiche in base 10 (proprio per definizione di densità ottica).

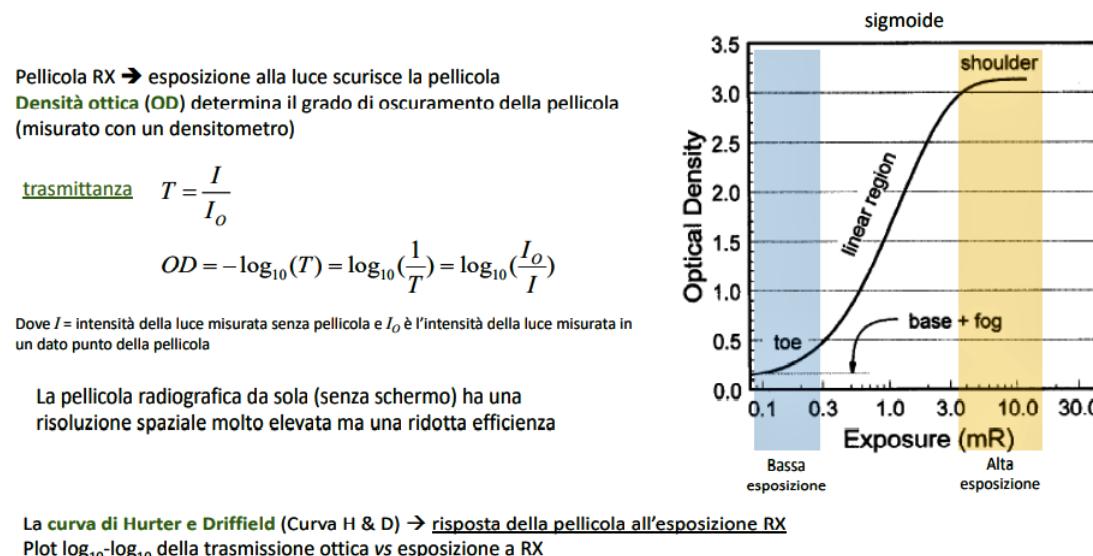


Figura 121: La Pellicola Radiografica: Curve H & D

Il contrasto della pellicola dipende dalla pendenza della curva nella regione di linearità, è il COEFFICIENTE ANGOLARE: i valori tipici sono tra 2.5 - 3.5. Maggiore è il coefficiente angolare, maggiore è il contrasto d'immagine, ma minore è il range dinamico, cioè abbiamo a disposizione un range di valori di esposizione più piccolo che è in grado di produrre valori di densità ottica accettabili. Considerando il sistema schermo + pellicola (maggiormente utilizzato per la creazione dell'immagine radiografica); è necessario che la pellicola sia sensibile alle lunghezze d'onda emesse dallo schermo (che sono nell'intervallo della luce visibile). Il sistema determina il contrasto complessivo del

rivelatore che viene modificato sulla base della specifica applicazione: tempo totale di esposizione per evitare artefatti da movimento (che in genere è abbastanza breve), dose di radiazione al paziente e la dimensione del paziente. Tutti questi elementi vanno a determinare quello che deve essere il contrasto complessivo utile del rivelatore. Per modificare il contrasto possiamo agire sull'energia del fascio RX prodotto, che dipende dalla tensione al tubo radiogeno (kV picco); infatti, aumentando la qualità del fascio, cioè la sua capacità di penetrazione e le sue caratteristiche spettrali, siamo in grado di andare ad impattare anche sul contrasto; in particolare valori di kV picco bassi portano una minore potenza di penetrazione del fascio (dobbiamo quindi aumentare il numero di fotoni, cioè la quantità del fascio, per poter impressionare la pellicola allo stesso modo), ma un maggiore contrasto. Anche qui si deve fare un compromesso tra quel che è il contrasto desiderato e quella che è la dose al paziente; tutto dipende da quale organo o tessuto vogliamo rivelare.

Il contrasto della pellicola dipende dalla pendenza della curva (coefficiente angolare) nella regione lineare  $\rightarrow$  valori tipici per il gradiente medio = 2.5 – 3.5

Curve H & D con diversa pendenza hanno un diverso contrasto.  
Elevato contrasto  $\rightarrow$  minore range dinamico (range valori di esposizione che producono OD accettabili)

Elevato contrasto – ridotto range dinamico



Minore contrasto – maggiore range dinamico

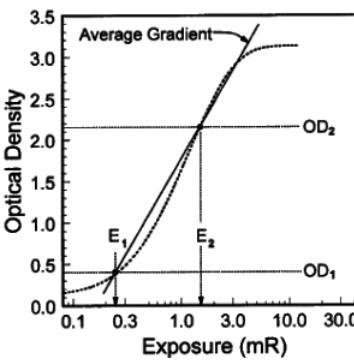
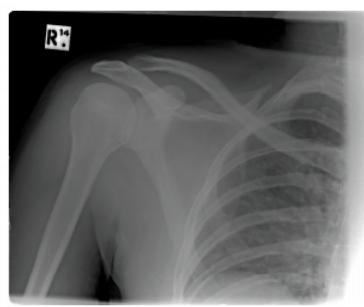


Figura 122: La Pellicola Radiografica: Il Contrasto

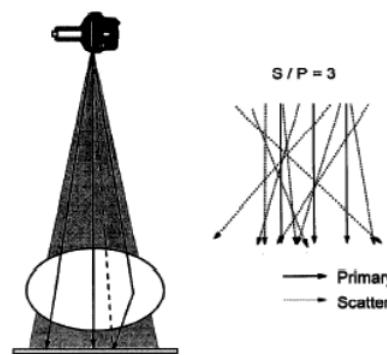
C'è un problema importante: LO SCATTERING COMPTON, effetto dominante per energie superiori ai 26 keV (35 keV per materiali con Z elevato). Questo effetto porta ad un oscuramento della pellicola senza dare informazioni sull'anatomia del paziente, porta anche ad una perdita del contrasto dell'immagine. Il rapporto tra i fotoni scatterati ed i fotoni primari (quelli che viaggiano in linea retta tra la sorgente ed il paziente) viene definito come S/P e dipende da:

- FOV: Maggiore è il campo di vista, maggiore è lo scattering Compton che può verificarsi,
- Spessore del paziente,
- Energie del fascio RX.

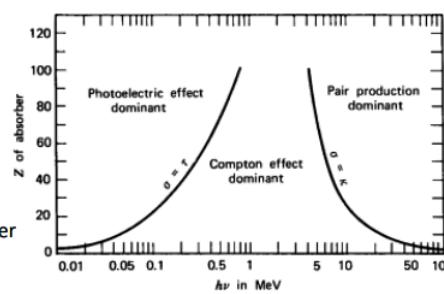
Una modalità per ridurre lo scattering (che è uno dei fenomeni principali per lo sfocamento) è quello di ridurre il campo di vista: l'idea è quella di collimare il fascio per includere solo l'anatomia di interesse, quindi evitare che il fascio RX attraversi regioni che non ci interessano. Bisogna stare attenti alla sovra collimazione, cioè di andare ad escludere regioni anatomiche di interesse. L'effetto principale dello scattering lo si vede sul contrasto.

**Scattering Compton**  $\rightarrow$  fotoni non viaggiano in linea retta  
 • oscuramento della pellicola senza portare informazione  
 • perdita di contrasto nell'immagine

Rapporto tra fotoni scatterati e primari S/P; dipende da:  
 - FOV  
 - Spessore del paziente  
 - Energie RX



Dominante > 26 KeV (35 keV per materiali con elevato Z)



Ridurre il FOV  $\rightarrow$  ridurre lo scatter  $\rightarrow$  collimare il fascio per includere solo l'anatomia di interesse (sovra-collimazione  $\rightarrow$  escludere regioni anatomiche d'interesse)

Contrasto tra 2 aree adiacenti che trasmettono fluenza di fotoni A e B:

$$C_0 = \frac{A - B}{A}$$

$$+ \text{Scatter} \quad C = C_0 \times \frac{1}{1 + S/P}$$

Fattore riduzione del contrasto

Figura 123: Scattering della Radiazione nel Tessuto

Un'altra possibilità è quella di utilizzare le GRIGLIE ANTI-SCATTER O GRIGLIE ANTIDIFFUSIVE che vengono posizionate tra il paziente ed il rivelatore. Si tratta di una serie di piccole fessure che vengono allineate alla sorgente del fascio RX e che sono separate da un materiale attenuante con uno spessore tipico di circa 3 mm, come il piombo. Il rapporto tra l'altezza del setto e la distanza tra un setto ed il successivo determina le performance della griglia: maggiore è il rapporto, maggiore è la collimazione e maggiore è la dose al paziente. L'angolo con cui sono orientate le varie griglie ha un impatto sull'efficienza del dispositivo per ridurre lo scatter; è particolarmente efficace per angoli di scatter grandi e maggiori di 70 gradi. Il materiale della griglia ha un'importanza fondamentale per andare a ridurre

lo scatter ed attenuare i fotoni. Per non impressionare la pellicola radiografica la griglia può essere mossa solo in direzione ortogonale alle fessure; un mal posizionamento della griglia può condurre ad artefatti all'interno dell'immagine. Inoltre esiste un gap di aria tra il paziente ed il rivelatore; questo riduce la quantità dello scatter e porta con sé un maggior ingrandimento dell'immagine ed una perdita in termini di risoluzione spaziale.

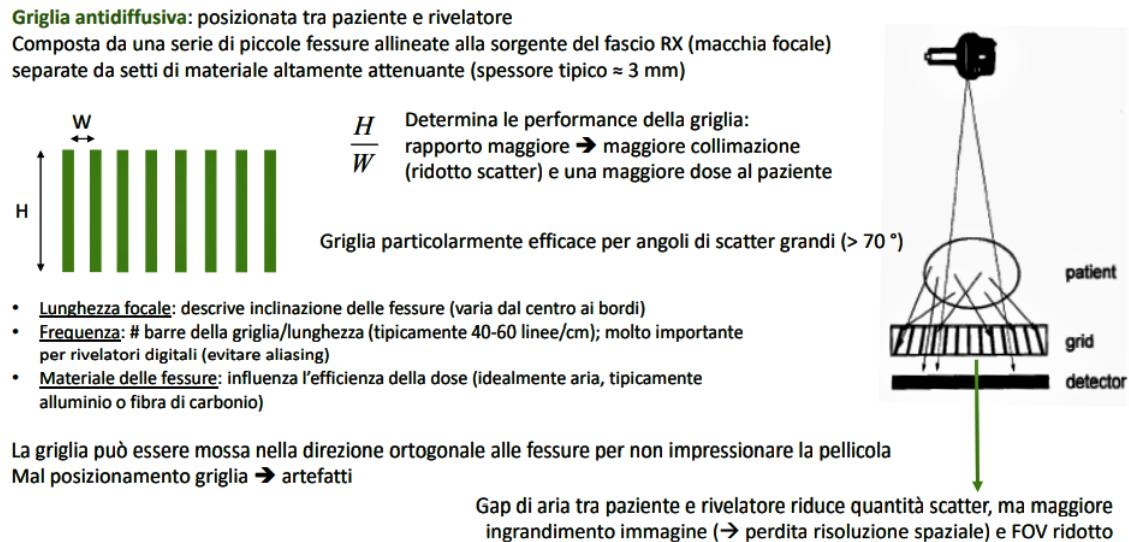


Figura 124: Griglia Anti-Scatter

**SISTEMA DI RIVELATORI DIGITALI:** Si parla di radiografia digitale. Risulta essere molto più efficiente del sistema schermo + pellicola, in cui quest'ultima può essere utilizzata una sola volta, mentre i sistemi digitali possono essere utilizzati per più acquisizioni. Il primo sistema che è stato messo a punto per la radiografia computerizzata è il **SISTEMA DI RIVELATORI AL FOSFORO FOTOSTIMOLABILI (PSP)**: i rivelatori, quando assorbono il fascio RX, la maggior parte dell'energia assorbita viene intrappolata e poi è possibile leggerla successivamente; per questo sono anche detti **STORAGE PHOSPHOR** o **IMAGING PLATE**. Questi sistemi sfruttano materiali particolari come il **FLUOROBROMURO DI BARIO** attivato da **EUROPIO** (procedura di attivazione o di doping che è in grado di produrre dei difetti nel cristallo e consente agli elettroni di rimanere intrappolati in maniera più efficiente all'interno del materiale). Supponiamo che il sistema di rivelatori al fosforo sia sottoposto al fascio RX: gli atomi di Europio vengono ossidati dall'energia assorbita e passano da bivalente a trivale. Si liberano elettroni che riescono a raggiungere la banda di conduzione, diventano mobili e sono in grado di interagire con "i centri-F", cioè con il fosforo presente nel rivelatore; gli elettronni vengono poi intrappolati in stati che sono ad energia più alta (metastabili) e vanno a formare l'**IMMAGINE LATENTE**.

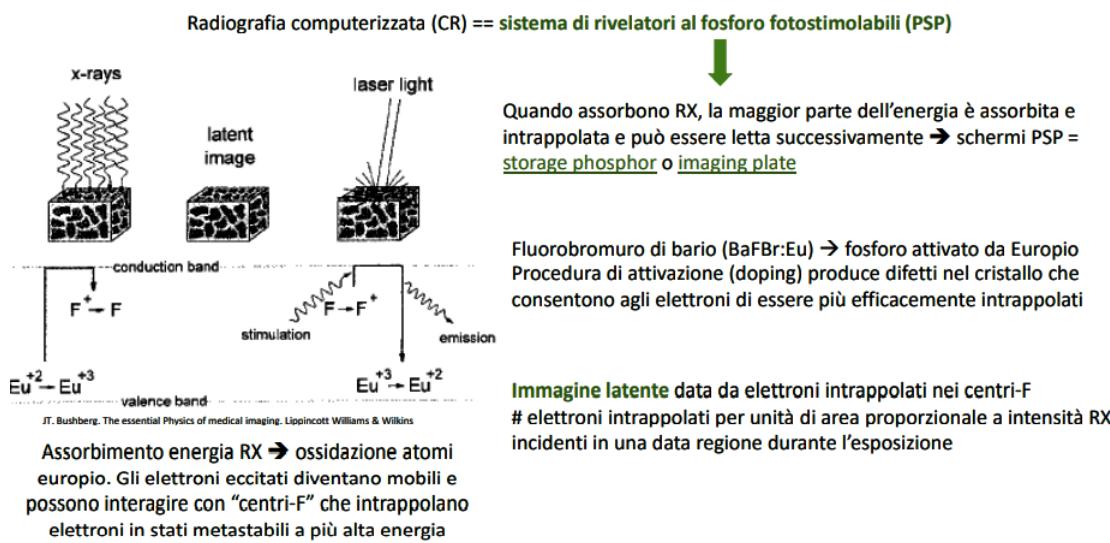


Figura 125: PSP

Gli elettroni intrappolati portano con sé l'informazione sull'immagine che poi andremo a leggere successivamente; l'informazione è proporzionale all'intensità dei raggi RX incidenti in una data regione durante l'esposizione del rivelatore al fascio. Successivamente possiamo andare a recuperare l'immagine latente e leggere l'informazione: si applica una luce LASER, solitamente una luce rossa, cioè una luce a bassa energia, ma che stimola "i centri-F" e fornisce agli elettroni un'energia sufficiente per raggiungere nuovamente la banda di conduzione e diventare di nuovo mobili. Gli elettroni vanno a ridurre di nuovo l'Europio, cioè lo fanno passare da bivalente a trivale (com'era all'inizio). Gli elettroni perdono la loro energia sotto forma di fotoni, solitamente nel blu-verde e forniscono l'energia utilizzata per la formazione dell'immagine. Il materiale potrà essere riutilizzato dato che è ritornato com'era prima dell'esposizione. Il range dinamico con questo sistema è molto maggiore rispetto a quello del sistema schermo + pellicola del sistema analogico.

**RIVELATORE CCD:** Anche in questo caso le immagini vengono create tramite la luce visibile. Si ha un circuito integrato di cristalli di silicio che sulla superficie ha un'elettronica discreta di pixel; i cristalli di silicio sono fotosensibili. L'idea è che ciascun cristallo di silicio venga colpito dalla luce visibile, libera gli elettroni che si accumulano al suo interno e rimangono accumulati al suo interno grazie ad un'opportuna tensione che viene applicata ai capi del pixel. Si parla proprio di barriera elettronica. Per ricostruire l'immagine dobbiamo leggere le informazioni nei singoli pixel. Per leggere il contenuto dei singoli elementi della CCD si controllano i livelli di tensione ai capi dei vari

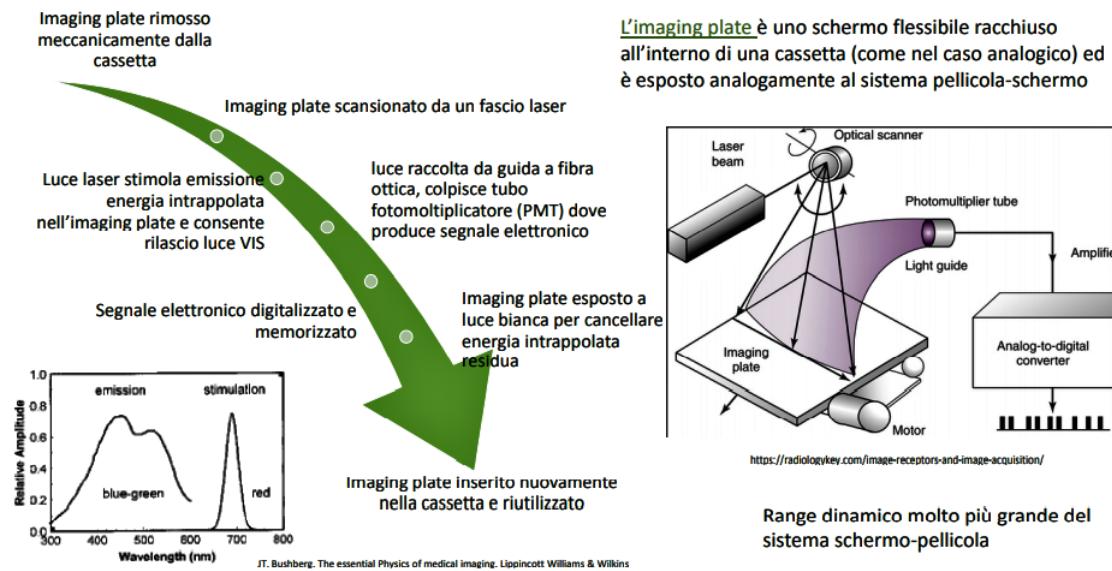


Figura 126: Il Processo di Lettura

pixel, si trasla pixel per pixel l'informazione, gli elettroni intrappolati, si trasano tutte le colonne e poi si va a leggere una riga alla volta. La carica degli elettroni viene riversata sul transistor dove produce un segnale elettrico che viene digitalizzato. Andiamo quindi a leggere la carica contenuta nei vari elementi del rivelatore CCD.

**Rivelatori CCD** → immagini create da luce visibile  
Circuito integrato di cristalli di silicio (elettronica discreta di pixel sulla superficie) fotosensibili:  
quando ciascun pixel è colpito da luce visibile si liberano elettroni che si accumulano all'interno del pixel, mantenuti da tensione (barriera elettronica) appropriata ai capi del pixel  
Durante la lettura, la carica è «traslata» pixel per pixel controllando i livelli di tensione ai capi dei pixel, in parallelo per ogni pixel di una colonna; rivelatori 2D → leggo una riga alla volta.  
La carica è riversata su un transistor dove produce un segnale elettrico che viene digitalizzato

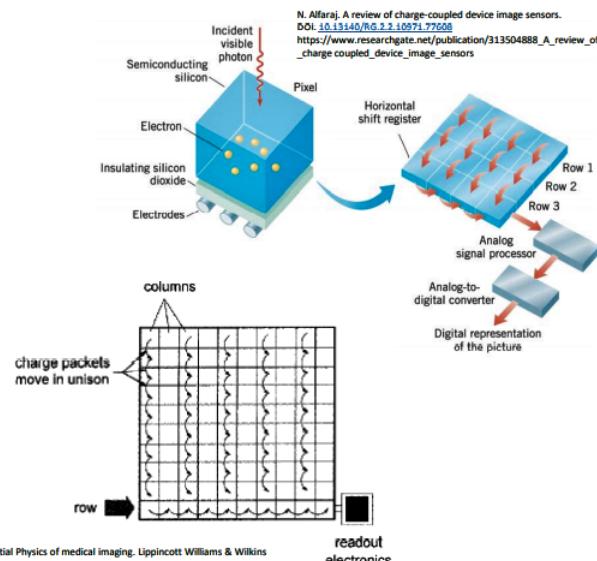


Figura 127: Rivelatori CCD

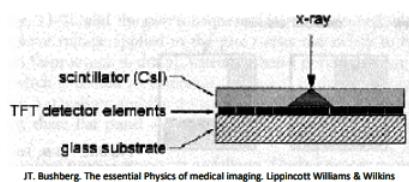
**FLAT PANEL:** La tecnologia è simile a quella utilizzata per un display di un computer: si hanno fili elettrici orizzontali e verticali che, combinati con una logica di lettura appropriata, possono localizzare ciascun elemento del display e misurarne il segnale. Esistono due tipi di FLAT PANEL:

- **INDIRETTI:** Sistema simile a quello dello schermo + pellicola ed in questo caso la pellicola analogica è sostituita da un sensore elettronico. Sono sensibili alla luce visibile: abbiamo di nuovo uno schermo, un amplificatore di brillanza sopra il flat-panel, che converte il fascio RX incidente in luce visibile che poi viene rivelata. La luce visibile deve percorrere una distanza nello schermo per arrivare al rivelatore. Per ridurre il BLURRING si utilizzano materiali come lo IODURO DI CESIO, che sono dei cristalli che hanno una struttura che permette ai fotoni di viaggiare con una traiettoria più dritta possibile. Ogni pannello include molti elementi rivelatori e ciascuno di essi è collegato ad un transistor. Durante l'esposizione in ogni elemento si accumula della carica in un condensatore; quindi si applica un voltaggio negativo al gate del transistor e la carica accumulata viene intrappolata. Durante la lettura si applica un voltaggio positivo a ciascuna riga. Sfruttando poi un multiplexer che connette ciascun filo verticale all'ACD ed attraverso un sistema di switch andiamo a leggere ogni elemento di ciascuna riga. Questo tipo di approccio si chiama LETTURA SEQUENZIALE. La dimensione degli elementi del flat-panel determina la risoluzione spaziale; se vogliamo che sia elevata dobbiamo utilizzare elementi piccoli e questo implica un'area fotosensibile minore. Questo si traduce in un minor contrasto.
- **DIRETTI:** Non si ha il passaggio attraverso la luce visibile, ma abbiamo uno strato di materiale fotoconduttore basato sul selenio che viene sovrapposto ad un array TFT (transistor flat-panel). Gli elettroni rilasciati nel rivelatore dall'interazione con il fascio RX, migrano verso la matrice di selenio guidati da un campo elettrico e raggiungono il rivelatore dove sono utilizzati direttamente per produrre l'immagine. La procedura di lettura è la stessa che per i flat-panel INDIRETTI; lo stesso vale per la risoluzione spaziale, ma in questo caso il flat-panel non produce un effetto di BLURRING.

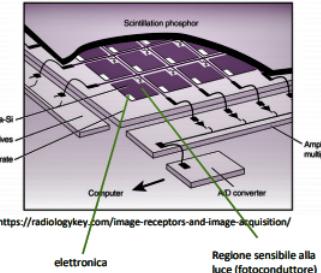
Con la CT si passa ad un'informazione tridimensionale e non c'è più il problema di sovrapposizione delle strutture anatomiche visto.

**Flat panel display** → tecnologia simile a quella usata per il display di un laptop: si utilizza una serie di fili elettrici orizzontali e verticali che, combinati con una logica di lettura appropriata, può localizzare ciascun elemento del display e misurarne il segnale

**Indiretti:** strategia simile a sistema schermo-pellicola, dove pellicola sostituita da sensore elettronico. Sensibili a luce visibile: amplificatore di brillanza (intensifying screen), sopra il flat-panel, converte RX incidenti in luce VIS per rivelazione



J.T. Bushberg, The essential Physics of medical imaging. Lippincott Williams & Wilkins



<https://radiologykey.com/image-receptors-and-image-acquisition/>

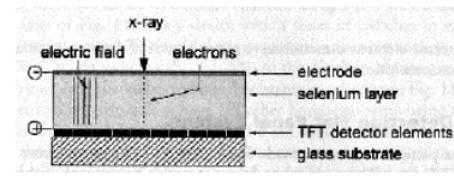
Luce VIS deve percorrere distanza nello schermo → schermi di CsI per ridurre il blurring. Pannello include molti elementi rivelatori, ciascuno collegato a un transistor → thin-film transistor (TFT): durante esposizione in ogni elemento si accumula carica in un condensatore (voltageggio < 0 al gate del transistor). Durante lettura, voltageggio > 0 applicato a ciascuna riga per volta. Il multiplexer connette sequenzialmente ciascun filo verticale al convertitore A/D attraverso sistema di switch → legge ogni elemento di ciascuna riga → approccio di lettura sequenziale.

Dimensione elementi determina la risoluzione spaziale: alta risoluzione spaziale → elementi piccoli  
Elementi piccoli → minore area foto-sensibile → minore contrasto

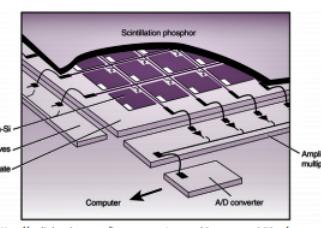
→ compromesso

Figura 128: Flat-Panel Indiretti

**Flat panel display** → tecnologia simile a quella usata per il display di un laptop: si utilizza una serie di fili elettrici orizzontali e verticali che, combinati con una logica di lettura appropriata, può localizzare ciascun elemento del display e misurarne il segnale



J.T. Bushberg, The essential Physics of medical imaging. Lippincott Williams & Wilkins



<https://radiologykey.com/image-receptors-and-image-acquisition/>

**Diretti:** Strato di materiale fotoconduttore (selenio) sovrapposto ad array TFT. Elettroni rilasciati nel rivelatore dall'interazione con RX migrano attraverso la matrice di selenio guidati da un campo elettrico applicato e raggiungono il rivelatore, dove vengono usati direttamente per produrre l'immagine. Non utilizzo luce VIS. La strategia di lettura è la stessa dei flat-panel indiretti. Dimensioni di ciascun elemento rivelatore determinano risoluzione spaziale, virtualmente non ha effetto di blurring (migliore direzionamento e').

Figura 129: Flat-Panel Diretti



anatomia attraverso tutto lo spessore del paziente compressa in una sola immagine → sovrapposizione delle strutture anatomiche → con una sola radiografia, la posizione di una struttura anatomica lungo la traiettoria del fascio RX non è nota

Figura 130: La Tomografia Computerizzata

## 6 La Tomografia Assiale Computerizzata (TAC)

Uno dei difetti principali della metodica dell'imaging radiografico convenzionale è il fatto che consiste nell'acquisire una singola immagine che è in pratica una proiezione bidimensionale dell'anatomia del paziente; questo significa che noi riduciamo l'anatomia tridimensionale del paziente (degli organi e dei tessuti) ad un'immagine bidimensionale, con la conseguente sovrapposizione delle strutture anatomiche. Di fatto con una sola immagine radiografica il posizionamento delle strutture anatomiche lungo la traiettoria del fascio RX che attraversa il corpo del paziente non è completamente nota. Quindi per avere un'immagine tridimensionale è necessario avere due immagini: una (frontale) sul piano coronale e una sul piano sagittale (quindi di profilo).

