



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

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

**LA PET/RM NELLO STUDIO DELLE
LESIONI EPATICHE: CONSIDERAZIONI
TECNICHE**

Candidato:

Forani Lorenzo

Relatore:

Prof. Fabio Massimo Fringuelli

Anno Accademico 2023-2024

INDICE

| | |
|---|-----------|
| Introduzione..... | 1 |
| | |
| 1. Fegato | 2 |
| 1.1. Anatomia macroscopica del fegato | 2 |
| 1.2. Vascolarizzazione del fegato | 3 |
| 1.2.1. Sistema arterioso | 4 |
| 1.2.2. Sistema venoso..... | 4 |
| 1.3. Anatomia microscopica | 5 |
| 1.4. Principali funzioni del fegato | 6 |
| 1.5. Metabolismo del fegato | 7 |
| 1.6. Lesioni epatiche..... | 8 |
| | |
| 2. Radiofarmaco..... | 10 |
| 2.1. Radionuclidi emettitori di positroni..... | 12 |
| 2.1.1. Fluoro-18 (¹⁸ F) | 13 |
| 2.2. 18F-FDG ([¹⁸ F] Fluorodeossiglucosio)..... | 14 |
| 2.3. Stima dell'entità di captazione del ¹⁸ F-FDG..... | 15 |
| 2.4. PET nello studio del fegato..... | 16 |
| | |
| 3. Tomografo PET..... | 17 |
| 3.1. Basi fisiche della PET..... | 18 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.1.1. | Emissione del positrone..... | 18 |
| 3.1.2. | Annichilazione del positrone..... | 19 |
| 3.1.3. | Interazione dei raggi γ nei tessuti biologici | 20 |
| 3.1.4. | Rivelazione dei raggi γ | 20 |
| 3.2. | Strumentazione..... | 21 |
| 3.2.1. | Geometria di un sistema PET | 21 |
| 3.2.2. | Il rivelatore | 23 |
| 3.2.3. | Cristalli di rilevazione | 23 |
| 3.2.4. | Il block detector..... | 25 |
| 3.2.5. | Schema elettronico di un rivelatore PET | 26 |
| 3.2.6. | TOF PET | 27 |
| 3.3. | Ricostruzione delle immagini | 28 |
| 3.3.1. | Correzione per attenuazione..... | 30 |
| 4. | Risonanza magnetica..... | 32 |
| 4.1. | Principi fisici della RM | 32 |
| 4.1.1. | Le proprietà del protone H^+ | 33 |
| 4.1.2. | Livelli energetici in un campo magnetico statico..... | 33 |
| 4.1.3. | Magnetizzazione macroscopica..... | 34 |
| 4.1.4. | Fenomeno della risonanza ed eccitazione nucleare..... | 35 |
| 4.1.5. | Fenomeni di rilassamento..... | 37 |
| 4.2. | Basi del contrasto..... | 39 |
| 4.2.1. | Tempo di Eco (TE)..... | 40 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 4.2.2. | Tempo di Ripetizione (TR)..... | 41 |
| 4.3. | Localizzazione spaziale | 43 |
| 4.4. | Apparecchiatura RM..... | 44 |
| 4.5. | RM nello studio dell'addome superiore..... | 46 |
| 5. | Imaging ibrido: PET/RM..... | 48 |
| 5.1. | Applicazioni | 49 |
| 5.1.1. | PET/RM nello studio del fegato..... | 49 |
| 5.2. | PET/RM e PET/TC..... | 50 |
| 5.3. | Integrazione dei due sistemi..... | 51 |
| 5.3.1. | Sistema RM che influenza la PET..... | 52 |
| 5.3.2. | Sistema PET che influenza la RM..... | 53 |
| 5.4. | Approcci per mappe di attenuazione..... | 54 |
| 5.5. | Artefatti in PET/RM | 56 |
| 5.6. | Sicurezza in PET/RM..... | 57 |
| 5.7. | Personale in PET/RM..... | 58 |
| 5.8. | Disponibilità | 59 |
| 6. | Materiali..... | 60 |
| 6.1. | La PET/RM nell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche..... | 60 |
| 6.1.1. | Componenti PET..... | 61 |
| 6.1.2. | Componenti RM..... | 63 |
| 6.1.3. | Bobine utilizzate | 65 |

| | |
|---|-----------|
| 6.1.4. Server AW 3.2..... | 66 |
| 7. Metodologia..... | 67 |
| 7.1. Preparazione del paziente..... | 67 |
| 7.2. Somministrazione radiofarmaco PET..... | 67 |
| 7.3. Controindicazioni | 68 |
| 7.4. Ingresso in sala PET/RM e posizionamento del paziente..... | 68 |
| 7.5. Acquisizione scansione PET/RM..... | 69 |
| 7.5.1. Whole body imaging..... | 69 |
| 7.5.2. Acquisizione Particolare del fegato..... | 76 |
| 7.6. Ricostruzione e fusione delle immagini..... | 76 |
| 8. Esami eseguiti..... | 79 |
| 8.1. Considerazioni | 83 |
| 9. Conclusioni..... | 84 |
| Bibliografia e sitografia..... | 85 |

Introduzione

La PET/RM costituisce un'innovazione molto importante in ambito diagnostico, dal momento che riesce a combinare in un'unica apparecchiatura ibrida uno studio metabolico (PET) e uno studio morfologico ad alta risoluzione (RM). Con questo lavoro, infatti, si vuole descrivere la metodica e analizzare gli aspetti tecnici, i vantaggi e le problematiche nell'applicazione di essa, in particolare nello studio delle lesioni epatiche, così da predisporre una chiara guida tecnica alla figura del tecnico di radiologia medica. Verranno descritti in particolare gli aspetti fisici, chimici e tecnici della PET e della Risonanza Magnetica, che compongono il sistema ibrido della PET/RM, così come i radiofarmaci utilizzati e le conseguenti apparecchiature, procedure e strategie utilizzate.

1. Fegato

1.1. Anatomia macroscopica del fegato

Il fegato è un organo fondamentale e complesso, situato principalmente nella parte superiore destra dell'addome, sotto il diaframma. Questo organo è caratterizzato da una colorazione rosso-bruna e un peso che può variare tra 1,5 e 2 kg. La sua collocazione anatomica lo vede estendersi attraverso diverse regioni addominali, comprese quelle ipocondriaca destra, epigastrica, ipocondriaca sinistra e ombelicale. La superficie superiore del fegato si trova a livello della 6^a costa e della 10^a vertebra toracica, mentre l'estremità infero-laterale raggiunge l'11^a costa e la 2^a vertebra lombare. Dal punto di vista della struttura, il fegato è suddiviso classicamente in quattro lobi: sinistro, destro, caudato e quadrato. Il lobo destro, che è il più grande, è separato dal lobo sinistro dal legamento falciforme, mentre il solco che ospita la vena cava inferiore separa il lobo destro dal lobo caudato, situato superiormente. Il lobo quadrato, invece, si trova tra il lobo sinistro e la cistifellea, inferiormente al lobo caudato. Una suddivisione più moderna del fegato, basata sui criteri vascolari, lo divide invece in otto segmenti funzionali. Il segmento I corrisponde al lobo caudato, mentre i segmenti II, III e IV fanno parte dell'emifegato sinistro. I segmenti V, VI, VII e VIII sono inclusi nell'emifegato destro. Il fegato presenta cinque facce: anteriore, posteriore, inferiore, superiore e destra. Le prime quattro sono conosciute come facce diaframmatiche per i loro rapporti con il diaframma, mentre la faccia inferiore è chiamata faccia viscerale, poiché è in contatto con altri organi addominali. Il fegato è mantenuto in posizione e collegato ad altri organi grazie a diversi legamenti peritoneali, tra cui il legamento falciforme, il legamento rotondo, il legamento coronario, il legamento triangolare, il legamento venoso e il legamento epato-gastrico. Questi legamenti svolgono un ruolo cruciale nel supportare il fegato all'interno della cavità addominale.

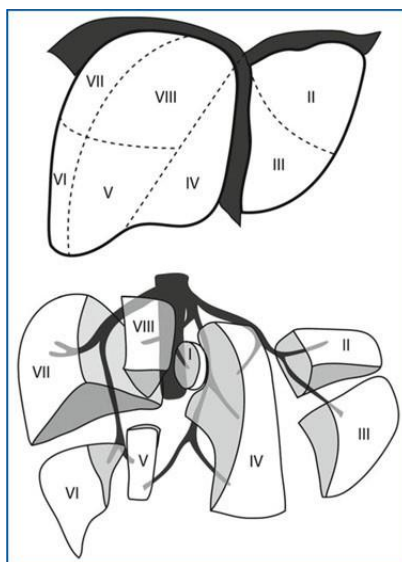


Figura 1 Rappresentazione schematica della suddivisione moderna del fegato

1.2. Vascolarizzazione del fegato

Il fegato riceve circa il 20%-25% della gittata cardiaca, corrispondente a 1-2 litri di sangue al minuto, e possiede una doppia fonte di apporto sanguigno dal momento che da una parte riceve il sangue arterioso dall'arteria epatica, mentre dall'altra riceve sangue venoso dalla vena porta. Circa il 70%-80% del flusso sanguigno totale al fegato proviene dalla vena porta, con una pressione di 5-8 mmHg, mentre il restante 20%-30% arriva dall'arteria epatica, con una pressione molto più alta, corrispondente a 60-120 mmHg. Il sangue di entrambe le fonti si mescola nei sinusoidi, che circondano gli epatociti, e da qui defluisce nelle vene centrali, che convergono nelle vene epatiche, drenando infine nella vena cava inferiore (IVC). Circa il 40% del sangue epatico è contenuto nei grandi vasi, mentre il restante 60% si trova nei sinusoidi. Questo sistema funziona a bassa pressione grazie alla vasta superficie dei sinusoidi, che facilita una distribuzione uniforme del sangue nel fegato.

1.2.1. Sistema arterioso

L'arteria epatica comune, che origina dall'asse celiaco, si divide nell'arteria epatica propria e nell'arteria gastroduodenale. L'arteria epatica propria prosegue verso l'ilo epatico superiormente e lateralmente, dove si divide nell'arteria epatica sinistra e nell'arteria epatica destra. L'arteria epatica destra si divide in rami anteriori e posteriori, che riforniscono rispettivamente le parti anteriore e posteriore del lobo destro del fegato. L'arteria epatica sinistra rifornisce i segmenti II, III e IV tramite diversi rami, mentre il lobo caudato (segmento I) è rifornito sia dalla destra che dalla sinistra. Il ramo che rifornisce il segmento IV, chiamato arteria epatica media, è particolarmente importante nella chirurgia epatica, soprattutto nei trapianti di fegato da donatore vivente, poiché la sua rigenerazione è cruciale per il fegato residuo del donatore. Questa arteria può avere origine da rami delle arterie epatiche di destra, sinistra o propria.

1.2.2. Sistema venoso

La vena porta principale si forma dalla confluenza, dietro il pancreas, della vena mesenterica superiore e della vena splenica. La vena mesenterica superiore raccoglie sangue refluo dallo stomaco (vena gastroepiploica destra), dall'intestino tenue (vene intestinale e pancreaticoduodenale) e da due terzi dell'intestino crasso (vene ileocolica, colica destra e colica media); la vena splenica raccoglie il sangue dalle vene della milza, da parte laterale dello stomaco (vena gastroepiploica sinistra), dal pancreas (vene pancreatiche) e dalla vena mesenterica inferiore (la quale raccoglie sangue dalla porzione inferiore dell'intestino crasso, mentre le sue tributarie drenano il colon discendente, colon sigmoideo e retto). La vena porta si divide in vena porta destra, che è più grande, e vena porta sinistra, più piccola. La vena porta destra ha un decorso breve nell'ilo, entra nel lobo destro, si divide nella vena porta anteriore destra, che rifornisce i segmenti V e VIII, e nella vena porta posteriore destra, che rifornisce i segmenti VI e VII. La vena porta sinistra, invece, ha un percorso più lungo verso sinistra e fornisce rami ai segmenti II e III, per poi girare anteriormente e fornire sangue anche al segmento IV. Entrambe le vene portali riforniscono il segmento I (lobo caudato). Le vene epatiche principali, rappresentate dalla vena epatica destra, la vena epatica

media e la vena epatica sinistra (anche dette sovraepatiche), drenano rispettivamente i segmenti V, VI, VII; IV, V, VIII; e II, III. Il lobo caudato drena direttamente nella vena cava inferiore attraverso piccole vene caudate. La vena epatica destra è la vena più grande, mentre la vena epatica media e la vena epatica sinistra formano di solito un tronco comune nel 65%-85% dei casi, drenando insieme nella vena cava inferiore.

1.3. Anatomia microscopica del fegato

Ciascun lobo epatico è suddiviso per mezzo del tessuto connettivo in circa centomila lobuli epatici, che rappresentano le unità funzionali di base del fegato. All'interno del lobulo epatico, le cellule epatiche, anche note come epatociti, formano una serie di lamine di forma irregolare, disposte radialmente. Gli epatociti rappresentano le cellule principali del fegato e svolgono la quasi totalità delle sue funzioni metaboliche. Ogni lamina è formata da una fila di cellule disposte su un solo strato, le cui superfici libere, apicale e basale, sono ricoperte da brevi microvilli. Il sangue che giunge al fegato attraverso l'arteria epatica propria e la vena porta drena in capillari altamente fenestrati, detti sinusoidi epatici, che circondano le lamine degli epatociti. I sinusoidi epatici si svuotano nella vena centrolobulare, anche definita vena centrale. Le pareti fenestrate dei sinusoidi presentano grandi aperture che permettono il passaggio di sostanze dal sangue circolante agli spazi che circondano gli epatociti. Il rivestimento dei sinusoidi mostra anche numerosi macrofagi stellati, o anche chiamati cellule di Kupffer, cellule fagocitiche che fanno parte del sistema monocitomacrofagico e la cui funzione è quella di fagocitare agenti patogeni, detriti cellulari e globuli rossi danneggiati. Essi inoltre immagazzinano ferro, alcuni lipidi e metalli pesanti assorbiti a livello intestinale, come stagno e mercuri. Il sangue arriva ai sinusoidi attraverso piccole diramazioni della vena porta e dell'arteria epatica propria. In sezione trasversale, un lobulo tipico ha forma esagonale e presenta sei triadi portali, ciascuna contenente tre strutture: una vena intralobulare, un'arteria intralobulare e un dotto biliare intralobulare. I rami arteriosi e venosi portano il sangue ai sinusoidi di lobuli adiacenti e mentre il sangue scorre all'interno di essi, gli epatociti assorbono soluti dal plasma e vi secernono sostanze quali proteine plasmatiche. Dai sinusoidi, il sangue confluisce poi nella vena centrolobulare; le varie vene centrolobulari convergono infine nelle vene epatiche, che si aprono nella vena

cava inferiore. Gli epatociti producono la bile, che viene secreta in una rete di canalicoli ristretti, anche detti canalicoli biliari, presenti tra epatociti adiacenti. I canalicoli biliari si estendono esternamente, allontanandosi dalla vena centrolobulare. Si connettono infine con sottili duttuli biliari che convogliano la bile nel dotto biliare interlobulare della triade portale più vicina. I dotti epatici destro e sinistro raccolgono la bile da tutti i dotti biliari dei lobi epatici e convergono nel dotto epatico comune che esce dal fegato. Dal dotto epatico comune, la bile fluisce nel coledoco, che si apre nell'ampolla duodenale, oppure fluisce nel dotto cistico, diretto alla cistifellea.

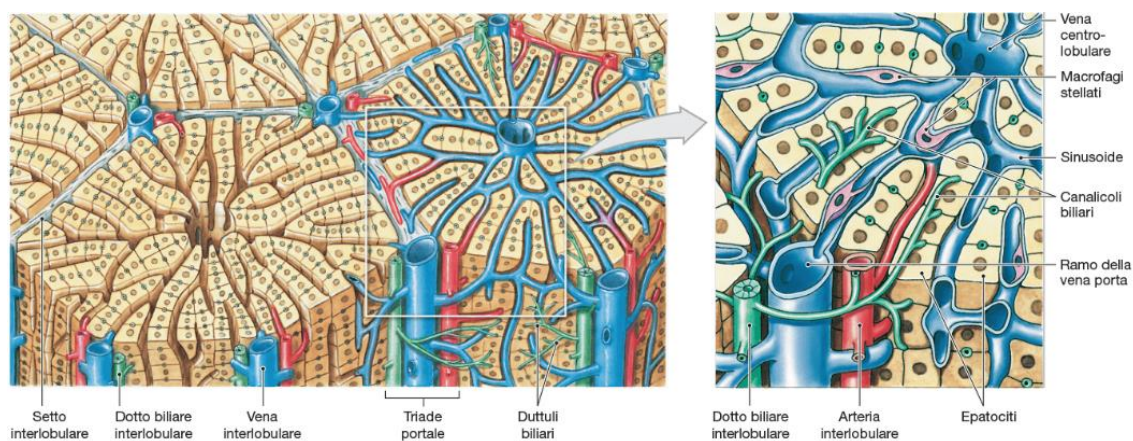


Figura 2 Rappresentazione schematica dell'organizzazione lobulare (sinistra); dettaglio che mostra la triade portale e la vena centrolobulare.

1.4. Principali funzioni del fegato

Si attribuiscono al fegato centinaia di funzioni, rendendolo un organo fondamentale per il nostro organismo. Il fegato è un organo chiave nella gestione dei livelli di lipidi, carboidrati e aminoacidi nel sangue ed infatti tutto il sangue proveniente dalle superfici assorbenti dello stomaco e dell'intestino, carico di nutrienti e potenziali tossine, passa prima attraverso il circolo portale epatico, permettendo al fegato di intervenire prima che il sangue raggiunga il sistema circolatorio generale. Le cellule epatiche sono in grado di regolare i livelli di metaboliti nel sangue così che i nutrienti in eccesso vengono immagazzinati sotto forma di riserve, mentre eventuali carenze possono essere compensate mobilitando queste riserve o attivando la sintesi di nuove sostanze. Le tossine vengono invece rimosse e possono essere inattivate, accumulate o escrete. Oltre a questo, il fegato assorbe e accumula vitamine liposolubili come A, D, K ed E, che sono essenziali per molte funzioni corporee. I fagociti

epatici rimuovono globuli rossi vecchi o danneggiati, oltre a detriti cellulari e microorganismi patogeni. Gli epatociti, inoltre, sintetizzano e rilasciano proteine plasmatiche nel sangue, che svolgono un ruolo fondamentale nel mantenere la pressione osmotica e nel trasporto delle sostanze nutritive. Inoltre, queste proteine contribuiscono alla stabilizzazione del sistema della coagulazione e del complemento, aiutando a prevenire emorragie e a proteggere il corpo dalle infezioni. Un'altra funzione del fegato è la produzione della bile, costituita per lo più da acqua, piccole quantità di ioni, bilirubina (pigmento derivato dall'emoglobina) e sali biliari (varietà di lipidi). L'acqua e gli ioni contribuiscono alla diluizione e alla neutralizzazione degli acidi del chimo quando questo entra nell'intestino tenue; i sali biliari emulsionano i lipidi del chimo, rendendo così possibile l'attacco degli enzimi che trasformano questi lipidi in acidi grassi finalmente assorbibili. Queste ed altre funzioni sono rappresentate nella tabella della figura.

| |
|--|
| ALTRE FUNZIONI FONDAMENTALI |
| Sintesi di proteine plasmatiche |
| Sintesi di fattori della coagulazione |
| Sintesi dell'ormone inattivo angiotensinogeno |
| Fagocitosi (tramite le cellule di Kupffer) degli eritrociti danneggiati |
| Accumulo di sangue (principale contributo alle riserve venose) |
| Assorbimento e degradazione di ormoni circolanti (inclusi insulina e adrenalina) e di immunoglobuline |
| Assorbimento e inattivazione di farmaci liposolubili |
| FUNZIONI DIGESTIVE E METABOLICHE |
| Sintesi di somatomedine |
| Sintesi e secrezione di bile |
| Accumulo di glicogeno e di lipidi di riserva |
| Controllo delle concentrazioni ematiche di glucosio, aminoacidi e acidi grassi |
| Sintesi e interconversione di sostanze nutritive (ad esempio transaminazione di aminoacidi o conversione di carboidrati in lipidi) |
| Sintesi e rilascio di colesterolo legato a proteine vettrici |
| Inattivazione di tossine |
| Accumulo di riserve di ferro |
| Accumulo di vitamine liposolubili |

Figura 3 Funzioni del fegato

1.5. Metabolismo del fegato

Il fegato svolge un ruolo importante nell'omeostasi del glucosio controllando la glicogenesi, la glicogenolisi, la glicolisi e la gluconeogenesi che sono essenziali per fornire energia ad

altri tessuti. Nello stato postprandiale, il glucosio in eccesso viene immagazzinato come glicogeno tramite la glicogenesi e/o convertito in acidi grassi o amminoacidi nel fegato. L'insulina e il fattore di crescita dei fibroblasti 15/19 (FGF15/19) (prodotti rispettivamente dalle cellule β del pancreas e dall'intestino) stimolano la sintesi del glicogeno, attivando la glicogeno sintasi (enzima importante che facilita l'allungamento delle catene del glicogeno) e aumentando l'espressione della glucochinasi (GK) nel fegato. Il glucosio entra negli epatociti attraverso la proteina di trasporto GLUT2 e viene convertito in glucosio-6-fosfato (G6P), un precursore per la glicogenesi e la glicolisi. Il G6P stimola la sintesi del glicogeno e inibisce la glicogenolisi, permettendo un utilizzo continuo del glucosio. Durante il digiuno, il fegato ha un ruolo importante nella generazione di glucosio come combustibile per altri tessuti ed infatti la secrezione di insulina diminuisce, così come è soppressa quella del FGF15/19, mentre aumenta quella del glucagone (grazie alle cellule α del pancreas), che stimola, attraverso l'attivazione della glicogeno fosforilasi e l'inibizione degli enzimi della glicogeno sintasi, la glicogenolisi e la liberazione di glucosio nel sangue attraverso la defosforilazione del G6P da parte della glucosio-6-fosfatasi (G6Pase). In situazioni di digiuno prolungato, quando il glicogeno è finito, il fegato sintetizza glucosio tramite gluconeogenesi, utilizzando substrati come lattato, piruvato, glicerolo e amminoacidi (generati nel fegato o consegnati al fegato dai tessuti extraepatici). La velocità della gluconeogenesi è influenzata dalla disponibilità di questi substrati e dall'espressione di enzimi come G6Pase e fosfoenolpiruvato carbossilasi citoplasmatica (PEPCK-C). Per quanto riguarda il bisogno energetico degli epatociti, durante lo stato postprandiale, la glicolisi è la via dominante, mentre durante il digiuno, per l'approvvigionamento energetico, il fegato utilizza gli acidi grassi tramite la β -ossidazione. Inoltre, il piruvato prodotto dalla glicolisi genera ATP ed è utilizzato per la fosforilazione ossidativa e contribuisce alla sintesi di acidi grassi e alla produzione di NADPH attraverso la via del pentoso fosfato.

1.6. Lesioni epatiche

Le lesioni epatiche rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie che vanno dalle lesioni benigne solitarie, alle metastasi multiple derivanti da diversi tumori primari. Le lesioni

possono essere infiltrative o con effetto massa, singole o multiple, benigne o maligne. Questa varietà di lesioni rende fondamentale una corretta classificazione e diagnosi per guidare il trattamento e la gestione del paziente. Tra le lesioni maggiormente comuni troviamo l'emangioma che costituisce il tumore epatico benigno più presente; è composto da più canali vascolari rivestiti da cellule endoteliali e presenta dimensioni che variano da pochi mm a più di 10 cm (emangiomi giganti) e può essere sia singolo che multiplo. Un altro tumore benigno è l'adenoma epatico, costituito da fogli di epatociti ben differenziati senza dotti biliari o aree portalì; sono tumori incapsulati di grandi dimensioni e ben circoscritti (8-15 cm). Inoltre, Gli adenomi possono rompersi e sanguinare, causando dolore al quadrante superiore destro. Sebbene gli adenomi siano lesioni benigne, possono subire una trasformazione maligna in carcinoma epatocellulare (HCC). Si ritiene che la patogenesi sia correlata a un'ectasia vascolare generalizzata che si sviluppa a causa dell'esposizione del fegato a contraccettivi orali e steroidi sintetici correlati. Nelle giovani donne che usano contraccettivi, l'adenoma è il tumore epatico più frequente. L'iperplasia nodulare focale (FNH) è invece la seconda lesione focale benigna dopo l'emangioma e si ritiene che rappresenti una risposta iperplastica all'aumento del flusso sanguigno in una malformazione artero-venosa intraepatica dove tutti i normali costituenti del fegato sono presenti, ma in uno schema organizzato in modo anomalo. Infine, tra le lesioni benigne abbiamo le cisti epatiche, lesioni riempite di fluido che sono spesso asintomatiche e di solito non richiedono trattamento. Fra le lesioni maligne abbiamo il carcinoma epatocellulare (HCC) che rappresenta la neoplasia addominale più frequente al mondo. Può essere solitario, multifocale o diffusamente infiltrante ed è costituito da epatociti anomali disposti in un tipico schema trabecolare. Le lesioni HCC più grandi hanno in genere un aspetto a mosaico dovuto a emorragia e fibrosi. I fattori di rischio possono essere molteplici, come la presenza di cirrosi, epatite B o C, o l'assunzione elevata di alcol. Il colangiocarcinoma è un tumore maligno che si diffonde nelle vie biliari, può essere intraepatico o extraepatico e si presenta come una massa di 5-20 cm. Nel 65% dei casi sono presenti noduli satelliti e in alcuni casi si osservano calcificazioni puntiformi e può essere una lesione costringente o in espansione perché può avere uno stroma fibroso o ghiandolare. Ed infine vi sono le metastasi epatiche; il fegato è la sede più comune di metastasi e gli organi di origine più comuni sono: colon, stomaco, pancreas, mammella e polmone. La maggior parte delle metastasi epatiche sono multiple, coinvolgendo entrambi i lobi nel 77% dei pazienti e solo nel 10% dei casi si verifica una metastasi solitaria.

