

Scuola di Scienze
Corso di Laurea Magistrale in Fisica

**Modelli compartimentali per l'analisi
di segnali ottenuti tramite DCE MRI
per studi di perfusione epatica**

Relatore:

Prof. Nico Lanconelli

Presentata da:

Cecilia Bulgarelli

Correlatore:

Dott. Luca Nocetti

Sessione II

Anno Accademico 2014/2015

Sommario

Il presente lavoro di tesi si inserisce all'interno di uno studio dal titolo: "Strategia di posizionamento multi-step come approccio pragmatico per ridurre il rischio di encefalopatia epatica post-TIPS (shunt trans-giugulare porto-sistemico intraepatico) in pazienti cirrotici con ascite refrattaria". Il progetto di tesi si è concentrato sull'analisi dei segnali ottenuti tramite DCE MRI, con lo scopo di implementare in ambiente MatLab due modelli differenti (Dual input - Mono compartment e Dual input - Dual compartment) che descrivono la cinetica del tracciante all'interno del sistema vascolare epatico e valutare l'efficacia dei parametri di perfusione associati nella descrizione delle variazioni in termini di microcircolazione introdotte dall'inserimento del TIPS.

Inizialmente si sono voluti valutare, tramite simulazione, gli effetti in termini di amplificazione del rumore e stima dei parametri perfusionali dell'approssimazione lineare nella conversione da intensità di segnale MR a concentrazione di mezzo di contrasto.

Successivamente, sempre attraverso simulazioni, per entrambi i modelli considerati è stato scelto uno schema di model-fitting e quindi testata l'affidabilità in termini di accuratezza e precisione delle stime dei parametri ottenute in funzione del livello di rumore associato alle curve di intensità di segnale.

Parallelamente all'implementazione dei modelli per la stima di parametri di perfusione, sono stati realizzati dei phantom con l'obiettivo di simulare il parenchima epatico prima e dopo l'arrivo del mezzo di contrasto e poter testare la sequenza utilizzata durante l'acquisizione dei dati su paziente.

Infine sono stati considerati gli esami di DCE MRI effettuati su un campione di nove pazienti pre e post-TIPS, utilizzando per l'analisi dei segnali entrambi i modelli implementati in fase di simulazione e successivamente valutando le variazioni nei valori associati ai parametri di perfusione introdotte dall'inserimento del TIPS.

Indice

Sommario	i
Introduzione	1
1 Microcircolazione epatica	5
1.1 Risposta tampone dell'arteria epatica	6
1.2 Alterazioni causate dalla cirrosi epatica	7
1.3 Shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS)	9
2 Imaging a Risonanza Magnetica	11
2.1 Principi fisici della RM	12
2.2 Eccitazione e rilassamento	15
2.3 Caratteristiche del segnale	18
2.4 Codifica spaziale	22
2.5 K spazio	24
2.6 Fast-Gradient echo imaging: SPGR	27
2.7 DCE MRI per studi di perfusione epatica	28
3 Analisi dei dati di DCE MRI	31
3.1 Conversione	31
3.2 Sistema capillare - tessuto	33
3.2.1 Funzione residua di risposta all'impulso	35
3.2.2 Convoluzione	37

3.3	Modelli compartimentali	39
3.3.1	Dual Input - Mono Compartment Model	41
3.3.2	Dual Input - Dual Compartment Model	42
3.3.3	Ritardo di arrivo del bolo	47
3.4	Model-fitting	48
3.4.1	Levenberg-Marquardt method	50
3.4.2	Convoluzione discreta: approssimazioni	52
4	Materiali e Metodi	57
4.1	Simulazioni	57
4.1.1	Conversione	58
4.1.2	Model-fitting	61
4.2	Phantom	65
4.3	Analisi di dataset da paziente	67
5	Risultati e discussioni	73
5.1	Simulazioni	73
5.1.1	Conversione	73
5.1.2	Model-fitting	77
5.2	Phantom	89
5.3	Analisi di dataset da paziente	92
6	Conclusioni	99
	Bibliografia	103

Introduzione

Il presente lavoro di tesi è stato effettuato presso il servizio di Fisica Medica del Policlinico di Modena, inserendosi in uno studio già avviato dal titolo: "Strategia di posizionamento multi-step come approccio pragmatico per ridurre il rischio di encefalopatia epatica post-TIPS (shunt transgiugulare porto-sistemico intraepatico) in pazienti cirrotici con ascite refrattaria". Si tratta di uno studio italiano multicentrico che vede coinvolta l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena come centro coordinatore.

La perfusione rappresenta una misura diretta della microvascolarizzazione di un tessuto. L'imaging dinamico tramite Risonanza Magnetica (DCE MRI) ha lo scopo di monitorare la concentrazione di tracciante (inserito nel sistema vascolare tramite iniezione endovenosa) rimanente nel tessuto di interesse in funzione del tempo, permettendo la valutazione in vivo del flusso sanguigno in modo non invasivo. Il fegato è un organo altamente vascolarizzato, caratterizzato da un doppio apporto di sangue (da parte di vena porta e arteria epatica) e una fitta rete di canali vascolari porosi (sinusoidi) che permettono l'accesso da parte delle cellule epatiche alle sostanze disciolte nel plasma, grazie alla loro diffusione nello spazio extravascolare ed extracellulare.

Il progetto di tesi si inserisce in questo studio per quanto riguarda l'analisi dei segnali di perfusione epatica ottenuti tramite DCE MRI, con lo scopo di implementare in ambiente MatLab due modelli differenti che descrivono la cinetica del tracciante all'interno del sistema vascolare epatico e valutare l'efficacia dei parametri di perfusione associati nella descrizione delle variazioni introdotte dall'inserimento del TIPS in termini di microcircolazione.

Entrambi i modelli considerati riflettono il doppio ingresso caratteristico del sistema vascolare epatico. Tuttavia il Dual input - Mono compartment approssima lo spazio vascolare e quello extravascolare extracellulare come un unico compartimento funzionale e assume che il movimento del tracciante all'interno del singolo compartimento sia sufficientemente rapido da poterlo considerare distribuito uniformemente nello spazio, dunque la concentrazione di mezzo di contrasto varia solo in funzione del tempo. Il modello Dual input - Dual compartment, invece, distingue lo spazio vascolare e quello extravascolare in due compartimenti (separati da una parete permeabile) e tiene conto della presenza di un gradiente di concentrazione spaziale, dunque permette una descrizione più fedele del sistema (risultando quindi utile per identificare alterazioni patologiche al livello dei sinusoidi).

La MRI si differenzia dalle altre modalità di imaging dinamico in quanto il segnale non deriva direttamente dalla presenza di tracciante ma dal suo effetto sui nuclei di idrogeno circostanti. Dunque, in primo luogo, si sono voluti valutare tramite simulazione gli effetti dell'approssimazione lineare nella conversione da intensità di segnale MR a concentrazione di mezzo di contrasto. I risultati ottenuti in termini di amplificazione del rumore e stima dei parametri perfusionali sono stati confrontati con quelli ricavati utilizzando il metodo di conversione non lineare, basato sull'applicazione dell'equazione che descrive l'andamento teorico del segnale caratteristico della sequenza di imaging utilizzata in fase di acquisizione (SPGR).

Successivamente, sempre attraverso simulazioni, per entrambi i modelli considerati (Dual input - Mono compartment e Dual input - Dual compartment) è stato scelto uno schema di model-fitting e quindi testata l'affidabilità in termini di accuratezza e precisione delle stime dei parametri ottenute in funzione del livello di rumore associato alle curve di intensità di segnale.

Parallelamente all'implementazione dei modelli per la stima di parametri perfusionali, sono stati realizzati dei phantom con l'obiettivo di simulare il fegato sia allo stato basale che dopo l'arrivo di mezzo di contrasto, per testare l'affidabilità del segnale ottenuto con la sequenza utilizzata durante l'acqui-

zione dei dati su paziente. A questo scopo sono state realizzate delle provette con soluzioni acquose caratterizzate da diversa concentrazione di gadolinio, in modo da simulare le variazioni in termini di tempo di rilassamento longitudinale introdotte dall'arrivo del mezzo di contrasto nel parenchima epatico, e valutare lo scostamento dell'andamento dell'intensità di segnale ottenuto sperimentalmente rispetto a quello teorico atteso.

Infine sono stati considerati gli esami di DCE MRI effettuati su un campione di nove pazienti pre e post-TIPS, selezionati utilizzando come criterio il raggiungimento di valori in concentrazione fisiologicamente significativi tramite conversione non lineare dell'intensità di segnale. Le curve in concentrazione sono state analizzate applicando il modello Dual input - Mono compartment implementato in MatLab e i risultati ottenuti sono stati confrontati con quelli forniti in output dal software di analisi immagini disponibile in commercio e maggiormente usato per questo tipo di analisi *MiStar* (*MiStar; Apollo Medical Imaging, Melbourne, Australia*). Tuttavia tale software implementa una versione del modello in cui non è possibile diversificare il ritardo nell'arrivo del bolo per i due input considerati (arteria e vena). Dato che, durante l'analisi delle immagini, il campionamento del segnale arterioso viene effettuato scegliendo una ROI al livello addominale (per ridurre artefatti da movimento indotti dal respiro del paziente) mentre quella relativa al segnale della vena porta è selezionata in prossimità del fegato, le curve sono state rianalizzate secondo lo schema elaborato in fase di simulazione, fissando pari a zero il ritardo venoso e considerando quello arterioso come parametro libero. Una volta applicato anche il modello Dual input - Dual compartment, sono state valutate le variazioni nei valori associati ai parametri di perfusione introdotte dall'inserimento del TIPS nei pazienti considerati.

Capitolo 1

Microcircolazione epatica

Il fegato è un organo altamente vascolarizzato, caratterizzato da una fitta rete di canali vascolari porosi, chiamati sinusoidi, che separano l'una dall'altra le lamine di epatociti, le cellule principali del fegato che svolgono la quasi totalità delle sue funzioni metaboliche e che costituiscono il parenchima epatico. Inoltre, dal punto di vista vascolare, la peculiarità di questo organo è data dalla presenza di un duplice afflusso di sangue, derivante dalla vena porta (che, in un fegato sano, copre il 75 % del flusso totale in entrata) e dall'arteria epatica (che completa il rimanente 25 %) [4, 27], come mostrato in figura 1.1. L'afflusso vascolare viene incanalato nei sinusoidi epatici, le pareti dei quali sono caratterizzate dalla presenza di fenestrature che consentono un libero scambio tra lo spazio vascolare e quello interstiziale extravascolare extracellulare. Gli epatociti infatti non aderiscono ai sinusoidi venosi, ma ne sono separati da un piccolo spazio intercellulare (dilatabile in condizioni patologiche), detto spazio di Disse. Nello spazio di Disse sono contenute prevalentemente fibre di collagene e vi si aggettano i microvilli dell'epatocita, nonché le terminazioni nervose. La possibilità di scambio di sangue (e quindi anche sostanze nutritive) tra gli epatociti e i sinusoidi è favorita sia dall'estesa superficie di assorbimento garantita ai primi dai microvilli, che dalle fenestrature presenti nei canali vascolari. Una volta attraversati i sinusoidi epatici, il sangue de-ossigenato, dopo essere stato ripulito dal fegato, viene

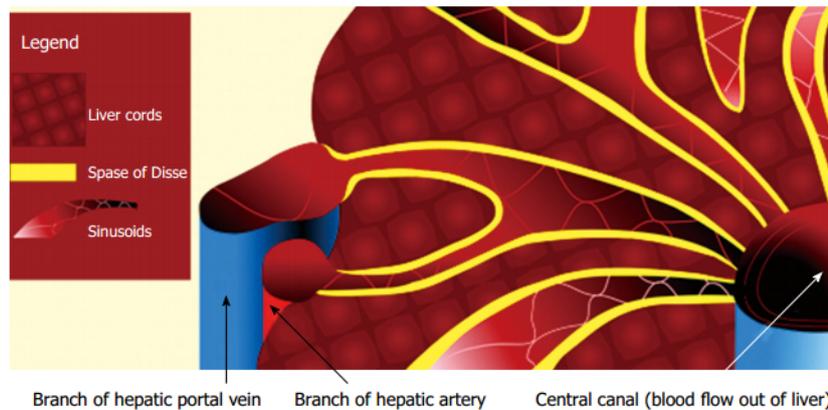


Figura 1.1: Illustrazione schematica dell'architettura vascolare epatica.

drenato tramite le vene epatiche nella vena cava inferiore.

1.1 Risposta tampone dell'arteria epatica

La microcircolazione del fegato ha un ruolo importante nel mantenimento della funzionalità epatica. Esso garantisce l'approvvigionamento di ossigeno e nutrienti per il tessuto parenchimale ed è responsabile della rimozione di materiali tossici e corpi estranei dal flusso sanguigno. In particolare la vena porta (che raccoglie il sangue refluo dal tubo digerente, dalla milza, dalla cistifellea e dal pancreas) è responsabile dell'apporto di sostanze nutritive; inoltre, data la forte disparità nel contributo dei due vasi (arteria e vena) al flusso totale, nonostante il carattere prevalentemente deossigenato del sangue venoso, quasi la metà del fabbisogno di ossigeno degli epatociti è fornita da sangue venoso portale.

Il doppio apporto di sangue del fegato è una caratteristica unica del sistema vascolare epatico e vi è una stretta relazione tra i due sistemi vascolari, denominato "risposta tampone dell'arteria epatica" (*Hepatic Arterial Buffer Response* - HABR) che rappresenta la capacità dell'arteria epatica di produrre una risposta compensatoria ai cambiamenti nel flusso venoso portale [5]. L'arteria, infatti, possiede un meccanismo regolatore intrinseco (chiamato meccanismo miogenico) che, tramite la contrazione muscolare del vaso,

determina un aumento o una diminuzione della pressione sanguigna per mantenere costante il flusso ematico arterioso. In aggiunta, essa mostra un altro meccanismo di compensazione in risposta alla variazione di flusso portale: se quest'ultimo diminuisce l'arteria epatica si dilata per aumentare il flusso, viceversa si restringe in caso di aumento del flusso portale. Questo adattamento dinamico dell'arteria epatica è in grado di compensare dal 25 al 60 % di riduzione del flusso portale.

Il meccanismo di buffering arterioso, dunque, permette che il fegato venga perfuso con un tasso costante, al fine di far fronte all'ampia fluttuazione del flusso ematico splancnico proveniente dalla vena porta. Inoltre, mantenendo un flusso in ingresso costante, assume anche il ruolo di regolatore dei livelli ematici di ossigeno, nutrienti e ormoni presenti nel fegato.

Al contrario, la vena porta non può controllare il flusso sanguigno (che risulta semplicemente dato dalla somma dei deflussi degli organi splancnici extraepatici), dunque non mostra reciprocità del buffer di risposta epatica arteriosa, ovvero le variazioni del flusso arterioso epatico non inducono cambiamenti compensativi nel flusso o nella resistenza vascolare portale.

1.2 Alterazioni causate dalla cirrosi epatica

La cirrosi epatica rappresenta il quadro terminale della compromissione anatomo-funzionale del fegato causata da epatopatie di varia natura, decorse in maniera evidente o asintomatica. Si tratta di un processo dinamico che progredisce da epatite cronica fino allo stato di cirrosi avanzata, di solito indotto da una risposta infiammatoria aspecifica degli epatociti a danno epatocellulare, che può essere causata da virus dell'epatite (B e C), abuso di alcool, malattie autoimmuni, tossicità ai farmaci, radioterapia e disturbi metabolici come la steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e l'emacromatosi.

La caratteristica più evidente della cirrosi è il sovvertimento della struttura del fegato come risultato di un processo di continuo danno e riparazione del parenchima epatico, con formazione di noduli di rigenerazione composti

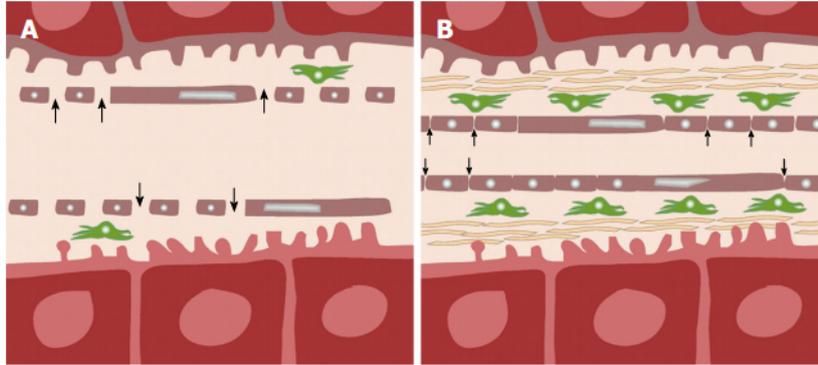


Figura 1.2: Schema che mostra le differenze fisiopatologiche tra un fegato normale (A) e cirrotico (B) al livello dei sinusoidi e dello spazio di Disse.

da cellule epatiche malfunzionanti e ponti fibrosi (formati da tessuto cicatriziale) tra le unità elementari che costituiscono il fegato (i lobuli). Questo disordine architetturale conduce a un malfunzionamento del fegato sia dal punto di vista metabolico che dal punto di vista sintetico. Lo stimolo infiammatorio di lunga durata a carico del fegato determina la trasformazione della cellule di Ito (le cellule lipofile presenti a livello epatico che normalmente hanno lo scopo di accumulare lipidi e vitamina A) in miofibroblasti, ovvero cellule contrattili che producono collagene, fibronectina e proteoglicani. L'accumulo di tali prodotti porta alla formazione di noduli di rigenerazione; in particolare, le fibre collagene che in condizioni normali si trovano quasi esclusivamente negli spazi portali, nel fegato cirrotico formano setti di vario spessore, depositandosi in tutte le porzioni dei lobuli.

Anche la vascolarizzazione epatica si modifica in seguito alla neoformazione, all'interno dei setti, di vasi che mettono direttamente in comunicazione il sistema portale con le vene epatiche terminali, escludendo il parenchima. Inoltre, la deposizione di collagene al livello dello spazio di Disse intorno ai sinusoidi epatici (fig. 1.2), compromette le caratteristiche fenestrature dell'endotelio, rendendoli simili a capillari e ostacolando la diffusione di sostanze dissolte nel plasma nello spazio extravascolare extracellulare, rendendole meno accessibili da parte degli epatociti [27]. Ciò comporta una riduzione nella secrezione di proteine (in particolare albumina, lipoproteine e fattori

1.3 Shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS)

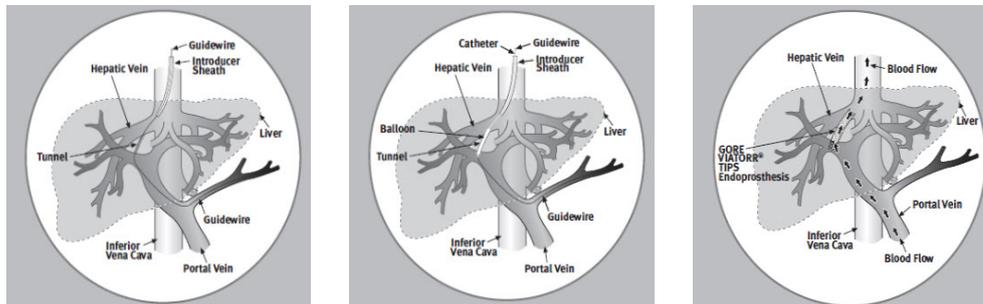


Figura 1.3: Fasi del posizionamento dello shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS).

della coagulazione), responsabile delle principali manifestazioni cliniche della cirrosi (ascite, malnutrizione, disordini della coagulazione del sangue).

Queste alterazioni strutturali, inoltre, comportano un complessivo aumento della resistenza del fegato al flusso ematico della vena porta, il cui ingresso risulta ostacolato causando un innalzamento della pressione in entrata (ipertensione portale). La riduzione del flusso totale in entrata viene parzialmente bilanciata da un aumento della frazione arteriosa (per effetto della risposta tampone arteriosa), generando variazioni del contributo relativo del flusso portale e arterioso [18].

1.3 Shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS)

Lo shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (o TIPS) è una procedura di radiologia interventistica effettuata per risolvere le situazioni di ipertensione portale generate dalla cirrosi epatica. Consiste nella creazione di un canale artificiale all'interno del fegato per stabilire una comunicazione tra la vena porta e la vena epatica; in questo modo diminuisce l'effettiva resistenza vascolare del fegato, determinando una caduta di pressione sopra il fegato e una conseguente diminuzione della pressione venosa portale. Lo shunt viene creato utilizzando una sonda endovascolare (portata cioè in sede attraverso i vasi sanguigni) guidata attraverso immagini a raggi X. Solita-

mente si utilizza come sito di ingresso la vena giugulare. Una volta che il catetere è in vena epatica, viene registrata una pressione di incuneamento per calcolare il gradiente di pressione nel fegato. Successivamente, si inietta anidride carbonica per individuare la vena porta, quindi si fa avanzare un ago attraverso il parenchima epatico per collegare la vena epatica alla vena portale, vicino al centro del fegato. Il canale per lo shunt viene realizzato gonfiando un palloncino per angioplastica all'interno del fegato lungo il tratto creato dall'ago (fig. 1.3). Lo shunt è completato inserendo un tubo speciale, noto come stent o endoprotesi, per mantenere pervio il canale.

Capitolo 2

Imaging a Risonanza Magnetica

L'imaging a risonanza magnetica nucleare (MRI) è una tecnica che, tramite l'applicazione di impulsi a radiofrequenza in presenza di campi magnetici accuratamente controllati, consente di studiare in maniera non invasiva la struttura morfologica e alcuni aspetti funzionali dei tessuti, dal livello biochimico e cellulare fino a quello macroscopico dell'intero organo. Dunque è ampiamente utilizzata in diagnostica e per studi funzionali di processi fisiologici, in quanto possiede il vantaggio di non utilizzare radiazioni ionizzanti (quindi non presenta i rischi di esposizione associati), permette di distinguere in termini di contrasto tessuti molli adiacenti variando i parametri delle sequenze di acquisizione ed è possibile produrre immagini in sezione con ottima risoluzione spaziale in qualsiasi piano (sagittale, coronale o obliquo).

La risonanza magnetica si basa sulle proprietà dei protoni mobili (presenti in quantità elevata nel corpo umano, sotto forma di atomi di idrogeno facenti parte delle molecole d'acqua all'interno dei tessuti) di interagire con un campo magnetico esterno (di intensità generalmente compresa tra gli 0.2 T e i 3 T per usi clinici, e fino a 7 T per usi sperimentali) e di poter essere eccitati tramite l'applicazione di impulsi a radiofrequenza. A causa del diverso ambiente nel quale risultano immersi, i nuclei di idrogeno hanno un comportamento differente da tessuto a tessuto, dando origine al contrasto intrinseco dell'immagine. In aggiunta, esso può essere ulteriormente enfa-

tizzato mediante l'utilizzo di opportuni mezzi di contrasto che consentono di indagare in maniera specifica determinati tessuti. L'impiego di agenti di contrasto, infatti, permette la determinazione del flusso sanguigno e della sua perfusione nei tessuti, rendendo l'MRI una delle tecniche utilizzate per la diagnosi di molte patologie. Per esempio, nel caso del fegato, studi di perfusione tramite imaging con risonanza magnetica permettono di quantificare lo stato microcircolatorio del parenchima epatico e delle lesioni dell'organo, dunque tale tecnica può essere utilizzata per la diagnosi della cirrosi epatica e della sua gravità.

La peculiarità di questa tecnica risiede nella varietà delle indagini che si possono svolgere modificando le modalità di acquisizione dell'immagine: oltre all'informazione anatomica, ottenuta grazie ad algoritmi dedicati che ricostruiscono la posizione spaziale e temporale dei protoni mobili all'interno del campo magnetico applicato, è possibile, ad esempio, indagare i composti biochimici dei tessuti utilizzando la spettroscopia a risonanza magnetica (MRS), oppure la mobilità dei protoni all'interno della regione in esame effettuando un imaging a risonanza magnetica pesato in diffusione (MR-DWI).

2.1 Principi fisici della RM

La risonanza magnetica è un fenomeno fisico che coinvolge transizioni energetiche dei nuclei atomici e può essere eseguita unicamente su isotopi con uno spin nucleare risultante non nullo (ovvero dotati di un momento magnetico e quindi in grado di interagire con un campo magnetico esterno) e la cui abbondanza naturale sia sufficientemente alta da poter essere rilevata nel contesto d'azione. Per i sistemi biologici l'atomo di riferimento è l'idrogeno, in quanto essendo una componente fondamentale di acqua e grasso è presente in quantità abbondante in ogni organismo.

Lo spin è una proprietà intrinseca delle particelle elementari, a cui è associato un numero quantico I fissato; a seconda del rapporto numerico fra protoni e neutroni lo spin nucleare può assumere valori pari a zero, interi o se-

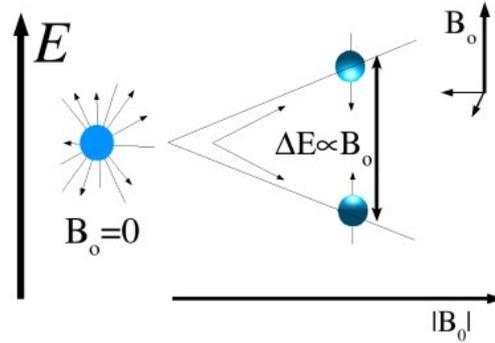


Figura 2.1: Effetto Zeeman: *splitting* dei livelli energetici in presenza di un campo magnetico esterno B_0 .

minteri. Un nucleo dotato di spin non nullo possiede un momento magnetico nucleare $\vec{\mu}$ di intensità:

$$\mu = \gamma \frac{h}{2\pi} \sqrt{I(I+1)} \quad (2.1)$$

dove γ è una costante fisica chiamata rapporto giromagnetico, caratteristica della specie nucleare considerata (pari a 42.58 MHz/T per il nucleo di idrogeno), mentre h indica la costante di Planck.

In presenza di un campo magnetico statico \vec{B}_0 , il momento magnetico tende ad allinearsi ad esso assumendo una delle configurazioni permesse, che dipendono dalla specie atomica considerata. L'interazione tra il momento magnetico $\vec{\mu}$ ed il campo magnetico esterno genera uno *splitting* dei livelli energetici in $2I + 1$ sottolivelli differenti (effetto Zeeman, fig. 2.1), definiti dagli autovalori dell'Hamiltoniana:

$$E = -\gamma m B_0 \quad \text{con} \quad -I \leq m \leq I \quad (2.2)$$

L'idrogeno ha numero quantico di spin $I = 1/2$, dunque, in presenza di un campo magnetico esterno, sono possibili due diverse configurazioni corrispondenti alle configurazioni di spin parallelo (stato fondamentale) o antiparallelo (stato eccitato) al campo esterno, aventi rispettivamente energia pari a:

$$E_{\pm} = \pm \frac{1}{2} \gamma \hbar B_0 \quad (2.3)$$

Le transizioni tra questi due stati può essere indotta tramite l'assorbimento o l'emissione di un fotone di energia pari a $\Delta E = \hbar\omega_0 = \gamma\hbar B_0$ (condizione di risonanza), dove $\omega_0 = \gamma B_0$ è chiamata frequenza di Larmor e, per una fissata specie atomica, dipende esclusivamente dal campo magnetico B_0 applicato. La frequenza di Larmor di un atomo di idrogeno immerso in un campo magnetico di 1 Tesla, è pari a 42.58 MHz.