TAC: è la prima tecnica in ambito diagnostico che consente di avere un'immagine dell'interno del corpo del paziente in maniera non invasiva; quindi passiamo da un'immagine 2D ad una 3D. La TAC si basa su una tecnica tomografica: "thomos" dal greco significa fetta; è una tecnica che ci consente infatti di ottenere delle fette dei diversi organi del corpo umano. La tomografia assiale computerizzata è relativa al fatto che si possono ottenere delle immagini tridimensionali del paziente grazie al processo di elaborazione delle immagini ottenuto dal computer; è stata resa sempre più precisa e completa grazie allo sviluppo dei computer e delle memorie. La TAC consente la ricostruzione del corpo del

paziente in sezioni bidimensionali perpendicolari all'asse del sistema di acquisizione (fondamentalmente sono perpendicolari alla direzione di propagazione del fascio RX) e sfrutta i raggi X in trasmissione. Andiamo a visualizzare la densità dei diversi tessuti grazie all'attenuazione del fascio di raggi X da diversi punti di vista, sfruttando diverse proiezioni; in questo modo si ottiene l'informazione tomografica, che viene poi rappresentata in scala di livelli di grigio nelle immagini digitali. Rispetto all'imaging radiografico convenzionale abbiamo 2 novità: da un lato le immagini vengono acquisite da più punti di vista (da più prospettive) e questo servirà perché l'elaborazione delle immagini consentirà di ottenere le varie fette (immagini tomografiche), l'altro fatto è che non si utilizzano più pellicole e schermi come nell'imaging convenzionale, ma si utilizzano immagini digitali prodotte attraverso un segnale elettronico.

**La Tomografia Computerizzata (CT) o Tomografia Assiale Computerizzata (TAC)** è una tecnica di diagnostica per immagini che fornisce immagini tomografiche, cioè di fette (o strati corporei) dei diversi organi e tessuti del corpo umano a partire dalla loro densità.

Permette, attraverso l'elaborazione dell'informazione, la ricostruzione del corpo del paziente, in sezioni 2D perpendicolari all'asse del sistema di acquisizione.

La densità dei diversi tessuti è rilevata grazie all'**attenuazione** di un fascio di **raggi X** che attraversa il paziente da diversi punti di vista, ed è rappresentata in scala di livelli di grigio nelle immagini digitali.

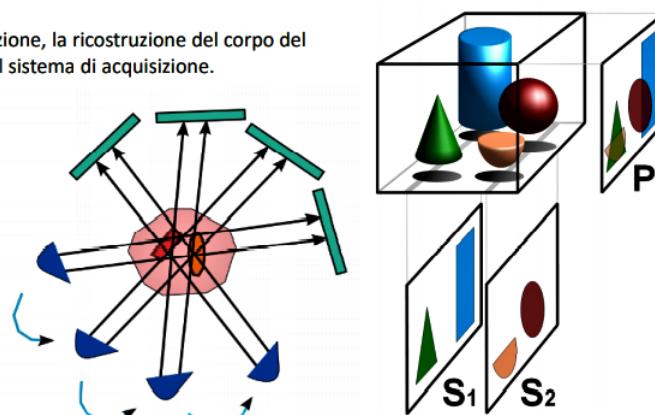


Figura 131: La Tomografia Computerizzata

**COME FUNZIONA LA TAC:** Uno strato del corpo del paziente viene attraversato da un fascio RX altamente collimato prodotto da un tubo radiogeno che ruota intorno al paziente in maniera solidale ai rilevatori che sono posti dal lato opposto del paziente. I dati vengono ottenuti da diverse proiezioni, vengono inviati al computer che sfrutta degli algoritmi matematici complessi per costruire delle immagini tomografiche delle strutture anatomiche scansionate ed analizzate. Lo scopo è quello di acquisire un numero piuttosto elevato di misure di trasmissione del fascio RX attraverso il corpo del paziente a partire da diverse posizioni.

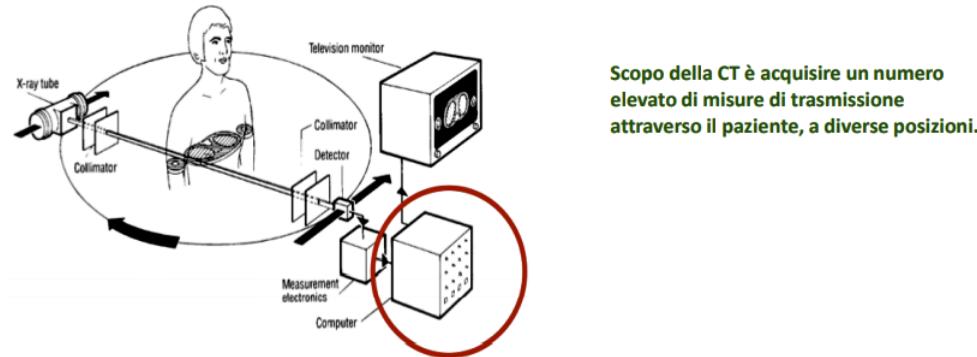


Figura 132: Come Funziona la TAC

La TAC è stata la prima tecnica diagnostica in grado di visualizzare il corpo umano in profondità, fetta per fetta, in maniera non invasiva; viene utilizzata per moltissime applicazioni cliniche. Consente di distinguere una struttura anatomica con una variazione di densità relativa molto bassa, anche inferiore all'1%; inoltre fornisce un'ottima risoluzione di contrasto. Si possono distinguere le strutture anatomiche anche se la loro densità è simile e grazie alla possibilità di ottenere immagini tomografiche si elimina il problema delle sovrapposizioni anatomiche legato all'esame radiografico convenzionale. È possibile sfruttare algoritmi di ricostruzione delle immagini per ottenere immagini anatomiche su qualsiasi piano dello spazio: assiale, longitudinale e coronale.

Vantaggi della TAC:

- Migliore risoluzione di contrasto (sono riconoscibili strutture con differenze di densità dello 0.5%!),
- Assenza di sovrapposizioni tra strutture anatomiche,
- Caratterizzazione dei tessuti (pre- e post-somministrazione di mezzo di contrasto),
- Utilizzo di un fascio collimato con segnale quasi privo di radiazioni diffuse,
- Rivelatori che risentono del rumore meno dei tradizionali sistemi schermo-pellicola,
- Possibilità di eseguire manovre interventistiche TAC-guidate (posizionamento di un ago o la sezione di un organo o di un tessuto).

Svantaggi della TAC:

- Maggiore costo dell'esame,
- Minore disponibilità sul territorio,

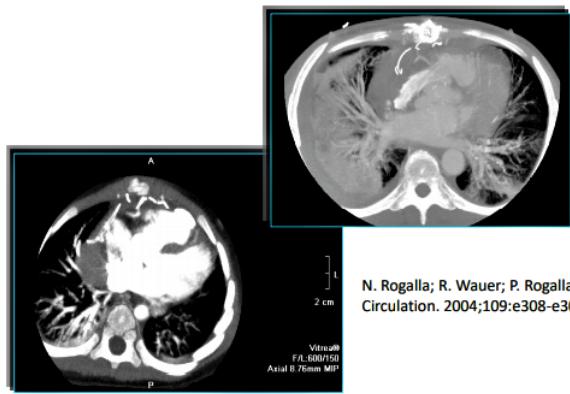


Figura 133: La Tomografia Computerizzata

- Maggiore radioesposizione (necessaria per avere immagini da più proiezioni),
- Necessità di eseguire sedazione o anestesia generale per alcune procedure,
- Utilizzo dei mezzi di contrasto soprattutto nei casi di pazienti intolleranti con reazioni avverse all'utilizzo di questi.

La TAC si basa sul principio della Trasformata di Radon; in sintesi ci dice che l'immagine di qualsiasi oggetto può essere ottenuta sfruttando un numero infinito di proiezioni attraverso l'oggetto stesso. Questo concetto viene sfruttato per la TAC, infatti quello che si fa nel passaggio della costruzione delle immagini è applicare una Trasformata di Radon inversa che ci consenta di ottenere delle informazioni su una determinata funzione. Il parametro che ci dà l'informazione sulla densità delle strutture anatomiche è il coefficiente di attenuazione.

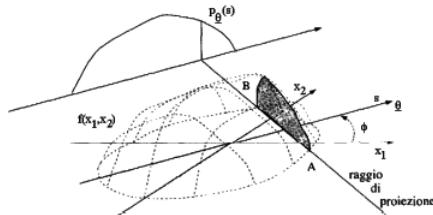
**1917: Trattato di Radon:** l'immagine di un qualsiasi oggetto può essere ottenuta da un numero infinito di proiezioni attraverso l'oggetto stesso

**Definizione 2.1** (Trasformata di Radon). Sia  $f : D \subseteq \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$  una funzione continua e a supporto compatto.

Data  $L$ , una retta nel piano, è possibile definire l'integrale di linea di  $f$  lungo  $L$ . La trasformata di Radon  $Rf$  è un'applicazione che associa a ciascuna retta  $L$  l'integrale di  $f$  lungo questa. Vale equivalentemente:

$$\hat{f} = Rf = \int_L f(x, y) ds \quad (2.1)$$

con  $ds$  incremento lungo  $L$ .



Scegliendo un sistema di coordinate con assi  $s$  ed  $t$ , ruotati di un angolo fissato  $\phi$  rispetto agli assi cartesiani  $x$  e  $y$  tali che

$$\begin{cases} x = s \cos \phi - t \sin \phi \\ y = s \sin \phi + t \cos \phi \end{cases}$$

Si definisce proiezione di  $f$  nella direzione  $\theta$  la funzione:

$$p_\theta(s) = \int_{-\infty}^{\infty} f(s \cos \theta + t \sin \theta, s \sin \theta + t \cos \theta) dt$$

$$p_\theta(s) = \int_{-\infty}^{\infty} f(s \cos \theta - t \sin \theta, s \sin \theta + t \cos \theta) dt$$

La trasformata di Radon di  $f$  è definita come l'insieme di tutte le proiezioni

$$(RF)(s, \theta) = \{p_\theta(s)\}$$

Figura 134: La Trasformata di Radon

Vediamo quale è la relazione che lega la Trasformata di Radon alla TAC. L'imaging radiografico è un imaging in trasmissione. Quella che si va a rilevare è l'intensità degli RX in uscita dal corpo del paziente che non sono stati assorbiti dal corpo stesso, ma che riescono a superarlo e successivamente interagiscono col sistema verso la pellicola, verso il sistema digitale oppure verso i rilevatori della TAC; acquisiamo poi l'intensità del fascio RX in uscita. La relazione che lo lega col fascio RX in entrata è la relazione esponenziale che vediamo nella figura sottostante; l'andamento non esponenziale è legato ai centri di attenuazione lineare lungo la traiettoria che il fascio RX percorre all'interno del corpo del paziente. Abbiamo supposto che il coefficiente di attenuazione lineare sia costante, ma non è vero, perché le diverse strutture anatomiche sono diverse tra di loro, hanno densità diverse. Supponiamo di seguire quello che succede al fascio quando attraversa il paziente lungo il segmento ab; ab è un raggio, la direzione da cui guardiamo il corpo del paziente che sarà legato ad un certo angolo  $\theta$  che esprime la direzione. Il fascio RX incontra diverse strutture anatomiche, ognuna con il suo coefficiente di attenuazione caratteristico; quindi, l'equazione che determina l'intensità del fascio in uscita non sarà un semplice esponenziale con un unico coefficiente di attenuazione, ma questo sarà diverso per ogni struttura anatomica attraversata e per ogni punto del piano che rappresenta la fetta che il fascio sta attraversando. Di fatto si può ottenere l'informazione su quella che è una distribuzione bidimensionale del coefficiente di attenuazione diverso in ogni regione della fetta che stiamo acquisendo in ogni regione del piano. Secondo la Trasformata di Radon, il coefficiente di attenuazione lineare è a tutti gli effetti una funzione bidimensionale ed è l'oggetto che vogliamo ricostruire perché contiene l'informazione sulla densità dei tessuti. L'integrale è la Trasformata di Radon del coefficiente di attenuazione lungo una particolare retta. Se acquisiamo le informazioni per un certo numero di raggi, cambiando l'angolo (che chiameremo proiezioni) su tutta l'anatomia, si ottengono le misure del logaritmo del rapporto tra l'intensità del fascio in entrata ed in uscita per diversi angoli (proiezioni) e per diverse distanze dall'asse dell'oggetto che passa per l'origine (raggi); quindi varie rette parallele sempre con lo stesso angolo, quindi con la stessa proiezione. Andando ad invertire la Trasformata di Radon si ottiene  $\mu$ , il coefficiente di attenuazione sul piano e poiché questo cambia a seconda del tipo di materiale attraversato, facendo l'inversione detta Trasformata di Radon otteniamo la densità dei tessuti attraversati dal fascio RX e possiamo ricostruire un'immagine fedele dell'interno del corpo del paziente.

Per comprendere meglio come funziona la TAC non possiamo prescindere da quella che è stata la sua evoluzione. I primi studi risalgono agli anni 60 e sono stati condotti parallelamente da due scienziati: un fisico, Allan M. Cormack (nel 1963) e un ingegnere Godfrey N. Hounsfield

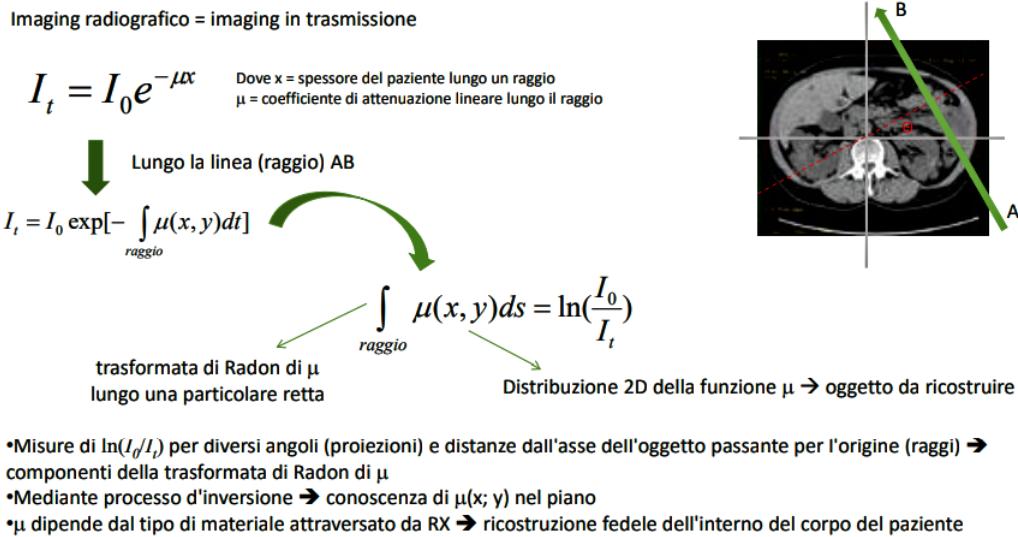


Figura 135: CT e Trasformata di Radon

(nel 1967), anche se per vie diverse. La TAC venne introdotta in ambito medico negli anni 70, più precisamente nel 1971 il primo dispositivo per la TAC venne installato nell'ospedale di Londra e sul primo paziente malato di ciste, questa fu vista nitidamente grazie al macchinario; nel 1972 venne introdotto il primo scanner per la TAC della testa. Fu subito chiaro quali erano le potenzialità di questa metodica a tal punto che nel 1979 i due scienziati ricevettero il Nobel per la medicina. Da allora gli scanner CT hanno subìto una grande evoluzione tecnologica. Lo sviluppo delle varie generazioni di scanner ha ottenuto dei traguardi importanti:

- una grande riduzione dei tempi di scansione (attualmente inferiori al secondo),
- un'aumento della risoluzione (all'inizio era molto sgranata, mentre adesso ha un'elevata definizione),
- un incremento del rapporto segnale-rumore, che alla fine si traduce con una ridotta quantità dei mezzi di contrasto.

Lo sviluppo dei vari scanner è stato permesso dall'evoluzione tecnologica del computer, soprattutto per quanto riguarda la capacità di memoria e quindi la possibilità di immagazzinare ed elaborare immagini che sono sempre più complesse e spazialmente rilevanti.

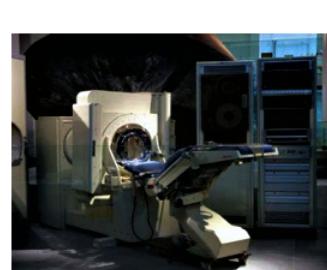
1963: il fisico Allan M. Cormack pubblica i risultati degli esperimenti condotti con il primo apparecchio CT  
 1967: l'ingegnere Godfrey N. Hounsfield inizia indipendentemente le sue ricerche sulla CT, supportato dall'EMI (Electrical and Musical Industries)



Figura 6: Allan Cormack (a sinistra) e Godfrey Hounsfield svilupperanno la TAC

1979: premio Nobel per la medicina per l'invenzione dello scanner TC

1971: primo dispositivo per la TAC installato nell' ospedale londinese Atkinson-Morley  
 primo paziente, malato di una ciste che fu vista nitidamente grazie al macchinario  
 1972: introduzione primo scanner per TC della testa (EMI Mark 1)



Immagini 80x80 pixel (pixel da 3 mm)  
 4.5 minuti = tempo di acquisizione per ciascuna coppia di fette  
 1.5 minuti = tempo di ricostruzione per ciascuna coppia di fette

Lo sviluppo della TC è stato permesso dall'invenzione del PC (ricostruzione delle immagini)

Evoluzione tecnologica	
'72	Seconda generazione (300 s per scansione)
'80	Quarta generazione (5 – 10 s per scansione)
'85	Contatti striscianti (1 s per scansione)
'89	Prima scansione spirale
'91	Primo tomografo dual slice
'95	Prime scansioni con tempo inferiore ai s
'98	Multibanco 4 slice
'02	Multibanco 16 slice

Sviluppo scanner TC riguarda molteplici aspetti:

- Hardware PC
- Sistema di controllo motore
- Rivelatori RX
- Algoritmi di ricostruzione
- Tubo RX/generatore



Figura 136: Storia della TC

Lo scanner CT è composto da tre parti principali:

- il gantry, che contiene il rilevatore (può essere di tipo solido o, più comunemente, di tipo gassoso) ed il tubo radiogeno, il lettino portapaziente e la consolle con il computer;
- il tubo radiogeno, il quale deve avere una buona conducibilità termica ed un punto di fusione elevato (quando parliamo della produzione del fascio RX la maggior parte dell'energia in gioco viene dispersa sotto forma di calore, nella metodica CT non abbiamo più la singola immagine acquisita con uno shot, ma il tubo radiogeno viene utilizzato per tempi di scansione più lunghi, quindi avremo bisogno ancora di più di un sistema che sia in grado di dissipare il calore che viene prodotto). Ecco perché nel gantry è contenuto anche un sistema di raffreddamento,
- il collimatore (in grado di limitare il fascio a fette sottili) che è ciò che sostanzialmente ci definisce la dimensione del fascio RX. Nei sistemi TAC convenzionali l'apertura del collimatore determina anche lo spessore di fetta.

**Tomografi per CT costituiti da tre parti principali:**

- il gantry;
- il lettino portapaziente;
- la consolle con il computer.

Nel gantry sono contenuti:

- tubo radiogeno (buona conducibilità termica, punto di fusione elevato);
- collimatori, in grado di limitare il fascio a fette sottili;
- rivelatori, di tipo solido o, più comunemente, gassoso;
- generatore;
- sistema di raffreddamento.

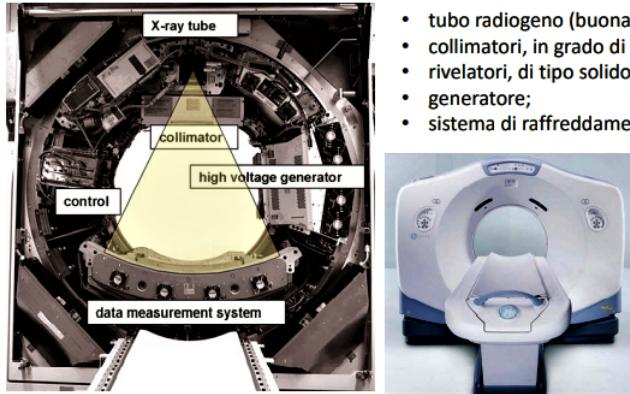


Figura 137: Scanner CT

Da un punto di vista tecnologico i sistemi scanner per la TAC si suddividono in due sottogruppi principali:

- I primi scanner per la TAC sono scanner sequenziali o convenzionali, che vanno dalla prima alla quarta generazione; sequenziali significa che gli studi vengono effettuati mediante delle scansioni assiali del corpo del paziente, quindi le fette dell'anatomia del corpo del paziente vengono acquisite in maniera sequenziale, una dopo l'altra. Durante la scansione il lettino è fermo ed avanza con piccoli movimenti dopo ogni scansione; poi si ripete la scansione, e così via finché non è terminata la scansione di tutta la parte interessata.
- Il secondo grande gruppo sono i cosiddetti scanner spirali. L'evoluzione della tecnologia è basata sull'aumento del numero dei rivelatori, o meglio delle file dei rivelatori (detti anche detettori); si parla di sistema a spirale monostrato oppure di sistema a spirale pluristrato. Il sistema scanner a spirale si caratterizza per un moto di rotazione: il sistema all'interno del gantry, costituito dal tubo radiogeno e dai rivelatori, ruota intorno al paziente mentre in contemporanea si muove il lettino; quindi le scansioni avranno una traiettoria elicoidale ed i tempi di scansione si riducono in maniera notevole rispetto agli scanner convenzionali.

Gli scanner convenzionali si distinguono dalla prima alla quarta generazione:

- Prima generazione: è primo tipo di apparecchio installato in un ospedale, ma è un sistema ancora rudimentale composto da un tubo radiogeno che emette il fascio RX della forma di un sottile pennello che è solidale con un singolo rivelatore. Durante l'esame il tubo radiogeno ed il rivelatore si muovono perpendicolarmente allo strato in esame (traslazione), producendo una serie di raggi paralleli (160 raggi paralleli per un FOV di 24 cm); quindi ruotano di 1 grado ed effettuano di nuovo la traslazione, producendo misure da un angolo diverso (proiezione). Questo processo veniva ripetuto 1 grado alla volta fino a (180 - 240) gradi. Quindi tubo il radiogeno ed il rivelatore, opposti l'uno all'altro, ma solidali, si muovono contemporaneamente, ma perpendicolarmente allo strato in esame; quindi fanno un moto di traslazione, producendo una serie di raggi paralleli e viene emesso il raggio X che attraversa il paziente, tubo radiogeno e rivelatore avanzano e viene emesso un altro fascio X fino a 160 raggi paralleli, fino ad una regione di indagine del paziente di circa 24 cm. Una volta terminata tutta la scansione, rivelatore e tubo radiogeno ruotavano di 1 grado e ripetevano di nuovo la scansione di 160 raggi paralleli e così via. I tempi di scansione erano estremamente lunghi, anche 5 minuti per grado; tempi troppo lunghi per cuore e torace, infatti questo tipo di scansione veniva impiegato principalmente per la testa. I tempi di ricostruzione delle immagini erano piuttosto lunghi, 20 minuti circa e la risoluzione spaziale poco elevata. Il vantaggio di questo sistema scanner a fascio RX parallelo era il fatto di avere una sorgente altamente collimata ed una riduzione dello scatter eccellente. Da questo punto di vista era un sistema efficiente perché l'energia dispersa nel paziente non veniva rivelata perché cascava fuori dalla traiettoria individuata dal rivelatore e quindi non contribuiva alla formazione dell'immagine. Gli esami, con questi sistemi di I generazione, erano particolarmente lunghi e complessi.
- Nella II generazione gli scanner sono simili alla I generazione, ma caratterizzati da un numero superiore di rivelatori (da 1 a 3-30), quindi tubo radiogeno solidale da 3 a 30 rivelatori. Il fascio RX andava a formare un ventaglio di ampiezza variabile da 3 a 20 gradi, ciò permetteva di diminuire il numero delle rotazioni: invece che acquisire una proiezione ogni grado si andavano ad acquisire immagini ogni 3-20 gradi e quindi a ridurre il tempo necessario a completare ogni singola scansione a 15-30 secondi. Questo sistema viene detto sistema ibrido perché utilizza un fascio a ventaglio ed un array lineare di rivelatori. Il movimento di rotazione e traslazione continua ad esserci, ma la forma a ventaglio del fascio implica una più complessa ricostruzione delle immagini, però, nonostante più dati acquisiti migliorino la qualità dell'immagine, nonostante il fascio a ventaglio sia stretto, non siamo più in grado di ridurre la radiazione scatterata rispetto allo scanner CT di I generazione.

**I generazione:** primo tipo di apparecchi TAC → fascio costituito da un sottile pennello di raggi X solidale con un singolo rivelatore. Sorgente e rivelatore si muovevano perpendicolarmente allo strato in esame (traslazione) producendo una serie di raggi paralleli (160 raggi paralleli per un FOV di 24 cm), quindi, ruotavano di 1° ed effettuavano di nuovo la traslazione, producendo misure da un diverso angolo (proiezione). Questo processo veniva ripetuto 1° alla volta fino a 180° - 240°.

- Tempi di scansione = 5-10 minuti per strato → non erano possibili studi di organi/tessuti in movimento (torace, addome); usato principalmente per la testa.
- Tempi di ricostruzione delle immagini = 20 min
- Risoluzione originale = 80x80 pixels ( $3 \times 3 \text{ mm}^2$ ), spessore fetta = 13 mm
- Parallel-beam scanner: sorgente altamente collimata e eccellente riduzione dello scatter

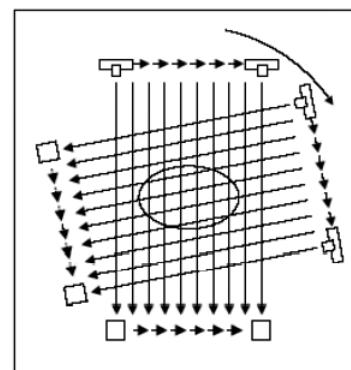


Figura 138: Scanner TAC Convenzionali: I Generazione

Apparecchi di **II generazione** concettualmente simili a quelli di I generazione, ma caratterizzati da un numero superiore di rivelatori (da 1 a 3-30) → il fascio di raggi X aveva la forma di un ventaglio di ampiezza variabile da 3° a 20°. Ciò permetteva di diminuire il numero delle rotazioni, da una per 1° a una ogni 3°-20°, e, quindi, di ridurre il tempo necessario a completare ogni singola scansione a 15-30 secondi.

- Sistema ibrido: fascio a ventaglio e array lineare di rivelatori
- Movimento di rotazione e traslazione
- Ricostruzione delle immagini resa più complessa dalla forma a ventaglio
- Più dati acquisiti per migliorare qualità immagine
- Nonostante fascio a ventaglio stretto, rivelata più radiazione scatterata rispetto a scanner I generazione

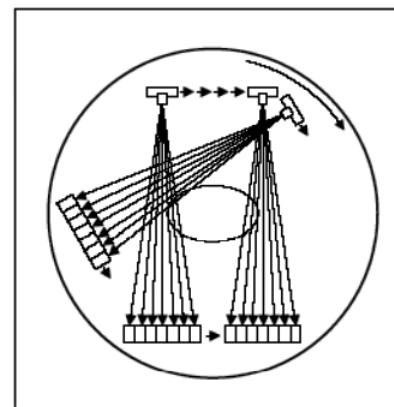


Figura 139: Scanner TAC Convenzionali: II Generazione

- Si è capito che l'aumento del numero di rivelatori è in grado di migliorare la qualità dell'immagine e di ridurre i tempi di scansione, quindi si percorre la strada di aumentare il numero di rivelatori da 300 fino ad 800 disposti ad arco fino ad abbracciare tutto il corpo del paziente; il fascio radiogeno ha anch'esso una forma a ventaglio da 35 a 50 gradi, fino a coprire l'intero corpo del paziente. In questo modo si elimina il movimento di traslazione e rimane solamente il movimento di rotazione che può essere di 180 o di 360 gradi e questo consente di ridurre i tempi di scansione che diventano inferiori ai 5 secondi. Anche il tempo di ricostruzione delle immagini viene notevolmente ridotto, passa a pochi secondi. I movimenti di rotazione sono limitati dalla presenza dei cavi di alimentazione elettrica, per cui vengono effettuati una volta in senso orario e la successiva in senso antiorario; questo è un limite ai tempi di scansione perché non si può far ruotare l'apparecchio in modo continuo. Questo sistema verrà superato dagli scanner a spirale. Per ridurre il calore depositato e la dose di radiazioni al paziente fanno il loro ingresso le cosiddette sorgenti impulsate. Questa nuova tecnologia ed il numero più elevato di rivelatori fanno sì che gli scanner siano più efficienti, ma anche più costosi.

