



# UNIVERSITÀ DI PISA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

**Velocità di iniezione di Gd-EOB-DTPA a confronto  
nello studio RM di pazienti cirrotici.**

**Effetti su enhancement del parenchima epatico  
e su qualità dell'immagine nelle due fasi arteriose.**

*Relatore:*

Chiar.mo Prof. Carlo Bartolozzi

*Candidata:*

Chiara Sonato

A. A. 2013-2014

*Ai miei genitori e Andrea*

# Sommario

## **Obiettivo:**

L'obiettivo dello studio è stato verificare se differenti velocità di iniezione (3 mL/s e 1,5mL/s) di Gd-EOB-DTPA influenzano l'Enhancement Ratio (ER) del parenchima epatico, Signal to Noise Ratio (SNR) e la qualità dell'immagine di RM.

Lo studio è stato condotto su una popolazione di pazienti cirrotici sottoposti a studio RM con apparecchi 1,5T o a 3T.

## **Materiali e metodi:**

Sono stati retrospettivamente analizzati gli studi RM mirati alla valutazione del parenchima epatico condotti nel periodo Settembre 2010 - Settembre 2013. La somministrazione del mezzo di contrasto è stata effettuata mediante iniettore automatico; in tutti gli studi sono state acquisite due fasi arteriose (fase arteriosa precoce e fase arteriosa parenchimale) attraverso una metodica predefinita di fixed scan delay.

Per ciascuna delle due fasi arteriose sono stati calcolati: Enhancement Ratio (ER) del parenchima epatico e del lume dell'aorta addominale e SNR. Inoltre in entrambe le fasi arteriose è stata effettuata un'analisi qualitativa dell'immagine, mirata a valutare presenza e grado di artefatti.

## **Risultati:**

Dei 435 pazienti cirrotici che hanno effettuato lo studio di RM, 249 sono stati considerati idonei per il nostro studio. I pazienti sono stati suddivisi in quattro gruppi in base all'intensità del campo magnetico (1,5T vs 3T) ed alla velocità di iniezione del mezzo di contrasto (1,5mL/sec vs 3mL/sec).

Gruppo I: 77 pazienti (1,5 T e 1,5mL/s)

Gruppo II: 89 pazienti (1,5T e 3mL/s)

Gruppo III: 34 pazienti (3T e 1,5mL/s)

Gruppo IV: 49 pazienti (3T e 3 mL/s).

La velocità d'iniezione del mezzo di contrasto non ha influenzato significativamente né gli ERs del parenchima epatico in alcuna delle due fasi arteriose (rispettivamente p: 0.9573 e p: 0.0308), né il SNR del parenchima epatico in alcuna delle due fasi arteriose, né l'incidenza degli artefatti.

### **Conclusioni:**

I nostri risultati suggeriscono che la velocità d'iniezione del mezzo di contrasto Gd-EOB-DTPA non determina alterazioni significative dell'ERs del parenchima epatico nelle fasi arteriose indipendentemente dall'intensità del campo magnetico utilizzato.

L'utilizzo di sequenze dinamiche dedicate ed ottimizzate può limitare la presenza degli artefatti indipendentemente dalla velocità di iniezione del mezzo di contrasto.

# Indice

<b>Sommario</b>	<b>ii</b>
<b>Indice</b>	<b>iv</b>
<b>Elenco delle Figure</b>	<b>vi</b>
<b>Elenco delle Tabelle</b>	<b>vii</b>
<b>1 Introduzione</b>	<b>1</b>
1.1 Magneti . . . . .	1
1.1.1 Magneti permanenti . . . . .	2
1.1.2 Magneti resistivi . . . . .	3
1.1.3 Magneti superconduttori . . . . .	3
1.1.4 Magneti ibridi . . . . .	6
1.2 Risonanza Magnetica 1,5T vs 3T . . . . .	6
1.2.1 Tempi di rilassamento dei tessuti . . . . .	7
1.2.1.1 Pulse sequence changes . . . . .	8
1.2.2 Specific Absorption Rate (SAR) . . . . .	9
1.2.3 Signal to Noise Ratio (SNR) . . . . .	10
1.2.4 Mezzi di contrasto . . . . .	11
1.2.5 Artefatti . . . . .	12
1.3 Mezzi di contrasto (Mdc) in Risonanza Magnetica . . . . .	12
1.3.1 Proprietà magnetiche dei Mdc . . . . .	13
1.3.1.1 Sostanze diamagnetiche . . . . .	13
1.3.1.2 Sostanze paramagnetiche . . . . .	14
1.3.1.3 Sostanze ferromagnetiche . . . . .	14
1.3.1.4 Sostanze superparamagnetiche . . . . .	15
1.3.2 Proprietà chimico fisiche dei Mdc . . . . .	15
1.3.3 Biodistribuzione dei Mdc . . . . .	16
1.3.3.1 Mdc intravascolari . . . . .	16
1.3.3.2 Mdc reticolo endoteliali . . . . .	16
1.3.3.3 Mdc epatobiliari . . . . .	17
1.3.3.3.1 Gd-BOPTA o gadobenato di dimeglumina (MultiHance, prodotto da Bracco) . . . . .	17

---

1.3.3.3.2	Gd-EOB-DTPA, acido gadoxetico (gadolinium - ethoxybenzyl - diethylenetriamine penta - acetic acid, Primovist, prodotto da Bayer Schering Pharma) . . . . .	18
1.4	Artefatti . . . . .	21
1.4.1	Artefatti nella direzione della codifica della fase . . . . .	22
1.4.1.1	Aliasing o artefatto da ribaltamento . . . . .	22
1.4.1.2	Artefatto da radiofrequenze . . . . .	24
1.4.1.3	Artefatto da movimento . . . . .	24
1.4.2	Artefatti nella direzione di codifica della frequenza . . . . .	26
1.4.2.1	Artefatto da chemical shift . . . . .	26
1.4.3	Artefatti nella direzione della codifica di fase e della frequenza . . . . .	29
1.4.3.1	Artefatto di Gibbs o troncamento . . . . .	29
1.4.4	Artefatti nella direzione della selezione dello strato . . . . .	30
1.4.4.1	Multislice crosstalk . . . . .	30
1.4.5	Artefatti indipendenti dalla direzioni della codifica del segnale . . . . .	31
1.4.5.1	Suscettibilità magnetica . . . . .	31
1.4.5.2	Disomogeneità del campo magnetico . . . . .	32
1.4.5.3	Artefatto da iperconcentrazione di Gadolinio . . . . .	33
<b>2</b>	<b>Scopo della tesi</b>	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>Materiali e metodi</b>	<b>35</b>
3.1	Protocollo di acquisizione dell'immagine RM . . . . .	36
3.2	Analisi dell'immagine . . . . .	38
3.2.1	Analisi quantitativa . . . . .	38
3.2.2	Analisi qualitativa . . . . .	40
3.3	Analisi statistica . . . . .	41
<b>4</b>	<b>Risultati</b>	<b>42</b>
4.1	Analisi quantitativa Enhancement Ratio (ER) . . . . .	43
4.2	Analisi quantitativa Signal to Noise Ratio SNR . . . . .	44
4.3	Analisi qualitativa . . . . .	44
<b>5</b>	<b>Discussione</b>	<b>45</b>
<b>6</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>51</b>
<b>A</b>	<b>Tabelle</b>	<b>52</b>
<b>B</b>	<b>Immagini</b>	<b>57</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>63</b>
	<b>Ringraziamenti</b>	<b>72</b>

# Elenco delle figure

B.1	Confronto tra SNR a 1,5 T e SNR a 3T . . . . .	57
B.2	Struttura molecolare del Gd-BOPTA o gadobenato di dimeglumina (MultiHance, prodotto da Bracco) . . . . .	58
B.3	Struttura molecolare del Gd-EOB-DTPA, acido gadoxetico (Primovist, prodotto da Bayer Schering Pharma) . . . . .	58
B.4	Epatocita ed affinità per il Primovist . . . . .	58
B.5	ROIs del parenchima epatico . . . . .	59
B.6	ROIs del lume aortico . . . . .	60
B.7	ROIs delle altre strutture target . . . . .	61
B.8	Signal to Noise Ratio . . . . .	61
B.9	Artefatti . . . . .	62

# Elenco delle tabelle

A.1	Classificazione degli artefatti in base alla codifica del segnale RM . . . . .	52
A.2	Dati clinici dei pazienti . . . . .	53
A.3	Parametri di sequenza LAVA 1,5T e 3T . . . . .	53
A.4	Enhancement ratios delle strutture bersaglio . . . . .	54
A.5	Enhancement ratios del fegato per velocità di iniezione del mezzo di contrasto (1,5mL/s vs 3mL/s) e per intensità di campo magnetico (1,5T vs 3T). . . . .	55
A.6	Enhancement ratios delle strutture bersaglio per velocità di iniezione del mezzo di contrasto (1,5mL/s vs 3mL/s) ed intensità del campo magnetico (1,5T vs 3T) . . . . .	55
A.7	SNR del parenchima epatico per velocità di iniezione del mezzo di contrasto (1,5mL/s vs 3mL/s) e per intensità di campo magnetico (1,5T vs 3T) . . . . .	56
A.8	Distribuzione degli artefatti per velocità di iniezione del mezzo di contrasto (1,5mL/s vs 3mL/s) e per intensità di campo magnetico (1,5T vs 3T). . . . .	56

# Capitolo 1

## Introduzione

### 1.1 Magneti

La parte più importante del tomografo di Risonanza Magnetica (RM) è il magnete produttore di un campo magnetico statico (CMS o B0) quanto più possibile omogeneo e stabile nel tempo.

I magneti maggiormente utilizzati in ambito diagnostico clinico generano campi d'intensità compresa tra 0,2T e 3T (dove 1Tesla =  $10^4$  Gauss) molto più intensi quindi del campo magnetico terrestre che è compreso tra 0,3 e 0,7 Gauss, ossia 0,000003-0,000007 Tesla. L'omogeneità di un campo magnetico è valutata in termini di ppm, ossia parti per milione, nel modo seguente: basse omogeneità di campo fanno ridurre il numero di protoni eccitati da una certa radiofrequenza (RF) e determinano immagini risultanti di scarsa qualità (basso rapporto segnale rumore S/R). La stabilità temporale dell'intensità ed omogeneità del campo magnetico statico deve essere garantita soprattutto durante l'esecuzione dell'indagine diagnostica. Le proprietà del CMS devono essere mantenute costanti all'interno del così detto volume utile, ossia nel volume racchiudente tutte le

sezioni che devono essere acquisite. Per ottenere e controllare l'omogeneità di campo in un volume utile più ampio possibile è necessario intervenire con sistemi di gradienti di campo aggiuntivi.

Aumentando l'intensità del campo si ottengono rapporti segnale/rumore maggiori, accompagnati tuttavia da una minor capacità penetrativa delle onde RF che devono avere intensità elevata per raggiungere i tessuti di interesse. Esistono tre tipologie di magneti e tutte e tre trovano impiego nel campo della tecnologia a RM:

- magneti permanenti
- magneti resistivi
- magneti superconduttivi

Ogni tipologia di magneti presenta dei vantaggi e degli svantaggi sia sul piano tecnico che sul costo.

### **1.1.1 Magneti permanenti**

Sono costituiti da blocchi di materiali ad alta memoria magnetica (ferro, cobalto, nichel e leghe di questi ed altri elementi) che, una volta magnetizzati attraverso l'azione di una forte scarica elettrica, mantengono un campo magnetico stabile per un tempo indefinito.

I principali vantaggi di questa tipologia di magneti sono:

- costo di acquisto e di gestione (in termini di consumi energetici) bassi
- ridotta dispersione del campo magnetico

Per contro si presentano i seguenti svantaggi:

- bassa intensità di campo ( al massimo pari a 0,3 T)
- peso del macchinario elevato (10-15 tonnellate)
- difficoltà di omogeneizzazione del campo legata all'assemblaggio dei blocchi
- fluttuazioni del campo in seguito alle escursioni termiche ambientali

I magneti permanenti trovano impiego nelle risonanze così dette **aperte a basso campo**, in quanto il campo ottenibile è nell'ordine dei 0,3 Tesla.

### 1.1.2 Magneti resistivi

Il campo magnetico è generato da un avvolgimento metallico percorso da una corrente elettrica (elettromagnete). Il campo magnetico generato è direttamente proporzionale alla corrente e al numero di spire da essa attraversate. La corrente incontra una resistenza intrinseca al filamento: viene dissipata energia sotto forma di calore (effetto Joule) che rende pertanto necessario un sistema di raffreddamento. I magneti resistivi possono generare al più campi di intensità pari a 0,3 T e quindi trovano impiego nella realizzazione di macchine **aperte a basso campo**.

Rispetto ai magneti permanenti hanno il vantaggio di pesare meno e lo svantaggio di costi di gestione superiori sia per l'impiego costante di corrente che percorre le bobine sia per la necessità di avere un sistema di raffreddamento.

### 1.1.3 Magneti superconduttori

Sono realizzati con spire di materiali superconduttori che, a temperature prossime allo zero assoluto, possono essere percorse da corrente senza dispersione di calore. I campi che vengono generati sono altissimi, nell'ordine del Tesla (da 1T a 3T ed in fase ancora

sperimentale l'utilizzo di campi ancora più elevati). Il metallo usato per le spire è un particolare conduttore (fili di Nichel-Titanio (Ni-Ti) o Niobio-Titanio (Nb-Ti) intrecciati e incamiciati in una matrice di Rame) che viene mantenuto al di sotto della sua temperatura di superconduzione (circa 4K ossia  $-269^{\circ}\text{C}$ ) da un sistema di raffreddamento che impiega criogeni (Elio e Azoto). I materiali superconduttori consentono il flusso di corrente elettrica senza la produzione di calore in quanto non oppongono resistenza al movimento delle cariche.

La geometria ideale per questi magneti è quella solenoidale.

Per garantire la refrigerazione costante delle spire, l'avvolgimento e il bagno di elio sono contenuti in una struttura ermetica che funge da isolante termico: il criostato.

Nei magneti di ultima generazione la camera di azoto liquido è stata sostituita da un dispositivo denominato testa fredda, costituito da un compressore che pressurizza costantemente l'elio liquido, mantenendolo a bassa temperatura, per consentirgli di raffreddare a sua volta due lamine metalliche che avvolgono le camere interne del magnete: con questo sistema aumentano le condizioni di freddo riducendo i consumi.

Il CMS decade esponenzialmente con una costante di tempo tanto più lunga quanto più bassa è la resistenza complessiva dell'avvolgimento. Si ottengono omogeneità e stabilità di campo elevate (0,1 ppm/ora).

Un evento importante che può manifestarsi nei tomografi con magneti superconduttivi è il quenching che consiste nel ripristino della resistenza nell'avvolgimento con conseguente scarica completa dell'energia immagazzinata nel magnete.

Il **quench** ha luogo quando si incrementano indiscriminatamente la corrente e il campo del magnete, o nel caso di espulsione massiccia di criogeni (Elio e Azoto). Durante il quench nell'avvolgimento si producono delle tensioni molto elevate (nell'ordine di migliaia di Volt) che possono formare archi elettrici tra le spire con effetti molto dannosi. Per

ovviare a tale possibilità si provvede ad incorporare l'avvolgimento in matrice di rame o ad installare appositi banchi di resistenza da connettere in parallelo all'avvolgimento all'atto del quench: in tal modo si crea una via preferenziale attraverso la quale dissipare l'energia che altrimenti provocherebbe effetti catastrofici.

La rottura della tubazione dei liquidi o gas criogeni all'interno della sala magnete, in caso di quench, provocherebbe lo spargimento degli stessi nel locale. Questa fuoriuscita renderebbe l'aria irrespirabile, portando a congelamento gli eventuali tessuti umani con i quali potrebbero venire a contatto; inoltre l'aumento di pressione all'interno della sala potrebbe impedire, anche solo per breve tempo, l'apertura della porta di accesso.

I magneti superconduttivi sono i più utilizzati grazie ai seguenti vantaggi:

- alta intensità del campo magnetico (0,5-2 T)
- omogeneità e stabilità temporale del campo magnetico anche per grandi volumi (FOV anche maggiori di 50 cm)
- peso e ingombro della macchina contenuti

I principali svantaggi sono:

- elevati costi di acquisto e gestione
- elevato effetto proiettile essendo il campo magnetico orientato lungo l'asse z della macchina
- frequenti manifestazioni claustrofobiche da parte del paziente nonostante l'areazione, l'illuminazione ed altri accorgimenti

### 1.1.4 Magneti ibridi

Riuniscono le tecnologie dei magneti resistivi e di quelli permanenti, consentendo di realizzare campi fino a 0,5 T. Sono realizzati con fili resistivi percorsi da corrente e avvolti attorno a magneti permanenti. Il campo generato è verticale e ha poca dispersione. La configurazione geometrica è aperta e non occorrono criogeni per il raffreddamento. Tuttavia si ha un elevato consumo energetico e una notevole sensibilità alle variazioni di temperatura ambientale e alle fluttuazioni di corrente elettrica. Il peso del tomografo è inoltre elevato.

Nello studio che è stato condotto in questa tesi vedremo che sono stati utilizzati due magneti superconduttori in grado di generare un CMS rispettivamente di 1,5T e 3T. Nella prossima sezione saranno quindi trattati vantaggi e svantaggi del passaggio dell'utilizzo di macchine a 1,5T a 3T.