2. Radiofarmaco

Per radiofarmaco si intende qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso a scopo medico (diagnosi e/o terapia), include uno o più radionuclidi (nuclei radioattivi) incorporati. Per pronto all'uso si riferisce al momento e alla sede in cui il radiofarmaco risulta idoneo all'impiego dell'uomo, mentre per radionuclide si intende una sostanza radioattiva, ovvero costituita da atomi instabili che emettono radiazioni. Proprio mediante l'impiego di radiofarmaci specifici, l'imaging medico-nucleare permette di valutare aspetti funzionali e/o processi biochimico-metabolici che si verificano a livello di organi, tessuti, e perfino cellulare; un radiofarmaco è, in genere, costituito dalla combinazione di un radionuclide (responsabile del segnale rilevabile dall'esterno del corpo) con un composto che determina le proprietà biologiche della molecola. Ogni radiofarmaco ha tutte le caratteristiche di atossicità e purezza necessarie per l'utilizzo nell'uomo; sono prodotti medicinali e devono rispondere a requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia e per questo devono essere preparati e somministrati seguendo le normative in vigore per l'uso di qualunque farmaco (normative europee) e norme che regolano l'uso di sorgenti radioattive. I radiofarmaci vengono somministrati in vivo (via endovenosa o orale) e si distribuiscono nel corpo secondo le regole della farmacocinetica e della farmacodinamica e per questo, in base alla molecola, si andranno a distribuire in determinati tessuti. Un radiofarmaco può essere costituito da un radionuclide semplicemente in forma ionica, come lo Iodio-123 o lo Iodio-131 somministrati sotto forma di ioduro di sodio, o anche come il Tecnezio-99m pertecnato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) così come è eluito in soluzione fisiologica da un generatore di Molibdeno-99. Altri esempi sono rappresentati dal Gallio 67 citrato, oppure dal Fluoro-18 fluoruro, dallo Stronzio-89 cloruro o anche dal Tallio 201 cloruro e dal Rubidio-82 cloruro. L'impiego diagnostico e/o terapeutico di questi radionuclidi in forma ionica è possibile perché alcuni di essi sono semplicemente i radioisotopi (chimicamente del tutto identici) di un elemento nativo che è un normale costituente di un certo sistema biologico (come nel caso del radioiodio o del fluoruro), oppure perché sono elementi chimicamente analoghi di altri nativi e normali costituenti del sistema biologico (come lo Stronzio-89, analogo del calcio, oppure come il Tallio-201 o il Rubidio-82, entrambi analoghi del potassio ma emittenti, rispettivamente, γ e β^+ , e quindi impiegati per applicazioni SPECT e PET). Tuttavia, il radionuclide, nella grande maggioranza dei radiofarmaci oggi utilizzati, ha solamente il compito di localizzare il

radiofarmaco nei tessuti e per questo il farmaco ad esso legato fungerà da *carrier*, ovvero da veicolo-vettore per il radionuclide, secondo le sue caratteristiche di localizzazione e distribuzione. La reazione di marcatura permetterà di legare un elemento radioattivo (radionuclide) a un elemento stabile (farmaco) tramite l'inserimento del radionuclide nella struttura di un radiofarmaco più complesso. Quello che avverrà sarà la sostituzione di un atomo nativo della molecola originale con un isotopo radioattivo. Poiché il radiofarmaco che si produce in questa condizione è chimicamente identico alla sostanza di partenza (si tratta quindi di un vero "tracciante"), una volta somministrato al paziente, subisce esattamente tutte le tappe metaboliche tipiche della sostanza nativa. Quando non si può effettuare una marcatura che conduca alla formazione di una molecola del tutto equivalente a quella biologicamente attiva desiderata, un radiofarmaco può essere marcato sostituendo un gruppo funzionale (ad esempio, OH- oppure -CH₃, ma anche semplicemente -H) con un radionuclide (ad esempio, in forma chimica di ioduro o fluoruro) o un gruppo chimico che contenga il radionuclide (ad esempio, -¹¹CCH₃), che presentino dimensioni e carica elettrica simili a quelle dei gruppi originali, ma soprattutto posizionati in una parte della molecola tale da non influenzarne il destino biologico in maniera significativa (cioè in una zona non biologicamente attiva). Un radiofarmaco viene classificato in base a diversi aspetti. In base al tipo di visualizzazione un radiofarmaco viene distinto in "positivo" o "negativo"; un radiofarmaco indicatore positivo si accumula elettivamente dove ha luogo il processo patologico, evidenziando direttamente la sede dell'alterazione metabolica specifica; al contrario, un radiofarmaco indicatore negativo si accumula nel parenchima normale e funzionante di un organo e, quindi, il processo patologico risulta evidenziato come un difetto di captazione. Non si tratta tuttavia di una distinzione rigidamente fissa dato che, a seconda delle diverse applicazioni, alcuni radiofarmaci possono comportarsi sia da indicatori positivi che negativi. Un radiofarmaco viene classificato secondo le caratteristiche fisiche del radionuclide che lo compone, come il numero di massa (numero di protoni più neutroni presenti nel nucleo dell'atomo), il tempo di dimezzamento (tempo necessario perché la metà dei nuclei dell'isotopo presenti inizialmente), il tipo di emissione radioattiva (alfa, beta, gamma); secondo la sua forma chimica; secondo la sua attività specifica, ovvero il rapporto tra radioattività e la massa di tutti gli atomi presenti, espresso in unità di attività su unità di massa (ad es. MBq/mg); secondo la concentrazione radioattiva, ovvero l'attività riferita all'unità di volume della soluzione in cui è disciolto, viene espressa in mCi/ml (o MBq/ml)

alla data e all'ora di taratura; infine, secondo il volume totale della soluzione e la radioattività totale, alla data e all'ora specificate (mBq o mCi). La maggior parte dei radionuclidi utilizzati in medicina nucleare sono comunque gamma emittenti e caratterizzati quindi dal decadimento gamma, dove il nucleo dell'atomo non si trasforma, ma passa semplicemente in uno stato di energia inferiore ed emette un fotone. La radiazione gamma accompagna solitamente una radiazione alfa o una radiazione beta. Infatti, dopo l'emissione alfa o beta, il nucleo va in uno stato eccitato perché i suoi protoni e neutroni non hanno ancora raggiunto la nuova situazione di equilibrio; il nucleo si libera rapidamente del surplus di energia attraverso l'emissione di una radiazione gamma. I principali radionuclidi per applicazioni diagnostiche sono gli isotopi dello iodio, del tecnezio, dell'indio, del gallio e del tallio.

| Radionuclide | Natura chimica | $T_{1/2}$ | Energia γ (KeV) | Note |
|--------------------------|------------------------|-----------|------------------------|---|
| $^{123}\text{I}^*$ | Alogeno | 12,8 | 159 | Emissione anche di β^- a bassa energia (elettroni di Auger) |
| ^{131}I | Alogeno | 196,8 | 284, 364, 637 | Emissione anche di β^- con energia 606 Kev |
| $^{125}\text{I}^*$ | Alogeno | 1440 | 35 | Emissione anche di β^- a bassa energia (elettroni di Auger) |
| $^{99\text{m}}\text{Tc}$ | Metallo di transizione | 6 | 140 | Elevata reattività chimica |
| $^{111}\text{In}^*$ | Metalloide | 67,9 | 171, 245 | Emissione anche di β^- a bassa energia (elettroni di Auger) |
| $^{67}\text{Ga}^*$ | Metalloide | 78,3 | 93, 184, 300 | |
| $^{201}\text{Tl}^*$ | Metalloide | 73 | 72, 135, 166, 167 | |

* Decadimento anche per cattura elettronica, con emissione secondaria di un raggio X caratteristico

Figura 4 Principali caratteristiche fisiche dei radionuclidi più frequentemente utilizzati per la diagnostica medico-nucleare convenzionale

2.1. Radionuclidi emettitori di positroni

Oltre ai radionuclidi gamma-emittenti, nel campo della diagnostica vengono utilizzati anche composti che decadono tramite emissione di positroni (β^+) dal nucleo. Questi radionuclidi si differenziano per il tipo di radiazione emessa, ovvero il decadimento beta, caratterizzato dall'annichilazione fra la particella β^+ e la particella β^- che avviene dopo un certo percorso nella materia, noto come *positron range*, rispetto al punto esatto di emissione del β^+ stesso. Durante l'annichilazione, due raggi γ ad alta energia (511 keV) vengono emessi

contemporaneamente (raggi prodotti a partire dalla massa delle due particelle β scomparse) e si dipartono dal punto di annichilazione con un angolo di circa 180° , caratteristica che costituisce la base del principio fisico della rivelazione adottata in tomografia mediante emissione di positroni (PET). In generale, i radionuclidi che emettono positroni sono generalmente caratterizzati da un basso numero di neutroni (quindi con un eccesso relativo di protoni), come ad esempio gli isotopi del carbonio (^{11}C , con $t_{1/2} = 20,38$ minuti), dell'ossigeno (^{15}O , $t_{1/2} = 2,03$ minuti), dell'azoto (^{13}N , $t_{1/2} = 9,96$ minuti) e del fluoro (^{18}F , $t_{1/2} = 109,72$ minuti), tutti con un neutrone in meno rispetto all'isotopo stabile più comune. Per quanto i radionuclidi più comunemente utilizzati nella diagnostica medico-nucleare siano rappresentati dal Fluoro-18 e dal Carbonio-11 in sostituzione degli analoghi isotopi stabili, rende tali radiofarmaci chimicamente indistinguibili e quindi biologicamente identici rispetto alla loro forma nativa.

| Isotopo | Emivita (min) | Attività specifica max (Ci/ μmol) | Emissione β^+ (%) | Energia Max β^+ (MeV) | Produzione | Max percorso in acqua (mm) |
|------------------|---------------|---|-------------------------|-----------------------------|--|----------------------------|
| ^{18}F | 109,8 | 1710 | 96,7 | 0,6335 | $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ | 2,4 |
| ^{11}C | 20,4 | 9220 | 99,7 | 0,96 | $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ | 4,1 |
| ^{15}O | 2,03 | 91 730 | 100 | 1,7 | $^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$ | 8 |
| ^{13}N | 9,98 | 18 900 | 100 | 1,19 | $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$ | 5,4 |
| ^{68}Ga | 68,3 | 2766 | 87,7 | 1,899 | $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ | 9 |
| ^{82}Rb | 1,25 | 150 400 | 95,5 | 3,36 | $^{86}\text{Sr}/^{82}\text{Ru}$ | 14,1 |
| ^{86}Y | 884 | 213 | 34,0 | 3,2 | $^{82}\text{Sr}(p,n)^{86}\text{Y}$ | 5,2 |
| ^{124}I | 4,18 giorni | 31 | 23,3 | 2,13 | $^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$ | 10,2 |

Figura 5 Principali radioisotopi per impiego PET

2.1.1. Fluoro-18 (^{18}F)

Il Fluoro-18 è prodotto principalmente attraverso il bombardamento con protoni di acqua isotopicamente arricchita con l'elemento stabile Ossigeno-18. Generato in questo modo, il ^{18}F è in forma anionica (ione fluoruro) e può essere utilizzato per reazioni di sostituzione nucleofila. L'irraggiamento di Neon-20 con deutoni e quello di Ossigeno-18 (gas) isotopicamente arricchito con protoni conducono alla produzione di Fluoro-18 molecolare ($^{18}\text{F}_2$) (in presenza di fluoro molecolare freddo), utilizzabile per reazioni di marcatura di tipo elettrofilo. Con un'emivita di 109,8 minuti, il Fluoro-18 decade principalmente tramite emissione di positroni (97% dei casi), con una piccola frazione (3%) che avviene attraverso

la cattura elettronica, portando alla formazione di Ossigeno-18 stabile. La sua capacità di formare legami covalenti stabili con diversi elementi, in particolare con il carbonio, permette al Fluoro-18 di essere incorporato in una vasta gamma di molecole organiche di rilevanza biologica e fisiologica. La qualità del fluoruro prodotta influenza notevolmente la sintesi radiochimica successiva, influenzando la purezza e l'efficacia dei radiofarmaci finali.

2.2. ^{18}F -FDG ($[^{18}\text{F}]$ Fluorodeossiglucosio)

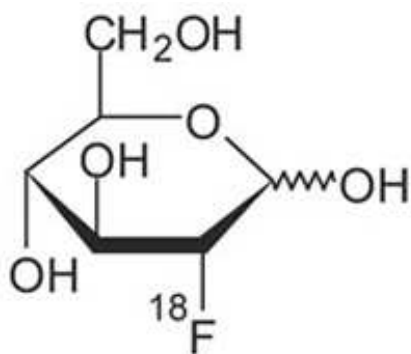


Figura 6 Formula di struttura del radiofarmaco ^{18}F -FDG

Il fluorodeossiglucosio (^{18}F -FDG) è il radiofarmaco più utilizzato in PET e costituisce un analogo del glucosio dal momento che un atomo di fluoro sostituisce il gruppo OH in posizione 2. Questo composto entra nelle cellule attraverso i trasportatori di glucosio, noti come sistema GLUT, e una volta all'interno, questo analogo è fosforilato da un'esochinasi (come se si trattasse di glucosio vero e proprio) a formare $[^{18}\text{F}]$ FDG-6-PO₄. Tuttavia, a differenza del glucosio, non entra in nessuna delle successive tappe del metabolismo glucidico (sintesi di glicogeno, shunt degli esoso-monofosfati, oppure glicolisi anaerobia) a causa dell'assenza del gruppo OH in posizione 2. Inoltre, la riconversione a $[^{18}\text{F}]$ FDG, effettuata dalla glucosio-6-fosfatasi, avviene lentamente (tranne che negli epatociti), mentre il $[^{18}\text{F}]$ FDG-6PO₄ non è in grado di attraversare la membrana cellulare data la sua elevata elettronegatività, portando quindi all'accumulo del tracciante all'interno delle cellule. L'accumulo avviene in proporzione al fabbisogno cellulare di glucosio, e il radiofarmaco si accumula soprattutto nei tessuti con elevata attività glicolitica. Tra i tessuti che mostrano il maggiore accumulo di ^{18}F -FDG troviamo la sostanza grigia del cervello, dove circa il 9% dell'attività somministrata si concentra entro 80-100 minuti. Anche il miocardio presenta un certo accumulo, in particolare in determinate condizioni metaboliche, con circa il 3%

dell'attività iniettata captata entro 40 minuti. Per quanto riguarda in particolare le cellule neoplastiche, esse mostrano un aumento dell'espressione del sistema GLUT e degli enzimi glicolitici, in particolare dell'esochinasi. Questo meccanismo è fondamentale per il loro metabolismo, poiché la loro crescente attività proliferativa porta a un aumento del fabbisogno energetico, il quale è spesso sostenuto da vie metaboliche meno efficienti.

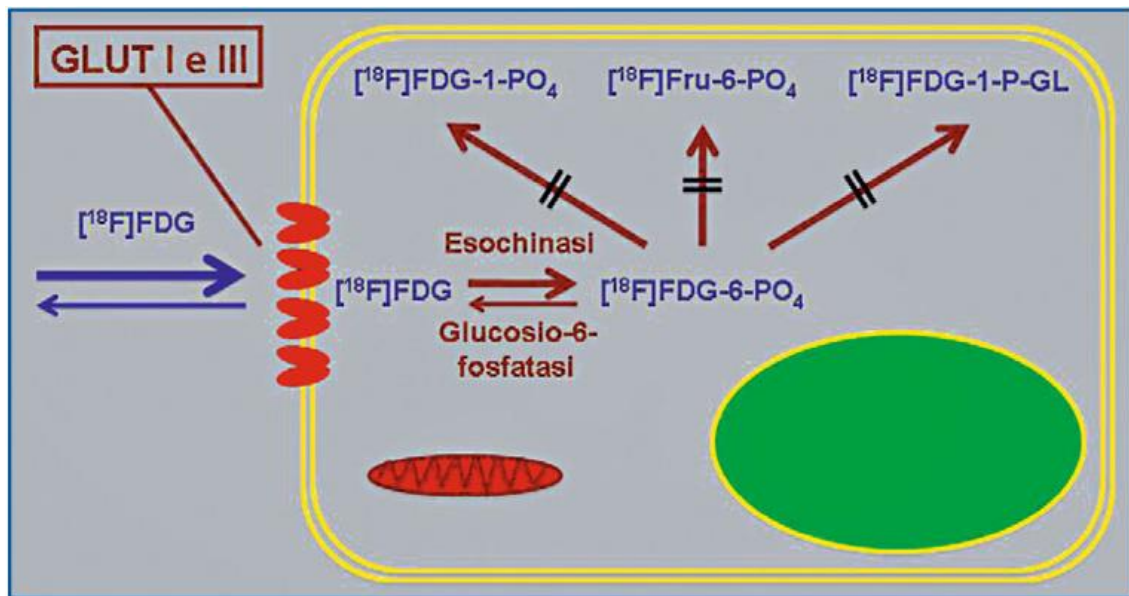


Figura 7 Rappresentazione schematica del meccanismo di accumulo e ritenzione intracellulare del ^{18}F -FDG

2.3. Stima dell'entità di captazione del ^{18}F -FDG

Per quantificare l'accumulo di ^{18}F -FDG in un determinato tessuto si utilizza un parametro semiquantitativo adimensionale definito *Standardized Uptake Value* (SUV) e calcolato secondo il rapporto sottostante:

$$SUV = \frac{\text{attività rilevata (Bq)/tessuto (g)}}{\text{attività iniettata(Bq)/peso corporeo (g)}}$$

In pratica, questo valore esprime il rapporto fra quantità di ^{18}F -FDG accumulata in un determinato distretto e la quantità di tracciante che sarebbe ipoteticamente presente in una regione di volume equivalente qualora il tracciante fosse distribuito omogeneamente in tutto

il corpo.

2.4. PET nello studio del fegato

La PET con FDG è utile nel rilevare diversi tipi di patologie, in particolare HCC scarsamente differenziati e i colangiocarcinomi (CC) formanti massa, insieme alle loro metastasi e recidive. È efficace anche nel rilevare metastasi epatiche provenienti da tumori con elevata avidità per il FDG, come quelli del colon, mammella e polmone, oltre a identificare coinvolgimenti di natura linfomatosa, granulomatosa (ad esempio, sarcoidosi) e infiammatoria del fegato. Può anche aiutare a individuare la trasformazione maligna di un adenoma epatocellulare in HCC. Tuttavia, la sua sensibilità nel rilevare HCC ben e moderatamente differenziati è bassa a causa della maggiore espressione dell'enzima glucosio-6-fosfatasi (G6Pase) in questi tumori, che riduce l'accumulo di FDG. Tuttavia, la PET con FDG ha una bassa sensibilità nel rilevare metastasi epatiche da tumori a basso grado o con scarsa avidità per il FDG. La presenza di una lieve attività fisiologica di FDG nel fegato può limitare il rilevamento di tumori o metastasi di dimensioni molto piccole, come quelli subcentimetrici. Infine, l'assorbimento di FDG dovuto a lesioni infiammatorie o granulomatose può simulare lesioni maligne o metastatiche, creando potenziali difficoltà diagnostiche. Il valore SUVmean normale del fegato varia da 2,0 a 3,0 e il valore SUVmax da 3,0 a 4,0. La Figura 8 mostra un fotogramma selezionato dall'immagine PET FDG dinamica del fegato e le curve di attività temporale del fegato normale e del carcinoma epatocellulare (HCC). Come si può vedere nella figura, nei primi 60 secondi si verifica un rapido aumento dell'attività del fegato normale, dovuto principalmente alla perfusione arteriosa e portale. Dopo i primi 60 secondi, si osserva un aumento più lento ma graduale dell'attività epatica dovuto all'assorbimento negli epatociti, che raggiunge il picco e si stabilizza dopo 4 minuti, rappresentando una combinazione tra l'assorbimento nelle cellule epatiche e l'attività nel pool ematico epatico.

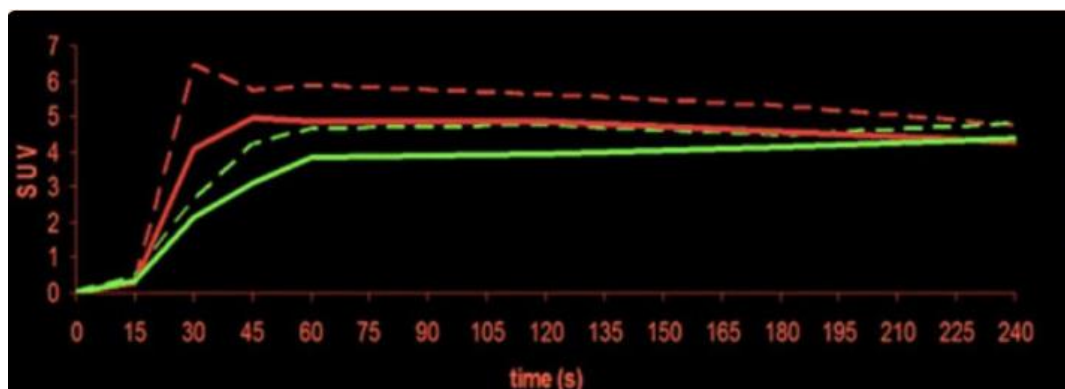


Figura 8 Curve di attività temporale del fegato normale e del tumore (HCC) da immagini PET FDG dinamiche (immagine a 30-45 secondi). Le curve del tumore mostrano un afflusso più rapido e picchi più alti rispetto al tessuto epatico (a causa dell'aumentata perfusione arteriosa), seguiti da una caduta più lenta, che raggiunge livelli non tumorali dopo più di 3 minuti (fegato normale verde, tumore rosso).

L'attività relativamente bassa dell'FDG nel fegato normale, nonostante sia un sito importante per l'omeostasi del glucosio, è dovuta principalmente alla defosforilazione dell'FDG6P da parte dell'enzima G6Pasi in FDG che poi abbandona gli epatociti e torna in circolo. Inoltre, il digiuno e lo stato di alimentazione possono influenzare l'assorbimento dell'FDG nel fegato normale. L'attività relativamente bassa dell'FDG nel fegato normale, nonostante sia un sito importante per l'omeostasi del glucosio, è dovuta principalmente alla defosforilazione dell'FDG6P da parte dell'enzima G6Pasi in FDG che poi abbandona gli epatociti e torna in circolo. Inoltre, il digiuno e lo stato di alimentazione possono influenzare l'assorbimento dell'FDG nel fegato normale. Il SUV epatico viene utilizzato inoltre come parametro di riferimento per valutare la risposta ai trattamenti oncologici, preferendo il SUVmean per la sua maggiore precisione rispetto al SUVmax.

3. Tomografo PET

La tomografia a emissione di positroni o PET (Positron Emission Tomography) è una tecnica della medicina nucleare che permette la misura in vivo della concentrazione locale di radiofarmaci che emettono positroni. A differenza della SPECT, la PET impiega radioisotopi che emettono positroni a seguito di un decadimento β^+ . Questi, dopo aver percorso una breve distanza, annichilano con un elettrone del mezzo circostante portando all'emissione simultanea di due fotoni γ , ciascuno con energia di 511 KeV. I due fotoni viaggiano simultaneamente lungo la stessa direzione, ma in verso opposto (con un angolo di circa 180°), e la loro direzione di volo è definita utilizzando una serie di rivelatori in coincidenza temporale che circondano il paziente. Proprio come nella SPECT, l'obiettivo di un'analisi

PET è la misura della densità del radioisotopo in un'area specifica. Un sistema PET è progettato per misurare le linee di volo di una coppia di fotoni di annichilazione e ciò avviene tramite un sistema di coincidenza temporale tra i rivelatori, cioè due raggi γ vengono identificati come appartenenti a uno stesso evento di annichilazione nel momento in cui questi sono stati rivelati da due rivelatori opposti entro un intervallo di tempo definito (Δt), noto come “finestra temporale”, tipicamente di circa 10 nanosecondi, definendo così la linea di risposta (Line Of-Response o LOR) e, dunque, la direzione lungo la quale è avvenuta l'annichilazione (collimazione elettronica). Tuttavia, gli eventi di coincidenza rappresentano solo una frazione di quelli “osservati” dai rivelatori. Nella maggior parte dei casi, infatti, solo uno dei raggi γ di annichilazione viene registrato, mentre l'altro non arriva al rivelatore opposto o passa attraverso uno di essi senza interagire. Questi eventi sono detti “eventi in singola” e non vengono acquisiti, dal momento che non forniscono informazioni significative per la ricostruzione dell'immagine. Successivamente alla registrazione dell'evento, un opportuno software di ricostruzione utilizza i dati raccolti a vari angoli e per determinate posizioni lungo l'asse per ottenere un'immagine della distribuzione del radioisotopo all'interno dell'organo in esame.

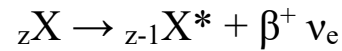
3.1. Basi fisiche della PET

Il processo fisico della PET può essere suddiviso in varie fasi distinte: l'emissione del positrone, la sua annichilazione, l'interazione dei raggi γ emessi con il tessuto biologico circostante e la loro rivelazione.

3.1.1. Emissione del positrone

Il positrone è l'antiparticella dell'elettrone, con proprietà identiche (compresa la massa), ma con carica opposta (così come il momento magnetico), ovvero positiva e per questo è indicato con i simboli e^+ o β^+ . I positroni sono prodotti naturalmente attraverso il decadimento di alcuni nuclei instabili, caratterizzati da un eccesso di protoni rispetto ai neutroni. Questi nuclei raggiungono uno stato più stabile trasmutando un protone in un neutrone attraverso un processo detto decadimento β^+ . In questa trasformazione un nucleo

X, caratterizzato da un numero Z di protoni e N di neutroni, si trasforma in un nucleo avente Z-1 protoni e N+1 neutroni, tramite l'emissione di un positrone e di un neutrino elettronico, cioè:



In alcuni casi il nucleo figlio può rimanere in uno stato eccitato (indicato dall'asterisco nella precedente espressione) e raggiungere comunque la stabilità emettendo un ulteriore raggio γ . A causa della presenza del neutrino (una particella neutra e di massa nulla), il β^+ è un decadimento a tre corpi dove l'energia disponibile è quasi totalmente suddivisa tra le due particelle più leggere (positrone e neutrino). In particolare, il positrone verrà emesso con una distribuzione continua di energia da 0 fino a un valore massimo caratteristico E_{\max} ; tale energia può variare da poche centinaia di keV fino a qualche MeV, a seconda del radioisotopo utilizzato. Il valore di E_{\max} ha, come vedremo meglio in seguito, un ruolo importante nella limitazione delle prestazioni di un tomografo PET, in quanto è da questo valore che dipende il range ovvero la distanza di allontanamento del positrone dal punto di emissione.