Scanner di **III generazione** presentano un fascio radiogeno a forma di ampio ventaglio (35°-50°, che copre tutto l'oggetto) mentre i rivelatori sono 300-800 e sono disposti ad arco, opposti e solidali al tubo radiogeno (camera di ionizzazione o rivelatori a scintillazione).

- Il tubo radiogeno ed i rivelatori effettuano solo movimenti di rotazione (di 180°-360°) non ci sono perciò movimenti di traslazione → Il tempo di scansione ridotto a < 5 secondi.
- Il tempo di ricostruzione è di pochi secondi
- I movimenti di rotazione sono limitati dalla presenza dei cavi di alimentazione elettrica, per cui vengono effettuati una volta in senso orario e, la successiva, in senso antiorario.
- Sorgente impulsata → riduce il calore depositato e la dose di radiazione
- Rivelatori ed elettronica associata costosi → scanner più costosi

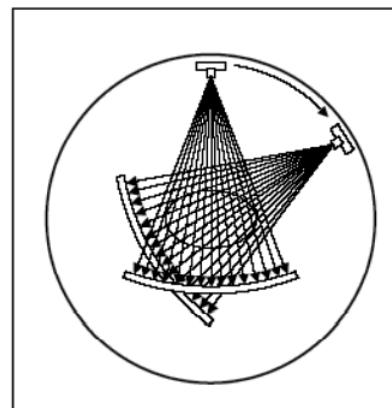


Figura 140: Scanner TAC Convenzionali: III Generazione

- L'evoluzione successiva dei sistemi scanner convenzionali è la IV generazione; sono sistemi molto efficienti. Sostituiscono l'arco di

rivelatori con una vera e propria corona circolare di rivelatori che rimangono fissi e con il tubo radiogeno che ruota; con questo sistema i tempi di scansione si riducono ancora e diventano inferiori al secondo. Questi apparecchi non hanno avuto un grande successo sia per il costo eccessivo sia per l'introduzione quasi in simultanea dei sistemi TAC a spirale.

**Scanner di IV generazione:** grande numero di rivelatori (600-4800 rivelatori a scintillazione) è disposto a formare una corona circolare completa intorno al paziente. Il tubo radiogeno ruota (dentro o fuori dall'anello di rivelatori) mentre i rivelatori rimangono fissi → tempi di scansione < 1 sec.  
Gli apparecchi di IV generazione, sebbene ve ne siano tuttora in circolazione, non hanno avuto molto successo:

- costo più elevato (a causa del numero di rivelatori)
- quasi contemporanea introduzione degli apparecchi TAC spirale.

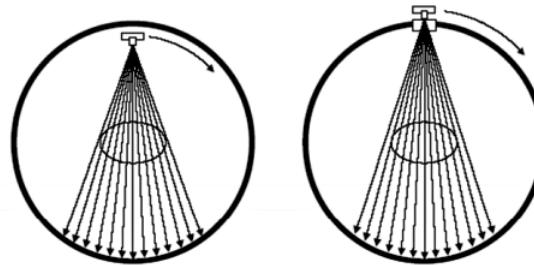


Figura 141: Scanner TAC Convenzionali: IV Generazione

- Tra gli scanner di IV generazione e quelli a spirale vennero messi a punto degli scanner particolari, di V generazione, per l'imaging CT cardiaco, detti Scanner "cine-CT": veri e propri filmati dell'attività cardiaca. La tecnologia utilizzata è diversa: non c'è il tubo radiogeno, ma un ampio arco di tungsteno che circonda il paziente dal lato opposto all'anello di rivelatori; viene prodotto un fascio di elettroni ad alta energia che viene fatto deflettere in modo da colpire il tungsteno e dall'interazione di questo fascio elettronico altamente collimato con il tungsteno si forma il fascio RX che attraversa il paziente e che poi è rilevato dai rivelatori che si trovano sul lato opposto. Vennero utilizzati per la prima volta gli anelli di rivelatori multipli che permettevano di acquisire simultaneamente più fette, ovviamente i tempi si riducevano notevolmente: 50 millisecondi; questo permetteva di investigare il cuore battente con filmati ad elevato frame-rate.

**Scanner di V generazione:** specifico per imaging CT cardiaca (Scanner «cine-CT»)  
Al posto del tubo radiogeno utilizza un ampio arco di tungsteno che circonda il paziente dal lato opposto all'anello di rivelatori → gli RX sono prodotti mediante fascio di elettroni ad alta energia che colpisce il tungsteno  
Il fascio elettronico è prodotto in una struttura di forma conica posizionata dietro il gantry ed è diretto elettronicamente attorno al paziente in modo da colpire l'anodo di tungsteno (scanner a fascio elettronico)

- Anelli di rivelatori multipli → Più fette possono essere acquisite simultaneamente
- Tempo di scansione = 50 ms → investigare il cuore battente con filmati ad elevato frame-rate

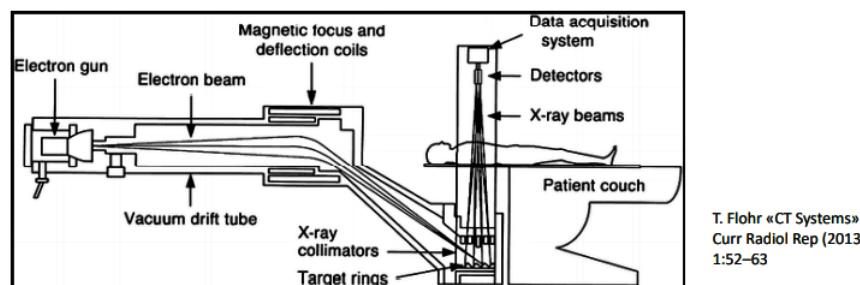


Figura 142: Scanner TAC Convenzionali: V Generazione

- TAC Spirale: evoluzione degli apparecchi di III generazione. Si basano sull'ottenimento di una traiettoria elicoidale perché mentre il tubo radiogeno ruota continuamente intorno al paziente lungo la corona di rivelatori, il lettino trasla. La traiettoria ha uno spessore che corrisponde alla collimazione del fascio RX ed un'ampiezza dipendente dalla velocità di avanzamento del lettino. Con questa modalità i tempi di scansione si riducono fino a 500 millisecodi; bastano 30 secondi per avere una scansione dell'intero addome. L'innovazione tecnologica che ha consentito la traiettoria elicoidale è la cosiddetta tecnologia "a contatti striscianti (slip-ring)" che consente il passaggio della corrente da una struttura stazionaria ad una struttura rotante attraverso un contatto metallico (spazzola) che sfrega sul diametro esterno di un anello metallico rotante, il quale consente un movimento di rotazione continuo senza doversi arrestare per la presenza invasiva di cavi.

I vantaggi:

- Durante un esame TAC si acquisisce informazione del volume del paziente; otteniamo un notevole miglioramento della qualità delle ricostruzioni planari e delle immagini 3D (eliminazione dell'anisotropismo dei voxel) poiché grazie alla maggiore velocità di acquisizione si riducono gli artefatti da movimento (come per il movimento di respirazione del torace),
- Vengono eliminati i tempi tra scansioni successive; il lettino del paziente trasla e le scansioni avvengono in modo continuo grazie all'aumento dell'efficienza del tubo e dei rivelatori,
- Si utilizza una minore quantità di mezzo di contrasto,
- Il fatto che la scansione è elicoidale rende necessario interpolare i dati per produrre ricostruzioni di sezioni planari del paziente. Infatti, seguendo la traiettoria elicoidale delle scansioni, l'informazione non si trova tutta sul piano assiale perpendicolare al corpo del paziente e per ottenere l'immagine della fetta della sezione assiale dovremo andare ad interpolare i dati; questo viene gestito con gli algoritmi di ricostruzione delle immagini.

**I generazione:** primo tipo di apparecchi TAC → fascio costituito da un sottile pennello di raggi X solidale con un singolo rivelatore. Sorgente e rivelatore si muovevano perpendicolarmente allo strato in esame (traslazione) producendo una serie di raggi paralleli (160 raggi paralleli per un FOV di 24 cm), quindi, ruotavano di 1° ed effettuavano di nuovo la traslazione, producendo misure da un diverso angolo (proiezione). Questo processo veniva ripetuto 1° alla volta fino a 180° - 240°.

- Tempi di scansione = 5-10 minuti per strato → non erano possibili studi di organi/tessuti in movimento (torace, addome); usato principalmente per la testa.
- Tempi di ricostruzione delle immagini = 20 min
- Risoluzione originale = 80x80 pixels ( $3 \times 3 \text{ mm}^2$ ), spessore fetta = 13 mm
- Parallel-beam scanner: sorgente altamente collimata e eccellente riduzione dello scatter

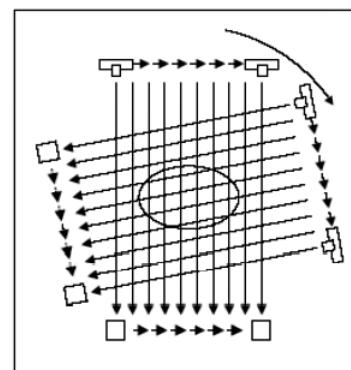
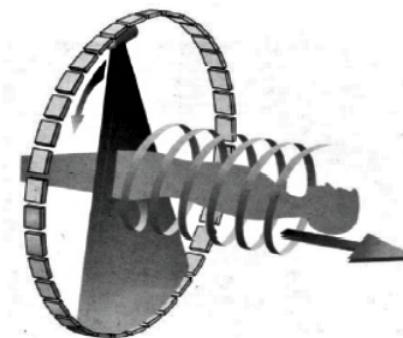
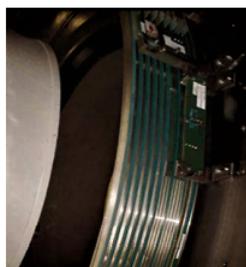


Figura 143: Scanner TAC Convenzionali: IV Generazione

Il parametro importante per la scansione TAC a spirale è il cosiddetto Pitch (passo)= il rapporto tra la velocità di movimento del lettino e la rotazione del gantry, cioè quanta parte di sezione del paziente riusciamo ad acquisire durante una rotazione completa del tubo radiogeno attorno al paziente.

**TAC spirale (o meglio, elicoidale)** = evoluzione delle apparecchiature di III generazione: il tubo RX ruota continuamente intorno al paziente mentre, contemporaneamente, il lettino si muove → le scansioni hanno traiettoria elicoidale di spessore corrispondente alla collimazione del fascio e ampiezza dipendente dalla velocità di avanzamento del lettino  
I tempi di scansione si riducono fino a 500 ms (30 secondi per l'intero addome).

Resa possibile dall'introduzione della tecnologia "a contatti strisciati"  
(**slip-ring**) per l'alimentazione elettrica del tubo e dei rivelatori:  
consentono il passaggio di corrente da una struttura stazionaria a una rotante  
attraverso un contatto metallico (spazzola) che sfrega sul diametro esterno di un anello metallico rotante → no presenza invasiva di cavi.



Principali vantaggi:

- acquisizione di un volume e non solo di uno strato → miglioramento della qualità delle ricostruzioni planari e 3D (eliminazione dell'anisotropismo dei voxel);
- riduzione degli artefatti da movimento, grazie alla maggiore velocità di acquisizione;
- eliminazione del tempo di attesa tra scansioni successive, con aumento dell'efficienza del tubo e dei rivelatori;
- Utilizzata minore quantità di mezzo di contrasto
- Necessario interpolare i dati per produrre ricostruzioni di sezioni Planari del paziente

**Pitch (passo)** = il rapporto tra la velocità di movimento del lettino e la rotazione del gantry = # spessori di fetta che copre lo spostamento del lettino durante una rotazione (tipicamente 1-2)

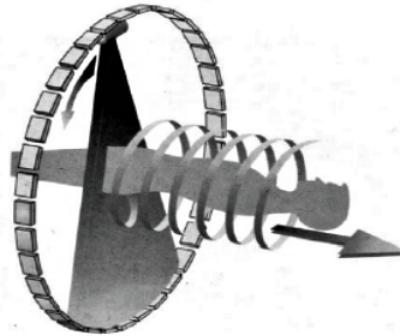


Figura 144: Scanner TAC Convenzionali: VI Generazione

- Lo sviluppo successivo dei sistemi TAC a spirale consiste nell'aggiunta di più file di rivelatori (da 4 a  $\geq 64$ ), questo significa che per ogni rotazione riusciamo ad acquisire un numero multiplo di strati. Lo spessore di fetta che fino ad ora veniva determinato dalla collimazione del fascio RX in uscita dal tubo radiogeno, ora viene determinato dal numero di strati dei rivelatori; se riusciamo ad acquisire più fette contemporaneamente, l'esame diventa più rapido e più efficiente. Questi sistemi rispondono all'esigenza di utilizzare al meglio gli RX prodotti dal tubo radiogeno. Maggiore è lo spacing del collimatore, maggiore è il numero di RX utilizzabili per produrre le immagini. Lo spessore di fetta dipende dalla dimensione del rivelatore e non del collimatore. Una maggiore efficienza dei rivelatore fa sì che si riduca la quantità dei raggi X. La possibilità di studiare volumi corporei velocemente e con fette più sottili ha determinato un aumento della radio-esposizione media del paziente.

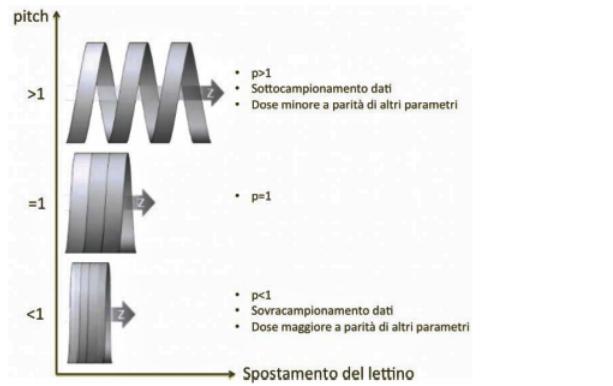


Figura 145: Pitch

Un parametro importante è il Pitch (passo)= il rapporto tra la velocità di movimento del lettino e la rotazione all'interno del gantry = # spessori di fetta che copre lo spostamento del lettino durante una rotazione (tipicamente 1-2). Questo parametro influenza la dose di radiazione al paziente, la qualità dell'immagine ed il tempo di scansione.

- Pitch = 1 (RAPPORTO TRA LA VELOCITA' DI MOVIMENTO DEL LETTINO e la rotazione all'interno del gantry di 360 gradi = 1); il numero di viste CT acquisite diventa confrontabile al numero acquisito con una CT assiale contigua, come se acquisissimo in modo sequenziale le varie fetta del paziente che non sono sovrapposte ma perfettamente allineate l'una con l'altra,
- Pitch <1: situazione di sovraccampionamento dei dati. Acquisire le fetta del paziente in maniera sovraccampionata aumenta la qualità dell'immagine, ma aumenta la dose al paziente (fette più vicine più piccole),
- Pitch >1: il lettino si muove più velocemente rispetto a quello che è il movimento di rotazione attorno al gantry; stiamo sottocampionando i dati. Abbiamo uno scanning parziale, si riducono i tempi di scansione ed il movimento del paziente e diminuiamo la dose di RX , acquisiamo le fetta non più in maniera contigua ma stiamo sottocampionando.

**Apparecchi TAC spirale caratterizzata dall'aggiunta di più file di rivelatori (da 4 a >= 64): ad ogni rotazione, si acquisisce un numero multiplo di strati → studi di ampi volumi corporei, riducendo ulteriormente gli artefatti da movimento (studi sul cuore e sull'apparato gastro-intestinale).**

Rispondono all'esigenza di utilizzare meglio gli RX prodotti dal tubo radiogeno.

Array di rivelatori multipli:

- maggiore spacing del collimatore → maggiore numero di RX utilizzabili per produrre immagini
- Lo spessore di fetta dipende dalla dimensione del rivelatore e non del collimatore
- Migliore imaging del paziente
- Maggiore efficienza dei rivelatori → ridurre la quantità dei raggi X.
- La possibilità di studiare volumi corporei velocemente e con fetta più sottili ha, contemporaneamente, determinato un aumento della radioesposizione media del paziente.

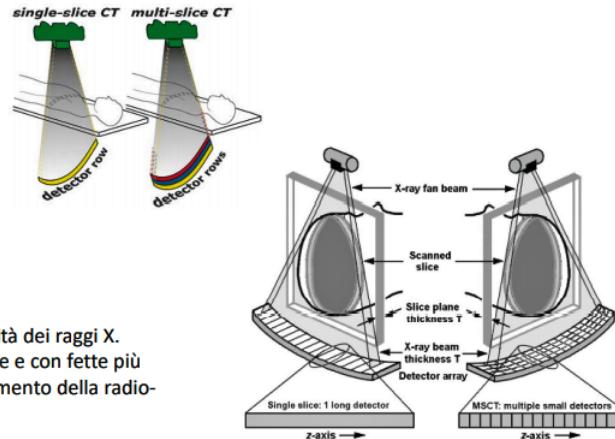


Figura 146: Scanner TAC Convenzionali: VII Generazione

Per ottenere immagini ottimali dovremmo acquisire immagini di 360 gradi completi; in realtà una rotazione di 180 gradi del gantry + l'angolo del ventaglio del fascio è sufficiente a coprire in maniera efficiente tutto il corpo del paziente, l'anatomia con le ricostruzioni tomografiche (considerando che il ventaglio del fascio RX è 60 gradi con un angolo di 240 gradi tra rotazione ed angolo del ventaglio riusciamo a coprire il 66% della circonferenza del gantry, ma riusciamo a scansionare in maniera efficiente tutto il corpo del paziente). Tuttavia c'è un limite superiore del pitch (pitch = 1/0.66 = 1.5) che non può essere superiore a 1.5; se fosse più grande non avremmo abbastanza informazioni per ricostruire in maniera efficiente l'anatomia del paziente.

Il passaggio tra i rivelatori singoli e quelli multipli non è più dipendente dal collimatore ma dalla larghezza del rivelatore (spessore di fetta). In effetti si parla di collimator pitch nei sistemi di array singoli dove il pitch dipende dalla larghezza del collimatore, mentre si parla di tector pitch nei sistemi di array multipli dove il pitch dipende dalla larghezza del rivelatore. Ciò che determina lo spessore di fetta va a dipendere dal numero dei rivelatori. L'evoluzione delle caratteristiche dei tomografi ha consentito di: diminuire i tempi di scansione (<1s), aumentare la risoluzione dell'immagine (200-500 MB), aumentare l'SNR (spessore di strato 0.5-5 mm) e diminuire la quantità di mezzo di contrasto (3mm/3HU / 30 mGy).

Non si parla più di sistema pellicola+schermo o di sistema digitale, ma di rivelatori, che possono essere:

- I rivelatori GASSOSI si basano sull'utilizzo di gas Xenon ad alta pressione (=25 atm), racchiuso in celle lunghe e strette delimitate da 2 piatti metallici. Sono dei rivelatori a ionizzazione (camera a ionizzazione) dove gli ioni prodotti dall'interazione degli RX con il gas si spostano verso gli elettrodi (dove viene raccolta la carica elettrica) grazie al campo elettrico. Il segnale elettronico viene amplificato e digitalizzato. Il valore numerico ottenuto è proporzionale all'intensità degli RX che hanno colpito il rivelatore. Il fascio RX interagisce con il gas, si forma un segnale di natura elettronica che viene raccolto e digitalizzato per ottenere l'immagine. Questi tipi di Sistemi sono altamente direzionali: i rivelatori sono posizionati a orientazione fissa rispetto alla sorgente RX e sono utilizzabili solo per sistemi

Immagini ottimali → acquisizioni di 360°, ma 180° + angolo del ventaglio del fascio è sufficiente (Se ventaglio = 60° → 180° + 60° = 240° (= 66% della circonferenza è sufficiente) → limite superiore pitch = 1/0.66 = 1.5

$$\text{Collimator pitch} = \frac{\text{Movimento del lettino (mm) per rotazione del gantry di } 360^\circ}{\text{Larghezza del collimatore all'isocentro (mm)}}$$
  

$$\text{Detector pitch} = \frac{\text{Movimento del lettino (mm) per rotazione del gantry di } 360^\circ}{\text{Larghezza del rivelatore (mm)}}$$

$$\text{Collimator pitch} = \frac{\text{Detector pitch}}{N}$$

*N = # array di rivelatori*

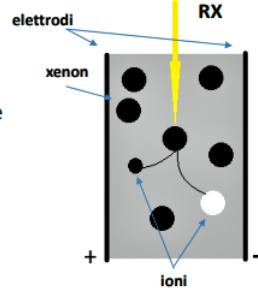
Array singolo di rivelatori  
Array di rivelatori multipli

Figura 147: Pitch

- Gassosi
- A stato solido

**Rivelatori gassosi:** Gas Xenon ad alta pressione (~ 25 atm), racchiuso in celle lunghe e strette delimitate da 2 piatti metallici

Rivelatori a ionizzazione ([camera a ionizzazione](#)): gli ioni prodotti dall'interazione degli RX con il gas si spostano verso gli elettrodi (dove viene raccolta la carica elettrica) grazie al campo elettrico. Il segnale elettronico viene amplificato e digitalizzato. Il valore numerico ottenuto è proporzionale all'intensità degli RX che hanno colpito il rivelatore.



Altamente direzionale: rivelatori posizionati a orientazione fissa rispetto alla sorgente RX → utilizzabili solo per sistemi di III generazione (dalla IV in poi la sorgente si muove coprendo angoli molto grandi)

Migliorare [l'efficienza geometrica](#) (frazione di RX primari in uscita dal paziente che colpiscono elementi attivi del rivelatore):

- Celle (elementi attivi) molto spesse (6 cm) → compensare la bassa densità
- Piatti metallici molto sottili → ridurre lo spazio morto tra i rivelatori

Figura 148: Evoluzione delle Caratteristiche dei Tomografi

di III generazione (dalla IV in poi la sorgente di RX ruota per tutta la circonferenza del gantry coprendo angoli molto grandi e perdendo la direzionalità e questi sistemi non sono più efficienti). Per migliorare l'efficienza geometrica di questi sistemi (frazione di RX primari in uscita dal paziente che colpiscono elementi attivi del rivelatore) da un lato si sono utilizzate celle molto spesse e dall'altro si sono utilizzati piatti metallici molto sottili per ridurre lo spazio morto tra i rivelatori.

**Rivelatori a stato solido:** Scintillatori (emettono luce visibile quando colpiti da RX) accoppiati a fotorivelatori (fotodiodi = dispositivi elettronici che convertono luce in segnale elettrico proporzionale all'intensità della luce)  
 Concetto simile a radiografia digitale  
 Dimensioni standard: 1.0x15 mm o 1.0x1.5 mm per rivelatori multipli

- Densità e Z rivelatori a stato solido >> rivelatori gassosi → migliore efficienza di assorbimento degli RX
- Per ridurre il crosstalk tra elementi del rivelatore → necessario inserire un gap (interdetector gap) → ridotta efficienza geometrica (la radiazione che arriva al gap è persa e non porta informazione)
- Superficie dei rivelatori piatta → rivelare RX su ampio range di angoli (ok per scanner da IV generazione in poi)

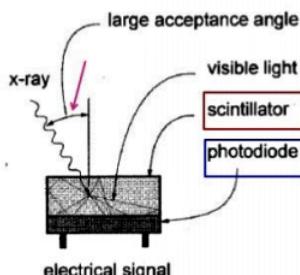


Figura 149: I Rivelatori Gassosi

- Questi sistemi sono stati abbandonati per favorire i rivelatori allo stato SOLIDO: Scintillatori (materiali che emettono luce visibile quando colpiti da RX) accoppiati a Fotorivelatori (fotodiodi= dispositivi elettronici che convertono luce visibile in un segnale elettrico proporzionale all'intensità della luce rivelata). E' un concetto simile ai sistemi di radiografia digitale. Hanno dimensioni abbastanza ridotte : 1.0x15 mm per i rivelatori singoli, 1.0x1.5 mm per i rivelatori multipli (in questi la dimensione del rivelatore determina la dimensione della fetta). Questi sistemi sono molto più efficienti dei rivelatori gassosi grazie alla più elevata densità e al più elevato numero atomico: migliore assorbimento degli RX e di conseguenza una minore dose al paziente. Per ridurre il crosstalk tra elementi del rivelatore che sono molto piccoli e molto ravvicinati tra di loro è necessario inserire un gap (interdetector gap); questo riduce l'efficienza geometrica perché la radiazione che va ad interagire con il gap è persa, non viene rivelata, quindi non porta informazione. In questo caso si perde l'allineamento con la sorgente RX . La superficie del rivelatore è piatta per cui possiamo rivelare il fascio RX su un ampio range di angoli (va bene per scanner dalla IV generazione in poi).

**Rivelatori a stato solido:** Scintillatori (emettono luce visibile quando colpiti da RX) accoppiati a fotodiodi = dispositivi elettronici che convertono luce in segnale elettrico proporzionale all'intensità della luce)  
Concetto simile a radiografia digitale  
Dimensioni standard: 1.0x15 mm o 1.0x1.5 mm per rivelatori multipli

- Densità e Z rivelatori a stato solido >> rivelatori gassosi → migliore efficienza di assorbimento degli RX
- Per ridurre il crosstalk tra elementi del rivelatore → necessario inserire un gap (interdetector gap) → ridotta efficienza geometrica (la radiazione che arriva al gap è persa e non porta informazione)
- Superficie dei rivelatori piatta → rivelare RX su ampio range di angoli (ok per scanner da IV generazione in poi)

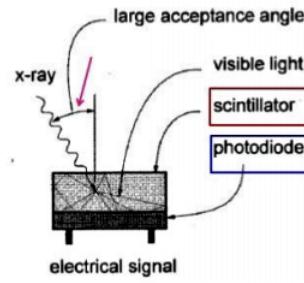
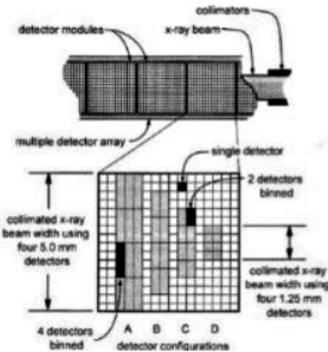
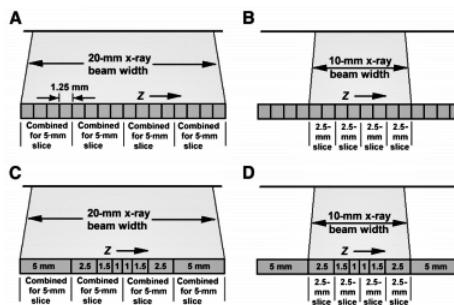


Figura 150: I Rivelatori a Stato Solido

C'è inoltre la possibilità di passare ad array di rivelatori multipli raggruppati in moduli, a loro volta raggruppabili. Lo spessore di fetta è determinato dai rivelatori e dai collimatori; raggruppando una o più unità di rivelatori si ottengono gruppi di elementi singoli combinati utilizzando switches controllati da PC. Conseguentemente possiamo determinare lo spessore di fetta andando a modificare lo spacing tra i collimatori in maniera automatizzata.