In un campione macroscopico immerso in un campo magnetico statico, i nuclei di idrogeno si distribuiscono sui questi due possibili livelli energetici secondo la distribuzione di Boltzmann, dunque il rapporto tra il numero di nuclei sui due livelli è dato da:

$$\frac{N_+}{N_-} = \exp\left(\frac{\Delta E}{kT}\right) \quad (2.4)$$

dove con k si indica costante di Boltzmann e con T la temperatura. La magnetizzazione nucleare netta \vec{M} è data dalla somma vettoriale di tutti i momenti magnetici nucleari presenti, dunque è legata alla differenza di popolazione dei livelli energetici:

$$M = \mu(N_+ - N_-) = (N_+ + N_-)\mu \tanh\left(\frac{\gamma\hbar B_0}{2kT}\right) \quad (2.5)$$

In condizioni di equilibrio, dato che il livello ad energia minore risulta essere il più popolato, la magnetizzazione netta \vec{M}^0 è parallela al campo magnetico esterno \vec{B}_0 . Nel limite di campo debole ($\Delta E \ll kT$), assumendo $\Delta N \ll N$ si ottiene:

$$\frac{\Delta N}{N} = \frac{\gamma\hbar B_0}{2kT} \quad \longrightarrow \quad M^0 = N \frac{\gamma^2 \hbar^2 B_0}{4kT} \quad (2.6)$$

Dunque la magnetizzazione risultante è linearmente proporzionale al campo magnetico esterno. Inoltre, a temperatura ambiente ($T=293\text{K}$) con un campo magnetico di 3T si ha $\Delta N/N = 1.3 \cdot 10^{-12}$, ovvero solo una picco-

la frazione degli spin contribuiscono alla magnetizzazione osservabile (il che giustifica l'assunzione $\Delta N \ll N$).

2.2 Eccitazione e rilassamento

Il vettore magnetizzazione non è facile da misurare. Il suo valore è trascurabile rispetto al campo magnetico principale \vec{B}_0 , ma non esiste in assenza di esso (in quanto gli spin risulterebbero orientati in modo casuale a causa dell'agitazione termica, dando luogo ad una magnetizzazione netta nulla). Inoltre si tratta di un valore proveniente da tutto il campione, senza alcuna informazione spaziale. Per essere utilizzata in ambiente di imaging, la magnetizzazione deve diventare una quantità misurabile, spazialmente codificata e tessuto-specifica.

Il comportamento nel tempo del vettore \vec{M} in presenza di un campo magnetico esterno è descritto dalle equazioni di Bloch:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B} - \frac{M_x \hat{i} + M_y \hat{j}}{T_2} - \frac{(M_z - M_z^0) \hat{k}}{T_1} \quad (2.7)$$

dove si assume \vec{B}_0 allineato lungo l'asse z , \vec{B} è il campo magnetico totale applicato al campione, T_1 e T_2 sono costanti di rilassamento dipendenti dal tessuto e M_z^0 è il valore di equilibrio di M_z . Il primo termine dell'equazione è chiamato termine di precessione, mentre gli altri sono termini di decadimento o di rilassamento.

Si consideri ora, in aggiunta al campo magnetico statico \vec{B}_0 , un campo magnetico \vec{B}_1 diretto perpendicolarmente a \vec{B}_0 e rotante attorno all'asse z alla frequenza di Larmor $\omega_0 = \gamma B_0$ (condizione di risonanza). Tale campo può essere facilmente creato tramite un'onda elettromagnetica generata da una bobina ricetrasmittente; per applicazioni di imaging ω_0 varia tra 20-128 MHz, dunque si parla di impulsi a radiofrequenza RF.

Al fine di semplificare la trattazione dei fenomeni in esame, è opportuno considerare un sistema di riferimento rotante attorno all'asse z con velocità

angolare pari alla frequenza di Larmor. In tale sistema di riferimento le equazioni di Bloch possono essere scritte come:

$$\frac{\partial \vec{M}_{rot}}{\partial t} = \gamma \vec{M} \times (\vec{B} - \vec{B}_0) + \frac{M_x \hat{i} + M_y \hat{j}}{T_2} + \frac{(M_z - M_z^0) \hat{k}}{T_1} \quad (2.8)$$

e l'effetto di \vec{B}_0 può essere trascurato.

In tale sistema di riferimento \vec{B}_1 risulta statico e, assumendo che venga applicato per un intervallo di tempo sufficientemente breve da poter trascurare il termine di decadimento nelle equazioni di Bloch, l'evoluzione temporale della magnetizzazione è data da:

$$\frac{\partial \vec{M}_{rot}}{\partial t} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_1 \quad (2.9)$$

ovvero \vec{M} precessa attorno a \vec{B}_1 e dopo un tempo t risulta essersi allontanata dall'asse z di un certo angolo $\alpha = \gamma B_1 t$ chiamato *flip angle*. Una volta terminato l'impulso RF, il vettore magnetizzazione non è più allineato con l'asse z e può essere scomposto in una componente M_z parallela a z (magnetizzazione longitudinale) e una perpendicolare M_{xy} (magnetizzazione trasversale). Un impulso che crea magnetizzazione trasversale è chiamato impulso di eccitazione RF α (a seconda del flip angle associato).

Nel sistema di riferimento rotante il vettore magnetizzazione evolve secondo:

$$\frac{\partial \vec{M}_{rot}}{\partial t} = \frac{M_{xy} \vec{e}_{xy}}{T_2} + \frac{(M_z - M_z^0) \hat{k}}{T_1} \quad (2.10)$$

Da cui:

$$\begin{cases} M_z = M_z^0 (1 - e^{-t/T_1}) + M_z(0_+) e^{-t/T_1} \\ M_{xy} = M_{xy}(0_+) e^{-t/T_2} \end{cases} \quad (2.11)$$

in cui $M_z(0_+)$ e $M_{x,y}(0_+)$ indicano le magnetizzazioni presenti sul piano trasversale e lungo l'asse z immediatamente dopo l'impulso RF.

Dunque M_{xy} e M_z decadono esponenzialmente al loro valore di equilibrio (0 e M_z^0 rispettivamente), con costanti di tempo T_1 e T_2 caratteristiche del

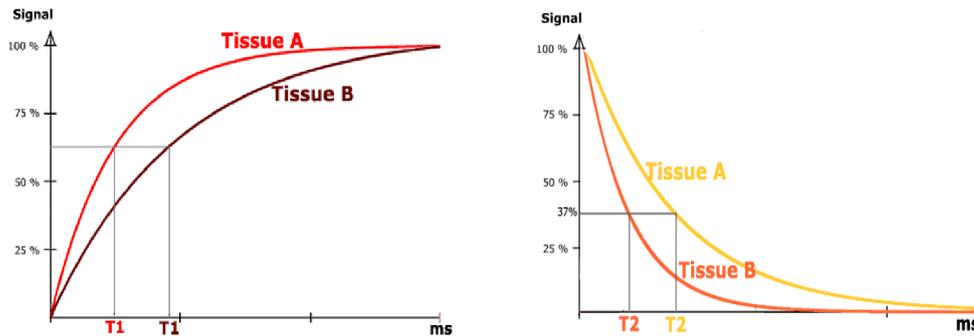


Figura 2.2: Decadimento della componente longitudinale (sinistra) e trasversale (destra) del vettore magnetizzazione a seguito di un impulso RF 90° con indicati i rispettivi tempi di rilassamento T_1 e T_2 .

tessuto in esame.

- T_1 , o tempo di rilassamento longitudinale, descrive il processo di scambio energetico tra il sistema di spin (precedentemente eccitati tramite l'impulso RF) e il reticolo circostante, dunque è legato alla mobilità dei nuclei di idrogeno, ovvero al tipo di legame che essi hanno con le molecole circostanti (per esempio, l'osso, in cui gli atomi di idrogeno sono strettamente vincolati, è caratterizzato da un tempo T_1 maggiore rispetto ai tessuti molli, dove la presenza di legami deboli permette un rapido reallinamento del vettore magnetizzazione al campo magnetico esterno).
- T_2 , o tempo di rilassamento trasversale, caratterizza invece il decadimento $M_{x,y}$ causato dall'interazione spin - spin che porta ad una perdita di coerenza nella velocità di precessione (processo entropico).

Considerando un impulso RF 90° (per il quale $M_z(0_+) = 0$ e $M_{x,y}(0_+) = M_z^0$), T_1 e T_2 coincidono con il tempo impiegato da M_z e $M_{x,y}$ rispettivamente per raggiungere il 63 % del valore all'equilibrio, ovvero 0 e M_z^0 (fig. 2.2).

In generale T_1 risulta sempre maggiore o tutt'al più uguale a T_2 , poiché la redistribuzione tra i livelli energetici degli spin comporta una perdita di coerenza di fase ma non viceversa. Un ulteriore elemento che contribuisce alla

perdita di coerenza degli spin è rappresentato dalla presenza di disomogeneità locali del campo magnetico statico applicato \vec{B}_0 (legate anche alla differente densità dei tessuti e alla presenza di sostanze paramagnetiche endogene nel corpo umano, come il ferro). Tali disomogeneità si traducono in diverse velocità di precessione dei nuclei, accelerando il processo di decadimento che sarà caratterizzato dunque da una costante di tempo indicata con T_2^* inferiore rispetto a quella caratteristica del tessuto. In particolare:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{\gamma \Delta B_0}{2} \quad (2.12)$$

con ΔB_0 pari alla massima variazione del campo magnetico statico.

Nel sistema di riferimento statico invece l'equazione di Bloch avrà un termine supplementare dato da $\gamma \vec{B}_0 \times \vec{M} = \omega_0 \times \vec{M}$. All'equilibrio \vec{M} e \vec{B}_0 sono paralleli, dunque questo termine aggiuntivo è nullo. Dopo l'impulso di eccitazione invece, mentre la magnetizzazione torna allo stato di equilibrio contemporaneamente precede attorno a \vec{B}_0 alla frequenza di Larmor.

Una spira disposta in un piano parallelo all'asse z vedrà la componente trasversale $M_{x,y}$ del vettore di magnetizzazione come un campo elettromagnetico variabile che, secondo la legge di Faraday, induce una corrente proporzionale alla rapidità di variazione del flusso magnetico che attraversa la spira stessa. Si ottiene dunque un segnale misurabile e tessuto-specifico, in quanto la sua variazione nel tempo fornisce l'informazione sulla dinamica con cui il vettore di magnetizzazione torna alla condizione di equilibrio.

2.3 Caratteristiche del segnale

Il segnale prodotto nella spira da un sistema di spin dopo un singolo impulso RF è detto FID (*Free Induction Decay*); questo nome si riferisce al fatto che il segnale, prodotto sulla base della legge di Faraday dell'induzione elettromagnetica, è generato dalla precessione libera del vettore magnetizzazione attorno al campo \vec{B}_0 e la sua ampiezza decade nel tempo. Matematicamente, un FID risultante da un impulso RF α assume la forma:

$$S(t) = \sin(\alpha) \int \rho(\omega) e^{-t/T_2(\omega)} d\omega \quad (2.13)$$

Per un sistema di spin con un'unica frequenza di risonanza ω_0 si ottiene:

$$S(t) = M_z^0 \sin(\alpha) e^{-t/T_2} e^{-i\omega_0 t} \quad (2.14)$$

I due parametri caratteristici di un segnale FID sono l'ampiezza e la velocità di decadimento. L'ampiezza massima dipende sia dal flip angle α che dal valore della magnetizzazione M_z^0 , a sua volta legata alla densità degli spin e all'intensità del campo magnetico statico applicato. Il decadimento invece dipende principalmente dal livello di non omogeneità del campo magnetico ed è quindi caratterizzato dalla costante di tempo T_2^* .

Per ridurre l'effetto delle non omogeneità di campo viene effettuata una rifocalizzazione del vettore magnetizzazione $M_{x,y}$. Il segnale ottenuto viene chiamato ECO (fig. 2.3) e si distingue dal FID poiché è caratterizzato da una forma simmetrica: la prima parte riflette il processo di rifocalizzazione della magnetizzazione trasversale mentre la seconda, una volta raggiunto il picco, decade per il successivo sfasamento.

I metodi con cui è possibile produrre un ECO si suddividono in due categorie, a seconda se il rifasamento venga generato ad opera di impulsi RF oppure tramite gradienti di campo magnetico. Fa parte del primo gruppo la sequenza chiamata *Spin Eco* (illustrata in fig. 2.3), utilizzata per misurare il valore di T_2 intrinseco del tessuto. Dopo un impulso RF 90° che porta il vettore magnetizzazione nel piano xy, si lascia passare un intervallo di tempo τ durante il quale gli spin si sfasano a causa delle disomogeneità locali di campo presenti. L'impulso RF 180° successivo ruota gli spin di un angolo pari a 2π invertendo il verso del loro moto di precessione. Dopo un secondo intervallo di tempo pari a τ gli spin hanno recuperato il ritardo accumulato in precedenza e si rifocalizzano. Dunque al tempo $T_E = 2\tau$ si produce un segnale ECO la cui ampiezza massima è legata al tempo di rilassamento longitudinale intrinseco del tessuto T_2 .

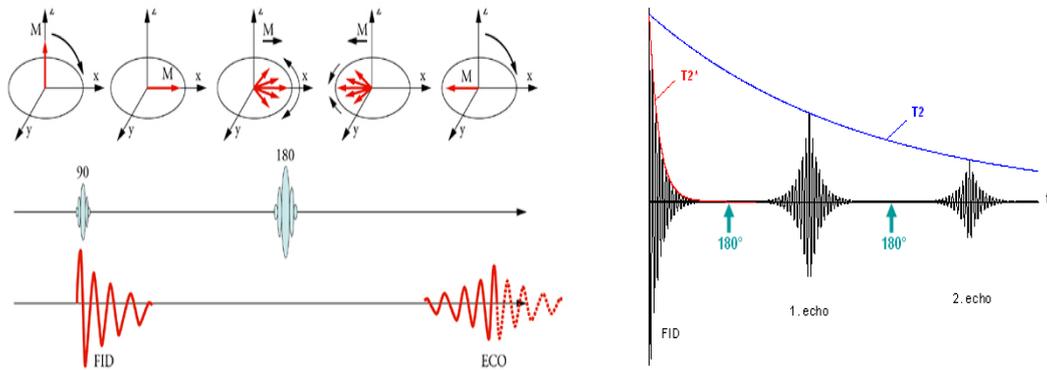


Figura 2.3: Rifasamento della magnetizzazione trasversale e produzione del segnale di eco tramite sequenza *Spin-Eco* (destra) e decadimento dei segnali eco ottenuti dalle diverse ripetizioni dell'impulso RF 180° (sinistra).

E' possibile ottenere invece una pesatura in T_1 utilizzando una sequenza chiamata *Inversion Recovery* (fig. 2.4), caratterizzata da un primo impulso RF 180° che ribalta la magnetizzazione longitudinale M_z rispetto al piano x,y ($M_z(0) = -M_z^0$). Dopo un intervallo di tempo T_I (tempo di inversione), durante il quale M_z tende a tornare al valore di equilibrio con tempo caratteristico T_1 , si applica un secondo impulso RF 90° che porta la frazione di magnetizzazione longitudinale recuperata sul piano trasversale ($M_{x,y} = M_z(T_I)$). Infine, come per la *Spin Eco*, si effettua un rifasamento di $M_{x,y}$ tramite un ulteriore impulso RF 180° e al tempo T_E viene acquisito il segnale di ECO la cui ampiezza massima, in questo caso, varierà in funzione del rapporto tra T_I e la costante T_1 . In questo modo, a seconda del valore di tempo di inversione scelto, è possibile azzerare la componente del segnale proveniente da un tessuto con un determinato valore di T_1 o, più in generale, differenziare tessuti caratterizzati da T_2 e densità protonica simili, ma diverso tempo di rilassamento longitudinale.

Nelle sequenze *Gradient Eco*, invece, il rifasamento degli spin viene indotto utilizzando gradienti di campo pulsati piuttosto che impulsi RF. Dopo il primo impulso RF di selezione della fetta, viene acceso un gradiente lineare che determina un rapido sfasamento degli spin fino al raggiungimento del completo decadimento del segnale dopo un tempo τ . Successivamente viene

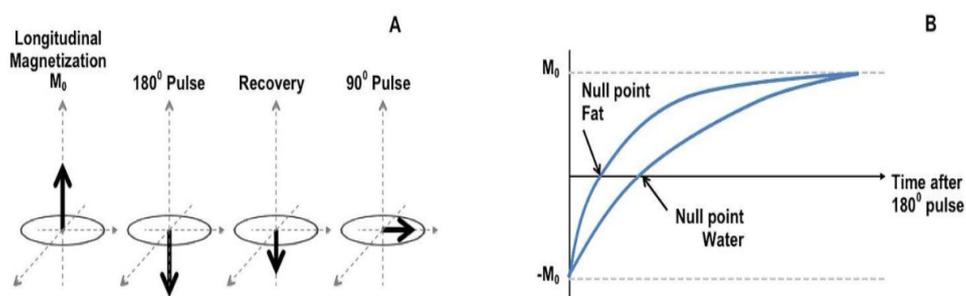


Figura 2.4: *Inversion Recovery*: dati i diversi tempi di recupero della magnetizzazione longitudinale (A) scegliendo opportunamente il tempo di inversione è possibile azzerare il segnale proveniente da un particolare (ad esempio acqua o grasso) (B).

applicato un gradiente con polarità inversa (ma stessa intensità) che permette la rifocalizzazione degli spin e la produzione dell'eco al tempo T_E . Con questo metodo, tuttavia, non vengono eliminati i contributi dovuti alle disomogeneità di campo e alla suscettibilità del tessuto, quindi il decadimento del segnale è più rapido, e l'ampiezza del segnale è caratterizzata da una pesatura in T_2^* . A differenza delle sequenze spin eco, però, l'utilizzo del gradient eco permette di sfruttare flip angle minori, riducendo i tempi di ripetizione e, di conseguenza, quelli di acquisizione.

A partire da questa macro classificazione, è possibile generare un ampio spettro di sequenze differenti, variando l'intensità e la durata degli impulsi RF o dei gradienti utilizzati; questo permette di modificare i valori di flip angle, tempi di eco T_E e, di conseguenza, tempi di ripetizione T_R dell'intera sequenza (definiti come la distanza temporale tra due impulsi di eccitazione successivi), per ottenere di volta in volta immagini pesate in densità protonica, T_1 , T_2 o T_2^* . Tuttavia il segnale rilevato risulta sempre essere la sovrapposizione dei contributi generati da protoni provenienti da tutte le posizioni interne alla fetta selezionata, quindi di per sé non fornisce informazioni per poter ricostruire l'immagine del volume in esame. Risulta pertanto necessaria un'opera di codifica spaziale e di ricostruzione del segnale per generare mappe legate alla densità e ai tempi di rilassamento dei protoni all'interno dei tessuti, dalle quali arrivare, infine, alle immagini in toni di grigio comunemente

utilizzate.

2.4 Codifica spaziale

La codifica spaziale del segnale si ottiene tramite l'accensione e lo spegnimento di gradienti lungo determinate direzioni, in modo da produrre a variazioni spaziali controllate del campo magnetico e, di conseguenza, del moto di precessione degli spin considerati, con lo scopo di poter identificare la loro posizione. Si assume che tutti i gradienti siano applicati per un intervallo di tempo sufficientemente breve da poter trascurare il termine di decadimento dell'equazione di Bloch.

1. *Selezione dello strato*: Ponendosi all'equilibrio nel sistema di riferimento rotante, si applica un gradiente G_s parallelo a z per un intervallo di tempo τ_s e contemporaneamente viene inviato un impulso RF di eccitazione sul campione con frequenza centrata attorno al valore ω con una larghezza $\Delta\omega$. La presenza di questo gradiente determina una variazione della frequenza di risonanza, che assumerà una dipendenza spaziale; dunque verranno eccitati solo gli spin appartenenti ad uno strato perpendicolare a z , con coordinata del piano centrale data da:

$$z_0 = \frac{\omega}{\gamma G_s} \quad (2.15)$$

In questo modo viene selezionata una fetta del campione lungo la dimensione z , avente spessore:

$$\Delta z = \frac{\Delta\omega}{\gamma G_s} \quad (2.16)$$

Il gradiente utilizzato viene chiamato gradiente di selezione dello strato e l'impulso accoppiato a tale gradiente, impulso di eccitazione selettiva. Tuttavia, una volta spento il gradiente G_s , gli spin interni alla fetta selezionata hanno accumulato un angolo di fase φ (ovvero l'angolo che

il vettore di magnetizzazione forma con un asse di riferimento al tempo in cui il gradiente di selezione dello strato viene spento) variabile lungo z , pari a:

$$\varphi(z, \tau_s) = \gamma G_s (z - z_0) \cdot \frac{\tau_s}{2} \quad (2.17)$$

Per correggere lo shift lineare della fase introdotto attraverso lo spessore della fetta, G_s è seguito da un gradiente di rifasamento post-eccitazione $G_{s,r}$. Chiamando $\tau_{s,r}$ la lunghezza del periodo di rifasamento, imponendo $\varphi(z, \tau_s + \tau_{s,r}) = 0$ si ottiene:

$$G_{s,r} \tau_{s,r} = -\frac{1}{2} G_s \tau_s \quad (2.18)$$

2. *Codifica in fase*: Terminata l'eccitazione della fetta desiderata, è necessario codificare l'informazione spaziale del segnale ottenuto durante il periodo di precessione libera della magnetizzazione. Il gradiente di codifica di fase è un gradiente del campo magnetico B_0 usato per impartire al vettore di magnetizzazione trasversale un angolo di fase specifico lungo una certa direzione. Si consideri un gradiente G_p (per esempio lungo l'asse y) acceso per un breve intervallo di tempo τ_p . Per $0 < t < \tau_p$ ciascuno spin associato ad una diversa coordinata y è caratterizzato da una frequenza di Larmor specifica $\omega(y) = \gamma (B_0 + G_p \cdot y)$. Una volta spento, gli spin tornano a precedere tutti con la stessa frequenza $\omega_0 = \gamma B_0$, ma risultano caratterizzati da un angolo di fase variabile in funzione di y , pari a:

$$\varphi(y) = -\gamma G_p \cdot y \cdot \tau_p \quad (2.19)$$

Per tale motivo G_p è chiamato gradiente di codifica di fase, e il suo valore viene incrementato per step successivi per ogni ripetizione della sequenza. Una volta effettuata la lettura del segnale, prima dell'impulso di selezione successivo, viene applicato un gradiente uguale e opposto

a G_p per annullare lo sfasamento introdotto e riportare gli spin alla condizione di partenza.

3. *Codifica in frequenza:* Per ottenere l'informazione sulla posizione lungo la terza dimensione spaziale, durante tutto il periodo di lettura del segnale viene acceso un terzo gradiente G_f (per esempi l'asse x). Gli spin precederanno con velocità angolare linearmente dipendente rispetto alla loro posizione lungo l'asse x, data da:

$$\omega(x) = \gamma (B_0 + G_f \cdot x) \quad (2.20)$$

producendo un segnale con diversa frequenza; il gradiente G_f , dunque, è chiamato gradiente di codifica in frequenza.

2.5 K spazio

Il segnale ricevuto è caratterizzato dalla presenza di diverse frequenze (dato dalla sovrapposizione di quelli generati dagli spin provenienti da tutte le posizioni all'interno dello strato selezionata) e si esprime come:

$$S(k_x, k_y, k_z) = \iiint M_0(x, y, z) \exp(-i2\pi(k_x x + k_y y + k_z z)) dx dy dz \quad (2.21)$$

dove $\vec{k} = k(\vec{t})$ è la frequenza spaziale nelle tre dimensioni, avente componenti $k_z = \gamma G_s \tau_s$, $k_y = \gamma G_p \tau_p$, $k_x = \gamma G_f t$ con $t =$ tempo di lettura del segnale.

Il segnale, dunque, rappresenta la trasformata di Fourier di $M_0(x, y, z)$ che, trascurando il termine di decadimento delle equazioni di Bloch, risulta proporzionale alla densità protonica $\rho(x, y, z)$, altrimenti è una funzione dipendente anche da T_1 e T_2 .

Con il termine k-spazio si indica lo spazio dei segnali raccolti dal volume di cui si vuole produrre una rappresentazione e rappresenta il coniugato del-

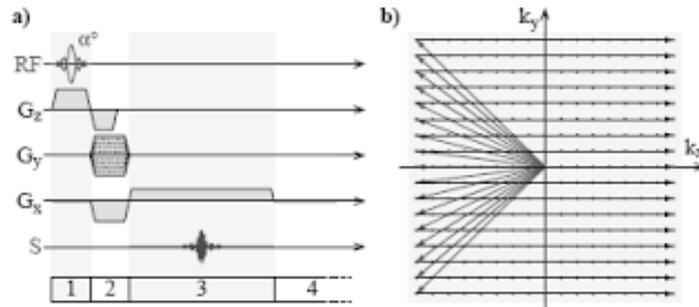


Figura 2.5: Rappresentazione schematica della codifica spaziale per una sequenza *gradient eco* (a) e il corrispondente campionamento del k-spazio (b).

lo spazio dell'immagine, di conseguenza ha le dimensioni dell'inverso di una lunghezza ed è correlato con l'immagine attraverso la trasformata di Fourier. Nel caso di un'immagine 2D, è bidimensionale: la parte centrale è occupata dalle basse frequenze che contengono l'informazione relativa al contrasto dell'immagine, mentre, spostandosi dal centro verso l'esterno, si trovano le alte frequenze che definiscono i dettagli fini.

Le modalità di riempimento del k-spazio sono molteplici e dipendono dalla sequenza di impulsi utilizzata, dai parametri scelti per la digitalizzazione dell'immagine e dalle finalità della sequenza selezionata. G_p e τ_p rappresentano valori fissati durante tutta la lettura del segnale, dunque la codifica di fase influenza il punto iniziale ma non la forma della traiettoria di riempimento del k-spazio.

In una normale acquisizione di *Spin Eco* o *Gradient Eco*, il gradiente di codifica di frequenza G_f è mantenuto costante durante tutto il tempo di lettura del segnale, dunque durante ogni ripetizione della sequenza viene acquisita una linea del k-spazio con $k_x(t) = \gamma G_f t$ e $k_y = \text{cost}$. Nelle successive ripetizioni della sequenza, il gradiente di fase G_p viene incrementato per step successivi al fine di acquisire diverse righe con ascissa $k_y = \gamma G_p \tau_p$ e riempire così tutto il k-spazio.

Il metodo appena esposto appartiene alle strategie di campionamento cartesiano (fig. 2.5) e permette di coprire in modo uniforme tutto il k-spazio.