3.1.2. Annichilazione del positrone

Il positrone nell'attraversare i tessuti perde la sua energia attraverso una serie di interazioni coulombiane con gli elettroni presenti e poiché la sua massa è uguale a quella dell'elettrone, ogni urto può deviare la sua direzione di volo. Ne consegue che il positrone, durante il suo rallentamento, compie una traiettoria tortuosa allontanandosi dal punto di emissione. Quando il positrone raggiunge un'energia sufficientemente bassa, interagisce con un elettrone formando uno stato legato detto positronio (solo una piccola frazione, circa 2%, delle annichilazioni avviene senza la formazione di positronio). Il range del positrone dipende sia dall'energia con la quale questo viene emesso, sia dalla densità elettronica del materiale circostante. Ad esempio, in acqua, che simula bene i tessuti biologici, il positrone emesso da un tipico radioisotopo utilizzato nella PET (ad esempio, ^{18}F) è circa 1-2 mm. Il positronio è instabile e decade, tramite annichilazione, in una coppia di raggi γ aventi energia pari a 511 keV. Infatti, nell'annichilazione il positrone e l'elettrone trasformano la loro massa

in energia che viene equamente divisa tra i due raggi emessi lungo la stessa linea ma in direzioni opposte (a 180° l'uno dall'altro).

3.1.3. Interazione dei raggi γ nei tessuti biologici

Considerando che il corpo umano è principalmente composto di acqua, il coefficiente di attenuazione lineare dei raggi γ di energia pari a 511 keV si stima essere $\mu_{\text{H}_2\text{O}} = 9,6 \times 10^{-2} \text{ cm}^{-1}$, corrispondente a uno spessore di dimezzamento $\lambda_{1/2}$ di circa 7,2 cm. Ad esempio, attraversando il corpo umano (circa 40 cm di diametro), si ha un effetto di attenuazione pari a circa un fattore 50. Quando i fotoni interagiscono con i tessuti, possono essere assorbiti tramite effetto fotoelettrico o diffusi tramite interazioni Compton. Nel caso di un'interazione per effetto fotoelettrico di almeno uno dei γ di annichilazione, l'evento non potrà essere registrato, causando un effetto di attenuazione. In caso di interazione Compton, il fotone potrebbe comunque essere rivelato sebbene con una linea di volo alterata a causa della deviazione, portando ad una localizzazione imprecisa.

3.1.4. Rivelazione dei raggi γ

L'ultimo passo per acquisire le informazioni necessarie alla ricostruzione della distribuzione dell'attività consiste nella rivelazione in coincidenza temporale dei due raggi γ di annichilazione. Idealmente, tale sistema di rivelazione dovrebbe essere in grado di determinare la posizione nello spazio dei punti di interazione di entrambi i raggi γ , così da definire la LOR. Nel caso in cui i raggi γ interagiscano più volte nel rivelatore, questo dovrebbe essere in grado di fornire le coordinate della prima interazione. Tale rivelatore dovrebbe inoltre fornire informazioni sul valore dell'energia del raggio γ incidente.

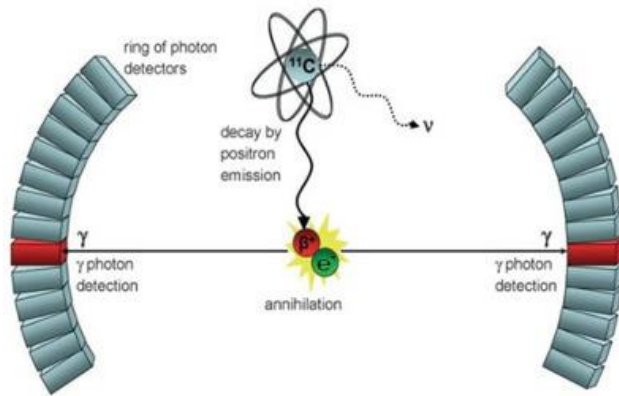


Figura 9 Rappresentazione schematizzata di tutti i processi fisici alla base della PET

3.2. Strumentazione

3.2.1. Geometria di un sistema PET

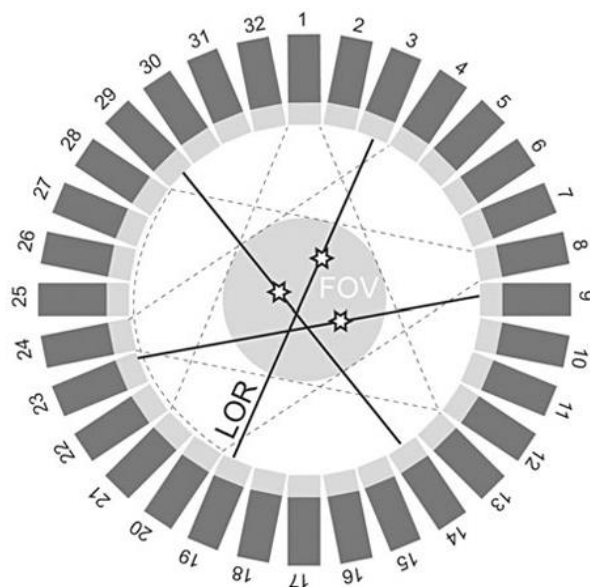


Figura 10 Schematizzazione di una PET ad anello. In questo caso sono disegnati 32 rivelatori. Nella figura sono disegnate tre LOR. In grigio è evidenziato il campo di vista (FOV) definito dall'intersezione degli archi che sono a loro volta definiti dalla coincidenza tra un rivelatore e i nove rivelatori che giacciono su un arco opposto.

Un sistema PET è costituito da una serie di rivelatori disposti attorno al paziente, progettati per acquisire le coppie di raggi γ emessi con un angolo di 180° tra loro. Per questo, il sistema

deve prevedere almeno una coppia di rivelatori disposti in posizioni diametralmente opposte rispetto a quella del punto di annichilazione. L'acquisizione tomografica avviene registrando le LOR a vari angoli e i sistemi PET moderni sono costituiti da uno o più (multi-ring) anelli di rivelatori posti attorno al paziente e con ogni rivelatore messo in coincidenza con quelli posizionati su un arco di circonferenza diametralmente opposto. L'intersezione tra tutti i settori così determinati definisce il campo di vista (FOV) del tomografo. Questa disposizione, definita "ad anello" permette una copertura angolare completa, acquisendo dati contemporaneamente, senza necessità di rotazione, come avveniva nei primi modelli. Le prime PET di questo tipo erano costituite da un unico anello di rivelazione, mentre le versioni più moderne da più anelli, così da aumentare il campo di vista nella direzione assiale. I sistemi PET a più anelli sono classificati in due categorie: sistemi 2D e sistemi 3D. La differenza sostanziale tra le due modalità consiste nella presenza o meno di setti di separazione tra gli anelli, che sono presenti durante le acquisizioni in 2D e che vengono retratti in modalità 3D. I setti sono in genere costruiti in piombo o più frequentemente in tungsteno, entrambi materiali di alta densità e con un buon potere frenante per le radiazioni da 511 KeV. La loro funzione principale è quella di fermare i protoni che arrivano inclinati rispetto alle superfici degli anelli. Pertanto, hanno lo scopo di fermare sia i fotoni diffusi, sia i fotoni rivelati da cristalli contrapposti appartenenti ad anelli diversi. I tomografi di ultima generazione, grazie all'impiego di cristalli più veloci, sono progettati per eseguire acquisizioni solo in modalità 3D. Il vantaggio principale delle modalità 3D rispetto alla 2D si deduce facilmente osservando la figura 11: la sensibilità (proporzionale alle linee di coincidenza visualizzate) è 4-5 volte maggiore in 3D poiché si ammettono coincidenze tra anelli diversi. Lo svantaggio è principalmente legato al fatto che aumenta in maniera importante anche la componente di scatter e la componente delle coincidenze casuali (random) sul totale delle coincidenze rivelate. Fondamentale, per i tomografi 3D, è l'impiego di algoritmi di ricostruzione che implementino al loro interno adeguate tecniche di correzione per lo scatter e per le random.

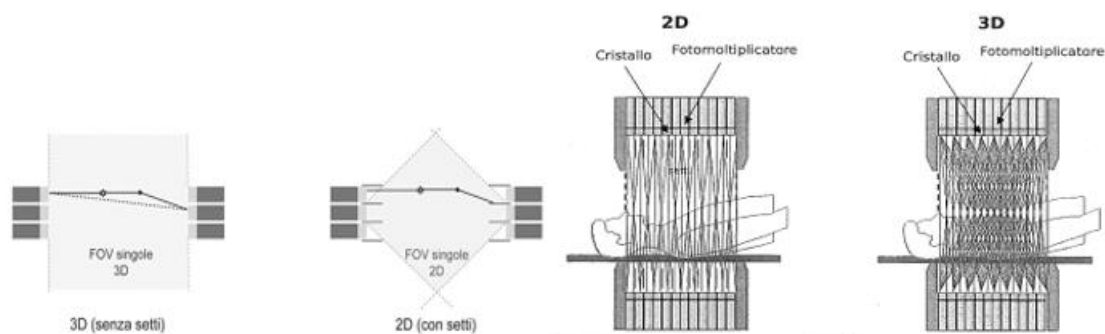


Figura 11 Rappresentazione di una PET multi-ring e la differenza tra le modalità 2D e 3D

3.2.2. Il rivelatore

La rilevazione in coincidenza temporale dei due raggi da parte dei rilevatori permette di determinare la linea di volo. Entrambi i rivelatori coinvolti nell'evento dovranno fornire sia la posizione che l'energia dell'interazione del raggio γ ed il metodo più comune per ottenere ciò è l'utilizzo di cristalli scintillatori. Questi materiali, quando attraversati da un fotone γ , emettono un lampo di luce visibile, la cui intensità è proporzionale all'energia del fotone γ assorbito. I cristalli scintillatori, come l'ortosilicato di lutezio (LSO) o il germanato di bismuto (BGO), sono accoppiati a un sistema di fotorivelazione, solitamente costituito da fotomoltiplicatori (PMT) o fotodiodi a valanga (APD), che sono sensibili alla posizione. Questi fotorivelatori convertono i lampi di luce in segnali elettrici, e sono quindi in grado di fornire informazioni non solo sull'intensità della luce (e quindi sull'energia del fotone γ), ma anche sulla posizione del lampo all'interno del cristallo.

3.2.3. Cristalli di rivelazione

I cristalli di rivelazione permettono quindi, grazie alla scintillazione, di rivelare i raggi γ . Questi materiali devono però soddisfare alcuni requisiti importanti. Prima di tutto, devono avere un'alta densità elettronica (z_{eff}) che permette di aumentare l'efficienza di rivelazione dei raggi γ . Un'alta densità elettronica significa un maggior numero di elettroni per unità di volume, che aumentano la probabilità di interazione dei fotoni γ con il cristallo. Un altro aspetto è l'elevata resa luminosa (*light field*) perché favorisce una migliore codifica spaziale,

permettendo l'uso di elementi scintillanti più piccoli e aumentando la risoluzione spaziale del sistema. Importante è avere anche una breve costante di decadimento (τ) per ridurre la finestra temporale di coincidenza, riducendo il numero di eventi casuali (random) e migliorando la risoluzione temporale, essenziale per i sistemi PET a "tempo di volo" (TOF). Infine, un'altra caratteristica è una velocità di decadimento rapida, che permette di migliorare la risoluzione temporale del sistema e quindi una migliore rilevazione degli eventi di coincidenza, essenziale per determinare con precisione la linea di risposta (LOR) e, nei sistemi TOF, la posizione dell'annichilazione. I materiali scintillatori comunemente utilizzati sono NaI(Tl), impiegato nella gamma-camera per la SPECT, ma non ideale per PET a causa della bassa densità e del lungo tempo di decadimento; il BGO (Ortogerminato di Bismuto), storicamente utilizzato per la PET, grazie all'alta densità e all'efficienza di attenuazione, ma con una bassa resa luminosa e un lungo tempo di decadimento; il LSO e LYSO (Ortosilicati di Lutezio), materiali moderni che offrono un buon equilibrio tra alta densità, alta resa luminosa e breve tempo di decadimento, rendendoli ideali per PET ad alta risoluzione spaziale e temporale; il GSO (Ortosilicati di Gadolinio), simile a LSO e LYSO, utilizzato in alcuni sistemi PET per le sue buone proprietà di attenuazione e risoluzione temporale.

| Scintillatore | ρ (g/cm ³) | Z_{eff} | R.L. (%NaI) | τ (ns) | μ (511) (cm ⁻¹) | FF (%) |
|---|-----------------------------|------------------|-------------|-------------|---------------------------------|--------|
| Ioduro di Sodio (NaI:Tl) | 3,67 | 51 | 100 | 230 | 0,34 | 22 |
| Germanato di Bismuto (BGO) | 7,13 | 74 | 15 | 300 | 0,96 | 78 |
| Ortosilicato di Lutezio (LSO:Ce) | 7,40 | 67 | 75 | 40 | 0,88 | 33 |
| Ortosilicato di Gadolinio (GSO:Ce) | 6,71 | 60 | 25 | 60 | 0,70 | 25 |
| Ortoalluminato di Ittrio (YAP:Ce) | 5,37 | 33 | 50 | 27 | 0,46 | 5 |
| Bromuro di Lantanio (LaBr ₃ :Ce) | 5,06 | 47 | 160 | 35 | 0,47 | 15 |
| Ortoalluminato di Lutezio (LuAP) | 8,34 | 65 | 30 | 18 | 0,95 | 30 |
| Ortosilicato di Lutezio-Ittrio (LYSO) | 7,40 | 64 | 96 | 48 | 0,89 | 34 |

Densità (ρ), numero atomico efficace (Z_{eff}), resa di luce (R.L.), costante di decadimento (τ), coefficiente di attenuazione lineare (μ) e frazione di interazioni per effetto fotoelettrico a 511 keV (FF)

Figura 12 Proprietà di alcuni scintillatori utilizzati in PET

3.2.4. Il block detector

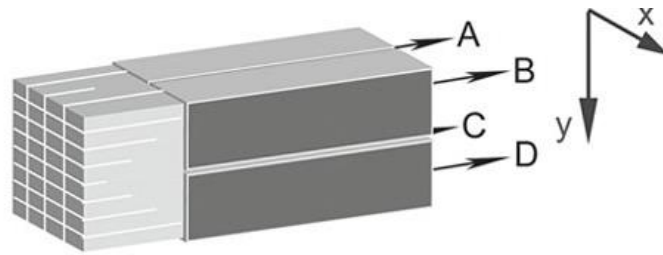


Figura 13 Schema di un block detector. Un blocco di scintillatore è qui suddiviso da tagli di profondità diversa in 4×8 elementi a base rettangolare. Il blocco viene poi letto da una matrice 2×2 di fotomoltiplicatori

Il block detector è un dispositivo che combina più cristalli scintillatori in un'unica unità. Esso è suddiviso in piccoli elementi tramite tagli longitudinali, che diventano progressivamente più profondi verso i bordi del blocco. Il blocco scintillatore è collegato a una matrice 2×2 di fotomoltiplicatori, indicati in figura come A , B , C , e D . Quando un fotone γ interagisce con uno degli elementi dello scintillatore, la luce prodotta viene distribuita tra i quattro fotomoltiplicatori in modo proporzionale alla posizione dell'elemento colpito. I segnali prodotti dai fotomoltiplicatori, indicati rispettivamente come S_A , S_B , S_C , e S_D , forniscono informazioni sull'energia rilasciata nell'interazione e sulla posizione dell'elemento dello scintillatore in cui è avvenuta l'interazione. Le coordinate x e y della posizione dell'interazione del fotone γ all'interno del rivelatore possono essere determinate calcolando il centro di gravità dei segnali provenienti dai fotomoltiplicatori. Questo processo è essenziale per identificare con precisione l'elemento scintillatore colpito. Le coordinate x e y si calcolano come segue:

$$x = \frac{(S_A+S_C)-(S_B+S_D)}{E}; y = \frac{(S_A+S_B)-(S_C+S_D)}{E}$$

dove E è l'energia rilasciata nell'interazione, stimata come $E = S_A+S_B+ S_C+ S_D$. Per come è progettato il *block detector*, la precisione massima con la quale può essere determinata la posizione dell'interazione del raggio all'interno del rivelatore è data dalla dimensione degli elementi stessi.

3.2.5. Schema elettronico di un rivelatore PET

Nel sistema di rivelazione PET, il segnale proveniente da ogni rivelatore viene elaborato attraverso due percorsi distinti, uno per la misura del segnale e uno per la temporizzazione (o timing). Nel percorso di temporizzazione, il segnale generato dal rivelatore attraversa una serie di discriminatori che generano segnali temporali contenenti l'informazione sul tempo esatto di arrivo del fotone γ e una volta che il fotone γ viene rilevato e discriminato, viene "aperta" una finestra temporale di circa dieci nanosecondi (ns). Se durante questa finestra temporale un secondo fotone γ colpisce un rivelatore opposto (ossia, posizionato diametralmente opposto nel sistema PET), viene registrata una coincidenza e ciò indica che i due fotoni γ provengono dallo stesso evento di annichilazione. Quando viene rilevata una coincidenza, il sistema acquisisce l'evento, ossia registra l'informazione spaziale e temporale associata a questi fotoni. All'interno della stessa sezione di temporizzazione, un discriminatore di ampiezza svolge una funzione di filtraggio, inibendo l'acquisizione dell'evento se l'energia misurata è troppo bassa dal momento che i segnali di bassa energia potrebbero essere dovuti a rumore o a fotoni non pertinenti all'evento di annichilazione e quindi potrebbero compromettere la qualità dei dati. Quando un evento viene registrato come coincidenza, il segnale proveniente da ciascun fotomoltiplicatore viene inviato al percorso di misura dove viene appunto accuratamente misurato e digitalizzato. La digitalizzazione dei segnali permette di conservare l'informazione dettagliata sulla distribuzione dell'energia luminosa nei fotomoltiplicatori, necessaria per determinare la posizione precisa dell'interazione nel block detector. Durante la misura e la digitalizzazione del segnale, il rivelatore entra in uno stato di tempo morto (*dead time*) nella quale il rivelatore non è in grado di accettare nuovi eventi, poiché è impegnato a processare l'evento precedente. Il tempo morto può portare alla perdita di una certa frazione degli eventi, poiché se un nuovo fotone γ colpisce il rivelatore durante questo periodo, esso non verrà registrato.

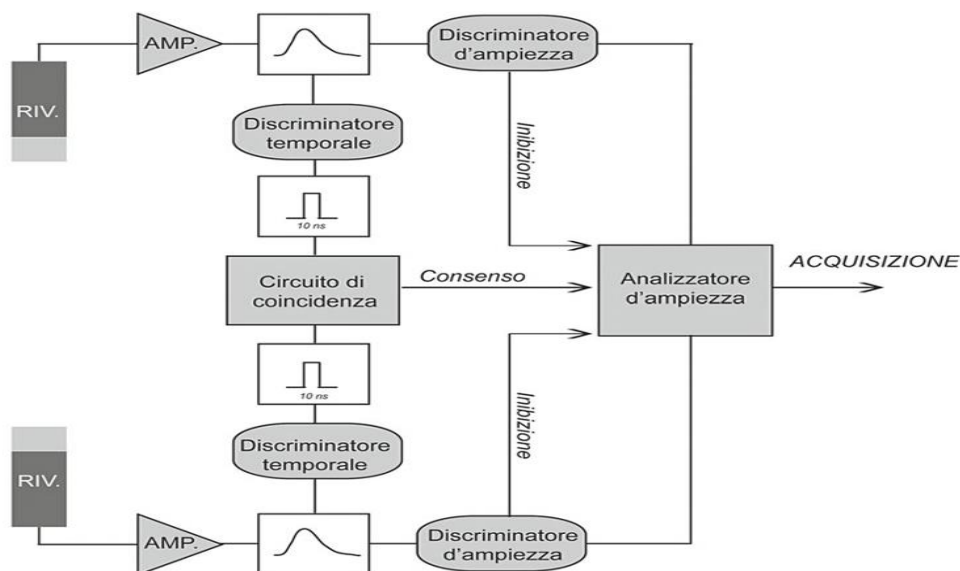


Figura 14 Schema dell'elettronica di acquisizione di un sistema PET, ridotto a due soli rivelatori

3.2.6. TOF PET

Nelle PET convenzionali, la posizione esatta dell'annichilazione non è direttamente determinabile. Ciò significa che, quando i due fotoni γ vengono rilevati, possiamo solo sapere la linea di risposta (LOR, Line of Response) lungo la quale è avvenuta l'annichilazione, ma non l'esatto punto lungo quella linea. Ogni punto della LOR avrà dunque uguale probabilità di aver generato tale evento, rendendo difficile localizzare con precisione l'evento di annichilazione. Tuttavia, la tecnica Time of Flight (TOF) può migliorare questa situazione, poiché basa il suo principio sulla misurazione della differenza temporale tra i due raggi γ quando vengono rilevati e dal momento che tutti i raggi γ viaggiano alla velocità della luce, circa 3×10^8 m/s (o 30 cm/ns), se l'annichilazione avviene esattamente al centro del tomografo, i fotoni saranno rilevati simultaneamente dai due rivelatori posti lungo la LOR; tuttavia, se l'annichilazione avviene a una certa distanza dal centro, i due fotoni raggiungeranno i rivelatori in momenti leggermente diversi. Ad esempio, se l'annichilazione avviene a 15 cm di distanza dal centro del tomografo, la differenza temporale tra l'arrivo dei due fotoni sarà di 1 nanosecondo. Misurando questa differenza temporale con precisione, è possibile restringere la posizione dell'annichilazione lungo la LOR. La precisione con cui si può limitare la lunghezza della LOR dipende dalla sensibilità del sistema di rilevazione temporale. L'incertezza sulla determinazione del punto di annichilazione, indicata con ΔS , è

legata all'incertezza temporale Δt tramite la relazione: $\Delta s = \frac{c \cdot \Delta t}{2}$ (dove c è la velocità della luce e Δt è l'incertezza temporale). Ciò che si ricava non è un singolo punto, ma una distribuzione di probabilità (solitamente gaussiana) della posizione del punto di annichilazione lungo la LOR. La FWHM di questa distribuzione, che è ΔS , rappresenta la precisione con cui possiamo localizzare il punto di annichilazione usando la tecnica TOF.

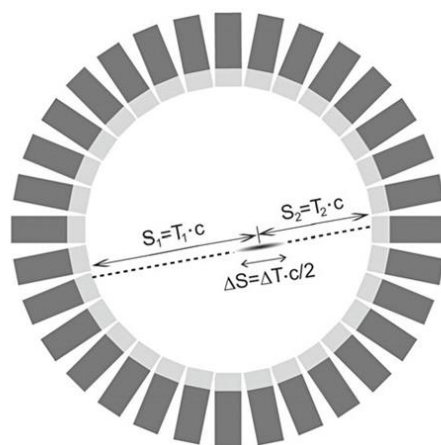


Figura 15 La tecnica PET a tempo di volo. La posizione del punto di emissione dei due raggi γ è determinata dalle lunghezze dei segmenti S_1 e S_2 calcolati in base ai tempi di volo T_1 e T_2 . La quantità realmente misurabile è la differenza $T_1 - T_2$ in base alla quale è possibile determinare la distanza del punto di emissione dal centro della LOR. A causa dell'incertezza ΔT nella misura temporale la posizione del punto di emissione è ricavata con un errore $\Delta S = \Delta T \cdot c / 2$

3.3. Ricostruzione delle immagini

I dati acquisiti consistono in molti eventi di coincidenza, ciascuno dei quali fornisce informazioni per la ricostruzione dell'immagine. Ogni evento include la LOR e l'energia registrata in ciascun rivelatore al momento della rilevazione del fotone γ . Le linee di volo utili per la ricostruzione dell'immagine sono memorizzate in immagini chiamate sinogrammi che classificano le linee in tre dimensioni: in base alla loro inclinazione (ϕ e θ), cioè gli angoli che descrivono l'orientamento della linea di volo rispetto al sistema di riferimento del tomografo, e in base alla distanza dall'asse del tomografo, cioè la posizione della linea di volo rispetto all'asse centrale della macchina. Prima che i sinogrammi possano essere utilizzati per ricostruire l'immagine finale, devono essere applicate diverse correzioni ai dati grezzi per garantire un'immagine accurata. Cioè devono avvenire le correzioni per quanto riguarda le coincidenze accidentali (correzione degli eventi rilevati erroneamente come

coincidenti); correzioni per lo scattering (correzione dei fotoni che hanno deviato il loro percorso originale prima di essere rilevati); correzioni per il tempo morto del rivelatore (periodi durante i quali i rivelatori non sono in grado di registrare nuovi eventi); correzioni per la disuniformità di sensibilità (variazioni nella sensibilità dei rivelatori); correzioni per l'attenuazione (correzione della perdita di energia dei fotoni γ mentre attraversano i tessuti corporei). I sinogrammi possono essere acquisiti in diverse modalità, ognuna delle quali influenzerà la ricostruzione dell'immagine. La modalità 2D PET, dove l'immagine risultante è bidimensionale e rappresentata da pixel (*picture element*); la modalità 3D Multi-Slice PET, dove vengono sovrapposte varie immagini planari per formare un'immagine tridimensionale offrendo una rappresentazione più dettagliata rispetto alla 2D PET; la modalità 3D Positron Volume Imaging PET (3D-PVI), dove i setti vengono rimossi, permettendo l'acquisizione di dati tridimensionali completi che considerano emissioni in tutte le direzioni. L'immagine finale è volumetrica, composta da voxel (*volume element*). Per quanto riguarda la ricostruzione delle immagini PET, si utilizzano degli appositi algoritmi che possono essere classificati in due categorie principali: gli algoritmi analitici e gli algoritmi iterativi. I primi utilizzano formule matematiche dirette per trasformare i dati grezzi in immagini e funzionano applicando un filtro ai dati di proiezione raccolti dai rivelatori e successivamente retroproiettandoli lungo le linee di risposta (LOR) per ricostruire l'immagine. Sono rapidi e semplici da implementare, ma tendono a generare immagini rumorose e artefatti a forma di stella, soprattutto in aree a bassa densità di attività. Il più utilizzato tra questi è l'algoritmo di Retroproiezione Filtrata (*Filtered Backprojection, FBP*). Gli iterativi, invece, migliorano l'immagine attraverso un processo iterativo, in cui l'immagine viene raffinata progressivamente; si basano quindi su approcci statistici e forniscono una qualità di immagine migliore portando vantaggi come minor rumore e l'eliminazione degli artefatti a stella; il più utilizzato è l'algoritmo EM (*Expectation Maximization*), tuttavia, richiede gran risorse di calcolo e per questo si utilizza una versione accelerata di esso, detta OSEM (*Ordered Subset Expectation Maximization*) nella quale i dati sono suddivisi in sottoinsiemi o subset che sono analizzati ciclicamente permettendo di lavorare su un numero minore di dati per volta.