Set di più array di rivelatori lineari (a stato solido)  
array di rivelatori multipli combinati/raggruppati in moduli, a loro volta raggruppabili → **Array di rivelatori multipli**

lo spessore di fetta è determinato dal rivelatore e non dal collimatore , raggruppando una o più unità di rivelatori  
→ gruppi di elementi singoli del rivelatore combinati usando switches controllati da PC



Sistema tradizionale con array di rivelatori singolo → Possibilità di modificare lo spacing tra collimatori in maniera automatizzata → determinare spessore fetta

Lee W. Goldman "Principles of CT: Multislice CT"; J. Nucl. Med. Technol. June 2008 vol. 36 no. 2 57-6

Figura 151: Array di Rivelatori Multipli

Esistono tecniche e modalità di studio della TC che devono essere scelte sulla base dell'applicazione:

- Esami Normali (scansione sequenziale): paziente sul lettino che avanza ad intervalli prestabiliti, ottenendo delle immagini di strati del paziente in sequenza,
- Esami Dinamici: il lettino non avanza e le scansioni vengono ripetute ad intervalli (di secondi) per analizzare il dinamismo del tessuto (ad esempio per visualizzare l'arrivo di mezzi di contrasto e valutare la vascolarizzazione di un determinato distretto di tessuto),
- Esami Volumetrici/spirali: il gantry gira intorno al corpo del paziente continuamente mentre il lettino si muove. Si ottengono traiettorie a spirali e quindi dati relativi ad interi volumi e non ai singoli strati.

Queste modalità vengono determinate da alcuni parametri importanti:

- Spessore della fetta,
- Avanzamento del lettino,
- Intensità ed energia del fascio (mAs,KV),
- Filtro di convoluzione,
- Field Of View (FOV),
- Pitch.

I parametri che definiscono il fascio RX in particolare sono 2:

- I mAs, milliampere per secondi che determina il numero di fotoni emessi, cioè quanta corrente passa nel tubo radiogeno ((mA) x tempo di esposizione (s)); quindi i mAs determinano il fascio RX da un punto di vista quantitativo,
- I KV (kilovolt picco) che è l'energia di picco del fascio RX; questo determina il fascio RX da un punto di vista qualitativo (la profondità di interazione). Nella maggior parte dei sistemi TAC i kilovolt picco sono fissi, mentre è possibile variare i milleampere per secondi.

Aumentare i mAs significa diminuire il rumore, aumentare la risoluzione del contrasto (quindi la capacità di distinguere le strutture anatomiche di densità simili) ma aumentare anche la dose data al paziente; inoltre è maggiore il carico termico all'anodo e quindi abbiamo la necessità di dissipare in maniera più efficiente il calore che viene prodotto. Aumentare i KV significa diminuire il rumore, aumentare la profondità di penetrazione del fascio RX, ma anche aumentare la dose al paziente e diminuire risoluzione di contrasto; ciò significa che saremo meno in grado di distinguere strutture anatomiche di densità molto simile (differenze di densità tra i tessuti) (contrast). Un altro parametro molto importante è la Collimazione del fascio, soprattutto per quei sistemi che sfruttano array di rivelatori singoli perché in questi sistemi la collimazione determina lo spessore della fetta. Una maggiore collimazione significa una maggiore risoluzione spaziale, un minor volume mediato, una migliore ricostruzione 3D e minori artefatti causati da oggetti ad elevata densità. Una maggiore collimazione porta anche ad un aumento del rumore, una diminuzione della risoluzione di contrasto, un aumento del tempo di scansione, un aumento del numero di fette ed un aumento del tempo di ricostruzione totale dell'immagine.

#### PARAMETRI DI SCANSIONE O DI ACQUISIZIONE:

- Tempo di rotazione, che è il tempo necessario al fascio RX per completare una rotazione di 360 gradi. Per la TAC convenzionale è  $\leq 4$  secondi. Effettuare un Tempo di rotazione più breve significa ridurre gli artefatti del movimento del paziente. Effettuare un Tempo di rotazione più lungo ci consente di aumentare i mAs, quindi aumentare la quantità degli RX prodotti a discapito del tempo di scansione.
- Avanzamento del lettino (negli studi di tipo sequenziale/assiale):
  - Avanzamento pari allo spessore di fetta: significa avere scansioni contigue, una massima risoluzione spaziale con le fette più sottili,
  - Avanzamento inferiore allo spessore di fetta: significa avere un certo grado di sovrapposizione, sovraccampionamento (overlapping delle fette); utile nel caso in cui si voglia migliorare la qualità delle ricostruzioni planari con fette non molto sottili,
  - Avanzamento superiore allo spessore di fetta: significa indagare più velocemente volumi maggiori, ma stiamo sottocampionando e quindi abbiamo una perdita di informazione degli spazi tra una fetta e quella successiva.
- Pitch (passo)= parametro peculiare della TAC spirale. Nella scansione multifetta il pitch è definito come il rapporto tra lo spostamento del paziente attraverso il gantry durante una rotazione del fascio di 360 gradi, rispetto alla collimazione del fascio.
- Algoritmi di interpolazione (legati alla traiettoria elicoidale) = nella TAC spirale le proiezioni relative a una fetta acquisita non giacciono su un unico piano assiale del corpo del paziente, quindi per ricostruire una fetta planare, trasversale al paziente è necessario interpolare i dati. Esistono algoritmi matematici che permettono di generare immagini assiali 2D a partire dai dati volumetrici 3D a spirale. I due algoritmi più comunemente usati sono 3600 e 1800 Linear Interpolation (LI).

- **Pitch (passo)** = parametro peculiare della TAC spirale. Nella scansione multifetta, il pitch è definito come il rapporto tra lo spostamento del paziente attraverso il gantry durante una rotazione del fascio di 360°, rispetto alla collimazione del fascio.

- **Algoritmi di interpolazione:** nella TAC spirale le proiezioni relative a una fetta non giacciono su un unico piano → è necessario interpolare i dati. Esistono algoritmi matematici che permettono di generare immagini assiali 2D a partire dai dati volumetrici 3D a spirale. I due algoritmi più comunemente usati sono 3600 e 1800 Linear Interpolation (LI).

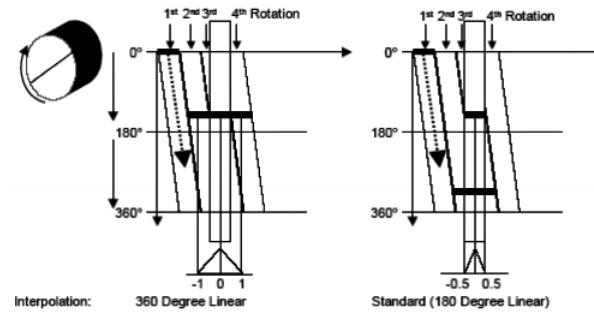


Figura 152: Parametri di Acquisizione: Parametri di Scansione

- Spessore di fetta solitamente incluso tra 0.5 mm e 10 mm: più è sottile la fetta, maggiore è la risoluzione spaziale (il dettaglio) dell'esame; più è spessa la fetta, maggiore è il volume studiato. Lo spessore di fetta determina la risoluzione spaziale lungo l'asse del paziente.
- FOV (Field Of View) è il campo di vista, cioè l'area rappresentata nell'immagine ricostruita. La grandezza del FOV condiziona le dimensioni del pixel, a parità di matrice: tanto minore è il FOV tanto più piccole saranno le dimensioni dei pixel e tanto più risolta sarà l'immagine risultante.
- Risoluzione: dipende dalla macchia focale sull'anodo e dai sistemi di collimazione secondaria. Se abbiamo bisogno di aumentare ulteriormente la risoluzione spaziale possiamo aggiungere una collimazione secondaria, cioè possiamo andare a ridurre la collimazione del fascio a spese del rumore quantico. Passando da una risoluzione standard ad un'elevata risoluzione, la macchia focale cambia da grande a piccola. Passando da alta ad altissima risoluzione la macchia focale è piccola, ma introduce un collimatore di fronte al rivelatore. Maggiore è la risoluzione del fascio, maggiore è la risoluzione spaziale, ma si ha un incremento del rumore quantico.
- Matrice dell'immagine: numero di pixel che formano la griglia dell'immagine. Passando da una matrice 512x512 ad una 1024x1024, il computer passa da 262.144 a 1.048.576 pixel per immagine. Se varia la matrice varia la dimensione del pixel e si ottimizza la risoluzione spaziale, ma se aumenta la matrice si ha un aumento dei tempi di ricostruzione dell'immagine ed un aumento dello spazio di memoria.

Abbiamo visto come si acquisisce l'immagine, ora vediamo come si ricostruisce. Abbiamo due parametri importanti:

- Raggio = singola misura di trasmissione del fascio RX attraverso il corpo del paziente effettuata da un singolo rivelatore ad un dato istante temporale (quindi il fascio RX attraversa il corpo del paziente e viene rivelato dal singolo rivelatore o dal singolo elemento degli array del rivelatore),

- Proiezione o vista = serie di raggi che passano attraverso il paziente con la stessa orientazione.

Nell'immagine ogni freccia è un raggio (che però di solito è un fascio a ventaglio) che attraversa il corpo del paziente sulla base di una determinata proiezione, un determinato angolo ( $\theta$ ). Il numero di raggi per vista moltiplicati per il numero di viste determina la qualità finale dell'immagine. Se aumentiamo il numero di raggi abbiamo più scansioni per ogni orientazione e quindi avremo più informazioni e conseguentemente andiamo a migliorare la risoluzione spaziale radiale. Aumentare il numero di viste significa aumentare la componente circonferenziale della risoluzione. Alla fine di una scansione TAC avremo un'informazione raccolta dai rivelatori sull'intensità del fascio RX in uscita per un certo numero di raggi, per un certo numero di proiezioni. Il risultato non è ancora un'immagine ma il cosiddetto sinogramma che riporta l'intensità del segnale elettronico su un grafico che ha sulle ascisse il raggio per ciascuna proiezione, sulle ordinate l'angolo di proiezione e di fatto ogni riga del sinogramma è una proiezione del corpo del paziente lungo tutti i raggi per un certo angolo di proiezione (una certa vista), e ogni linea orizzontale rappresenta un angolo di proiezione diverso. Questa è la prima informazione che otteniamo a seguito dell'acquisizione del segnale. Vogliamo ottenere un'informazione sul coefficiente di attenuazione dei tessuti interessati dal fascio RX; il sinogramma contiene i dati relativi all'attenuazione del fascio per ogni singolo voxel relativo ad ogni singola proiezione dell'oggetto interposto tra la sorgente ed il rivelatore degli RX. In altre parole il Sinogramma contiene al suo interno le informazioni del coefficiente di attenuazione dei vari tessuti all'interno del corpo del paziente, visto per i tutti i raggi di una certa proiezione, per tutte le proiezioni.

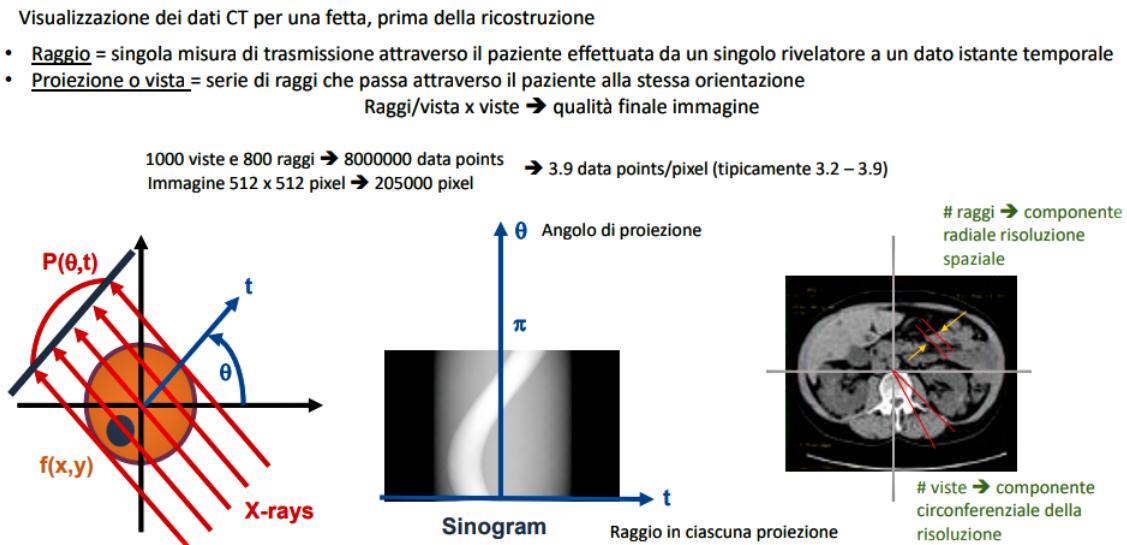
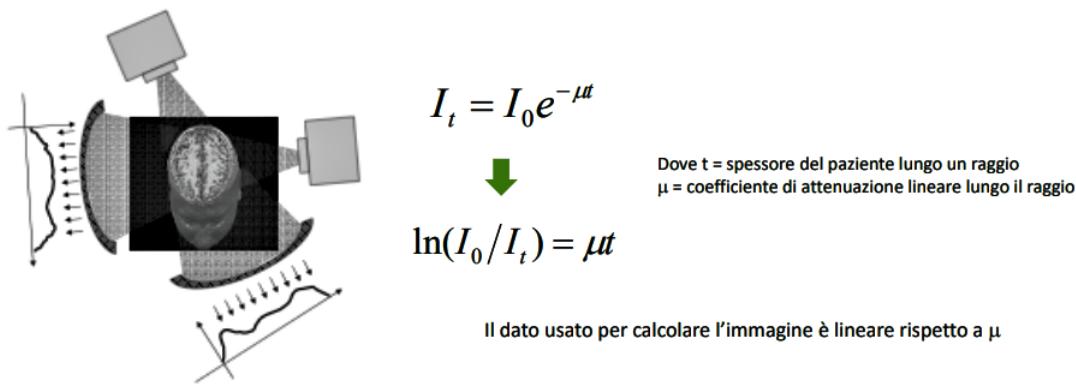


Figura 153: Ricostruzione delle Immagini: il Sinogramma

Nota l'intensità emessa e quella misurata dai rivelatori per ciascun raggio di ciascuna proiezione è possibile calcolare il profilo di attenuazione che subisce il fascio di RX per ogni colonna di voxel attraversata. I dati relativi all'attenuazione del fascio per ogni singolo voxel rappresentano la proiezione di un dato oggetto interposto tra la sorgente ed il rivelatore degli RX.

Note l'intensità emessa ( $I_0$ ) e quella misurata dai rivelatori per ciascun raggio di ciascuna proiezione ( $I_t$ ), è possibile calcolare il profilo di attenuazione che subisce il fascio di RX per ogni colonna di voxel attraversata



Dati relativi all'attenuazione del fascio per ogni singolo voxel rappresentano la proiezione di un dato oggetto interposto tra la sorgente ed il rivelatore degli RX.

Figura 154: Profili di Attenuazione

Prima di tutto il coefficiente di attenuazione per ogni raggio non è costante ma è determinato dalla composizione e dalla densità del tessuto in ciascun voxel del paziente, quindi è dato da un certo numero di contributi perché il fascio RX attraverserà i tessuti del paziente di densità diversa e tutti questi parteciperanno al coefficiente di attenuazione (ogni voxel può essere scomposto nei contributi relativi a tutti i tessuti traversati per ciascun piccolo percorso di lunghezza  $d$ ). Quindi è possibile andare a scomporre il coefficiente di attenuazione in tutti i contributi relativi a tutti i tessuti traversati dal fascio RX per ogni piccolo percorso attraversato. Quello che dobbiamo fare nella ricostruzione dell'immagine è attribuire a ciascun pixel dell'immagine il proprio coefficiente di attenuazione sfruttando le proiezioni ottenute per tutti i raggi per le varie viste. Il valore ricostruito in ciascun pixel è il coefficiente di attenuazione lineare del voxel corrispondente.

Per ricostruire l'immagine dell'oggetto si utilizza il metodo della retroproiezione: per ogni punto di vista o proiezione, la relativa immagine viene retroproiettata. Significa andare ad emulare il processo di acquisizione ma al contrario: dobbiamo spalmare l'informazione relativa ai vari raggi (alle varie proiezioni) sulla matrice dell'immagine in modo da attribuire a ciascun pixel dell'immagine il coefficiente di attenuazione.

$\mu$  = coefficiente di attenuazione lineare totale per ciascun raggio  
 $\mu$  è determinato dalla composizione e densità del tessuto in ciascun voxel del paziente → può essere scomposto nei contributi relativi a tutti i tessuti attraversati per ciascun piccolo percorso di lunghezza d:

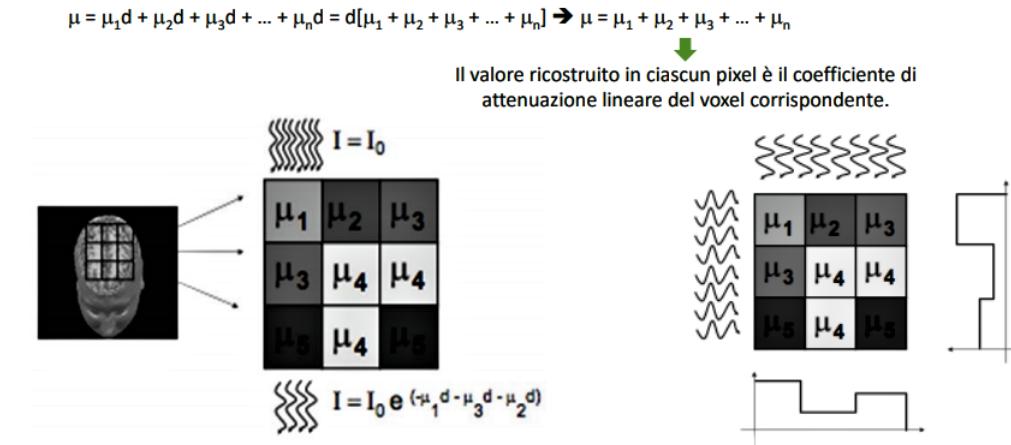


Figura 155: Misura dei Profili di Attenuazione

Si dice che l'immagine viene retroproiettata e questo si fa attraverso dei processi matematici basati sulla trigonometria.  
 Retroproiezione semplice : è un processo matematico basato sulla trigonometria che consiste nell'emulare il processo di acquisizione, al rovescio. Cosa sappiamo?

Il sinogramma fornisce le misure individuali del coefficiente di attenuazione per ciascun raggio di ciascuna vista; l'algoritmo di ricostruzione conosce a sua volta l'angolo di acquisizione e la posizione nell'array del rivelatore corrispondente a ciascun raggio. Quindi sappiamo quale è l'angolo di proiezione e quale è la posizione del raggio. Dobbiamo ottenere  $\mu$  di x y (funzione bidimensionale del coefficiente di attenuazione). Partendo da una matrice vuota (tutti i pixel = 0), il valore di  $\mu$  per ciascun raggio di ogni vista è spalmato e retroproiettato sulla matrice dell'immagine; questo significa che il valore di  $\mu$  è aggiunto a ciascun pixel di una linea dell'immagine, corrispondente al percorso attraversato del raggio. Andiamo a spalmare e retroproiettare sulla matrice dell'immagine l'informazione relativa al coefficiente di attenuazione per ciascun raggio di ogni vista legata al logaritmo del rapporto tra l'intensità del fascio in entrata al paziente ed in uscita dal paziente.

Usare il data set delle proiezioni planari (sinogramma) per ricostruire le singole immagini tomografiche

Per ricostruire l'immagine dell'oggetto si utilizza il metodo della **retroproiezione**: per ogni punto di vista o proiezione, la relativa immagine viene "retroproiettata".

**Retroproiezione semplice** =processo matematico basato sulla trigonometria  
Emulare il processo di acquisizione, al rovescio

Cosa sappiamo?

- misure individuali di  $\mu$  per ciascun raggio di ciascuna vista
- l'algoritmo di ricostruzione conosce l'angolo di acquisizione e la posizione nell'array del rivelatore corrispondente a ciascun raggio

Partendo da una matrice vuota (tutti i pixel = 0), il valore di  $\mu$  per ciascun raggio di ogni vista è spalmato e retroproiettato sulla matrice dell'immagine → il valore di  $\mu$  è aggiunto a ciascun pixel di una linea dell'immagine, corrispondente al percorso attraversato del raggio

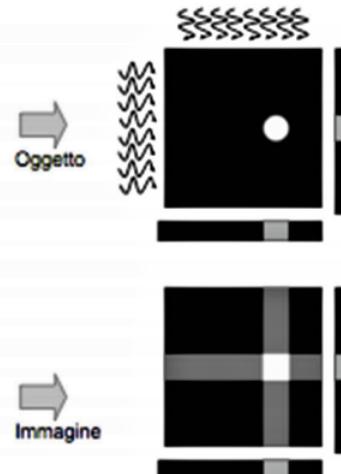
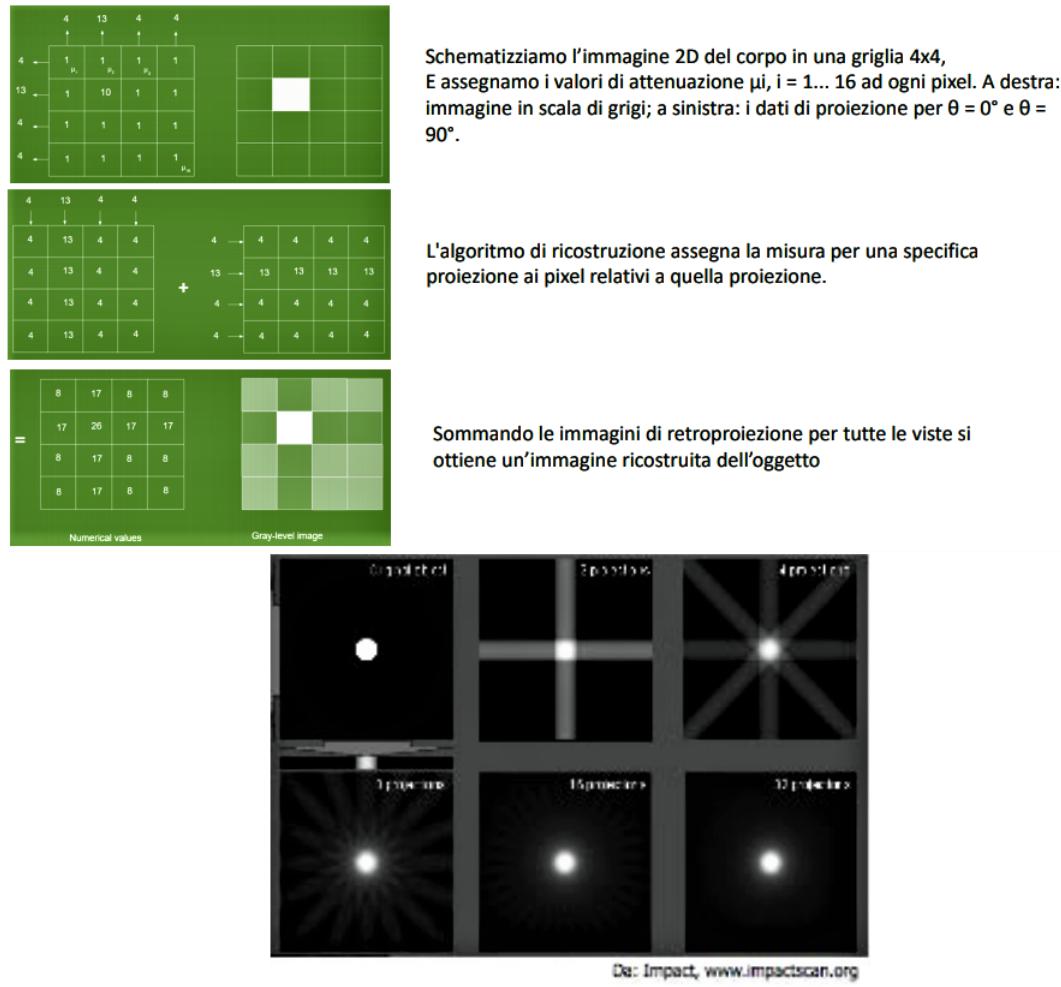


Figura 156: Ricostruzione dell'Immagine: Retroproiezione Semplice

Esempio semplificato:

Supponiamo che questa matrice 4x4 rappresenti un'immagine bidimensionale di una fetta del paziente; a ogni pixel andiamo ad associare il relativo valore di attenuazione. Questa è l'immagine reale del corpo del paziente. C'è un pixel di densità più elevata. Supponiamo di avere a disposizione dati di due proiezioni: quella per un angolo di 0 gradi per una proiezione orizzontale e quella per una proiezione verticale con un angolo di 90 gradi. L'algoritmo di retroproiezione semplice va a spalmare i valori sul coefficiente di attenuazione ottenuti nella varie proiezioni sulla matrice dell'immagine; quindi la proiezione a 90 gradi l'andiamo a spalmare sulla matrice: prima colonna tutti 4 seconda colonna tutti 13 e così via ed a questa andiamo a sommare l'informazione della seconda proiezione, quella a 0 gradi (orizzontale) ed anche questa viene spalmata sulla matrice: prima riga tutti 4 secondo riga tutti 13 e così via. Sommando i valori all'interno di ogni pixel otteniamo un certo valore. Se riportiamo questi valori in scala di grigi otteniamo un'immagine ricostruita, retroproiettata dell'oggetto. Se ripetiamo questo processo per n viste (proiezioni) affiniamo sempre di più l'immagine, che sarà sempre più simile ad un'immagine reale. Questo processo ha un effetto di sfocatura detto blurring dell'immagine. Per ottenere un'immagine più definita e sempre più simile a quella reale si utilizzano dei filtri (filtri di convoluzione), cioè il segnale giunto al rivelatore viene filtrato mediante particolari algoritmi matematici prima di essere retroproiettato.

Si passa dalla retroproiezione semplice alla retroproiezione filtrata attraverso i filtri di convoluzione. Sono algoritmi matematici impiegati nella ricostruzione delle immagini a partire dai profili di attenuazione. Lo scopo è quello di ridurre la sfocatura consentendo una rappresentazione accurata dell'oggetto. Hanno forme molto diverse e sono scelti sulla base del distretto anatomico da studiare (profili molto contrastati per lo studio delle ossa, profili più smooth per lo studio di strutture costituite da tessuti molli); possono privilegiare la risoluzione spaziale o quella di contrasto, rispettivamente le alte o le basse frequenze contenute nella trasformata di Fourier dell'immagine originale.



Retroproiezione semplice → caratteristico blurring dell'immagine ( $1/r$ , dove  $r$  è la distanza dall'oggetto)  
Per eliminare/attenuare questo effetto, il segnale giunto al rivelatore viene filtrato, mediante particolari algoritmi matematici ([filtri di convoluzione](#)), prima di essere retroproiettato.

Figura 157: Ricostruzione dell'Immagine: Retroproiezione Semplice

Questo è il processo: paziente – scansione – sinogramma – filtro di convoluzione – retroproiezione - immagine.

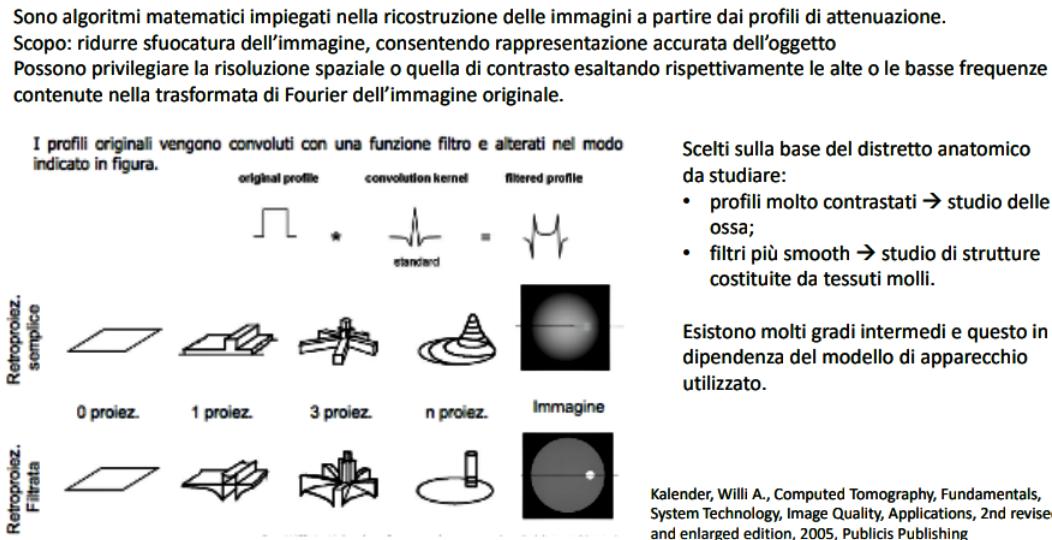


Figura 158: Filtri di Convoluzione

Nella retroproiezione filtrata i dati sono filtrati matematicamente prima di essere retroproiettati sulla matrice dell'immagine; cioè utilizziamo un kerrel di convoluzione, cioè una matrice che rappresenta il filtro. Spesso il processo di convoluzione si può guardare dal punto di vista del dominio delle frequenze spaziali passando alla Trasformata di Fourier. Applicando la trasformata di Fourier la convoluzione diventa una moltiplicazione. Applicare il passaggio di convoluzione del dominio spaziale corrisponde ad applicare una moltiplicazione del dominio delle frequenze spaziali.