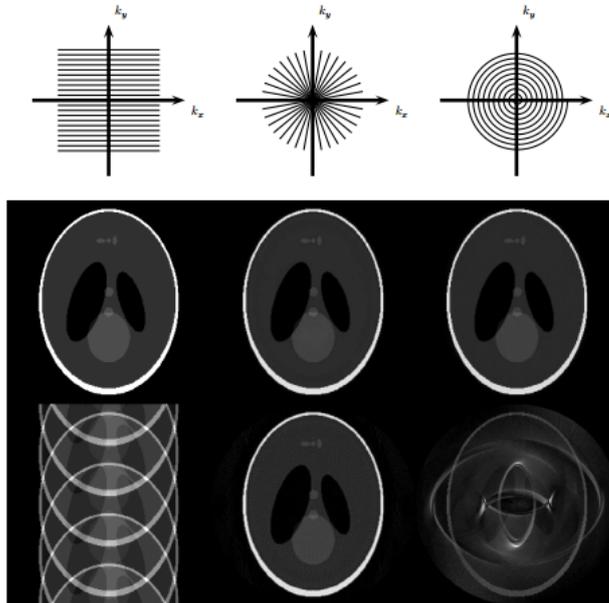


Figura 2.6: Esempi di campionamento non cartesiano e confronto di artefatti da sotto-campionamento. A sinistra: il campionamento cartesiano; nella colonna centrale: campionamento radiale; a destra: campionamento a spirale. In alto: schema di campionamento; al centro: immagine completamente campionata; in basso: sotto campionamento. Per i dati cartesiani il sotto campionamento è in direzione k_y , per quelli radiali nella direzione angolare e per il campionamento a spirale in direzione radiale.

Tuttavia non è l'unica opzione; due alternative comuni sono il campionamento radiale e quello spirale. Il vantaggio è dato dal fatto che questi ultimi hanno comportamenti differenti rispetto a quello cartesiano in presenza di alcuni tipi di artefatti (come per esempio gli artefatti da sotto-campionamento, mostrati in fig. 2.6).

La registrazione delle informazioni nel k-spazio è, infatti, un processo discreto a causa sia della necessità di digitalizzare il segnale nell'iter di ricostruzione dell'immagine, sia per l'applicazione, in step discreti, del gradiente di codifica di fase G_p . Dunque è necessario che il campionamento sia regolato in base al teorema di Nyquist-Shannon, secondo cui, per evitare affetti di *aliasing*, la frequenza con cui viene eseguito deve essere maggiore o, al limite, uguale al doppio della più alta frequenza spaziale presente nell'immagine. La

dimensione del pixel risulterà quindi essere inversamente proporzionale a due volte k_x^{max} o k_y^{max} a seconda che si consideri l'asse x o y.

2.6 Fast-Gradient echo imaging: SPGR

I metodi di imaging basati sul gradient eco utilizzano un gradiente di rifasamento pulsato al posto dell'impulso RF per rifasare la magnetizzazione trasversale ed ottenere il segnale di eco; questo permette l'utilizzo di flip angle più piccoli per ridurre i tempi di acquisizione dell'immagine.

Quando un sistema di spin viene eccitato con un treno di impulsi RF di eccitazione caratterizzato da un tempo di ripetizione $T_R \ll T_2$, esso raggiunge una condizione di equilibrio dinamico, detto anche stato stazionario (*steady-state*), ovvero prima di ogni impulso di selezione si ha $M_{x,y} = 0$ e $M_z = cost$. Le sequenze di *steady-state gradient echo imaging* vengono convenzionalmente divise in due categorie a seconda se la condizione di stato stazionario venga effettivamente raggiunta da entrambe le componenti del vettore magnetizzazione (*true steady-state imaging methods*) oppure solo dalla componente longitudinale mentre $M_{x,y}$ che non risulta completamente sfasata. In questo caso, dunque, per ottenere il completo sfasamento della magnetizzazione trasversale prima dell'impulso RF successivo, viene applicato un gradiente, chiamato gradiente di *spoiler*. Da qui il nome di questa seconda categoria, ovvero *spoiled steady-state gradient-echo methods* (SPGR).

Lo schema di una sequenza SPGR è illustrato in figura 2.7. Si noti che la magnetizzazione trasversale residua dopo l'acquisizione del segnale viene annullata tramite un gradiente pulsato applicato lungo la direzione di selezione della fetta. In particolare, l'ampiezza del gradiente varia tra un'eccitazione e l'altra in modo da evitare una sovrapposizione coerente della magnetizzazione trasversale.

Quando è raggiunta la condizione di perfetto sfasamento, l'ampiezza del segnale di eco è data da:

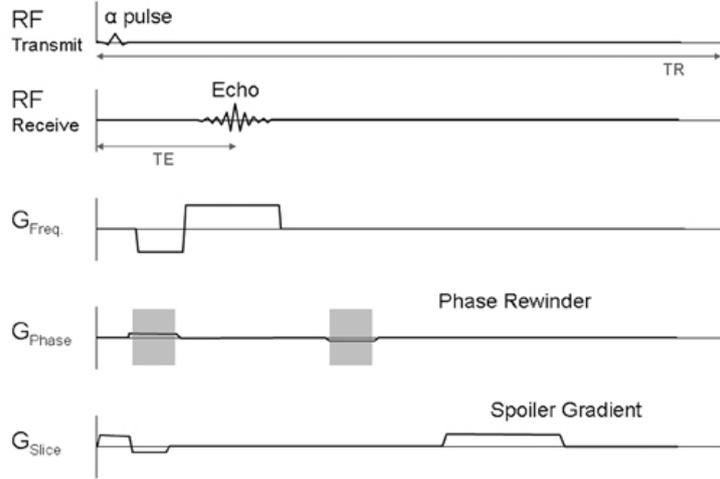


Figura 2.7: Sequenza spoiled steady-state gradient-echo (SPGR).

$$A_E = M_z^0 \sin(\alpha) \frac{1 - e^{-T_R/T_1}}{1 - \cos(\alpha)e^{-T_R/T_1}} e^{-T_E/T_2^*} \quad (2.22)$$

Dunque, attraverso una scelta appropriata dei parametri T_R , T_E e α , è possibile ottenere immagini pesate in T_1 , in T_2^* o in densità protonica. Per esempio, per enfatizzare la pesatura in T_1 , si utilizza un flip angle variabile tra $15 - 45^\circ$, un tempo di eco pari a $1 - 2$ ms (minimizzando l'effetto di T_2^*) e un tempo di ripetizione compreso tra $5 - 15$ ms (per massimizzare la dipendenza da T_1).

2.7 DCE MRI per studi di perfusione epatica

Gli studi tramite tracciante del trasporto di sangue all'interno di organi e tessuti vengono eseguiti attraverso due approcci: campionamento artero-venoso o monitoraggio esterno del contenuto residuo di tracciante utilizzando modalità di imaging dinamico. Il primo approccio comporta l'inserimento di uno o più traccianti (eventualmente con diverse caratteristiche di trasporto)

ad un ingresso dell'organo e il successivo campionamento dell'effluente venoso per analizzare le curve di efflusso. D'altra parte, l'approccio tramite imaging dinamico tenta di monitorare la concentrazione di tracciante rimanente nel tessuto di interesse in funzione del tempo, e permette la valutazione in vivo del flusso sanguigno in modo (relativamente) non invasivo. Le modalità di imaging dinamico comprendono tecniche di Medicina Nucleare come la scintigrafia dinamica e la tomografia ad emissione di positroni (PET), nonché la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica del contrasto dinamico (DCE CT e DCE MRI)[11, 18].

La DCE MRI (*Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging*) viene eseguita tramite l'iniezione endovenosa di un agente di contrasto (comunemente a base di gadolinio) seguita da imaging ripetuto per monitorare l'attraversamento del tracciante all'interno del tessuto. Dato che la presenza di gadolinio determina la riduzione di entrambi i tempi di rilassamento T_1 e T_2 del tessuto, la DCE MRI può essere eseguita utilizzando sia sequenze di imaging pesate in T_1 (in cui il mezzo di contrasto viene individuato dall'innalzamento del segnale) che pesate in T_2 (nelle quali invece il segnale risulterà ridotto). Mentre il primo metodo è comunemente noto come DCE MRI, il secondo è chiamato *Dynamic Susceptibility Contrast-enhanced* (DSC) MRI.

Per la perfusione MRI del fegato è necessaria l'iniezione di un mezzo di contrasto a basso peso molecolare, in modo che abbia libero accesso allo spazio di Disse tramite la superficie porosa dei sinusoidi. Una volta effettuata l'iniezione (tramite una pompa ad infusione programmabile per assicurare una velocità di iniezione rapida e uniforme e poter considerare il mezzo di contrasto come un bolo compatto), l'imaging del fegato viene effettuato utilizzando una sequenza MRI in grado di acquisire rapidamente pacchetti (volumi) di immagini ripetuti nel tempo, per consentire di tracciare con precisione il passaggio del tracciante.

Dato che la DCE MRI risulta essere maggiormente sensibile alla diffusione di mezzo di contrasto nello spazio interstiziale (oltre alla presenza nello spazio

vascolare), l'imaging di perfusione del fegato viene tipicamente eseguito per mezzo di sequenze SPGR pesate in T_1 [11, 27].

Capitolo 3

Analisi dei dati di DCE MRI

3.1 Conversione

Dal punto di vista dell'analisi dei dati, la MRI si differenzia dalle altre modalità di imaging dinamico perché il segnale MR non deriva direttamente dal tracciante di gadolinio, ma dal suo effetto sui nuclei di idrogeno circostanti. Questo ha implicazioni sulla stima in vivo delle concentrazioni di tracciante, in quanto sia per le sequenze pesate in T_1 che per quelle pesate in T_2 , l'intensità di segnale (SI) generalmente non è linearmente correlato alla concentrazione di gadolinio [Gd].

In letteratura vi è una mancanza di consenso sulla metodologia da seguire nella conversione del segnale MR quando si analizzano i dati di DCE MRI [2]. Tuttavia la corretta conversione in concentrazione è un passaggio di fondamentale importanza per poter poi eseguire l'analisi quantitativa tramite modelli cinetici. Infatti l'accuratezza e la riproducibilità dei parametri di perfusione epatica dipendono dalla capacità di determinare in modo affidabile la concentrazione di gadolinio a partire dall'intensità di segnale acquisito sia per il parenchima epatico che per le funzioni di ingresso vascolari.

I due metodi di conversione utilizzati in letteratura [2, 4] sono i seguenti:

- **metodo non lineare:** si basa sull'applicazione delle equazioni che descrivono l'andamento teorico del segnale MR caratteristico della se-

quenza SPGR:

$$SI(t) = |M_0| \sin(\alpha) \frac{1 - e^{-T_R/T_1(t)}}{1 - \cos(\alpha)e^{-T_R/T_1(t)}} \quad (3.1)$$

Da cui:

$$\frac{SI(t)}{SI_0} = \frac{1 - e^{-T_R/T_1(t)}}{1 - \cos(\alpha)e^{-T_R/T_1(t)}} \cdot \frac{1 - \cos(\alpha)e^{-T_R/T_1^{pre}}}{1 - e^{-T_R/T_1^{pre}}} \quad (3.2)$$

in cui SI_0 rappresenta il segnale prima dell'arrivo del mezzo di contrasto e T_1^{pre} la costante di rilassamento longitudinale caratteristica del tessuto analizzato. Dunque, una volta noti il T_1^{pre} e i parametri di acquisizione delle immagini (flip angle α e tempo di ripetizione T_R), è possibile determinare l'andamento del tempo di rilassamento longitudinale:

$$T_1(t) = -\frac{T_R}{\ln\left(\frac{\text{cost} - SI(t)/SI_0}{\text{cost} - \cos(\alpha) \cdot SI(t)/SI_0}\right)} \quad (3.3)$$

in cui: $\text{cost} = \frac{1 - \cos(\alpha)e^{-T_R/T_1^{pre}}}{1 - e^{-T_R/T_1^{pre}}}$

La concentrazione di mezzo di contrasto può essere quindi calcolata a partire dai valori di $T_1(t)$ utilizzando la relazione:

$$Gd = \frac{1}{r} \cdot \left(\frac{1}{T_1(t)} - \frac{1}{T_1^{pre}} \right) \quad (3.4)$$

dove con r si indica la rilassività del mezzo di contrasto.

- **approssimazione lineare:** il rapporto tra intensità di segnale SI e concentrazione di mezzo di contrasto [Gd] si avvicina alla linearità per determinati parametri di acquisizione, come un breve tempo di acquisizione T_R e un flip angle opportunamente scelto. L'assunzione di linearità porta alla seguente approssimazione:

$$[Gd] = k \cdot \frac{SI - SI_0}{SI_0} \quad (3.5)$$

in cui SI_0 rappresenta il segnale prima dell'arrivo del mezzo di contrasto e la costante k è data da:

$$k = \frac{1}{T_1^{pre} \cdot r} \quad (3.6)$$

dove T_1^{pre} indica il valore di T_1 prima dell'arrivo del tracciante (ovvero la costante di rilassamento longitudinale caratteristica del tessuto analizzato) e r la rilassività del mezzo di contrasto.

3.2 Sistema capillare - tessuto

Agenti di contrasto a basso peso molecolare (<1000 Da) ¹ comunemente usati nell'MRI clinica (tra i quali il gadolinio) sono traccianti extravascolari ed extracellulari, in quanto possono diffondere dallo spazio vascolare a quello interstiziale ma non attraversare la membrana cellulare. Gli spazi di distribuzione di questi traccianti sono quindi quello intravascolare (*intravascular plasma space* o IVPS) e quello extravascolare extracellulare (*extravascular extracellular space* o EES). Nella schematizzazione del sistema capillare - tessuto (illustrata in figura 3.1) si assume che lo scambio per diffusione del tracciante tra IVPE ed EES sia passivo e isodirezionale e si considera la presenza di un tasso di afflusso di plasma sanguigno in ingresso F (o perfusione) costante, che alimenta la parte vascolare [11]. Inoltre, la velocità di diffusione (permeazione) del tracciante attraverso la parete endoteliale è data dalla permeabilità superficiale del capillare, indicata con PS .

Questa schematizzazione viene utilizzata per modellizzare il sistema vascolare presente all'interno della regione d'interesse, che può essere un voxel

¹Da = unità di massa atomica unificata (u) detta anche Dalton (Da), definita come la dodicesima parte della massa di un atomo di carbonio-12 C^{12} , quindi un numero di Avogadro di queste unità corrisponde ad un grammo $1g = N_A Da \simeq 6.022 \cdot 10^{23} Da$ da cui $1Da \simeq 1.67 \cdot 10^{-27} kg$.

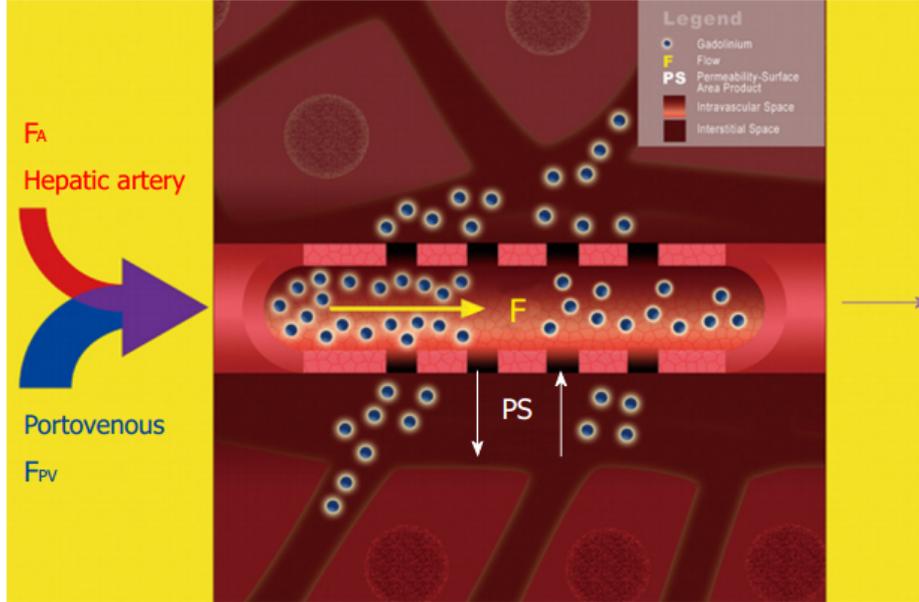


Figura 3.1: Rappresentazione schematica del sistema capillare - tessuto.

o un cluster di voxel dell'immagine DICOM acquisita tramite DCE MRI. Lo spazio del tessuto che non è accessibile al tracciante viene definito spazio intracellulare. Considerato un volume totale $V_{tiss} = 100$ mL del sistema capillare-tessuto, i volumi dei vari spazi (ν_e , ν_p e ν_i riferiti rispettivamente a IVPS, EES e spazio intracellulare) possono essere espressi come come % oppure come frazioni di V_{tiss} tali che: $\nu_e + \nu_p + \nu_i = 1$.

Indicando la concentrazione di tracciante nel sistema $C_{tiss}(t)$ (come unità di massa di tracciante per unità di volume di tessuto) e quella di ingresso nel sistema $C_{in}(t)$, il loro rapporto viene descritto tramite la convoluzione:

$$C_{tiss}(t) = \frac{F}{(1 - H_{LV})} \int_0^t C_{in}(\tau) \cdot R(t - \tau) d\tau = F \cdot \frac{C_{in}(t)}{(1 - H_{LV})} \otimes R(t) \quad (3.7)$$

dove F rappresenta la velocità di influsso del plasma sanguigno in ingresso (espresso in mL/min/100mL di tessuto), H_{LV} indica la frazione di ematocrito per i grandi vasi (assumendo che la concentrazione in input venga campionata da un vaso) mentre $R(t)$ si definisce funzione residua di risposta all'impul-

so, e descrive la frazione di tracciante rimanente nel tessuto dopo l'ingresso dell'impulso di tracciante.

Dato il doppio approvvigionamento di sangue caratteristico del fegato, la concentrazione in ingresso $C_{in}(t)$ può essere scritta come:

$$C_{in}(t) = F_a \cdot C_a(t) + F_p \cdot C_p(t) \quad (3.8)$$

dove con $C_a(t)$ e $C_p(t)$ si indica la concentrazione di mezzo di contrasto presente rispettivamente nell'arteria e nella vena porta, mentre F_a e F_p indicano l'influsso arterioso e portale tali che $F = F_a + F_p$.

Il presupposto fondamentale che sta alla base dell'eq. 3.7 è che il trasporto di tracciante all'interno del sistema capillare - tessuto possa essere modellizzato come lineare e tempo-invariante (stazionario).

3.2.1 Funzione residua di risposta all'impulso

Il ricorrere ad una funzione di risposta all'impulso di un sistema è comunemente utilizzata nella teoria dei sistemi. Si consideri un ipotetico esperimento con un impulso unitario in ingresso al sistema capillare - tessuto. Per impulso unitario si intende una quantità nota di tracciante, indicato dall'unità di massa $m_0\delta(t)$, istantaneamente iniettato nel sistema. Si indica con $h(t)$ la funzione che descrive la concentrazione di tracciante in funzione del tempo all'uscita del sistema (funzione di uscita di risposta all'impulso - *impulse outflow response function*); essa è caratterizzata da un certo ritardo rispetto all'impulso in ingresso e una forma più allargata (fig. 3.2).

Assumendo la conservazione della massa del mezzo di contrasto (cioè che essa non venga alterata da parte del metabolismo cellulare) e che lasciando passare un adeguato intervallo di tempo tutto il tracciante iniettato lasci il sistema (tracciante chimicamente inerte), l'area sottesa alla curva $h(t)$ deve coincidere con il 100 % della quantità totale di sostanza iniettata nel sistema:

$$\int_0^{\infty} h(t) dt = m_0 \quad (3.9)$$

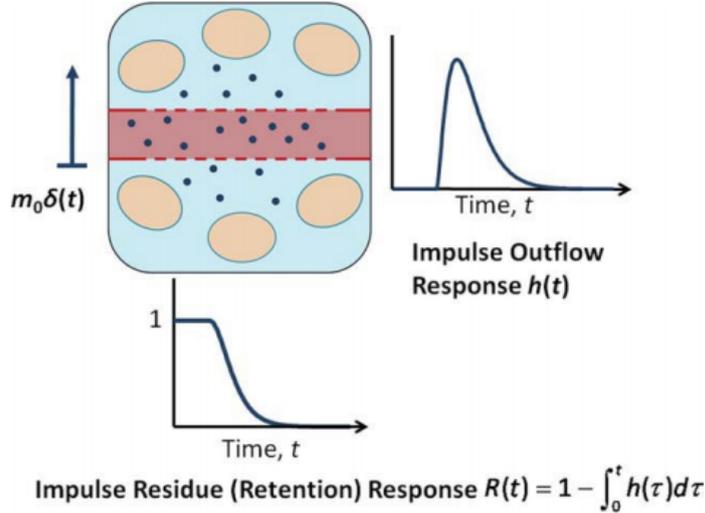


Figura 3.2: Funzione di uscita $h(t)$ e funzione residua di risposta $R(t)$ associate ad un impulso unitario.

La funzione residua $R(t)$ invece rappresenta la frazione di tracciante rimanente nel sistema. Data questa definizione, $R(t)$ è zero prima dell'ingresso dell'impulso nel sistema ($t < 0$), pari all'unità (ovvero il 100 %) all'arrivo dell'impulso ($t = 0$), e in seguito è una funzione definita positiva e decrescente (in quanto non viene prodotto tracciante aggiuntivo nel tessuto) che tende a zero per $t \rightarrow \infty$ (fig. 3.2).

Il legame tra $R(t)$ e $h(t)$ è dato da:

$$R(t) = 1 - \int_0^t h(\tau) d\tau \quad (3.10)$$

E differenziando tale equazione si ottiene la relazione:

$$h(t) = -\frac{dR(t)}{dt} \quad (3.11)$$

Da un punto di vista statistico, la funzione di uscita di risposta all'impulso $h(t)$ riflette la probabilità che il tracciante impieghi un tempo t per attraversare il sistema, e quindi descrive la funzione di densità di probabilità per il tempo di transito. Il tempo medio di transito del tracciante MTT (Mean Transit Time) è dato da:

$$MTT = \int_0^{\infty} th(t) dt = \int_0^{\infty} R(t) dt \quad (3.12)$$

Per un tracciante extravascolare questa equazione descrive il tempo medio impiegato dal tracciante per attraversare sia l'IVPS che l'EES. Per un sistema con un solo ingresso e una singola uscita si ha dunque: $(v_e + v_p) = F \cdot MTT$

3.2.2 Convoluzione

Un impulso unitario di tracciante in ingresso ad una regione di tessuto di interesse non è concretamente realizzabile, tuttavia è possibile approssimare la concentrazione in ingresso $C_{in}(t)$ come un treno di impulsi equidistanziati da un intervallo di tempo Δt costante e pari all'intervallo di campionamento del segnale.

Successivamente vengono fatte le seguenti assunzioni:

1. due impulsi che arrivano al sistema ad istanti temporali differenti danno luogo alla stessa funzione residua di risposta, semplicemente traslata nel tempo;
2. il contenuto di tracciante residuo netto all'interno del sistema è dato dalla somma (o sovrapposizione) delle funzioni residue $R(t)$ corrispondenti, pesate in funzione dell'altezza degli impulsi associati.

La prima si riferisce all'invarianza temporale (stazionarietà) mentre la seconda alla linearità del comportamento del sistema capillare-tessuto .

Sulla base di tali ipotesi, la concentrazione di tracciante rimasta nel sistema al tempo $t = 2 \Delta t$ è data da:

$$C_{tiss}(2) = \frac{F}{(1 - H_{LV})} [C_{in}(0) \cdot R(2) + C_{in}(1) \cdot R(1) + C_{in}(2) \cdot R(0)] \Delta t$$

come illustrato in figura 3.3.

Per un generico istante t , il calcolo del contenuto di tracciante residuo netto all'interno del sistema capillare-tessuto diventa:

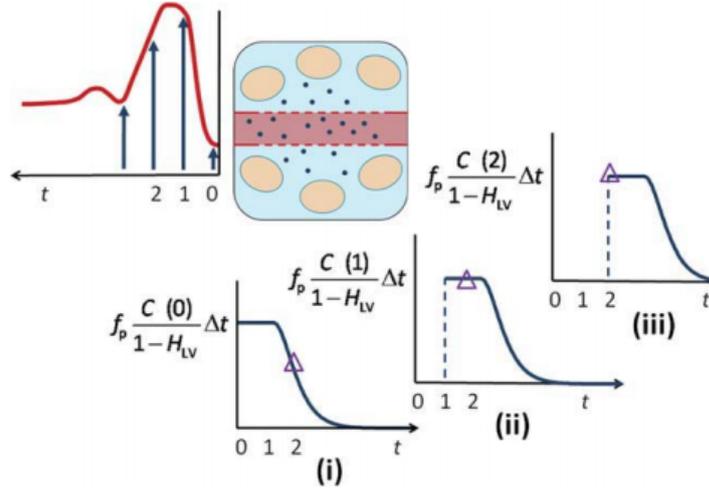


Figura 3.3: Illustrazione del concetto di convoluzione: l'input $C_{in}(t)$ è approssimato da un treno di impulsi con un intervallo di tempo Δt uniforme (in alto a sinistra); per calcolare la concentrazione totale di tracciante all'interno del sistema al tempo $t = 2\Delta t$ bisogna sommare i tre punti indicati dai triangoli sulle funzioni di residui impulso (i), (ii) e (iii).

$$C_{tiss}(2) = \frac{F}{(1 - H_{LV})} \sum_{\tau=0}^t C_{in}(\tau) \cdot R(t - \tau) \Delta t \quad (3.13)$$

che per $\Delta t \rightarrow 0$ diventa:

$$C_{tiss}(2) = \frac{F}{(1 - H_{LV})} \int_{\tau=0}^t C_{in}(\tau) \cdot R(t - \tau) dt \quad (3.14)$$

Quindi, il calcolo di $C_{tiss}(t)$ dato un input arbitrario $C_{in}(t)$ richiede la conoscenza del prodotto $F \cdot R(t)$, che è caratteristico del tessuto e del tracciante utilizzato.

Dati $C_{in}(t)$ e $C_{tiss}(t)$, il processo per ricavare $F \cdot R(t)$ è chiamato deconvoluzione. I metodi di deconvoluzione negli studi di tracciante possono essere classificati in model-fitting o approccio numerico (model free).

Il primo, attraverso l'adozione di un modello della cinetica del tracciante, ipotizza la forma della funzione matematica $F \cdot R(t)$ dipendente dai parametri di tale modello (come ν_e , ν_p e PS). Una volta campionate le concentrazioni in

corrispondenza del tessuto e del vaso di alimentazione a monte dell'organo di interesse, viene eseguito il fitting della curva $C_{tiss,data}(t_i)$ tramite l'equazione 3.7, per trovare il set di parametri che minimizza la quantità:

$$\sum_{i=1}^N |C_{tiss}(t_i, \vec{a}) - C_{tiss,data}(t_i)|^2 \quad (3.15)$$

dove \vec{a} rappresenta il vettore dei parametri liberi caratteristici del modello utilizzato, $C_{tiss,data}(t_i)$ si riferisce alla concentrazione campionata nel tessuto per ogni dinamica con $i = 1, \dots, N$, in cui N è il numero di dinamiche complessivo del dataset, mentre $C_{tiss}(t_i)$ indica il valore previsto da modello applicando la 3.7. Il processo di deconvoluzione modello-vincolato, dunque, si traduce in un problema di minimizzazione dello scarto quadratico medio tra i punti sperimentali e quelli ottenuti dal modello utilizzando un particolare set di parametri.

L'approccio numerico invece non assume una forma particolare della funzione $F \cdot R(t)$ (model free), ma tenta di calcolarla invertendo l'equazione 3.7 algebricamente o tramite la trasformata di Fourier. Tuttavia la deconvoluzione numerica è intrinsecamente un processo di differenziazione che quindi può provocare l'amplificazione del rumore. Inoltre, a differenza del model-fitting dove i parametri fisiologici possono essere dedotti direttamente da quelli ottenuti dal fitting, la deconvoluzione numerica porta solo ad una stima del valore di $F \cdot R(t)$ in corrispondenza degli istanti temporali campionati dal dataset di imaging dinamico. Queste stime di $F \cdot R(t)$ richiedono un'ulteriore interpretazione al fine di ottenere informazioni fisiologiche del tessuto.