## 1.2 Risonanza Magnetica 1,5T vs 3T

Con lo sviluppo di bobine riceventi dedicate e il miglioramento di prestazioni dei gradienti, i sistemi di risonanza magnetica a 3T stanno guadagnando un consenso sempre più ampio nell'uso clinico.

Il raddoppiamento teorico previsto del rapporto segnale/rumore (SNR) utilizzando RM a 3T rispetto ai sistemi 1,5T, può aiutare a migliorare la risoluzione spaziale o incrementare la risoluzione temporale quando usato in tecniche di acquisizione parallela. Alcune problematiche devono essere considerate nell'applicazione di RM 3T nell'addome, fra cui l'alterazione del campo di radiofrequenza, dei tempi di rilassamento, l'aumento del rilascio di energia e l'aumento degli effetti di suscettibilità ed infine i problemi associati

alla presenza degli artefatti.

Ad oggi la RM è considerata la metodica di imaging più accurata per lo studio delle lesioni focali e diffuse a carico del parenchima epatico. Per la valutazione delle lesioni del parenchima epatico, i più elevati SNR e una miglior risoluzione con il sistema 3T potrebbero tradursi in una migliore rivelazione di lesioni maligne in immagini  $T_2$  pesate ottenute con parametri di imaging appropriati. Allo stesso tempo però bisogna considerare anche gli svantaggi come l'incremento della possibilità di avere artefatti, cambiamenti nei tempi di rilassamento e valore del SAR [5].

### 1.2.1 Tempi di rilassamento dei tessuti

**$T_1$ :** All'aumentare dell'intensità di campo  $B_0$  aumenta la frequenza di risonanza degli spin (approssimativamente 64MHz a 1,5T a 128MHz a 3T); l'elevata frequenza di risonanza comporta una riduzione dell'efficienza con cui avviene il trasferimento di energia risultando in un allungamento del tempo di rilassamento  $T_1$ . L'aumento del tempo di rilassamento  $T_1$  durante l'esecuzione di un esame RM a 3T è diverso per ogni tessuto; ad esempio si ha un allungamento circa del 41% per il  $T_1$  relativo al fegato, circa del 62% per la sostanza grigia encefalica e del 73% per il parenchima renale.

Un allungamento del  $T_1$  di un tessuto comporta una diminuzione del contrasto (in particolare nelle sequenze 2D GRE).

Un altro punto da tenere in considerazione durante l'esecuzione di un esame RM a 3T è che l'allungamento del  $T_1$  per i lipidi è meno importante rispetto a quello degli altri tessuti e si assesta intorno ad un 20% questo comporta la presenza di un segnale più forte rispetto a quello degli altri tessuti e di conseguenza un aumento della frequenza di riscontro di alcune tipologie di artefatti come ad esempio quelli di Gibbs e quelli da chemical shift).

**T<sub>2</sub>**: Il tempo di rilassamento  $T_2$  si è dimostrato essere meno influenzato da variazioni di  $B_0$ .

In conclusione: in seguito al cambiamento del tempo di rilassamento  $T_1$ , le sequenze pesate in  $T_1$  avranno nella RM a 3T un diverso contrasto rispetto a quello visualizzabile nell'imaging di risonanza magnetica standard condotto con apparecchio RM a 1,5 T. Tuttavia la maggior parte dei cambiamenti del contrasto a 3T non è significativamente visibile o può essere migliorata scegliendo parametri appropriati per ciascuna delle sequenze che andremo ad utilizzare. [5][38]

### 1.2.1.1 Pulse sequence changes

Il cambiamento del tempo di rilassamento  $T_1$  applicando un campo  $B_0$  di 3T ha diversi risvolti primo fra tutti la necessità di andare a cambiare i parametri delle sequenze di acquisizione; se non facessimo questo infatti avremmo nelle immagini  $T_1$  pesate un contrasto peggiore a cui consegue un maggior numero di immagini caratterizzate da una qualità peggiore.

Per ovviare a questo è necessario andare a variare i tempi TR e TE ricordando come questo possa però portare ad un aumento della durata totale del tempo di acquisizione delle immagini e quindi dell'intero esame. È possibile comunque andare ad intervenire cercando di ridurre il tempo totale di esecuzione dell'esame ma vedremo successivamente come questo sia in parte responsabile di un aumento del SNR non pari al doppio rispetto a quello atteso.[38]

### 1.2.2 Specific Absorption Rate (SAR)

Un altro effetto di maggior impatto sull'uso dell'imaging a 3T riguarda il SAR.

Il SAR può essere definito come la misura della deposizione di energia nel corpo del paziente.

$$SAR = \frac{\sigma |E|^2}{2\rho} \left( \frac{\tau}{TR} \right) N_p N_s$$

(Dove  $\sigma$  è la conductivity,  $\rho$  densità del tessuto,  $\tau$  pulse duration,  $N_p$  e  $N_s$  sono number pulse e pulse duration.)  $E$  è il campo elettrico e dato che questo è proporzionale al campo magnetico, andando a raddoppiare quest'ultimo si ha un aumento del SAR a 3T di un fattore quattro rispetto al quello che si ha in un esame condotto con RM a 1,5T.[38]

Nonostante il fatto che l'energia che viene depositata non è ionizzante una piccola parte di energia che viene assorbita dal paziente può portare ad un aumento della temperatura dei tessuti. Sebbene il SAR non sia direttamente correlato all'aumento di temperatura dei tessuti, l'obiettivo è avere un SAR che non faccia aumentare la temperatura non oltre 1°C.

In aggiunta all'aumento di potenza richiesto con la RM a 3T, la lunghezza d'onda delle RF usate a 3T è minore rispetto a quella delle RF utilizzate nell'esame a 1,5T e questo può risultare in una disomogenea deposizione di energia con la formazione di hot spots nel corpo del paziente, localizzati in particolare in prossimità di impianti protesici.

I protocolli che sono maggiormente limitati dal controllo del SAR a 3T sono le spin-echo e le turbo spinecho.

Conclusione: l'esame di RM con apparecchio a 3T risente particolarmente dei cambiamenti di SAR perché lavorando ai limiti massimi consentiti del SAR stesso, è più frequente che i pazienti riferiscano un esame non confortevole con la sensazione di

surriscaldamento di tessuti o parti del corpo.

### 1.2.3 Signal to Noise Ratio (SNR)

L'SNR viene definito come il rapporto segnale rumore ed è un valore rilevante ai fini della qualità dell'immagine in RM.

Uno dei principali vantaggi dell'utilizzo della RM a 3T consiste nell'aumento del valore di SNR che teoricamente dovrebbe essere pari al doppio di quello che è possibile ottenere durante l'esecuzione di un esame con una macchina a 1,5T. L'aumento del SNR comporta sia un aumento della risoluzione spaziale ma anche la possibilità di ricorrere a tecniche di fast imaging.

SNR risulta essere proporzionale a diversi parametri, fra questi ricordiamo: il campo magnetico  $B_0$ , il volume del voxel, la radice quadrata dei tempi di acquisizione e parametri relativi alle specifiche sequenze utilizzate nel corso dell'esame. SNR inoltre è influenzato dal tempo di rilassamento  $T_1$  e dalla larghezza di banda.

In linea di massima si è dimostrato come nelle sequenze pesate in  $T_2$  ( $T_2$ -weighted sequences with sequential acquisition come la HASTE, half Fourier single-shot turbo spin-echo), SNR aumenti di un fattore pari a 1,8 mentre nelle sequenze pesate in  $T_1$  di un fattore che oscilla fra 1,6 e 1,7. I fattori che risultano essere implicati nella degradazione del valore di SNR a 3T sono: limitazioni pratiche nell'ottimizzazione delle sequenze in relazione ai valori di SAR, la necessità di conservare il contrasto.[38]

Dal punto di vista pratico è possibile spiegare come l'aumento del SNR sia utile per migliorare la capacità di rilevare la presenza di lesioni facendo riferimento allo studio di una lesione epatica riportata in figura B.1: nella comparazione di immagini  $T_2$ -pesate, single-shot a trigger respiratorio e multishot in apnea ottenute con sistemi 1,5T (a,b,c) e

3T (d,e,f). Le immagini ottenute con il sistema 3T mostrano un SNR molto migliorato e migliore visibilità della lesione.[5]

#### 1.2.4 Mezzi di contrasto

Il comportamento e l'efficacia dei mezzi di contrasto a 3T rispetto a 1,5T dipende dalla rilassività del complesso ionico paramagnetico e dal tempo di rilassamento dei tessuti, entrambi i quali variano con l'intensità del campo. La rilassività dei mezzi di contrasto chelati del gadolinio diminuisce solo di una quantità nell'ordine del 5%-10% passando da 1,5T a 3T. I valori di  $T_1$  dei tessuti possono allungarsi del 40% o più a 3T. La relazione fra contrasto e il suo effetto sul tempo  $T_1$  del tessuto è data da:

$$\frac{1}{T_1(C)} = \frac{1}{T_1(0)} + RC$$

dove C è la concentrazione in vivo del mezzo di contrasto, R è la rilassività del mezzo di contrasto,  $T_1(0)$  è il tempo di rilassamento di riferimento senza mezzo di contrasto e  $T_1(C)$  è il  $T_1$  di rilassamento del tessuto dopo la somministrazione del mezzo di contrasto.[38]

Dato che i tempi  $T_1$  a 1,5T sono più brevi che a 3T, la stessa dose di mezzo di contrasto a 3T genera evidentemente una differenza di contrasto maggiore. Questo chiaro incremento di efficacia dei mezzi di contrasto ad intensità di campo più elevate può essere sfruttato nella pratica clinica per ridurre la quantità di mezzo di contrasto somministrato durante gli esami o migliorare il Contrast to Noise Ratio (CNR).[5][45]

### 1.2.5 Artefatti

In linea generale un artefatto visibile nell'imaging a 1,5T è riscontrato anche nell'imaging 3T; in aggiunta a questo spesso l'aumento di intensità del campo magnetico B0 comporta un aumento della frequenza di artefatti in associazione al fatto che non sono ancora ad oggi disponibili soluzioni efficaci per ogni evenienza.

Un certo livello di disomogeneità di campo è di frequente riscontro nell'esame condotto a 3T in particolare quando è necessario usare una Field Of View (FOV) o campo di vista di dimensioni importanti. La maggior frequenza e la miglior visione di alcuni artefatti come ad esempio l'artefatto da chemical shift o da suscettibilità magnetica può essere utile in alcune condizioni ma in altre può ostacolare la corretta interpretazione dell'esame. Inoltre bisogna ricordare come sia aumentata la probabilità di riscontro di artefatti da movimento legati all'attività respiratoria, cardiaca ed intestinale durante l'esame condotto con apparecchio a 3T.[5][45][38]

Per una trattazione più approfondita di ciascuna tipologia di artefatto si rimanda alla sezione 1.4.

## 1.3 Mezzi di contrasto (Mdc) in Risonanza Magnetica

I mezzi di contrasto (Mdc) per Risonanza Magnetica (RM) sono sostanze farmacologiche che, introdotte nell'organismo, hanno lo scopo di modificare il contrasto tissutale intrinseco.

Si ricordi come la RM abbia una capacità propria di modificare il contrasto intrinseco andando a modificare i parametri delle sequenze ma con l'utilizzo di Mdc particolari, che consentono una drastica variazione dell'intensità di segnale (anche se introdotto in

piccole quantità), vi è inoltre l'opportunità di modificare i parametri tissutali.

Un'importante differenza tra i Mdc radiologici e quelli in RM è che in radiologia convenzionale o nella TC, i Mdc sono direttamente visualizzati attraverso la loro capacità di assorbire fotoni X; **in RM invece i Mdc agiscono indirettamente**, modificando cioè i tempi di rilassamento dei tessuti con i quali vengono a contatto.

**Sono quindi più dei modificatori di segnale che non dei mezzi di contrasto veri e propri.**

### 1.3.1 Proprietà magnetiche dei Mdc

Un Mdc di RM per poter esplicare la sua funzione, deve poter interagire magneticamente con i nuclei degli atomi di idrogeno dell'acqua e per farlo deve avere un momento magnetico sufficientemente grande.

In rapporto alle caratteristiche magnetiche le sostanze utilizzate come Mdc si possono dividere in diamagnetiche, paramagnetiche, superparamagnetiche e ferromagnetiche.

[10] [27]

#### 1.3.1.1 Sostanze diamagnetiche

In tali atomi gli elettroni degli orbitali esterni sono appaiati, si annullano reciprocamente e non vi è dipolo magnetico significativo in grado di influenzare le molecole vicine. L'effetto di tali sostanze, quando inserite in un campo magnetico è pertanto quasi nullo e non sono utilizzate come Mdc.

### 1.3.1.2 Sostanze paramagnetiche

Hanno elettroni spaiati nell'ultimo orbitale e danno quindi luogo ad un dipolo magnetico molto elevato; in presenza di un campo magnetico intenso, gli elettroni si allineano lungo la direzione del campo magnetico e determinano un intenso dipolo magnetico. Il dipolo magnetico è quindi in grado di influenzare il magnetismo delle sostanze adiacenti. Le più importanti sostanze chimiche utilizzabili come Mdc sono rappresentate dagli elementi di transizione delle terre rare (lantanidi): il GADOLINIO (Gd) ha caratteristiche eccellenti presentando 7 elettroni spaiati nell'orbitale esterno. Altre sostanze utilizzabili sono il  $\text{Fe}^{3+}$  che ha 5 elettroni spaiati e allo stesso modo il Manganese (Mg).

Dal momento che questi composti sono sostanze tossiche, gli ioni sono legati a chelanti che cambiano il tempo di contatto tra gli ioni e i protoni. I mezzi di contrasto paramagnetici accorciano il tempo di rilassamento  $T_1$ , e sono per questo detti positivi in quanto aumentano il segnale (in  $T_1$  avremo immagini più chiare).

Alcuni mezzi di contrasto paramagnetici si comportano come sostanze idrosolubili e sono disponibili sul mercato da parecchi anni: Gd-DTPA (gadopentetate, Magnevist), Gd-DTPA-BMA (gadodiarnide, Omniscan), Gd-DOTA (gadoterate, Dotarem), Gd-HP-D03A (gadoteridol, Prohance), Gd-D03A-butrol (gadobutrol, Gadovist). Aggiungendo catene laterali per i recettori epatocitari responsabili della clearance biliare, sono stati creati mezzi di contrasto epatobiliari: Mn-DPDP (mangafodipir, Teslascan), Gd-BOPTA (gadobenate, Multihance), Gd-EOB-DTPA (acido gadoxetico, Primovist).

### 1.3.1.3 Sostanze ferromagnetiche

Presentano alcune regioni sempre magnetizzate (domini) anche in assenza di campo magnetico, per questo queste sostanze (che comprendono ferro, nickel, cobalto e ferrite)

non vengono utilizzate come Mdc in RM in quanto possono indurre una forte distorsione geometrica del campo magnetico e in quanto non sono ancora conosciuti gli affetti negativi che si possono avere in seguito ad una continua esposizione magnetica da parte del corpo umano.

#### **1.3.1.4 Sostanze superparamagnetiche**

Sono costituite da piccole particelle ferromagnetiche (fino a 350Å) nelle quali si può isolare un singolo dominio magnetico; si ottiene così la capacità di generare un momento magnetico solo in presenza di un campo magnetico esterno con perdita dell'effetto dopo la rimozione del campo esterno ( non hanno effetto memoria). Si possono quindi utilizzare nell'uomo perché inerti dal punto di vista magnetico dopo la fine dell'esame. Sono Mdc a base di ossido di Ferro e determinano un accorciamento del tempo di rilassamento  $T_2$ , sono contrasti negativi, abbassano cioè il segnale (in  $T_2$  visualizzeremo immagini più scure). Le particelle con un diametro di 60 nm accorciano anche il tempo  $T_1$ . Non essendo in grado di attraversare la membrana capillare sono Mdc reticolo-endoteliali oltre che Mdc orali.

#### **1.3.2 Proprietà chimico fisiche dei Mdc**

I Mdc possono inoltre essere distinti in base alla loro struttura molecolare ed alle caratteristiche fisico-chimiche; in linea generale, i Mdc macrociclici hanno una maggior stabilità nel plasma rispetto a quelli lineari che acquisiscono maggior stabilità con aggiunta di  $Ca^{2+}$  o di un legante libero. Indipendentemente dalla struttura i Mdc ionici hanno una maggior stabilità rispetto a quelli non ionici.

### 1.3.3 Biodistribuzione dei Mdc

Vi è anche una classificazione, sicuramente più utile dal punto di vista clinico e diagnostico, in base alla biodistribuzione: Mdc intravascolari/extracellulari, Mdc tessuto specifici ed infine Mdc orali.

#### 1.3.3.1 Mdc intravascolari

Sono a base di Gd (Gd-DTPA, Magnevist; Gd-DTPA-BMA, Omniscan; Gd-DOTA, Dotarem; Gd-HP—DO3A, ProHance; GADOBUTROLO, Gadovist), sono altamente stabili e ben tollerati ed introdotto per ottenere uno studio dinamico del parenchima epatico. Sono ad oggi utilizzati principalmente in ambito vascolare ed urografico.

Dal punto di vista farmacocinetico, queste sostanze sono somministrate con un'iniezione per via endovenosa in bolo e si distribuiscono dapprima nel torrente circolatorio per poi passare nello spazio intercellulare dando un'impregnazione dello stroma pericellulare, vengono poi escreti per via renale (il loro comportamento ricorda i Mdc utilizzati in TC).