3.3.1. Correzione per attenuazione

L'attenuazione è il fenomeno per cui i fotoni nell'attraversare la materia rilasciano in essa la loro energia fino al completo assorbimento. Lo scopo dell'imaging PET è quello di descrivere la distribuzione di un tracciante radioattivo all'interno del corpo del paziente, ma l'attenuazione provoca una sottostima della distribuzione dell'attività a causa della perdita dei fotoni che vengono assorbiti. L'attenuazione dipende dall'energia dei fotoni e dalla densità del mezzo attraversato e la probabilità che un fotone sia attenuato nel corpo del paziente dipende dalla densità delle strutture che deve attraversare prima di essere rilevato. Per questo motivo è importante mettere a punto delle tecniche di correzione per l'attenuazione non uniforme che tengano conto pixel per pixel dei diversi coefficienti di attenuazione delle strutture attraversate. La probabilità totale che la coppia di raggi γ raggiunga i rivelatori è ottenuta dal prodotto delle singole probabilità che i raggi γ_1 e γ_2 raggiungano i rispettivi rivelatori (attraversando rispettivamente i tratti L1 e L2 della LOR L) ed è influenzata dai coefficienti di attenuazione lungo la LOR. La probabilità che ciascun fotone gamma raggiunga il suo rivelatore specifico può essere descritta come:

$$P_1 (\gamma_1 \text{ raggiunge } R_1) = e^{-\mu_1 d_1}$$

$$P_2 (\gamma_2 \text{ raggiunge } R_2) = e^{-\mu_2 d_2}$$

Dove μ_1 e μ_2 sono i coefficienti di attenuazione lineare dei fotoni gamma lungo le rispettive traiettorie, d_1 e d_2 sono le distanze percorse dai raggi γ_1 e γ_2 lungo la LOR fino ai rivelatori R_1 e R_2 .

La probabilità totale P_{tot} che entrambi i fotoni gamma raggiungano i rispettivi rivelatori è quindi il prodotto delle probabilità individuali:

$$P_{tot} = P_1 \times P_2$$

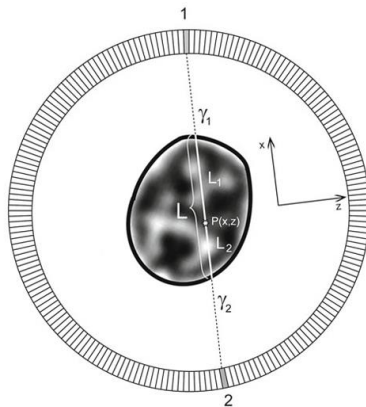


Figura 16 Rappresentazione dei tratti percorsi da due raggi γ (γ_1 e γ_2) nell'attraversare l'oggetto. I raggi γ_1 e γ_2 percorrono rispettivamente i tratti L_1 e L_2 la cui somma è proprio L ovvero l'intersezione della LOR con l'oggetto. L'attenuazione connessa con tale LOR non dipende dunque dal punto $P(x,z)$, ma solo dai coefficienti di attenuazione lineare lungo la LOR stessa

Il valore di correzione per i dati per attenuazione, ovvero il coefficiente moltiplicativo da applicare alla LOR (ACF = Attenuation Correction Factor), è dato dall'inverso della probabilità P_{tot} :

$$ACF = \frac{1}{P_{tot}} = e^{\mu_1 d_1 + \mu_2 d_2}$$

Dove D rappresenta la distanza della LOR.

La costanza dell'ACF lungo una LOR consente di calcolare i coefficienti di attenuazione per ciascuna LOR a partire dalla misura dell'attenuazione dei raggi γ che, emessi da una sorgente esterna all'oggetto, percorrono la stessa LOR. Se la sorgente utilizzata emette raggi γ da 511 keV, il fattore di attenuazione così ottenuto sarà anche quantitativamente esatto. Tale metodo è detto correzione per attenuazione tramite scansione in trasmissione. Nel dettaglio, esistono varie metodiche di implementazione della scansione in trasmissione che utilizzano emettitori di positroni (solitamente ^{68}Ge per via della sua lunga emivita di 275 giorni) o sistemi che utilizzano dati provenienti dalla TC.

4. Risonanza magnetica

La risonanza magnetica è una tecnica diagnostica che utilizza campi magnetici e onde radio per produrre immagini ad alta risoluzione. Si distingue quindi per la sua capacità di generare imaging senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti, impiegate invece in altre tecniche radiografiche, come la radiodiagnostica convenzionale (raggi X) o la tomografia computerizzata (TC). Il concetto di risonanza si riferisce allo scambio di energia tra due sistemi fisici; in particolare si verifica quando un sistema, dotato di frequenza propria di oscillazione, è sollecitato con una grandezza periodica della stessa frequenza e pertanto, l'effetto della risonanza è il trasferimento di energia al sistema. La RM è un esame caratterizzato dalla multiparametricità, dal momento che i contrasti tissutali dipendono da diversi fattori intrinseci. Questo significa che la risonanza magnetica può essere ponderata secondo vari parametri definiti in base alle esigenze cliniche specifiche, rendendola una tecnica versatile e preziosa in molteplici contesti diagnostici. Permette inoltre di ottenere informazioni morfologiche, funzionali e metaboliche dell'oggetto in esame tramite acquisizioni tridimensionali.

4.1. Principi fisici della RM

I principi fisici fondamentali della RM si basano sulle proprietà dei nuclei atomici, in particolare del nucleo di idrogeno, che nei tessuti biologici, sotto forma di molecole d'acqua, è molto abbondante. Un campo magnetico potente e costante viene applicato al corpo del paziente e provoca l'allineamento dei momenti magnetici dei nuclei di idrogeno in una direzione predominante. Un impulso di radiofrequenza (RF) viene emesso a una specifica frequenza, nota come *frequenza di Larmor*, la quale dipende dalla forza del campo magnetico e dalle proprietà del nucleo di idrogeno. Questo impulso provoca la deflessione dei nuclei di idrogeno dalla loro posizione di equilibrio, ma dopo che esso è terminato, i nuclei tornano al loro stato di equilibrio, in un processo chiamato *rilassamento*, durante la quale i nuclei rilasciano energia sotto forma di segnali a radiofrequenza, rilevati dalle bobine riceventi del sistema RM. I segnali raccolti dalle bobine vengono elaborati per costruire immagini dettagliate delle sezioni del corpo.

4.1.1. Le proprietà del protone H+

I nuclei sono costituiti da protoni e neutroni, e i 2/3 di essi presentano un movimento attorno al proprio asse definito *spin* (momento angolare). Considerando che una carica elettrica in movimento genera un campo magnetico, al momento angolare intrinseco possiamo associare un momento di dipolo magnetico dato dalla formula $\mu = \gamma * I$ (dove μ è il momento di dipolo magnetico, γ è il rapporto giromagnetico e I è il momento angolare o *spin* del protone). Considerando il nucleo dell'atomo di idrogeno (H^1), costituito nella forma isotopica fondamentale da un solo protone, il suo momento di dipolo può assumere due livelli energetici (+1/2 e -1/2). Il moto di rotazione intorno al proprio asse determina agli estremi dell'asse di rotazione un polo N e un polo S e di conseguenza il protone si comporta quindi come un piccolo dipolo magnetico. Per le leggi dell'elettromagnetismo il verso di rotazione della carica determina l'orientamento del dipolo (regola della mano destra). L'idrogeno costituisce l'elemento più abbondante nel corpo umano dal momento che l'acqua (H_2O) costituisce più del 60 % del corpo umano e pertanto esso risulta fondamentale e protagonista nell'acquisizione delle immagini RM.

4.1.2. Effetti del campo magnetico statico

In assenza di un campo magnetico esterno, i dipoli magnetici dei nuclei di idrogeno sono distribuiti in modo casuale e orientati senza una direzione prevalente. Quando però si applica un campo magnetico statico B_0 , i dipoli magnetici tendono ad allinearsi lungo la direzione del campo. Tuttavia, non tutti i dipoli si allineano perfettamente, ma ci sono due configurazioni principali in cui si trovano i nuclei: spin parallelo (o spin up) dove i nuclei sono allineati nella stessa direzione del campo magnetico e hanno uno stato energetico più basso, e spin antiparallelo dove i nuclei sono allineati nella direzione opposta al campo magnetico e hanno uno stato energetico più alto. La differenza di energia tra gli stati parallelo e antiparallelo è proporzionale all'intensità del campo magnetico B_0 . Gli spin nel campo magnetico statico tendono a occupare lo stato di energia più basso (spin parallelo) per il maggiore numero possibile di nuclei. Inoltre, gli spin dei nuclei non rimangono fissi nella direzione del campo magnetico, ma precessano attorno all'asse del campo magnetico con un

movimento simile al moto di una trottola che ruota attorno al suo asse mentre oscilla. La frequenza di questa precessione è chiamata *frequenza di Larmor* e può essere calcolata usando l'equazione: $\nu_0 = (\gamma / 2\pi) \times B_0$ (dove ν_0 è la frequenza di precessione, γ è la costante giromagnetica e B_0 è l'intensità del campo magnetico statico). Per un campo magnetico di 1 Tesla, la frequenza di precessione dei nuclei di idrogeno è di circa 42,6 MHz. A 1,5 Tesla la frequenza aumenta a 63 MHz mentre a 3 Tesla a circa 128 MHz.

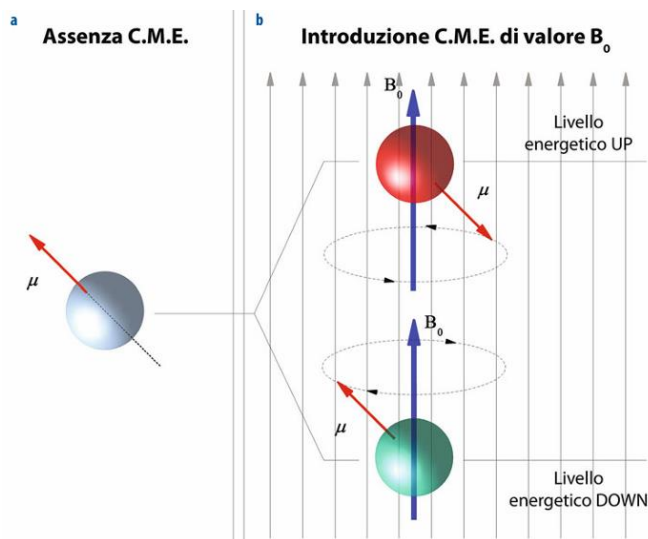


Figura 17 Rappresentazione del comportamento del protone secondo il modello classico. a) Moto di spin e momento magnetico nucleare; b) introduzione di campo magnetico esterno B_0 e conseguente moto di precessione intorno alla sua direzione da parte del vettore momento magnetico

4.1.3. Magnetizzazione macroscopica

Come già detto nel paragrafo precedente, l'orientamento antiparallelo avrà un'energia superiore rispetto a quello parallelo. Pertanto, si avrà una prevalenza numerica di protoni nello stato energetico inferiore, quindi con orientamento del momento magnetico parallelo al campo statico. La differenza di energia tra i due stati e di conseguenza la differenza numerica tra le due popolazioni di protoni sarà proporzionale all'intensità del campo esterno. Il sistema mantiene comunque un equilibrio dinamico, con continue transizioni da uno stato energetico all'altro, tuttavia, sul totale degli spin, vi sarà sempre una lieve prevalenza numerica di quelli con momento magnetico parallelo al campo. Anche se la differenza energetica tra i due stati è minima rispetto ad altre forme di energia, come quella termica, questa disparità è comunque sufficiente a generare un vettore di magnetizzazione netto nella

direzione del campo esterno. Indicando con N_1 il numero di spin antiparalleli al campo esterno e con N_2 il numero di quelli paralleli, si ha $N_2/N_1 = e^{2\mu B/kT}$ dove k è la costante di Boltzmann e T la temperatura assoluta, espressa in gradi Kelvin, del sistema di spin. Ad esempio, a temperatura ambiente e con valori di campo come quelli usati in RM, la prevalenza di spin paralleli è di alcune unità per milione. Nonostante la differenza sia lieve, il risultato netto è la nascita di un vettore di magnetizzazione parallelo al campo esterno, noto come vettore di magnetizzazione longitudinale, dato dal vettore risultante dei momenti magnetici nucleari. Quando il paziente entra nel campo statico dell'apparecchiatura si genera, dunque, un vettore di magnetizzazione diverso da zero parallelo al campo esterno, definito vettore di magnetizzazione longitudinale e considerando che la densità di protoni varia per i diversi tessuti, anche la magnetizzazione nucleare totale sarà proporzionalmente diversa; pertanto, si dispone di una grandezza fisica potenzialmente in grado di generare informazioni cliniche. Tuttavia, la misura diretta di tale vettore è complicata dal fatto che la sua intensità è inferiore di diversi ordini di grandezza rispetto al campo principale.

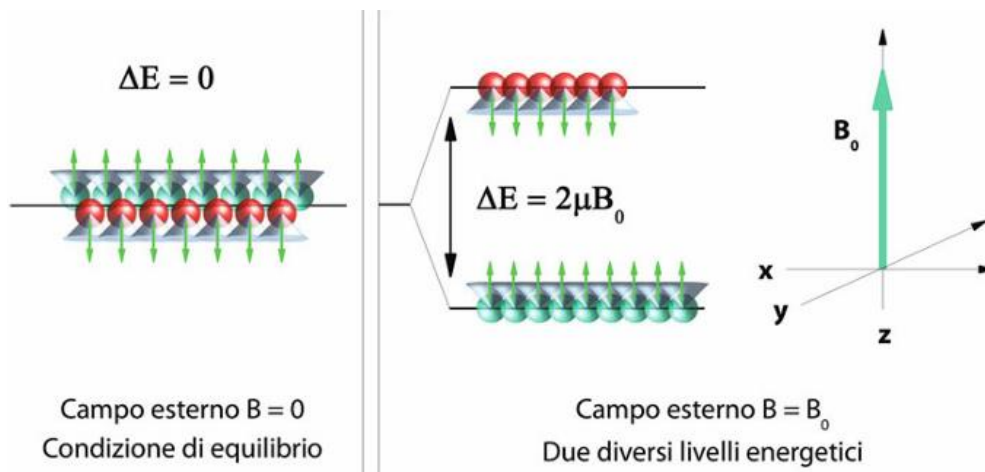


Figura 18 Separazione dei livelli energetici per applicazione del campo esterno B_0 e rappresentazione del vettore di magnetizzazione macroscopico.

4.1.4. Fenomeno della risonanza ed eccitazione nucleare

Il fenomeno della risonanza è un concetto che si manifesta quando un sistema oscillante assorbe energia in modo particolarmente efficiente a una frequenza specifica, nota come frequenza di risonanza. Ogni sistema oscillante ha una frequenza di risonanza naturale, che dipende dalle sue proprietà fisiche e quando la frequenza degli impulsi applicati corrisponde

alla frequenza di risonanza del sistema, l'energia viene assorbita in modo ottimale, aumentando progressivamente l'ampiezza delle oscillazioni. La capacità di un sistema di assorbire energia è limitata dalla sua elasticità e se il sistema non è abbastanza elastico o non ha meccanismi di dissipazione dell'energia sufficientemente efficaci, l'energia accumulata porta a un aumento progressivo dell'ampiezza delle oscillazioni (come succede quando un bicchiere di cristallo va in frantumi sotto l'effetto della nota emessa dal cantante). Se le oscillazioni crescono troppo, possono superare la capacità del sistema di sopportare lo stress, portando alla sua distruzione. Nel caso della risonanza magnetica questo fenomeno viene sfruttato attraverso l'utilizzo degli impulsi di radiofrequenza generati da una bobina ad induzione elettromagnetica oscillante alla stessa frequenza di precessione dei nuclei (*frequenza di Larmor*). Quando la frequenza dell'impulso RF coincide con la frequenza di precessione dei nuclei, gli spin nucleari assorbono energia dall'impulso RF provocando una transizione degli spin da uno stato di bassa energia a uno stato di alta energia, alterando temporaneamente il loro allineamento rispetto al campo magnetico esterno. Il vettore di magnetizzazione longitudinale (M_0) verrà ridotto e quindi “ribaltato” sul piano trasversale al campo B_0 (piano xy), mantenendo comunque il moto rotatorio. Inoltre, contemporaneamente, l'impulso RF comporta la messa in fase degli spin, cioè tutti gli spin, che prima precessavano con fasi casuali, vengono portati in fase, ovvero allineati tra loro in una direzione comune nel piano xy . Anche questo allineamento o sincronizzazione della fase induce una magnetizzazione trasversale coerente, visibile come un vettore di magnetizzazione netto nel piano xy . L'angolo di inclinazione di M_0 andrà a dipendere dalla durata e dall'intensità dell'impulso. Esso è chiamato *flip angle* o *angolo di nutazione* ed equivale a:

$$\theta = \gamma \times B_1 \times \tau$$

dove γ è la costante giromagnetica, B_1 è l'ampiezza e τ è la durata dell'impulso.

È proprio in questo stato che il vettore di magnetizzazione riesce ad indurre un segnale (secondo la legge di Faraday).

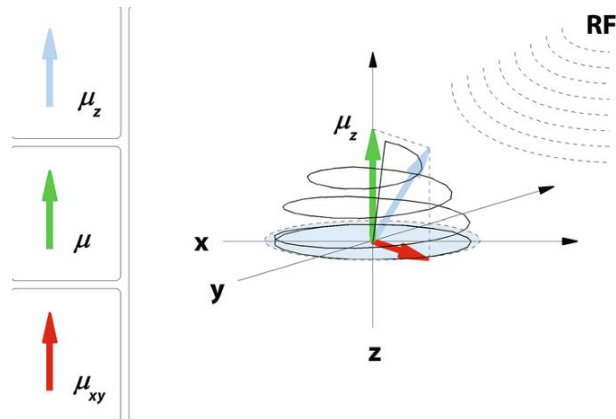


Figura 19 Interpretazione della traiettoria del vettore momento magnetico secondo il modello semi-classico. Il vettore descrive una traiettoria a spirale ruotando alla frequenza di Larmor, inclinandosi sempre di più, fino ad arrivare a ruotare sul piano trasversale

4.1.5. Fenomeni di rilassamento

Una volta che il vettore di magnetizzazione viene ribaltato sul piano trasversale, il sistema di spin non si trova più in una condizione di equilibrio conseguente all'applicazione di un campo magnetico statico. I fenomeni di rilassamento si riferiscono ai processi attraverso i quali i nuclei tornano al loro stato di equilibrio originale e portano a due effetti: il ritorno della magnetizzazione longitudinale lungo la direzione z e la scomparsa della magnetizzazione trasversale nel piano xy . Per quanto riguarda il primo effetto si ha dunque che la magnetizzazione longitudinale M_z , che era stata ridotta a zero dall'impulso RF, comincia a riprendersi. Il recupero della magnetizzazione longitudinale segue una legge esponenziale, definita dal tempo di rilassamento T_1 , che è il tempo necessario perché M_z raggiunga il 63% del suo valore massimo M_0 . Il rilassamento T_1 è dato dalle interazioni “spin-reticolo”, cioè, si riferiscono allo scambio di energia tra i nuclei (gli spin) e l'ambiente circostante, noto come reticolo. In questo processo, l'energia magnetica dei nuclei viene convertita in energia termica del campione. La legge esponenziale è la seguente:

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-t/T_1})$$

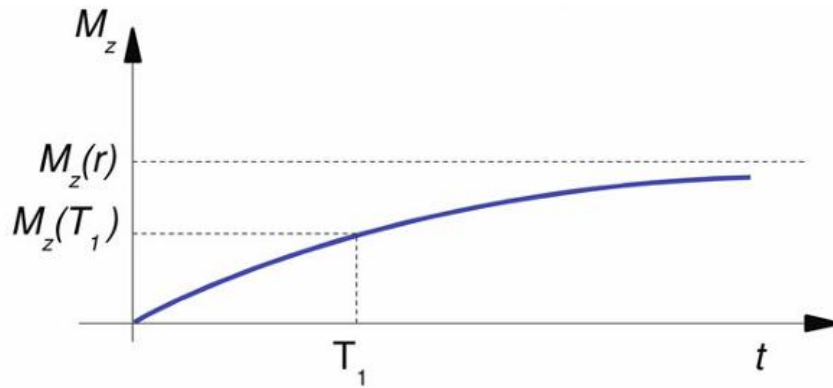


Figura 20 Andamento temporale della magnetizzazione longitudinale dopo l'impulso a 90°

Parallelamente si ha anche la scomparsa della magnetizzazione trasversale. Ciò avviene a causa delle interazioni tra gli spin e delle variazioni locali nel campo magnetico. Le interazioni sono definite “spin-spin” e si riferiscono allo scambio di energia magnetica tra nuclei vicini. Quando i nuclei scambiano energia tra loro, non c'è alcun cambiamento netto nella popolazione dei livelli energetici, ma c'è una perdita di coerenza di fase tra gli spin. Questo processo segue una legge esponenziale ed è descritto dal tempo di rilassamento T_2 , che rappresenta il tempo necessario affinché la magnetizzazione trasversale si riduca al 37% del suo valore iniziale. La legge esponenziale è la seguente:

$$M_z(t) = M_0 \cdot e^{-t/T_2}$$

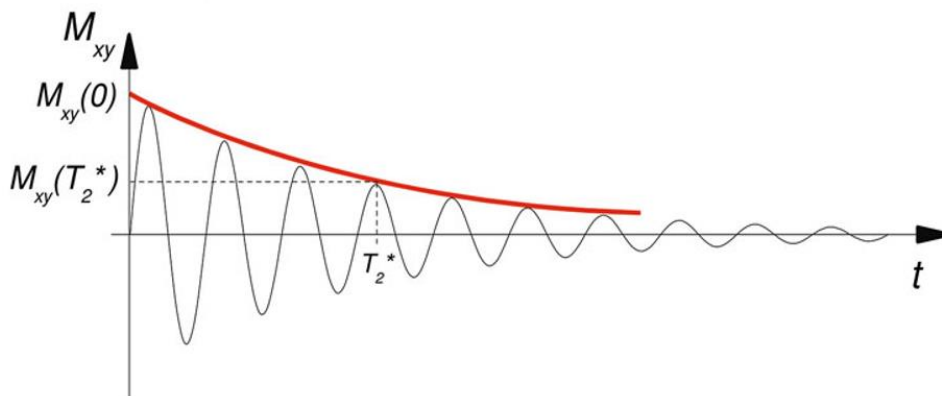


Figura 21 Andamento temporale della magnetizzazione trasversale dopo l'impulso a 90°

Di conseguenza, i moti molecolari nei tessuti, dove le molecole d'acqua sono in continuo movimento, possono stimolare maggiormente le transizioni tra gli stati energetici degli spin quando hanno componenti con frequenze pari a quella di risonanza dei protoni. Le strutture solide e i liquidi a bassa viscosità, avendo minori movimenti molecolari che corrispondono a queste frequenze, mostrano tempi di rilassamento T1 molto lunghi. Il valore minimo di T1 si ottiene per strutture con viscosità intermedia, come i lipidi. Allo stesso tempo per quanto riguarda alle interazioni “spin-spin”, (T2), esse si verificano più frequentemente quando la posizione reciproca dei protoni vicini non varia molto nel tempo. Quindi, le strutture solide o i liquidi ad alta viscosità presentano tempi T2 più bassi (decadimento rapido della magnetizzazione trasversale), mentre i liquidi a bassa viscosità hanno tempi T2 più alti.

| Tipo di tessuto biologico | T2 | T1 (1,5 T) | DP(%) |
|---------------------------|------|------------|-------|
| Sostanza grigia | 101 | 920 | 84 |
| Sostanza bianca | 76 | 780 | 71 |
| Liquido cerebrospinale | 1660 | 3270 | 97 |
| Muscoli scheletrici | 47 | 860 | 79 |
| Cuore | 57 | 860 | 80 |
| Fegato | 43 | 620 | 71 |
| Reni | 58 | 1220 | 81 |
| Milza | 62 | 1070 | 79 |
| Grasso sottocutaneo | 85 | 230 | --- |

Figura 22 Esempi di valori di tempi di rilassamento T1, T2 e densità protonica

4.2. Basi del contrasto

Nella tomografia computerizzata (TC), l'unica caratteristica che può influenzare il contrasto tra i vari tessuti è il loro diverso coefficiente di assorbimento della radiazione X. La risonanza, invece, si distingue per il suo essere una metodica multiparametrica e sfrutta le proprietà fisiche dei tessuti e la manipolazione dei parametri di acquisizione per produrre diverse tipologie di contrasto. Questa versatilità è resa possibile grazie alla scelta accurata dei tempi con cui vengono somministrati gli impulsi di eccitazione e la raccolta del segnale, ovvero parametri che vengono definiti estrinseci perché non dipendono dai tessuti e sono modificabili dall'operatore e sono in particolare il tempo di eco (TE), il tempo di ripetizione

(TR), il *flip angle* (FA), il campo di vista o *field of view* (FOV), lo spessore dello strato, la dimensione della matrice ed il tempo di inversione (TI) per quelle particolari sequenze chiamate *inversion recovery*. I fattori fisici e biologici dei tessuti che determinano il contrasto sono quelli descritti nei paragrafi precedenti e sono i tempi di rilassamento longitudinale (T1) e il tempo di rilassamento trasversale (T2). Oltre a questi due fattori è importante citare anche la densità protonica (DP) che si riferisce alla concentrazione di protoni in un tessuto. Essa è quindi una misura del numero di nuclei di idrogeno per unità di volume. I tessuti con alta densità protonica (come l'acqua e i tessuti molli) appariranno iperintensi, mentre quelli con bassa densità protonica (come l'osso o l'aria) appariranno isointensi.