3.3 Modelli compartimentali

Un modello della cinetica del tracciante fornisce una descrizione matematica dei processi di trasporto del mezzo di contrasto all'interno del tessuto. I modelli cinetici utilizzati per l'analisi degli studi di tracciante sono solitamente modelli compartimentali lineari [11]; per un tracciante chimicamente

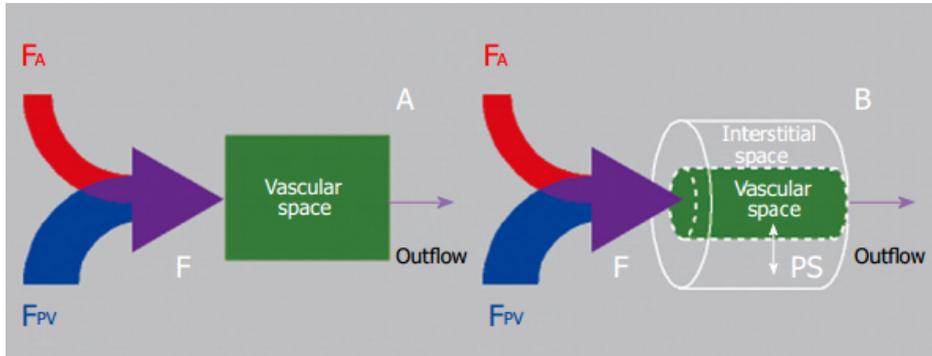


Figura 3.4: Rappresentazione schematica del modello Dual input - Mono compartment (A) e del modello Dual input - Dual compartment (B).

inerte, i compartimenti vengono utilizzati per descrivere gli spazi fisici di distribuzione del tracciante nel tessuto. E' possibile dividere tali modelli in due categorie:

- **lumped parameter conventional model:** convenzionalmente si assume che il movimento del tracciante all'interno del singolo compartimento sia sufficientemente rapido da poterlo considerare distribuito uniformemente nello spazio, e dunque la concentrazione di mezzo di contrasto è una funzione solo del tempo;
- **distributed parameter model:** in questo caso si tiene in considerazione la presenza di un gradiente di concentrazione all'interno del singolo compartimento, quindi la concentrazione del tracciante è una funzione sia del tempo che dello spazio.

Di seguito vengono presentati i due modelli utilizzati in questo lavoro per l'analisi quantitativa del segnale ottenuto tramite MRI: Dual input - Mono compartment e Dual input - Dual compartment. Entrambi tengono in considerazione il doppio approvvigionamento di sangue caratteristico del fegato, tuttavia nel primo l'IVPS e l'EES sono considerati come un unico spazio funzionale, mentre il secondo li distingue in due compartimenti differenti (come mostrato in figura 3.4). La seconda fondamentale differenza è data dal fatto che il primo appartiene alla categoria dei modelli convenzionali, mentre nel

secondo si tiene conto della presenza di un gradiente di concentrazione presente nello spazio vascolare (a causa dalla diffusione di mezzo di contrasto verso lo spazio extravascolare extracellulare).

3.3.1 Dual Input - Mono Compartment Model

Il modello Dual Input - Mono Compartment [17] permette di descrivere il doppio approvvigionamento di sangue caratteristico del fegato, attraverso l'arteria epatica e la vena porta (*dual input*), ma lo spazio vascolare e quello extravascolare extracellulare sono considerati come un unico compartimento funzionale (*mono compartment*), in virtù del fatto che il mezzo di contrasto a basso peso molecolare non è vincolato all'interno del vaso ma ha libero accesso allo spazio del Disse attraverso le fenestrature dei sinusoidi epatici (fig. 3.6 A). Si tratta di un modello convenzionale in quanto si assume che la concentrazione all'interno del compartimento sia funzione solo del tempo. L'equazione matematica che descrive la conservazione della massa del tracciante per questo sistema è data da:

$$\frac{dC_{tiss}(t)}{dt} = F_a \cdot \frac{C_a(t)}{(1 - H_{LV})} + F_p \cdot \frac{C_p(t)}{(1 - H_{LV})} - k^{out} \cdot C_{tiss}(t) \quad (3.16)$$

in cui $C_a(t)$, $C_p(t)$ e $C_{tiss}(t)$ rappresentano la concentrazione di mezzo di contrasto presente rispettivamente nell'arteria, nella vena porta e nella porzione di fegato considerato, F_a e F_p indicano il tasso di afflusso arterioso e portale, mentre k^{out} il tasso di deflusso, pari all'inverso del tempo di transito medio (MTT).

Data la condizione iniziale: $C_{tiss}(0) = 0$, risolvendo la 3.16 per $C_{tiss}(t)$ si ottiene:

$$C_{tiss}(t) = \int_0^t \left[F_a \cdot \frac{C_a(\tau)}{(1 - H_{LV})} + F_p \cdot \frac{C_p(\tau)}{(1 - H_{LV})} \right] \cdot e^{-k^{out}(t-\tau)} d\tau \quad (3.17)$$

Ovvero:

$$C_{tiss}(t) = F \cdot \int_0^t \frac{C_{in}(\tau)}{(1 - H_{LV})} \cdot R_{DM}(t - \tau) d\tau = F \frac{C_{in}(\tau)}{(1 - H_{LV})} \otimes R_{DM}(t) \quad (3.18)$$

in cui $C_{in}(t) = F_a \cdot C_a(t) + F_p \cdot C_p(t)$ mentre $F = F_a + F_p$ indica il flusso in ingresso (perfusione) totale.

In questo modello, dunque, la funzione residua di risposta $R(t)$ è rappresentata da un esponenziale decrescente (fig. 3.6 A):

$$R_{DM}(t) = e^{-k^{out}(t-\tau)} = e^{(t-\tau)/MTT} \quad (3.19)$$

E i parametri liberi sono:

1. F_a o perfusione arteriosa [mL/min/100mL];
2. F_p o perfusione portale [mL/min/100mL];
3. MTT o tempo medio di transito del tracciante nel sistema [sec].

3.3.2 Dual Input - Dual Compartment Model

Sebbene la cinetica del tracciante in un fegato sano possa essere descritta considerando lo spazio vascolare e lo spazio del disse come un singolo compartimento, le variazioni funzionali e le alterazioni della microcircolazione epatica dovute all'insorgenza di malattie quali la cirrosi, possono rendere tale approssimazione non più adeguata per descrivere il comportamento del tracciante nel sistema. Il modello Dual Input - Dual Compartment [12] distingue lo spazio vascolare da quello quello extravascolare ed extracellulare in due compartimenti separati ma comunicanti (*dual compartment*), come mostrato in figura 3.6 B.

Inoltre prevede una dipendenza spaziale, oltre che temporale, della concentrazione nei due compartimenti; in particolare si considera un gradiente di concentrazione lungo la direzione assiale (z), mentre si assume uniforme la concentrazione lungo la direzione radiale (perpendicolare a z), ipotizzando dunque una simmetria cilindrica del sistema. Per lo spazio vascolare que-

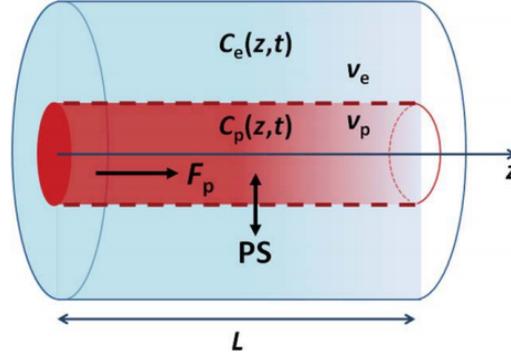


Figura 3.5: Rappresentazione schematica del sistema capillare-tessuto per il modello Dual input - Dual compartment.

sta assunzione è giustificabile in quanto la dimensione radiale del capillare risulta trascurabile rispetto alla sua lunghezza. Nello spazio extravascolare extracellulare, invece, il percorso del tracciante lungo la direzione radiale per diffusione si assume limitato a causa della presenza di una fitta rete di capillari che determina un rapido raggiungimento dell'equilibrio e quindi un gradiente di concentrazione radiale trascurabile [11].

La concentrazione totale presente nell'elemento di volume Ldz lungo la direzione assiale del sistema capillare - tessuto (fig. 3.5) si ottiene sommando i contributi dei due compartimenti:

$$C_{tiss}(t) = \nu_p \cdot C_p(z, t) + \nu_e \cdot C_e(z, t) \quad (3.20)$$

in cui $C_p(z, t)$ e $C_e(z, t)$ indicano la concentrazione rispettivamente nell'IVPS e nell'EES, e ν_p e ν_e le frazioni di volume associate.

Assumendo la conservazione della massa del tracciante si ha:

$$\nu_p \cdot \frac{\partial C_p(z, t)}{\partial t} \frac{dz}{L} = -F \cdot \frac{\partial C_p(z, t)}{\partial t} dz - PS \cdot [C_p(z, t) - C_e(z, t)] \frac{dz}{L} + C_0 \delta(t) dz \quad (3.21)$$

$$\nu_e \cdot \frac{\partial C_e(z, t)}{\partial t} \frac{dz}{L} = PS \cdot [C_p(z, t) - C_e(z, t)] \frac{dz}{L} \quad (3.22)$$

in cui F indica la perfusione totale in ingresso, PS la permeabilità per

unità di superficie dell'endotelio dei sinusoidi e $C_0\delta(t)$ l'input unitario in ingresso. Date le condizioni iniziali e al contorno:

$$\begin{aligned} C_p(z=0, t) &= C_0\delta(t) & C_p(z > 0, t=0) &= 0 \\ C_e(z=0, t) &= 0 & C_e(z, t=0) &= 0 \end{aligned}$$

Applicando a 3.21 e 3.22 una doppia trasformata di Laplace rispetto a entrambe le variabili t e z , si ottengono le seguenti equazioni:

$$\begin{cases} \nu_p \cdot u \cdot \tilde{C}_p(u, v) + F \cdot L \cdot (v \cdot \tilde{C}_p(u, v) - 1) + PS \cdot \tilde{C}_p(u, v) - PS \cdot \tilde{C}_e(u, v) = 0 \\ \nu_e \cdot u \cdot \tilde{C}_e(u, v) + PS \cdot \tilde{C}_e(u, v) - PS \cdot \tilde{C}_p(u, v) = 0 \end{cases}$$

che possono essere risolte simultaneamente portando a:

$$\begin{cases} \tilde{C}_p(u, v) = \frac{F \cdot L}{\left[F \cdot L \cdot v + \nu_p \cdot u + PS - \frac{PS^2}{\nu_e \cdot u + PS} \right]} \\ \tilde{C}_e(u, v) = \frac{PS}{\nu_e \cdot u + PS} \cdot \tilde{C}_p(u, v) \end{cases}$$

Applicando la trasformazione inversa di Laplace si ottiene:

$$C_{tiss}(t) = F \cdot C_{in}(t) \otimes (R_1(t) + R_2(t - T_C)) \quad (3.23)$$

in cui la funzione residua di risposta $R(t)$ può essere espressa come la somma di due termini dati da:

$$\begin{cases} R_1(t) = u(t) - u(t - T_C) \\ R_2(t) = u(t) \exp\left(-\frac{PS}{F}\right) \left[+ \int_0^t \exp\left(-\tau \frac{PS}{\nu_e}\right) \sqrt{\frac{PS^2}{\nu_e F \tau}} I_1\left(2\sqrt{\tau \frac{PS^2}{\nu_e F}}\right) d\tau \right] \end{cases}$$

dove $u(t)$ indica funzione gradino di Heaviside e I_1 la funzione di Bessel modificata [11, 12].

Questi due termini sono associati ad due fasi fisiologiche distinte, denominate fase di transito vascolare e fase di flusso di ritorno parenchimale. Non

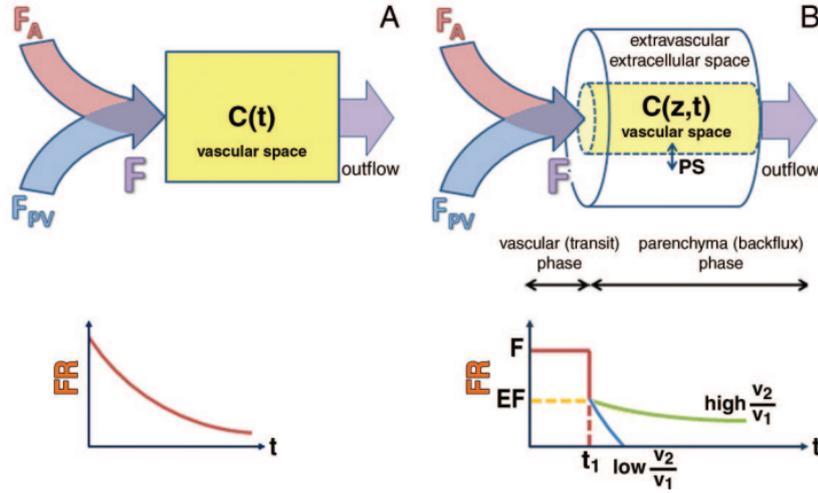


Figura 3.6: Schematizzazione del modello Dual input - Mono compartment (A) e Dual input - Dual compartment (B) a confronto. In basso: rappresentazione della funzione residua di risposta $R(t)$ corrispondente.

assumendo movimenti istantanei del mezzo di contrasto (come avviene invece nel modello Dual-Mono), il tracciante impiega un tempo finito T_c per attraversare lo spazio vascolare. Durante questa prima fase ($0 < t < T_c$) $R(t)$ è costante e unitaria, in quanto la totalità del tracciante iniettato rimane nel tessuto, anche se una parte diffonde dallo spazio vascolare a quello interstiziale. Tale porzione di tracciante è data dalla frazione di estrazione E , definita come:

$$E = 1 - \exp(-PS/F) \quad (3.24)$$

Per $t = T_c$ la frazione di tracciante rimasta nello spazio vascolare esce dal sistema, portando ad un rapido decremento della funzione $R(t)$ dall'unità ad un valore pari a E . La fase vascolare è seguita da una fase di flusso di ritorno parenchimale, caratterizzata da una più graduale diminuzione di $R(t)$, in quanto la frazione di tracciante estratta diffonde dallo spazio interstiziale a quello vascolare, dal quale viene poi rimossa tramite il deflusso sanguigno (fig. 3.6 B).

Una prima semplificazione di questo modello si ottiene considerando lo

spazio EES come un compartimento omogeneo, in cui la concentrazione del mezzo di contrasto è una funzione solamente del tempo (*Tissue Homogeneity model*) [9]. Questa assunzione è giustificabile considerando la presenza di una fitta rete di capillari ad orientamento causale che determina in media una concentrazione uniforme di tracciante nell'EES. Nonostante questa semplificazione, le soluzioni in forma chiusa del *TH model* esistono solo nello spazio di Laplace.

E' possibile ottenere un'ulteriore semplificazione della funzione residua assumendo che la concentrazione nell'EES vari molto più lentamente rispetto a quella nello spazio vascolare; si ottiene così una soluzione più compatta nota come approssimazione adiabatica al *TH model* (*AATH model*) [15]:

$$R_{AATH}(t) = \begin{cases} 1 & 0 < t < T_C \\ E \exp \left[-\frac{EF}{\nu_e}(t - T_C) \right] & t > T_C \end{cases} \quad (3.25)$$

Essa mantiene la fase di transito vascolare iniziale, ma semplifica la fase di flusso di ritorno parenchimale con una funzione esponenziale.

Nell'implementazione del modello Dual-input Dual-compartment è stata considerata tale approssimazione adiabatica per descrivere la funzione residua di risposta. In generale, questo secondo modello risulta caratterizzato da cinque parametri liberi, ovvero:

1. F_a : perfusione arteriosa [mL/min/100mL];
2. F_p : perfusione portale [mL/min/100mL];
3. E : frazione di estrazione [%];
4. T_C : tempo medio di transito vascolare [sec];
5. ν_e : volume del compartimento extravascolare extracellulare [%];

da cui è possibile ricavare una stima del tempo di transito medio totale come somma di quelli associati alle due fasi (vascolare e parenchimale):

$$MTT = T_C + \frac{\nu_e}{F_a + F_p} \quad (3.26)$$

3.3.3 Ritardo di arrivo del bolo

Le considerazioni fatte fin'ora non tengono conto del fatto che il tracciante impieghi un certo intervallo di tempo per passare dal vaso di alimentazione (in corrispondenza del quale viene campionata $C_{in}(t)$) alla porzione di tessuto di interesse individuata per il campionamento di $C_{tiss}(t)$. Ai parametri liberi di entrambi i modelli dunque è necessario aggiungere il tempo di transito del bolo dal vaso di alimentazione al tessuto T_0 .

Questo ritardo nell'arrivo del mezzo di contrasto comporta una modifica della funzione residua di risposta. In particolare, la forma (che descrive la cinetica del tracciante dopo l'arrivo del bolo nel sistema) rimane invariata, ma risulta traslata verso destra in modo tale che, per $t < T_0$ la frazione di tracciante presente nel sistema sia nulla e passi da zero a uno in corrispondenza dell'istante di ingresso del mezzo di contrasto. Dunque, per il modello Dual-input Mono-compartment si ottiene:

$$R_{DM}(t) = \begin{cases} 0 & 0 < t < T_0 \\ e^{(t-\tau)/MTT} & t > T_0 \end{cases} \quad (3.27)$$

mentre nel caso dell'approssimazione adiabatica del modello Dual-input Dual-compartment si ha:

$$R_{AATH}(t) = \begin{cases} 0 & 0 < t < T_0 \\ 1 & T_0 < t < T_0 + T_C \\ Eexp \left[-\frac{EF}{\nu_e}(t - T_C - T_0) \right] & t > T_0 + T_C \end{cases} \quad (3.28)$$

Il ritardo introdotto dipende dalle posizioni relative tra la posizione di campionamento del segnale in input $C_{in}(t)$ e quello di $C_{tiss}(t)$.

Nel caso dell'imaging perfusionale epatico, la vena porta viene campionata in corrispondenza dell'ingresso nel fegato mentre per l'arteria, data la difficoltà di identificazione a causa delle sue piccole dimensioni, si considera una

porzione del vaso al livello addominale, con lo scopo di ridurre artefatti da movimento causati dalla respirazione del paziente.

Questa differenza porta ad un diverso valore di T_0 per i due input; in particolare si può assumere trascurabile il ritardo associato al sangue venoso, mentre tale assunzione non è valida nel caso di quello arterioso. Dunque la funzione residua di risposta diventa la combinazione di due funzioni, a seconda se si considera la concentrazione di mezzo di contrasto campionata in corrispondenza dell'arteria C_a o della vena porta C_p .

Il C_{tiss} risultante è dato da:

$$C_{tiss} = F_a \cdot \frac{C_a}{(1 - H_{LV})} \otimes R_a(t) + F_p \cdot \frac{C_p}{(1 - H_{LV})} \otimes R_p(t) \quad (3.29)$$

dove, per R_p il parametro $T_0 = 0$, mentre R_a risulta essere una funzione dei parametri caratteristici del modello utilizzato a cui si aggiunge il ritardo nell'arrivo del bolo.

3.4 Model-fitting

Una volta ottenute le concentrazioni in corrispondenza di arteria, vena porta e parenchima epatico e scelto il modello con cui analizzare i dati, per ottenere una stima dei parametri che meglio descrivono la curva sperimentale è necessario effettuare un'operazione di model-fitting.

Il processo di model-fitting di un dataset può essere schematizzato nei seguenti passaggi:

1. si sceglie una funzione di merito (funzione obiettivo) che misura l'accordo tra i dati e il modello ottenuto con una particolare set di parametri;
2. il valore dei parametri del modello viene modificato fino a trovare il minimo globale della funzione di merito (problema di minimizzazione multidimensionale);
3. si procede con la stima dell'errore associato al valore dei parametri che

minimizza la funzione di merito (definito come il set di best-fit);

4. si calcola una misura statistica della bontà del fit.

Considerato il set di dati (x_i, y_i) con $i = 1, \dots, N$ e un modello caratterizzato dai parametri a_j con $j = 1, \dots, M$, il set di best-fit è quello che minimizza lo scarto quadratico medio tra i punti campionati e quelli predetti tramite il modello, ovvero:

$$\min \sum_{i=1}^N [y_i - y(x_i|a_1 \dots a_M)]^2 \quad (3.30)$$

Tale equazione si ottiene supponendo che ad ogni y_i sia associato un errore di misura Δy_i indipendente e distribuito attorno al valore vero $y(x_i)$ secondo una distribuzione normale (Gaussiana) con deviazione standard σ uguale per tutti i punti ($\sigma_i = \sigma \quad \forall i$) [20]. Fatte tali assunzioni, la probabilità di osservare l'insieme di dati campionati dato un particolare set di parametri è data dal prodotto della probabilità di ogni punto:

$$P(\text{data}|\text{model}) \propto \prod_{i=1}^N \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{y_i - y(x_i)}{\sigma} \right)^2 \right] \Delta y \quad (3.31)$$

Dunque il modello più probabile è quello che minimizza lo scarto quadratico medio:

$$\sum_{i=1}^N [y_i - y(x_i|a_1 \dots a_M)]^2 \quad (3.32)$$

I parametri derivati in questo modo sono chiamati stimatori di massima verosimiglianza.

Se invece la deviazione standard σ_i dipende dal punto y_i considerato, la stima di massima verosimiglianza dei parametri del modello si ottiene minimizzando la quantità:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N \left(\frac{y_i - y(x_i|a_1 \dots a_M)}{\sigma_i} \right)^2 = (y - y(\vec{a}))^T W (y - y(\vec{a})) \quad (3.33)$$

dove W è una matrice diagonale avente elementi $W_{i,i} = 1/\sigma_i^2$. Dunque la funzione di merito rappresenta la somma pesata degli errori tra i dati campionati y_i e quelli stimati dal modello, in cui il vettore dei pesi coincide con la deviazione standard associata a ciascun punto, ovvero: $\omega_i = \sigma_i$.

In entrambi i casi viene fatta l'assunzione che gli errori di misura associati a y_i siano normalmente distribuito attorno al valore vero e che, rispetto ad essi, gli errori sperimentali associati a x_i siano trascurabili ($\Delta x_i \ll \Delta y_i$).

3.4.1 Levenberg-Marquardt method

Nel caso di modelli con dipendenza non lineare dai parametri a_j , la minimizzazione della funzione di merito χ^2 risulta essere un processo iterativo, ottenuto variando di volta in volta il valore dei parametri tramite una perturbazione h nel tentativo di individuare il minimo globale.

Il metodo di Levenberg-Marquardt è una tecnica standard per risolvere i problemi ai minimi quadrati non lineari, che risulta essere una combinazione di due metodi di minimizzazione: il metodo di discesa del gradiente (*gradient-descent*) e il metodo Gauss-Newton [20].

Nel primo, si raggiunge il minimo variando i parametri nella direzione opposta a rispetto a quella individuata dal gradiente della funzione obiettivo calcolato rispetto ai parametri, ovvero nella direzione di massima riduzione della funzione stessa. Il gradiente della funzione obiettivo χ^2 rispetto al vettore dei parametri \vec{a} è dato da:

$$\frac{\partial \chi^2}{\partial \vec{a}} = -(y - y(\vec{a}))^T W J \quad (3.34)$$

in cui J è la matrice Jacobiana $\left[\frac{\partial y(\vec{a})}{\partial \vec{a}} \right]$. La perturbazione che muove i parametri lungo la direzione di discesa del gradiente è data da:

$$\vec{h}_{gd} = \alpha J^T W (y - y(\vec{a})) \quad (3.35)$$

dove α è uno scalare positivo e determina la lunghezza del passo nella direzione di massima riduzione.

Il secondo metodo, invece, si basa sull'assunzione che la funzione possa essere localmente approssimata con una forma quadratica nei parametri e si procede cercando il minimo di tale forma. In particolare, la funzione di merito valutata utilizzando i parametri perturbati si considera approssimabile localmente con lo sviluppo in serie di Taylor troncato al primo ordine:

$$y(\vec{a} + \vec{h}) \approx y(\vec{a}) + \vec{h} \frac{\partial y(\vec{a})}{\partial \vec{a}} = y(\vec{a}) + J\vec{h} \quad (3.36)$$

Considerando tale approssimazione, la funzione χ^2 assume una dipendenza quadratica rispetto a \vec{h} e la perturbazione che minimizza il χ^2 può essere trovata direttamente imponendo:

$$\frac{\partial \chi^2}{\partial \vec{h}} \approx -2(y - y(\vec{a}))^T W J + 2\vec{h}^T J^T W J \quad (3.37)$$

Da cui:

$$[J^T W J] \vec{h}_{gn} = J^T W (y - y(\vec{a})) \quad (3.38)$$

Dunque, per problemi a dimensionalità limitata, questo metodo converge più rapidamente rispetto a quello di discesa del gradiente.

Il metodo di Levenberg-Marquardt procede come quello di discesa del gradiente quando i parametri sono lontani dal loro valore ottimale, mentre si comporta come il Gauss-Newton quando i parametri risultano prossimi al set di best-fit. Il vettore di perturbazione dei parametri è dato da:

$$[J^T W J + \lambda I] \vec{h}_{lm} = J^T W (y - y(\vec{a})) \quad (3.39)$$

A seconda del valore assunto dal parametro λ il metodo si riconduce rispettivamente al quello di Gauss-Newton o a quello di discesa del gradiente. Inizialmente si parte con un valore di λ elevato; se l'iterazione successiva determina un peggioramento della funzione di merito rispetto a quella pre-

cedente, λ viene aumentato. Quando la soluzione si avvicina al minimo, il valore di λ viene diminuito in modo da ricondursi al metodo di Gauss-Newton e ottenere una rapida convergenza della soluzione.

3.4.2 Convoluzione discreta: approssimazioni

I dati DCE MRI vengono acquisiti sequenzialmente ad istanti fissati; questa discretizzazione unita alla presenza di discontinuità nelle funzioni residue dei modelli considerati possono causare problemi di convergenza durante il fitting (dovuti alla presenza di minimi locali nella superficie multidimensionale della funzione χ^2 utilizzata come funzione obiettivo), con conseguente riduzione nell'accuratezza dei parametri stimati. Tali problemi possono essere attribuiti ad una imprecisa approssimazione discreta della convoluzione basata sulla quadratura trapezoidale standard.

Per un set di dati DCE MRI costituito da N dinamiche temporali acquisite con un intervallo Δt , un metodo algebrico comunemente usato per calcolare la convoluzione comporta un'approssimazione trapezoidale che può essere facilmente implementata in forma matriciale come:

$$C_{tiss}(t_i) = A \cdot FR(t_i) \quad (3.40)$$

dove A è una matrice $N \times N$ con elementi:

$$a_{i,j} = \begin{cases} \frac{\Delta t}{2} \cdot C_{in}(t_{i-j+1}) & j = 1, j = i \\ \Delta t \cdot C_{in}(t_{i-j+1}) & 1 < j < i \\ 0 & i < j \end{cases} \quad (3.41)$$

con $i, j = 1, \dots, N$. La quadratura trapezoidale porta ad risultati imprecisi per quanto riguarda la posizione delle discontinuità presenti nella funzione residua $R(t)$, ovvero in corrispondenza di T_0 e, per quanto riguarda l'approssimazione adiabatica del modello Dual-input Dual-compartment, anche di T_C .