Sono sostanze paramagnetiche che quindi determinano un accorciamento del tempo di rilassamento  $T_1$ . [46][10]

#### 1.3.3.2 Mdc reticolo endoteliali

Sono sostanze superparamagnetiche e quindi Mdc negativi o misti a base principalmente di ossido di ferro (Ferucarbotran Resovist (Sch.), Spio (ferrumoxid) Endorem (Guerb.)). Sono piccole particelle che vengono captate selettivamente dalle cellule di Kupffer del sistema reticolo-endoteliale (RES), localizzate in fegato, milza e midollo osseo. Vengono

somministrati per via endovenosa in bolo o tramite infusione lenta e permettono uno studio dinamico ed una fase epatospecifica.[13]

### **1.3.3.3 Mdc epatobiliari**

Sono a base di Gd sono sostanze paramagnetiche e di conseguenza vengono definiti Mdc positivi. Vengono somministrati per via endovenosa in bolo ed hanno le caratteristiche farmacocinetiche delle sostanze chelate con Gd con quindi una fase intravascolare che permette lo studio dinamico ma presentano anche un'attiva captazione da parte del polo vascolare dell'epatocita ed una elevata escrezione biliare (ed in parte renale) che permette uno studio in fase epatobiliare.[34]

Ad oggi in commercio sono disponibili Gd-BOPTA (MultiHance) e Gd-EOB-DTPA (Primovist).

#### **1.3.3.3.1 Gd-BOPTA o gadobenato di dimeglumina (MultiHance, prodotto da Bracco)**

È un Mdc paramagnetico costituito da una molecola di Gadolinio con anello benzossilico che lo rende lipofilo; ha una struttura lineare ed è un Mdc ionico. La struttura della molecola è riportata in figura B.2.

Consente uno studio vasculo-interstiziale ottimale, ma ha anche la capacità di concentrarsi progressivamente seppure lentamente nelle cellule epatiche. Esso infatti è dapprima captato dagli epatociti dal polo vascolare e successivamente escreto per una quota pari al 3-5% nella bile; consente quindi di ottenere immagini in fase epatospecifica dopo circa 120 minuti ore dalla sua somministrazione.

### **Proprietà farmacocinetiche**

L'emivita apparente di distribuzione e di eliminazione sono rispettivamente comprese tra 0,085 e 0,117 ore e tra 1,17 e 1,68 rispettivamente. Il volume di distribuzione apparente totale, compreso tra 0,170 e 0,248 L/kg di peso corporeo, indica che il composto si distribuisce nel plasma e nello spazio extracellulare. Lo ione gadobenato viene rapidamente rimosso dal plasma ed è eliminato principalmente con l'urina ed, in misura minore, attraverso la bile. Lo ione gadobenato, nelle 24 ore successive alla somministrazione, viene escreto in forma immodificata nelle urine in una quantità pari al 78%-94% della dose iniettata: il 2-4% della dose viene invece ritrovata nelle feci.

La clearance plasmatica totale, compresa tra 0,098 e 0,133 L/h kg peso corporeo e quella renale, compresa tra 0,082 e 0,104 L/h kg peso corporeo, indicano che il composto viene eliminato prevalentemente attraverso la filtrazione glomerulare. La concentrazione plasmatica e l'area sotto la curva (AUC) mostrano una relazione lineare dose-risposta statisticamente significativa.

Lo ione gadobenato non attraversa la barriera ematoencefalica integra e quindi non viene accumulato nel cervello sano o in caso di lesioni senza alterazioni della barriera. Un eventuale danno della barriera o una vascolarizzazione anormale consentono la penetrazione dello ione gadobenato nella lesione.

#### **1.3.3.3.2 Gd-EOB-DTPA, acido gadoxetico (gadolinium - ethoxybenzyl - diethylenetriamine penta - acetic acid, Primovist, prodotto da Bayer Schering Pharma)**

L'acido gadoxetico (Primovist) è un mezzo di contrasto paramagnetico a base di Gadolinio a struttura lineare e con una prima fase vasculo-interstiziale ed una successiva epatocitaria.

Nel Primovist il gruppo idrofilico della molecola Gd-DTPA (Magnevist) è stato sostituito da una catena benzenica lipofila (Etil-ossi-benzile, EOB) che ne determina l'affinità per l'albumina e la captazione epatocitaria. La struttura della molecola è riportata in figura B.3.

L'efficacia paramagnetica, cioè la rilassività (determinata dall'influenza sul tempo di rilassamento spin-reticolo dei protoni nel plasma), è di circa 8,7 l/mmol/sec a pH 7, 39°C a 0,47 T e dipende solo scarsamente dall'intensità del campo magnetico. Primovist insieme a MultiHance è tra i Mdc con maggiore rilassività. La formulazione acquosa di Primovist pronta per la somministrazione ha una concentrazione di 0.25mol/L pari a circa un quarto rispetto al Magnevist e circa la metà rispetto a MultiHance.

Nelle scansioni  $T_1$  pesate, lo ione gadolinio induce un accorciamento del tempo di rilassamento spin-reticolo dei nuclei atomici eccitati, causando un aumento dell'intensità del segnale e, quindi, un incremento del contrasto dell'immagine di tessuti specifici.

Le caratteristiche fisico-chimiche [12] della soluzione pronta per l'uso di Primovist sono le seguenti:

- Osmolalità a 37°C (mOsm/kg H<sub>2</sub>O): 688
- Viscosità a 37°C (mPa·s): 1,19
- Densità a 37°C (g/ml): 1,0881
- pH: 7,4

### **Proprietà farmacocinetiche**

Il Gd-EOB-DTPA si distribuisce nello spazio extracellulare (volume di distribuzione allo stato stazionario pari a circa 0,21 l/kg). La sostanza è scarsamente legata alle proteine plasmatiche (legame inferiore al 10%). Il composto non attraversa la barriera ematoencefalica intatta e si diffonde attraverso la barriera placentare soltanto in misura limitata.

A pH fisiologico la molecola ha carica negativa ma la sua captazione da parte degli epatociti non dipende da sistemi di trasporto per anioni di piccole dimensioni ma grazie alla presenza di trasportatori per anioni organici (OATP = organic anion transporting polypeptide) presenti sulla membrana cellulare degli epatociti a livello del polo sinusoidale. In figura B.4 è riportato un epatocita con i relativi trasportatori implicati nel processo di captazione ed eliminazione del Primovist. Alcune sostanze come rifamicina o bromosulfoftaleina competono con il Mdc per il trasportatore.

Il Gd-EOB-DTPA è eliminato in egual misura per via renale ed epatobiliare. L'emivita del Gd-EOB-DTPA è di circa 1 ora. E' stata calcolata una clearance sierica totale ( $Cl_{tot}$ ) di circa 250 mL/min, mentre la clearance renale ( $Cl_r$ ) corrisponde a circa 120 mL/min.

L'acido gadoxetico viene escreto nella bile attraverso un trasportatore ATP-dipendente (cMOAT = canalicular multi-organic anion transporter o MRP2) espresso sulla membrana cellulare degli epatociti a livello del polo biliare.[47]

Nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata, si è osservato un incremento da lieve a moderato della concentrazione plasmatica, dell'emivita e dell'escrezione urinaria, nonché una riduzione dell'escrezione epatobiliare, rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. Tuttavia, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'intensificazione del segnale epatico. Nei pazienti con funzione epatica gravemente compromessa, in particolare in quelli con livelli di bilirubina sierica elevati ( $> 3$  mg/dL)[16], sono aumentate la concentrazione plasmatica e l'emivita; nei pazienti affetti da cirrosi l'enhancement in fase epatospecifica è generalmente ridotto rispetto al fegato sano [25], proprio in relazione al fatto che abbiamo un danno epatocitario associato ad alterazioni vascolare, macronoduli e fibrosi che compromettono la capacità degli epatociti di captare il Primovist dal versante sinusoidale e di eliminarlo

attraverso il polo biliare [6]. Nei pazienti con insufficienza renale terminale l'emivita risulta sensibilmente prolungata e l'AUC è aumentata di 6 volte.

### **Indicazioni**

Primovist è indicato per il rilevamento di lesioni epatiche focali e fornisce informazioni sulla natura delle lesioni nelle immagini  $T_1$  pesate in risonanza magnetica (RM).[12]

### **Posologia e modalità di somministrazione**

Primovist è una soluzione acquosa pronta per l'uso che deve essere somministrata non diluita mediante iniezione in bolo per via endovenosa alla velocità di circa 2 ml/sec. Dopo l'iniezione del mezzo di contrasto, la cannula endovenosa deve essere lavata con soluzione salina sterile 9 mg/ml (0,9%).

La dose raccomandata di Primovist per gli adulti è pari a 0,1 ml/kg di peso corporeo di Primovist.[49]

## **1.4 Artefatti**

Gli artefatti rappresentano un problema con cui il radiologo deve confrontarsi ogni giorno nelle più moderne indagini di imaging quali: ecografia, TC, RM.

La RM non è esente da artefatti, anzi è sicuramente quella che ne ha con più frequenza e di tipo differente.

Un **artefatto** può essere definito come un'immagine indesiderata e forviante che appare sulle immagini normali.

In RM gli artefatti sono definiti come qualsiasi presenza o assenza di intensità di segnale nelle immagini, a cui non sottendono basi anatomiche o come risultato di una distorsione, addizione, delezione dell'informazione.

Sono state messe a punto diverse classificazioni degli artefatti (in base alla loro frequenza

di presentazione, in base alla loro prevedibilità o meno ecc.), ma ad oggi quella più utilizzata si basa sul processo di codifica del segnale (che avviene secondo le tre direzioni della codifica di della fase, della sequenza e della selezione dello stato) proprio perché nella realizzazione dell'artefatto un contributo importante viene dato dal processo di codifica del segnale stesso.[10][29].

In tabella A.1 è riportata la classificazione degli artefatti basata sul processo di codifica del segnale.

### **1.4.1 Artefatti nella direzione della codifica della fase**

#### **1.4.1.1 Aliasing o artefatto da ribaltamento**

L'aliasing o wrap-around è uno degli artefatti di più comune riscontro nelle immagini RM. Si verifica ogni qual volta abbiamo strutture al di fuori della FOV che generano un segnale che raggiunge la bobina ricevente. Ciò si traduce in una riproiezione delle strutture esterne alla FOV all'interno immagine ma sul lato opposto.

Nella maggior parte dei casi l'aliasing è facilmente riconosciuto e non erroneamente scambiato per un'immagine patologica. Talvolta però può andare a nascondere le strutture anatomiche della FOV stessa.

Il fondamento fisico risiede nel fatto che il segnale continuo ricevuto dall'oggetto è convertito in un valore digitale, un processo chiamato campionamento. Come risultato della procedura di campionamento i valori di frequenza di un segnale proveniente dall'esterno della FOV sono erroneamente interpretati dall'algoritmo di ricostruzione dell'immagine come provenienti dall'interno della FOV. Il principio fisico di questo effetto è lo stesso dell'effetto di aliasing conosciuto in molte altre procedure di imaging, ad esempio ultrasuoni Doppler.

Analogamente, per la direzione di codifica di fase, la fase del segnale proveniente dall'interno del FOV ha un intervallo di  $0^\circ$ - $360^\circ$ . A causa della natura periodica della fase, un segnale proveniente dall'esterno della FOV con una fase di  $400^\circ$  ( $=360^\circ+40^\circ$ ) per esempio, non è discriminabile da una fase di  $40^\circ$  proveniente dall'interno della FOV. Quindi, la parte del corpo che giace oltre i bordi della FOV viene riportata sull'altro lato dell'immagine.

L'aliasing nella direzione di codifica della frequenza può essere eliminato applicando un filtro passa-basso al segnale, ottenendo attenuazione delle alte frequenze dall'esterno del FOV, e sovracampionando in direzione della codifica di frequenza. Questo significa che il segnale è misurato ad intervalli di tempo più brevi rispetto al necessario per il FOV scelto. Questi metodi non portano all'aumento dei tempi di acquisizione. Tecnicamente parlando, la minima frequenza di campionamento, chiamata frequenza di Nyquist, deve essere uguale a due volte la larghezza di banda del segnale.

Sfortunatamente non esiste un modo semplice (come il filtraggio per l'aliasing di frequenza) per eliminare l'aliasing di fase. Una possibile soluzione per eliminare un artefatto di ribaltamento, chiamata No Phase Wrap (NPW) o un altro metodo equivalente dipendente dal produttore (Phase Oversampling, Anti-wrap, Fold Over Suppression, Anti-alias), è basato sulla misura di un FOV più ampio, in modo da coprire tutte le strutture generatrici di segnale. Un valore tipico è il raddoppiamento della dimensione in direzione della codifica di fase. Per mantenere la risoluzione spaziale il numero di passi di codifica di fase deve essere anch'esso raddoppiato, e per mantenere costante il tempo di acquisizione, il numero di mediazioni deve essere possibilmente dimezzato. Questa tecnica non porta necessariamente a perdite di qualità dell'immagine perché i passi aggiuntivi in codifica di fase migliorano il Signal to Noise Ratio. Infine, l'informazione contenuta nella regione di FOV di dimensione doppia è eliminata. [39][3]

### 1.4.1.2 Artefatto da radiofrequenze

Questi artefatti appaiono nell'immagine come una o più bande di intensità del segnale che attraversano l'immagine nella direzione della codifica di fase. L'ampiezza di ogni banda può andare da un pixel fino ad essere relativamente più larga comprendente alcuni pixel. Questi artefatti si vengono a presentare in seguito alla presenza di radiofrequenze, con frequenza uguale a quella della risonanza dei protoni, provenienti dall'ambiente esterno come ad esempio segnali radio o televisivi ed appariranno come bande sottili.

Di solito si verificano a causa della porta della sale RM lasciata aperta oppure a causa di punti di contatto difettosi della gabbia di Faraday; infatti, generalmente questi artefatti non sono visibili in quanto l'ambiente dell'apparecchio RM è protetto dalla gabbia di Faraday.[39]

### 1.4.1.3 Artefatto da movimento

Questo tipo di artefatti è estremamente comune e rappresenta la prima causa di perdita di qualità dell'immagine. I movimenti possono essere volontari oppure involontari come i movimenti cardiaci, respiratori, peristaltici e ancora il flusso all'interno dei vasi o il flusso del liquor cefalorachidiano. Possono presentarsi in vario modo all'interno dell'immagine anche in relazione al fatto che siano sporadici o periodici.

I movimenti sporadici si presentano generalmente come una sfocatura dell'immagine mentre quelli periodici producono più frequentemente immagini fantasma che si propagano nel senso della fase. Sono dovuti ad errori di codifica sia nella direzione della fase che della frequenza ma appaiono solo nella direzione della codifica della fase; questo perché normalmente il movimento del paziente è molto più lento rispetto al tempo di acquisizione lungo la direzione di codifica della frequenza (nell'ordine dei millisecondi)

mentre il tempo di acquisizione lungo la direzione di codifica di fase è nell'ordine dei secondi.

Come risultato dell'errore di codifica, si verifica che il dato viene posizionato in un pixel errato nell'immagine finale.

Le strutture artefattanti, creano problemi solo se hanno segnale e se lo hanno nell'immagine.

Ricordiamo infine come questa tipologia di artefatti sia rilevata con maggior frequenza nelle indagini di RM condotte con apparecchiature a 3T piuttosto che a 1,5T, in particolare per quanto riguarda lo studio dell'addome superiore.[39] Diverse sono le metodiche attraverso le quali possiamo eliminare gli artefatti da movimento:

- istruire il paziente a seguire le indicazioni del tecnico. Ad esempio utile nello studio dell'addome superiore è il mantenimento dell'apnea durante l'acquisizione delle sequenze.
- uso della presaturazione: posizionando una saturazione sopra quella zona si elimina il segnale della zona artefattante. Essa consiste in un ulteriore impulso di radiofrequenza in una regione specificata dall'operatore, con l'obiettivo di eliminare il segnale da queste regioni. La presaturazione applicata nella direzione della codifica dello strato è in grado di eliminare gli artefatti indotti dal flusso ed è particolarmente efficace a livello addominale, soprattutto sugli strati assiali, in quanto la maggior parte delle strutture vascolari maggiori è orientata nella direzione craniocaudale.
- utilizzare tecniche di gating (respiratorio, cardiaco)
- scambiare (swap) l'asse di codifica della fase con quello delle frequenze: specialmente sull'addome serve a ridurre la sovrapposizione di bande e di immagini fantasma

su importanti strutture anatomiche. Nello studio dell'addome specie sul piano assiale, l'impiego di una direzione di codifica della fase nel senso anteroposteriore causa meno artefatti della direzione destra-sinistra.

- incrementare il numero di acquisizioni: questa tecnica ha trovato largo impiego nello studio dell'addome specialmente se associata a breve TR e TE, specie con media e bassa intensità di campo
- compensazioni di flusso
- utilizzare "very fast sequences"
- utilizzo di farmaci antiperistaltici

## **1.4.2 Artefatti nella direzione di codifica della frequenza**

### **1.4.2.1 Artefatto da chemical shift**

Chemical shift è un tipo di artefatto molto comune specialmente nell'imaging addominale. E' uno dei artefatti che se usato correttamente può portare a notevoli vantaggi. La base fisica di questo artefatto risiede nella minima differenza di frequenza della precessione che possiedono i protoni all'interno di strutture differenti (in questo caso acqua e grasso) dovuta alla piccola differenza del campo magnetico locale (ricordiamo essere influenzato dalle interazioni spin-reticolo, spin-spin ecc.); questo determina un'interpretazione sbagliata della loro localizzazione. Si presenta come un contorno chiaro o scuro all'interfaccia fra grasso ed acqua.