4.2.1. Tempo di eco (TE)

Il TE rappresenta il tempo che intercorre tra l'applicazione dell'impulso di radiofrequenza (RF) e la misurazione del segnale generato dalle magnetizzazioni trasversali dei tessuti. Quando un impulso RF di 90° viene applicato, i nuclei magnetizzati si allineano perpendicolarmente al campo magnetico principale, creando una magnetizzazione trasversale che inizia a decadere nel tempo a causa del fenomeno di rilassamento trasversale, descritto dal tempo T2. Se il TE è lungo, si lascia più tempo ai fenomeni di rilassamento trasversale per agire, portando a una maggiore riduzione della magnetizzazione trasversale. Questo consente di evidenziare la differente velocità di rilassamento T2 dei vari tessuti, producendo un'immagine con contrasto T2-dipendente. Se si desidera evitare il contrasto T2, il TE deve essere mantenuto il più breve possibile così che non si lasci tempo ai fenomeni di rilassamento trasversale di intervenire in modo significativo, e il contrasto dell'immagine sarà principalmente determinato dal TR e sarà T1-dipendente.

4.2.2. Tempo di ripetizione (TR)

Il TR definisce invece il tempo di ripetizione tra un impulso RF ed il successivo ed è un parametro fondamentale per modulare la dipendenza del segnale dal contrasto T1 dei tessuti dipendente dai fenomeni di recupero della magnetizzazione longitudinale. Dopo il “ribaltamento” della magnetizzazione sul piano trasversale, la magnetizzazione longitudinale inizia a generarsi secondo il tempo di rilassamento T1. Se il TR è lungo, si concede ai tessuti abbastanza tempo per rigenerare quasi completamente la magnetizzazione longitudinale (fino al 99% dopo circa 5 volte il tempo T1). Questo significa che al momento dell'applicazione del successivo impulso di 90°, quasi tutta la magnetizzazione longitudinale è disponibile per essere ribaltata nuovamente nel piano trasversale, producendo un segnale forte. In questa situazione, poiché tutti i tessuti hanno recuperato la loro magnetizzazione in modo simile, il contrasto dell'immagine sarà meno dipendente dal T1. Al contrario, se il TR è breve, i tessuti non hanno abbastanza tempo per recuperare completamente la loro magnetizzazione longitudinale prima dell'applicazione del successivo impulso di 90°. Questo significa che il segnale trasversale generato sarà proporzionale alla quantità di magnetizzazione longitudinale residua di ciascun tessuto. I tessuti con un T1 più lungo avranno un recupero di M_z minore rispetto ai tessuti con un T1 più breve, e quindi produrranno un segnale trasversale più debole. Questo porta a un contrasto T1-dipendente, dove i tessuti con un T1 più lungo appaiono ipointensi rispetto a quelli con un T1 più breve.

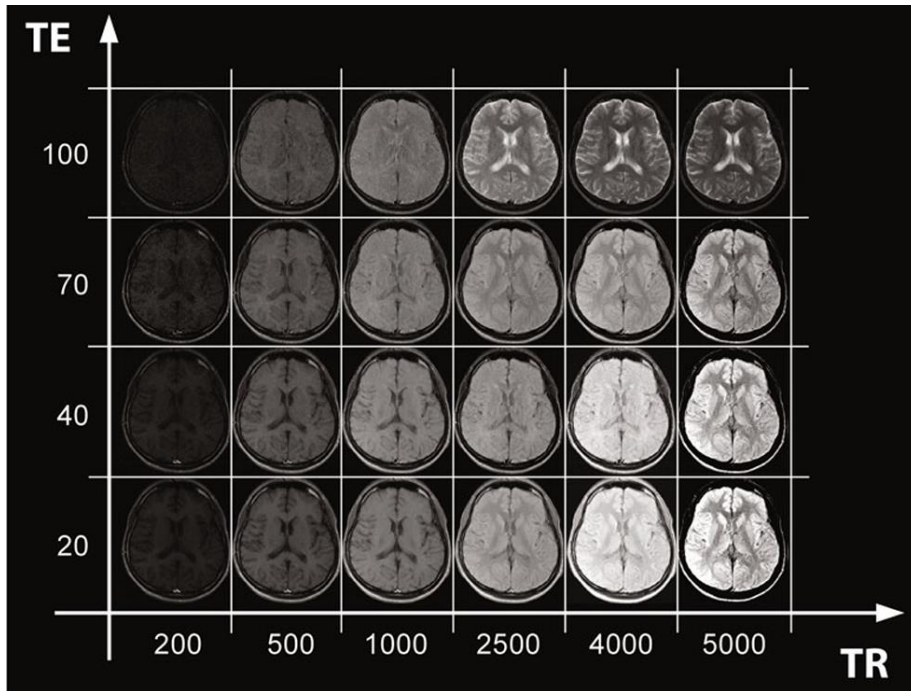


Figura 23 Transizioni da una pesatura di contrasto all'altra, secondo la variazione dei parametri estrinseci TE e TR. Valori bassi di TR e di TE portano a un'immagine il cui contrasto è dipendente in larga misura dal T1; valori elevati di TR e bassi di TE, portano a un'immagine DP-pesata; valori elevati di entrambi i parametri portano a un'immagine T2-pesata

| Tipo di contrasto | Tempo tra impulsi di eccitazione successivi | Tempo tra eccitazione e raccolta segnale |
|-------------------|---|--|
| DP | Lungo | Breve |
| T2 | Lungo | Lungo |
| T1 | Breve | Breve |

Figura 24 Pesatura del contrasto in rapporto al TR e al TE

4.2.3. Localizzazione spaziale

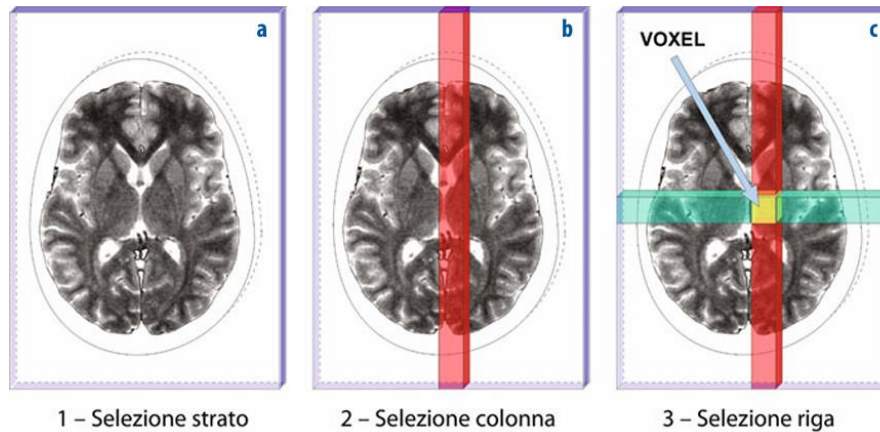


Figura 25 Le tre operazioni necessarie per la localizzazione spaziale di un segnale RM nella tecnica 2DFT. a) Selezione dello strato e del suo spessore fisico per opera del gradiente di selezione strato (GSS); b) individuazione della colonna della matrice per opera del gradiente di codifica di frequenza; c) individuazione della riga della matrice per opera del gradiente di codifica di fase. Il voxel resta in tal modo univocamente determinato

Il processo di localizzazione spaziale dei segnali e quindi la determinazione della posizione delle sorgenti di segnale all'interno del corpo, si basa sull'utilizzo di gradienti di campo magnetico supplementari. Oltre appunto al campo magnetico statico B_0 , si applicano questi gradienti di campo magnetico lungo gli assi x , y , e z causando una variazione lineare e controllata del campo magnetico lungo l'asse su cui sono applicati. Il risultato è che l'intensità del campo magnetico non è più uniforme, ma varia in modo prevedibile lungo una direzione specifica e di conseguenza la frequenza di risonanza dei protoni diventa funzione della loro posizione lungo l'asse del gradiente. Convenzionalmente, i tre gradienti vengono definiti come: gradiente di selezione della fetta, gradiente di fase e gradiente di frequenza o lettura. Il primo è utilizzato per selezionare un particolare strato (o *slice*) del volume da esaminare durante l'applicazione dell'impulso di radiofrequenza e si applica lungo l'asse z . Poiché la frequenza di risonanza dei protoni dipende dall'intensità del campo magnetico, applicando un gradiente durante l'impulso RF, solo i protoni in una determinata posizione lungo l'asse del gradiente (che corrispondono ad una determinato strato del paziente) avranno la frequenza di risonanza corrispondente all'impulso RF e quindi saranno eccitati, mentre verranno esclusi quelli al di fuori dello strato. Successivamente, l'immagine può essere costruita *slice per slice*, permettendo la scansione tridimensionale del volume corporeo. Il gradiente di fase, invece, è applicato in una fase temporale posteriore al gradiente di

selezione della fetta, ma precedente al gradiente di lettura ed è responsabile della codifica spaziale lungo una direzione ortogonale rispetto al gradiente di lettura, di solito l'asse y . Quando il gradiente di fase viene applicato, esso induce una variazione della fase di precessione dei protoni in funzione della loro posizione lungo l'asse y . Questa variazione di fase è lineare e viene mantenuta anche dopo che il gradiente viene spento. Il gradiente di frequenza, noto anche come gradiente di lettura, è applicato durante la fase di acquisizione del segnale, ovvero quando il segnale RM viene letto dallo scanner, variando il campo magnetico generalmente lungo l'asse x e di conseguenza, la frequenza di precessione dei protoni cambia in funzione della loro posizione lungo questa direzione. Questo permette di distinguere i segnali provenienti da diverse posizioni lungo l'asse del gradiente, creando una codifica spaziale basata sulla frequenza.

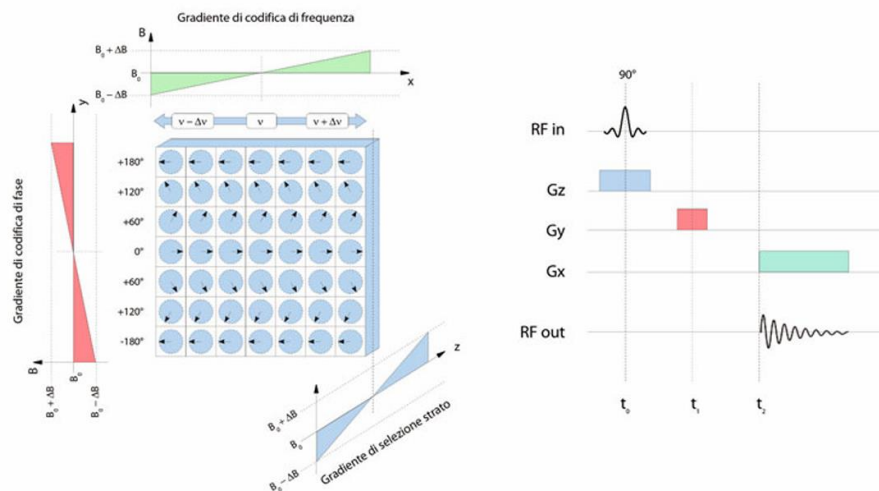


Figura 26 Gradienti a codifica di fase e di frequenza. A sinistra: rappresentazione di una matrice 7×7 di spin nel piano xy e degli effetti dei due gradienti; lungo le colonne, gli spin precedono con uguale fase ma frequenza diversa, mentre lungo le righe hanno fase diversa. A destra: diagramma temporale di un'acquisizione elementare. Il segnale sulla prima riga (RF in) rappresenta l'impulso a radiofrequenza, fornito contemporaneamente al gradiente di selezione della sezione G_z . Successivamente viene attivato per qualche istante il gradiente a codifica di fase G_y lungo la direzione y . Al termine è attivato il gradiente a codifica di frequenza G_x lungo la direzione x . Questi ultimi due gradienti, che individuano rispettivamente ordinata e ascissa della matrice, sono dunque tra loro interscambiabili.

4.3. Apparecchiatura RM

La strumentazione utilizzata per l'imaging a risonanza magnetica è complessa e coinvolge diverse componenti che lavorano insieme per acquisire, elaborare e visualizzare le immagini. Le componenti principali sono il magnete, le bobine di gradiente, il trasmettitore RF, le

bobine trasmettenti e riceventi, il ricevitore a radiofrequenza, il convertitore ADC, la console e il computer di acquisizione dell'operatore ed infine, la schermatura con gabbia di faraday. Il magnete è il cuore del sistema poiché genera un campo magnetico statico molto forte e uniforme che allinea i momenti magnetici dei protoni nei tessuti del corpo. La forza del campo magnetico è misurata in tesla (T), e tipicamente varia da 1 a 3 tesla nelle apparecchiature cliniche, anche se esistono magneti ancora più potenti. Le bobine dei gradienti di campo magnetico sono responsabili della creazione di gradienti di campo magnetico, cioè variazioni controllate e lineari del campo magnetico lungo gli assi x , y e z e per questo ci sono generalmente tre set di bobine, uno per ciascuno dei tre assi principali. Il trasmettitore a radiofrequenza (RF) genera gli impulsi di radiofrequenza che vengono inviati al corpo per eccitare i protoni. Questi impulsi sono necessari per ribaltare la magnetizzazione dei protoni dal loro allineamento con il campo B_0 e inducono la precessione che genera il segnale RM. Le bobine RF sono utilizzate per trasmettere gli impulsi RF e ricevere il segnale prodotto dai protoni eccitati e possono essere posizionate intorno alla parte anatomica di interesse o integrate nel tavolo di scansione. Esistono diversi tipi di bobine a seconda della loro funzione specifica: le bobine di trasmissione che sono utilizzate per inviare l'impulso RF che eccita i protoni e le bobine di ricezione che raccolgono il segnale emesso dai protoni quando ritornano al loro stato di equilibrio. Alcune bobine, inoltre, possono svolgere entrambe le funzioni di trasmissione e ricezione. Il ricevitore RF cattura il segnale RM trasmesso dalle bobine di ricezione che è inizialmente in forma analogica e deve essere convertito in digitale per poter essere elaborato e ciò avviene attraverso un convertitore analogico-digitale (ADC). Questo passaggio è essenziale per permettere al computer di elaborare il segnale e trasformarlo in un'immagine. Il computer di acquisizione controlla la temporizzazione e l'intensità dei gradienti di campo magnetico, così come l'intensità e la durata degli impulsi RF, in base ai parametri impostati dall'operatore e coordina l'intera sequenza di imaging, garantendo che tutte le componenti lavorino in sincronia per acquisire i dati RM correttamente. Una volta acquisiti i dati, il computer li elabora attraverso algoritmi complessi, come la trasformata di Fourier, per ricostruire l'immagine tridimensionale o bidimensionale dell'area anatomica di interesse. La console è l'interfaccia utente che permette all'operatore di impostare i parametri della scansione, monitorare il processo di imaging e visualizzare le immagini ottenute. Da qui l'operatore può selezionare la sequenza di impulsi, il tipo di contrasto desiderato (T1, T2, ecc.), e altre specifiche tecniche. Infine, la

schermatura con gabbia di Faraday, utilizzata per schermare la macchina ed evitare sia l'ingresso di segnali radio esterni sia l'uscita di segnali generati dalla risonanza, che potrebbero interferire con altre apparecchiature.

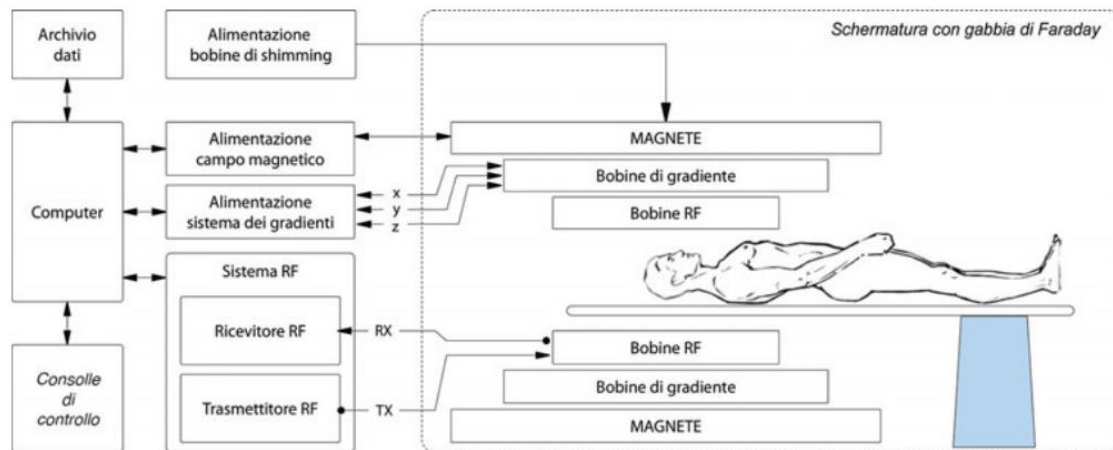


Figura 27 Schema a blocchi di un'apparecchiatura RM

4.4. RM nello studio del fegato

La risonanza magnetica offre molti vantaggi rispetto alla TC e all'ecografia, tra cui l'assenza di radiazioni ionizzanti, una maggiore risoluzione spaziale, la possibilità di utilizzare mezzi di contrasto, sia extracellulari, che specifici per gli epatociti, una valutazione dettagliata dell'albero biliare con colangiopancreatografia RM e una migliore caratterizzazione e rilevamento delle lesioni. Tuttavia, una delle problematiche di questo esame è il movimento respiratorio del paziente che comporta il movimento continuo del fegato e quindi conseguenti artefatti da movimento. Per evitare ciò si può ricorrere all'utilizzo di alcune tecniche come il *trigger respiratorio*, il *navigation echo* o il *breath-hold*. La prima ci permette di acquisire in maniera sincronizzata al ritmo respiratorio del paziente tramite l'utilizzo di una fascia posta intorno l'addome del paziente. Questa, infatti, permette la registrazione del movimento addominale per poi produrne una curva sulla quale l'operatore sceglierà gli intervalli di acquisizione (generalmente durante l'espiazione). Il *navigation echo* sfrutta la tecnica a eco del navigatore per determinare la posizione del diaframma durante la scansione. Viene posizionata una ROI sulla zona diaframmatica, in parte sul parenchima epatico e in parte sul polmone ed in base all'eco registrato la macchina calcola

i movimenti accettati o meno dalla posizione del diaframma; può essere utilizzata anche in combinazione con il *trigger respiratorio*. Il *breath-hold*, infine, prevede che il paziente trattienga il respiro durante l'acquisizione delle immagini, secondo le indicazioni dell'operatore. Per un esame standard si prevede un imaging basale ed eventualmente, in base al paziente e al caso clinico, l'iniezione di mezzo di contrasto per via endovenosa. Le sequenze più utilizzate per questo esame sono sequenze *GRE T1* sia in fase sia in opposizione di fase sul piano assiale, *TSE T2* sul piano assiale e coronale, anche con la soppressione del grasso, *TSE single shot*, *STIR*, *EPI* pesate in *DWI*, *GRE T1* in soppressione del grasso (3D) sul piano assiale. L'acquisizione di sequenze *GRE T1 in/out phase* è fondamentale per la ricerca di tessuto adiposo intracellulare, come nelle lesioni focali epatiche contenenti adiposo o nelle epatopatie steatosiche; le *TSE T2* sono importanti per ottenere un buon dettaglio morfologico e informazioni di segnale abbastanza precise; le *TSE single shot* sono sequenze fortemente pesate in T2 e importanti per la caratterizzazione di strutture e lesioni a contenuto liquido, così come per lo studio colangiografico; le sequenze *STIR* utili per una buona soppressione del segnale del grasso, così da poter avere segnale elevato delle strutture contenenti liquido; sequenze *DWI*, con tecnica *EPI*, utili sia per l'identificazione di aree flogistiche, sia per la detezione di lesioni focali parenchimatose come le lesioni metastatiche epatiche; le *GRE T1* (3D) con soppressione del segnale del grasso sono imprescindibili in caso di successiva iniezione di MDC, così da avere una sequenza basale che possa fungere da "maschera". Per quanto riguarda i MDC, nello studio del fegato sono utilizzati prevalentemente MDC epatospecifici come il *Gd-BOPTA* e il *Gd-Eob-DTPA* che permettono una caratterizzazione più dettagliata delle lesioni epatiche, grazie alla loro capacità di essere captati dagli epatociti. Il *Gd-BOPTA* (gadobenato dimeglumina) viene eliminato per circa il 96% per via renale e per il 4% per via biliare attraverso la captazione da parte degli epatociti e per avere una buona fase epatospecifica è necessario attendere almeno 40-60 minuti dall'iniezione endovenosa. Il *Gd-Eob-DTPA* viene captato dagli epatociti per circa il 50% ed è necessario attendere solamente 20 minuti dall'iniezione. Ad ogni modo, tutti i MDC devono essere iniettati endovena a bolo, preferibilmente mediante iniettore sincronizzato, seguiti da bolo di soluzione fisiologica.

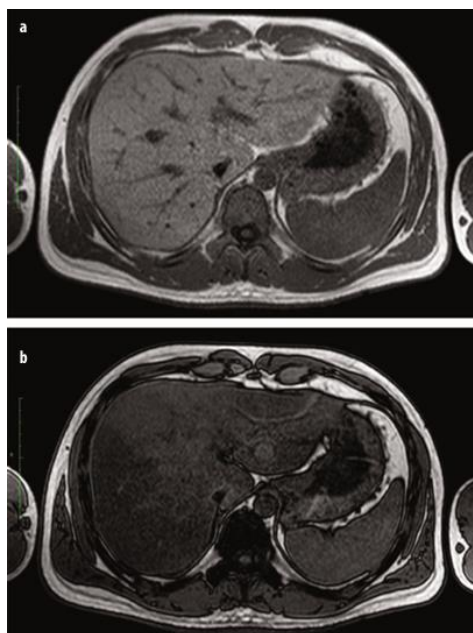


Figura 28 Sequenza dual-echo GRE-T1 pesata (TR 116,9 ms, TE 2,3 / 4,6 ms) in-phase (a) e out of phase (b) in quadro di diffusa steatosi epatica con evidenza di marcato “abbattimento” del segnale del parenchima epatico in relazione al maggior contenuto lipidico intracellulare

5. Imaging ibrido: PET/RM

La tomografia a emissione di positroni/risonanza magnetica (PET/RM) costituisce un'importante evoluzione tecnologica nell'ambito dell'imaging medico. Essa, infatti, è una metodica ibrida che permette di “fondere” immagini di risonanza magnetica (RM) a quelle di tomografia a emissione di positroni (PET). Di conseguenza, permette di fornire allo stesso tempo, e attraverso un solo sistema hardware, uno studio morfologico, in particolare dei tessuti molli, ed uno studio metabolico-funzionale e quindi di localizzare con precisione le aree di interesse, come lesioni tumorali o zone con attività metabolica anomala. Nonostante i primi studi riguardo la metodica siano iniziati negli anni 90, i primi sistemi PET/RM sono stati installati nel 2010. Questo perché diversi sono stati i problemi tecnologici da risolvere come la correzione per attenuazione, le difficoltà relative ai fotomoltiplicatori applicati in PET e l'integrazione dei sistemi PET e RM in un'unica macchina.

5.1. Applicazioni

Le applicazioni della PET/RM si concentrano su patologie e aspetti clinici in cui la risonanza magnetica offre vantaggi intrinseci rispetto alla TC, come l'aumento del contrasto dei tessuti molli, la capacità di eseguire una valutazione multiparametrica (T1, T2, DP, DWI ecc.), inclusa la quantificazione dell'assorbimento del radiotracciante combinato con i valori ADC e l'uso di agenti di contrasto specifici per gli epatociti. In particolare, la PET/RM sembra avere un valore aggiunto nelle applicazioni oncologiche che richiedono un elevato contrasto dei tessuti molli, come la valutazione delle metastasi epatiche dei tumori neuroendocrini o l'imaging del cancro alla prostata. Il potenziale è stato dimostrato anche nell'imaging cardiaco (ad esempio, nella valutazione della vitalità miocardica e della sarcoidosi cardiaca) e cerebrale (ad esempio, nella classificazione dei gliomi e nella malattia di Alzheimer), dove la risonanza magnetica è la modalità predominante. Inoltre, la dose di radiazioni inferiore rispetto alla PET/TC sarà particolarmente preziosa nell'imaging di pazienti giovani con malattie potenzialmente curabili.

5.1.1. PET/RM nello studio del fegato

I primi risultati delle prestazioni in diverse applicazioni oncologiche addominali sono promettenti, in particolare riguardo la rilevazione di metastasi epatiche. Mentre la TC rappresenta lo standard clinico nella stadiazione dei tumori addominali, la risonanza magnetica del fegato con il suo eccellente contrasto dei tessuti molli offre una maggiore sensibilità soprattutto nelle lesioni epatiche di dimensioni <10 mm. La PET con [¹⁸F]FDG, solitamente in combinazione con la TC, consente un'ulteriore caratterizzazione delle lesioni epatiche in base al loro metabolismo del glucosio, consentendo una selezione accurata dei pazienti con malattia prevalentemente intraepatica, che possono trarre beneficio da opzioni terapeutiche focali. Tuttavia, è noto che la risonanza magnetica mostra una maggiore sensibilità e accuratezza nel rilevamento di piccole lesioni epatiche rispetto alla TC e alla PET/TC, il che la rende un'alternativa promettente alla TC nell'imaging ibrido. Diversi studi hanno infatti dimostrato ciò: uno studio condotto su 70 pazienti da Karsten Beiderwellen ad Essen in Germania, ha infatti dimostrato che la PET/RM come nuova modalità diagnostica è fattibile per una stadiazione accurata per quanto riguarda le metastasi epatiche. In secondo

luogo, fornisce un'accuratezza diagnostica significativamente più elevata nel rilevamento delle metastasi epatiche rispetto alla PET/TC. Come riflesso della maggiore sensibilità della PET/RM, è possibile identificare più metastasi epatiche e potrebbe persino avere un impatto sulle strategie terapeutiche. In modo simile, uno studio condotto da Olivio F. Donati su 37 pazienti con sospette metastasi epatiche, sottoposti a PET/TC e successiva RM epatica con un mezzo di contrasto specifico per gli epatociti (Gd-EOB-DTPA), dove la fusione PET-RM ha determinato una sensibilità (93%) e un'accuratezza diagnostica (92%-96%) significativamente più elevate rispetto alla PET/TC (76% per la sensibilità e 85% per l'accuratezza). Tuttavia, ci sono solo pochi studi selezionati che mostrano il vantaggio della PET/RM nella caratterizzazione dei tumori epatici primari. L'indicazione principale per l'uso di 18F-FDG è la valutazione della differenziazione tumorale, ad esempio nell'HCC, e per prevedere il rigetto epatico dopo trapianto.