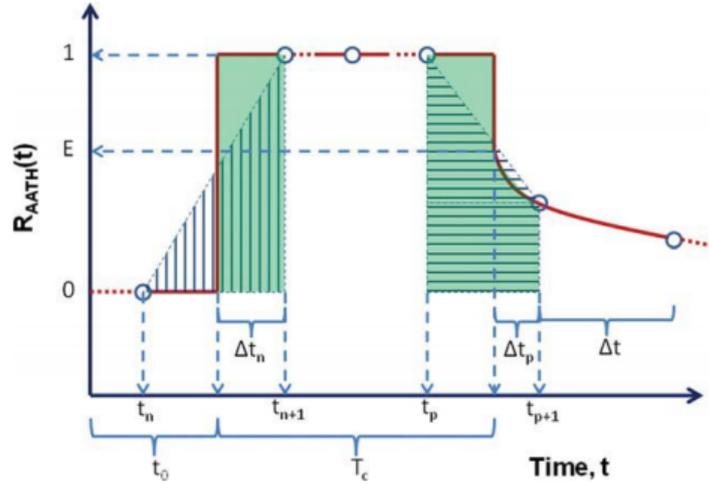


Figura 3.7: Rappresentazione schematica della approssimazione trapezoidale convenzionale (area tratteggiata) e della correzione numerica (area in verde) della funzione $R_{AATH}(t)$ in corrispondenza delle discontinuità associate a T_0 e a T_C

Per esempio, definendo t_n l'istante di acquisizione appena prima o uguale a T_0 , l'area stimata tramite l'approssimazione trapezoidale non è sensibile ai cambiamenti di T_0 all'interno dell'intervallo $[t_n - t_{n+1}]$, mentre varia bruscamente quando T_0 raggiunge t_{n+1} . Una situazione simile si ottiene per la $R_{AATH}(t)$ al variare di $[T_0 + T_C]$ entro l'intervallo $[t_p - t_{p+1}]$, come mostrato in figura 3.7.

Queste brusche variazioni determinano rapidi cambiamenti nell'approssimazione della convoluzione al variare dei parametri T_0 e T_C , provocando problemi di convergenza quando viene utilizzato per il model-fitting uno schema di ottimizzazione basato sul gradiente.

In letteratura [13] viene proposta una correzione numerica all'approssimazione trapezoidale convenzionale, che porta a variazioni più smussate nella stima della convoluzione per valori di T_0 e T_C all'interno degli intervalli $[t_n - t_{n+1}]$ e $[t_p - t_{p+1}]$. Tale correzione consiste in:

$$C_{tiss}^{corr}(t_i) = A^{corr} \cdot FR(t_i) + \vec{b}^0 + \vec{b}^1 \quad (3.42)$$

in cui gli elementi di A^{corr} sono gli stessi della matrice A definita in

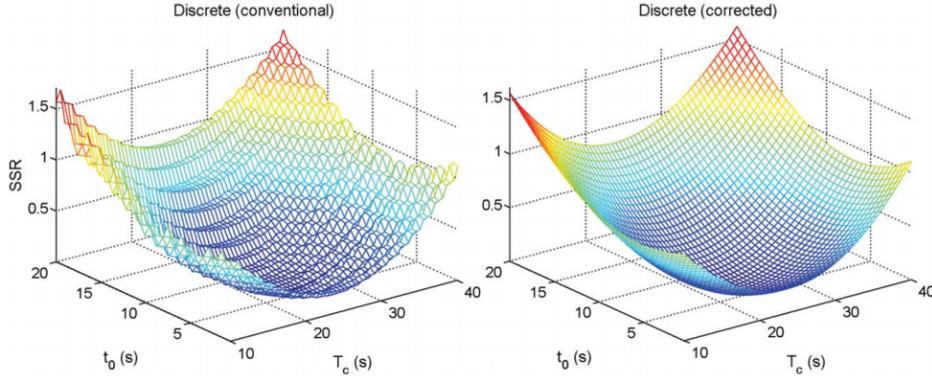


Figura 3.8: Superficie della funzione χ^2 al variare di T_0 e T_C ottenuto utilizzando l'approssimazione convenzionale (sinistra) e la correzione proposta (destra).

precedenza, ad eccezione di:

$$\begin{aligned}
 a_{n+1:N,n+1}^{corr} &= a_{n+1:N,n+1} - \frac{\Delta t}{2} C_{in}(t_{1:N-n}) \left[1 - \frac{\Delta t_n}{\Delta t} \right] \\
 a_{p+1:N,p+1}^{corr} &= a_{p+1:N,p+1} - \frac{\Delta t}{2} C_{in}(t_{1:N-p}) \left[1 - \frac{\Delta t_p}{\Delta t} \right] \\
 a_{p+1:N,p}^{corr} &= a_{p+1:N,p} - \frac{\Delta t}{2} C_{in}(t_{2:N-p+1}) \frac{\Delta t_p}{\Delta t}
 \end{aligned}$$

dove $\Delta t_n = (n+1)\Delta t - T_0$ e $\Delta t_p = (p+1)\Delta t - (T_0 + T_C)$.

\vec{b}^0 e \vec{b}^1 sono vettori colonna con elementi pari nulli ad eccezione di:

$$\begin{aligned}
 b_{n+1:N}^0 &= \frac{F\Delta t_n}{2} \left[C_{in}(t_{1:N-n}) + [C_{in}(t_{2:N-n+1}) - C_{in}(t_{1:N-n})] \frac{\Delta t_n}{\Delta t} \right] \\
 b_{p+1:N}^1 &= \frac{F[\Delta t - (1-E)\Delta t_p]}{2} \left[C_{in}(t_{1:N-p}) + [C_{in}(t_{2:N-p+1}) - C_{in}(t_{1:N-p})] \frac{\Delta t_p}{\Delta t} \right]
 \end{aligned}$$

E' da notare che il metodo di correzione proposto non richiede una forma funzionale analitica per la funzione di ingresso vascolare, ma utilizza i valori campionati $C_{in}(t_i)$; pertanto si tratta ancora di un'approssimazione discreta della convoluzione (che coinvolge dunque la regola trapezoidale) per il calcolo di $C_{tiss}(t_i)$ in corrispondenza degli istanti di tempo associati alle N dinamiche del dataset.

In figura 3.8 è illustrata la superficie della funzione χ^2 al variare di T_0 e T_C ottenuto utilizzando i due metodi di approssimazione. Si nota come

l'approssimazione discreta convenzionale determini la presenza di una struttura a gradini che, anche in assenza di rumore, dà origine a problemi di convergenza nel fitting. Tali discontinuità possono essere rimosse applicando la correzione proposta, il che facilita l'utilizzo di metodi di ottimizzazione basati sul gradiente.

Capitolo 4

Materiali e Metodi

4.1 Simulazioni

Data l'importanza di una corretta conversione per poter effettuare una stima affidabile dei parametri di perfusione, si sono voluti valutare gli effetti dell'approssimazione lineare del rapporto tra l'intensità di segnale SI e la concentrazione di mezzo di contrasto [Gd], tenendo come riferimento il metodo di conversione non lineare basato sull'applicazione dell'equazione che descrive l'andamento teorico del segnale per una sequenza SPGR. In particolare una volta verificato che, per entrambi i metodi (lineare e non lineare), il processo di conversione mantenga valide le assunzioni alla base del processo di model-fitting, si è voluto valutare l'effetto dell'approssimazione lineare sull'amplificazione del rumore e sulla determinazione dei parametri di perfusione ottenuti applicando il modello Dual input - Mono compartment.

Successivamente sono stati presi in considerazione i due modelli compartimentali e, per ciascuno di essi, è stata valutata l'accuratezza e la precisione della stima dei parametri all'aumentare del livello di rumore associato alle curve in concentrazione.

4.1.1 Conversione

Come descritto nel Capitolo 3.4, il processo di model-fitting si basa sull'assunzione che, dato il set di dati (x_i, y_i) , gli errori sperimentali Δy_i associati ad ogni punto y_i siano indipendenti e seguano una distribuzione gaussiana con media nulla. Dunque si è assunta come unica fonte di errore sui dati campionati di intensità di segnale $SI(t_i)$ la presenza di rumore random caratterizzato da una distribuzione gaussiana con deviazione standard associata $\tilde{\sigma}$ fissata (rumore bianco).

A partire da tale assunzione, si è voluto verificare che la conversione in concentrazione effettuata con entrambi i metodi proposti mantenga inalterata la distribuzione degli errori (calcolati come differenza tra la curva affetta da rumore e quella ideale per ogni istante temporale t_i) e che la deviazione standard associata σ_i segua l'andamento atteso.

Dal confronto delle deviazioni standard associate alle tre curve di concentrazione, inoltre, si vuole verificare che quelle relative ad arteria e vena porta (che corrispondono all'input di entrambi i modelli utilizzati per il fitting) risultino trascurabili rispetto a quelle che caratterizzano la curva del fegato, in modo da poter assumere $\Delta x_i \ll \Delta y_i$.

A tal proposito sono state generate tre curve ideali di concentrazione di gadolinio in funzione del tempo $C_a^{th}(t_i)$, $C_p^{th}(t_i)$ e $C_{tiss}^{th}(t_i)$ con $i = 1, \dots, N$ ($N = 90$, ovvero pari al numero di dinamiche acquisite durante l'imaging su paziente) rispettivamente associate ad arteria, vena porta e parenchima epatico; la forma, il valore massimo e quello del plateau di ciascuna è stato scelto a partire dall'osservazione dei dati pubblicati da altri studi presenti in letteratura [2, 7, 12, 19].

Il set di curve così ottenuto è stato quindi convertito in intensità di segnale $SI(t_i)$, tramite l'equazione 3.2 che descrive l'andamento del rapporto $SI(t)/SI_0$ in funzione del tempo caratteristico della sequenza SPGR pesata in T_1 . I valori di tempo di ripetizione, flip angle e risoluzione temporale sono stati fissati uguali a quelli utilizzati per l'acquisizione delle immagini su paziente ($T_R = 5ms$, $\alpha = 15^\circ$, $\Delta t = 1.94s$). Si è assunto un T_1^{pre} pari a 500

ms e 1500 ms rispettivamente per il fegato e il sangue (valori noti dalla letteratura [2]), mentre per i valori basali SI_0 è stata considerata la media delle baseline osservate sulle curve di intensità di segnale ricavate dalle immagini su paziente.

A partire dalle curve di intensità di segnale ideali così generate, sono stati simulati 100 dataset affetti da rumore, aggiungendo a ciascuno dei punti $SI(t_i)$ delle tre curve ideali (associate ad arteria, porta e parenchima) un rumore casuale, caratterizzato da una distribuzione gaussiana con media nulla e deviazione standard associata $\tilde{\sigma}$ fissata (sulla base delle fluttuazioni medie osservate rispetto alla baseline e al plateau nelle curve ottenute dalle immagini su paziente).

Ciascuno dei dataset simulati è stato quindi riconvertito in concentrazione utilizzando inizialmente il metodo non lineare, ottenendo le curve $C_a^j(t_i)$, $C_p^j(t_i)$ e $C_{tiss}^j(t_i)$, con $j=1, \dots, 100$ e $i=1, \dots, N$. A questo punto, considerando separatamente i risultati ottenuti per porta, arteria e parenchima epatico, per ciascuna delle j curve simulate è stato calcolato l'errore associato ad ogni istante t_i , definito come:

$$\Delta C_i^j = C^j(t_i) - C^{th}(t_i) \quad j = 1, \dots, 100 \quad (4.1)$$

Dunque per ciascuna dinamica i si ottengono 100 valori di cui è possibile valutare la distribuzione, il valore medio μ_i e la deviazione standard associata σ_i .

La conformità alla distribuzione gaussiana è stata verificata applicando due test di gaussianità, il test di Jarque-Bera [8] e quello di Shapiro-Wilk [21–23], utilizzando le rispettive function di MatLab `jbstest.m` e `swtest.m`, imponendo un livello di significatività α pari a 0.05.

Sucessivamente, è stato quindi calcolato valor medio μ_i , verificando la consistenza con lo zero entro una deviazione standard associata σ_i .

Il comportamento della deviazione standard σ_i al variare di i è stato confrontato con l'andamento teorico, calcolato a partire dalla derivata dell'equazione di conversione (eq. 3.3 e 3.4) rispetto al rapporto SI_i/S_0 (definito

dall'equazione 3.2), ovvero:

$$\frac{\partial[Gd]}{\partial(SI_i/S_0)} \frac{\delta SI_i}{S_0} = \frac{1}{T_R \cdot r} \left[\frac{1}{cost - SI_i/S_0} + \frac{\cos(\alpha)}{cost - \cos(\alpha) \cdot SI_i/S_0} \right] \cdot \frac{\tilde{\sigma}}{S_0} \quad (4.2)$$

$$\text{con: } cost = \frac{1 - \cos(\alpha) \cdot e^{-T_R/T_1^{pre}}}{1 - e^{-T_R/T_1^{pre}}}$$

L'intero procedimento è stato ripetuto utilizzando il metodo di conversione lineare (eq. 3.5) e quindi confrontando la σ_i con l'andamento teorico descritto da:

$$\frac{\partial[Gd]}{\partial(SI_i/S_0)} \frac{\delta SI_i}{S_0} = \frac{1}{T_1^{pre} \cdot r} \cdot \frac{\tilde{\sigma}}{S_0} \quad \forall i \quad (4.3)$$

Infine si è verificato che, per entrambi i metodi di conversione, gli errori relativi associati a $C_a(t_i)$ e $C_p(t_i)$ (che insieme formano l'input x_i dei modelli utilizzati nel fitting) possa essere considerata trascurabile rispetto a quelli relativi a $C_{tiss}(t_i)$, ovvero che:

$$\left(\frac{\Delta C_{tiss}(t_i)}{C_{tiss}(t_i)} \right)^2 \gg \left(\frac{\Delta C_a(t_i)}{C_a(t_i)} \right)^2 + \left(\frac{\Delta C_p(t_i)}{C_p(t_i)} \right)^2 \quad \forall i \quad (4.4)$$

Successivamente si è voluto valutare l'impatto dell'approssimazione lineare sulla determinazione dei parametri di perfusione ottenuti applicando il modello Dual input - Mono compartment.

A partire dalle curve ideali in concentrazione $C_a^{th}(t_i)$ e $C_p^{th}(t_i)$ simulate in precedenza, sono state simulate le curve $C_{tiss}^{th}(t_i)$ utilizzando il modello Dual-Mono e variando i tre parametri F_a^{th} , F_p^{th} ed MTT^{th} in modo random all'interno di un range pari a 0 - 100 mL/min/100mL per F_a e F_p , 0 - 50 sec per MTT (scelti sulla base dell'ampio intervallo di valori riportati dagli studi di perfusione epatica tramite MRI per diverse patologie). Per semplicità, il tempo di ritardo è stato imposto pari a zero sia per il flusso arterioso che per quello portale.

Le curve così ottenute sono state quindi convertite in intensità di segnale SI, utilizzando l'equazione caratteristica della sequenza SPGR (eq. 3.2), e

successivamente riconvertite in concentrazione $C'_a(t_i)$, $C'_p(t_i)$, $C'_{t_{iss}}(t_i)$ applicando l'approssimazione lineare (eq. 3.5). Su ciascun set generato è stato effettuato un fitting utilizzando il modello Dual-Mono e la stima dei parametri F'_a , F'_p e MTT' ottenuti è stata confrontata con il valore utilizzato per generare le curve $C_a^{th}(t_i)$, $C_p^{th}(t_i)$ e $C_{t_{iss}}^{th}(t_i)$ di partenza.

4.1.2 Model-fitting

Una volta verificate le assunzioni alla base del processo di model-fitting, si è proceduto testando l'affidabilità delle stime dei parametri ottenuti tramite l'implementazione dei due modelli presi in esame, in funzione del livello di rumore associata alle curve di intensità di segnale.

Considerata la forma delle curve in esame, caratterizzate da una baseline iniziale e il raggiungimento di un plateau dopo un certo tempo transitorio, la percentuale di rumore viene definita come:

$$p = 100 \cdot \frac{\tilde{\sigma}}{(SI_{plat} - S_0)} \quad (4.5)$$

in cui SI_0 indica il valore di intensità di segnale della baseline, SI_{plat} quello in corrispondenza del plateau e $\tilde{\sigma}$ il valor medio delle fluttuazioni del segnale rispetto a tali valori. Il livello di rumore è stato fatto variare da 0 a 5 %, scegliendo il limite massimo sulla base della deviazione standard calcolata in corrispondenza di baseline e plateau delle curve $SI(t_i)$ ottenute dall'analisi delle immagini acquisite su paziente.

Dual input - Mono compartment model

Analogamente a quanto effettuato per le simulazioni precedenti, sono state generate due curve ideali di concentrazione di gadolinio in funzione del tempo rispettivamente per l'arteria e per la vena porta; entrambe sono state campionate con un $\Delta t = 1.94$ s, ottenendo le curve $C_a^{th}(t_i)$ e $C_p^{th}(t_i)$ con $i=1, \dots, 90$.

Utilizzando il modello Dual-Mono (eq. 3.27 e 3.29) è stata quindi simulata

la corrispondente curva $C_{tiss}^{th}(t_i)$ associata al parenchima epatico. I valori dei parametri F_a^{th} , F_p^{th} e MTT^{th} sono stati scelti in accordo con quelli noti dalla letteratura per un fegato sano [4, 19] ($F_a^{th} = 25$ mL/min/100mL, $F_p^{th} = 75$ mL/min/100mL, $MTT^{th} = 20$ s), imponendo un tempo di ritardo nullo per il flusso venoso e pari a $T_0 = 4$ s per quello arterioso.

Al set di curve ideali così ottenuto, una volta convertito in intensità di segnale $SI^{th}(t_i)$ tramite l'equazione caratteristica della sequenza SPGR (eq. 3.2), è stato aggiunto del rumore variando la percentuale p associata al parenchima epatico all'interno dell'intervallo 0 - 5 %.

Questa scelta riflette il fatto che, mentre per arteria e vena porta la dimensione della ROI utilizzata per campionare il segnale risulta limitata dalle dimensioni ridotte dei vasi considerati, per il parenchima epatico è possibile mediare il segnale ottenuto da tutto il fegato oppure suddividere l'organo in lobi e differenziare l'analisi per valutare le differenze funzionali delle regioni considerate. Sebbene questa seconda modalità permetta di ottenere informazioni più specifiche e localizzate, tuttavia comporta l'analisi di segnali maggiormente rumorosi (in quanto ottenuti dalla media di un numero minore di voxel). Quindi, variando il livello di rumore associato al parenchima epatico, si vuole individuare fino a che punto il fit produca una stima robusta dei parametri di perfusione.

Per ogni valore di p sono stati simulati 50 set di curve $SI^j(t_i)$ rumorosi (con $j = 1, \dots, 50$), successivamente riconvertiti in concentrazione $C_{tiss}^j(t_i)$ tramite il metodo non lineare. Su ciascuna $C_{tiss}^j(t_i)$ simulata è stato effettuato un fit pesato e non pesato (scegliendo i valori dei pesi in accordo con l'andamento di σ_i ricavato dalle simulazioni precedenti), utilizzando il modello Dual-Mono e seguendo lo schema seguente:

1. per il parametro associato al ritardo arterioso (T_0) si sceglie un range di valori in un intorno del valore vero, equispaziati con passo pari a $\Delta t/2$;
2. per ciascun valore di T_0 fissato si effettua il fit (pesato e non pesato) considerando come parametri liberi F_a , F_p e MTT; la stima dei

parametri viene calcolata come la mediana dei risultati β^{fit} ottenuti considerando 50 punti di partenza β^0 differenti, scelti in modo random all'interno del range 0-100 mL/min/mL per il flusso e Δt - 50 s per il tempo medio di transito; similmente, come errore associato δ_{fit}^j considera la mediana degli errori stimati dal fit a partire dalla matrice di covarianza;

3. si sceglie come set di best-fit il set di parametri F_a , F_p , MTT e T_0 che minimizzano lo scarto quadratico medio (RMSE) tra il $C_{tiss}^j(t_i)$ rumoroso e la stima ottenuta dal modello.

Per limitare gli effetti delle discontinuità presenti nella funzione residua $R_{DM}(t_i)$ sui risultati del fitting è stata implementata la correzione dell'approssimazione discreta della convoluzione proposta in letteratura [13] (descritta nel paragrafo 3.4.2). Ciascun fitting è stato effettuato utilizzando la funzione MatLab `nlinfit.m`, che implementa un algoritmo di regressione non lineare basato sul metodo di Levenberg-Marquardt.

Infine, per ciascun livello di rumore p è stato calcolato il valore medio e deviazione standard di accuratezza % (acc) ed errore relativo % (er) associato alla stima di ogni parametro, definiti come:

$$acc_k^j = 100 \cdot \frac{(a_k^{th} - a_k^j)}{a_k^{th}} \quad er_k^j = 100 \cdot \frac{\delta_k^j}{a_k^j} \quad j = 1, \dots, 50 \quad (4.6)$$

in cui a_k^j indica la stima del k-esimo parametro con $k=1, \dots, 4$ (F_a , F_p , MTT, T_0) associata alla j-esima curva $C_{tiss}^j(t_i)$ simulata, a_k^{th} il valore atteso (utilizzato per simulare le curve di partenza) e δ_k^j l'errore associato dal fitting calcolato a partire dalla matrice di covarianza.

Dual input - Dual compartment AATH model

Per testare il modello Dual-Dual nell'approssimazione adiabatica, partendo dalle curve in concentrazione $C_a^{th}(t_i)$ e $C_p^{th}(t_i)$ è stata simulata la cor-

rispondente curva $C_{tiss}^{th}(t_i)$ tramite le eq.3.28 e 3.29, utilizzando valori dei parametri noti dalla letteratura per un fegato sano. Una volta convertite in intensità di segnale $SI^{th}(t_i)$ (tramite l' eq.3.2) è stato aggiunto rumore con percentuale p variabile per il parenchima, similmente a quanto effettuato per il modello Dual-Mono. Sono state simulate 50 set di curve $SI^j(t_i)$ (con $j = 1, \dots, 50$) per ogni livello di rumore e successivamente riconvertite in concentrazione $C_{tiss}^j(t_i)$ tramite il metodo non lineare.

Dato l'elevato numero di parametri liberi, e in particolare la forte dipendenza dell'accuratezza dei risultati del fit dalla corretta stima del tempo di ritardo e del tempo di transito vascolare, lo schema di fitting adottato tiene conto di un metodo proposto in letteratura [10] che considera valori fissati del tempo medio di transito vascolare T_C all'interno di un range prefissato. Dunque, per testare il modello Dual-Dual nell'approssimazione adiabatica è stato adottato lo schema seguente:

1. si varia T_0 all'interno di un range di valori in un intorno del valore vero, equispaziati con passo pari a $\Delta t/2$.
Per ciascun valore di T_0 fissato:
2. si effettua il fitting non pesato della curva $C_{tiss}^j(t_i)$ con il modello Dual-Mono, considerando come parametri liberi solo F_a , F_p e MTT (la cui stima viene calcolata, anche questa volta, come la mediana dei risultati ottenuti considerando 50 punti di partenza β^0 scelti in modo random);
3. si esegue il fitting con il modello Dual-Dual, tenendo fissato T_C e lasciando liberi i restanti quattro parametri (F_a , F_p , E e ν_e), utilizzando come punti di partenza le stime di F_a e F_p ottenute tramite il modello Dual-Mono e un valore fissato pari a 50 per E e ν_e ; i valori di T_C considerati variano tra zero e la stima di MTT ottenuta dal modello Dual-Mono, con passo pari a $\Delta t/2$;
4. tra tutti i set di parametri trovati nel punto precedente, si individua quello che fornisce lo scarto quadratico medio (RMSE) minore per definire il range (pari a $\pm 20\%$ dei valori ottenuti) entro cui far variare 50

nuovi punti di partenza β^0 di un fitting in cui si considera libero anche il parametro T_C ; anche in questo caso la stima dei parametri e l'errore associato vengono calcolati come la mediana dei risultati ottenuti per i diversi β^0 ;

5. infine, si considera come set di best-fit il valore dei parametri F_a , F_p , E , ν_e , T_C e T_0 che minimizza l'RMSE; l'errore associato a T_0 è fissato pari al passo con cui è stati fatto variare all'interno del range prestabilito, ovvero $\Delta t/2$.

Anche in questo caso è stata implementata la correzione dell'approssimazione discreta della convoluzione proposta in letteratura [13] (descritta nel paragrafo 3.4.2). Inoltre i valori di tutti i parametri sono stati vincolati ad essere positivi, considerando un limite superiore pari a 100 per E e ν_e .

In corrispondenza di ciascun livello di rumore p , per ogni parametro è stata infine calcolata l'accuratezza % e l'errore relativo % medi, definiti dall'eq.4.6.

4.2 Phantom

Parallelamente all'implementazione dei modelli per la stima di parametri perfusionali, sono state realizzati dei phantom con l'obiettivo di simulare tramite un sistema statico il fegato, sia allo stato basale che dopo l'arrivo di mezzo di contrasto, e testare la sequenza utilizzata durante l'acquisizione dei dati su paziente.

Gli studi di perfusione RM su paziente sono stati eseguiti con uno scanner da 1.5 Tesla, utilizzando una sequenza 3D *fast spoiled gradient-echo* (SPGR) pesata in T_1 caratterizzata dai seguenti parametri di acquisizione: tempo di ripetizione $T_R = 5$ ms, tempo di eco $T_E = 1.66$ ms, flip angle $\alpha = 15^\circ$, FOV: 340 x 340 mm, dimensione dell'immagine: matrice 256 x 256 pixel, spessore dello strato: 8 mm, risoluzione temporale $\Delta t = 1.94$ s. Per seguire la cinetica del tracciante, sono state acquisite 90 dinamiche a partire dall'iniezione del mezzo di contrasto.

Trattandosi di una sequenza pesata in T_1 , inizialmente sono state realizzate delle provette con soluzioni a base acquosa caratterizzate da diversa concentrazione di gadolinio (Gd-DOTA) pari a 0, 0.048, 0.095, 0.19, 0.375 e 0.75 mM rispettivamente, in modo da ottenere diversi tempi di rilassamento longitudinali.

Per calcolare i T_1 associati è stata utilizzata una sequenza *inversion recovery* (IR) variando il tempo di inversione T_I da 50 ms a 100-500-2500 ms con passo rispettivamente di 10-50-100 ms. Gli altri parametri di acquisizione sono stati impostati pari a: (tempo di eco) $T_E = 6.7$ ms, (tempo di ripetizione) $T_R = 4000$ ms, FOV 200 x 200 mm, dimensione dell'immagine: matrice 240 x 240 pixel, spessore dello strato: 5 mm.

Le provette sono state immerse in un bagno termico portato alla stessa temperatura della sala magnete e, una volta raggiunto l'equilibrio, è stata effettuata l'acquisizione. Sulle immagini ottenute sono state disegnate delle ROI in corrispondenza di ciascuna provetta e, a partire dall'andamento del valor medio dell'intensità di segnale misurata SI è stato calcolato il corrispondente tempo di rilassamento longitudinale T_1 tramite l'equazione caratteristica della sequenza IR:

$$SI(T_I) = |M_0| \cdot [1 - 2e^{(-T_I/T_1)} + e^{(T_R/T_1)}] \quad (4.7)$$

I valori di T_1 ottenuti sono poi stati confrontati con l'andamento teorico atteso, descritto da:

$$R_1 = \frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_1^0} + r \cdot [Gd] \quad (4.8)$$

in cui r indica la costante di rilassività caratteristica del mezzo di contrasto mentre T_1^0 il tempo di rilassamento dell'acqua.