Si riconoscono due tipologie di artefatto: chemical shift del primo tipo e chemical shift del secondo tipo.

La caratteristica fisica chiave di questi artefatti è uno spostamento della frequenza di

Larmor dei protoni di acqua e grasso, dovuta a piccole differenze nel campo magnetico locale causate da nuvole elettroniche (“chemical”). La differenza di frequenza è di circa 3.5 ppm che a 1,5 Tesla corrisponde ad uno spostamento di circa 220 Hz (e analogamente 440 Hz a 3 T).

Nella direzione di codifica di frequenza, la frequenza del segnale è usata per definire la posizione spaziale. L’effetto di uno spostamento nella direzione di codifica della frequenza causa un bordo nero ad una delle interfacce grasso-acqua, e un bordo chiaro all’interfaccia opposta. Questo viene chiamato artefatto di chemical shift del primo tipo. La vera e propria differenza spaziale è ulteriormente determinata dalla larghezza di banda e dalla matrice. Per esempio, una larghezza di banda (BW) di 32 kHz con una matrice di 256 pixel risulta in una BW/pixel di 125 Hz, quindi una differenza di 220 Hz corrisponde ad uno spostamento di posizione di  $220 \text{ Hz}/125 \text{ Hz} = 1.8$ . Allo stesso modo, una BW di 16 kHz con una matrice 512 utilizzando una macchina a 3 T risulta in uno spostamento di 14 pixel. Quindi il livello dell’effetto può essere alterato scegliendo matrici di pixel e parametri di larghezza di banda adeguati, con un potenziale compromesso negativo sulla risoluzione dell’immagine o l’SNR.

Una comparsa differente di artefatti di chemical shift viene chiamata artefatto di chemical shift del secondo tipo e può essere osservata nell’imaging GRE. L’effetto è basato sul fatto che esiste una differenza di frequenza di precessione fra protoni del grasso e dell’acqua. Questo significa che ad un particolare istante di tempo i segnali di grasso ed acqua si annullano a vicenda (fuori fase o fase opposta) o si amplificano (in fase). A 1,5 T la cancellazione avviene a 2.2 ms e amplificazione a 4.4 ms. Se la misurazione del segnale (ad esempio, TE) viene effettuata a 2.2 ms, un tipico bordo nero è osservato all’interfaccia fra grasso e tessuto contenente acqua, dove un voxel contiene acqua e protoni. Si noti che lo stesso effetto è periodicamente osservato per valori di TE multipli di

2.2 ms (es.  $11.0 \text{ ms} = 5 \times 2.2 \text{ ms}$ ).

Questo tipo di artefatto di chemical shift è inerente all'imaging GRE ed è utilizzato anche per scopi diagnostici; infatti se usato in modo corretto, può portare a notevoli vantaggi nell'imaging addominale; consente infatti di accentuare il bordi di eventuali lesioni infiltranti il tessuto adiposo ma anche di avere informazioni relative alla microstruttura degli organi e di lesioni a contenuto misto. Ad esempio a livello del surrene per gli adenomi che hanno composizione mista acqua-grasso ma soprattutto a livello epatico per aumentare la sensibilità nei casi di steatosi.

Come per altre tipologie di artefatto, in letteratura e nella pratica clinica è possibile rilevare come con esami condotti a 3T piuttosto che a 1,5T la frequenza e l'intensità dell'artefatto siano maggiori. In particolar modo per quanto riguarda l'artefatto del primo tipo questo presenta classicamente dimensioni doppie in un esame a 3T piuttosto che in uno condotto a 1,5T ma in linea generale questo non sembrare creare grossi problemi se non nella ricerca di piccole lesioni sottocapsulari renali o nella ricerca di un ematoma intramurale aortico.

Tuttavia, l'effetto di chemical shift può essere ridotto abbassando il segnale del grasso scegliendo lungo TE o applicando tecniche di soppressione del grasso.[39][3][18]

Possibili rimedi per ovviare a questo tipo di artefatti sono:

- aumento della risoluzione della codifica di frequenza
- aumento della larghezza di banda (BW) (si riduce però SNR)
- usare tecniche di soppressione del segnale dei lipidi
- cambiare la direzione di codifica di fase e di frequenza
- scegliere un lungo TE

### 1.4.3 Artefatti nella direzione della codifica di fase e della frequenza

#### 1.4.3.1 Artefatto di Gibbs o troncamento

L'artefatto da troncamento viene visualizzato nell'immagine come un'alternanza di linee chiare e linee nere parallele in vicinanza dei bordi di strutture anatomiche con alto contrasto (un brusco cambio di intensità).

È osservato particolarmente nell'imaging spinale e dell'encefalo, ad oggi in realtà raro, poteva portare a diagnosi errate come ad esempio la presenza di falsa siringomielia del midollo spinale.

Per capire meglio il fenomeno ricordiamo che in corrispondenza del passaggio fra strutture anatomiche con alto contrasto abbiamo informazioni con un'elevata frequenza spaziale di dati. L'artefatto si verifica in relazione al numero finito di steps di codifica al momento della rielaborazione dell'immagine da parte dell'algoritmo usato per la ricostruzione della stessa. L'elevata frequenza di campionamento è inversamente proporzionale alle dimensioni del pixel, ne deriva che piccole dimensioni del pixel sono associate ad un'elevata frequenza di campionamento. Sottocampionare usando un piccolo numero di steps di codifica per risparmiare tempo significa tagliare fuori le alte frequenze e questo porta alla non corretta rappresentazione dei bordi fra strutture anatomiche con alto contrasto. Aumentare invece il numero di steps di codifica fa sì che gli artefatti diventino meno visibili.

Questa tipologia di artefatti è visibile sia nella direzione di codifica della fase che in quella di frequenza; nella maggior parte delle acquisizioni gli steps di codifica lungo la direzione della fase sono meno rispetto a quello della frequenza e questo fa sì che l'artefatto da troncamento sia maggiormente visibile nella direzione di codifica della fase.[39][7]

Possibili rimedi per eliminare questa tipologia di artefatto sono:

- aumento della risoluzione spaziale dell'immagine aumentare quindi la matrice (256 o più) e questo comporta una riduzione delle dimensioni del pixel.
- se la matrice di acquisizione è minore nella direzione di codifica della fase, gli artefatti possono essere ridotti scegliendo la direzione di codifica della fase stessa perpendicolare ai bordi delle strutture anatomiche con elevato contrasto.
- ridurre quando possibile i contrasti tra interfacce.

#### **1.4.4 Artefatti nella direzione della selezione dello strato**

##### **1.4.4.1 Multislice crosstalk**

È un artefatto che si verifica perché gli strati RM contengono segnali che se troppo ravvicinati entrano in conflitto e si disturbano a vicenda. Questo fenomeno avviene tra gli strati paralleli se troppo vicini, ma soprattutto nelle zone in cui gli strati si intersecano tra di loro nella stessa acquisizione.

I segnali dei due diversi strati relativi allo stesso punto anatomico, creano un'interferenza che va a creare segnale vuoto o molto basso, rendendo le immagini illeggibili in quei pixel.

Se gli strati sono paralleli solitamente è sufficiente utilizzare uno spazio tra gli strati di almeno il 10% del loro spessore. Ad esempio strati di 4mm richiedono interspazio di 0,4mm.

Una tecnica che può venirci in aiuto è l'acquisizione interleaved, cioè è tentare l'utilizzo di strati acquisiti in modo alternato, quindi prima tutti pari.[39]

## 1.4.5 Artefatti indipendenti dalla direzioni della codifica del segnale

### 1.4.5.1 Suscettibilità magnetica

Gli artefatti di suscettibilità magnetica sono il risultato di microscopici gradienti dell'intensità del campo magnetico all'interfaccia di regioni caratterizzate da differente suscettibilità magnetica. La suscettibilità descrive la proprietà della materia di diventare magnetizzata quando esposta ad un campo magnetico. Materiali paramagnetici (per esempio platino, titanio e gadolinio) hanno suscettibilità magnetica positiva e rafforzano il campo magnetico esterno. Sostanze diamagnetiche (acqua e la maggior parte delle sostanze biologiche) hanno suscettibilità negativa e indeboliscono lievemente il campo magnetico esterno. Materiali ferromagnetici (ferro, cobalto, nickel) hanno forte suscettibilità positiva e non lineare. Fra questi valori si pone l'aria con una suscettibilità approssimativamente pari a zero.

Esistono due effetti principali della suscettibilità magnetica. Il primo effetto si verifica quando abbiamo materiali ferromagnetici che possono portare forti distorsioni del campo  $B_0$  e della linearità del gradiente di codifica di frequenza in prossimità dell'oggetto. Questo spostamento di frequenza risulta in una distorsione geometrica dell'immagine. Il secondo si verifica in seguito al fatto che gradienti di suscettibilità causano differenti frequenze di precessione di protoni adiacenti, e conseguentemente sfasamenti degli spin più accentuati. I risultati complessivi sono aree chiare e scure con distorsione spaziale dell'anatomia vicina (inserisci immagine).

Anche se oggetti ferromagnetici portano ad artefatti più evidenti, questi effetti possono essere trovati anche ai confini di tessuti con differenti suscettibilità, come ossa, encefalo ed aria. Gli artefatti possono essere visti ad esempio in prossimità dei seni paranasali, della sella turcica e delle anse intestinali contenenti aria. Un incremento dell'intensità

di campo causa peggioramento dell'intensità di questo effetto.

Gli artefatti di suscettibilità sono più evidenti con lunghi tempi di eco (a causa del maggiore tempo a disposizione degli spin per sfasarsi) e con sequenze di eco di gradiente. Sequenze con eco di spin usano un  $180^\circ$  RF per rifasare la magnetizzazione trasversa per minimizzare l'artefatto. Sequenze ad eco di gradiente che usano inversione di gradiente non possono rifasare per minimizzare la perdita di segnale causata da disomogeneità locali del campo. La miglior combinazione di spin eco e corto tempo di eco si trovano in tecniche spin eco veloci piuttosto che spin eco tradizionali. Incrementare la matrice di frequenze e ridurre lo spessore dello strato può contribuire a ridurre le dimensioni dell'artefatto. Una lieve riduzione dell'artefatto si può ottenere anche con l'utilizzo di tecniche a banda larga incrementando l'intensità del gradiente.

Infine ricordiamo come questa tipologia di artefatti sia più evidente nelle immagini a 3T piuttosto che in quelle condotte con CMS a 1,5T. questo può rendere più difficoltoso lo studio in particolare per quanto riguarda lo studio di parete intestinale in pazienti affetti da MICI oppure l'esecuzione di un colangiografia in presenza di aerobilia ed infine lo studio dell'encefalo (lobi frontali) in prossimità dei seni. [39][3]

#### **1.4.5.2 Disomogeneità del campo magnetico**

È il tipico artefatto causato dalla presenza di materiale conduttivo (metalli) e si osserva in presenza di protesi, clip chirurgiche, protesi dentarie, ortopediche ecc.; se si tratta di materiali ferromagnetici, si produce una marcata distorsione dell'immagine con aspetti molto variabili (a seconda dell'oggetto metallico), ma che in linea generale consiste in una zona più centrale con assenza del segnale, circondata da una banda asimmetrica con elevato segnale. se invece si tratta di materiali non magnetici, l'effetto negativo sulle immagini è poco evidente. L'aspetto dell'artefatto è inoltre più evidente nella sequenze

$T_2$  e soprattutto nelle sequenze con echo di gradiente molto sensibili alle disomogeneità locali. Si tratta di un artefatto prevedibile.

A differenza degli altri tipi di artefatti non ci sono soluzioni se non quella di evitare le sequenze gradient echo che sono quelle che risultano maggiormente degradate.

#### **1.4.5.3 Artefatto da iperconcentrazione di Gadolinio**

È frequente e prevedibile. Se notevoli quantità di gadolinio si concentrano in una zona limitata (vescica e bacineti renali per esempio) non vedremo più il liquido iperintenso in  $T_1$ , ma avremo segnale nullo. Sia in  $T_1$  che in  $T_2$ .

## Capitolo 2

# Scopo della tesi

Lo scopo della tesi è stato verificare se diverse velocità di iniezione (3mL/s e 1,5mL/s) di Gd-EOB-DTPA sono in grado di influenzare l'Enhancement Ratio del parenchima epatico, Signal to Noise Ratio e la qualità dell'immagine RM.

Si è condotto uno studio retrospettivo monocentrico presso U. O. Radiodiagnostica I dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana in pazienti cirrotici sottoposti a studio RM dell'addome superiore nel periodo compreso tra settembre 2010 e settembre 2013.

## Capitolo 3

# Materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo presso l' U.O. Radiodiagnostica 1 dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

Essendo uno studio retrospettivo, sono state richiamate e riesaminate le immagini di pazienti cirrotici (classe Child A e Child B) sottoposti all'esame di Risonanza Magnetica dell'addome superiore dopo iniezione del Gd-EOB-DTPA nel periodo compreso fra Settembre 2010 e Settembre 2013.

I criteri di esclusione dal nostro studio sono stati i seguenti:

- pazienti con precedente trapianto epatico ortotopico
- pazienti cirrotici classe Child C (a causa della presenza di ascite)
- pazienti con precedente (< 1 anno) patologia cardiovascolare maggiore o storia documentata di aritmia cardiaca
- pazienti con funzione renale inferiore ai valori normali (per età e sesso)
- pazienti con coinvolgimento tumorale a distanza

- pazienti con coinvolgimento tumorale intraepatico (primitivo o persistenza dopo trattamento) al di fuori dei criteri di Milano
- pazienti con alterazioni morfologiche a carico delle vie biliari intra o extraepatiche
- pazienti con trombosi dei vasi venosi portali subsegmentari, segmentari o dei rami portali intraepatici maggiori o del tronco portale o della vena splenica
- pazienti con fistola artero-venosa intraepatica o con cavernomatosi portale
- pazienti con aneurisma dell'aorta toraco-addominale

### 3.1 Protocollo di acquisizione dell'immagine RM

Lo studio dinamico di RM è stato eseguito dopo la somministrazione di Gd-EOB-DTPA (Primovist, Bayer-Schering, Berlin, Germany), utilizzando sequenze T1-pesate fat suppressed, volumetric, interpolated breath-hold, spoiled gradient- recalled-echo, acquisite nel piano assiale.

Per i pazienti studiati con RM a 1,5T si è utilizzata una sequenza LAVA-XV (Liver Acquisition with Volume Acceleration - eXtended Volume), mentre nei pazienti studiati con RM a 3T si è utilizzata una sequenza LAVA Flex (Liver Acquisition with Volume Acceleration).

I parametri tecnici delle sequenze di entrambi i sistemi (Tempo TR-Ripetizione; TE-Echo tempo, NEX, Flip Angle, Matrix, spessore di strato, fase FOV, fase encoding) sono riportati nella Tabella 2.

Sono stati applicati impulsi di presaturazione sopra e sotto il volume in esame al fine di ridurre gli artefatti determinati dal flusso all'interno dei vasi sanguigni.

In tutti gli esami, è stato applicato un metodo di imaging parallelo, auto calibrato

(ricostruzione per il campionamento cartesiano ARC-Auto-calibrazione o ARC-Auto-calibrating Reconstruction for Cartesian sampling), al fine di ridurre gli artefatti da movimento; Inoltre per le sequenze LAVA-XV è stato applicato uno ZIP512x512 e ZIPx2 (Zero Filling Interpolation Processing), mentre per le sequenze LAVA-Flex è stato applicato un ZIPx2.

L'iniezione del mezzo di contrasto è stata eseguita in entrambi gli apparecchi mediante l'utilizzo di un iniettore automatico (1,5T MRI: Medrad Spectris Solaris EP-Bayer; 3T MRI: EZM EMPOWER RM ACIS-Bracco). In ogni paziente è stata somministrato Gd-EOB-DTPA alla dose di 0,025 mmol/kg di peso corporeo, previo reperimento di accesso venoso nella vena antecubitale attraverso un catetere da 22 gauge.

La velocità di somministrazione del mezzo di contrasto è stata 1,5 mL/s e 3 mL/s, in entrambi i casi, un bolo di 20mL di soluzione fisiologica è stato somministrato alla stessa velocità di iniezione del mezzo di contrasto.

Le immagini dello studio dinamico sono state ottenute in tutti i pazienti utilizzando il "modified fixed scan delay", ovvero acquisendo la fase arteriosa precoce 15 secondi dopo l'inizio dell' iniezione del mezzo di contrasto, e la fase arteriosa parenchimale immediatamente al termine dell'acquisizione della fase arteriosa precoce (circa 30-40 secondi dopo l'iniezione del mezzo di contrasto). La fase venosa portale e la fase dinamica tardiva sono state acquisite al tempo fissato rispettivamente di 70 secondi e 180 secondi dopo l'inizio dell'iniezione del mezzo di contrasto.