5.2. PET/RM e PET/TC

In primo luogo, la PET/RM fornisce una dose di radiazioni ridotta per il paziente e ciò è particolarmente importante nei pazienti pediatrici, nelle donne in età fertile e nei numerosi pazienti soggetti a monitorare la risposta alla terapia o recidive. Rispetto alla PET/TC, la PET/RM può ridurre la dose a solo il 25%, dato che il 75% della dose di radiazioni del paziente è associata alla TC. Ad esempio, la dose dovuta da una scansione PET/TC total body pediatrica si ridurrebbe da 19,5 a 4,6 mSv utilizzando la PET/RM. In secondo luogo, la visualizzazione dei tessuti molli e il contrasto della RM sono superiori a quelli sulla TC, migliorando il rilevamento delle lesioni e l'accuratezza diagnostica in numerose condizioni. La RM aggiunge importanti informazioni funzionali complementari alla scansione PET, come l'imaging pesato in diffusione (DWI) o la spettroscopia, così come l'utilizzo di mezzi di contrasto epatospecifici come il *Gd-BOPTA* e il *Gd-Eob-DTPA*, migliorando ulteriormente i risultati. Inoltre, l'imaging multiparametrico aumenta l'estrazione delle caratteristiche radiomiche e l'utilità diagnostica. In terzo luogo, la PET/RM offre un imaging realmente simultaneo, che ha un impatto positivo sulla coregistrazione, specialmente negli organi che si muovono (ad esempio, cuore e polmoni), nelle lesioni che subiscono movimento fisiologico (ad esempio, tumori polmonari), negli organi che cambiano (ad esempio,

riempimento della vescica urinaria) o nei pazienti che si muovono durante la scansione (ad esempio, per dolore o ansia). L'imaging simultaneo consente anche una migliore sincronizzazione del gating respiratorio e cardiaco tra i dati PET e RM, oltre a consentire l'applicazione della correzione del movimento ai dati PET, la quale aumenta il rilevamento delle lesioni e l'accuratezza quantitativa. Infine, la ricostruzione delle immagini offre la possibilità di correggere gli artefatti del volume parziale sulle immagini PET utilizzando la coregistrazione RM. L'impatto netto di questo approccio è il recupero della risoluzione o una risoluzione spaziale migliorata dei dati PET. Nonostante questo, la PET/TC permette di acquisire esami in tempi decisamente minori, circa 30 minuti (rispetto ai 60 o più minuti nella PET/RM), è ampiamente disponibile e presente da molti più anni e per questo dispone di protocolli stabiliti e un'accuratezza quantitativa ben consolidata. La PET/RM invece ha ancora una disponibilità limitata, protocolli e indicazioni ancora in fase di sviluppo e richiede personale esperto sia in MN che in RM.

5.3. Integrazione dei due sistemi

La progettazione dei sistemi PET-RM è complessa a causa delle sfide tecniche causate dalla presenza del campo magnetico. Un sistema completamente integrato deve essere realizzato senza compromettere le prestazioni di nessuna delle due singole modalità. Oltre all'elaborazione software assistita nel post-processing, i design utilizzati sono quelli con un approccio di acquisizione sequenziale o simultanea. La Figura 29a mostra la configurazione sequenziale, in cui la PET e la RM vengono effettuate una dopo l'altra in sequenza, seguite da una co-registrazione gestita dal software. Il design duale di questo approccio prevede lo stesso tavolo di trasferimento per i pazienti e lo stesso lettino. Questo approccio viene utilizzato quando le due modalità sono collocate nella stessa stanza, mentre un altro metodo può essere la collocazione dei due sistemi in compartimenti separati. La tecnica di progettazione sequenziale è considerata economica, semplice, riduce la claustrofobia grazie alle modalità separate e minimizza l'influenza del campo magnetico grazie a schermature aggiuntive. Questa tecnica è adottata da Philips Healthcare, nota come TF-PET/MRI. Tuttavia, introduce artefatti di movimento degli organi e richiede uno spazio significativo per alloggiare la grande strumentazione del sistema PET/RM. Questo giustifica la necessità

di una modalità di imaging simultanea il cui design ha come obiettivo la costruzione di entrambe le modalità all'interno di un unico sistema, ovvero la condivisione dello stesso gantry per entrambe le modalità di imaging. Questo approccio esiste dal 2006 e può essere realizzato in due modalità: con un sistema che include un inserto PET nello scanner RM (Fig. 29b) o un sistema completamente integrato (Fig. 29c). Questo approccio è piuttosto diffuso poiché mira a ridurre l'ingombro del sistema. D'altra parte, il design deve risolvere numerosi ostacoli tecnici legati alla compatibilità del sistema.

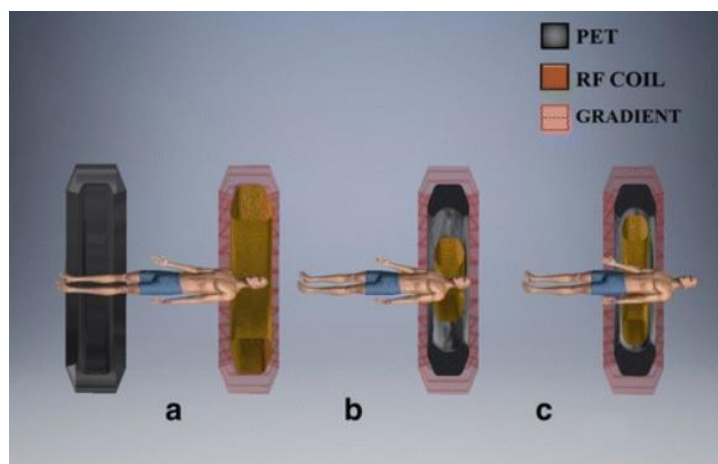


Figura 29 Rappresentazione delle diverse configurazioni di sistemi PET/RM (a) Design sequenziale, (b) Scanner MRI con inserimento PET simultaneo e (c) Sistema completamente integrato simultaneo

5.3.1. Sistema RM che influenza la PET

Le componenti del sistema RM che influenzano la PET sono principalmente tre: il campo magnetico statico, i gradienti di campo magnetico e i segnali RF. I rivelatori a blocco presenti nello scintillatore del sistema PET includono il flusso di elettroni nei tubi fotomoltiplicatori (PMT), che viene perturbato dal campo magnetico statico molto elevato. La traiettoria degli elettroni tra i dinodi viene deviata a causa della forza di Lorentz, causando la perdita di informazioni in una determinata regione. Di conseguenza, i tubi PMT devono essere schermati utilizzando acciaio o mu-metal. I PMT possono essere sostituiti con rilevatori di luce, come le fibre ottiche, che offrono prestazioni migliori in presenza di un campo magnetico poiché contengono solo raggi X e raggi γ per la rilevazione. Tuttavia, la lunghezza delle fibre ottiche causa attenuazione del segnale. In alternativa, i PMT possono essere sostituiti con dispositivi meno sensibili al campo magnetico, come i fotodiodi a valanga

(APD) e i PMT sensibili alla posizione (PSPMT). Gli APD possono essere collegati direttamente al cristallo scintillatore del rivelatore a blocco con una guida luminosa corta di 1-2 mm e sono anche insensibili al campo magnetico. Tuttavia, sono molto sensibili alle variazioni di temperatura e hanno un fattore di guadagno inferiore. I campi magnetici inducono correnti parassite nel circuito PET. L'introduzione di correnti parassite provoca riscaldamento e vibrazioni meccaniche dell'elettronica presente nel sistema PET. Pertanto, l'elettronica ad alta frequenza deve essere schermata con alluminio o rame collegato a terra. La natura non magnetica e non ferromagnetica del rame consente di fornire circa il 99% di isolamento elettrico attorno all'elettronica dei rivelatori PET. A causa della sequenza del gradiente, la sensibilità del sistema PET/RM diminuisce del 5-20%. I fotorivelatori a stato solido e l'elettronica posizionata vicino alla bobina di gradiente devono essere estremamente robusti. Altrimenti, il sistema di lettura PET deve essere ridisegnato per attenuare le oscillazioni. I segnali RF generati dalle bobine di trasmissione della RM causano una suscettibilità dell'elettronica del sistema PET durante l'acquisizione simultanea e si osserva maggiormente nelle alte frequenze. L'interferenza RF riduce il rapporto segnale-rumore (SNR) e questo problema può essere risolto schermando i rivelatori PET con materiali conduttivi come il rame.

5.3.2. Sistema PET che influenza la RM

Anche alcune componenti della PET influenzano il sistema RM. La presenza di rivelatori a scintillatori solitamente utilizzati in PET (come il bismuto di germanato (BGO) o l'ortosilicato di lutezio (LSO)), può creare una non uniformità nel campo magnetico statico creando di conseguenza problemi di induzione magnetica e quindi perdita di qualità nell'immagine RM. La risoluzione a questo problema consiste nell'utilizzo di rivelatori adatti al sistema RM, come i rivelatori a valanga (APD) e i fotomoltiplicatori al silicio (SiMP). Un'altra componente è la schermatura gamma che serve per proteggere gli elementi sensibili alle radiazioni gamma inducendo distorsioni e disformità del campo magnetico a causa della formazione di correnti parassite. Infine, la presenza di componenti elettronici e cavi utilizzati nel sistema PET possono creare delle interferenze alla componente RF e creare

effetti di riscaldamento. La soluzione a questo problema è l'uso di uno scudo RF attorno ai rilevatori PET.

5.4. Approcci per mappe di attenuazione PET

Uno dei problemi più impegnativi dell'imaging PET nei sistemi PET/RM è la correzione dell'attenuazione. Infatti, la mappa di attenuazione a 511 keV dovrebbe idealmente derivare dalle immagini RM acquisite. Tuttavia, contrariamente alla TC, i segnali RM non sono correlati alla densità elettronica e alle proprietà di attenuazione dei fotoni dei tessuti, ma piuttosto alla densità protonica e alle proprietà di rilassamento magnetico. Pertanto, non esiste una tecnica di mappatura globale unica per convertire le intensità RM in coefficienti di attenuazione. L'attenuazione dei fotoni è dovuta a interazioni fotoelettriche che provocano l'assorbimento completo o la dispersione dei fotoni con perdita di energia. La percentuale di fotoni attenuati all'interno del tessuto è indipendente dal luogo di annichilazione, ma dipende dalla lunghezza totale del percorso all'interno del corpo dei due fotoni da 511 keV lungo una linea di risposta (LOR). Ad esempio, una lunghezza di 15 cm (il diametro medio della testa) porta a un fattore di attenuazione di 4,5, mentre una lunghezza di 35 cm, come si trova nell'addome, risulta in un fattore di 18. Pertanto, solo il 22% e il 5,5%, rispettivamente, della radiazione emessa dal tracciante radiomarcato in direzione di una LOR viene registrata dal rilevatore PET. Questi numeri dimostrano che anche un piccolo errore nella misurazione o determinazione del fattore di attenuazione può portare a una correzione errata dell'attenuazione del tessuto. Senza una correzione per l'attenuazione o con una correzione errata, a seconda della distribuzione spaziale dei tessuti con diverse proprietà di attenuazione, si andranno a verificare errori e variabili considerevoli nelle immagini PET. La correzione per l'attenuazione, in sistemi senza integrazione RM, può essere eseguita in modi diversi. Un modo è quello di pre-correggere i dati di emissione misurati con i fattori di attenuazione. Questi fattori (fattori di correzione dell'attenuazione (ACF)) possono essere derivati da una scansione di trasmissione (μ -map) acquisita utilizzando una sorgente a barra rotante di ^{68}Ge (Germanio-68), che misura direttamente l'attenuazione del fotone a 511 keV e questo solo nei soli scanner PET (oggi praticamente obsoleti). Nella PET/TC, la μ -map valida per la PET è derivata da immagini TC diagnostiche a bassa dose, convertendo le unità

di Hounsfield in valori μ per fotoni da 511 keV utilizzando curve di calibrazione lineari a segmenti. Similmente ai primi metodi AC basati sulla trasmissione, il modo più semplice per derivare mappe di attenuazione nella PET/RM è classificare le immagini RM per la segmentazione di diverse classi di tessuti e assegnare opportuni coefficienti di attenuazione lineare a ciascuna classe di tessuti. Tuttavia, i tessuti polmonari e le ossa corticali, che sono due importanti tipi di tessuti nelle mappe di attenuazione, mostrano segnali bassi utilizzando sequenze di impulsi RM convenzionali a causa della bassissima densità di protoni. Pertanto, i polmoni, le ossa e le sacche d'aria, che producono anche una bassa intensità del segnale RM, non possono essere ben differenziati l'uno dall'altro per la generazione di mappe di attenuazione. Inoltre, l'attenuazione dei fotoni è dovuta, oltre al tessuto del paziente stesso, anche ai componenti del sistema RM, come il letto del paziente, i dispositivi di immobilizzazione e le bobine a radiofrequenza, componenti che non emettono segnali RM. Diversi sono quindi gli approcci in PET/RM. Il primo è quello che si basa su atlanti, dove un'immagine RM viene combinata con dati di attenuazione derivanti da immagini TC per creare un modello deformabile che si adatti all'anatomia del paziente; l'immagine RM del paziente viene confrontata con l'atlante, e attraverso tecniche di registrazione, l'atlante viene deformato per adattarsi all'anatomia specifica del paziente. Questo consente di trasferire la mappa di attenuazione ottenuta da TC al nuovo set di immagini RM del paziente, tuttavia, presentano difficoltà nei casi di anatomie insolite e richiedono set di immagini completo, oltre alla considerazione dell'attenuazione delle componenti del sistema. Un altro approccio è quello della segmentazione, ovvero categorizzare i tessuti attraverso sequenze RM, in particolare sequenze Dixon che forniscono set di dati in fase e fuori fase per acqua e grasso. In sostanza, ciò consente la segmentazione di aria, grasso, muscoli e tessuto polmonare per coefficienti di attenuazione, ma non consente l'adattamento per l'osso, che viene considerato tessuto molle. Per questo vengono spesso associate sequenze con tempo di eco ultra-breve (UTE o ZTE) per identificare meglio l'osso o altre strutture come i tendini e aumentare il numero di classi di tessuto segmentabili. Questo però comporta lunghi tempi di acquisizione e artefatti da suscettibilità quando si utilizza un ampio FOV. Sebbene siano stati fatti molti progressi negli ultimi anni, nessun metodo è attualmente in grado di risolvere tutti i problemi e dunque questo argomento resta al centro di studi.

5.5. Artefatti in PET/RM

I principali artefatti in PET/RM sono dovuti all'integrazione delle componenti e delle metodologie PET e RM in un unico sistema integrato. Essi riguardano sia l'integrazione hardware, che comporta problematiche e risoluzioni già trattate nei precedenti paragrafi (5.3.1 e 5.3.2), come ad esempio l'influenza di alcuni materiali dei rivelatori PET nell'omogeneità del campo RM o come l'integrazione delle bobine RM nel conteggio dell'attenuazione in PET, ma anche difficoltà nella correzione dell'attenuazione tramite dati RM (trattata nel paragrafo 5.4). Ciò include che le specifiche della natura della fisica RM e le limitazioni inerenti alla RM nel far ciò, determinano la degradazione dei dati PET. Un altro artefatto possibile in PET/RM è quello da troncamento, il quale si verifica quando un dato oggetto è incluso in modo incompleto in un dato campo visivo, per esempio nel caso di pazienti obesi, ed è causato da una differente dimensione del FOV della PET rispetto a quello della RM. Inoltre, la qualità appropriata dell'immagine nella RM dipende da un ampio spettro di fattori correlati all'apparecchiatura e alla procedura di imaging. Tra questi fattori sono compresi l'intensità del campo magnetico, l'omogeneità del campo magnetico, la progettazione dello scanner e i software. Di conseguenza l'imaging può essere sottoposto ad artefatti tipici della RM come quelli di suscettibilità, vuoti di segnale da metallo, artefatti di *aliasing* da FOV ridotto, artefatti da ribaltamento, artefatti da pulsazione. È noto che tutti questi fattori influiscano negativamente sulla qualità delle immagini RM e conseguentemente rischiano di interferire negativamente con il processo di segmentazione dei tessuti e l'MRAC. Ciò comporterà inoltre un compromesso della qualità dell'immagine o informazioni di immagine artefattuali nella PET. Infine, un artefatto che caratterizza entrambe le metodiche è l'artefatto da movimento che comporta il rischio di registrazione non idonea ed errori di allineamento, segmentazione e quantificazione. Il movimento può essere volontario, come il cambiamento di posizione del paziente o la respirazione, o involontario e correlato a molti processi fisiologici all'interno del corpo umano, come la contrazione cardiaca, la pulsazione vascolare e la peristalsi intestinale. Tuttavia, un possibile vantaggio della PET-MR simultanea è la capacità di eseguire la correzione del movimento derivata dalla RM dei dati PET. In conclusione, per evitare un'interpretazione diagnostica errata di questi effetti, è fondamentale la familiarità con questi artefatti, il loro aspetto e le loro fonti.

5.6. Sicurezza in PET/RM

Un esame in PET/RM è molto particolare poiché va ad includere in un unico ambiente i rischi di due metodiche, entrambe caratterizzate, se si parla di sicurezza, da problematiche particolari, sia per i pazienti, che per gli operatori. Da una parte abbiamo le problematiche legate al sistema RM, dove sono presenti diverse sorgenti di rischio che possono provocare effetti di entità molto diverse tra loro. In primis gli aspetti legati al campo magnetico statico, legati soprattutto all'interferenza con dispositivi e impianti metallici, come i pacemaker, che possono provocare criticità e malfunzionamenti se non idonei ai campi magnetici, oltre a produzione di artefatti e alterazioni delle immagini diagnostiche. L'effetto proiettile è un'altra problematica del campo magnetico in quanto esso attrae oggetti ferromagnetici in direzione delle linee di campo verso il centro del magnete. Infine, esso può portare a effetti biologici riconducibili alle interazioni tra i campi magnetici statici e le molecole che costituiscono i tessuti come, ad esempio, interazioni elettrodinamiche con gli elettroliti in movimento o induzioni di correnti elettriche. Vi sono poi effetti legati all'esposizione ai gradienti di campo, come ad esempio effetti di stimolazione dei tessuti muscolari e nervosi elettricamente eccitabili (prevalenti alle frequenze più basse) ed effetti termici connessi al riscaldamento dei tessuti del corpo umano da parte dell'energia elettromagnetica convertita in calore all'interno del corpo umano (prevalenti alle frequenze più alte). Inoltre, vi sono effetti associati alle radiofrequenze che sono riconducibili al riscaldamento dei tessuti, causato per effetto joule dalle correnti indotte dal campo magnetico a RF. La grandezza d'interesse è il rateo di assorbimento specifico (SAR), parametro controllato dalla macchina. Infine, problematiche associate al rumore, che può arrivare a 140 dB e problematiche associate all'utilizzo dei liquidi criogeni, che in caso di fuoriuscita, provocano un abbassamento della percentuale di ossigeno nella sala magnete. È importante, inoltre, fare una distinzione tra l'esposizione a rischio dei pazienti e quella degli operatori coinvolti. Il paziente è sottoposto alla massima intensità di campo magnetico statico e alle conseguenze dei gradienti di campo e delle onde a radiofrequenza. Per l'operatore, si hanno i rischi legati al campo statico, a intensità minori di quelle del paziente, ma per una durata considerevole distribuita sul tempo di accesso alla sala magnete. Il movimento all'interno della sala in presenza di un campo disomogeneo espone inoltre l'individuo a gradienti di campo e correnti indotte. Per quanto riguarda il sistema PET il problema principale riguarda le radiazioni

ionizzanti, che non sono una considerazione per la RM standard. Radiazioni che possono essere identificate nei radionuclidi manipolati, nei pazienti iniettati nelle sorgenti di calibrazione, e nei rifiuti contaminati, che devono essere smaltiti. Per l'operatore fondamentale sarà quindi rispettare gli accorgimenti giusti per evitare contaminazioni e per esporsi il meno possibile alle radiazioni, come l'utilizzo per ogni operazione manuale di guanti, tenersi il più distante possibile dal paziente, gestirlo nel minor tempo possibile e fare attenzione allo smaltimento dei rifiuti relativi ai pazienti iniettati. Inoltre, un requisito ovvio è la schermatura della sala di scansione e della radiofarmacia, così come la presenza di sale d'attesa secondarie per tenere i pazienti radioattivi separati dagli altri, sale di assorbimento e servizi igienici dedicati ai pazienti iniettati dovrebbero essere parte delle considerazioni di pianificazione di un sito PET/RM. Importante è infine la segnaletica all'interno dell'ambiente PET/RM sia per la medicina nucleare relativa a materiali radioattivi, zone calde, zone riservate, servizi igienici, aree di attesa e stato di gravidanza, sia per la risonanza magnetica relativa alle 4 zone RM (zona 1, o area pubblica generale esterna all'ambiente RM; zona 2, o percorso in cui i pazienti vengono condotti per la procedura tra le zone 1 e 4; zona 3, o sala di controllo; e zona 4, o sala magnete) e segnali di avvertimento come "Magnete sempre acceso", "Non entrare", "Solo personale autorizzato" e le etichette di oggetti non compatibili con il magnete ("MR UNSAFE").

5.7. Personale in PET/RM

Per quanto riguarda il personale, questa particolare tipologia di esame necessita figure tecniche specializzate sia per la medicina nucleare, per quanto concerne la PET, sia per la risonanza magnetica (RM), oltre che per le rispettive questioni di sicurezza e radioprotezione. Essendo una metodica emergente poiché introdotta da pochi anni e con una disponibilità ancora limitata, la presenza di figure specializzate per la PET/RM non sono ancora presenti. La situazione a livello globale varia, con formazioni aggiuntive PET per TSRM provenienti dalla RM e viceversa o con l'utilizzo di due figure provenienti dai rispettivi settori, come avviene nell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche. Ad ogni modo, una stretta collaborazione tra i team medici e tecnici, nonché il personale di fisica di entrambi, è essenziale per garantire il tempo di esame più breve possibile, fornendo al

contempo la migliore qualità di ciascuna modalità per garantire una qualità adeguata all'interpretazione congiunta delle immagini.

5.8. Disponibilità

I sistemi PET/RM attualmente in commercio sono offerti da diverse aziende. In primo luogo, i sistemi vengono distinti in base alla tipologia di acquisizione, dal momento che alcuni sistemi permettono un'acquisizione sequenziale, mentre altri simultanea. La prima modalità permette di acquisire l'esame attraverso l'utilizzo delle due componenti separate, ma presenti nella stessa stanza; questa modalità è stata introdotta da Philips nel 2010. La modalità simultanea, resa disponibile per la prima volta da Siemens ed ora offerta anche da GE, è data dall'integrazione delle due componenti, permettendo appunto un'acquisizione simultanea ed allineate. Attualmente in Europa si contano circa 70 sistemi PET/RM, di cui 3 presenti nel territorio italiano.

| | PET | | | | | | PET/MR acquisition mode | PET/MR bore (cm) | MR | | |
|----------------------------|-------------------|----------------|-----|-----------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------|----------|-----------------|-------------------|
| | Scintillator | Axial FOV (cm) | TOF | Sensitivity (cps/kBq) | Peak NECR | Energy resolution (%) | | | AC | Gradient (mT/m) | Slew rate (T/m/s) |
| GE | | | | | | | | | | | |
| <i>Discovery PET/CT-MR</i> | LYSO | 15.7 | Yes | 7.5 | 139.1 kcps @ 29.0 kBq/ml | 12.4 | <i>Sequential</i> | 70/70 | CT based | 50 | 200 |
| <i>Signa PET/MR</i> | LYSO (SiPM based) | 25 | Yes | 21 | 218 kcps @ 17.7 kBq/ml | 11.5 | <i>Simultaneous</i> | 60/60 | MR-based | 40 | 150 |
| Philips | | | | | | | | | | | |
| <i>Ingenuity TF</i> | LYSO | 18 | Yes | 7.1 | 88.5 kcps @ 13.7 kBq/ml | 12 | <i>Sequential</i> | 70/60 | MR-based | 45 | 200 |
| Siemens | | | | | | | | | | | |
| <i>Biograph mMR</i> | LSO (APD based) | 25.8 | No | 14.4 | 184 kcps @ 23.1 kBq/ml | 10.3 | <i>Simultaneous</i> | 60/60 | MR-based | 45 | 200 |

Figura 30 Scanner PET/RM attualmente in commercio

6. Materiali

6.1. La PET/RM nell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche

L'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche è dotata della SIGNA PET/MR da 3 Tesla, prodotta da GE Healthcare, inaugurata nel Novembre 2022.



Figura 31 PET/RM SIGNA presente nell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche

Questo sistema presenta un magnete superconduttore ad alto campo magnetico (3,0 T). Il tunnel ha dimensioni di 98,6cm x 60cm x 60cm, con un gantry risultante di 60cm, ma con un FOV RM di 50cm ed un FOV assiale PET di 25cm. Il carico massimo del lettino, che è rimovibile, è di 437 kg e la lunghezza di esso è 211,3 cm. Il sistema include un sistema di ventilazione per il paziente e un sistema di intercomunicazione tra operatore e paziente. L'acquisizione può effettuarsi con il paziente in ingresso sia di testa che di piedi.