Una volta misurato il tempo di rilassamento longitudinale, si è proceduto sottoponendo i phantom alla stessa sequenza SPGR pesata in T_1 adottata durante lo studio su paziente, acquisendo una sola dinamica (in quanto si tratta di un sistema statico) e riducendo il volume 3D ad un solo strato. Analogamente

mente a quanto fatto in precedenza, è stata selezionata una ROI all'interno di ogni provetta e ricavato il valor medio del segnale associato SI. Successivamente è stato calcolato il rapporto SI/SI_0 considerando come riferimento SI_0 il segnale della provetta caratterizzata da un valore di T_1 confrontabile con quello del fegato prima dell'arrivo di mezzo di contrasto (500 ms, valore noto dalla letteratura [3, 25])). Noti i valori di T_1 associati a ciascuna provetta, è possibile ricavare il rapporto SI/SI_0 teorico utilizzando l'equazione che descrive l'andamento del segnale caratteristico di una sequenza SPGR:

$$SI(T_1) = |M_0| \sin(\alpha) \frac{1 - e^{-T_R/T_1}}{1 - \cos(\alpha)e^{-T_R/T_1}} \quad (4.9)$$

Da cui:

$$\frac{SI}{SI_0} = \frac{1 - e^{-T_R/T_1}}{1 - \cos(\alpha)e^{-T_R/T_1}} \cdot \frac{1 - \cos(\alpha)e^{-T_R/T_1^0}}{1 - e^{-T_R/T_1^0}} \quad (4.10)$$

Dunque è stata calcolata la variazione % tra il valore teorico e quello sperimentale di tale rapporto.

4.3 Analisi di dataset da paziente

Una volta valutata l'affidabilità delle stime ottenute dall'implementazione dei due modelli tramite simulazione, si è proceduto applicandoli alle curve di intensità di segnale ricavate da immagini eseguite su paziente. In particolare sono stati considerati gli esami effettuati su pazienti affetti da cirrosi epatica, poche ore prima e una settimana dopo l'operazione di inserimento del TIPS. La sequenza utilizzata per l'acquisizione del segnale consiste in una 3D *fast spoiled gradient-echo* (SPGR) pesata in T_1 , eseguita con uno scanner da 1.5 Tesla, con parametri: tempo di ripetizione $T_R = 5$ ms, tempo di eco $T_E = 1.66$ ms, flip angle $\alpha = 15^\circ$, FOV: 340 x 340 mm, dimensione dell'immagine: matrice 256 x 256 pixel, spessore dello strato: 8 mm, risoluzione temporale $\Delta t = 1.94$ s e N=90 dinamiche acquisite per ciascun volume.

Le misure di intensità di segnale sono state ottenute in unità arbitrarie selezionando manualmente sul volume di slice associato alla prima dinamica di ogni dataset le ROI più grandi possibili in corrispondenza di arteria epatica (al livello addominale in modo da ridurre artefatti da movimento), vena porta e del parenchima epatico, avendo cura, in questo ultimo caso, di escludere i vasi principali. Per ridurre gli artefatti causati dal movimento respiratorio sul segnale del parenchima epatico, è stato utilizzato il software *Statistical Parametric Mapping (SPM)* per coregistrare ogni set di dinamiche usando la prima come modello, selezionando solo la porzione del volume acquisito necessaria per isolare il fegato. Per ogni dinamica è stata poi calcolata la media del segnale presente all'interno di ciascuna ROI per generare le curve di SI in funzione del tempo.

Sono stati esclusi dall'analisi i set in cui, non avendo iniziato l'acquisizione sufficientemente in anticipo rispetto all'arrivo del tracciante in arteria epatica, la curva di intensità di segnale arterioso non presentava il numero minimo di punti precedenti al picco (fissato pari a due) sufficiente per calcolare il livello basale SI_0 come la media del segnale prima dell'arrivo del bolo di mezzo di contrasto.

Inoltre, data la forte dipendenza del calcolo in concentrazione dal rapporto SI_i/SI_0 , nel caso in cui i livelli basali di arteria e vena porta (calcolati come la media dei punti precedenti il picco arterioso) non risultassero confrontabili, si è proceduto traslando verso il basso la curva associata all'intensità di segnale maggiore in modo da rendere i due S_0 calcolati consistenti entro una deviazione standard. Questa correzione si basa sull'assunzione che il livello basale del segnale ematico, dipendendo esclusivamente dal T_1^{pre} (oltre che dai parametri di acquisizione caratteristici della sequenza), debba essere uguale tra arteria e vena porta, e una differenza per eccesso sia da associare alla presenza un *bias* di fondo che affligge una delle due curve (dovuto per esempio alla non uniformità spaziale del campo magnetico o a variazioni in guadagno delle bobine ricetrasmittenti).

Infine, a tutte le curve di intensità di segnale è stato applicato un filtro

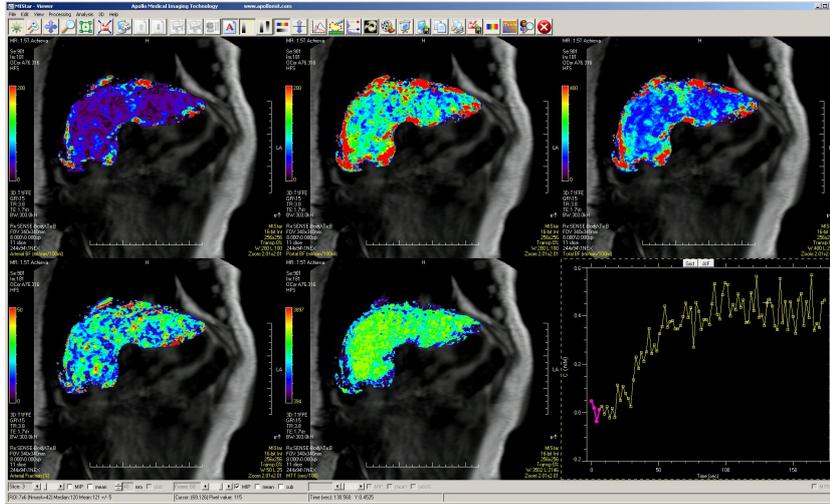


Figura 4.1: Il software MIstar permette di ottenere mappe pixel per pixel dei parametri di perfusione (in ordine da sinistra a destra: mappe di F_a , F_a , F_{tot} , frazione arteriosa F_a/F_{tot} e MTT) di tutto il fegato; in basso a destra un esempio di curva in concentrazione.

gaussiano passa basso monodimensionale, di dimensione $[5 \times 1]$ e deviazione standard $\sigma = 0.75$, per ridurre le fluttuazioni lungo la dimensione temporale dovute a problemi di coregistrazione delle immagini, eliminando poi i punti associati alle prime e alle ultime due dinamiche. Le curve così ottenute sono state convertite in concentrazione utilizzando il metodo non lineare.

Si è proceduto con l'analisi solamente per quei set di curve in cui il picco associato alla vena porta risultava inferiore o tutt'al più pari a quello dell'arteria, in quanto la situazione contraria è fisiologicamente priva di significato, dunque risulta spiegabile solo considerando la presenza di artefatti di varia natura (legati per esempio a non omogeneità locali di campo o a problemi di saturazione) che non si è in grado di correggere a partire dalle immagini fornite.

In totale quindi sono stati analizzati i dataset relativi a nove pazienti, per ciascuno dei quali si avevano a disposizione i dati associati agli esami effettuati sia prima che dopo l'operazione di inserimento del TIPS.

Ciascun set di curve in concentrazione selezionato ($C_a(t_i)$, $C_p(t_i)$ e $C_{tiss}(t_i)$) è stato quindi sottoposto allo stesso schema di fitting utilizzato e descrit-

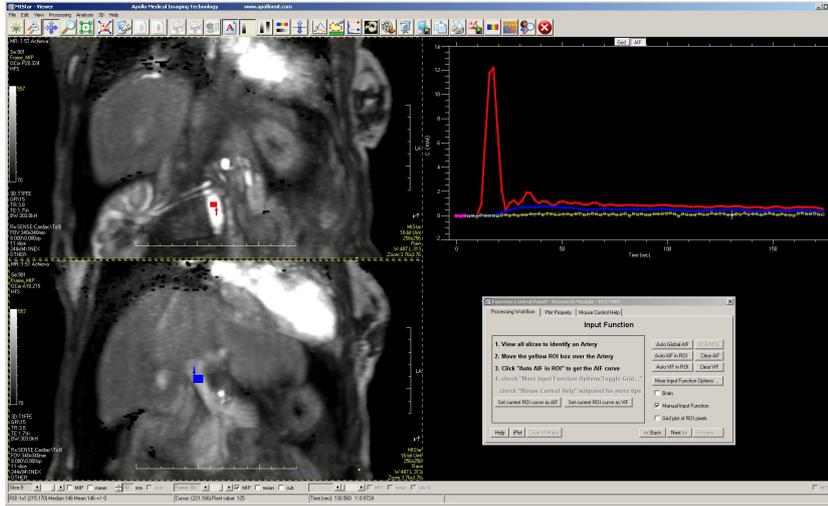


Figura 4.2: MIStar: ROI in corrispondenza di arteria epatica (sopra) e vena porta (sotto) e curve del rapporto SI/SI_0 corrispondenti.

to nel caso delle simulazioni, applicando sia il modello Dual input - Mono compartment che l'approssimazione adiabatica di quello Dual input - Dual compartment.

La stima dei parametri F_a , F_p e MTT ricavata col modello Dual-Mono è stata poi confrontata con i valori ottenuti in output dal software di analisi immagini disponibile in commercio e maggiormente usato per questo tipo di analisi *MIStar* (*MIStar; Apollo Medical Imaging, Melbourne, Australia*), utilizzando in input le stesse curve in concentrazione di partenza.

Tale software implementa una versione del modello Dual-Mono e permette l'analisi di curve di intensità di segnale ottenute selezionando manualmente ROI direttamente su immagini DICOM. La decisione di partire dalle curve in concentrazione e non da quelle di intensità di segnale è legata all'insufficienza di informazioni presenti nella documentazione di *MIStar* in merito a eventuali correzioni effettuate sulle curve prima e dopo la conversione. Considerata l'elevata variabilità delle curve in concentrazione ottenute a partire dalle stesse $SI(t)$ (in termini di valore di picco e di plateau) a seconda della modalità per definire il valore di baseline SI_0 , si è voluto valutare l'affidabilità dei risultati ricavati dalla procedura di model-fitting escludendo altre

fonti di errore esterne (associate per esempio alla conversione).

Tuttavia, nell'implementazione del modello Dual-Mono effettuata da MStar non è possibile ottenere un diverso valore del ritardo in arrivo del bolo per i due input, ma quello venoso viene imposto uguale a quello arterioso. Dunque, per confrontare i risultati con quelli ottenuti in output dal software, è stato impostato $T_0 = 0$ per entrambe le curve di concentrazione in input.

Successivamente i dati sono stati rianalizzati utilizzando l'algoritmo implementato durante la fase di simulazione, imponendo pari a zero solo il T_0 portale (in quanto valore più conforme alla situazione in esame) e lasciando come parametro libero il tempo di ritardo arterioso. Come errore associato alle stime ricavate dal model-fitting si è utilizzato il valore massimo tra quello calcolato a partire dalla matrice di covarianza e l'accuratezza % media ottenuta nelle simulazioni in corrispondenza di un livello di rumore confrontabile con quello osservato sulle curve $SI(t)$ associate al parenchima epatico (calcolato utilizzando la deviazione standard relative alla baseline e al plateau, come indicato nell'eq. 4.5).

Per ogni paziente, sono state quindi analizzate le variazioni pre- e post-TIPS osservate nella stima dei parametri caratteristici di entrambi i modelli.

Capitolo 5

Risultati e discussioni

5.1 Simulazioni

5.1.1 Conversione

Per quanto riguarda la verifica delle assunzioni alla base del processo di model-fitting vengono riportati in seguito i risultati ottenuti, sia per il metodo di conversione lineare che per quello non lineare.

1. Distribuzione gaussiana degli errori:

applicando i due test di normalità di J-B e S-W si individua un numero variabile di istanti temporali t_i in corrispondenza dei quali viene rigettata l'ipotesi di gaussianità per la distribuzione degli errori ΔC_i^j . Tuttavia il numero totale di casi in cui si verifica tale situazione risulta essere sempre inferiore al 5% del totale (N=90); inoltre i valori di i corrispondenti al rigetto di ipotesi di gaussianità variano a seconda del test utilizzato. Non si osservano relazioni tra le dinamiche i selezionate come "anomale" dai due test di normalità e il valore di $SI(t_i)$ corrispondente, dunque la variazione nella distribuzione degli errori non sembra associata ad un particolare range di intensità di segnale. Sulla base di queste considerazioni, si è considerato un valore pari al 5% come

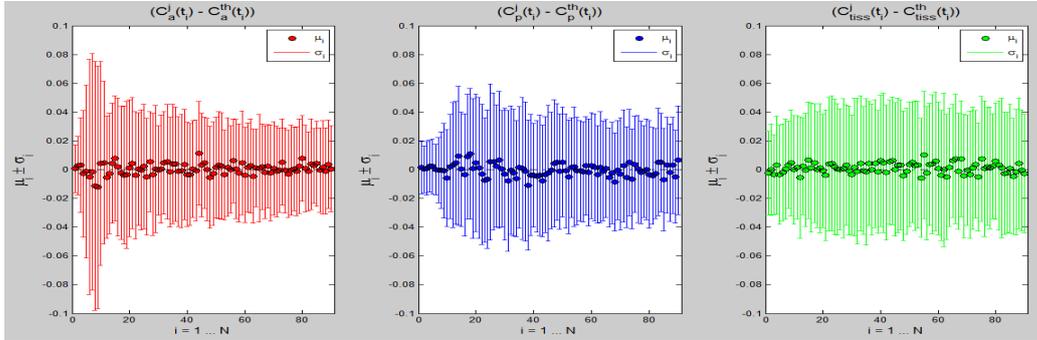


Figura 5.1: Valor medio μ_i e deviazione standard σ_i delle distribuzioni degli errori ΔC_i^j ottenuti per arteria, vena porta e parenchima epatico con conversione non lineare; si nota che per ogni i il valor medio risulta consistente con lo zero.

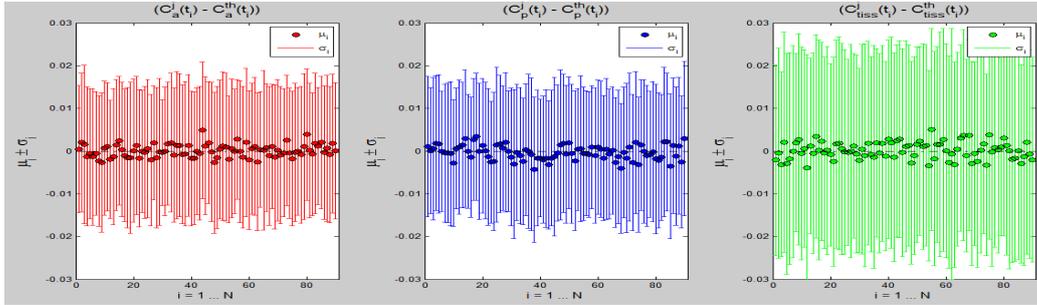


Figura 5.2: Valor medio μ_i e deviazione standard σ_i delle distribuzioni degli errori ΔC_i^j ottenuti per arteria, vena porta e parenchima epatico con conversione lineare; si nota che per ogni i il valor medio risulta consistente con lo zero.

soglia, sotto il quale poter considerare verificata l'ipotesi di gaussianità assunta nel processo di model-fitting.

2. Consistenza con l'andamento teorico:

per entrambi i metodi di conversione, il valor medio μ_i dell'errore $\Delta C_i^j = C^j(t_i) - C^{th}(t_i)$ risulta consistente con lo zero entro una deviazione standard associata σ_i (fig. 5.1 e 5.2), il cui andamento al variare di i rispecchia quello teorico per quanto riguarda la conversione non lineare (calcolato tramite le eq. 4.3), mentre per il lineare è in media consistente con la costante indicata dall'eq 4.2 (fig 5.3).

Per valutare la bontà del fit è stato verificato che la distribuzione dei residui avesse forma gaussiana con media nulla.

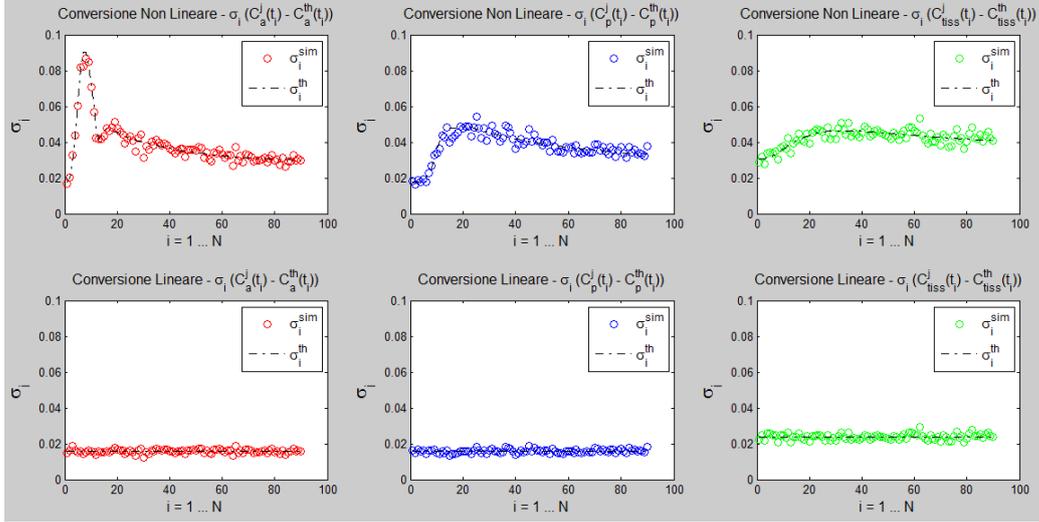


Figura 5.3: Deviazione standard σ_i delle distribuzioni degli errori ΔC_i^j ottenute per arteria, vena porta e parenchima epatico con conversione non lineare (sopra) e lineare (sotto) e relativi andamenti teorici attesi.

3. Errore in input trascurabile rispetto a quello associato alla curva C_{tiss} : è stato verificato che, per entrambi i metodi di conversione, gli errori relativi associati a C_a e C_p (che insieme formano l'input x_i di entrambi i modelli utilizzati nel fitting) possa essere considerata trascurabile rispetto a quelli relativi a C_{tiss} , ovvero che:

$$\left(\frac{\Delta C_{tiss}(t_i)}{C_{tiss}(t_i)} \right)^2 \gg \left(\frac{\Delta C_a(t_i)}{C_a(t_i)} \right)^2 + \left(\frac{\Delta C_p(t_i)}{C_p(t_i)} \right)^2 \quad \forall i \quad (5.1)$$

In particolare si è osservato che, per entrambi i metodi di conversione, il primo termine risulta maggiore di un ordine di grandezza rispetto al secondo per ogni i , come mostrato in figura 5.4.

Come ulteriore commento ai risultati ottenuti, si osserva che la conversione non lineare determina un'amplificazione del rumore rispetto a quella lineare ($\sigma_i^{lin} < \sigma_i^{nonlin}$), oltre al fatto che, come previsto dal calcolo teorico, la deviazione standard ottenuta con metodo lineare è costante $\forall i$ mentre σ_i^{nonlin} dipende dal valore di SI_i/S_0 , quindi varia con i .

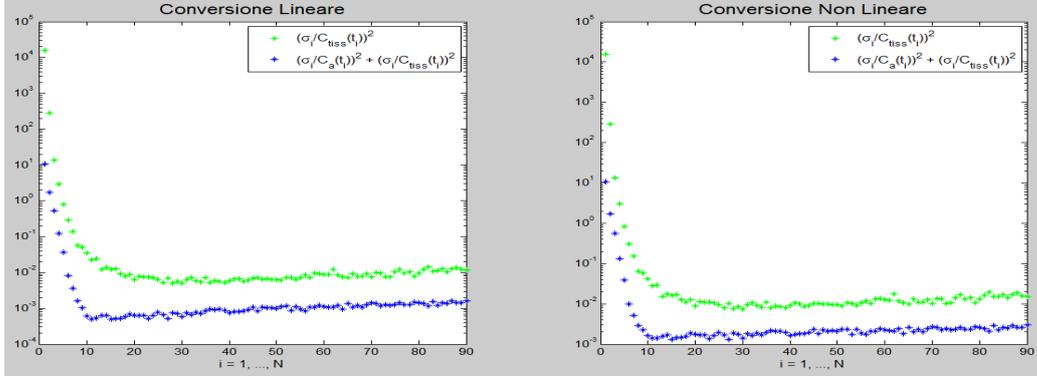


Figura 5.4: Verifica della disequazione 5.1 nel caso non lineare (sinistra) e lineare (destra); valori elevati per $i < 5$ sono dovuti al fatto che le concentrazioni associate alle prime dinamiche ($C_a(t_i), C_p(t_i), C_{tiss}(t_i)$ con $i < 5$) risultano prossime allo zero.

Sulla base di queste considerazioni sembrerebbe preferibile effettuare il fitting partendo dalle curve in concentrazione ricavate con il modello lineare, in modo da minimizzare l'errore associato a $C_{tiss}(t_i)$. Dunque, si è proceduto nell'analisi con l'obiettivo di verificare la presenza di eventuali correlazioni tra le stime dei parametri caratteristici del modello Dual input - Mono compartment ricavate fittando le curve in concentrazione ottenute con i due metodi di conversione.

Dato un set di curve di intensità di segnale SI, il risultato in termini di curve di concentrazione ottenuto dall'applicazione dei due metodi di conversione è mostrato in figura 5.5. Risulta evidente che l'approssimazione lineare genera curve in concentrazione la cui dinamica risulta fortemente ridotta se confrontate con quelle ottenute applicando l'equazione caratteristica del segnale SPGR, con un fattore di scala che dipende dal valore di intensità SI di partenza.

In figura 5.6 è riportato il rapporto tra i valori teorici dei parametri F_a^{th} , F_p^{th} e MTT^{th} associati alle curve di concentrazione C_a^{th} , C_p^{th} e C_{tiss}^{th} e quelli ricavati dal fitting delle curve C'_a , C'_p e C'_{tiss} generate utilizzando l'approssimazione lineare.

Per quanto riguarda il flusso arterioso F_a (e in parte anche il tempo medio di transito MTT) si nota la presenza di una correlazione lineare tra il valore teo-

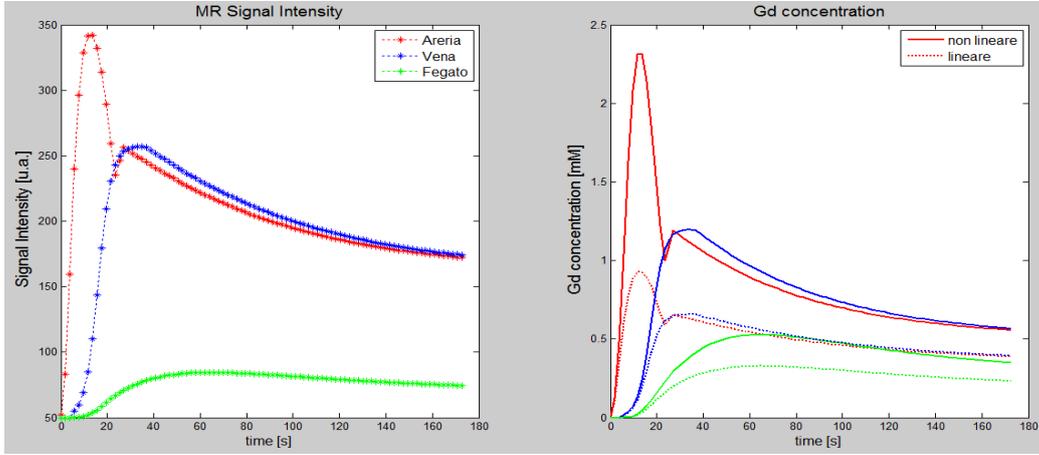


Figura 5.5: Curve in concentrazione ottenute a partire dalle stesse curve di intensità di segnale (sinistra) utilizzando il metodo lineare (tratteggiato) o non lineare (linea continua).

rico e quello stimato a partire dalle curve ottenute tramite l'approssimazione lineare. Se si considera invece il flusso portale F_p , non è possibile individuare una relazione algebrica tale che, noto il valore stimato a partire dalle curve in concentrazione ottenute tramite l'approssimazione lineare, permetta di risalire al valore teorico F_p^{th} associato.

A partire da queste osservazioni, dunque, si è scelto di utilizzare il metodo di conversione non lineare sia nelle successive simulazioni che nell'analisi dei dataset da paziente.

5.1.2 Model-fitting

Successivamente si è voluto testare il procedimento di fitting dei due modelli considerati e l'andamento di accuratezza e precisione delle stime dei parametri al variare della percentuale di rumore associata alla curva di intensità di segnale del parenchima epatico.

Dual input - Mono compartment model

Considerando la singola curva $C_{tiss}^j(t)$ simulata, si osserva come la scelta del punto di partenza non influenza la stima dei parametri ottenuta in

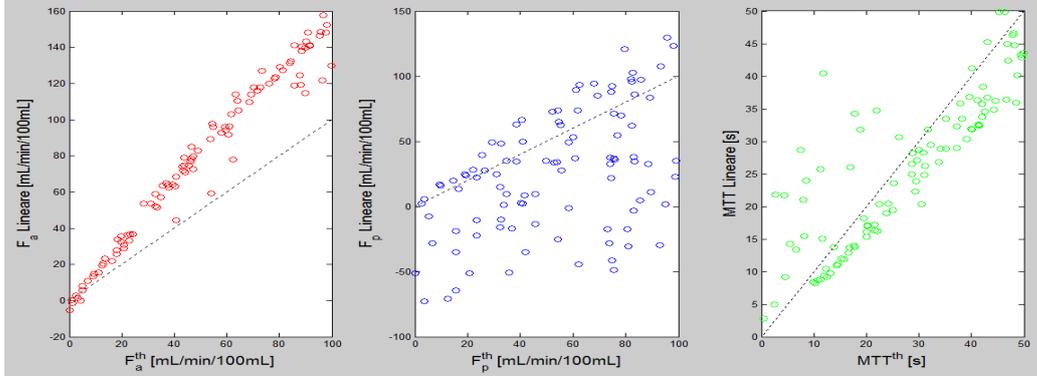


Figura 5.6: Rapporto tra i parametri teorici (asse x) e quelli ricavati dal fitting delle curve generate utilizzando l'approssimazione lineare (asse y); come riferimento viene indicata la retta $y=x$ (tratteggiata).

output: utilizzando 50 β^0 random si ottiene una distribuzione dei coefficienti β^{fit} e delle relative incertezze (calcolate a partire dalla matrice di covarianza) fortemente piccata attorno ad un unico valore. Tale risultato si ottiene indipendentemente dal livello di rumore considerato e dal tipo di fitting (pesato o non pesato); questo giustifica la scelta della mediana dei β^{fit} come stima dell'output a^j relativo al particolare $C_{tiss}^j(t)$ considerato.