## 3.2 Analisi dell'immagine

### 3.2.1 Analisi quantitativa

Gli esami di RM sono stati valutati attraverso una console dedicata (Advantage di Windows 4.5, GE Medical System, Milwaukee USA), richiamando le immagini attraverso l'utilizzo del PACS (Picture Archiving and Communications System).

Due radiologi con più di 5 anni di esperienza nell'ambito della Risonanza Magnetica del fegato hanno posizionato le Regions of Interest (ROIs) di forma circolare e standard, al fine di misurare le intensità di segnale (SI) delle strutture target nelle immagini selezionate. Sono quindi state registrate le medie e deviazioni standard (SDs) di ogni struttura target.

- il parenchima epatico valutato nelle sequenze basale, arteriosa precoce, arteriosa parenchimale e nella fase venosa portale;
- il lume dell'aorta addominale esaminato in condizioni basali e nella fase arteriosa precoce che in quella parenchimale in tre punti: al passaggio toraco-addominale, all'emergenza del tronco celiaco e all'emergenza delle arterie renali,
- la vena porta, nel suo tratto extra epatico, in condizioni basali e nella fase venosa portale
- il parenchima splenico, in prossimità dell'ilo, in condizioni basali e nella fase venosa portale

Le ROIs posizionate a livello del parenchima epatico, della milza e del lume aortico hanno un'area predefinita corrispondente 150mm<sup>2</sup>; le ROIs disegnate a livello della vena

porta sono il più grandi possibile in base al calibro del vaso.

In riferimento al parenchima epatico le ROIs sono state disegnate in regioni prestabilite (alla periferia del VII, VIII, IV e III segmento), ed a livello della biforcazione della vena porta.

Al fine di ottenere una misura corretta e riproducibile per ciascun caso abbiamo utilizzato un posizionamento automatico delle ROIs nelle aree selezionate di ciascun parenchima contemporaneamente per ciascuna delle diverse fasi di acquisizione (basale, arteriosa precoce, arteriosa parenchimale e fase venosa). Le ROIs disegnate sono riportate nelle figure B.5, B.6 e B.7.

Nel posizionamento delle ROIs nel parenchima epatico, particolare attenzione è stata posta nell'escludere i grandi vasi, per ridurre al minimo eventuali errori nelle misurazioni di SI.

I valori medi di SI del parenchima epatico sono stati poi calcolati per ogni fase di acquisizione, per essere utilizzati successivamente nell'analisi dei dati.

Dalla misura di SI, abbiamo calcolato l' Enhancement Ratio(ER) del fegato nelle due fasi arteriose (precoce e parenchimale) attraverso il seguente calcolo:

$$ER = \frac{(SI_{post} - SI_{pre})}{SI_{pre}}$$

dove  $SI_{post}$  è il Signal Intensity dopo la somministrazione del mezzo di contrasto e  $SI_{pre}$  è il  $SI$  prima della somministrazione del mezzo di contrasto quindi in basale. [40]

Allo stesso modo, sono stati calcolati gli ERs del lume aortico e delle altre strutture target nella diverse fasi di acquisizione.

È stata inoltre eseguita un'analisi quantitativa del rapporto segnale-rumore (SNR) del

parenchima epatico nella fase arteriosa precoce e nella fase arteriosa parenchimale andando a calcolare l'SNR come segue:

$$SNR = \frac{1}{4} \frac{SI}{SD}$$

Dove  $SI$  è il Signal Intensity della struttura target nella fase selezionata e  $SD$  è la deviazione standard del rumore in basale. [45]

Il Rumore dell'immagine è stata misurato come deviazione standard di una ROI disegnata al fuori del volume del corpo, lungo la direzione di codifica di fase durante la fase di acquisizione basale; in particolare, in modo da evitare l'artefatto da ribaltamento aortico, la ROI è stata posizionata ad una distanza di 1,5 centimetri dalla cute del paziente, sul lato destro dell'immagine come riportato in figura B.8.[20]

### 3.2.2 Analisi qualitativa

Tutte le immagini RM sono state esaminate in consensus, da due radiologi esperti nell'imaging addominale, con rispettivamente 8 e 20 anni di esperienza, ai quali non sono state fornite le informazioni tecniche relative all'intensità dei campi magnetici con cui è stato condotto l'esame né le informazioni riguardanti la velocità di somministrazione del mezzo di contrasto.

Per la valutazione qualitativa dell'immagine (grado di artefatti - fenomeno di Gibbs) nella fase arteriosa precoce e nella fase arteriosa parenchimale, abbiamo utilizzato una scala di valutazione che prevede un punteggio che va da 1 a 4. [43]

La qualità dell'immagine è stata valutata come:

- eccellente (punteggio pari a 4) se non sono stati osservati artefatti;

- buona (punteggio pari a 3) quando erano presenti artefatti lievi, ma che non hanno interferito con l'interpretazione delle immagini;
- scarsa (punteggio pari a 2) quando sono stati osservati artefatti di entità maggiore che hanno interferito con l'interpretazione dell'immagine;
- non diagnostica (punteggio pari a 1), quando sono stati osservati artefatti gravi tali da compromettere la valutazione dell'immagine.

I diversi gradi di artefatto sono riportati in figura B.9.

### **3.3 Analisi statistica**

I dati ottenuti sono stati analizzati utilizzando media, deviazione standard, valori minimi e massimi per le variabili continue, e le frequenze assolute e relative per le variabili categoriali. L'analisi della varianza è stata usata per testare l'effetto della velocità di iniezione del mezzo di contrasto e del tipo di campo magnetico, e loro interazione.

L'effetto delle stesse variabili sugli artefatti è stato analizzato con il test del chi-quadro.

Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo.

## Capitolo 4

# Risultati

Dei 435 pazienti sottoposti allo studio di RM, 249 pazienti sono risultati idonei per il nostro studio tenendo conto dei criteri di esclusione.

I pazienti sono stati suddivisi in quattro gruppi in base all'intensità del campo magnetico (1,5T vs 3T) ed alla velocità di iniezione del mezzo di contrasto (1,5mL/s vs 3mL/s).

- Gruppo I: 1,5 T e 1,5mL/s (77 pazienti; età media:  $59.9 \pm 11.4$  anni; range, 40-81 anni)
- Gruppo II: 1,5T e 3mL/s (89 pazienti; età media:  $60.1 \pm 11.4$  anni; range, 35-86 anni)
- Gruppo III: 3T e 1,5mL/s (34 pazienti; età media:  $65.6 \pm 9.6$  anni; range, 52-82 anni)
- Gruppo IV: 3T e 3 mL/s (49 pazienti; età media:  $61 \pm 10.4$  anni; range, 41-79 anni)

Non si presentavano differenze significative né nell'età media né nei dati clinici dei pazienti tra i quattro gruppi. I dati riguardanti i parametri clinici dei pazienti sono riportati

nella tabella A.2.

Lo studio dinamico di RM è stato eseguito in 166 pazienti usando un magnete superconduttore operante a 1,5T (Signa Doppia, GE Healthcare, Milwaukee, Wis), con una intensità di gradiente di 40 mT/m (slew rate massimo, 120 mT/m/s) utilizzando una Bobina di superficie a 12 canali.

In 83 pazienti, lo studio dinamico RM è stato effettuato utilizzando un magnete superconduttore operante a 3.0T (Discovery MR750, GE Healthcare), con una intensità di gradiente di 50 mT/m (massimo slew rate, 200 T/m/s) e una Bobine di superficie ad 8 canali.

La durata media di acquisizione di entrambe le fasi arteriose è stata di 14 sec ( $\pm 3$  secondi).

## 4.1 Analisi quantitativa Enhancement Ratio (ER)

Gli ERs delle strutture bersaglio dei quattro gruppi sono riportati nella tabella A.4.

Le velocità di somministrazione del mezzo di contrasto non si sono dimostrate in grado di influenzare gli ERs del parenchima epatico sia nella fase arteriosa precoce sia nella fase arteriosa parenchimale, indipendentemente dall'intensità del campo magnetico (tabella A.5), né hanno influito sugli ERs delle altre strutture target nelle fasi a loro dedicate (tabella A.6).

L'intensità del campo magnetico, invece, ha influito in modo significativo ( $p < 0,0001$ ) su ERs del parenchima epatico sia in fase arteriosa parenchimale che nella fase venosa portale (3T migliore di 1,5T RM).

## 4.2 Analisi quantitativa Signal to Noise Ratio SNR

SNR del parenchima epatico in entrambe le fasi arteriose non è stato influenzato dalle diverse velocità di somministrazione del mezzo di contrasto (p valori 0,4455 - arteriosa precoce; 0,1938 - arteriosa parenchimale) indipendentemente dall'intensità del campo magnetico (Tabella A.7).

SNR si è dimostrato invece dipendente dall'intensità del campo magnetico, nella fase di acquisizione basale. (1,5T migliore di 3T :  $p < 0,0001$ ).

## 4.3 Analisi qualitativa

La distribuzione degli artefatti sulla base della velocità di somministrazione del mezzo di contrasto e sull'intensità de campo magnetico è riportata in tabella A.8.

La velocità di somministrazione del mezzo di contrasto non si è dimostata in grado di influire sulla qualità dell'immagine. (p: 0,7710).

La percentuale di esami RM di buona qualità (artefatti grado 3 o 4) non è dipendente dalle due diverse velocità di iniezione del mezzo di contrasto in entrambe le fasi arteriose (rispettivamente: 1,5mL/s: 70.27% e 81.08%, 74.63% e 84.05% 3mL/s).

In particolare, studi condotti con RM a 1,5T hanno portato ad avere una migliore qualità dell'immagine in fase arteriosa parenchimale rispetto agli studi condotti con RM a 3T (p: 0,0355); non è stato apprezzato invece, alcun effetto sulla qualità dell'immagine dipendente dell'intensità del campo magnetico nella fase arteriosa precoce.

## Capitolo 5

### Discussione

Il Gd-EOB-DTPA (Primovist, Bayer-Schering, Berlin, Germany) è un mezzo di contrasto epatobiliare paramagnetico, caratterizzato da un'elevata rilassività nel plasma umano (6.9L/mmol/s a 1,5T MRI) [48]; a causa di questa peculiarità, anche una piccola quantità di contrasto determina un forte accorciamento dei tempi di rilassamento T1 dei tessuti. [31]

Tale caratteristica riflette la possibilità che si abbia una frammentazione nel riempimento dello spazio k e quindi una sua disomogeneità, soprattutto nei casi in cui non sia adottato un adeguato protocollo di studio RM.

Molte variabili possono influenzare la qualità dell'immagine di RM e l'enhancement delle strutture target durante gli studi dinamici. Fra queste variabili ricordiamo ad esempio: i parametri adottati in ciascuna sequenza (ad esempio, la tecnica di fat saturation, la matrice e la fase FOV), la velocità di somministrazione del mezzo di contrasto ed infine l'ottimizzazione dei tempi di acquisizione delle immagini.

Come riportato in diversi studi, l'elevata velocità d'iniezione di una molecola paramagnetica, come ad esempio il gadolinio, potrebbe portare alla disomogeneità del campo

magnetico e quindi alla presenza di molti artefatti durante l'acquisizione dell'immagine nella fase arteriosa, il che consisterebbe in una qualità di immagine scadente. [1]

Nonostante sia in uso clinico da alcuni anni, non esiste a tutt'oggi un consenso circa le modalità di somministrazione del Gd-EOB-DTPA, né è ancora stato messo a punto un protocollo standardizzato per l'acquisizione delle fasi arteriose per lo studio mirato del fegato.

Recentemente sono stati condotti numerosi studi, al fine di determinare quale sia la migliore soluzione tecnica per somministrare il Gd-EOB-DTPA come, per esempio, mediante il metodo di diluizione contrasto o la somministrazione con una velocità di iniezione lenta. [42] [24]

Alcuni autori riportano che il metodo di diluizione del mezzo di contrasto è in grado di evitare la presenza dei ringing artifacts durante l'acquisizione della fase arteriosa, in seguito alla riduzione dell'effetto magnetico dell'agente, ottenendo così un riempimento abbastanza completo della porzione centrale del k spazio, al momento dell'arrivo del mezzo di contrasto; al contrario, il metodo di iniezione convenzionale (somministrazione del mezzo di contrasto puro, seguita dalla somministrazione in un bolo di soluzione salina) è considerato ad alto rischio di artefatti, a causa della forte disomogeneità del campo B<sub>0</sub> provocata dall'arrivo del mezzo di contrasto. [24]

Per evitare tali effetti collaterali, la maggior parte degli autori suggerisce quindi di procedere alla somministrazione endovenosa di Gd-EOB-DTPA con una lenta velocità di iniezione (0.7-1 mL / s). [9] [49]

Inoltre sono stati condotti altri studi per valutare quale sia il miglior protocollo di acquisizione per la fase arteriosa; in particolare sono stati esaminati il "fixed scan delay method" e l' "automated bolus triggering".

Il “ fixed scan delay method, ad oggi utilizzato più frequentemente, consiste nell’acquisizione di una singola fase arteriosa parenchimale ad un tempo variabile tra 30 fino a 40 secondi dopo l’iniezione del mezzo di contrasto; la metodica del “ bolus triggering” invece, è stata proposta per evitare di avere una fase arteriosa non ottimizzata con il tempo di circolo del paziente. [42] [24]

Alcuni autori hanno invece riportato un altro approccio tecnico al fine di compensare il possibile sfasamento temporale dell’acquisizione della fase arteriosa, che consiste nell’acquisizione di diverse fasi arteriose consecutive con una maggiore risoluzione temporale. [36]

Questo metodo si è dimostrato in grado di fornire uno studio affidabile nella fase arteriosa, fornendo dati adatti alla caratterizzazione della lesioni nella maggior parte degli studi (circa 95%).

Il nostro studio è stato condotto su una popolazione di 249 pazienti cirrotici nei quali il Gd-EOB-DTPA è stato somministrato a due differenti velocità d’iniezione (1,5mL/s in 111 pazienti e 3mL/s in 138 pazienti), attraverso un iniettore automatico con la dose fissata in base al peso corporeo del paziente secondo il rapporto di 0,025mmol/kg peso corporeo paziente.

Tutti gli studi dinamici sono stati eseguiti con un protocollo con tempo fisso di acquisizione modificato, costituito da due fasi arteriose successive (rispettivamente la fase arteriosa precoce e la fase arteriosa parenchimale), al fine di confrontare l’effetto delle diverse velocità di somministrazione del mezzo di contrasto sugli enhancement del parenchima epatico.

Sulla base dei nostri risultati, le diverse velocità d’iniezione del mezzo di contrasto non hanno influito su alcun ERs del parenchima epatico in entrambe le fasi arteriose (rispettivamente: p: 0,9573 e p: 0,0308) né sull’ ER nella fase venosa portale (p: 0,0281), né

sugli ER delle altre strutture target (ER lume aortico in entrambe le fasi arteriose, né lume della vena porta, né parenchima splenico nella fase venosa portale).

Inoltre, la velocità d'iniezione del mezzo di contrasto non risulta alterare l'incidenza degli artefatti in entrambe le fasi arteriose, soprattutto per quanto riguarda la presenza degli artefatti di grado 1 e 2.

Una possibile spiegazione della bassa incidenza di artefatti nel nostro studio, indipendentemente dalla velocità di somministrazione del mezzo di contrasto, può essere dipendente dal fatto che sono state adottate sequenze ottimizzate, che riducono il tempo di acquisizione, nonché l'applicazione di impulsi di pre saturazione, al fine di ridurre gli artefatti dovuti al flusso all'interno dei vasi.

Inoltre, nel nostro studio, abbiamo fatto aumentare il numero degli step lungo la direzione della codifica di fase (256 o superiore), al fine di ridurre la frequenza degli artefatti da troncamento. [24]

L'adozione dello ZIP (ZIP 2 e ZIP512x512) consente la possibilità di aumentare il numero degli steps lungo la direzione di codifica di fase della sequenza di acquisizione 3D (LAVA), riducendo così il tempo di acquisizione delle immagini per ogni fase il che comporta una riduzione della presenza degli artefatti.

L'utilizzo di un protocollo "modified fixed scan delay, consistente nell'acquisizione di due fasi arteriose successive, consente di ridurre la possibilità che si abbia una mancata sincronizzazione tra iniezione del mezzo di contrasto e l'acquisizione della fase arteriosa corretta, poiché con questo metodo, è possibile coprire un tempo piuttosto lungo (da 15 fino a 45 secondi) dopo la somministrazione di mezzo di contrasto, in modo da avere due diverse fasi arteriose in serie.

Utilizzando velocità di iniezione elevate (3mL/s), come nella nostro studio, anche una

dose piena (10 ml di Gd-EOB-DTPA) di mezzo di contrasto viene iniettata entro 3 secondi; ne consegue che tutta la dose iniettata (contrasto e soluzione salina 20ml/sec a parità di portata), viene somministrata entro 10 secondi, che rappresenta il momento in cui il bolo si distribuisce attraverso le vene centrali, il sistema cardiopolmonare e l'aorta toracica. [8]

Questo tempo può essere considerato sostanzialmente più breve del tempo di acquisizione dei dati (di solito 12-16 secondi); comunque, dal momento dell'avvio dell'acquisizione della fase arteriosa precoce con il protocollo "modified fixed scan delay, a 15 secondi dopo l'iniezione, l'iniezione del mezzo di contrasto si era conclusa da almeno 12 secondi durante i quali esso si è potuto distribuire nelle strutture target, inoltre è già avvenuto il picco di enhancement massimo nel lume aortico.