6.1.1. Componenti PET

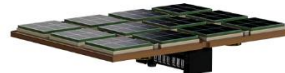
Schermatura RF a tenuta di luce con rivestimento in rame



Array di cristalli LBS (Lutetium Based Scintillator) con luci e riflettori ESR (Enhanced Spectral Reflectors)



SiPM – Fotomoltiplicatore di silicio con schede di circuiti / ASICs



Guarnizione del giunto termico



Piastra di montaggio in alluminio



Figura 32 Schema rivelatore della SIGNA PET/RM

Per quanto riguarda il sistema PET la macchina si basa su uno scintillatore a base di lutezio (LBS) e su una tecnologia innovativa di fotomoltiplicatori al silicio (SiPM) compatibile con la risonanza magnetica. I SiPM superano le limitazioni di altre tecnologie, sono indipendenti dal campo magnetico e offrono un'eccellente risoluzione temporale TOF (finestra di coincidenza di 4,57 ns), un alto guadagno in termini di amplificazione del segnale e un basso rumore tipici di un fotomoltiplicatore di nuova generazione. I cristalli LBS hanno un'alta emissione di luce, tempi di risposta rapidi e potere di arresto, che consentono il PET TOF. I SiPM sono accuratamente supportati da una compensazione termica attiva e passiva (raffreddati ad acqua). I rivelatori sono posizionati all'isocentro del magnete da 3,0T e forniscono un campo visivo (FOV) di 25 cm. Per la prima volta, la combinazione di LBS e SiPM consente alla SIGNA PET/MR di eseguire il PET TOF simultaneamente con l'imaging RM a 3,0T.

| Detector Construction | |
|--------------------------|---|
| Scintillator Material | LBS-Lutetium based scintillator |
| Scintillator Dimensions | 4.0 mm × 5.3 mm × 25 mm |
| Number of Detector Rings | 45 (20,160 total crystals) |
| Silicon Photomultiplier | 28 Modules × 20 blocks per module × 18 anodes per block (10,080 anodes) |
| Number of Image Planes | 89 |
| Axial FOV | 25 cm |
| Transaxial FOV | 60 cm |
| Slice Overlap | User defined 1-44 |

| PET Performance | |
|--------------------------|----------------------------|
| Timing Resolution | < 400 psec |
| Sensitivity ² | 21.0 cps/kBq |
| Peak NECR ³ | 210 kcps/MBq @ 17.5 kBq/mL |
| High Activity NECR | 175 kcps/MBq @ 30 kBq/mL |
| Coincidence Window | 4.57 ns |
| Energy Resolution | 11% |
| Energy Threshold Window | 425-650 keV |

Figura 33 Caratteristiche tecniche delle componenti PET

Per quanto riguarda la formazione delle immagini e in particolar modo alla correzione dell'attenuazione questo sistema utilizza una procedura basata su informazioni ottenute dai dati RM. L'attenuazione totale del paziente viene infatti ricavata attraverso diverse scansioni MRAC (MR Attenuation Correction) basate appunto sulla densità protonica, anatomia e tempi di rilassamento, e non tramite dati CT (densità elettronica) come avviene nei più diffusi sistemi PET/CT. Per ogni lettino PET viene acquisita una scansione MRAC così da creare una sovrapposizione dei dati e comporre automaticamente mappe AC del paziente per la ricostruzione delle immagini PET. Questa modalità permette di ottenere immagini assiali volumetriche *LAVA-Flex*, ovvero una tecnica *FSPGR 3D* pesata in T1 dinamica che genera 4 contrasti in un'unica rapida acquisizione (immagini pesate in solo acqua, solo grasso, in fase e fuori fase attraverso una sola acquisizione). Il sistema utilizza due mappe: quella per il paziente e quella per gli oggetti e le componenti della macchina al di là del paziente, come le bobine (che comunque in questa macchina sono prodotte in modo tale da minimizzare l'attenuazione PET). Per quanto riguarda il paziente quello che avviene è una segmentazione dei tessuti in 4 tipologie (aria, polmone, grasso, tessuto molle) con i rispettivi coefficienti di attenuazione a 511 keV. Il processo MRAC inizia con l'utilizzo delle informazioni di identificazione della stazione mediante *Anatomy Boundaries* per determinare il distretto anatomico specifico per ogni stazione di lettino. Se il lettino è stato assegnato alla stazione

“testa”, è possibile utilizzare AC basato su Atlas e ZTE AC i quali includono l’attenuazione ossea nelle mappe di attenuazione. Per le stazioni "Non testa" o "Testa parziale", la MRAC utilizza un algoritmo di segmentazione del corpo seguito da una fase di separazione grasso/acqua.

6.1.2. Componenti RM

Per quanto riguarda il sistema RM, esso è composto da un magnete superconduttivo a 3 T, che rispetto ai più convenzionali sistemi RM a 1,5 T, permette di avere un numero maggiore di protoni eccitabili in proporzione al campo magnetico, garantendo minor tempo di acquisizione e un miglioramento della qualità delle immagini, con un aumento del SNR, un’ottima risoluzione spaziale, che permette di rilevare dettagli e lesioni di minori dimensioni e una soppressione del segnale del grasso migliore grazie all’aumento della distanza tra i picchi dell’acqua e del grasso. Inoltre, grazie anche all’elevata omogeneità del campo, mantenuta grazie a delle bobine di compensazione, si riesce ad avere un segnale molto stabile e una soppressione del grasso uniforme per tutto il campo visivo (FOV RM 50 cm). Il magnete è raffreddato ad elio e con la tecnologia a zero evaporazione (*zero-boil-off*), le ricariche di elio sono praticamente eliminate, contribuendo così a ridurre i costi operativi e a massimizzare i tempi di attività (rispetto ai prodotti di generazione precedente). Le bobine di gradiente permettono la localizzazione spaziale e sono avvolgimenti in cui scorre corrente modulata in base alle sequenze di eccitazione ed hanno il compito di modificare l’intensità del campo magnetico lungo i tre assi del campo. La velocità, l’accuratezza e la riproducibilità dei gradienti determinano il successo di acquisizioni impegnative come fMRI, DTI e Fiesta. In figura 34 ne sono rappresentate le caratteristiche tecniche della SIGNA PET/RM.

| Gradient Performance | |
|--|--|
| Peak Amplitude ⁹ | 44 mT/m |
| Peak Slew Rate ⁹ | 200 T/m/s |
| Maximum FOV ¹⁰ | 50 cm |
| Duty Cycle | 100% |
| Gradient Amplifier & Coil (water-cooled) | |
| Peak Amplifier Current and Voltage | 830A/1650V |
| Control | Full-digital control Frequency dependent feed-forward model to match amplifier output to gradient coil Dedicated active feedback control loop to regulate current errors |
| Gradient Current Accuracy | 300 μ As |
| Shot-to-Shot Repeatability ¹¹ | 100 μ As |
| Symmetry ¹¹ | 200 μ As |

Figura 34 Caratteristiche tecniche della SIGNA PET/RM

La bobina corpo o *body coil RF* è invece la bobina volumetrica di trasmissione e di ricezione impiegata per l'imaging con FOV di grandi dimensioni. È situata entro l'alloggiamento del magnete e non è visibile né per l'operatore, né per il paziente. È stata progettata per ospitare i moduli dei rilevatori PET, riducendo al minimo l'attenuazione del segnale PET. Fornisce supporto strutturale, alimentazione elettrica, trasmissione dati e capacità di raffreddamento a liquido, minimizzando al contempo la quantità di materiale attenuante tra i cristalli dei rilevatori e il foro nel campo visivo della PET.



Figura 35 Bobina corpo e le sue componenti: 1) Bobina corpo RM RF; 2) Moduli rilevatore PET; 3) Scudo RM RF; 4) Nervature di supporto.

6.1.3. Bobine utilizzate

Per l'esame PET/RM dell'addome superiore si prevede l'utilizzo di diverse bobine di ricezione del segnale, dato che esso prevede una scansione whole body, cioè a partire dal vertex fino al piccolo trocantere femorale, per poi procedere con una scansione ristretta all'addome superiore, comunemente chiamata *particolare*. Pertanto, si andrà ad utilizzare la bobina testa-collo (HNU) e le due bobine body (UAA e LAA), oltre che la bobina *Central Molecular imaging Array* (CMA) integrata nel sistema.



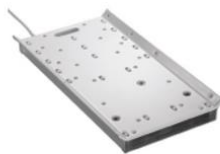
| Upper and Lower Anterior Arrays Specifications | |
|---|--|
| Length | 55.6 cm (21.9 in) |
| Width | 67.4 cm (26.5 in) |
| Height | 3.3 cm (1.3 in) |
| Weight | Upper AA – 4.3 kg (9.4 lbs) with cable Lower AA – 3.8 kg (8.4 lbs) with cable |
| S/I Coverage | 54 cm (21.3 in) |
| R/L Coverage | To the full 50 cm (19.7 in) FOV of the system |
| Up to 30 elements in the FOV of the UAA or LAA when combined with the CMA | |

Figura 36 Bobine body: Upper Anterior Arrey (UAA) e Lower Anterior Arrey (LAA) e le loro caratteristiche



| Head Neck Unit Neurovascular (NV) Specifications | |
|--|--|
| Length | 49.5 cm (19.5 in) |
| Width | 38.8 cm (15.3 in) |
| Height | 34.1 cm (13.4 in) |
| Weight of HNU Base | 4.8 kg (10.6 lbs) |
| Weight of Anterior Adapter | 2.7 kg (5.9 lbs) |
| S/I Coverage | 50 cm (19.7 in), when combined with the CMA and Upper AA |
| R/L Coverage in Head Mode | 24 cm (9.4 in) |
| R/L Coverage for NV | 50 cm (19.7 in), when combined with the CMA and Upper AA |
| Patient Orientation | Head first or Feet first imaging |
| Up to 27 Elements in the FOV, When Combined with the CMA and UAA | |
| Acceleration Factors | 1D R=3, 2D R=6 |

Figura 37 Bobina Head and Neck Unit (HNU) e le sue caratteristiche



| Central Molecular Imaging Array Specifications | |
|---|-------------------|
| Length | 78.5 cm (30.9 in) |
| Width | 43.5 cm (17.1 in) |
| Height | 8.5 cm (3.3 in) |
| Weight of Central Matrix Array | 9.0 kg (20 lbs) |
| S/I Coverage | 43 cm (16.9 in) |
| R/L Coverage | 43 cm (16.9 in) |
| Integrated into the PET/MR system the CMA has 14 elements in the FOV and can be combined with the HNU, UAA, and LAA | |

Figura 38 Bobina Central Molecular imaging Array (CMA) e le sue caratteristiche

6.2. AW SERVER 3.2

AW Server 3.2 è una piattaforma avanzata di elaborazione e visualizzazione delle immagini mediche. Essa fornisce strumenti per l'analisi e l'integrazione delle immagini e consente a più utenti di accedere in remoto alle applicazioni AW da computer compatibili in rete. Il sistema consente l'inserimento in rete, la selezione, l'elaborazione e la ripresa di immagini DICOM in multi-modalità. Ha lo scopo di ricostruire e visualizzare le immagini secondo le esigenze specifiche.

7. Metodologia

7.1. Preparazione del paziente

La preparazione del paziente per un esame PET/RM dell'addome richiede alcune specifiche e diversi passaggi per assicurarsi la riuscita e la qualità dell'esame. In primis, si richiede al paziente di arrivare all'esame con un digiuno di almeno sei ore, potendo bere solo acqua, così che la somministrazione del radiofarmaco ^{18}F -FDG avvenga in modo corretto. Livelli glicemici elevati non permettono infatti una captazione ottimale e per questo il paziente è soggetto prima dell'esame ad un controllo del livello glicemico che non deve essere superiore a 150-200 mg/dl (diverso è per i pazienti diabetici la cui gestione dell'esame è diversificata). Il paziente deve inoltre presentare la documentazione clinica inerente alla patologia e all'esame (esami radiologici, cartella clinica, esami ematologici) e infine compilare il foglio per il consenso informato dell'esame approvando l'esecuzione dello stesso. Va raccomandato al paziente di non stare a contatto con bambini e donne in stato di gravidanza per almeno 24 ore dall'iniezione. Oltre alla misura del livello glicemico, l'infermiera prepara l'accesso venoso con ago cannula per poi far attendere il paziente su un lettino in un ambiente tranquillo e con scarsa luce così che non sia impegnato in nessuna attività fisica, condizione necessaria per una corretta captazione del ^{18}F -FDG.

7.2. Controindicazioni

Le controindicazioni a questo esame derivano sia dalla PET che dalla RM. Per quanto riguarda quest'ultima, rilevanti sono quei pazienti che hanno dispositivi metallici o impianti non compatibili con la RM con campo magnetico statico di 3T (come defibrillatori non compatibili, neurostimolatori, protesi non compatibili ecc...). Ogni dispositivo o impianto è infatti classificato in tre tipologie: *MR safe* (nessuna controindicazione); *MR unsafe* (controindicazione assoluta); *MR conditional* (controindicazione relativa e richiede un approfondimento delle specifiche tecniche). Per quanto riguarda la PET, l'esposizione alle radiazioni è controindicata alle donne in stato di gravidanza e in fase di allattamento. Inoltre,

la macchina può risultare una controindicazione per i pazienti claustrofobici, dato il ridotto spazio all'interno del magnete.

7.3. Somministrazione radiofarmaco PET

Il radiofarmaco impiegato per questo esame è il ^{18}F -FDG. La sua preparazione avviene presso centri qualificati di produzione dei radiofarmaci beta emittenti dotati di ciclotrone. Il radiofarmaco viene consegnato, tramite un corriere autorizzato al trasporto di materiale radioattivo, al reparto di Medicina Nucleare dove, con l'utilizzo di idonea strumentazione dedicata il TSMR prepara le dosi da somministrare. Per quanto riguarda l'esame PET/RM per lo studio del fegato la dose si basa generalmente sul peso corporeo del paziente e si aggira comunemente sui 3,7 MBq per Kg. Avendo ad esempio un paziente di 70 Kg la dose somministrata sarà quindi di 259 MBq (con un margine di errore del 10%). La dose deve comunque essere tale che ci sia la minima esposizione del paziente alle radiazioni ma che allo stesso tempo mi permetta di avere un'ottima qualità delle immagini (principio ALARA: As Low As Reasonable). Anche gli operatori (come già accennato nel paragrafo 6.6) devono ridurre al minimo la quantità di radiazioni assorbita, sia nella preparazione del radiofarmaco e sia nella gestione del paziente, riducendo al minimo il tempo di esposizione e aumentando la distanza dal paziente laddove sia possibile.

7.4. Ingresso in sala RM e posizionamento del paziente

Il paziente dopo circa 30-40 minuti dall'iniezione del radiofarmaco viene invitato a svuotare la vescica così che vada ad eliminare una buona parte di radioattività superflua. Questo comporta un vantaggio radioprotezionistico sia per il paziente stesso, sia per gli operatori, oltre che un miglioramento della qualità delle immagini, data la riduzione di radiazione di fondo con conseguente riduzione di artefatti. Prima di entrare in sala il paziente all'interno dello spogliatoio deve togliere indumenti, ad eccezione di quelli intimi, e rimuovere gli eventuali oggetti metallici, come piercing, orecchini, occhiali, orologi, protesi dentarie, apparecchi acustici ecc...e anche eventuali cosmetici e lenti a contatto. A questo punto, dopo aver indossato un camice monouso, il paziente può entrare nella sala PET/RM (a circa 50

minuti dall'iniezione). Il TSRM a questo punto spiega al paziente le modalità e le tempistiche dell'esame, lo invita a rimanere immobile durante l'intera acquisizione, gli fornisce il campanello d'emergenza e i tappi auricolari per ridurre il rumore e proteggere le orecchie durante l'esame e posiziona il paziente così che risulti in decubito supino, con il piano sagittale mediano perpendicolare al piano d'appoggio, con ingresso craniale e con braccia e gambe distese e allineate, comunque in una posizione che sia comoda per il paziente e che gli eviti di avere l'esigenza di muoversi. L'operatore prima di sistemare le bobine, posiziona a livello addominale il mantice di gomma per l'acquisizione del ritmo respiratorio. Il paziente deve avere le spalle appoggiate alla bobina HNU (*Head and Neck Unit*) e le bobine body (UAA e LAA) sono posizionate una superiormente all'addome e una superiormente al torace. La centratura viene fatta a livello delle orbite attraverso lo spostamento del lettino. A questo punto, dopo aver tranquillizzato il paziente, il TSRM può uscire dalla sala PET/RM chiudendo in modo corretto la porta (per ristabilire la continuità della gabbia di Faraday) ed andare nella sala della workstation per iniziare l'esame.

7.5. Acquisizione PET/RM

L'esame PET/RM si compone di due fasi: la prima fase, che corrisponde alla scansione whole body e che ha durata di circa 20 minuti (4 minuti per lettino) e la seconda fase che riguarda il particolare sul fegato. La scansione whole body è fondamentale poiché può fornire informazioni relative ai distretti anatomici ed eventuali patologie al di fuori dell'addome superiore. Il particolare sul fegato permette invece uno studio epatico più approfondito attraverso la scansione di un unico lettino posizionato in addome superiore per 15 minuti.

7.5.1. Whole Body Imaging

Il TSMR una volta inseriti i dati del paziente può iniziare l'esame. Come prima cosa, si esegue una prima serie che corrisponde al localizzatore triplanare per il whole body (*3-Plane Localizer*); esso permette di visualizzare e confermare la corretta posizione del paziente sul tavolo e fornisce le immagini su cui si andrà ad impostare graficamente le posizioni di

scansioni RM e PET successive, gli intervalli e il DFOV. Il TSRM si accerta che le bobine siano selezionate e collegate correttamente e procede con la scansione. Una volta terminata, l'operatore verifica la corretta visualizzazione dell'anatomia nei tre piani e quando la serie è nello stato *done* (fine), è possibile impostare le attività di scansione PET e RM successive.

A questo punto si procede con la scansione PET/RM whole body. Dal momento che, a seconda del paziente e delle esigenze cliniche, l'acquisizione per questo esame può partire dal vertex o dalle orbite e terminare alle diafisi femorali, si necessita l'acquisizione di 5 lettini (bed) da 25 cm ognuno. Per ogni lettino vengono eseguite simultaneamente acquisizioni PET e RM. Per fare ciò da *Workflow Manager* (Gestione flusso di lavoro) selezionare l'attività PET/RM e fare clic su *Setup* (Imposta). Da qui, posizionare il centro dei lettini PET al centro della copertura anatomica.

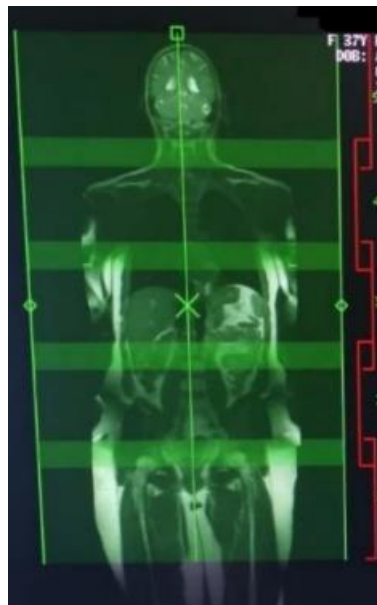


Figura 39 Posizionamento dei lettini

Cliccando sull'icona *Anatomy Boundaries* (confini anatomici) è possibile modificare le regioni anatomiche dei lettini spostando le linee dei confini anatomici così che ogni regione sia posizionata nella giusta fascia di attenuazione.

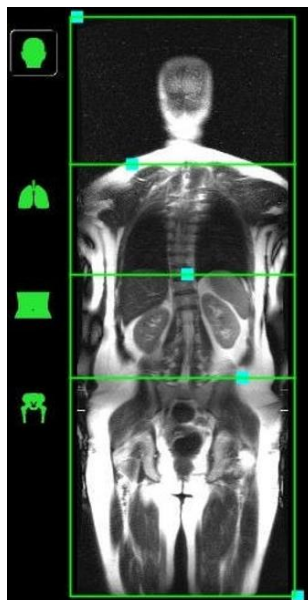


Figura 40 Anatomy Boundaries

Dall'area *PET Scan Parameters* (Parametri di scansione PET), fare clic sulla scheda *Injection* (Iniezione) e impostare i parametri di iniezione durante la prescrizione della scansione PET. Successivamente definire la dose del paziente per la scansione compilando l'apposita tabella (*PET Quantification Information*):

PET Quantification Information

—PET Tracer Information—

Batch Description

Tracer Volume (mL)

Pre-Injection Assay

Tracer Activity mCi Date Time

Injection Time Date Time

Post-Injection Assay

Tracer Activity mCi Date Time

—PET Patient Information—

Blood Glucose Level mmol/L Diabetic

Last Treatment Date

Figura 41 Informazioni di quantificazione PET

- Tracer Volume (quantità di volume del tracciante) ml
- Tracer Activity (Attività tracciante pre-iniezione) MBq o mCi
- Tempo di iniezione del tracciante
- Tracer Activity (Attività tracciante post-iniezione) MBq o mCi
- Blood Glucose Level (Livello glucosio sangue) mmol/L o mg/dL
- Indicare se il paziente è diabetico ed eventualmente la data dell'ultimo trattamento

A questo punto si definisce il radiofarmaco per la scansione del paziente, sia il nuclide che il tracciante (18F-FDG-fluorodeoxyglucose).

Da *Workflow Manager* selezionare e impostare le serie per iniziare la scansione. Le scansioni RM simultanee con la PET non devono provocare un movimento del tavolo poiché tutte le scansioni RM simultanee sono bloccate al centro del lettino PET a cui appartengono. Le scansioni RM simultanee con la PET possono avere un FOV S/I maggiore del FOV PET (25 cm). Nella pratica ordinaria dell'Azienda Ospedali Riuniti di Ancona si è deciso di impostare per ogni lettino le seguenti sequenze RM simultanee all'acquisizione PET: *AX LAVA-Flex*, *AX DWI*, *AX T2 SSFFSE*; vi sono inoltre le sequenze *MRAC- Thigh To Head Static Emission* per la PET. Ogni sequenza sarà numerata in base al lettino da scansionare.

- Le sequenze *MRAC- Thigh To Head Static Emission* sono fondamentali per il calcolo della mappa di attenuazione;
- Le sequenze *LAVA-Flex* sono caratterizzate da una tecnica di imaging *3D FSPGR* che acquisisce echi di grasso/acqua, in fase e fuori fase in una singola acquisizione. Sono sequenze che possono ricostruire fino a quattro tipologie di immagini pesate in: fase, fuori fase, solo acqua e solo grasso. Il contrasto solo acqua differisce da un'immagine convenzionale con soppressione del grasso poiché non viene applicato un impulso di preparazione per la soppressione del grasso. (Spessore di strato = 5mm; TE = 1,674 ms; TR= 4,128; Flip Angle = 12°; NEX = 0,70; Matrice = 256x212;
- Le sequenze *DWI* generano immagini basate sulla misurazione della diffusione delle molecole d'acqua nei tessuti. Prevedono due pesature differenti, ognuna caratterizzata da un diverso *b value* (un parametro che controlla la sensibilità della

sequenza alle differenze di diffusione; quando è basso la sequenza è meno sensibile, quando è alto lo è maggiormente): la prima prevede un *b value* =1000 (NEX=10), la seconda prevede un *b value*=50 (NEX=2). (Spessore di strato = 6mm); TE= 68,3; TR= 4600)

- Le sequenze *T2 SSFSE* sono caratterizzate da una tecnica ultra-rapida che permette l'acquisizione completa dell'immagine dopo una singola eccitazione RF. (Spessore di strato= 5mm; TE= 89,6; NEX=1; Matrice= 352x224).

(valori tecnici che possono variare in base al paziente e all'esigenze cliniche)

| | | |
|-------------------------------------|-----------------------|------------|
| <input type="checkbox"/> | PET Task WB | 20:00 |
| <input type="checkbox"/> | Bed 1 | 04:00 |
| - | MRAC 1 - Thigh to ... | 00:15 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Ax DWI 1 | 14.1 02:04 |
| - | Ax LAVA-Flex 1 | 14.1 00:16 |
| - | Ax T2 SSFSE 1 | 14.1 00:43 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Bed 2 | 04:00 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Bed 3 | 04:00 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Bed 4 | 04:00 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Bed 5 | 04:00 |

Figura 42 Lettini PET e sequenze di acquisizione per ogni lettino

Per i lettini 3 e 4 va fatta un'ulteriore considerazione in quanto corrispondono rispettivamente alle regioni dell'addome superiore e del torace. Questi due distretti sono infatti caratterizzati dal continuo movimento respiratorio causando importanti artefatti. Per risolvere questa situazione, nelle sequenze *LAVA-flex* di questi due lettini, si ricorre all'utilizzo della tecnica a eco del navigatore (*navigation echo*) che permette di determinare la posizione del diaframma durante la scansione. Viene posizionata una ROI sul piano coronale nella zona diaframmatica, coprendo parzialmente il parenchima epatico (2/3 della ROI) e in parte il polmone (1/3 della ROI). Sulla base dell'eco registrato, la macchina calcola i movimenti che sono accettati o meno in base alla posizione del diaframma; i movimenti accettati determinano l'accettazione del segnale dell'impulso, mentre quelli non accettati comportano

lo scarto dell'impulso, che verrà ripetuto fino a quando la posizione del diaframma non sarà accettata, portando a un conseguente aumento del tempo di scansione. Importante è comunque la respirazione del paziente, la quale deve essere la più regolare possibile per evitare di allungare notevolmente i tempi dell'acquisizione. Le sequenze *DWI* e *T2 SSFSE* sono invece “triggerate” e acquisite secondo il tracciato respiratorio generato dal mantice in gomma posizionato intorno all'addome del paziente.