In assenza di rumore ($p=0\%$), le stime a^j associate a ciascuna delle curve $C_{tiss}^j(t_i)$ simulate risultano identiche ($\forall j$) e il valore ottenuto si discosta da quello teorico atteso a causa della discretizzazione dei possibili valori scelti per la stima del parametro T_0 . Sebbene la differenza sia inferiore al 3%, l'errore associato dal fitting alle stime di F_a , F_p e MTT non risulta sufficiente a renderle consistenti con il valore teorico atteso.

D'altra parte, considerare anche T_0 come parametro libero (e quindi variabile con continuità all'interno di un range prestabilito) comporta l'insorgenza di problemi di convergenza del fitting per $p \neq 0\%$ (eliminati in caso di curve ideali grazie alla correzione dell'approssimazione discreta della convoluzione) e non porta ad un miglioramento nella stima degli altri parametri, mentre determina un notevole aumento dell'errore associato.

Per $p > 0\%$, considerando diversi $C_{tiss}^j(t_i)$ associati allo stesso livello di rumore p , le stime a^j assumono una distribuzione a campana, con valore medio

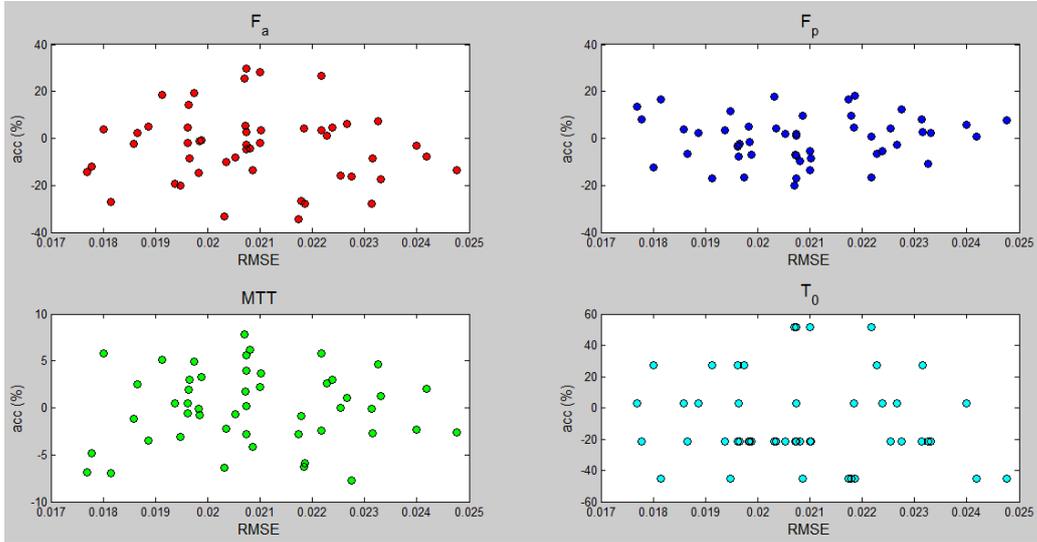


Figura 5.7: Non si osserva alcuna correlazione tra il valore di RMSE (asse x) e l'accuratezza % (asse y) calcolata tramite l'eq. 4.6 a partire dalle stime a^j ottenute per ciascuno dei quattro parametri del modello Dual-Mono (esempio ottenuto con $p = 5\%$).

\bar{a} consistente con quello atteso, ma la cui ampiezza σ cresce all'aumentare del livello di rumore considerato.

Per ciascun fitting, la distribuzione dei residui risulta in tutti i casi compatibile con una gaussiana con media nulla e non si osserva alcuna correlazione tra l'accuratezza delle stime ottenute dall'analisi dei singoli $C_{tiss}^j(t_i)$ e l'RMSE, come mostrato in figura 5.7. Dunque la variabilità ottenuta non è da associare ad un problema di convergenza del fitting (ovvero alla presenza di minimi locali della funzione di merito), ma le variazioni di $C_{tiss}^j(t_i)$ rispetto all'andamento teorico causate dal rumore (soprattutto in corrispondenza del picco) determinano uno scostamento della curva di best-fit da quella ideale di partenza $C_{tiss}^{th}(t_i)$.

Non si osserva alcuna differenza tra i risultati ottenuti con il fitting pesato rispetto a quello non pesato.

In figura 5.8 vengono riportati per ciascun parametro gli andamenti della media delle stime (\bar{a}), l'ampiezza della loro distribuzione (σ) e la media degli errori associati dal fitting ($\bar{\delta}_{fit}$), in funzione della percentuale di rumore

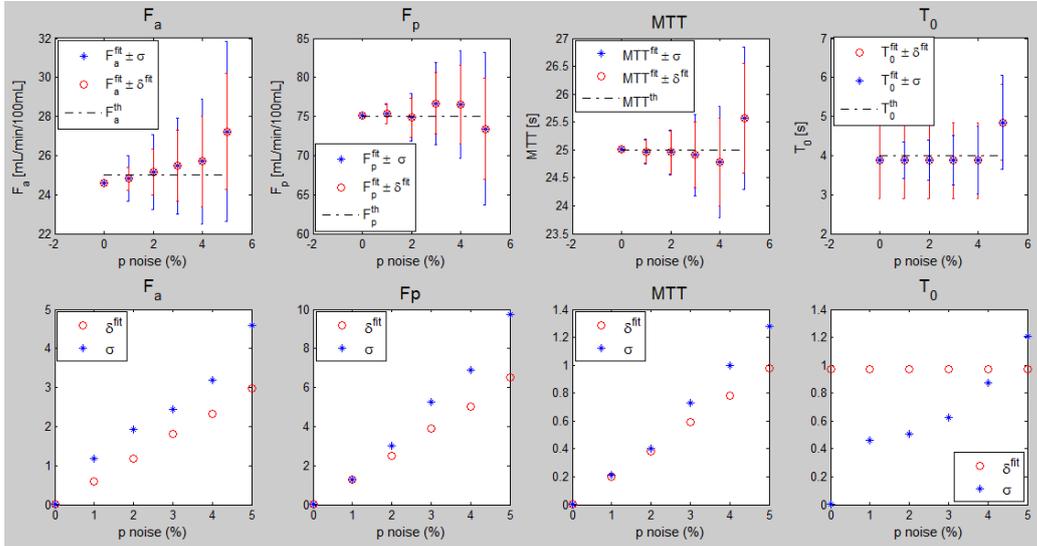


Figura 5.8: In alto: andamento di valor medio della distribuzione delle stime \bar{a} ottenute dal fitting dei diversi $C_{tiss}^j(t)$ all'aumentare della percentuale di rumore p aggiunta alle curve in concentrazione (tratteggiato il valore teorico a^{th} atteso). In basso: confronto tra l'ampiezza delle distribuzioni σ e il valore medio dell'errore associato dal fitting $\bar{\delta}_{fit}$ ottenute al variare di p .

applicata alle curve del parenchima epatico.

Come prevedibile, al crescere del livello di rumore aumenta sia il valore medio dell'errore associato dal fitting $\bar{\delta}_{fit}$ che l'ampiezza della distribuzione delle stime σ (nulla in corrispondenza di $p=0\%$ in quanto per curve prive di rumore si ottengono valori tutti identici tra loro). Quest'ultima risulta sempre maggiore o uguale a $\bar{\delta}_{fit}$. Fa eccezione il parametro T_0 , a cui come errore è stato associato un valore costante pari a $\Delta t/2$, indipendentemente dal valore di p .

Il valor medio delle stime \bar{a} risulta consistente con quello atteso (sia considerando la media degli errori associati dal fitting $\bar{\delta}_{fit}$, che l'ampiezza della distribuzione σ) per ciascun livello di rumore considerato $p>0\%$.

Tuttavia questa osservazione non risulta più valida se si considerano singolarmente i valori ottenuti dal fitting delle diverse curve $C_{tiss}^j(t)$ simulate. In fig. 5.9 è riportata la percentuale di stime a^j ottenute che non risultano consistenti entro l'errore associato δ_{fit}^j con il valore atteso al variare della

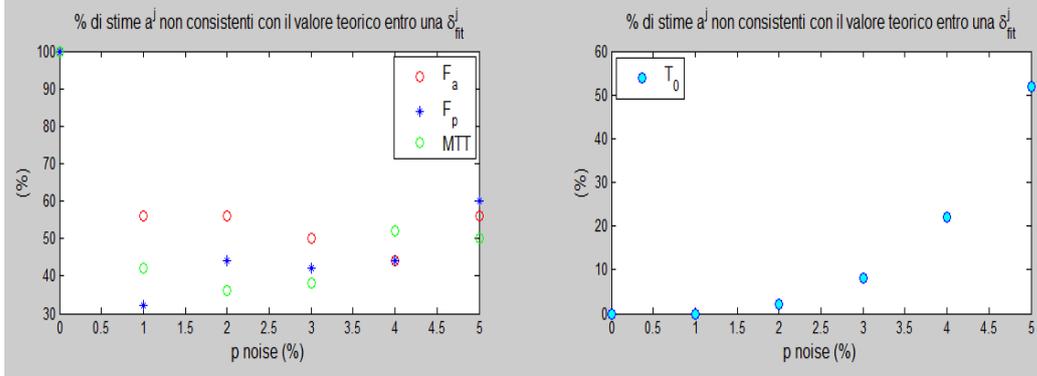


Figura 5.9: Percentuale di stime a^j non consistenti con il valore atteso entro l'errore associato δ_{fit}^j in funzione della percentuale di rumore p per ciascun parametro (a sinistra F_a , F_p e MTT, a destra T_0).

percentuale di rumore aggiunta alle curve ideali.

Avendo associato a T_0 un errore costante (pari a $\Delta t/2$), la percentuale di stime non consistenti con il valore vero aumenta al crescere del rumore (come prevedibile). Per gli altri parametri invece, in assenza di rumore l'errore associato dal fitting δ_{fit}^j non è sufficiente per rendere gli output consistenti con il valore atteso. In particolare, come già osservato, per $p = 0\%$ gli output a^j ottenuti dall'analisi dei diversi $C_{tiss}^j(t)$ risultano identici ($\forall j$) e la percentuale di parametri non consistenti è pari al 100%. Con l'aumentare del livello di rumore tale percentuale si riduce (in quanto aumenta il valore dell'errore associato δ_{fit}^j), ma non scende mai sotto la soglia del 30%. Dunque si può concludere che l'errore associato dal fitting δ_{fit}^j (calcolato a partire dalla matrice di covarianza) tende a sottostimare l'effettiva incertezza delle stime a^j ottenute.

Per ciascun livello di rumore p è stato calcolato il valor medio di accuratezza % ed errore relativo % delle stime ottenute in output dal fitting, calcolati come indicato dall'eq. 4.6; l'andamento ottenuto è mostrato in figura 5.10. Inoltre, data la distribuzione dei coefficienti stimati a^j ottenuti a p fissato, è stata effettuata un'ulteriore stima dell'errore relativo % (er') per

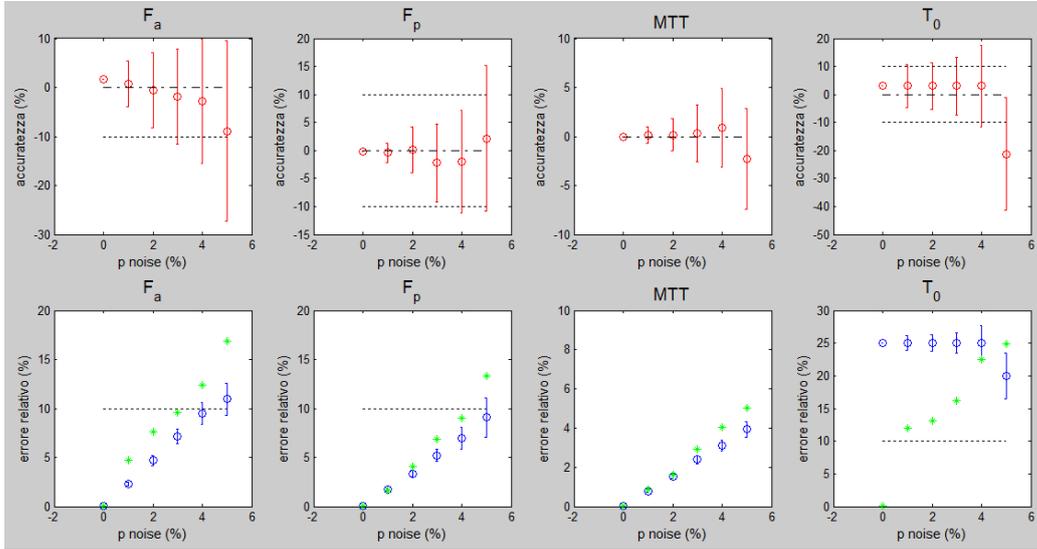


Figura 5.10: In alto: andamento dell'accuratezza (valore medio e deviazione standard) per ciascuno dei parametri in funzione di p . Tratteggiata la soglia di riferimento pari al 10%. In basso: andamento dell'errore relativo er (media e deviazione standard) ed er' (eq. 5.2) per ciascuno dei parametri in funzione di p .

ciascun livello di rumore, definito come:

$$er'_k = 100 \cdot \frac{\sigma_k}{\bar{a}_k} \quad (5.2)$$

in cui \bar{a}_k indica il valor medio delle stime a_k^j ottenute per il k -esimo parametro con $k=1, \dots, 4$ (F_a , F_p , MTT , T_0) a p fissato e σ_k l'ampiezza della distribuzione di tali stime.

Confrontando per ciascun parametro le due stime di errore relativo (fig. 5.10), quella calcolata utilizzando l'ampiezza della distribuzione delle stime (er') risulta maggiore, come conseguenza della relazione $\sigma > \bar{\delta}_{fit}$ verificata in precedenza (fig. 5.8). T_0 fa eccezione in quanto la δ_{fit} associata è costante al variare di p .

Dall'andamento dell'accuratezza riportato in figura 5.10 si nota che la stima del tempo medio di transito (MTT) risulta essere la più robusta, in quanto sia per l'accuratezza che per l'errore relativo, i valori medi non superano la soglia del 5% anche in corrispondenza del massimo livello di rumore

considerato.

Per gli altri parametri, l'accuratezza media rimane entro il 10% per ciascun livello di rumore considerato. Tuttavia se si considerano anche le fluttuazioni attorno al valore medio, per ottenere un valore di accuratezza entro tale soglia è necessario che la percentuale di rumore p sulle curve del parenchima epatico sia minore o uguale al 4%.

Dual input - Dual compartment model

Data la complessità del modello, per la singola curva C_{tiss}^j , l'output del fitting, in questo caso, risulta influenzato dalla scelta del punto di partenza β^0 , dunque si è proceduto seguendo lo schema descritto nel paragrafo 4.1.2.

Anche in assenza di rumore aggiunto, data la curva C_{tiss}^{th} simulata applicando il modello Dual-Dual, i valori di F_a e F_p ottenuti come output del fitting utilizzando il modello Dual-Mono non risultano consistenti con quelli teorici. Per valutare la presenza di una possibile correlazione sono state generate un set di curve teoriche C_a^{th} , C_p^{th} e C_{tiss}^{th} utilizzando il modello Dual-Dual e variando in modo random il valore del flusso arterioso e portale (all'interno di un range pari a 0 - 100 mL/min/100mL) e tenendo fissati gli altri parametri (E , T_C , ν_e e T_0). Su tali curve è stato poi effettuato un fitting utilizzando il modello Dual-Mono. Tale procedimento è stato ripetuto considerando tre set di valori differenti per i parametri fissati $[E, T_C, \nu_e]$, in particolare [40%, 10 s, 20%], [50%, 15 s, 30%], [60%, 20 s, 40%]. In figura 5.11 sono riportati i risultati in termini di rapporto tra i valori teorici F_a^{th} e F_p^{th} e le stime ottenute dall'applicazione del modello Dual-Mono F_a^{fit} e F_p^{fit} , in corrispondenza dei tre set di parametri $[E, T_C, \nu_e]$ considerati.

Si osserva come la relazione tra le stime di flusso arterioso e portale ottenute applicando il modello Dual-Mono e i valori teorici dipende dal valore degli altri parametri $[E, T_C, \nu_e]$ caratteristici del modello Dual-Dual.

Nonostante questo, risulta utile considerare i valori ottenuti in output dal fitting con il modello Dual-Mono come nuovi punti di partenza β^0 per la successiva stima di F_a e F_p tramite il modello Dual-Dual.

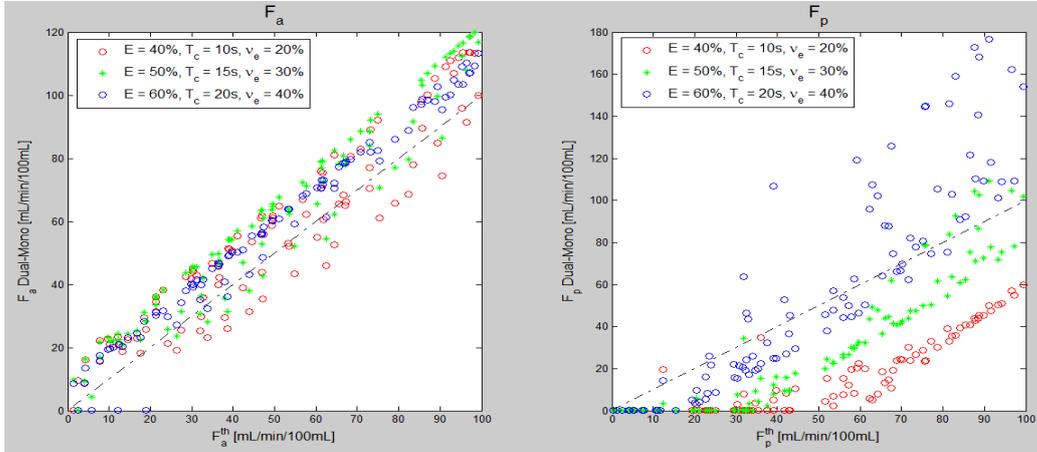


Figura 5.11: Rapporto tra i valori teorici e le stime ottenute dall'applicazione del modello Dual-Mono per F_a (destra) e F_p (sinistra), per i tre diversi set di parametri $[E, T_C, \nu_e]$ considerati; come riferimento viene indicata la retta $y=x$ (tratteggiata).

Per quanto riguarda la determinazione del tempo di ritardo arterioso, invece, utilizzando il criterio di minimo RMSE entrambi i modelli portano alla stessa stima di tale parametro, che risulta consistente con il valore atteso entro una deviazione associata (imposta pari al passo con cui è stato fatto variare T_0 all'interno del range prestabilito, ovvero $\Delta t/2$) per tutti i livelli di rumore considerati.

In analogia con quanto già osservato durante le simulazioni relative al modello Dual-Mono, anche in questo caso:

- in assenza di rumore aggiunto ($p=0\%$) le stime dei parametri a^j ottenute per ciascuna delle curve $C_{tiss}^j(t_i)$ simulate risultano identiche tra loro e l'errore associato dal fitting δ_{fit}^j non risulta sufficiente a renderle consistenti con il valore teorico atteso, sebbene la differenza non superi il 5%;
- per $p > 0\%$, considerando i diversi C_{tiss}^j simulati in corrispondenza della stessa percentuale di rumore p , l'ampiezza σ della distribuzione delle stime ottenute a^j aumenta al crescere di p (come mostrato in figura 5.13);

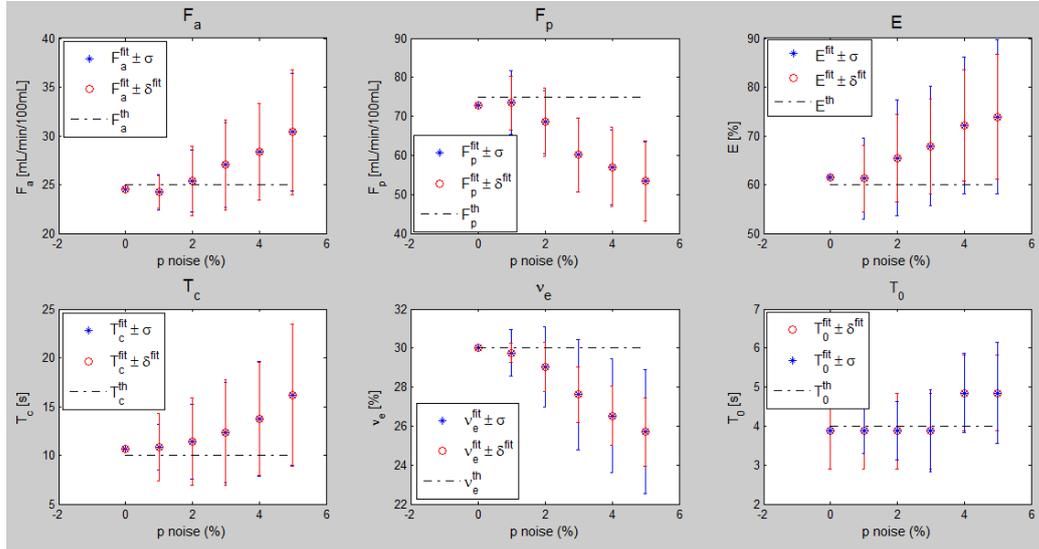


Figura 5.12: Andamento di media \bar{a} , ampiezza della distribuzione σ delle stime a^j e valor medio dell'errore associato dal fitting $\bar{\delta}_{fit}$ in funzione del livello di rumore p per ciascun parametro; tratteggiato il valore teorico atteso a^{th} .

- il fitting pesato non porta ad un evidente miglioramento delle stime in output.

In figura 5.12 è riportato per ciascun parametro l'andamento in funzione della percentuale di rumore p del valor medio \bar{a} , indicando come barra d'errore sia l'ampiezza σ della distribuzione che il valor medio $\bar{\delta}_{fit}$ degli errori associati dal fitting a ciascuna stima a^j . Per quanto riguarda il tempo medio di transito vascolare T_C , la ricerca del minimo RMSE tenendo come limite massimo la stima di MTT ottenuta applicando il modello Dual-Mono risulta essere un buon criterio per l'individuazione del valore più prossimo a quello atteso in presenza di un livello di rumore sufficientemente limitato ($p \leq 2\%$). Con l'aumentare del rumore tale procedimento porta ad una sovrastima del tempo medio di transito vascolare. L'elevata sensibilità al rumore di questo modello è dimostrata anche dal fatto che, per quanto riguarda il flusso portale F_p e la frazione di volume del compartimento extravascolare ed extracellulare ν_e , i valori medi \bar{a} risultano consistenti con il valore atteso entro l'errore associato (σ o $\bar{\delta}_{fit}$) solo per $p \leq 3\%$.

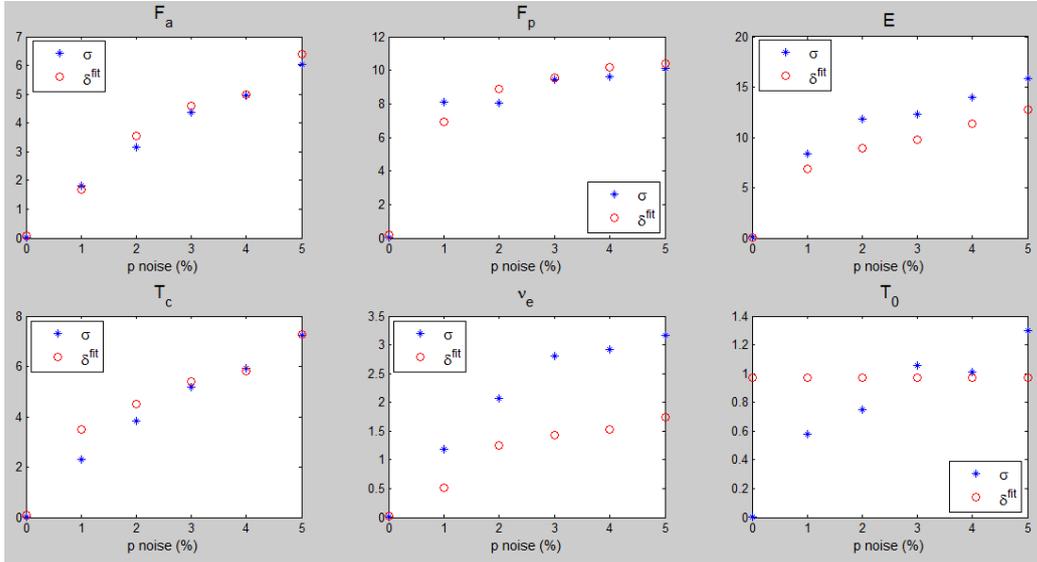


Figura 5.13: Confronto tra il valore medio dell'errore associato dal fitting $\bar{\delta}_{fit}$ e ampiezza della distribuzione σ ottenute al variare del livello di rumore p per ciascun parametro; tratteggiata la soglia di riferimento posta al 20%.

Dai dati riportati in figura 5.13 si osserva un buon accordo tra il valore medio degli errori associati dal fitting (calcolati a partire dalla matrice di covarianza) e l'ampiezza delle distribuzioni dei parametri a^j , ad eccezione del parametro ν_e per cui $\bar{\delta}_{fit} < \sigma$. Entrambe aumentano con l'aumentare della percentuale di rumore considerata; tuttavia anche in questo caso (come già osservato per il modello Dual-Mono) non tutte le stime a^j sono consistenti con il valore atteso a^{th} entro l'errore associato δ_{fit}^j , che dunque tende a sottostimare l'effettiva incertezza associata agli output del fitting.

L'andamento di errore relativo e accuratezza sono riportati rispettivamente in fig 5.14 e 5.15.

La maggiore sensibilità al rumore della stima dei parametri rispetto al modello precedente rende necessario considerare come soglia di riferimento per l'accuratezza il 20% (e non più il 10%).

La frazione di volume extravascolare ed extracellulare ν_e è il parametro la cui stima risulta più robusta all'aumentare del rumore; l'accuratezza media infatti non supera il 20% per tutti i valori di p considerati.

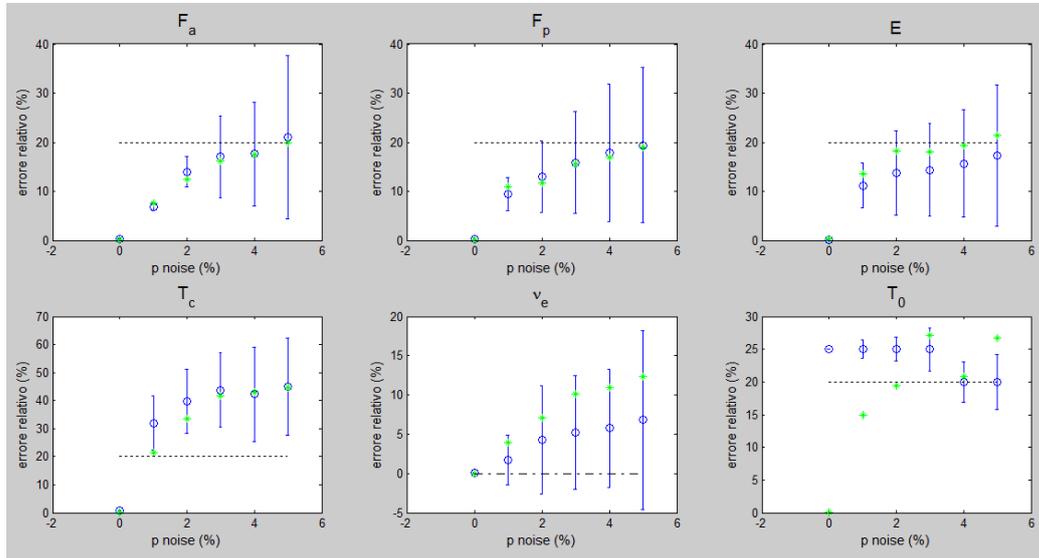


Figura 5.14: Andamento dell'errore relativo er (media e deviazione standard) ed er' in funzione del livello di rumore p per ciascun parametro; tratteggiata la soglia di riferimento pari al 20%.