Teorema della fetta centrale: Passando dallo spazio dell'oggetto attraverso la Trasformata di Fourier scopriamo che l'informazione che otteniamo è collegata alla Trasformata di Radon, quindi alle varie proiezioni dell'oggetto.

Le immagini TAC sono rappresentate in scale di livelli di grigio che rappresentano le varie densità dei tessuti rappresentate in base alle cosiddette unità di Hunsfield (UH). Le immagini sono riportate ad una scala normalizzata dei valori interi le unità di Hunsfield normalizzano

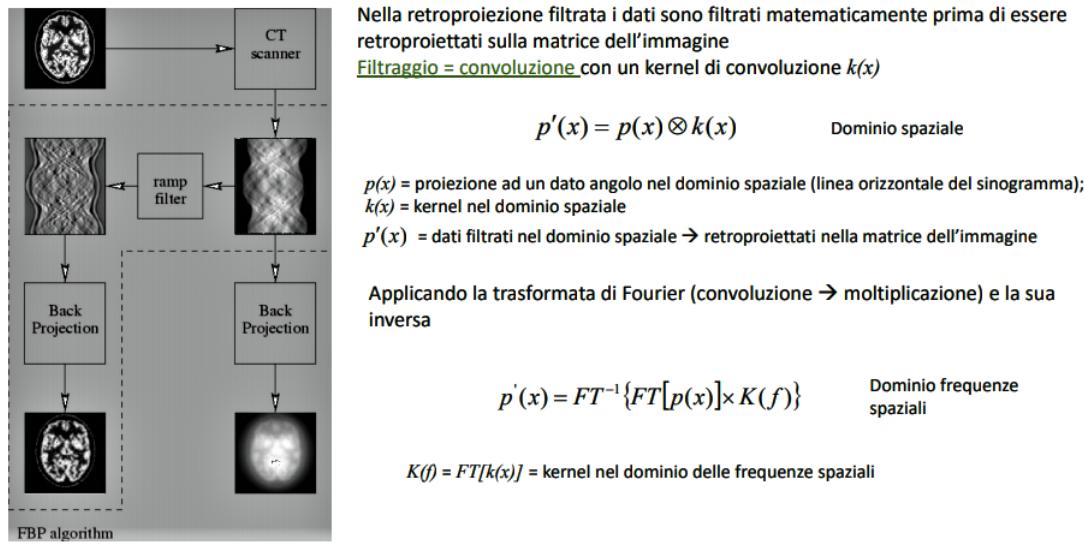


Figura 159: Retroproiezione Filtrata

Se  $g(s, \theta)$  è la trasformata di Radon della funzione  $f(x, y)$  → la trasformata di Fourier uni-dimensionale  $G(\omega_s, \theta)$ , rispetto a  $s$ , della proiezione  $g(s, \theta)$  è uguale alla slice centrale, di angolo  $\theta$ , della trasformata di Fourier bi-dimensionale di  $F(\omega_x, \omega_y)$  della funzione  $f(x, y)$ .

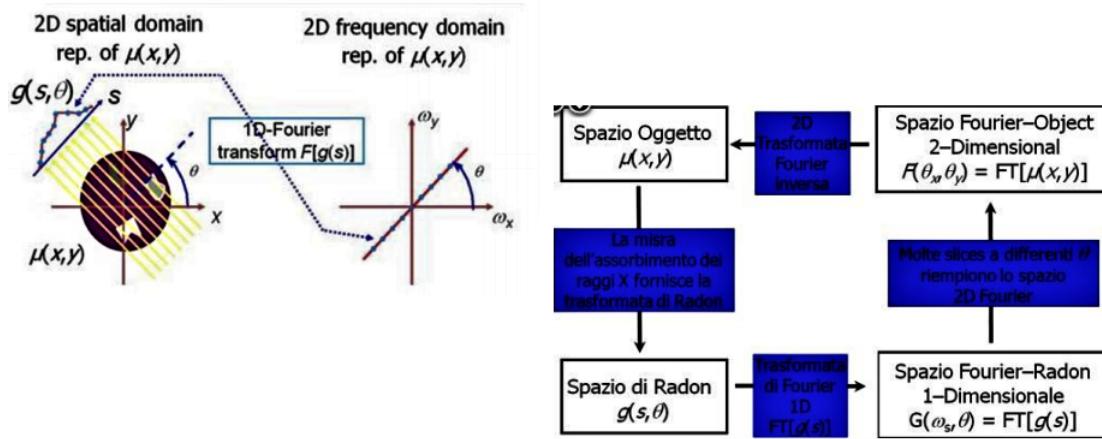


Figura 160: Teorema della Fetta Centrale

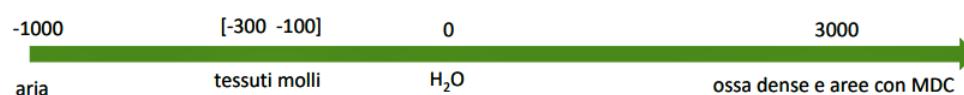
il valore del coefficiente di attenuazione ottenuto dopo la ricostruzione dell'immagine rispetto a quello dell'acqua, quindi convenzionalmente nelle immagini TAC il coefficiente di attenuazione dell'acqua vale zero e tutti gli altri tessuti hanno coefficiente di attenuazione normalizzato rispetto a quello dell'acqua. Al termine del processo di retroproiezione filtrata si ottiene una mappa di coefficienti di attenuazione lineare  $\mu(x,y)$ , con un singolo valore per ogni pixel della matrice. I valori di  $\mu$  dipendono dall'energia del fascio, dalla densità e dal numero atomico dei materiali. La densità dei tessuti viene espressa da una scala di grigi costruita sulla base delle unità (o numeri) di Hounsfield (UH), cosiddette in onore dell'inventore della CT. Il numero CT rappresenta l'attenuazione media del corrispondente volume di tessuto esaminato. La densità del tessuto ( $g/cm^3$ ) gioca un ruolo chiave nel generare il contrasto nelle immagini CT mediche. I numeri CT sono quantitativi e questo significa che le immagini CT forniscono dei dati di tipo quantitativo, quindi una diagnosi più accurata (stabilire accuratamente il volume di un tumore o le dimensioni lesione).

Al termine del processo di retroproiezione filtrata si ottiene una mappa di coefficienti di attenuazione lineare  $\mu(x,y)$ , con un singolo valore per ogni pixel della matrice. I valori di  $\mu$  dipendono dall'energia del fascio, dalla densità e dal numero atomico dei materiali

La densità dei tessuti viene espressa da una scala di grigi costruita sulla base delle unità (o numeri) di Hounsfield (UH), così dette in onore dell'inventore della CT.

$$\text{ValoreCT[HU]} = \frac{\mu_1 - \mu_{H_2O}}{\mu_{H_2O}} \cdot 1000 \quad \text{Le UH sono riferite alla densità dell'acqua che per convenzione è pari a 0 } (\mu_{H_2O} = 0.195).$$

L'unità di Hounsfield (o numero CT) = valore adimensionale proporzionale alla densità del tessuto  
 $-1000 < \text{numeri CT} < 3000$



- Il numero CT rappresenta l'attenuazione media del corrispondente volume di tessuto esaminato.
- La densità del tessuto ( $g/cm^3$ ) gioca un ruolo chiave nel generare il contrasto nelle immagini CT mediche
- I numeri CT sono quantitativi → diagnosi più accurata (stabilire accuratamente volume di un tumore o dimensioni lesione)

Figura 161: Scala e Unità di Hounsfield

Gli organi ed i tessuti possono essere iperdensi, ipodensi o isodensi in relazione ad un altro organo o tessuto o alla densità di riferimento dell'acqua quindi possono portare un segnale più elevato, più bianco per i tessuti più densi, più nero per i tessuti meno densi (i polmoni dove c'è aria nero, le ossa bianco). Un altro paramento importante è l'ampiezza della finestra (Winthow Width, WW), cioè possiamo andare a giocare sul range di rappresentazione dei livelli di grigio per andare a determinare il contrasto dell'immagine per enfatizzare determinate strutture anatomiche. Definiamo un range all'interno del quale i valori vengono rappresentati in una scala di grigi ed al di sopra ed al di sotto vengono invece rappresentati come nero o bianco. Avere un ampio range (una finestra ampia) significa avere molti livelli di grigio a disposizione, il range dinamico dell'immagine aumenta. Avere un piccolo range (una finestra stretta) significa avere pochi livelli di grigio, quindi aumenta il contrasto dell'immagine e si rendono visibili anche differenze molto lievi di densità tra un tessuto e l'altro. Aiuta ad esaltare o sopprimere informazioni presenti nelle immagini per aumentare il contrasto e rendere più visibili le strutture interessate.

- La profondità cromatica è, di solito, di 8 bit (256 livelli di grigio) e la scala dei grigi è simile a quella radiografica:

- maggiore attenuazione = bianco; minore attenuazione = nero.

- Gli organi ed i tessuti potranno essere iperdensi, ipodensi o isodensi in relazione ad un altro organo o tessuto o alla densità di riferimento dell'acqua.

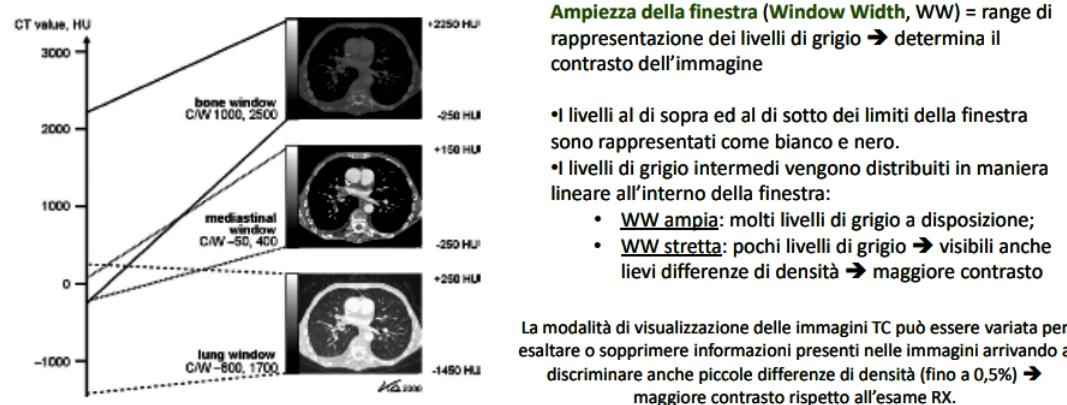


Figura 162: Ampiezza e Livello della Finestra

Possiamo andare a determinare quale è il centro del range che abbiamo stabilito; un punto arbitrario al di sopra del quale si trovano i tessuti più densi e al di sotto del quale si trovano i tessuti meno densi della struttura da studiare. Per particolari distretti anatomici si sceglie in maniera opportuna il livello di finestre.

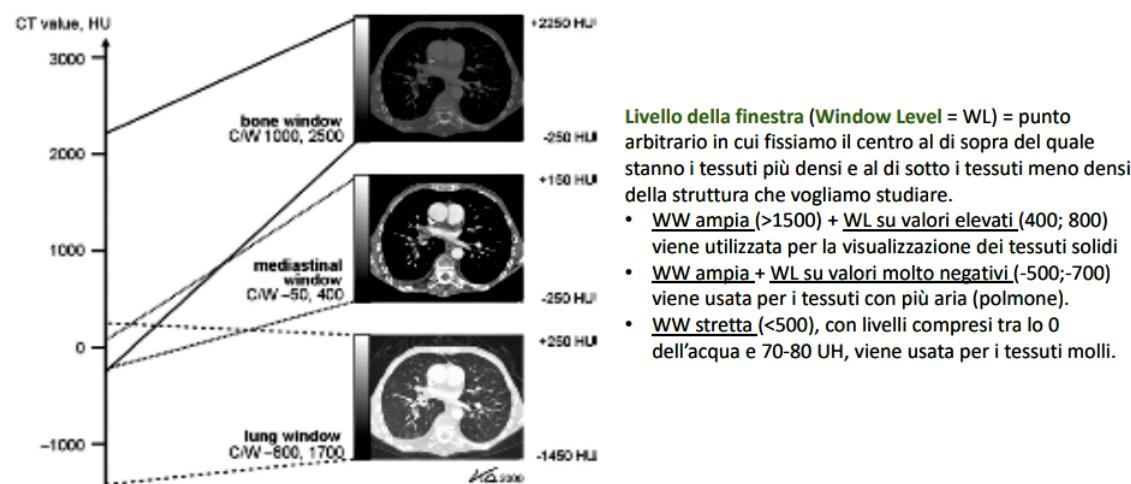


Figura 163: Ampiezza e Livello della Finestra

L'esame TAC fornisce immagini tomografiche, solitamente assiali, per studiare un particolare distretto anatomico; in questo modo si elimina il problema della sovrapposizione tra le varie strutture anatomiche (come nelle immagini RX). La serie delle immagini assiali può essere ricostruita per ottenere immagini lungo piani anatomici diversi (sagittale, dorsale, obliqui o anche curvi) (MPR= Multi Planer Reformation).

Oltre alle ricostruzioni planari, con i sistemi delle ultime generazioni possiamo ottenere delle vere e proprie ricostruzioni 3D. Esistono diversi protocolli di ricostruzione. Quelli più utilizzati sono il Maximum Intensity Projection (MIP), il Volume Rendering (VR) per andare a visualizzare l'anatomia tridimensionale ed il Surface Rendering (SR). Con gli apparecchi TC più moderni sono possibili ricostruzioni 3D per endoscopie virtuali e, per il cuore, 4D perché includono il tempo; questo permette di avere un'immagine della funzionalità cardiaca (3D + battito).

Le immagini TAC non sono esenti da rumore, cioè da un'apparente granulosità nell'immagine in regioni che dovrebbero apparire uniformi (alterazioni locali casuali dell'intensità dei livelli di grigio). Il rumore può essere:

- Il rumore quantico: come per l'esame radiografico è l'espressione della natura probabilistica dell'interazione delle radiazioni ionizzanti con la materia. La sua incidenza nelle immagini CT è inferiore rispetto all'esame RX,
- Il rumore elettronico: dovuto all'approssimazione dei procedimenti di calcolo che presiedono la ricostruzione delle immagini.

Esame TAC fornisce immagini tomografiche, solitamente assiali, per studiare un particolare distretto anatomico → si elimina il problema della sovrapposizione tra varie strutture anatomiche (immagini RX).

La serie delle immagini assiali può essere ricostruita per ottenere immagini lungo piani anatomici diversi (sagittale, dorsale, obliqui o anche curvi) (MPR = Multi Planar Reformation)

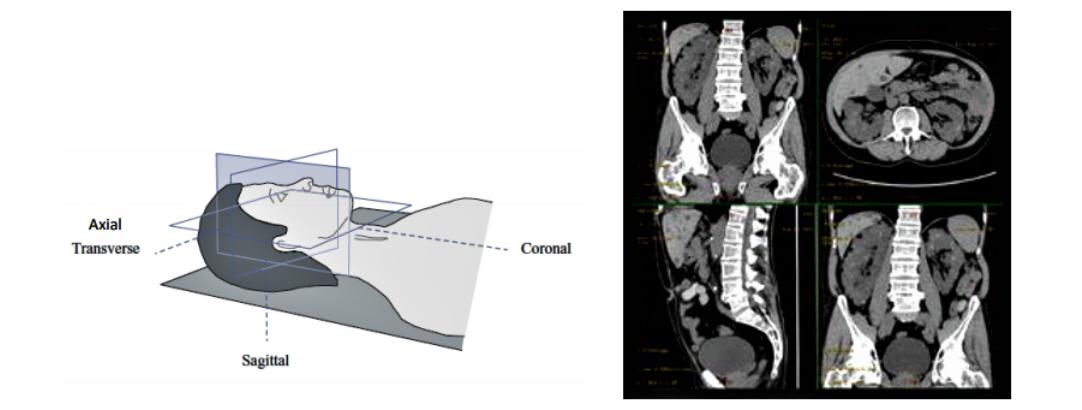


Figura 164: Scansione Assiale e Ricostruzione Planare

Oltre alle ricostruzioni planari, molti software di post-processing permettono di ottenere delle ricostruzioni 3D. Esistono diversi protocolli di ricostruzione. Quelli più utilizzati sono il Maximum Intensity Projection (MIP), il Volume Rendering (VR) ed il Surface Rendering (SR). Con gli apparecchi CT più moderni sono possibili ricostruzioni 3D per endoscopie virtuali e, per il cuore, 4D perché includono il tempo.



Figura 165: Ricostruzioni 3D

Il rumore dipende anche dallo spessore della fetta e dalla dose RX, dalla quantità di fotoni prodotti.

**Apparente granulosità nell'immagine in regioni che dovrebbero apparire uniformi (alterazioni locali casuali dell'intensità dei livelli di grigio)**

**Il rumore quantico:** come per l'esame radiografico, è l'espressione della natura probabilistica dell'interazione delle radiazioni ionizzanti con la materia. La sua incidenza nelle immagini CT è inferiore rispetto all'esame RX.

**Il rumore elettronico:** dovuto alla approssimazione dei procedimenti di calcolo che presiedono alla ricostruzione delle immagini.

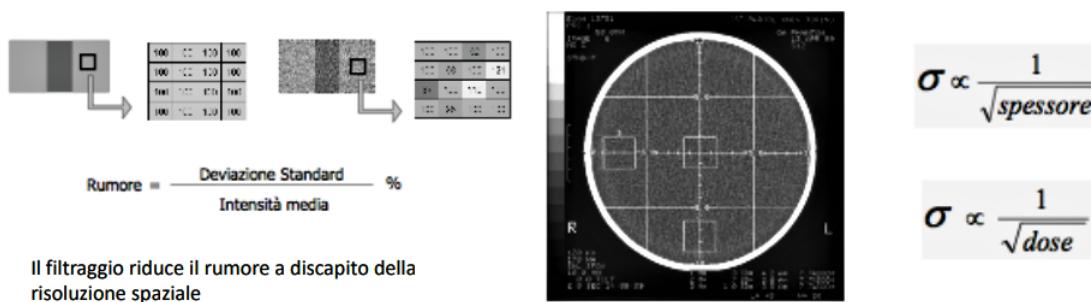


Figura 166: Rumore nelle Immagini CT

Anche le immagini TAC non sono esenti da artefatti ed in particolare ce ne sono due:

- Artefatto da volume parziale: si verifica quando nel voxel sono presenti strutture a densità molto diversa, della quale viene rappresentata una media di valori di densità e di coefficiente di attenuazione che di fatto non corrisponde a nessuna delle strutture effettivamente presenti dentro il voxel. Più sottile è la fetta, minori saranno gli artefatti dovuti all'effetto del volume parziale.
- Artefatto da indurimento del fascio: artefatto dovuto all'assorbimento delle radiazioni del fascio RX che ha più bassa energia ad opera di tessuti ad elevato numero atomico (per esempio osso o elementi metallici), con incremento relativo dell'energia media del fascio

Si verifica quando nel voxel sono presenti strutture a densità molto diversa, della quale viene rappresentata una media che di fatto non corrisponde a nessuna di esse.  
Più sottile è la fetta, minore saranno gli artefatti dovuti all'effetto del volume parziale.

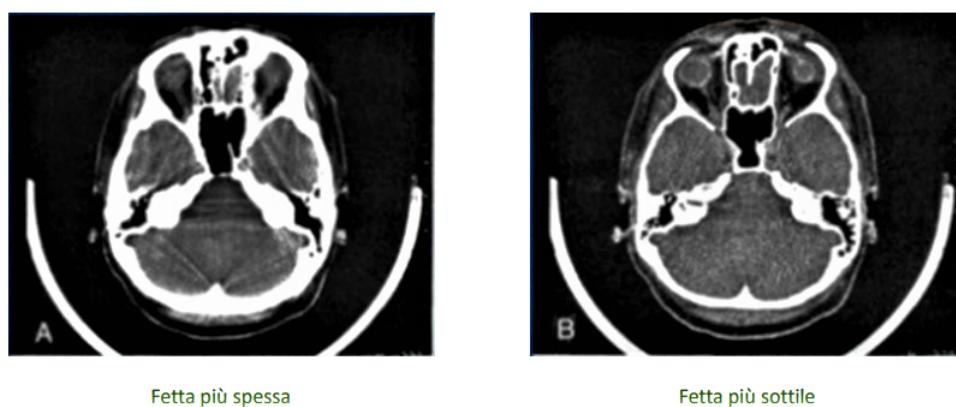


Figura 167: Artefatto da Volume Parziale

radiogeno. Si ha un indurimento del fascio perché nel paziente la sua componente a bassa energia viene assorbita da parte di questi tessuti ad elevato numero atomico; la parte di fascio RX che riesce a proseguire sarà caratterizzata da un'energia media più elevata, quindi il fascio indurisce, aumenta cioè la sua energia media. Anche questo porta alla presenza di artefatti che sono delle striature a forma radiale; ad esempio le protesi, oggetti metallici possono portare a questo tipo di artefatto. Un esempio classico sono le otturazioni metalliche. L'integrale di linea dell'attenuazione è una funzione non lineare dello spessore attraversato, anche per un oggetto uniforme ed il grado di non linearità è differente per materiali differenti ed è  $>$  per l'osso che per le parti molli. Può essere corretto in parte allungando i tempi di scansione o utilizzando filtri dedicati.

**Artefatto dovuto all'assorbimento delle radiazioni di bassa energia ad opera di tessuti ad elevato numero atomico (es. osso o elementi metallici) con incremento relativo della energia media del fascio radiogeno →**  
**L'integrale di linea dell'attenuazione è una funzione non lineare dello spessore attraversato, anche per un oggetto uniforme - Il grado di non linearità è differente per materiali differenti, ed è  $>$  per l'osso che per le parti molli**

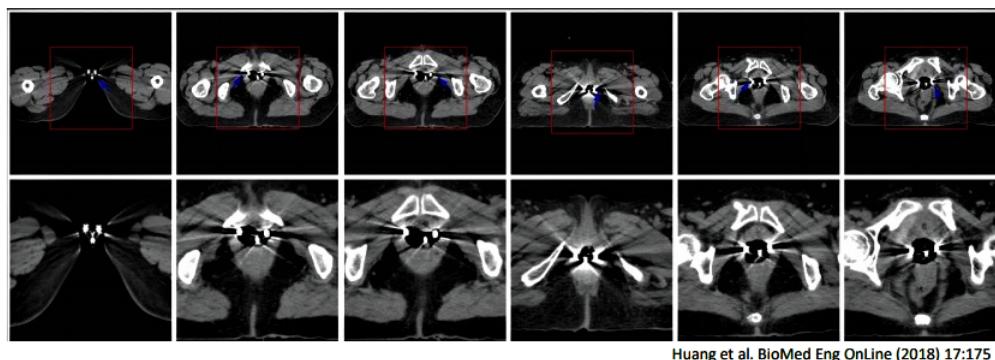


Figura 168: Artefatto da Indurimento del Fascio

Alcuni esami TAC prevedono l'utilizzo dei mezzi di contrasto, in particolare i più utilizzati sono i cosiddetti mezzi di contrasto iodati:

- Lo iodio ha un alto assorbimento del fascio di RX in rapporto alla "durezza" dei raggi utilizzati in diagnostica,
- ha un elevato numero atomico Z(=53) ed è altamente raio-opaco (si vede bene),
- è altamente solubile ed è un eccellente contrasto ma ha un'elevata tossicità; stabilizza gli atomi iodio con anello benzoico, invece lo iodo isolato ha una bassa tossicità.

Mezzi di contrasto non ionici (sono sostanze che entrano in soluzione senza dissociarsi, grazie alla presenza di gruppi altamente idrofili) hanno meno effetti collaterali.

Contrast enhancement: sono necessari per aumentare il contrasto tra organi e tessuti di densità simile, per esempio possiamo usarlo per aumentare il contrasto in un tessuto molto vascolarizzato (Enhancement elevato); consente la visualizzazione del lume dei vasi e permette la caratterizzazione di lesioni e lo studio dell'apparato urinario, in quanto vengono eliminati per via renale.

- Iniezione endovenosa: quantità variabile in funzione del peso corporeo (1-3 cc/Kg),
- Iniezione in bolo (2-5 cc/sc) a seconda del tipo di esame, delle indicazioni cliniche, dell'accesso venoso.

## 7 Mezzi di Contrasto: dalla Clinica alla Ricerca

Abbiamo visto che ci sono diverse modalità di imaging diagnostico; tutte queste modalità forniscono informazioni complementari a proposito dell'anatomia e della struttura del corpo umano, ma anche a proposito della funzione e dei processi metabolici dei vari distretti corporei.

- **Mezzi di contrasto iodati:**
- Iodio → alto assorbimento RX in rapporto alla «durezza» dei raggi usati in diagnostica
- Iodio ha elevato Z (= 53) → altamente radio-opaco
- Ioduro di sodio altamente solubile ed eccellente contrasto ma elevata tossicità → stabilizzare atomi iodio con anello benzenico → iodio isolato ha bassa tossicità
- Mezzi di contrasto non ionici (= sostanze che entrano in soluzione senza dissociarsi, grazie a presenza di gruppi altamente idrofili) → minore incidenza di effetti collaterali

- **Contrast enhancement** → aumentano il contrasto tra organi e tessuti di densità simile;
  - Enhancement elevato → tessuto molto vascolarizzato;
- Permettono la visualizzazione del lume dei vasi;
- Permettono la caratterizzazione di lesioni
- Permettono lo studio dell'apparato urinario in quanto vengono eliminati per via renale

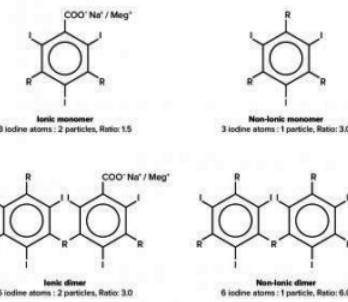


Figura 169: Mezzi di Contrasto in TAC

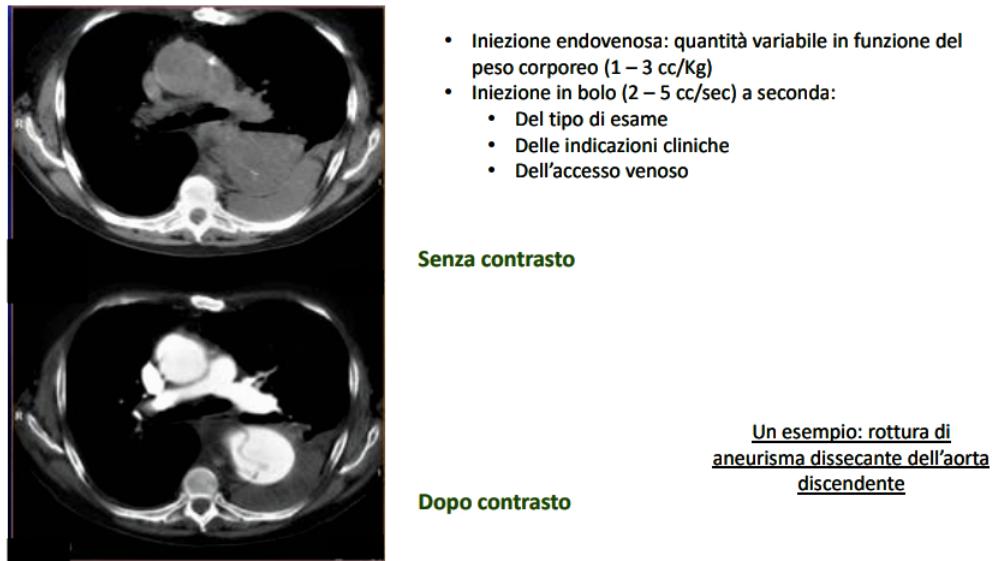


Figura 170: Mezzi di Contrasto in TAC

Ci sono tecniche come la risonanza magnetica o l'ecografia che non utilizzano radiazioni ionizzanti e che consentono di avere un'ottima risoluzione spaziale e di poter analizzare tessuti molli con accuratezza. Abbiamo visto le tecniche legate alla medicina nucleare: sia l'imaging radiografico con l'RX e la TAC o la PET, che ci dà informazioni più relative ai processi metabolici ed alle funzioni dei vari organi.