Inoltre, con l'acquisizione di due fasi arteriose successive, la necessità di avere il riempimento del centro del k-spazio in coincidenza con l'arrivo del bolo nella vena porta principale per ottenere una fase arteriosa tardiva dovrebbe essere considerato come un fattore meno critico per evitare la presenza degli artefatti.

Nella nostra esperienza, la disponibilità di dati da entrambe le fasi arteriose permette una valutazione più precisa del pattern di enhancement arterioso delle lesioni focali epatiche, portando quindi ad una loro migliore caratterizzazione e dunque ad una affidabilità diagnostica superiore dell'esame RM.

Da notare che nella nostra popolazione si sono evidenziate differenze degli ER in relazione all'intensità del campo magnetico che è stato applicato (3 T vs 1,5T RM).

In particolare, abbiamo osservato un ER migliore del parenchima epatico con apparecchio a 3T nella fase arteriosa parenchimale e nella fase venosa portale, il che potrebbe essere spiegato del ben noto aumento del CNR nelle immagini post-contrasto ottenute a scansione con RM a 3T. Questo è attribuibile al diverso comportamento e all'efficacia

dei mezzi di contrasto a 3T piuttosto che a 1,5T (sulla base della rilassività del complesso paramagnetico e dei tempi di rilassamento dei tessuti, entrambi i quali variano con intensità di campo).

Poiché i tempi di rilassamento T1 a 1,5 T sono più brevi rispetto a 3T, una dose equivalente di contrasto a 3T sembra causare una maggiore differenza di contrasto.

Una possibile spiegazione per la mancanza di questo effetto nella fase arteriosa precoce può essere dovuto al fatto che durante questa prima acquisizione, la modifica dei tempi di rilassamento T1 del tessuto è meno influenzata dal contrasto che si distribuisce in questa prima fase principalmente all'interno dei vasi arteriosi e nelle lesioni ipercaptanti. Inoltre, nel nostro studio, nonostante l'utilizzo in entrambe le macchine di sequenze LAVA, va notato che a 3T abbiamo usato una sequenza LAVA Flex, caratterizzata da un diverso metodo (algoritmo DIXON) di soppressione del grasso, che determina un miglior ER delle strutture analizzate.

Nel nostro studio, abbiamo inoltre dimostrato che SNR del parenchima epatico in entrambe le fasi arteriose non è stato influenzato dalla diversa velocità di somministrazione del mezzo di contrasto. Anche in questo caso però l'intensità del campo magnetico (più 1,5 T di 3T) si è dimostrata in grado di influenzare il segnale dell'immagine (1,5T più di 3T).

Nonostante sia noto che abbiamo un aumento del segnale delle strutture esaminate quando si esegue un'indagine di RM con un'intensità di campo magnetico maggiore, l'utilizzo di una matrice grande, anche se è responsabile di una migliore qualità dall'immagine in termini di risoluzione del contrasto ed in grado di limitare la presenza degli artefatti, potrebbe essere in grado di aumentare il rumore.

## Capitolo 6

# Conclusioni

Sulla base dei dati ottenuti, si può affermare che la velocità di iniezione del mezzo di contrasto non influisce né su Enhancement Ratio né su Signal to Noise Ratio delle strutture analizzate e soprattutto non influisce su questi parametri valutati per il parenchima epatico.

Inoltre l'utilizzo di un protocollo di acquisizione ottimizzata consente di avere una bassa incidenza di artefatti di grado elevato (grado 1 e 2), indipendentemente dalla velocità di somministrazione del mezzo di contrasto.

# Appendice A

## Tabelle

---

<b>Artefatti nella direzione della codifica</b>	
della fase	aliasing radiofrequenze movimento
della frequenza	<i>chemical shift</i>
della fase e della frequenza	troncamento
dello strato	<i>multislice crosstalk</i>

---

<b>Artefatti indipendenti dalle direzioni della codifica</b>	
del segnale	suscettibilità magnetica artefatti da disomogeneità del campo magnetico

---

TABELLA A.1: Classificazione degli artefatti in base alla codifica del segnale RM

	<b>1,5T-1,5mL/s</b> <b>N=77</b>	<b>1,5T-3mL/s</b> <b>N=89</b>	<b>3T-1,5mL/s</b> <b>N=34</b>	<b>3T-3mL/s</b> <b>N=49</b>
<b>Età (anni)</b>	59.9 ± 11.4 (40 – 81)	60.1 ± 11.4 (35 – 86)	65.6 ± 9.6 (52 – 82)	61 ± 10.4 (41 – 79)
<b>Sesso</b>				
<b>Femmine</b>	21	24	9	12
<b>Maschi</b>	56	65	25	37
<b>Child-Pugh</b>				
<b>A</b>	58 (75.3 %)	54 (60.7%)	5 (14.7%)	25 (51%)
<b>B</b>	19 (24.7 %)	35 (39.3%)	29 (85.3%)	24 (49%)
<b>Serum creatinine (mg/dL)</b>	0.85	0.83	0.80	0.79
<b>Serum albumine (g/dL)</b>	3.8±0.4	3.5±0.5	3.0±0.4	2.9±0.6
<b>Serum bilirubine tot (mg/dL)</b>	1.1±0.8	1.3±0.5	1.7±0.4	1,5±0.5

TABELLA A.2: Dati clinici dei pazienti

	<b>1,5T (Lava XV)</b>	<b>3T (Lava FleX)</b>
<b>TR Tempo di ripetizione</b>	3.5	3
<b>TE Tempo di eco</b>	1.7	1,5
<b>NEX</b>	0.50-1	0.50-1
<b>Flip Angle</b>	12	12
<b>Matrice</b>	258x144*	352x168*
<b>Spessore della slice</b>	5.2mm (ZIP2; ZIP512x512: 2.6mm)	4.2mm (ZIP2: 2.1mm)
<b>Phase FOV (%)</b>	70-90	70-90
<b>Range of acquisition</b>	Dal passaggio toraco-addominale al carrefour (??)	Dal passaggio toraco-addominale al carrefour (??)
<b>Encoding phase</b>	A-P	A-P

TABELLA A.3: Parametri della sequenza LAVA a 1,5T e 3T  
\* *Matrice relativa al phase FOV, ma sempre maggiore di 256*

<b>Struttura</b>	<b>Fase</b>	<b>1,5T-1,5mL/s (77)</b>	<b>1,5T-3mL/s (89)</b>	<b>3T-1,5mL/s (34)</b>	<b>3T-3mL/s (49)</b>
<b>Fegato</b>	Arteriosa precoce	0.080±0.132	0.076±0.135	0.108±0.153	0.119±0.174
	Arteriosa parenchimale	0.524±0.168	0.490±0.188	0.670±0.223	0.579±0.194
	Venosa portale	0.625±0.11	0.585±0.171	0.778±0.329	0.686±0.186
<b>Vena portale lumen</b>	Venosa portale	2.455±0.617	2.405±0.507	2.393±1.064	2.046±0.723
<b>Milza</b>	Venosa portale	1.086±0.330	1.110±0.345	0.901±0.527	0.986±0.344
<b>Aorta (pas- saggio toraco- addominale)</b>	Arteriosa precoce	3.990±1.785	4.024±2.525	4.098±2.062	3.673±2.215
	Arteriosa parenchimale	2.258±0.827	2.6±4.054	2.858±1.315	2.661±1.617
<b>Aorta (tronco celiaco)</b>	Arteriosa precoce	5.059±2.006	5.075±2.402	4.308±2.050	3.864±2.517
	Arteriosa parenchimale	2.878±0.837	3.322±4.206	2.342±1.299	2.023±1.236
<b>Aorta (arterie renali)</b>	Arteriosa precoce	4.507±2.116	4.435±2.294	3.832±2.086	3.496±2.517
	Arteriosa parenchimale	2.638±1.005	3.056±4.204	2.166±1.344	1.837±1.270

TABELLA A.4: Enhancement ratios delle strutture bersaglio

Fegato	Velocità di iniezione		P value	Intensità di campo		P value
	1,5T (111)	3T (138)		1,5mL/s (166)	3mL/s (83)	
Arteriosa precoce	0.089±0.139	0.091±0.151	0.9573	0.078±0.133	0.0115±0.164	0.0584
Arteriosa paren- chimale	0.569±0.198	0.522±0.194	0.0308	0.506±0.180	0.616±0.210	< .0001

TABELLA A.5: Enhancement ratios del fegato per velocità di iniezione del mezzo di contrasto (1,5mL/s vs 3mL/s) e per intensità di campo magnetico (1,5T vs 3T).

Struttura	Fase	Velocità di iniezione		P value	Intensità di campo		P value
		1,5mL/s (111)	3mL/s (138)		1,5T (166)	3T (83)	
Fegato	Venosa portale	0.672±0.240	0.621±0.182	0.0281	0.603±0.172	0.724±0.256	< .0001
Vena portale lumen	Venosa portale	2.436±0.777	2.278±0.615	0.0945	2.428±0.559	2.188±0.890	0.0124
Milza	Venosa portale	1.029±0.407	1.066±0.348	0.3563	1.099±0.337	0.951±0.428	0.0030
Aorta (pas- saggio toraco- addominale)	Arteriosa precoce)	4.023±1.865	3.899±2.417	0.6773	4.008±2.206	3.847±2.151	0.6011
	Arteriosa parenchi- male	2.442±1.034	2.621±3.387	0.6213	2.441±3.018	2.742±1.495	0.4084
Aorta (tronco celiaco)	Arteriosa precoce	4.829±2.040	4.645±2.503	0.6416	5.068±2.221	4.046±2.334	0.0010
	Arteriosa parenchi- male	2.714±1.026	2.861±3.505	0.5688	3.116±3.132	2.154±1.264	0.0072
Aorta (arterie renali)	Arteriosa precoce	4.300±2.121	4.102±2.409	0.5835	4.468±2.207	3.634±2.342	0.0070
	Arteriosa parenchi- male	2.493±1.134	2.623±3.502	0.6142	2.862±3.152	1.971±1.303	0.0135

TABELLA A.6: Enhancement ratios delle strutture bersaglio per velocità di iniezione del mezzo di contrasto (1,5mL/s vs 3mL/s) ed intensità del campo magnetico (1,5T vs 3T)

Fegato	Velocità di iniezione		P value	Intensità di campo		P value
	1,5mL/s	3mL/s		1,5T	3T	
	(111)	(138)		(166)	(83)	
Baseline	-	-	-	10.084 (±3.164)	19.309 (±10.334)	< .0001
Arteriosa precoce	22.725 (±11.483)	21.059 (±11.742)	0.4455	26.720 (±10.999)	12.032 (±4.515)	< .0001
Arteriosa parenchima- le	32.698 (±16.704)	29.397 (±16.479)	0.1938	37.611 (±16.003)	17.482 (±6.909)	< .0001

TABELLA A.7: SNR del parenchima epatico per velocità di iniezione del mezzo di contrasto (1,5mL/s vs 3mL/s) e per intensità di campo magnetico (1,5T vs 3T)

Fase epatica	Grado dell'arte- fatto	Velocità di iniezione		Intensità di campo	
		1,5mL/s	3mL/s	1,5T	3T
		(111)	(138)	(166)	(83)
Arteriosa pre- coce	1	9 (8.11%)	4 (2.90 %)	9 (5.42%)	4 (4.82%)
	2	24 (21.62%)	31 (22.46%)	36 (21.69%)	19 (22.89%)
	3	60 (54.05%)	83 (60.14%)	88 (53.01%)	55 (66.27%)
	4	18 (16.22%)	20 (14.49%)	33 (19.88%)	5 (6.02%)
Arteriosa parenchimale	1	2 (1.80%)	1 (0.72%)	2 (1.20%)	1 (1.20%)
	2	19 (17.12%)	21 (15.22%)	23 (13.86%)	17 (20.48%)
	3	75 (67.57%)	100 (72.46%)	115 (69.28%)	60 (72.29%)
	4	15 (13.51%)	16 (11,59%)	26 (15.66%)	5 (6.02%)

TABELLA A.8: Distribuzione degli artefatti per velocità di iniezione del mezzo di contrasto (1,5mL/s vs 3mL/s) e per intensità di campo magnetico (1,5T vs 3T).

## Appendice B

### Immagini

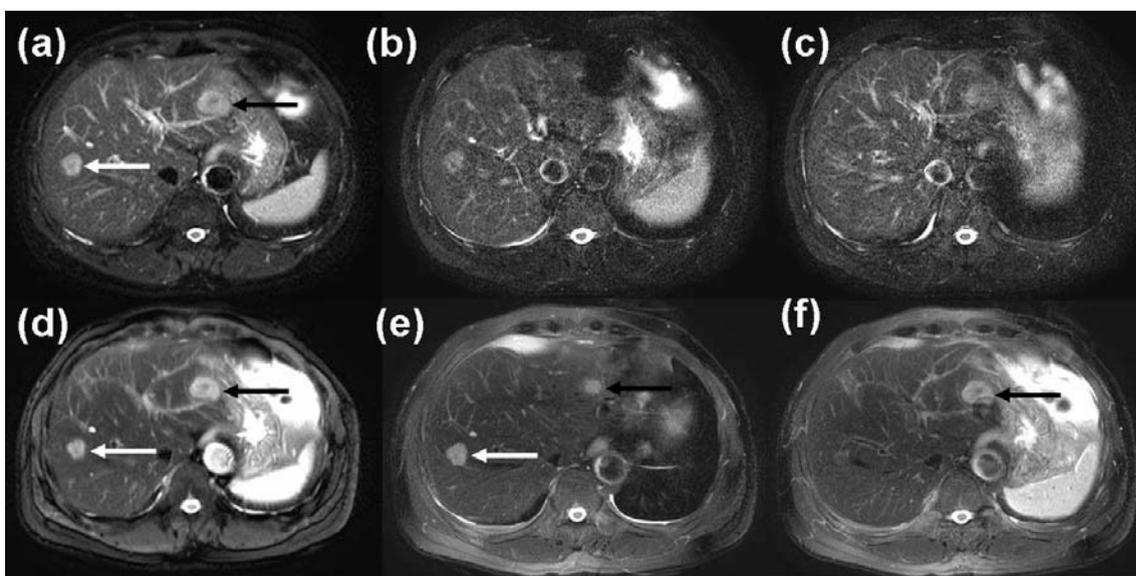


FIGURA B.1: Comparazione di immagini T2-pesate, single-shot a trigger respiratorio e multishot in apnea ottenute con sistemi 1,5T (a,b,c) e 3T (d,e,f), le immagini ottenute con il sistema 3T mostrano un SNR molto migliorato e migliore visibilità della lesione. (a) una lesione nell'epicentro del lobo destro del fegato (freccia bianca), è facile identificare in una immagine rumorosa con un SNR relativamente scadente. (b,c) Tuttavia, una lesione alla periferia del fegato (freccia nera in a), potrebbe essere difficile da rilevare e da porre in diagnosi differenziale. (e,f) Tuttavia, non esiste pressoché alcuna possibilità di sbagliare l'identificazione della lesione anche alla periferia del fegato (freccia nera) quando si utilizza un sistema con sufficiente SNR, perché il confine del fegato può essere visto chiaramente e l'intensità di segnale della lesione è meno soggetta all'effetto di volume parziale.

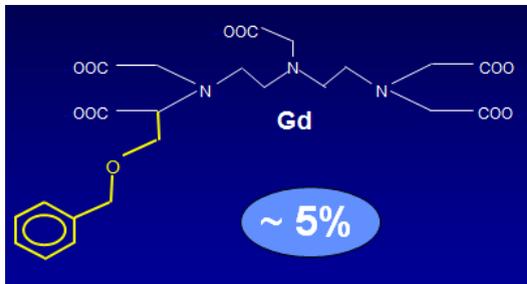


FIGURA B.2: Il Gd-BOPTA è un Mdc paramagnetico costituito da una molecola di Gadolinio con anello benzosilico che lo rende lipofilo; ha una struttura lineare ed è un Mdc ionico.

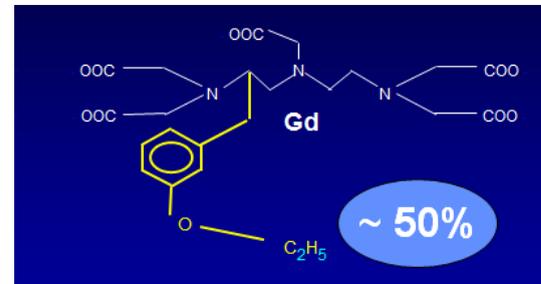


FIGURA B.3: Il Gd-EOB-DTPA è un Mdc paramagnetico costituito da una molecola di Gadolinio. Nel Primovist il gruppo idrofilico della molecola Gd-DTPA (Magnevist) è stato sostituito da una catena benzenica lipofilica (Etil-ossi-benzile, EOB) che ne determina l'affinità per l'albumina e la captazione epatocitaria. Ha una struttura lineare.