Figura 43 Posizionamento ROI per Navigation echo

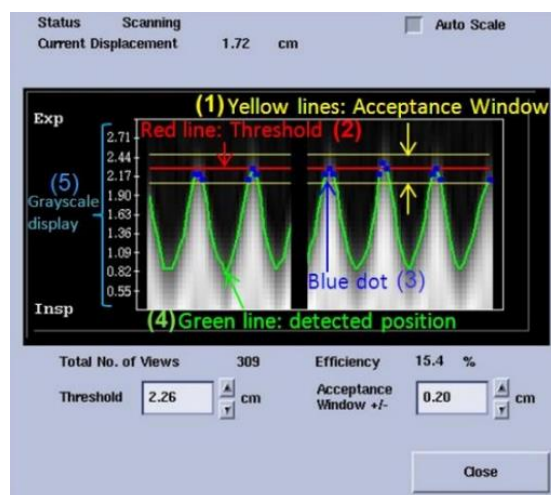


Figura 44 Navigator monitor

Per quanto riguarda l'interfaccia di Navigator Monitor: il segnale viene rilevato soltanto se rientra nella finestra *Acceptance* (Accettazione) tra le due linee gialle e se necessario modificare il valore nella casella sottostante per aumentare o ridurre la distanza tra le linee gialle; la soglia del Navigatore è rappresentata dalla linea rossa e modificando il valore *Threshold* (Soglia), si sposta la finestra di Accettazione verso l'alto o verso il basso; i punti blu (i quali si muovono esclusivamente tra le linee gialle) rappresentano i segnali acquisiti; la linea verde rappresenta la forma d'onda respiratoria e se non presenta nella finestra di Accettazione gialla, significa che non si rileva alcuna traccia della respirazione; la visualizzazione in scala di grigi mostra il segnale del navigatore in tempo reale nel tracciato del navigatore.

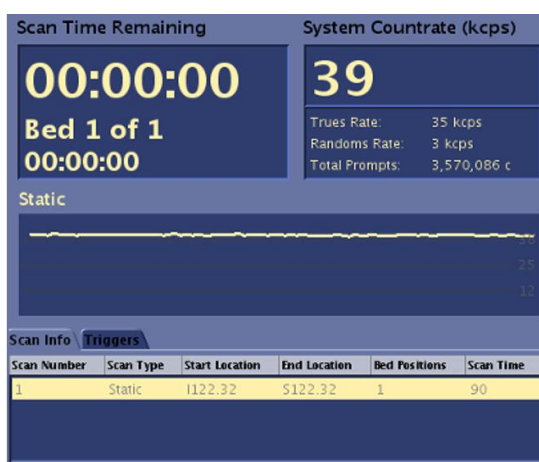


Figura 45 PET Scan Status

Lo stato della scansione PET è visibile nella schermata *PET Scan Status* nella quale sono rappresentati diversi parametri come lo *Scan Time Remaining* e il *System Countrate*. Lo *Scan Time Remaining* (tempo di scansione residuo) rappresenta il tempo restante in una posizione del lettino attiva e rappresentata inferiormente con il rispettivo timing. Il *System countrate* (Count rate di sistema) rappresenta invece la misura in kilo conteggi al secondo degli eventi rilevati dai rilevatori del sistema, permettendo di monitorare la qualità dei dati raccolti. Un *count rate* molto basso potrebbe infatti rappresentare una situazione di fuoriuscita di radiofarmaco dall'accesso venoso. Inoltre, inferiormente sono rappresentati ulteriori valori: Il valore *True Rates* è il conteggio dei tassi veri e delle dispersioni. Il valore *Randoms Rate* è la stima in tempo reale delle coincidenze che si verificano casualmente. *Total Prompts* è il

valore del conteggio del sistema totale che include i valori veri, i valori random e le dispersioni.

7.5.2. Acquisizione Particolare del fegato

Una volta completata la scansione whole body, viene acquisito il “particolare” del fegato. Esso ha una durata di quindici minuti e prevede l’acquisizione di sequenze *Q.MRAC-Static Abdomen Emission* per la correzione dell’attenuazione, *AX LAVA-flex* per la fusione PET/RM e *Ax T2 SSFSE*, tutte per un unico lettino, posizionato in addome superiore. Il particolare permette di valutare meglio l’attività del fegato grazie ad uno stazionamento e un count rate in addome superiore per 15 minuti. In aggiunta all’esame PET/RM, vengono acquisite successivamente sequenze di completamento per lo studio RM dell’addome superiore, valutate in base al caso clinico dal medico radiologo. Sequenze che possono anche prevedere l’iniezione di mezzo di contrasto.

7.6. Ricostruzione e fusione delle immagini

I dati PET acquisiti vengono poi ricostruiti in due modalità: *VPFX* (VUE Point FX) e *Q.Clear*, entrambi algoritmi di ricostruzione. *VPFX* è un algoritmo iterativo OSEM che include Time-of-Flight (TOF), tuttavia risulta essere sempre più rumoroso all’aumentare delle iterazioni; *Q.Clear* è invece un algoritmo iterativo che include sempre Time-of-Flight, maggiormente focalizzato sull’accuratezza della quantificazione del SUV e sulla riduzione del rumore, migliorando il rapporto segnale-rumore. Esso utilizza un termine aggiuntivo nella funzione obiettivo dell’algoritmo OSEM, che consente di raggiungere la piena convergenza senza aumentare il rumore e con una maggiore precisione nella quantificazione. Questo termine aggiuntivo è controllato dal fattore beta (β), che è l’unica variabile fornita dall’utente nell’algoritmo. Valori di β più elevati portano a immagini meno rumorose ma con minor risoluzione, e viceversa. Per questo esame viene utilizzato un valore di β pari a 350.

Alto MARS 2022 VFX D. Anni
Espresso
3x17
L 45.1 (cm)
Im28
DFO 19.5cm

ALS

XXXXXXXXXX
TORRETTA D.S.R.
Data: 19/04/2022
Es: 19/04/2022

R
I
A

L
S
P



2.78

2.9mm/2.78sp

11.58.52 300
m=0.00 n=10.00g/ml

770

7=1.72

Figura 46 Ricostruzione PET con VPFX

Alto MARS 2022 VFX D. Anni
Espresso
3x17
L 45.1 (cm)
Im28
DFO 19.5cm

ALS

XXXXXXXXXX
TORRETTA D.S.R.
Data: 19/04/2022
Es: 19/04/2022

R
I
A

L
S
P



2.78

2.9mm/2.78sp

11.58.52 300
m=0.00 n=10.00g/ml

770

7=1.70

Figura 47 Ricostruzione PET con Q.Clear

Per la fusione delle immagini il TSRM unisce le sequenze LAVA-flex e le ricostruzioni PET, sia con VPFX che con Q.Clear. Questo comporterà la fusione per ogni immagine di ogni lettino in modo tale da restituire un'unica serie di immagini che possano dare allo stesso

tempo riferimenti anatomici (RM) e informazioni metaboliche (PET), sia per il whole body che per il particolare. L'operatore a questo punto può visualizzare contemporaneamente e su schermate indipendenti le immagini PET, le immagini RM e le immagini fuse PET/RM.

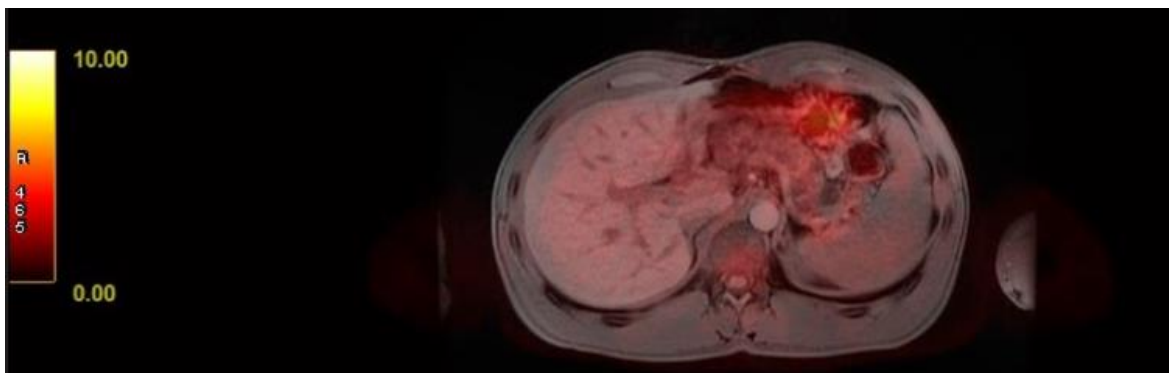


Figura 48 immagine risultante dalla fusione delle sequenze LAVA e ricostruzione Q.Clear

8. Esami eseguiti

Nell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, da Ottobre 2023 ad Ottobre 2024, sono stati eseguiti 21 esami PET/RM per lo studio dell'addome superiore.

| N° PAZIENTE | SIGLA PAZIENTE | DATA DI NASCITA | DATA ESAME |
|-------------|----------------|-----------------|------------|
| 1 | LZ | 18/02/1978 | 14/12/2023 |
| 2 | LE | 09/08/2003 | 18/04/2024 |
| 3 | DGP | 12/10/1965 | 08/05/2024 |
| 4 | SC | 23/07/1976 | 09/05/2024 |
| 5 | GG | 10/04/1954 | 09/05/2024 |
| 6 | FG | 06/07/1969 | 15/05/2024 |
| 7 | RT | 13/09/1941 | 15/05/2024 |
| 8 | CA | 10/03/1939 | 22/05/2024 |
| 9 | RA | 29/03/1968 | 22/05/2024 |
| 10 | BM | 18/07/1938 | 23/05/2024 |
| 11 | LZC | 01/02/1947 | 05/06/2024 |
| 12 | KR | 25/07/1971 | 05/06/2024 |
| 13 | VRI | 04/06/1964 | 06/06/2024 |
| 14 | GD | 19/11/1986 | 12/06/2024 |
| 15 | NS | 06/10/1949 | 24/06/2024 |
| 16 | BA | 27/02/1956 | 24/06/2024 |
| 17 | CD | 06/12/1948 | 22/08/2024 |
| 18 | AL | 01/10/1946 | 28/08/2024 |
| 19 | PZ | 20/03/1954 | 11/09/2024 |
| 20 | SL | 06/12/1972 | 18/09/2024 |
| 21 | GP | 25/10/1965 | 19/09/2024 |

Si riporta in seguito un caso esplicativo, il paziente numero 2.

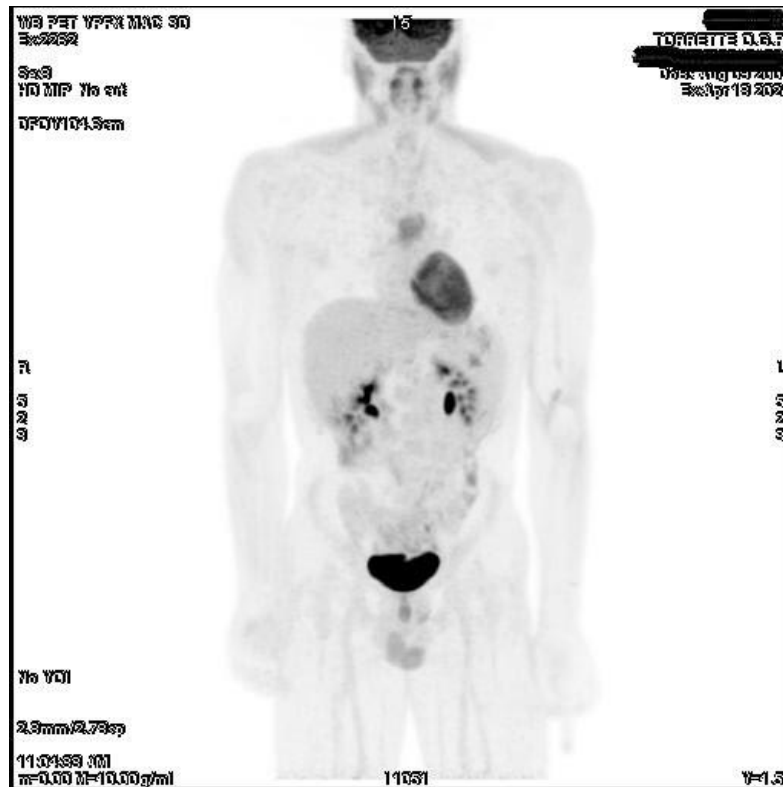


Figura 49 Ricostruzione MIP PET con VPFX

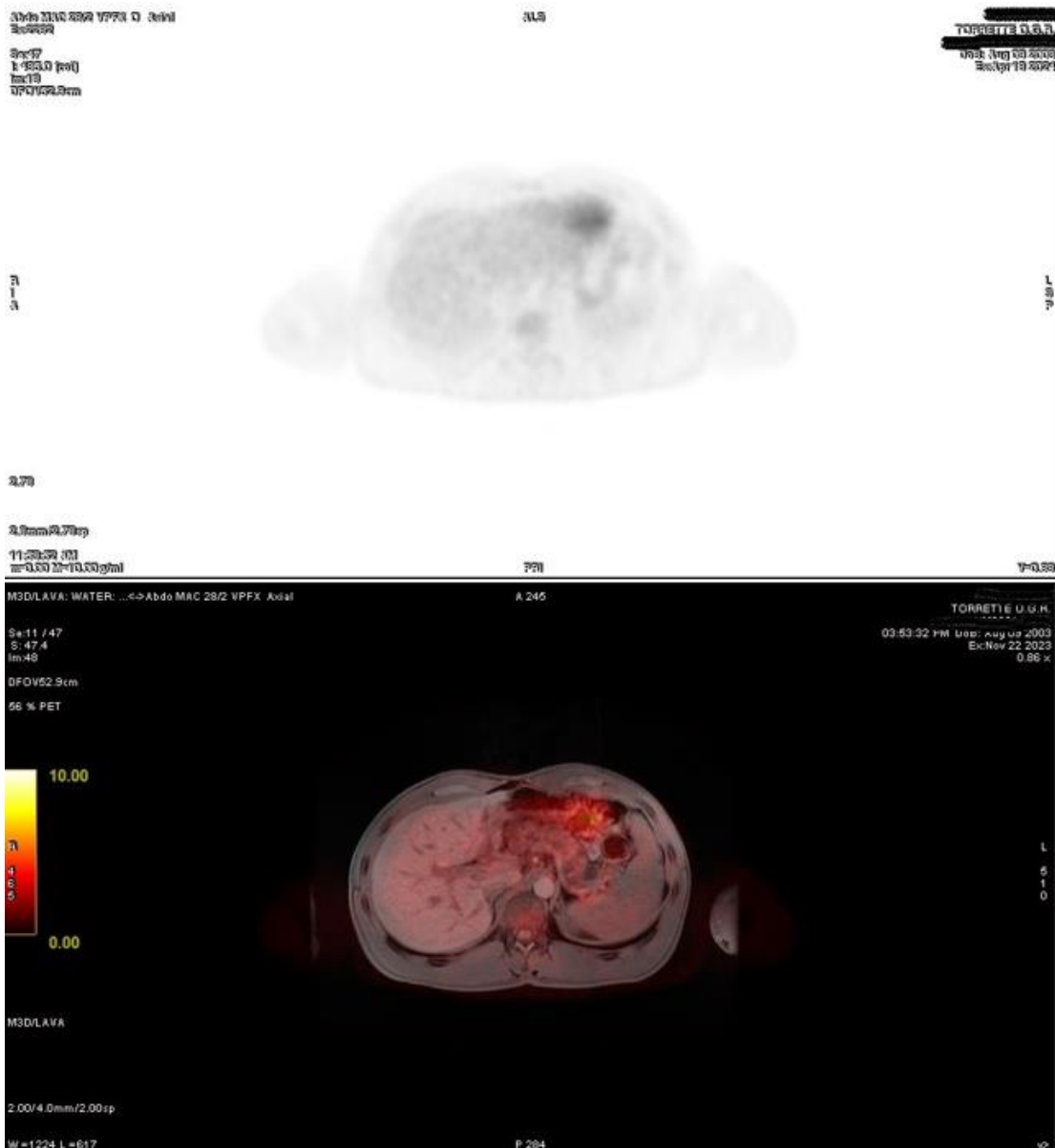


Figura 50 Fusione con VPFX

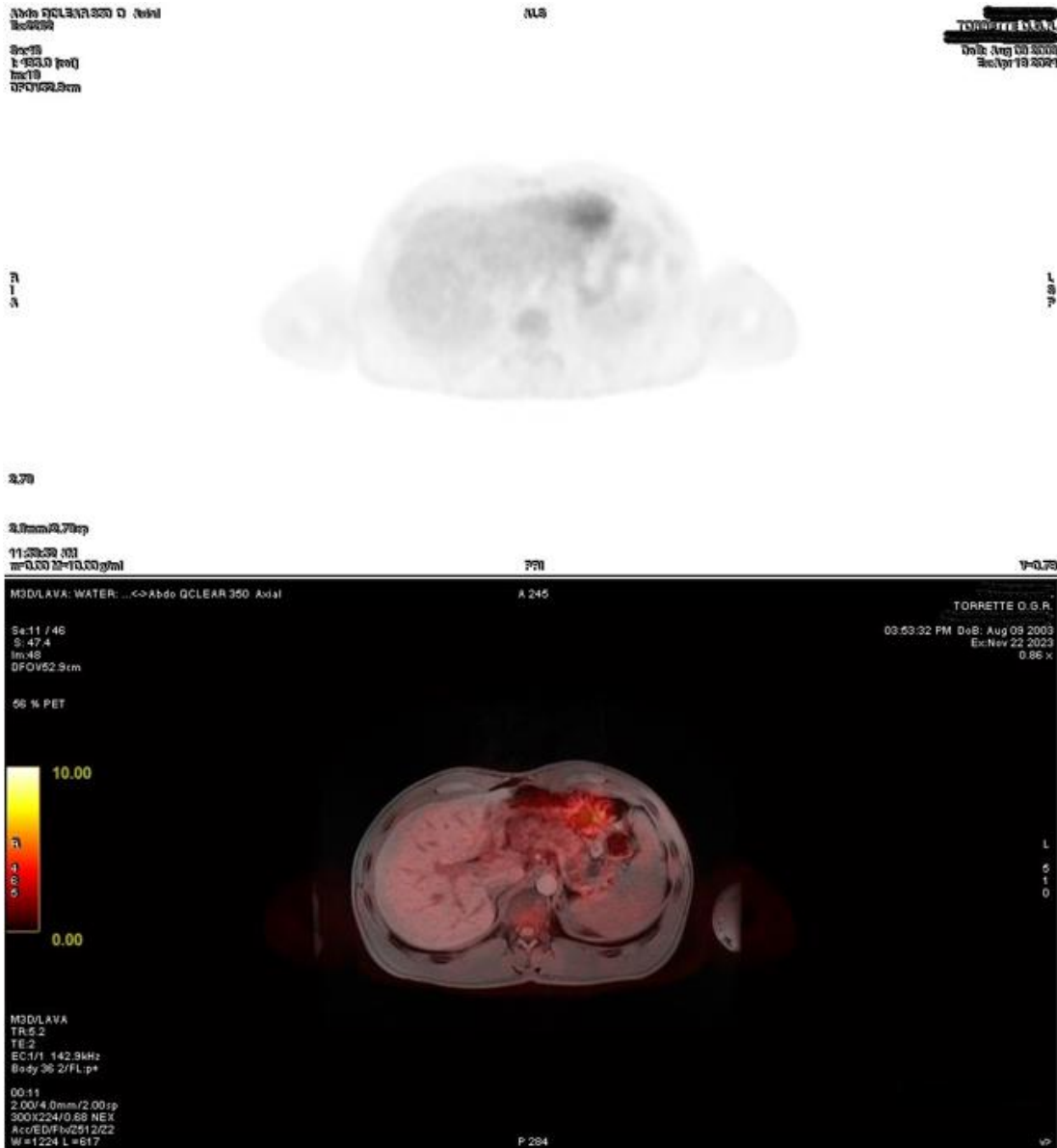


Figura 51 Fusione con Q.Clear

8.1. Considerazioni

Durante l'esecuzione dei precedenti esami sono state riscontrate alcune criticità legate alla collaborazione e alla compliance dei pazienti all'interno del gantry PET/RM. Infatti, le ridotte dimensioni del gantry (60cm), l'utilizzo delle due bobine body e della bobina HNU (che rendono il paziente coperto per la quasi totalità del corpo), oltre che l'elevato rumore generato dai gradienti durante le acquisizioni RM e i lunghi tempi di acquisizione per l'intero esame, hanno provocato difficoltà e conseguenti movimenti volontari in alcuni pazienti. Per questo, prima dell'inizio dell'esame bisogna assicurarsi che il paziente si trovi in una posizione a lui comoda e che gli eviti di muoversi. Il paziente deve essere a conoscenza delle modalità e delle tempistiche dell'esame, oltre che tranquillizzato prima e durante l'esecuzione dell'esame tramite il sistema di intercomunicazione.

9. Conclusioni

L'utilizzo della metodica ibrida PET/RM nello studio dell'addome superiore, in particolare del fegato, affianca le metodiche diagnostiche convenzionali e sta trovando sempre più applicazioni nei vari centri ospedalieri.

Lo studio condotto conferma la validità di questa metodica ibrida che, in particolare, permette di ottenere immagini simultanee di fusione, migliorare la sensibilità diagnostica, ridurre gli artefatti (principalmente gli artefatti da movimento del respiro con acquisizione in modalità "gating") nonché ridurre l'esposizione alle radiazioni rispetto alla convenzionale PET/TC.

Le limitazioni per l'utilizzo non sono molto diverse da quelle degli studi PET o RM singoli ad eccezione di una maggiore attenzione agli oggetti e dispositivi ferromagnetici, per la RM utilizzata, in quanto il campo magnetico è di 3T.

In futuro quindi si può affermare che tale metodica sarà sempre più utilizzata considerando anche l'introduzione di nuovi e più specifici radiofarmaci.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- “Fondamenti di medicina nucleare: tecniche e applicazioni”, Duccio Volterrani, Paola Anna Erba, Giuliano Mariani, 2010, Springer;
- “Anatomia umana, Edizione VII”, Martini, Tallitsch, Nath, 2019;
- “Liver: glucose metabolism and 18F-fluorodeoxyglucose PET findings in normal parenchyma and diseases”, Ismet Sarikaya, Jan-Henning Schierz, Ali Sarikaya, 2021;
- “Liver vascular anatomy: a refresher”, Mathew R.P., Venkatesh S.K., 2018
- “Compendio di diagnostica medico nucleare”, Monetti, Lopci, Fanti, 2006;
- <https://radiologyassistant.nl/abdomen/liver/common-liver-tumors>
- “Elementi di risonanza magnetica”, Mario Coriasco, Osvaldo Rampado, Gianni Boris Bradac, 2014, Springer;
- “PET/MRI in Oncological Imaging: State of the Art”, Bashir U, Mallia A, Stirling J, Joemon J, MacKewn J, Charles-Edwards G, Goh V, Cook GJ, 2015;
- “PET/MRI: Where might it replace PET/CT?”, Ehman EC, Johnson GB, Villanueva-Meyer JE, Cha S, Leynes AP, Larson PEZ, Hope TA, 2017;
- “Clinical applications of PET/MRI: current status and future perspectives”, Nensa F, Beiderwellen K, Heusch P, Wetter A, 2014;
- “Oncologic PET/MRI, Part 1: Tumors of the Brain, Head and Neck, Chest, Abdomen, and Pelvis”, Christian Buchbender¹, Till A. Heusner¹, Thomas C. Lauenstein², Andreas Bockisch³, and Gerald Antoch, 2012;
- “PET/MRI, Part 1: Establishing a PET/MRI Facility”, Peter Kamvosoulis and Geoffrey M. Currie, 2021;
- “PET/MRI, Part 2: Technologic Principles”, Geoffrey M. Currie, Peter Kamvosoulis and Stewart Bushong, 2021;

- “Accuracy of [18F]FDG PET/MRI for the Detection of Liver Metastases”, Beiderwellen K, Geraldo L, Ruhlmann V, Heusch P, Gomez B, Nensa F, Umutlu L, Lauenstein TC, 2015;
- “Value of retrospective fusion of PET and MR images in detection of hepatic metastases: comparison with 18F-FDG PET/CT and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI”, Donati OF, Hany TF, Reiner CS, von Schulthess GK, Marincek B, Seifert B, Weishaupt D, 2010;
- “International EANM-SNMMI-ISMIRM consensus recommendation for PET/MRI in oncology”, Patrick Veit-Haibach, Håkan Ahlström, Ronald Boellaard, Roberto C. Delgado Bolton, Swen Hesse, Thomas Hope, Martin W. Huellner, Andrei Iagaru, Geoffrey B. Johnson, Andreas Kjaer, Ian Law, Ur Metser, Harald H. Quick, Bernhard Sattler, Lale Umutlu, Greg Zaharchuk, Ken Herrmann, 2023;
- “Vision 20/20: MRI-guided attenuation correction in PET/MRI: challenges, solutions, and opportunities”, Abolfazl Mehranian, Hossein Arabi, Habib Zaidi, 2016;
- “Towards quantitative PET/MRI: a review of MR-based attenuation correction techniques”, Hofmann M., Pichler B., Schölkopf B., Beyer T., 2009;
- “Challenges and current methods for attenuation correction in PET/MR”, Keereman V., Mollet P., Berker Y., Schulz V., Vandenberghe S., 2013
- “Artifacts and Diagnostic Pitfalls in Positron Emission Tomography-Magnetic Resonance Imaging”, Claudia Martinez-Rios, Raymond F. Muzic, Frank P. DiFilippo, Lingzhi Hu, Christian Rubbert, Karin A. Herrmann, 2014;
- “PET/MRI: a frontier in the era of complementary hybrid imaging”, Sikkandhar Musafargani, Krishna Kanta Ghosh, Sachin Mishra, Pachaiyappan Mahalakshmi, Parasuraman Padmanabhan, Balázs Gulyás, 2018;
- “SIGNA™ PET/MR Technical Data”, GE Healthcare;
- “Manuale per l’operatore SIGNA™ PET/MR con QuantWorks™”, GE Healthcare;

- “SIGNA™ PET/MR con QuantWorks™ Note di rilascio”, GE Healthcare;
- “Q.Clear” Steve Ross, GE Healthcare;
- <https://www.gehealthcare.it/products/magnetic-resonance-imaging/3-0t/signa-pet-mr>