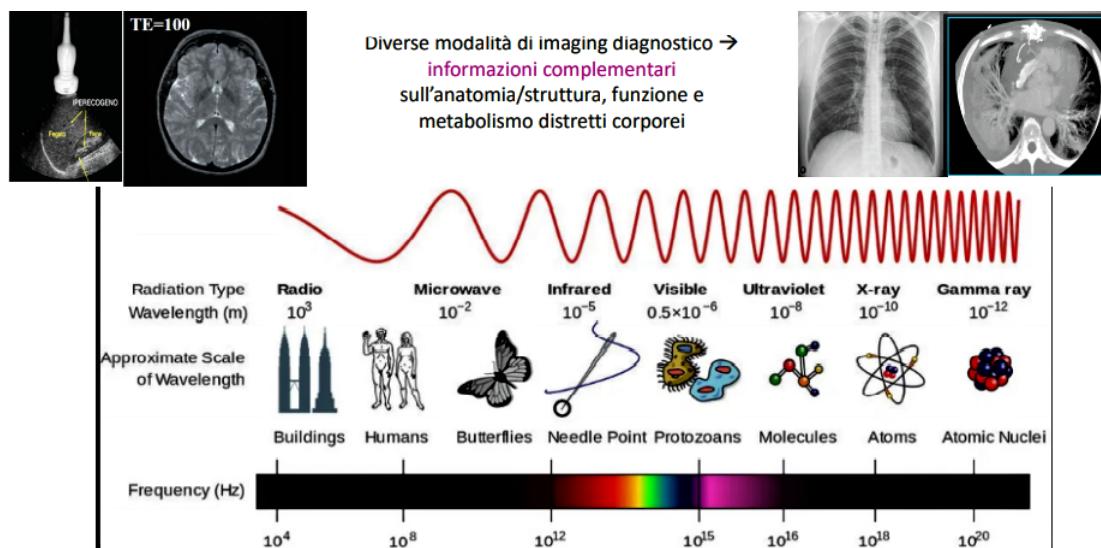


Figura 171: Diverse Modalità di Imaging Diagnostico e Spettro della Luce

Uno dei parametri fondamentali che determina la capacità del radiologo o del medico di rivelare le varie patologie e fare una corretta diagnosi è la qualità dell'immagine. È fondamentale che le immagini ottenute siano di ottima qualità. Ci sono dei parametri fisici che determinano la qualità dell'immagine:

- Il contrasto,
- La risoluzione spaziale, che ci permette di osservare la nostra struttura con maggiore precisione,

- La risoluzione temporale, che ci permette di analizzare organi in movimento,
- La risoluzione in ampiezza,
- Il rapporto segnale rumore (SNR), al fine di ottimizzare la sensibilità delle varie metodiche,

Risoluzione spaziale: è la capacità di un sistema di imaging di rappresentare in maniera accurata gli oggetti nella dimensione spaziale dell'immagine; in altre parole, è la capacità di un sistema di imaging di distinguere oggetti piccoli e ravvicinati nell'immagine, quindi possiamo anche dire che la risoluzione spaziale è la misura del più piccolo oggetto rilevabile dal sistema di imaging. Si può dire che la risoluzione spaziale si misura in coppie di linee per centimetro (lp/cm). Se siamo in grado di distinguere le linee più ravvicinate significa che la risoluzione spaziale è elevata; questa si riferisce spesso al numero di pixel utilizzati per costruire un'immagine digitale: una con risoluzione spaziale più alta è composta da più pixel rispetto ad un'immagine con risoluzione spaziale più bassa, a parità di dimensioni dell'immagine ed a parità di campo di vista. La risoluzione spaziale può determinare la qualità di un'immagine e descrivere il modo in cui un oggetto può essere rappresentato dall'immagine stessa. Nell'imaging biomedico il termine risoluzione spaziale può essere utilizzato per descrivere la risoluzione dell'immagine; è la capacità del sistema di rappresentare le microstrutture che compongono i distretti anatomici.

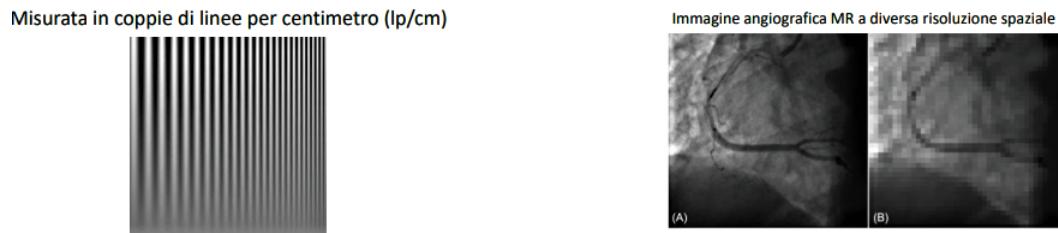


Figura 172: La Risoluzione Spaziale

Risoluzione temporale: nell'imaging biomedico la risoluzione temporale è il tempo necessario per acquisire una singola immagine. È importante soprattutto se siamo interessati a studiare strutture in movimento, come ad esempio il cuore. Avere un'elevata risoluzione temporale, talvolta a discapito della risoluzione spaziale, è una scelta legata al tipo di esame che è necessario effettuare, un compromesso. Alcune tecniche come l'encefalogramma sono caratterizzate da un'ottima risoluzione temporale ma, proprio per la loro definizione intrinseca, da una scarsa risoluzione spaziale, a causa degli effetti di conduzione sul volume e della grande distanza fra gli elettrodi. Inseguire il raggiungimento dell'ottimizzazione della risoluzione temporale è stata una delle caratteristiche che hanno guidato lo sviluppo dei vari sistemi TAC; in particolare le tac spirale di ultima generazione sono quelle caratterizzate da una maggiore velocità di acquisizione. Avere una buona risoluzione temporale significa anche minimizzare gli artefatti da movimento ed il blurring (sfocature) dell'immagine, che si può verificare per esempio a causa del movimento dell'addome durante il respiro.

[http://www.youtube.com/watch?v=7TWu0\\_Gklzo](http://www.youtube.com/watch?v=7TWu0_Gklzo)

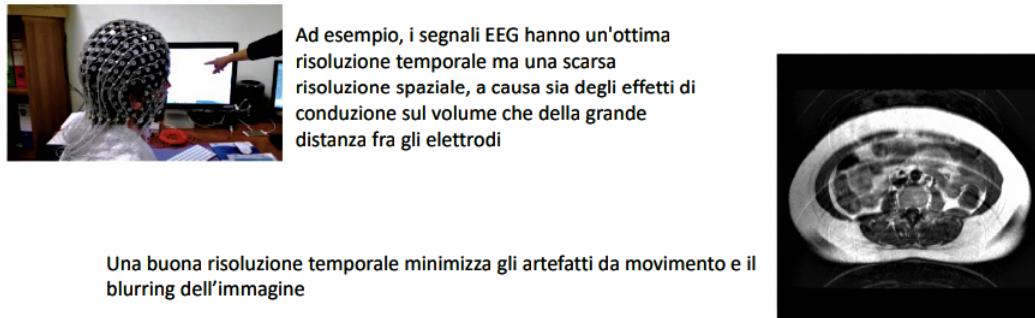


Figura 173: La Risoluzione Temporale

Rapporto segnale-rumore (SNR): il rapporto segnale rumore confronta il livello di un segnale desiderato con il livello di rumore di fondo. Matematicamente è il rapporto tra l'intensità media del segnale misurato in una regione di interesse (ROI) e la deviazione standard dell'intensità del segnale in una ROI al di fuori dell'anatomia dell'oggetto acquisito (cioè in una regione da cui non si ottiene alcun segnale tissutale) o la deviazione standard dalla distribuzione del rumore quando è nota. Il rapporto segnale-rumore fornisce informazioni sulla qualità dell'immagine acquisita e può essere utilizzato per consentire il confronto tra protocolli di imaging diversi o tra sistemi di acquisizione diversi. Tutti questi parametri (risoluzione spaziale e rapporto segnale-rumore) possono essere ottimizzati andando a giocare sui parametri di acquisizione, sia che si tratti di una TAC o che si tratti di un'RM.

Contrasto: nell'analisi di un'immagine il valore puntuale non è la grandezza più significativa. È più importante la variazione relativa, cioè il contrasto. In un'immagine in scala di grigi il contrasto è la differenza tra regioni strettamente adiacenti nell'immagine.

Il contrasto di un'immagine biomedica è il risultato di una serie di diversi step che si verificano durante l'acquisizione, poi l'elaborazione ed infine la visualizzazione dell'immagine. Il contrasto radiografico dipende sia dal contrasto del soggetto, sia dal metodo di rivelazione (pellicola-schermo, rivelatore digitale, etc.).

Il contrasto fisico è il risultato di meccanismi fondamentali, dell'interazione tra il tipo di energia utilizzata nella metodica di imaging e l'anatomia o la fisiologia del paziente. Tutti quegli aspetti hanno a che fare con la differenza del segnale, prima che questo venga rivelato, come ad esempio la differenza nei parametri come l'intensità, l'energia dei raggi X, l'attività del radionuclido, le caratteristiche di rilassamento, ecc. La differenza può essere modificata o influenzata dalla scelta dei parametri tipici del sistema di imaging: ad esempio, in RM andare a modificare il tempo di eco (TE) o il tempo di ripetizione delle acquisizioni significa che andiamo ad acquisire il segnale

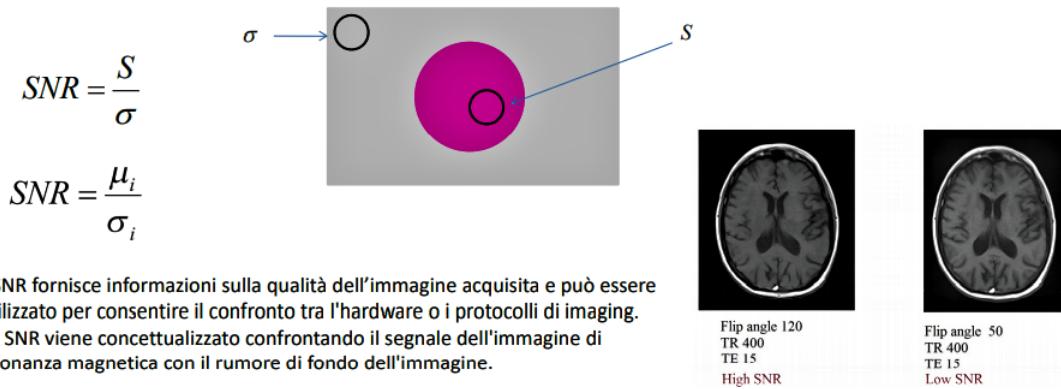


Figura 174: Il Rapporto Segnale-Rumore

In un'immagine in scala di grigi, il contrasto è la differenza fra regioni strettamente adiacenti nell'immagine

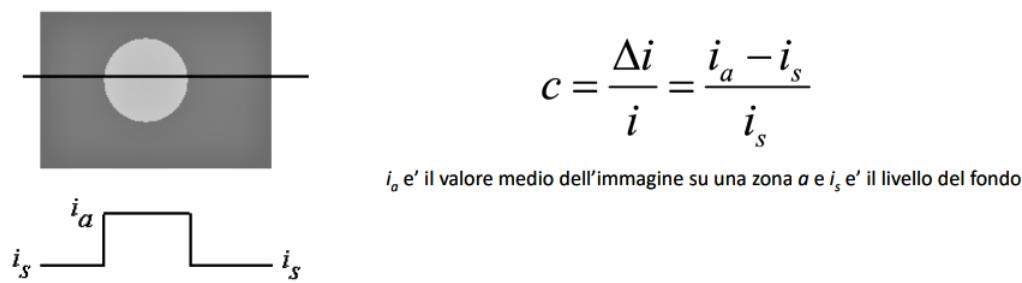


Figura 175: Il Contrasto

con un maggiore contrasto grazie alla differenza dei tempi di rilassamento  $T_2$  tra i tessuti che si trovano nel volume acquisito; oppure andare a modificare l'energia del fascio RX per l'imaging radiografico significa che andiamo a modificare la profondità di penetrazione dell'RX.

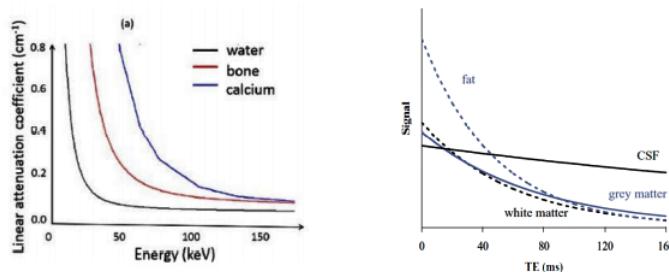


Figura 176: Il Contrasto Fisico

Il contrasto del rivelatore è determinato da come il rivelatore "mappa" l'energia rivelata nel segnale in uscita dal paziente; esso dipende dalle caratteristiche del rivelatore (è la curva caratteristica del rivelatore) e ci dice quale è il range dinamico che possiamo andare a sfruttare per giocare sul contrasto. Ad esempio abbiamo già visto la Curva di Hurter e Driffield (Curva H&D) per il sistema pellicola-schermo.

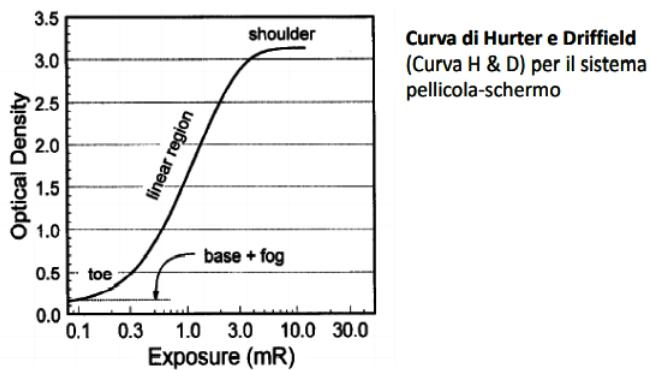


Figura 177: Il Contrasto del Rivelatore

E' possibile modificare le immagini digitali in modo da aumentare il contrasto d'immagine (Look-up tables). Ad esempio si può andare a modificare l'ampiezza ed il livello della finestra nelle immagini TAC. Si parlava di window level per andare ad ottimizzare il contrasto, per enfatizzare l'informazione, su alcuni tessuti molli rispetto a fette anatomiche in cui è presente aria (come i polmoni) o tessuti densi come le ossa; si può modificare l'intervallo di finestra di visualizzazione delle immagini digitali e attraverso il window level andare a scegliere il livello di valori CT medio intorno a cui andare a centrare l'immagine.

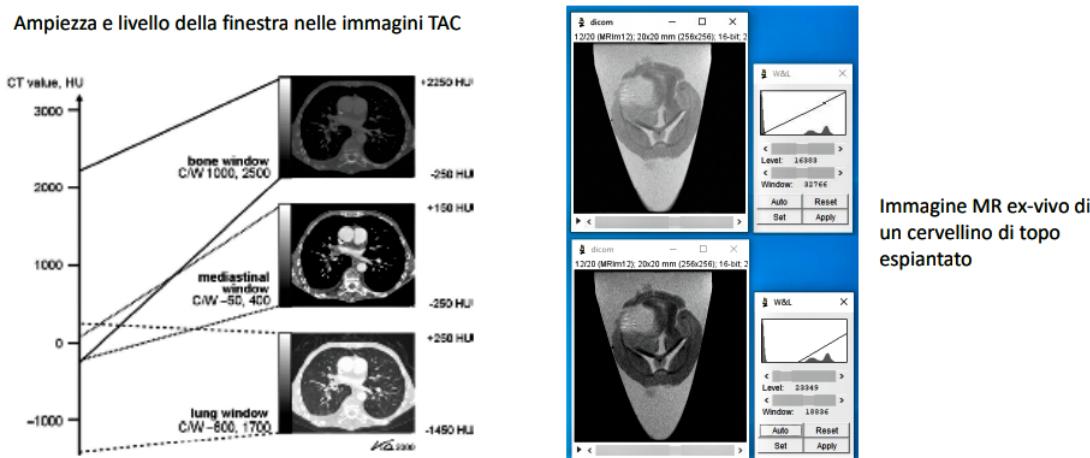
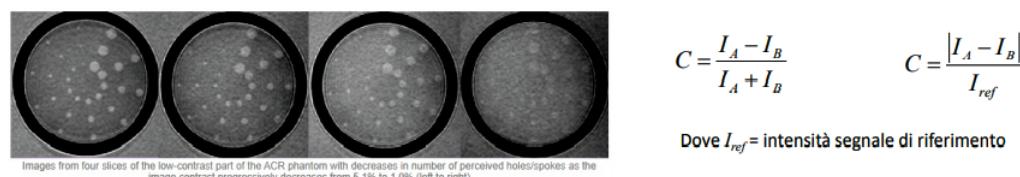


Figura 178: Il Contrasto nella Visualizzazione delle Immagini Digitali

La risoluzione di contrasto è la capacità di distinguere oggetti a basso contrasto nell'immagine. La variazione relativa la si può esprimere come la differenza tra l'intensità di segnale delle due strutture che si trovano ad un valore di contrasto simile o a basso contrasto all'interno dell'immagine diviso per la somma dell'intensità di segnale delle due strutture. Questa misura può assumere anche valori negativi e per questo motivo si preferisce esprimere la risoluzione di contrasto in termini del modulo; quindi è il modulo tra le differenze della quantità di segnale delle due strutture diviso per l'intensità del segnale di riferimento. La misura relativa all'interno dell'immagine è legata alla quantità di rumore presente nell'immagine, in altre parole all'SNR dell'immagine, e descrive la qualità dell'immagine stessa. La risoluzione di contrasto ha una peculiarità: è osservatore-dipendente; dipende cioè dalla capacità di percezione di ciascuno di noi, perciò diventa importante stabilire dei rapporti numerici, delle quantità che sono più oggettive. La misura più significativa ed utilizzata per definire il contrasto nelle immagini digitali è il Rapporto Contrast-to-Rumore (CNR). Il rapporto contrasto-rumore è una definizione più corretta di contrasto, data dalla possibilità di fare un'operazione di post-elaborazione sulle immagini, anche perché non richiede un segnale di riferimento a cui riportare l'intensità di segnale delle strutture o degli oggetti da analizzare.

**Risoluzione di contrasto** = capacità di distinguere oggetti a basso contrasto nell'immagine



Legata alla quantità di rumore presente nell'immagine, in altre parole all'SNR dell'immagine.  
Describe la qualità dell'immagine. È osservatore-dipendente.

Misura più significativa ed utilizzata per definire il contrasto nelle immagini digitali → **Rapporto Contrast-to-Rumore (CNR)**

$$CNR = \frac{I_A - I_B}{\sigma} \quad \text{Dove } I_{A,B} = \text{intensità segnale di due strutture A e B} \quad \text{e } \sigma = \text{deviazione standard rumore nell'immagine}$$

Definizione più corretta di contrasto, data la possibilità di fare operazione di post-elaborazione sulle immagini.  
Non richiede un segnale di riferimento.

Figura 179: Contrast-to-noise Ratio e Risoluzione di Contrast

Cos'è un mezzo di contrasto (MCD) e a cosa serve?

Nell'imaging medico un agente di contrasto (o mezzo di contrasto) è una sostanza/molecola utilizzata per esaltare il contrasto intrinseco dell'immagine nelle strutture o fluidi (sangue) corporei in cui il MDC si accumula, rivelando in modo non invasivo la presenza di bersagli molecolari caratteristici o di microambienti fisiopatologici differenziali. Aumentare la qualità dell'immagine e ottenere più informazioni sulla struttura o sulla funzionalità di organi e tessuti significa consentire una diagnosi più accurata, oppure monitorare l'effetto di una terapia. Gli agenti di contrasto possono agire direttamente o indirettamente per aumentare il contrasto d'immagine:

- Direttamente: come gli agenti di contrasto per la TAC (radio-opachi) oppure per l'imaging ECOGRAFICO (assorbono ultrasuoni),
- Indirettamente: come gli agenti di contrasto per l'MRI, i quali hanno un meccanismo diverso in quanto non vengono visualizzati loro stessi ma vanno a modificare localmente, nei tessuti in cui si accumulano, i tempi di rilassamento del tessuto; verranno quindi acquisiti con un maggiore contrasto rispetto al tessuto circostante in cui il mezzo di contrasto non c'è.

Sono classificati sulla base della metodica di imaging per cui sono utilizzati.

I mezzi di contrasto per la TAC sono radio-opachi; il loro scopo è quello di attenuare l' RX e sono atomi ad alto Z (numero atomico), più comunemente iodio o bario, utilizzati in ambito clinico per ottenere immagini dei tessuti molli. Maggiori differenze nell'attenuazione migliorano la qualità delle immagini (maggiore rapporto segnale-rumore e contrasto-rumore). Sono agenti di contrasto utilizzati per una migliore visualizzazione del tessuto di interesse. Di conseguenza, gli agenti di contrasto possono:

- Aumentare la sensibilità della CT e migliorare la differenziazione tra i diversi tessuti,
- Fornire informazioni biochimiche specifiche di un tessuto,

- Consentire la valutazione della funzione o delle prestazioni del tessuto o dell'organo.

La CT richiede elevate concentrazioni di mezzi di contrasto (range di concentrazione: mol) e questo è uno svantaggio rispetto ad altre tecniche di imaging come la risonanza magnetica (range di concentrazione: mmol), l'imaging nucleare (range di concentrazione:  $\mu$ mol) e l'imaging ottico (range di concentrazione: nmol).

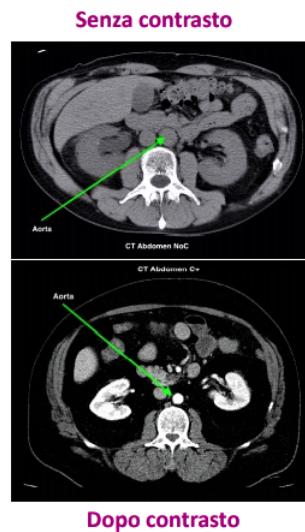


Figura 180: Mezzi di Contrasto per la TAC

Gli agenti di contrasto ecografici sono composti da microbolle contenenti aria, azoto o gas insolubili come perfluorocarboni; sono microbolle incapsulate in strutture che consentono di aumentarne la stabilità in circolo (aumentare la biodisponibilità) e che fondamentalmente funzionano da elementi scatteratori, cioè sorgenti puntiformi che riflettono gli ultrasuoni, incrementando il contrasto. Questi agenti di contrasto vengono utilizzati per l'imaging vascolare e di perfusione, nei quali la compressibilità delle bolle produce uno shift in frequenza degli echi di ritorno, quindi si generano delle Armoniche, tipicamente più alte della frequenza originale del fascio ultrasonoro. Utilizzando sistemi di filtraggio, vengono rivelati i multipli delle frequenze naturali, consentendo una soppressione del segnale di fondo. Le microbolle possono essere funzionalizzate:

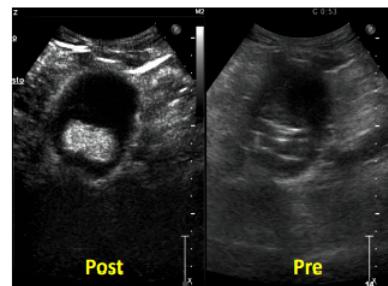
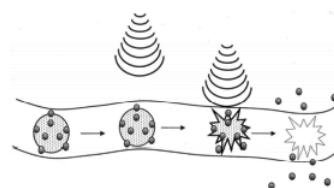
- Coniugate con agenti in grado di legarsi a specifici recettori (sistema ligando-recettore), sistema che consente di raggiungere target specifici,
- Caricate con farmaci specifici che vengono rilasciati nel tessuto voluto a scopo terapeutico.

Composti da **microbolle** contenenti aria, azoto o gas insolubili come i perfluorocarboni,  
Incapsulate per aumentarne stabilità in circolo (aumentare la **biodisponibilità**) → **elementi scatteratori**  
= sorgenti puntiformi che riflettono gli US in tutte le direzioni, incrementando il contrasto



#### Per imaging vascolare e di perfusione

La compressibilità delle bolle produce uno shift in frequenza degli echi di ritorno → **armoniche**; tipicamente più alte della frequenza originale degli US → utilizzando sistemi di filtraggio, vengono rivelati multipli delle frequenze naturali, consentendo soppressione del segnale di fondo



#### Le microbolle possono essere **funzionalizzate**:

- coniugate con agenti in grado di legarsi a specifici recettori (sistema ligando-recettore) → raggiungere target specifici
- caricate con farmaci specifici a scopo terapeutico;

Figura 181: Agenti di Contrasto Ecografici

I mezzi di contrasto per MRI agiscono riducendo i tempi di rilassamento  $T_1$  e  $T_2$  dei tessuti circostanti e quindi si comportano come agenti di contrasto indiretti. I mezzi di contrasto utilizzati per modificare le proprietà magnetiche dei tessuti sono agenti di contrasto indiretti ed hanno lo scopo di migliorare la specificità (aumento del contrasto) e di aumentare l'SNR, cioè incrementare la qualità delle immagini e la risoluzione spaziale. Essi possono essere:

- Paramagnetici: MDC positivi; il loro effetto è quello di accorciare i tempi di rilassamento  $T_1$  e di incrementare l'intensità del segnale nelle regioni in cui il mezzo di contrasto si va a localizzare,
- Superparamagnetici: rappresentati da particelle di magnetite (ossido di ferro), essi si comportano da MDC negativi andando ad accorciare i tempi di rilassamento  $T_2$ ; hanno l'effetto di diminuire l'intensità del segnale in risonanza ed alla fine il risultato sarà una sorta di buco nero (di mancanza di segnale) nelle regioni in cui i mezzi di contrasto si sono andati a localizzare.

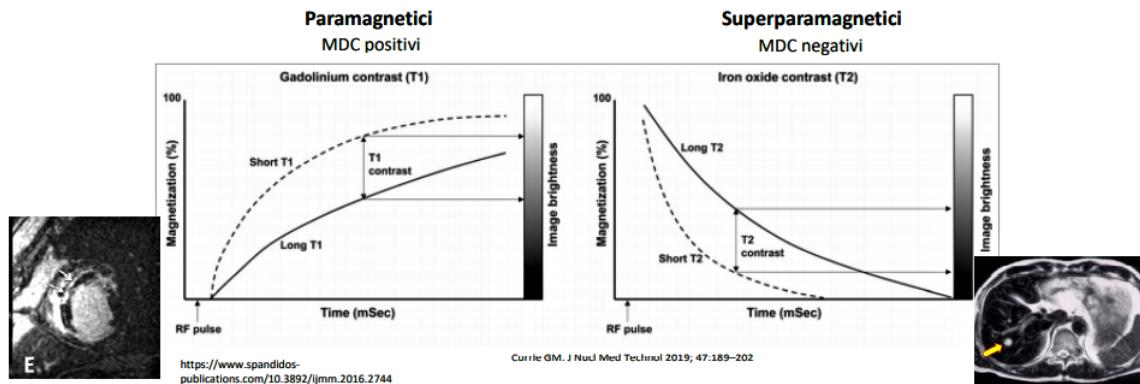


Figura 182: Mezzi di Contrasto in MRI

Un agente di contrasto è diverso da un radiofarmaco, che emette esso stesso radiazioni. Per radiofarmaco si intende un composto chimico (al pari del farmaco) che contiene radionuclidi, ovvero nuclei atomici radioattivi; viene utilizzato in medicina nucleare, in particolare nella PET e nella SPECT, sia per accettare le malattie (diagnosi), sia per curarle (terapia). Mediante l'impiego di radiofarmaci specifici, l'imaging di medicina nucleare permette di valutare aspetti funzionali e/o processi biochimico-metabolici che si verificano a livello dell'organo, del tessuto e persino a livello cellulare.