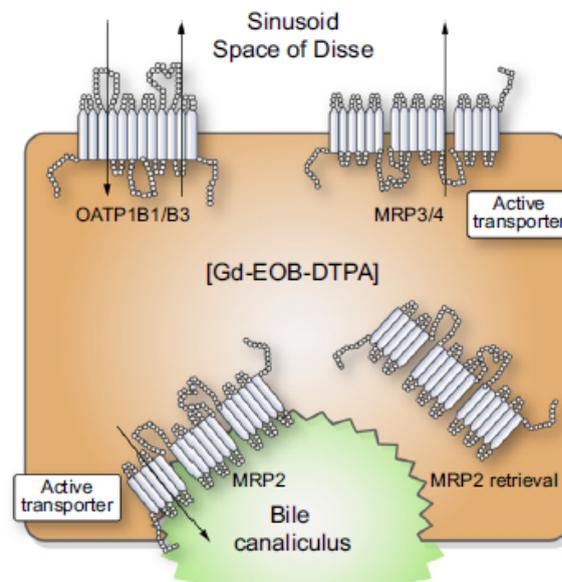


FIGURA B.4: A pH fisiologico la molecola ha carica negativa ma la sua captazione da parte degli epatociti non dipende da sistemi di trasporto per anioni di piccole dimensioni ma grazie alla presenza di trasportatori per anioni organici (OATP = organic anion transporting polypeptide) presenti sulla membrana cellulare degli epatociti a livello del polo sinusoidale. L'acido gadoxetico viene escreto nella bile attraverso un trasportatore ATP-dipendente (cMOAT = canalicular multi-organic anion transporter o MRP2) espresso sulla membrana cellulare degli epatociti a livello del polo biliare.

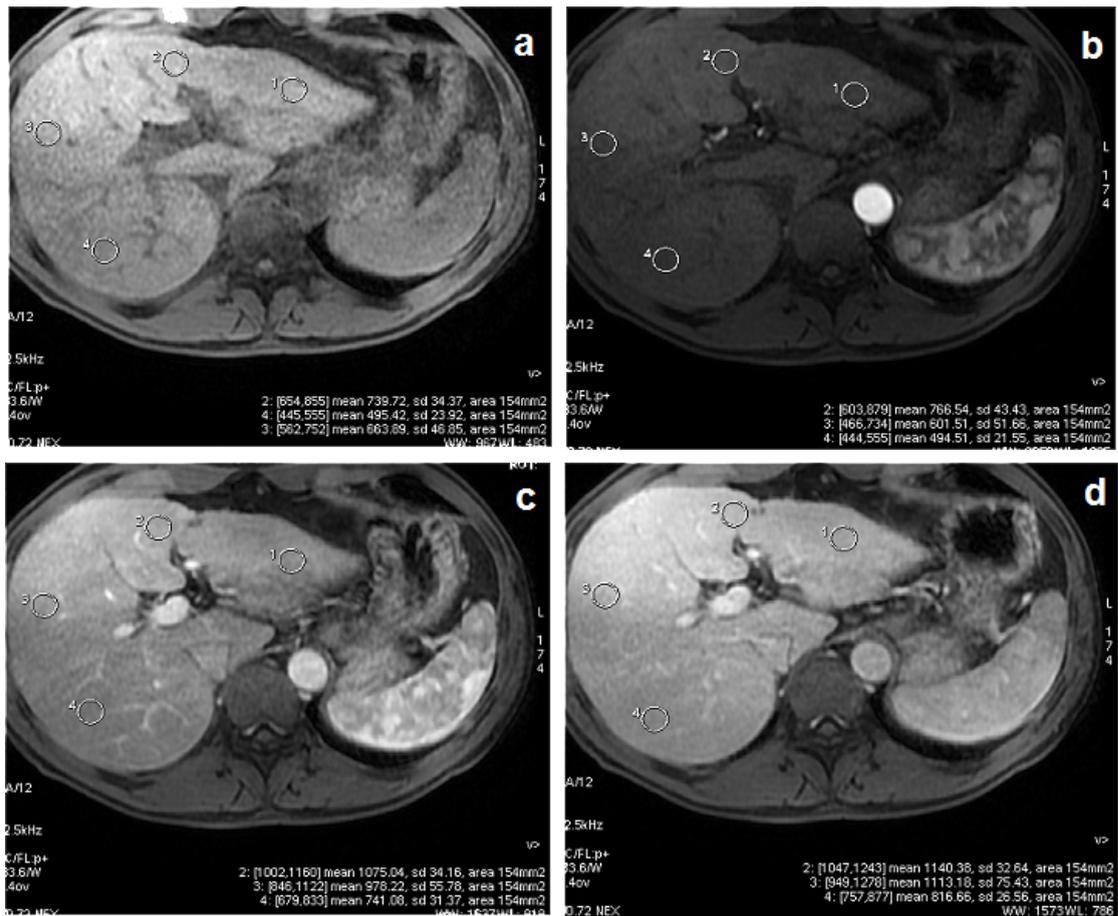


FIGURA B.5: Le ROIs di forma circolare e standard sono state disegnate al fine di misurare i Signal Intensities (SI) del parenchima epatico in fase basale, fase arteriosa precoce, fase arteriosa parenchimale e fase venosa portale. Tutte le ROIs hanno un'area pari a  $150\text{mm}^2$  e sono state disegnate in sedi predefinite del parenchima epatico in particolare alla periferia del VII, VIII, IV e III segmento e al livello della biforcazione della vena porta. Al fine di avere una misurazione corretta e riproducibile in ciascun caso, si è utilizzato un metodo di posizionamento automatico delle ROIs contemporaneamente nelle diverse fasi di acquisizione (fase basale, fase arteriosa precoce, fase arteriosa parenchimale e fase venosa portale). Al momento di disegnare le ROIs si è fatta attenzione ad escludere da esse i grossi vasi in modo tale da minimizzare qualsiasi errore possibile nel valore di SI determinato dal flusso macroscopico all'interno dei vasi stessi. E' state infine calcolata la media delle SI del parenchima epatico per ciascuna fase di acquisizione dell'esame. Abbiamo infine utilizzato i dati ottenuti per calcolare gli ERs del parenchima epatico.

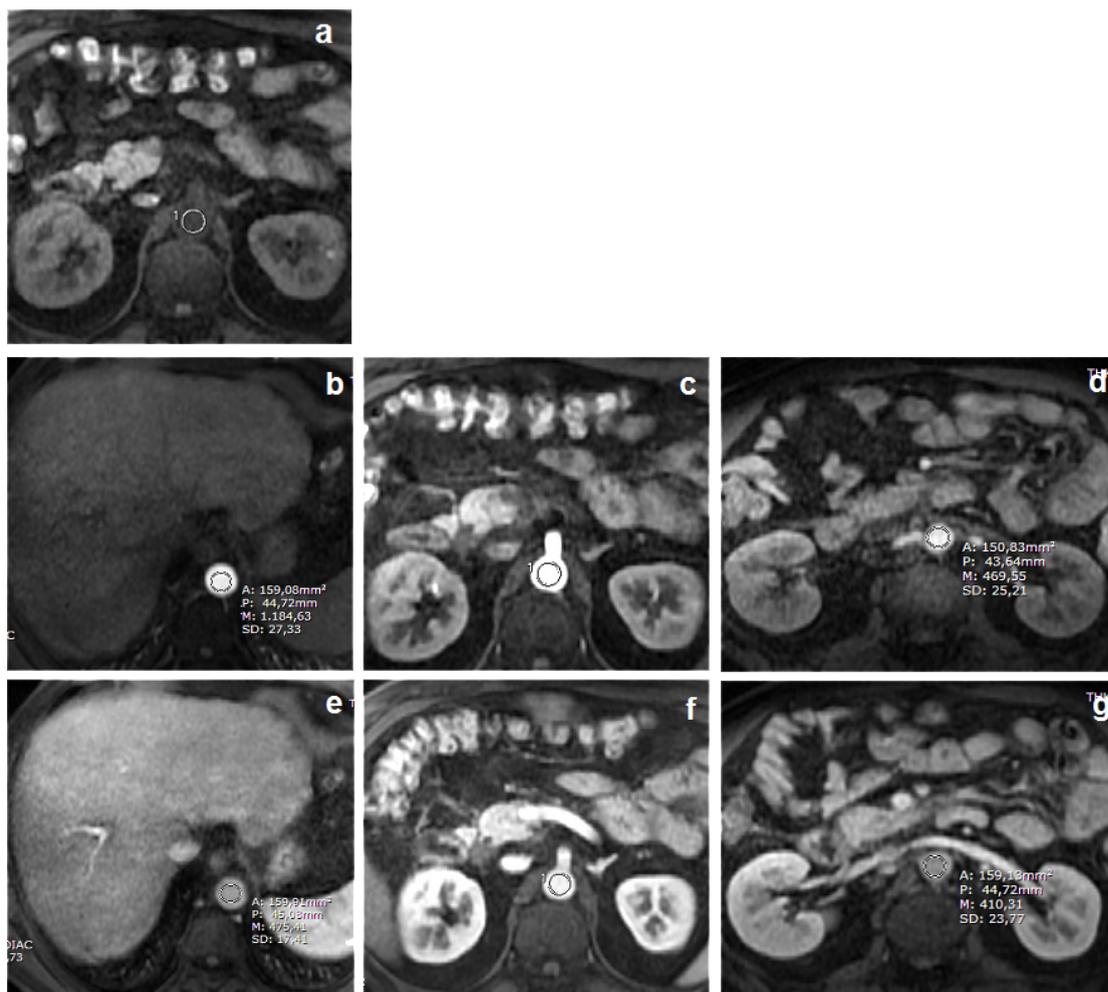


FIGURA B.6: Al fine di misurare SI del lume dell'aorta addominale sono state disegnate le ROIs con area pari a  $150\text{mm}^2$  in tre punti predefiniti: al livello del passaggio toraco addominale, al livello dell'emergenza del tronco celiaco e al livello dell'emergenza delle arterie renali. SI è stato registrato nella fase basale (a) nella fase arteriosa precoce (b, c, d) e nella fase arteriosa parenchimale (e f g). Al fine di ottenere una misurazione corretta e riproducibile abbiamo utilizzato una metodica di posizionamento automatico contemporaneo nelle diverse fasi di acquisizione. (fase basale, fase arteriosa precoce, fase arteriosa parenchimale e fase venosa portale). I dati ottenuti sono stati utilizzati per calcolare gli ERs del lume aortico.

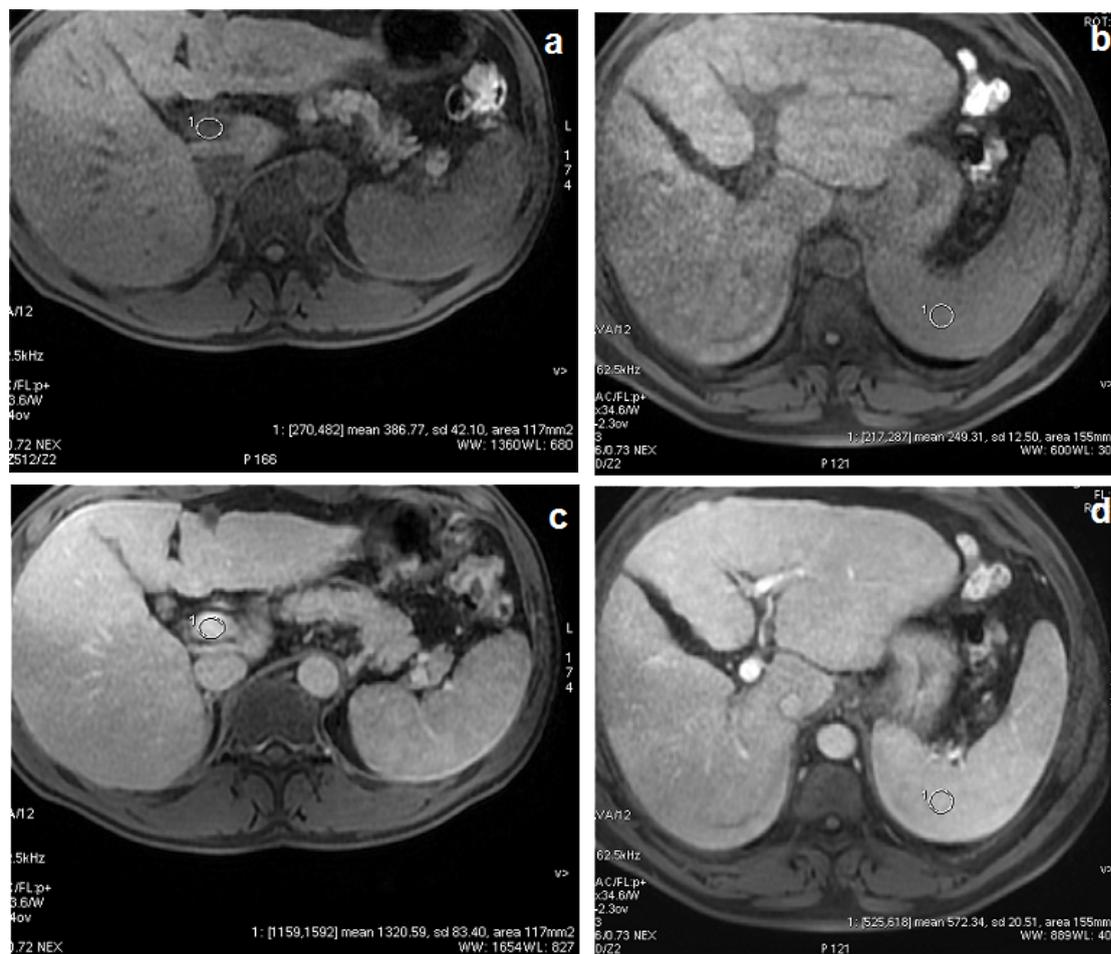


FIGURA B.7: Al fine di misurare il Signal Intensity delle altre strutture target sono state disegnate le ROIs a livello di: lume della vena porta (la ROI è stata disegnata in modo tale da essere il più grande possibile in relazione al calibro del vaso) a livello del suo tratto extraepatico nella fase basale (a) e nella fase venosa portale(c) Parenchima splenico nella fase basale (b) e nella fase venosa portale (d)

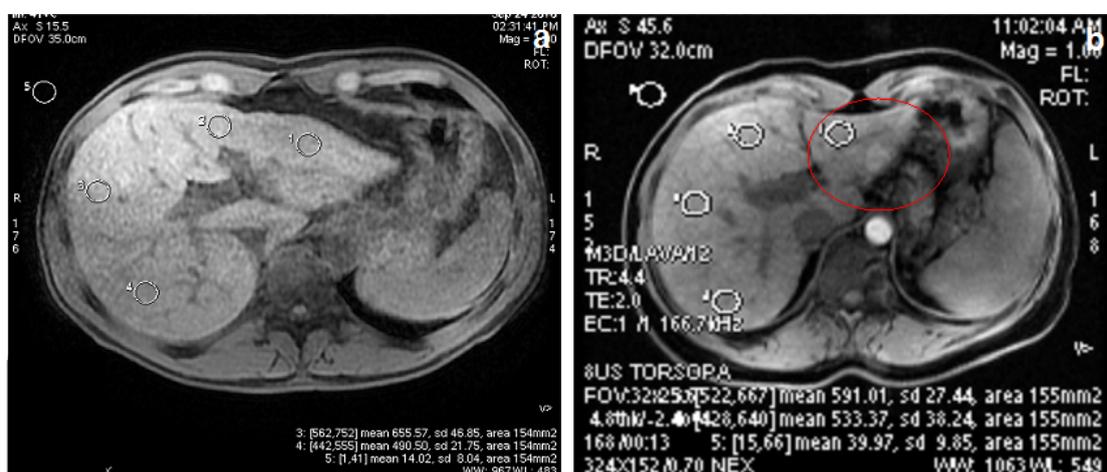


FIGURA B.8: Il rumore dell'immagine è stato valutato misurando la DS (deviazione standard) nella fase precontrastografica di una ROI disegnata al di fuori del volume del corpo lungo la direzione di codifica di fase. Al fine di evitare in ogni caso l'artefatto da ribaltamento a carico dell'aorta (b) le ROIs sono state posizionate ad una distanza di 1,5 centimetri dalla cute del paziente, sul lato destro dell'immagine.