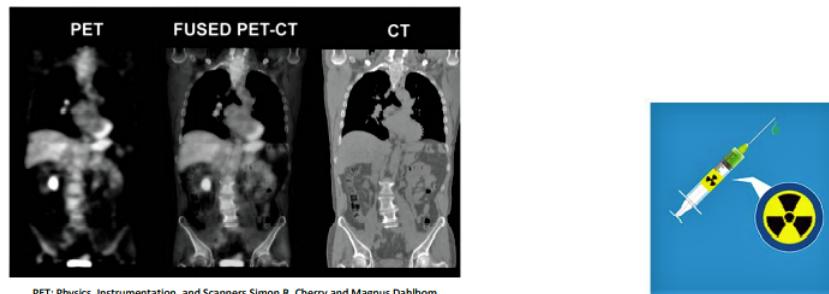


Figura 183: Agenti di Contrasto vs Radiofarmaci

Un radiofarmaco è generalmente costituito dalla combinazione di un radionuclido (responsabile del segnale rilevabile all'esterno del corpo) con un composto che determina le proprietà biologiche della molecola (ci dice quale è il processo metabolico che si va a valutare e rivelare con l'utilizzo di questo radiofarmaco). L'esempio più classico è il  $[18\text{F}]$ -FDG (fluorodesossiglucosio), che è il radiofarmaco più utilizzato in Medicina Nucleare per la PET (tomografia ad emissione di positroni). Il  $[18\text{F}]$ -FDG è un analogo del glucosio a cui è stato sostituito un gruppo ossidrile (-OH) con il fluoro radioattivo, in grado di emettere positroni rilevabili con la PET.

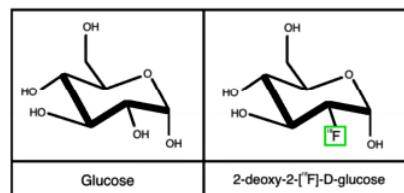


Figura 184: Radiofarmaci

Il radionuclido è il  $^{18}\text{F}$ , il composto è il glucosio; questa molecola è in grado di emettere positroni rivelabili con la PET. Quale è lo scopo? Il glucosio ed il fluoro  $[18\text{F}]$ -FDG entrano nelle cellule tramite le proteine di membrana del trasportatore del glucosio. Una volta nella cellula, entrambi sono fosforilati da esocinasi (HK). Il glucosio fosforilato (Glucosio - 6P) può essere ulteriormente metabolizzato dalla cellula, mentre il fosforilato  $[18\text{F}]$ -FDG ( $[18\text{F}]$ -FDG - 6P) non può essere ulteriormente metabolizzato e viene intrappolato dalla cellula, accumulandosi. Sfruttando il meccanismo che è alla base del metabolismo del glucosio si può andare a seguire il metabolismo delle cellule proprio perché l'FDG compie tutti i passi del processo metabolico tranne l'ultimo e rimane intrappolato nella cellula. Mediante la PET è possibile rilevare la concentrazione dell' FDG che si è andato ad accumulare nei diversi distretti corporei per effettuare la diagnosi di diverse patologie, ad esempio i tumori perché le cellule neoplastiche consumano grandi quantità di glucosio per sostenere il loro metabolismo, la loro richiesta di energia è molto elevata e quindi si avrà un accumulo di FDG maggiore rispetto a quello che si avrebbe nel tessuto sano. Il  $[18\text{F}]$ -FDG viene captato da cellule che utilizzano grandi quantità di glucosio (cervello, rene, cuore e cellule tumorali). Le cellule tumorali hanno un'intensa attività glicolitica e quindi accumulano maggiori quantità di  $[18\text{F}]$ -FDG. Il loro utilizzo è stato approvato anche per la diagnosi di malattie neurodegenerative, quali Parkinson e Alzheimer. In questo caso funziona al contrario, mentre nelle neoplasie andiamo a vedere il maggior accumulo di FDG, nelle malattie neodegenerative l'accumulo di FDG sarà inferiore rispetto al tessuto sano.

#### CRITERI NELLA SCELTA DEL RADIOFARMACO:

I radiofarmaci possono essere:

- Biochimici: deve essere possibile sostituire l'atomo radioattivo con un atomo comune delle molecole biologiche senza variarne sensibilmente il comportamento metabolico; quindi nell'FDG si va a sostituire il gruppo ossidrile con il  $^{18}\text{F}$ , ma non si va a cambiare sensibilmente il comportamento della molecola del glucosio; infatti l'FDG entra dentro la cellula riconosciuta dal trasportatore del

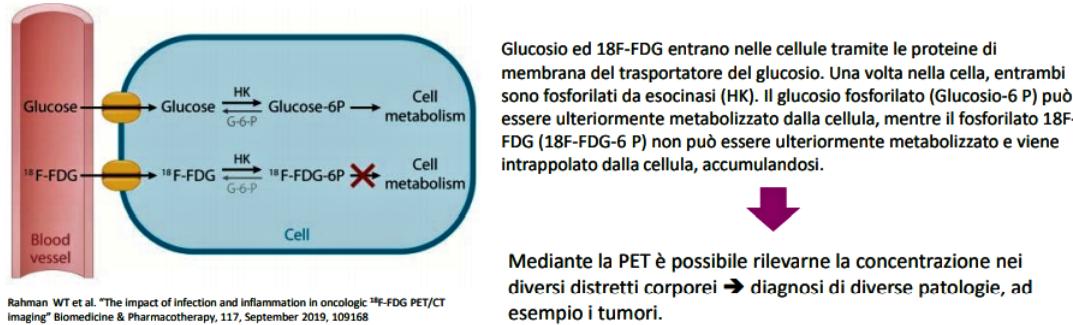


Figura 185: [18F] - FDG

glucosio e va ad accumularsi dentro la cellula (o comunque sfruttando la variazione per aumentare l'accumulo del tracciante nella zona d'interesse),

- Fisici: tempo di emvita (ossia il tempo necessario al decadimento di metà dei radionuclidi presenti nel radiofarmaco) compatibile con l'emvita biologica della molecola vettore (se avessimo un radiofarmaco la cui emtiva è molto più breve del tempo necessario al radiofarmaco per essere metabolizzato sarebbe inutile) e con il tempo necessario alla marcatura alla fine gli isotopi che vengono utilizzati in clinica sono veramente pochi e riguardano applicazioni che sono in primis quelle oncologiche, ma anche cardiologiche e neurologiche.

Isotopo	Emivita
<sup>99m</sup> Tc	6 h
<sup>18</sup> F	109.8 min
<sup>68</sup> Ga	68 min
<sup>11</sup> C	20.38 min
<sup>13</sup> N	9.96 min
<sup>15</sup> O	2.03 sec

	[ <sup>18</sup> F] FDG	
Oncologia	[ <sup>11</sup> C] Colina	Tumore prostata
	3'-deossi-3'-[ <sup>18</sup> F]-fluorotimidina ([ <sup>18</sup> F]FLT)	Linfoma
	[ <sup>18</sup> F] Fluoromisonidazole ([ <sup>18</sup> F] FMISO)	Ipoassia tumorale
Cardiologia	[ <sup>18</sup> F] FDG, [ <sup>11</sup> C] Acetato e [ <sup>11</sup> C] Palmitato	Metabolismo cardiaco
	[ <sup>13</sup> N] Ammonia, [ <sup>82</sup> Rb], [ <sup>11</sup> C] CO <sub>2</sub> e [ <sup>15</sup> O] H <sub>2</sub> O.	Traccianti di perfusione
	[ <sup>18</sup> F]-di-idrossi-fenil-alanina [ <sup>18</sup> F] DOPA	Neuroni dopamericini
Neurologia	[ <sup>18</sup> F] – Fallypride	Densità recettoriale
	[ <sup>11</sup> C] PK11195	Infiammazione cerebrale in pazienti con danno neurale

Figura 186: Radiofarmaci

La farmacocinetica in farmacologia studia quantitativamente l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci; studia gli effetti dell'organismo sul farmaco, ossia i processi che condizionano il raggiungimento ed il mantenimento di un'adeguata concentrazione dei farmaci nei vari compartimenti. La farmacodinamica studia gli effetti del farmaco sull'organismo. Si hanno quattro fasi che descrivono il destino di un farmaco all'interno dell'organismo:

- Assorbimento: descrive il passaggio del farmaco dalla sede di somministrazione al circolo sistemico; esso dipende da diversi fattori, in particolare dalla via di somministrazione (per esempio somministrazione endovenosa oppure orale),
- Distribuzione: descrive il passaggio del farmaco dalla circolazione sistemica ai tessuti periferici. Anche in questo caso la distribuzione è influenzata da diversi fattori,
- Biotrasformazione: descrive il metabolismo del farmaco ad opera di specifici enzimi, detti appunto "farmacometabolici"; questa riguarda più il farmaco che il mezzo di contrasto,
- Eliminazione: descrive tutti quei processi mirati all'escrezione del farmaco o del suo metabolita dall'organismo (effetto molto importante anche per il mezzo di contrasto perché ne definisce la sicurezza e quindi la capacità di produrre effetti collaterali).

Nel caso di un mezzo di contrasto si parla di BIODISPONIBILITÀ: definisce sia la frazione di farmaco somministrato che raggiunge la circolazione sistemica senza subire alcuna modificazione chimica rispetto al totale somministrato, sia la velocità con cui il farmaco è reso disponibile nella circolazione sistemica (parametro molto importante). La via di somministrazione ha un impatto importante sulla biodistribuzione e sulla sicurezza: è endovenosa nella stragrande maggioranza dei casi, ma può anche essere intra-arteriosa o intratecale. Dopo l'iniezione, il MDC raggiunge il cuore destro, la circolazione polmonare ed il cuore sinistro prima di raggiungere il sistema arterioso centrale. La sua circolazione in tutto il corpo è regolata dal sistema cardiovascolare. Il MDC si ridistribuisce rapidamente dallo spazio vascolare a quello interstiziale degli organi. A seconda della struttura il MDC viene distribuito nei vari ambienti intracellulari per diffusione passiva o attraverso processi di assorbimento specifici. Il mezzo di contrasto viene iniettato entro nel compartimento extracellulare che è rappresentato sia dallo spazio intravascolare (sistema circolatorio) che interstiziale (spazio tra le cellule). A seconda della struttura del mezzo di contrasto ed attraverso fenomeni di diffusione passiva o attraverso processi di assorbimento, questo può essere captato dal compartimento intracellulare. Le principali vie di escrezione del mezzo di contrasto sono essenzialmente 2: la via renale (urine) e attraverso il fegato (via biliare). Nella maggioranza dei casi la via di escrezione preferenziale è quella renale.

L'effetto di incremento del contrasto dovuto alla somministrazione di un agente di contrasto dipende da diversi fattori che si suddividono in tre categorie principali:

- Effetti ascrivibili al paziente; l'effetto può variare da paziente a paziente (dipende dal sistema di distribuzione cardiovascolare che in ogni paziente può portare ad una distribuzione del mezzo di contrasto diversa),
- Effetti dovuti alle caratteristiche dell'agente di contrasto, ad esempio la sua quantità oppure la durata dell'iniezione, cioè la dose,

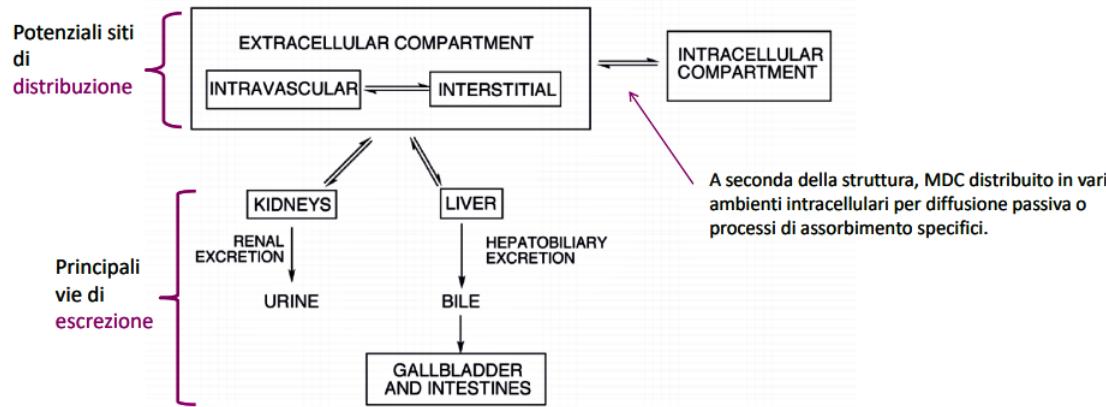


Figura 187: Distribuzione ed Eliminazione del MDC

- Effetti dipendenti dalla tipologia di scansione. Si possono modificare gli effetti di scansione durante l'indagine per andare ad ottimizzare il contrasto d'immagine; si può fare la stessa cosa anche dopo l'iniezione del mezzo di contrasto, cioè possiamo andare a giocare sui parametri di acquisizione per ottimizzare il contrasto stesso.

L'effetto riguarda sia l'entità dell'incremento del contrasto che la tempistica.

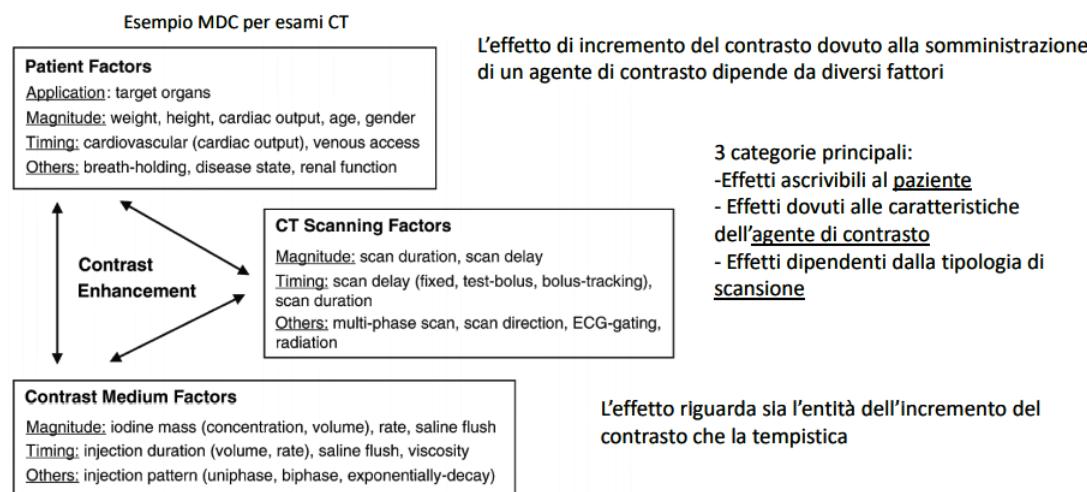


Figura 188: Effetto dell'Agente di Contrasto

Nei grafici sottostanti sulle ascisse abbiamo l'intervallo di tempo dopo l'inizio dell'iniezione, mentre sulle ordinate abbiamo l'incremento del contrasto. Per ogni coppia di grafici, in quello a sinistra abbiamo l'incremento del segnale a livello dell'aorta ed in quello a destra l'incremento del segnale a livello del fegato; le curve di contrasto sono nettamente diverse. Il mezzo di contrasto che entra nella circolazione sistemica ha una sua curva di contrasto caratteristica che è molto diversa da quella che è recepita dall'organo che può essere un organo bersaglio (nel primo caso il fegato); per organi diversi effetti del contrasto diversi. Nel primo caso confrontiamo le varie curve, confrontiamo l'incremento del contrasto che si registra nell'aorta all'aumentare del volume (la dose finale rimane sempre la stessa e anche la velocità di iniezione, che viene detta retting di iniezione, che rimane lo stesso). All'aumentare del volume di contrasto aumenta anche la curva di contrasto, ma non è solo l'aumento dell'entità del contrasto, cambia anche la tempistica; infatti più mezzo di contrasto iniettiamo, più tardi osserveremo il picco dell'aumento di contrasto. Lo stesso andamento, anche se con valori più bassi, si trova a livello epatico. I grafici sulla destra riguardano l'effetto della velocità di iniezione (tempistica); se si aumenta la velocità di somministrazione del mezzo di contrasto, si va ad aumentare l'intensità dell'effetto di contrasto. Se lo si inietta lentamente il picco sarà più basso, se lo iniettiamo velocemente il picco sarà molto elevato in un primo momento, poi, appena entrato in circolazione, avremo un secondo picco che è dovuto ad un effetto di ricircolo del mezzo di contrasto. Anche il paziente ha una sua peculiarità nell'effetto del mezzo di contrasto; nei grafici in basso sono riportate le curve di contrasto di pazienti di peso diverso: meno pesa il paziente, più sarà l'effetto del contrasto che andiamo a visualizzare. Quindi un parametro molto importante per definire l'effetto del mezzo di contrasto è la dose (espressa in mmol/Kg, praticamente la quantità in mmol di mezzo di contrasto rapportata al peso del paziente, che andiamo ad iniettare), che influenza la quantità di MDC che riceve il paziente e l'esposizione (che a sua volta dipende dalla velocità di eliminazione del MDC); un mezzo di contrasto che viene escreto più velocemente comporta un'esposizione più bassa.

Nell'esempio a sinistra, andiamo ad analizzare la curva blu. La prima parte della curva ha un incremento molto rapido ed è determinata dalla prima fase in cui viene iniettato il MDC: questo entra nella circolazione sistemica e mano a mano che andiamo avanti nel tempo la curva sarà determinata dall'accumulo interstiziale nei tessuti e da quello che è il ricircolo vascolare. Le diverse porzioni della curva dinamica di incremento del contrasto riflettono diverse caratteristiche anatomiche e fisiologiche. I pattern di uptake (captazione del MDC) del contrasto e i rate stimati di wash in/wash out (escrezione del MDC) di una lesione possono fornire indizi sulla sua natura. Nell'esempio a destra si ha uno schema di classificazione (introdotto dal prof. Kuhl et al.) basato sulla forma delle curve di intensità del contrasto-tempo per alcune lesioni; ci sono tre curve che hanno un pattern completamente diverso, quindi un grado di malignità diverso:

- Tipo I in cui si ha un assorbimento progressivo (benigno),
- Tipo II in cui si ha un plateau enhancement (intermedio),

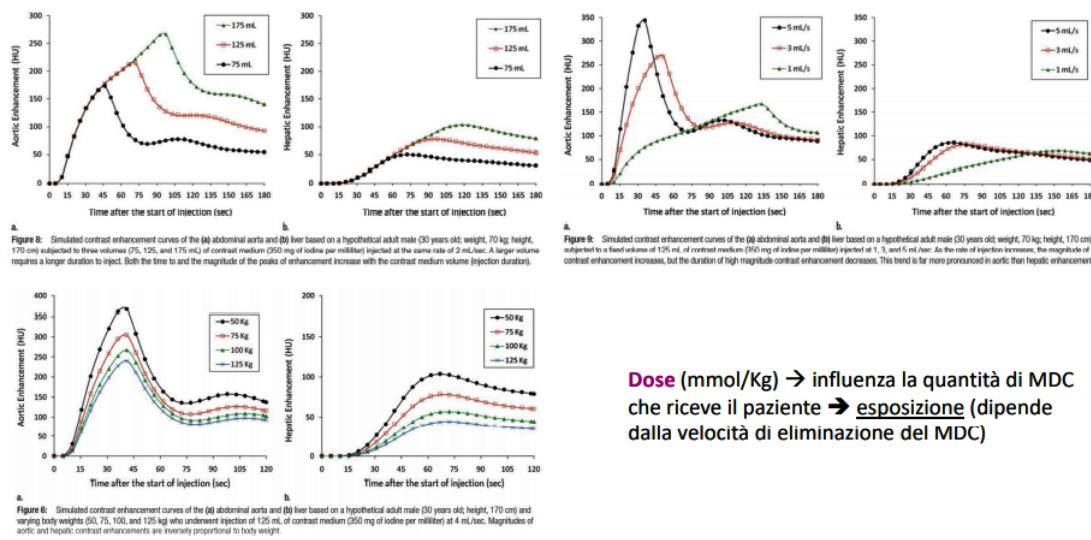


Figura 189: Farmacocinetica dell'Agente di Contrasto

#### Esempio acquisizioni DCE-MRI

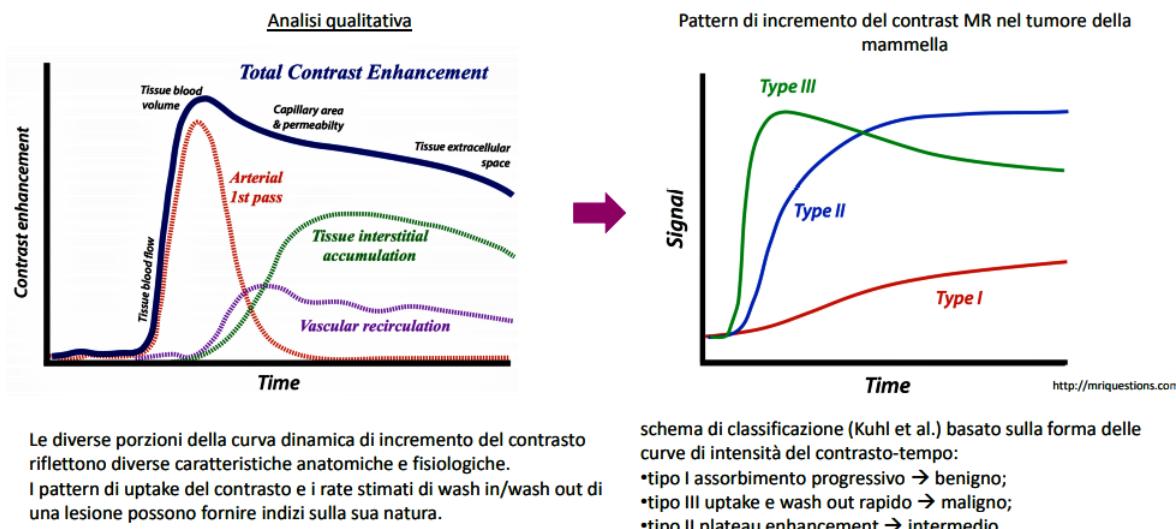


Figura 190: Esempio acquisizioni DCE-MRI (esame di risonanza magnetica post iniezione del MDC)

- Tipo III in cui si ha un uptake e poi un wash out rapido (maligno).

Quindi un'analisi qualitativa del mezzo di contrasto può dare informazioni sulla tipologia di lesione.  
Oltre all'analisi qualitativa ci viene in aiuto l'analisi quantitativa, che può essere:

- Analisi semi-quantitativa: si ha un'applicazione degli indici descrittivi e semiquantitativi ricavati dall'analisi dei dati sull'intensità del segnale grezzo; ad esempio il time to Peak (TTP), che sarebbe l'intervallo di tempo necessario a raggiungere il picco di massimo contrasto, oppure l'incremento di massimo contrasto ed il tempo di arrivo, cioè quanto impiega il MDC a raggiungere la lesione o il sito in interesse, oppure il wash-in rate, cioè con quale velocità il MDC viene captato dalla lesione (prima parte della cuva), oppure il wash-out rate, cioè la velocità di fuoriuscita del MDC (parte decrescente della curva). Questi indici ci danno alcune informazioni sul confronto tra le diverse lesioni o tra la lesione ed il tessuto sano.
- Analisi quantitativa mediante modelli: si utilizzano modelli che derivano dalla farmacocinetica, degli approcci matematici per fare un'analisi quantitativa di questi MDC. La distribuzione in vivo del MDC viene predetta utilizzando approcci matematici sviluppati in farmacocinetica. Questi modelli si basano sul computer-modelling dell'incremento del contrasto e possono aiutare a caratterizzare l'effetto di vari fattori e fornire una base teorica per ottimizzare l'incremento del contrasto:
  - Possono ottimizzare i tempi di scansione e ottimizzare la quantità di MDC a seconda delle caratteristiche fisiche e le condizioni cliniche di un determinato paziente;
  - Possono aiutare a progettare e calcolare il protocollo di iniezione necessario per ottenere la curva di incremento desiderata;
  - Sono utilizzati anche da un punto di vista interpretativo per ampliare la comprensione della farmacocinetica dei MDC (questo passaggio è molto importante nel momento in cui si deve testare un nuovo MDC).

L'incremento del contrasto è dovuto anche ai parametri di scansione; un parametro fondamentale è il timing per l'acquisizione delle immagini di un organo/tessuto target in un determinato intervallo temporale di incremento del contrasto. Abbiamo visto che l'incremento raggiunge un picco nel distretto anatomico di interesse, quindi è importante che durante la scansione andiamo a visualizzare l'organo target nel momento in cui si è raggiunto il picco di incremento del contrasto; questo ci consentirà di ottenere un contrasto di immagine migliore. Per visualizzare l'organo target al suo picco di incremento del contrasto dobbiamo fare una scansione ritardata in modo appropriato dall'inizio o dal completamento dell'iniezione del MDC. Il tempo di picco dell'incremento del contrasto nell'organo bersaglio è determinato in funzione della durata dell'iniezione e del tempo di arrivo del MDC dal sito di iniezione all'organo bersaglio. Le informazioni sulla durata della scansione sono cruciali per il calcolo della durata dell'iniezione e dei tempi di scansione: una scansione lunga comporta un'iniezione prolungata. L'aumento

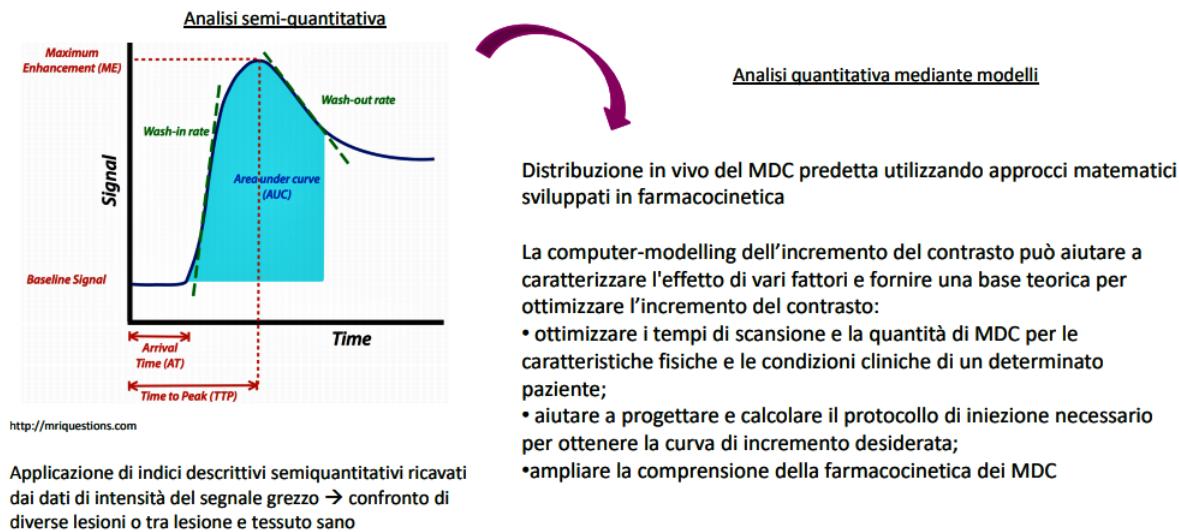


Figura 191: Modelli Matematici

massimo del contrasto si ottiene iniziando la scansione a monte del picco di incremento.

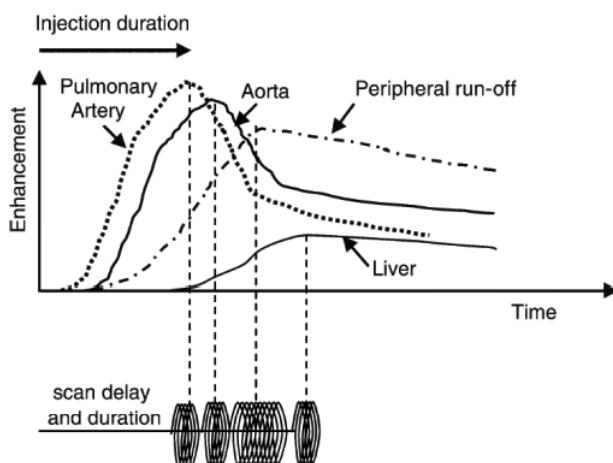


Figura 192: Timing dell'Acquisizione

Le caratteristiche di un buon agente di contrasto per l'applicazione clinica sono le seguenti:

- Il MDC dovrebbe migliorare la visualizzazione del tessuto bersaglio, aumentando il contrasto di questo rispetto ai tessuti circostanti,
- Il MDC dovrebbe contenere un'elevata concentrazione molare al fine di ridurre il volume utilizzato e le concentrazioni necessarie per l'imaging; in questo modo si riducono il volume, la dose e l'esposizione del paziente,
- Il tempo di ritenzione tissutale del mezzo di contrasto dovrebbe essere sufficientemente lungo per il completamento dell'esame diagnostico e un'efficiente ospedalizzazione del paziente,
- Il mezzo di contrasto dovrebbe localizzare o mirare al tessuto di interesse, evitando di disperdersi in altri organi o distretti non di interesse e dovrebbe possedere profili di biodistribuzione e farmacocinetici favorevoli, cioè le curve di contrasto devono essere particolarmente favorevoli a seconda della metodica in uso,
- Il MDC deve essere facilmente solubile o comunque formare sospensioni stabili in condizioni fisiologiche acquose (pH e osmolalità appropriate) con bassa viscosità,
- Il MDC e i suoi metaboliti devono essere atossici,
- Il MDC dovrebbe (per la maggior parte delle applicazioni) essere rimosso dal corpo in un tempo ragionevolmente breve, di solito entro alcune ore (<24h).

Lo sviluppo e l'utilizzo di MDC innovativi ed emergenti è un campo di ricerca in espansione. Si vuole visualizzare la fisiologia e i processi fisiopatologici, dai modelli animali fino all'uomo, a livello molecolare o cellulare. Lo sviluppo di MDC innovativi è fortemente allacciato al concetto di Imaging molecolare; questo è una nuova branca delle scienze biomediche nata dalla fusione di due aree: la tecnologia di rivelazione (scanner e dispositivi di imaging) e le sonde (radioattive, luminescenti, paramagnetiche, ecc..), che rendono possibile l'imaging. È un nuovo paradigma di imaging in cui convergono competenze multidisciplinari (chimica, fisica, biologia, medicina, ecc..). Si vogliono sviluppare MDC più specifici o sensibili (adeguate proprietà farmacocinetiche e bassi livelli di accumulo non specifico nell'organismo), MDC diretti verso nuovi bersagli e finalizzati ad approcci multimodali.

Imaging ibrido o multimodale: sfrutta i punti di forza unici e complementari delle singole modalità di imaging; è un approccio non invasivo utile per fornire informazioni sulla struttura anatomica in combinazione con la funzione fisiologica o con segnali molecolari mirati. L'imaging multimodale è efficiente ed è utile per:

Lo sviluppo e l'utilizzo di MDC innovativi ed emergenti è un campo di ricerca in espansione

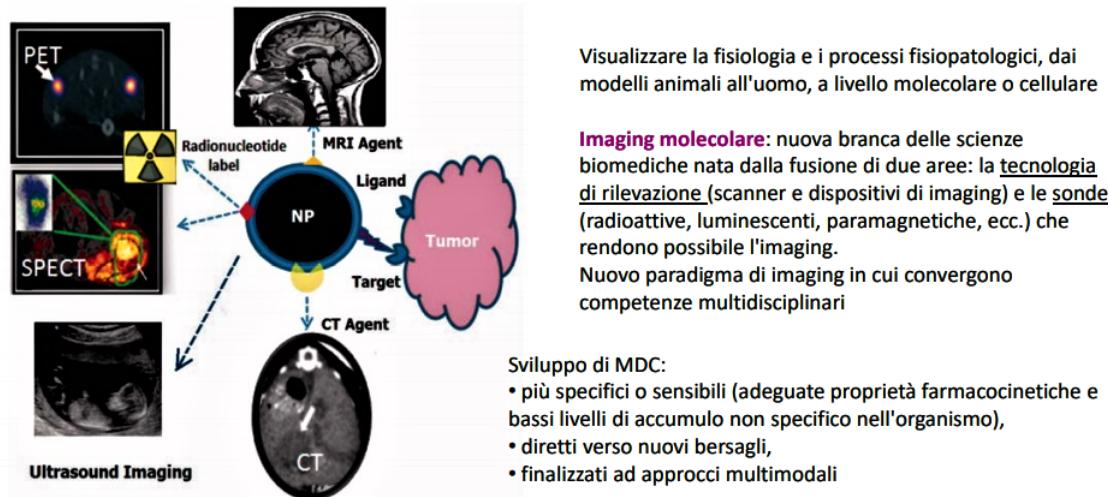


Figura 193: Dalla Clinica alla Ricerca: Sviluppo di MDC

- I progressi nelle tecniche di fusione di immagini software,
- I sistemi di imaging ibrido (PET/CT, PET/MRI), cioè sistemi che per loro natura possono essere combinati e ci forniscono informazioni complementari; da un lato l'informazione morfologica, dall'altro l'informazione metabolica o funzionale,
- Lo sviluppo di nuovi agenti di contrasto multimodali che migliorano il processo di imaging e quindi, in ultima analisi, migliorano la diagnosi.

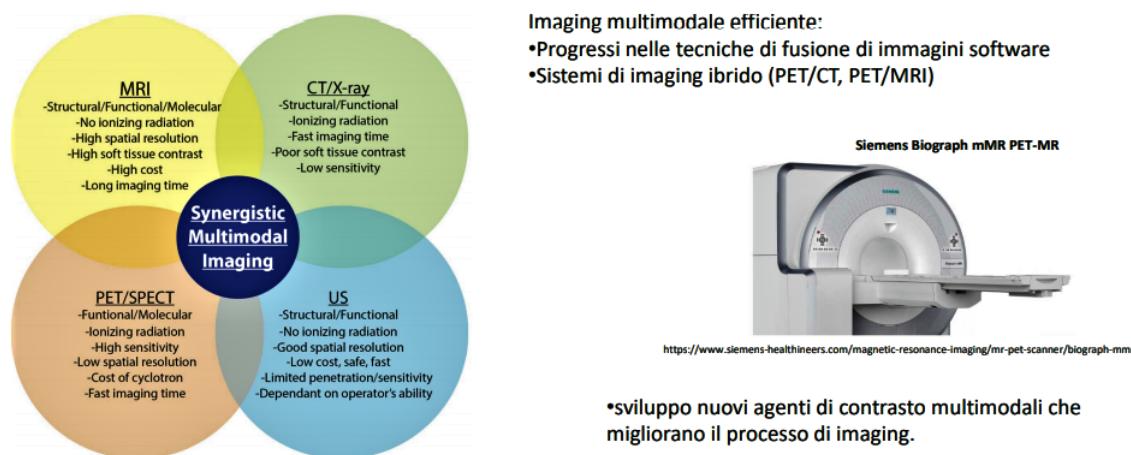


Figura 194: La Multi-Modalità

Lo sviluppo dei mezzi di contrasto in ambito biomedico ha incontrato un'altra grandissima classe di ricerca molto battuta negli ultimi decenni, che è quella legata alle nanotecnologie sia in ambito fisico, sia in ambito chimico, che in ambito medico. L'ambito delle nanotecnologie riguarda lo studio delle nanoparticelle. Le nanoparticelle (NPs) comprendono una classe chiave di agenti che possono essere sfruttati per l'imaging molecolare; questi spesso sono composti di materiali diversi di diametro tipicamente <100 nm. Si basa sulla stessa scala dimensionale di molte strutture biologiche (le dimensioni delle cellule sono dell'ordine del m (10 - 50 m), quindi si parla di una scala sub-micrometrica per le componenti cellulari); si basa nell'applicazione di nanomateriali in biologia e medicina e sullo studio e la comprensione di processi biologici a livello della non-scala, quindi a livello cellulare o subcellulare. La nanotecnologia è un campo di ricerca noto fin dal secolo scorso. Da quanto da nanotecnologia è stata presentata dal premio nobel Richard P. Feynman durante la sua ben nota conferenza del 1959 "There's Plenty of Room at the Bottom", ci sono stati vari sviluppi rivoluzionari nel campo delle nanotecnologie. Non solo nelle biotecnologie vengono utilizzate le nanotecnologie ma in Moltissimi campi di applicazione, dall'industria, all'agricoltura, alle energie rinnovabili, ambiente, ai beni culturali...

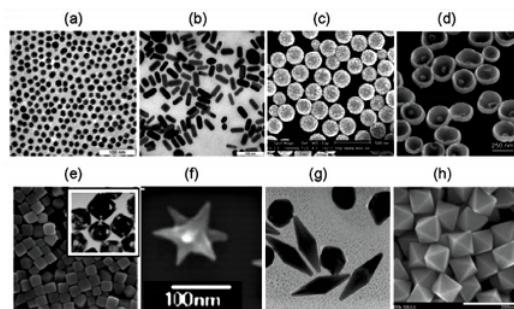


Figura 195: Le Nanoparticelle

L'importanza delle nanoparticelle si è realizzata quando i ricercatori hanno scoperto che le dimensioni possono influenzarne le proprietà fisico

chimiche. Le NPs presentano proprietà uniche grazie al loro elevato rapporto superficie/volume. Aumentando il rapporto superficie/volume aumenta la percentuale di atomi in superficie e le forze superficiali diventano dominanti cambiano cioè le proprietà meccaniche, ottiche, elettriche, chimiche e magnetiche della NP:

- Proprietà ottiche: nanoparticelle metalliche hanno proprietà uniche di scattering della luce e esibiscono risonanza plasmonica (in base alla aspect ratio cioè al rapporto tra lunghezza e larghezza della NP cambia lo spettro di assorbimento delle NP e cambia anche lo spettro di emissione lo vediamo dal colore, per esempio le nanorods cilindri d'oro nelle dimensioni di 50 nm più aumenta la lunghezza rispetto alla larghezza lo spettro di emissione visibile va più verso il rosso)
- Proprietà meccaniche: sfruttate per applicazioni di ingegneria di superficie e nanofabbricazione
- Proprietà magnetiche: proprietà magnetiche dominano per dimensioni  $< 20$  nm. Dovute a distribuzione elettronica irregolare in NPs. Dipendono anche da protocolli e metodi con cui vengono sintetizzate.

Grazie alle loro caratteristiche le NPs sono una piattaforma estremamente versatile per lo sviluppo di MDC nanostrutturati e innovativi, si parla di NPs ingegnerizzate. Le loro caratteristiche a partire dalla dimensione, dal materiale dalla forma e anche dal contenuto o di quello che può legare all'esterno di queste NPs possa essere modificato adattato ad una specifica applicazione.

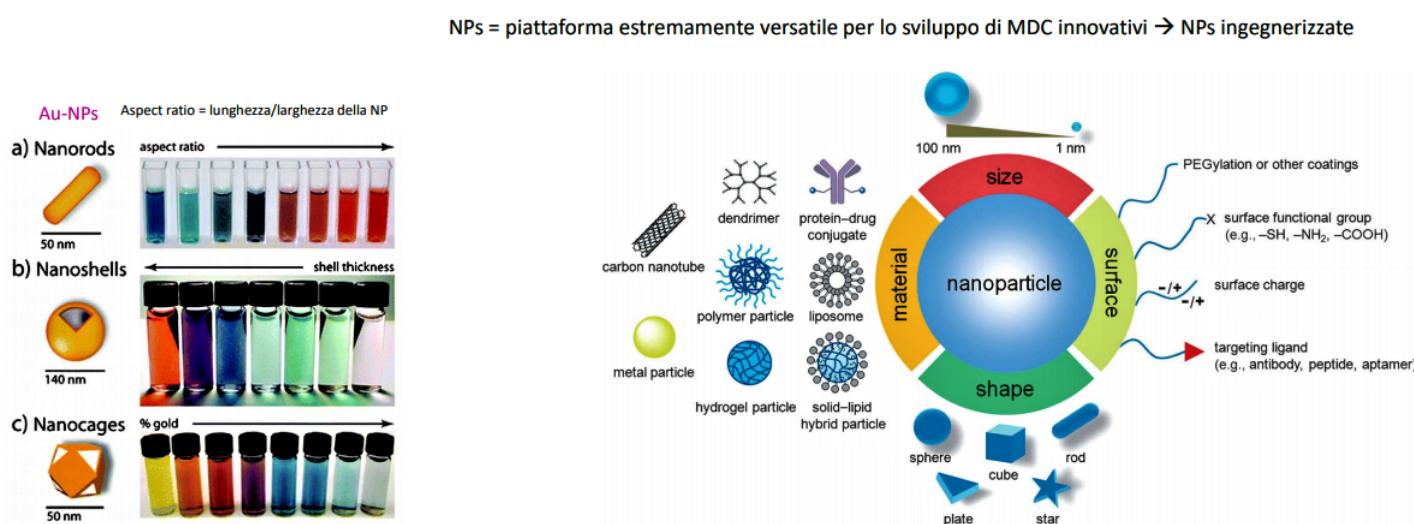


Figura 196: Proprietà delle Nanoparticelle (a sinistra) e Sintesi delle NPs (a destra)

Sono composte da tre strati con delle funzioni ben specifiche che servono a definire quello che potrebbe essere un potenziale mezzo di contrasto:

- Il NUCLEO: parte centrale della NP (di solito si riferisce alla NP stessa), composto di vari materiali (es. magnetite ossido di ferro per la risonanza magnetica, l'oro per l'immagine ottica)
- Lo strato SHELL: circonda il nucleo ed è composto da un materiale chimicamente diverso dal nucleo, spesso un polimero bio-compatibile che promuove la bio-compatibilità della NP e consente la funzionalizzazione delle superficie (consente di attaccare alla superficie delle NP qualcosa che mi servirà per mandare le nanoparticelle in un determinato organo o tessuto).
- Lo STRATO SUPERFICIALE, che si trova al di fuori del shell e che quindi può essere funzionalizzato con una varietà di piccole molecole, ioni metallici, tensioattivi e polimeri a seconda di quella che sarà l'applicazione e lo scopo di queste NP.

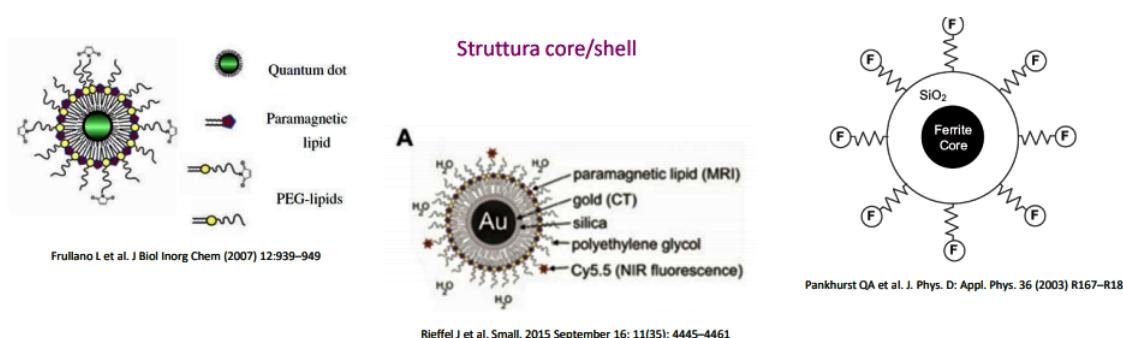


Figura 197: Proprietà delle Nanoparticelle

La prima è una NP quantum dot (per imaging ottico), La seconda è una NP d'oro, La terza a destra è ferrite per paramagnetismo. Ognuna di queste NP ha il suo shell che si lega a sostanze biocompatibili (una delle più usate è il ferro).

Le NPs diventano una piattaforma per lo sviluppo di MDC mirati. Sono una strategia promettente per la diagnosi non invasiva: le caratteristiche più utili in ambito biomedico sono:

- La Superficie che può essere funzionalizzata con una o più molecole di targeting (quindi mirate a raggiungere un organo bersaglio)
- Il fatto che le NPs presentano un Tempo di circolazione nel plasma che è più elevato rispetto a quello dei tradizionali MDC e può essere modificato su una scala di diversi ordini di grandezza in base alle loro proprietà fisico-chimiche che queste NPs possono esprimere (sistemi che hanno un'emivita vascolare più lunga rispetto ai MDC molecolari, sono rilevabili più a lungo dopo la somministrazione)

- Non solo posso funzionalizzare la particella sulla superficie legando il recettore per raggiungere un particolare bersaglio ma potrei legare sulla superficie anche un farmaco oppure il farmaco può essere incluso all'interno della nanoparticella.
- Inoltre siccome queste NPs possono essere ingegnerizzate significa che possono essere costruite in modo da sviluppare diverse caratteristiche complementari che possono essere rilevate contemporaneamente da diverse tecniche di imaging in vivo.

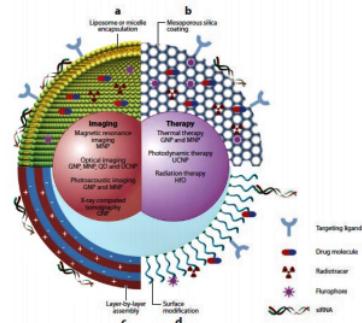


Figura 198: MDC Nano-Strutturati

I progressi della nanotecnologia possono portare a un mezzo di contrasto a base di NP che fornisce una maggiore sensibilità e specificità per l'imaging tumorale, consentendo la diagnosi precoce di metastasi. L'obiettivo finale nella sintesi di Nps multifunzionali è la creazione MDC nano-strutturati in grado di combinare diagnostica e terapeutica, nel caso che riesca a caricare le NPs con un farmaco specifico, per la diagnosi e il trattamento mirato della malattia. Lo sviluppo di queste applicazioni avviene nella Teranostica = unione di terapia + diagnostica.

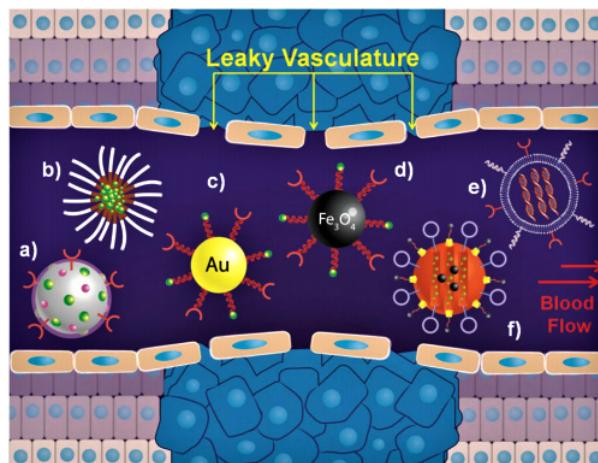


Figura 199: MDC Nano-Strutturati

Unire in un unico sistema diagnosi , andare a vedere dove queste NP si vanno a localizzare, e lì provocare il rilascio di un farmaco oppure provocare l'effetto benefico di una terapia per andare a curare localmente il tessuto bersaglio. Uno dei campi di applicazione della ricerca è quello legato al tumore. Sviluppare NP che siano funzionalizzate per raggiungere il tessuto tumorale e penetrare nelle cellule tumorali grazie alla funzionalizzazione superficiale a un sistema ligando recettore che riesca a rendere sensibili le NP alle cellule tumorali che esprimono sulla loro superficie dei determinati recettori che vengono captati dalle NP entrare nelle cellule tumorali e lì rilasciare un farmaco, quindi trattare localmente il tumore. Per questo vengono sviluppati moltissimi mezzi di contrasto nano strutturati che sfruttano vari metodiche di imaging per esempio NPs superparamagnetiche che possono sfruttare la risonanza magnetica per la localizzazione spaziale che possono essere funzionalizzate con dei radionuclidi per poter effettuare esame PET poi caricate con un farmaco antitumorale specifico che possa essere rilasciato all'interno del tumore. Sulla sinistra sono NP che possono funzionale sia come mezzi di contrasto per risonanza perché contengono un nucleo paramagnetico che però è stato funzionalizzato con un radiofarmaco quindi la nono particella può essere visualizzata sia con la risonanza che con la pet e quindi è possibile con lo stesso MDC ottenere informazioni sia sulla morfologia sfruttando la RM che sul metabolismo sfruttando la PET. Allo stesso tempo abbiamo NP e mezzi di contrasto nano-strutturati che sono stati sviluppati per la SPECT e per la risonanza oppure stessa cosa per la risonanza e per l'imaging Optica. L'imaging optica è estremamente sensibile ha una risoluzione spaziale estremamente elevata però ha il problema della profondità di penetrazione, è molto difficile se non impossibile sfruttarlo per la visualizzazione di organi localizzati in profondità, invece per applicazioni più superficiali ha una risoluzione spaziale veramente elevata.

Naturalmente l'applicazione non riguarda solo i tumori ma anche ad esempio lo studio delle malattie neurodegenerative come halzheimer, in questo caso le NP dovevano localizzarsi sulle placche in un modello di alzheimer. Le vediamo con questi puntini neri, una mancanza di segnale dove queste particelle si depositano. Oppure NP per applicazione di angiografia, dopo la somministrazione del contrasto si vedono molto bene i vasi. Ci sono tantissimi altri campi di applicazione...

La maggior parte degli studi sulle NPs rimane in fase di ricerca e pochi sono stati realmente applicati nella clinica. Tossicità, effetti collaterali, efficacia a lungo termine, meccanismo metabolico in vivo devono essere ulteriormente studiati. >95% delle Nps somministrate finiscono in siti diversi dal tessuto bersaglio (NPs raggiungono tessuto target grazie alla circolazione sanguigna) Nps progettate per essere sottoposte a una tempestiva rimozione dal, o degradazione nel, sito di destinazione. Non devono rimanere troppo tempo in circolo bensì devono essere escrete velocemente È necessario sviluppare formulazione di NPs con effetti collaterali significativamente ridotti controllando il rilascio di farmaci a

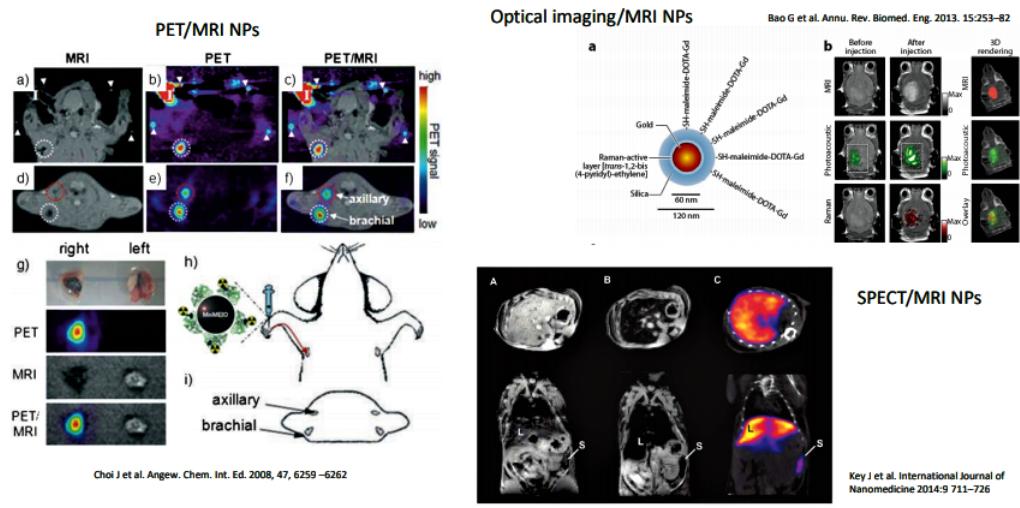


Figura 200: Un po' di esempi (modelli pre-clinici)

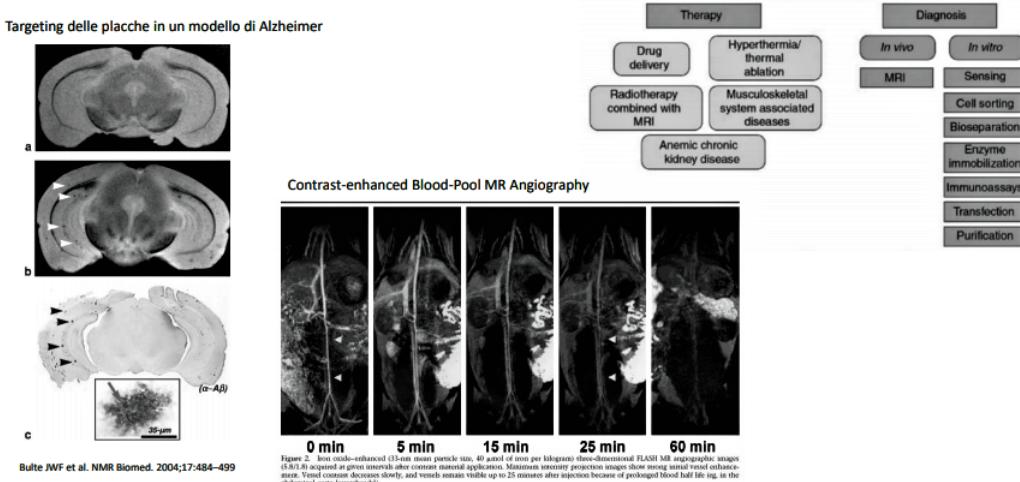


Figura 201: Un po' di esempi (modelli pre-clinici)

seconda dell'ambiente, bisogna essere in grado di effettuare il rilascio del farmaco a seconda dell'ambiente a cui la NPs viene destinata. Un problema che si verifica è che queste Nps vengono riconosciute come estranee da parte delle cellule del sistema immunitario (Nps fagocitate dal sistema immunitario, ad es. macrofagi e non riescono a raggiungere il sito di interesse) oppure possono scatenare una risposta immunitaria contro le Nps ed eventualmente tossicità e/o mancanza di efficacia terapeutica. Lo studio è destinato allo sviluppo di strategie per rendere compatibili le NPs con il sistema immunitario. Migliore l'interazione cellulare e l'affinità delle Nps alla superficie cellulare (sistema ligando-recettore), questo significa incrementare l'assorbimento delle Nps da parte delle cellule (ad es. distribuzione intratumorale). L'eterogeneità delle cellule tumorali stesse e la mancata o ridotta sovraespressione di recettori all'arrivo in siti delle Nps, perciò è importante sviluppare Nps con capacità di controllare il rilascio di farmaci a seconda delle condizioni ambientali. Le differenze di dimensioni e altre variabili tra i modelli sperimentali (piccoli) animali e l'uomo modifica l'esito dei vari studi effettuati con questi sistemi. Diventa perciò necessario lo Sviluppo di modelli animali e in vitro migliori che possano fornire migliori previsioni sull'efficacia delle NPs nell'uomo. Applicazione clinica di qualsiasi formulazione richiede l'approvazione da parte di un agenzia del farmaco che sia la FDA o enti equivalenti. La sicurezza e l'efficacia delle nuove formulazioni deve essere dimostrata attraverso studi clinici controllati. Una grande quantità di ricerca di base e clinica deve essere fatta per l'applicazione clinica delle Nps.