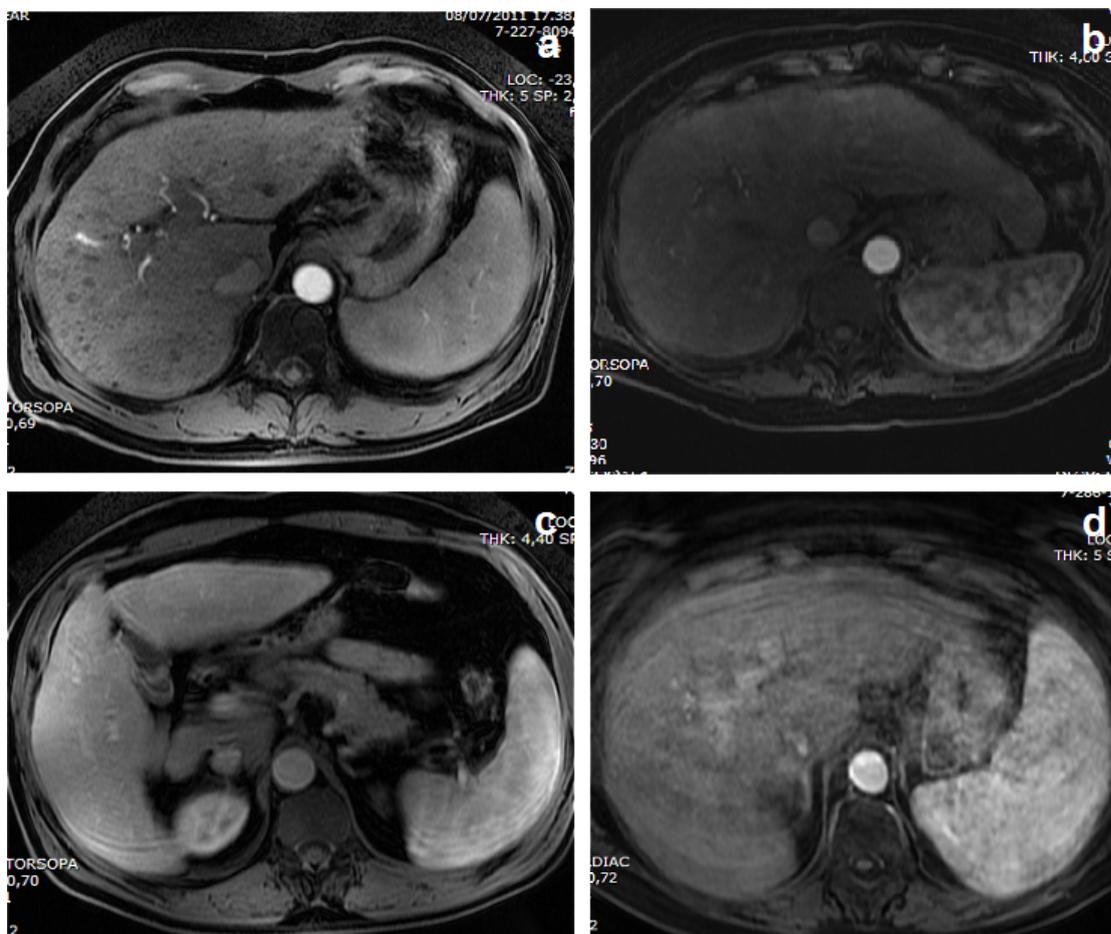


FIGURA B.9: Per l'analisi qualitativa dell'immagine (grado di artefatti- fenomeno di GIBBS ) nella fase arteriosa precoce e nella fase arteriosa parenchimale abbiamo utilizzato una scala di valutazione con punteggio da 1 a 4. L'immagine è stata valutata eccellente (4) se non sono stati osservati artefatti (a); buona (3) quando l'immagine presentava artefatti di lieve entità tali da non interferire con l'interpretazione dell'immagine (b); scarsa (2) quando sono stati osservati artefatti tali da interferire con l'interpretazione dell'immagine(c) e non diagnostica (1) quando sono stati osservati artefatti di entità tale da pregiudicare la valutazione dell'immagine(d).

# Bibliografia

- [1] **Allen D. Elster, J. H. B. (2001).** *Questions and Answers in Magnetic Resonance Imaging.*
- [2] **Bartolozzi, C. and Lencioni, R. (2006).** *Risonanza Magnetica dell' addome, Addome superiore.*
- [3] **Bellon, E. M., Haacke, E. M., Coleman, P. E., Sacco, D. C., Steiger, D. A., and Gangarosa, R. E. (1986).** "MR artifacts: a review." *AJR Am J Roentgenol*, 147(6): 1271–81. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3490763>.
- [4] **Chanyaputhipong, J., Low, S. C., and Chow, P. K. (2011).** "Gadoxetate Acid-Enhanced MR Imaging for HCC: A Review for Clinicians." *Int J Hepatol*, 2011: 489–342. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21994860>.
- [5] **Choi, J. Y., Kim, M. J., Chung, Y. E., Kim, J. Y., Jones, A. C., de Becker, J., and van Cauteren, M. (2008).** "Abdominal applications of 3.0-T MR imaging: comparative review versus a 1.5-T system." *Radiographics*, 28(4): e30. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18426969>.
- [6] **Cruite, I., Schroeder, M., Merkle, E. M., and Sirlin, C. B. (2010).** "Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 2, protocol optimization and

- lesion appearance in the cirrhotic liver.” *AJR Am J Roentgenol*, 195(1): 29–41.  
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20566795>.
- [7] **Czervionke, L. F., Czervionke, J. M., Daniels, D. L., and Haughton, V. M. (1988).** “Characteristic features of MR truncation artifacts.” *AJR Am J Roentgenol*, 151(6): 1219–28. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3263776>.
- [8] **Davenport, M. S., Caoili, E. M., Kaza, R. K., and Hussain, H. K. (2014).** “Matched within-Patient Cohort Study of Transient Arterial Phase Respiratory Motion-related Artifact in MR Imaging of the Liver: Gadoxetate Disodium versus Gadobenate Dimeglumine.” *Radiology*, 272(1): 123–31. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24617733>.
- [9] **Davenport, M. S., Viglianti, B. L., Al-Hawary, M. M., Caoili, E. M., Kaza, R. K., Liu, P. S., Maturen, K. E., Chenevert, T. L., and Hussain, H. K. (2013).** “Comparison of acute transient dyspnea after intravenous administration of gadoxetate disodium and gadobenate dimeglumine: effect on arterial phase image quality.” *Radiology*, 266(2): 452–61. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23192781>.
- [10] **Del Maschio, A. e. a. (2012).** *Syllabus risonanza magnetica di base*.
- [11] **Frydrychowicz, A., Lubner, M. G., Brown, J. J., Merkle, E. M., Nagle, S. K., Rofsky, N. M., and Reeder, S. B. (2012).** “Hepatobiliary MR imaging with gadolinium-based contrast agents.” *J Magn Reson Imaging*, 35(3): 492–511. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22334493>.

- [12] **Grazioli, L., Frittoli, B., Gambarini, S., Mazza, G., Morone, M., Romanini, L., and Villanacci, A. (2012).** *La nuova frontiera dei m.d.c. in RM epatica.*
- [13] **Hahn, P. F. and Saini, S. (1998).** “Liver-specific MR imaging contrast agents.” *Radiol Clin North Am*, 36(2): 287–97. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9520982>.
- [14] **Hamm, B., Staks, T., Muhler, A., Bollow, M., Taupitz, M., Frenzel, T., Wolf, K. J., Weinmann, H. J., and Lange, L. (1995).** “Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging.” *Radiology*, 195(3): 785–92. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7754011>.
- [15] **Haradome, H., Grazioli, L., Tsunoo, M., Tinti, R., Frittoli, B., Gambarini, S., Morone, M., Motosugi, U., and Colagrande, S. (2010).** “Can MR fluoroscopic triggering technique and slow rate injection provide appropriate arterial phase images with reducing artifacts on gadoxetic acid-DTPA (Gd-EOB-DTPA)-enhanced hepatic MR imaging?” *J Magn Reson Imaging*, 32(2): 334–40. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20677259>.
- [16] **Higaki, A., Tamada, T., Sone, T., Kanki, A., Sato, T., Tanimoto, D., Higurashi, H., and Ito, K. (2012).** “Potential clinical factors affecting hepatobiliary enhancement at Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging.” *Magn Reson Imaging*, 30(5): 689–93. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22459437>.
- [17] **Ichikawa, T. and Araki, T. (1999).** “Fast magnetic resonance imaging of liver.” *Eur J Radiol*, 29(3): 186–210. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10399607>.

- [18] **Ito, K., Mitchell, D. G., and Matsunaga, N. (1999).** “MR imaging of the liver: techniques and clinical applications.” *Eur J Radiol*, 32(1): 2–14. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10580318>.
- [19] **Kim, M. J., Kim, S. H., Kim, H. J., Kim, B. S., Hernandez, M., and Semelka, R. C. (2013).** “Enhancement of liver and pancreas on late hepatic arterial phase imaging: quantitative comparison among multiple gadolinium-based contrast agents at 1.5 Tesla MRI.” *J Magn Reson Imaging*, 38(1): 102–8. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677890>.
- [20] **Lee, V. S., Lavelle, M. T., Rofsky, N. M., Laub, G., Thomasson, D. M., Krinsky, G. A., and Weinreb, J. C. (2000).** “Hepatic MR imaging with a dynamic contrast-enhanced isotropic volumetric interpolated breath-hold examination: feasibility, reproducibility, and technical quality.” *Radiology*, 215(2): 365–72. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796909>.
- [21] **Lee, V. S., Lavelle, M. T., Rofsky, N. M., Laub, G., Thomasson, D. M., Krinsky, G. A., and Weinreb, J. C. (2000).** “Hepatic MR imaging with a dynamic contrast-enhanced isotropic volumetric interpolated breath-hold examination: feasibility, reproducibility, and technical quality.” *Radiology*, 215(2): 365–72. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796909>.
- [22] **Malone, D., Zech, C. J., Ayuso, C., Bartolozzi, C., Jonas, E., and Tanimoto, A. (2008).** “Magnetic resonance imaging of the liver: consensus statement from the 1st International Primovist User Meeting.” *European Radiology Supplements*, 18(4): 849–864.
- [23] **Motosugi, U., Ichikawa, T., Sano, K., Sou, H., Onohara, K., Muhi, A., Kitamura, T., Amemiya, F., Enomoto, N., Matsuda, M., Asakawa, M.,**

- Fujii, H., and Araki, T. (2011).** “Double-dose gadoxetic Acid-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chronic liver disease.” *Invest Radiol*, 46(2): 141–5. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21139506>.
- [24] **Motosugi, U., Ichikawa, T., Sou, H., Sano, K., Ichikawa, S., Tominaga, L., and Araki, T. (2009).** “Dilution method of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging (MRI).” *J Magn Reson Imaging*, 30(4): 849–54. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19787734>.
- [25] **Motosugi, U., Ichikawa, T., Sou, H., Sano, K., Tominaga, L., Kitamura, T., and Araki, T. (2009).** “Liver parenchymal enhancement of hepatocyte-phase images in Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: which biological markers of the liver function affect the enhancement?” *J Magn Reson Imaging*, 30(5): 1042–6. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19856436>.
- [26] **Nakamura, S., Nakaura, T., Kidoh, M., Utsunomiya, D., Doi, Y., Harada, K., Uemura, S., and Yamashita, Y. (2013).** “Timing of the hepatic arterial phase at Gd-EOB-DTPA-enhanced hepatic dynamic MRI: comparison of the test-injection and the fixed-time delay method.” *J Magn Reson Imaging*, 38(3): 548–54. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744782>.
- [27] **Passariello, R. and Simonetti, G. (2010).** *Compendio di radiologia*.
- [28] **Pietryga, J. A., Burke, L. M., Marin, D., Jaffe, T. A., and Bashir, M. R. (2014).** “Respiratory motion artifact affecting hepatic arterial phase imaging with gadoxetate disodium: examination recovery with a multiple arterial phase acquisition.” *Radiology*, 271(2): 426–34. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475864>.

- [29] Porter, B. A., Hastrup, W., Richardson, M. L., Wesbey, G. E., Olson, D. O., Cromwell, L. D., and Moss, A. A. (1987). “Classification and investigation of artifacts in magnetic resonance imaging.” *Radiographics*, 7(2): 271–87. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3448635>.
- [30] Ramalho, M., Altun, E., Heredia, V., Zapparoli, M., and Semelka, R. (2007). “Liver MR imaging: 1.5T versus 3T.” *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 15(3): 321–47, vi. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893053>.
- [31] Reimer, P., Rummeny, E. J., Shamsi, K., Balzer, T., Daldrup, H. E., Tombach, B., Hesse, T., Berns, T., and Peters, P. E. (1996). “Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence.” *Radiology*, 199(1): 177–83. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8633143>.
- [32] Reimer, P., Rummeny, E. J., Shamsi, K., Balzer, T., Daldrup, H. E., Tombach, B., Hesse, T., Berns, T., and Peters, P. E. (1996). “Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence.” *Radiology*, 199(1): 177–83. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8633143>.
- [33] Reimer, P., Rummeny, E. J., Shamsi, K., Balzer, T., Daldrup, H. E., Tombach, B., Hesse, T., Berns, T., and Peters, P. E. (1996). “Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence.” *Radiology*, 199(1): 177–83. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8633143>.
- [34] Reimer, P., Schneider, G., and Schima, W. (2004). “Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and

- applications.” *Eur Radiol*, 14(4): 559–78. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14986050>.
- [35] **Ringe, K. I., Boll, D. T., Husarik, D. B., Bashir, M. R., Gupta, R. T., and Merkle, E. M. (2013).** “Lesion detection and assessment of extrahepatic findings in abdominal MRI using hepatocyte specific contrast agents—comparison of Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA.” *BMC Med Imaging*, 13: 10. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23506523>.
- [36] **Ringe, K. I., Husarik, D. B., Sirlin, C. B., and Merkle, E. M. (2010).** “Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver.” *AJR Am J Roentgenol*, 195(1): 13–28. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20566794>.
- [37] **Schmid-Tannwald, C., Herrmann, K., Oto, A., Panteleon, A., Reiser, M., and Zech, C. (2012).** “Optimization of the dynamic, Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI of the liver: the effect of the injection rate.” *Acta Radiol*, 53(9): 961–5. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024179>.
- [38] **Soher, B. J., Dale, B. M., and Merkle, E. M. (2007).** “A review of MR physics: 3T versus 1.5T.” *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 15(3): 277–90, v. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893049>.
- [39] **Stadler, A., Schima, W., Ba-Ssalamah, A., Kettenbach, J., and Eisenhuber, E. (2007).** “Artifacts in body MR imaging: their appearance and how to eliminate them.” *Eur Radiol*, 17(5): 1242–55. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17149625>.
- [40] **Talacic, E., Steiner, J., Kalmar, P., Lutfi, A., Quehenberger, F., Reiter, U., Fuchsjager, M., and Schollnast, H. (2014).** “Gd-EOB-DTPA

- enhanced MRI of the liver: correlation of relative hepatic enhancement, relative renal enhancement, and liver to kidneys enhancement ratio with serum hepatic enzyme levels and eGFR.” *Eur J Radiol*, 83(4): 607–11. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24380639>.
- [41] **Tamada, T., Ito, K., Higaki, A., Yoshida, K., Kanki, A., Sato, T., Higashi, H., and Sone, T. (2011).** “Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: evaluation of hepatic enhancement effects in normal and cirrhotic livers.” *Eur J Radiol*, 80(3): e311–6. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21315529>.
- [42] **Tamada, T., Ito, K., Yoshida, K., Kanki, A., Higaki, A., Tanimoto, D., and Higashi, H. (2011).** “Comparison of three different injection methods for arterial phase of Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging of the liver.” *Eur J Radiol*, 80(3): e284–8. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296514>.
- [43] **Tanimoto, A., Higuchi, N., and Ueno, A. (2012).** “Reduction of ringing artifacts in the arterial phase of gadoxetic acid-enhanced dynamic MR imaging.” *Magn Reson Med Sci*, 11(2): 91–7. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22790295>.
- [44] **Tanimoto, A., Lee, J. M., Murakami, T., Huppertz, A., Kudo, M., and Grazioli, L. (2009).** “Consensus report of the 2nd International Forum for Liver MRI.” *Eur Radiol*, 19 Suppl 5: S975–89. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19851766>.
- [45] **Tsurusaki, M., Semelka, R. C., Zapparoli, M., Elias, J., J., Altun, E., Pamuklar, E., and Sugimura, K. (2009).** “Quantitative and qualitative comparison of 3.0T and 1.5T MR imaging of the liver in patients with diffuse parenchymal liver disease.” *Eur J Radiol*, 72(2): 314–20. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19851766>.

[//www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789840](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789840).

- [46] **Tweedle, M. F. (1992)**. “Physicochemical properties of gadoteridol and other magnetic resonance contrast agents.” *Invest Radiol*, 27 Suppl 1: S2–6. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1506149>.
- [47] **Van Beers, B. E., Pastor, C. M., and Hussain, H. K. (2012)**. “Primovist, Eovist: what to expect?” *J Hepatol*, 57(2): 421–9. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22504332>.
- [48] **Verloh, N., Haimerl, M., Zeman, F., Schlabeck, M., Barreiros, A., Loss, M., Schreyer, A. G., Stroszczynski, C., Fellner, C., and Wiggermann, P. (2014)**. “Assessing liver function by liver enhancement during the hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI at 3 Tesla.” *Eur Radiol*, 24(5): 1013–9. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24531844>.
- [49] **Zech, C. J., Bartolozzi, C., Bioulac-Sage, P., Chow, P. K., Forner, A., Grazioli, L., Huppertz, A., Laumonier, H., Min Lee, J., Murakami, T., Ricke, J., and Sirlin, C. B. (2013)**. “Consensus report of the Fifth International Forum for Liver MRI.” *AJR Am J Roentgenol*, 201(1): 97–107. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23789662>.

## *Ringraziamenti*

Desidero ringraziare il Professor Carlo Bartolozzi per la disponibilità e la cortesia prestata.

Grazie alla Dottoressa Valentina Battaglia per il prezioso aiuto.

Grazie alla Dottoressa Sara Galeotti per aver condiviso con me questo lavoro.

Grazie ai miei genitori per avermi accompagnata, incoraggiata e sostenuta nelle mie scelte, permettendomi di raggiungere questo traguardo per me così importante.

Grazie ad Andrea.

Grazie a tutta la mia famiglia perché anche se lontana non mi sono mai sentita sola; ed in particolare vorrei ringraziare i miei nonni per l'esempio che mi hanno dato.

Grazie a tutti gli amici per essermi stati accanto in questa avventura.

Ed infine centoventimila grazie a Luca per avermi tenuta per mano in questi anni con pazienza, tenacia ed amore.

Chiara