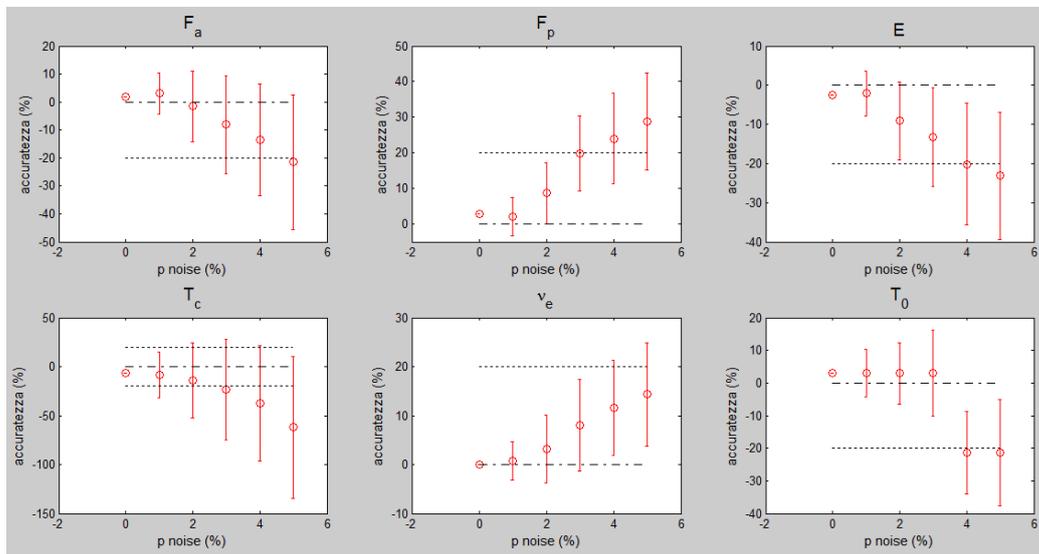


Figura 5.15: Andamento dell'accuratezza (media e deviazione standard) in funzione del livello di rumore p per ciascun parametro; tratteggiata la soglia di riferimento pari al 20%.

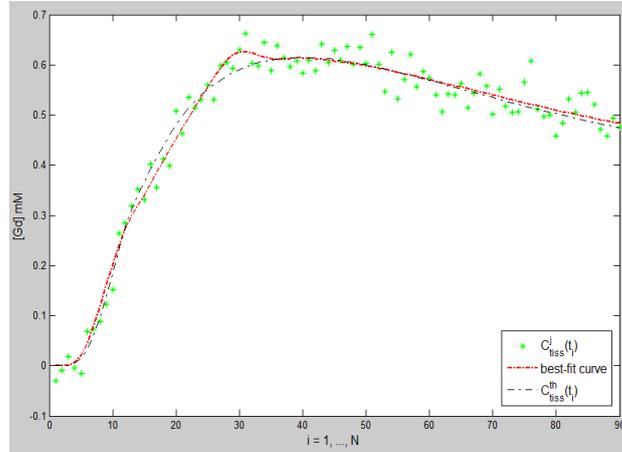


Figura 5.16: Esempio di come il rumore in corrispondenza del picco della curva $C_{tiss}^j(t_i)$ determini una stima della curva di best-fit che si discosta da quella teorica C_{tiss}^{th} di partenza.

Il parametro maggiormente sensibile al rumore, invece, risulta essere il tempo di transito vascolare T_C , la cui accuratezza è caratterizzata da elevate fluttuazioni che superano la soglia del 20% anche per una percentuale di rumore pari al 2%. Tale risultato si spiega considerando che la determinazione di T_C è fortemente influenzata dalla forma della curva C_{tiss}^j in corrispondenza del picco, e dunque da sue eventuali variazioni dovute alla presenza di rumore (come mostrato in figura 5.16).

Considerando gli altri parametri, per ottenere un'accuratezza entro il 20% è necessario che il rumore associato al segnale del parenchima epatico non superi il 3%.

In generale, la maggiore complessità di questo secondo modello rende più probabile il pericolo di overfitting e dunque una errata stima dei parametri che tuttavia generano una curva che si adatta perfettamente ai dati campionati, minimizzando l'RMSE associato. Un modo per limitare la probabilità di tale situazione, oltre all'applicazione di filtri di smoothing o l'analisi del segnale medio ricavato da ROI estese per abbassare il livello di rumore, potrebbe essere quello di ridurre l'intervallo di tempo di campionamento Δt in modo da ottenere un maggior numero di punti che descrivano le regioni della

curva (in particolare in corrispondenza del picco) la cui forma risulta essere determinante nella stima di alcuni parametri.

5.2 Phantom

I risultati ottenuti dalla sequenza IR effettuata sui primi phantom realizzati (contenenti gadolinio a concentrazione variabile $[Gd] = 0, 0.048, 0.095, 0.19, 0.375$ e 0.75 mM) sono mostrati in tabella 5.1.

[Gd] (mM)	T_1 (ms)
0	2900
0.048	1777
0.095	1318
0.19	866
0.375	530
0.75	293

Tabella 5.1: Valori di T_1 ottenuti tramite sequenza IR per le diverse concentrazioni di gadolinio considerate.

La figura 5.17 mostra un andamento lineare dell'inverso del tempo di rilassamento in funzione della concentrazione, in perfetto accordo con quello teorico atteso (eq. 4.8), con pendenza $(4.07 \pm 0.02 mM^{-1} s^{-1})$ consistente con il valore di rilassività caratteristico del Gd-DOTA riportato in letteratura [24] $(3.9 \pm 0.2 mM^{-1} s^{-1})$. In questo modo si è ottenuta anche una verifica indiretta della corretta preparazione delle provette in termini di concentrazione [Gd].

Dai dati ottenuti con la sequenza IR, la provetta caratterizzata da un T_1 più vicino a quello basale del fegato risulta essere quella associata ad una concentrazione $[Gd] = 0.375$ mM. Dunque, una volta effettuata la sequenza SPGR, è stato calcolato il rapporto SI/SI_0 confrontando l'intensità di segnale relativa alle provette associate a $[Gd] = 0.375$ mM (presa come riferimento S_0) e $[Gd] = 0.75$ mM. Si è riscontrato uno scostamento rispetto al valore teorico atteso pari al 14%, che comporta una sottostima della concentrazio-

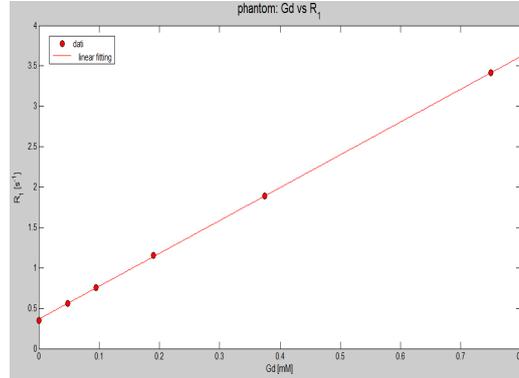


Figura 5.17: Variazione di T_1 (espressa in termini del suo reciproco R_1) in funzione della concentrazione [Gd] ottenuto tramite sequenza IR effettuata sulle provette realizzate.

ne di [Gd] (calcolata ricavando il valore di T_1 dall'eq. 4.10 e ottenendo la concentrazione associata tramite l'eq. 4.8) pari al 40%.

Sulla base di questi risultati si è ipotizzato che la causa di tali scostamenti potesse essere in parte dovuta ad un effetto di T_2^* non trascurabile. In particolare, la sequenza SPGR utilizza un gradiente di spoiler per defasare la magnetizzazione trasversale in modo che raggiunga il suo valore di equilibrio ($M_{xy} = 0$) prima dell'impulso di eccitazione successivo (verificando così la condizione di stato stazionario). Tuttavia per valori elevati di T_2 (e quindi T_2^*), l'applicazione del gradiente di spoiler non risulta sufficiente e la presenza di una magnetizzazione trasversale residua altera l'intensità di segnale misurato, il cui andamento si discosta da quello teorico calcolato tramite la 4.10.

Per verificare tale ipotesi è stato misurato il tempo di rilassamento trasversale T_2 di ciascuna provetta, utilizzando una sequenza *spin echo* (SE) pesata in T_2 con tempo di eco T_E variabile tra 20 - 300 ms e i seguenti parametri fissati: $T_R = 5000$ ms, FOV 220 x 220 mm, matrice 128x 128 pixel, spessore della fetta 5 mm.

Come sospettato, le provette considerate ([Gd] = 0.375 mM e 0.75 mM) risultano caratterizzate da un T_2 elevati (pari a 446 ms e 221 ms rispettivamente), il cui valore si discosta molto rispetto al tempo di rilassamento trasversale

basale del fegato (pari a 50-60 ms, sulla base dei dati pubblicati in letteratura [3, 25]).

Allo scopo di ottenere una riduzione del T_2 è stato utilizzato dello zucchero, che dalla letteratura risulta essere un noto abbattitore del tempo di rilassamento trasversale. Dunque si è proceduto preparando delle nuove provette con concentrazione di gadolinio fissata (pari a 0.2 mM) e variando la percentuale di zucchero aggiunto: 0, 20, 30, 40 % (percentuale di peso calcolata rispetto al peso totale della soluzione). In accordo con i dati pubblicati in letteratura [14] il T_2 si riduce passando da 698 ms in assenza di zucchero a 61 ms per la provetta con il 40%.

Tuttavia lo zucchero comporta anche una variazione del tempo di rilassamento longitudinale, dunque anche su questo nuovo set di phantom è stata applicata una sequenza IR (con le stesse caratteristiche della precedente) per misurarne il T_1 . I risultati ottenuti sono riportati in tabella 5.2.

[Gd] (mM)	Zucchero (%)	T_1 (ms)
0.2	0	761
0.2	20	424
0.2	30	310
0.2	40	233

Tabella 5.2: Valori di T_1 ottenuti tramite sequenza IR effettuata sulle provette con concentrazione variabile di zucchero.

L'andamento mostrato in figura 5.18 risulta in accordo con quello atteso sulla base dei dati pubblicati in letteratura [14].

Per verificare l'effettivo miglioramento in termini di rapporto SI/SI_0 a seguito della riduzione del T_2 , anche su questi phantom è stata effettuata la sequenza SPGR. In particolare sono state considerate le provette relative al 20% (utilizzata come riferimento) e al 30%, poiché associate a valori di T_1 prossimi a quelli ottenuti con le provette di solo gadolinio (relative a $[Gd] = 0.375$ mM e 0.75 mM).

Confrontando i segnali ottenuti con quelli associati alle provette contenenti

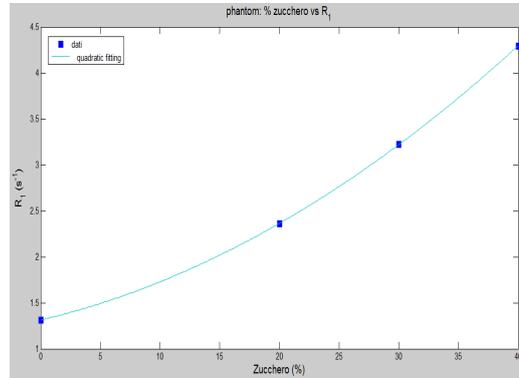


Figura 5.18: Variazione di T_1 (espressa in termini del suo reciproco R_1) in funzione della percentuale di zucchero a fissata concentrazione di gadolinio ($[Gd] = 0.2$ mM) ottenuto tramite sequenza IR effettuata sulle nuove provette considerate.

solo gadolinio (aventi T_1 simili ma T_2 notevolmente maggiori), si è osservata una riduzione dello scostamento di SI/SI_0 rispetto al valore teorico dal 14% al 6%, confermando l'ipotesi che variazioni rispetto all'andamento atteso siano da associare a tempi di rilassamento trasversali troppo elevati che impediscono il raggiungimento dello stato stazionario.

5.3 Analisi di dataset da paziente

In figura 5.19 vengono riportate come esempio, per un singolo esame, le curve di intensità di segnale $SI(t_i)$ ricavate dall'analisi del set di immagini acquisite e quelle in concentrazione ottenute applicando la conversione lineare (tratteggiate) e non lineare (continua). Sulla base delle osservazioni fatte durante le simulazioni, per evitare errori di stima dovuti alla conversione sono state analizzate solo le curve ottenute applicando le equazioni caratteristiche del segnale SPGR.

Dal confronto con i risultati ottenuti dall'analisi delle curve in concentrazione tramite Mlstar (fig. 5.20), si osserva una perfetta correlazione in quanto in tutti i casi le stime risultano consistenti entro una deviazione standard associata dal fitting effettuato in MatLab (nonostante il software non fornisca l'errore associato ai valori ottenuti in output).

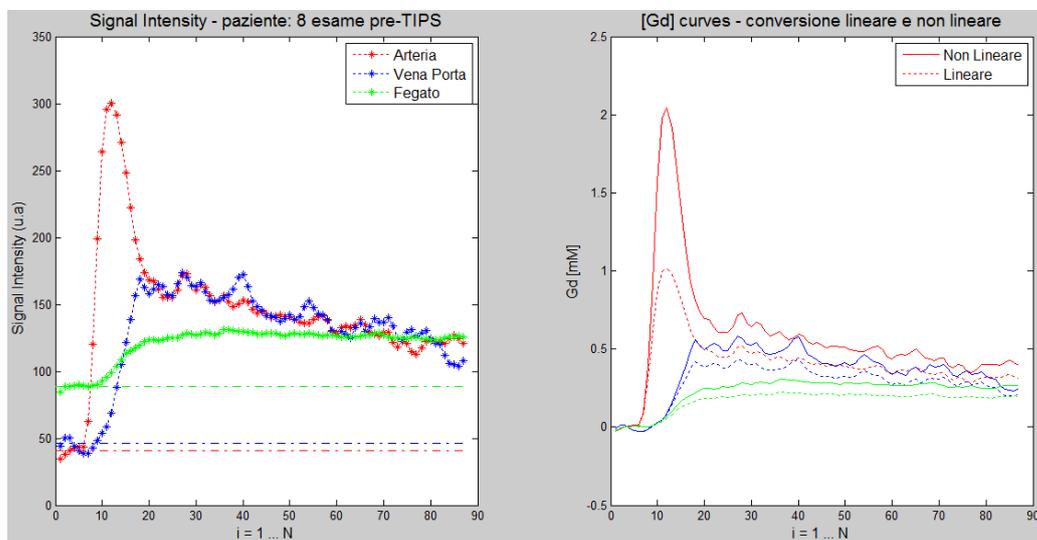


Figura 5.19: Curve di intensità di segnale (sinistra) e relative concentrazioni di arteria epatica, vena porta e parenchima relative al paziente 8, esame pre-TIPS.

Una volta ottenuta tale validazione, si è proceduto rianalizzando le curve in concentrazione con il modello Dual-Mono e Dual-Dual, seguendo gli stessi schemi di fitting utilizzati durante le simulazioni e fissando a zero il ritardo di arrivo portale e lasciando come parametro libero T_0 quello arterioso. Per evitare una sottostima dell'errore associato ai parametri, si è tenuto in considerazione il valore di accuratezza media ottenuto in corrispondenza di un livello di rumore confrontabile con quello caratteristico delle curve analizzate. Dato che il livello di rumore associato al parenchima epatico (calcolato come fluttuazione dell'intensità di segnale in corrispondenza della baseline e del plateau) risulta essere inferiore al valore soglia di $p = 3\%$, sulla base dell'andamento dell'accuratezza media osservato nelle simulazioni, come errore associato ai parametri è stato considerato il valore massimo tra la stima δ^{fit} ottenuta dalla procedura di fitting e il 10-20% (rispettivamente per Dual-Mono e Dual-Dual).

I nuovi valori di F_a , F_e e MTT ottenuti diversificando il ritardo in arrivo arterioso e portale risultano discostarsi rispetto a quelli forniti in output dal software MIstar (come mostrato in fig. 5.21), soprattutto per quanto

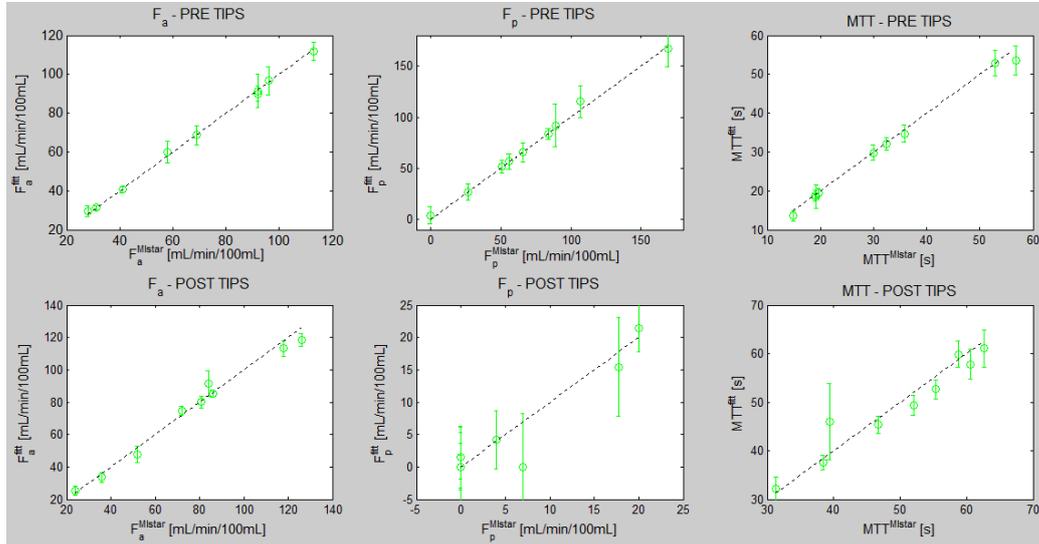


Figura 5.20: Confronto tra i risultati forniti in output dal software MIstar (asse x) e quelli ottenuti applicando l'algoritmo implementato in fase di simulazione (asse y) imponendo entrambi i tempi di ritardo nulli; tratteggiato l'andamento atteso $y=x$.

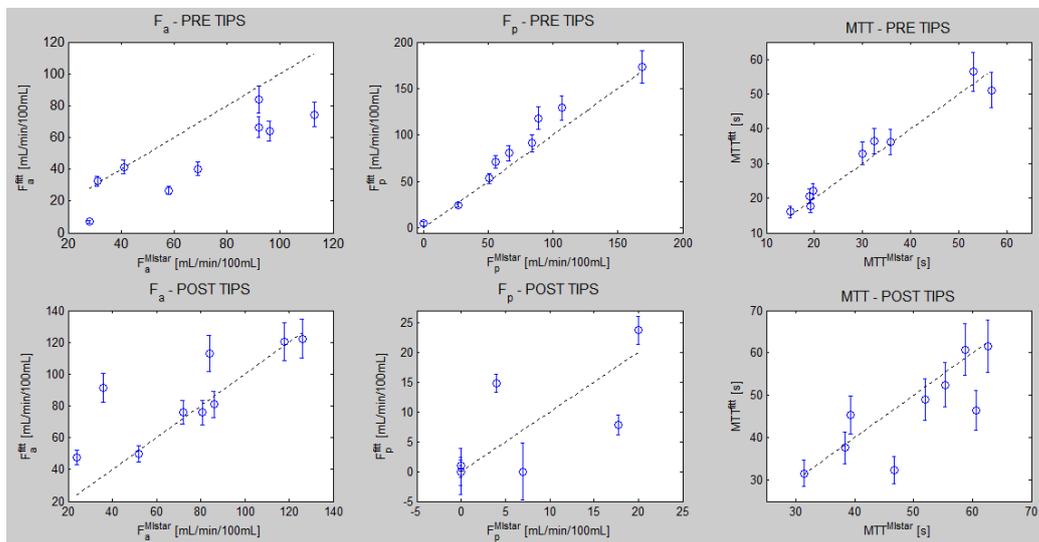


Figura 5.21: Confronto tra i risultati forniti in output dal software MIstar (asse x) e quelli ottenuti applicando l'algoritmo implementato in fase di simulazione (asse y) considerando T_0 come parametro libero; anche in questo caso come riferimento viene tratteggiata la retta $y=x$.

	F_a [mL/min/100mL]	F_p [mL/min/100mL]	MTT [s]
Hagiwara et al.	21 ± 19	89 ± 103	23 ± 10
Patel et al.	34 ± 18	91 ± 44	25 ± 12
Taouli et al.	25 ± 18	100 ± 52	26 ± 18
dati pre-TIPS	48 ± 25	83 ± 52	32 ± 14

Tabella 5.3: Confronto tra la media dei risultati ottenuti dall'applicazione del modello Dual-Mono su tutti i pazienti negli esami pre-TIPS e i valori medi riportati per fegati cirrotici da altri studi di perfusione.

riguarda la frazione di flusso arterioso, data l'influenza del ritardo T_0 sulla determinazione di tale parametro.

Non è stata possibile effettuare una validazione analoga per quanto riguarda invece gli output ottenuti applicando il modello Dual-Dual, in quanto anche sulla base della letteratura non si hanno informazioni in merito all'esistenza di un software disponibile in commercio che implementi tale modello.

La maggior parte degli studi noti in letteratura si basano sull'applicazione del modello Dual-Mono per confrontare pazienti con o senza cirrosi; dunque è possibile un confronto solo per quanto riguarda gli esami effettuati prima dell'inserimento del TIPS. Dai dati indicati in tabella 5.3 si osserva che la media dei risultati ottenuti sui tutti i pazienti negli esami pre-TIPS in termini di flusso arterioso, portale e tempo medio di transito risulta consistente con i valori medi riportati per fegati cirrotici da altri studi di perfusione tramite DCE MRI pubblicati in letteratura [7, 19, 26].

In figura 5.22 e 5.23 vengono riportati i risultati ottenuti dall'applicazione rispettivamente del modello Dual-Mono e Dual-Dual ai segnali dei pazienti considerati relativi agli esami pre e post-TIPS.

Confrontando gli output dei due modelli, le variazioni di flusso arterioso, flusso portale e tempo di ritardo T_0 pre e post-TIPS risultano concordi, anche se, ad eccezione del tempo di ritardo (per il quale si ottiene un perfetto accordo), i valori numerici ottenuti non risultano consistenti, come prevedibile tenuto conto delle considerazioni effettuate durante le simulazioni.

Dal confronto dei risultati ottenuti prima e dopo l'inserimento del TIPS

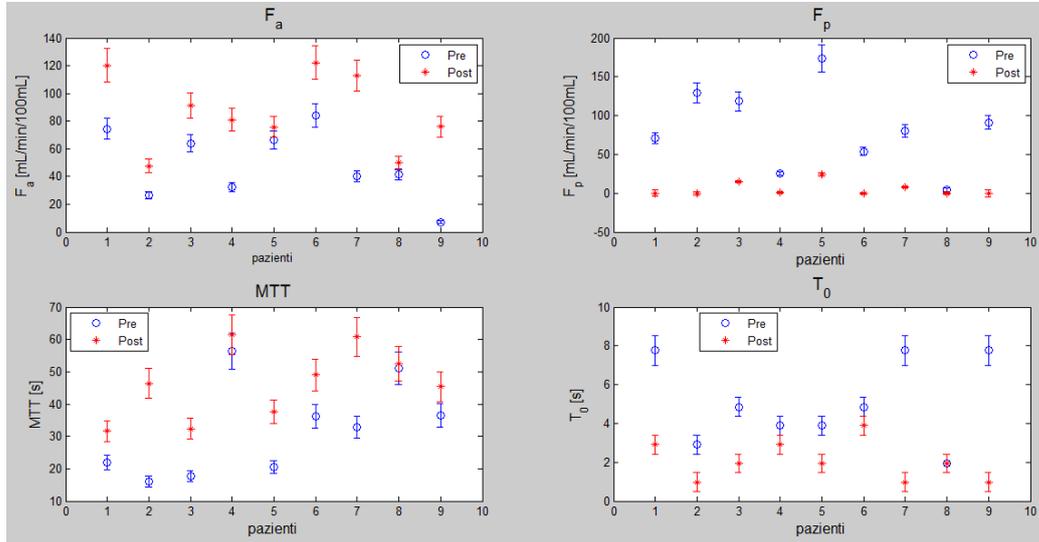


Figura 5.22: Stime dei parametri (ed errore associato) ottenute dall'analisi degli esami pre (sopra) e post-TIPS (sotto) tramite il modello Dual-Mono.

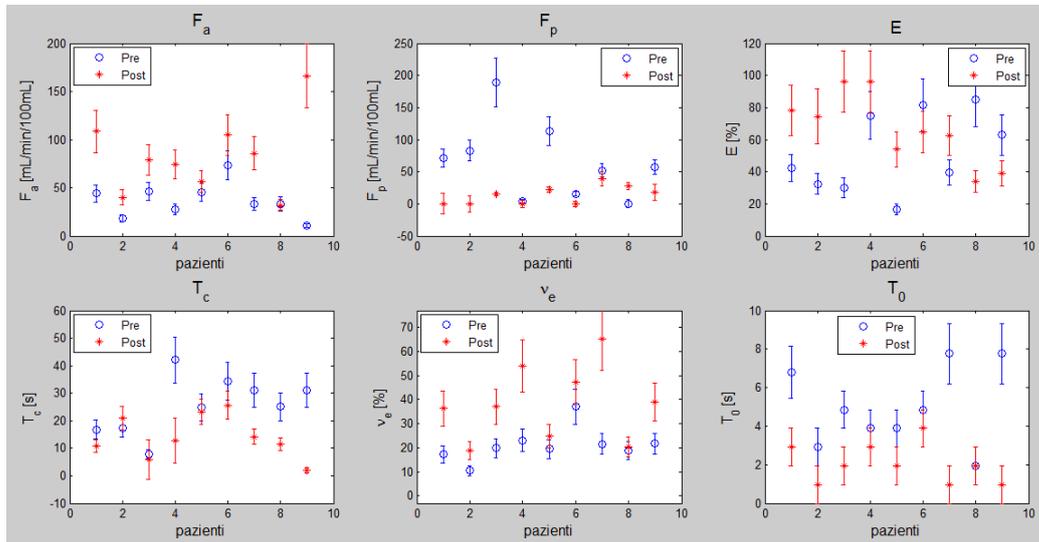


Figura 5.23: Stime dei parametri (ed errore associato) ottenute dall'analisi degli esami pre (sopra) e post-TIPS (sotto) tramite il modello Dual-Dual.

su ciascun paziente, nella maggior parte dei casi si nota una separazione importante nei valori dei parametri considerati. In particolare si possono fare le seguenti osservazioni:

- F_p si riduce drasticamente, diventando nulla per la maggior parte dei casi post-TIPS; questo mostra come l'inserimento dello shunt abbia determinato una deviazione della quasi totalità del flusso portale che non risulta più entrare nel fegato (data la ridotta resistenza al passaggio offerta dal nuovo canale di deflusso ematico rispetto al fegato cirrotico, la cui architettura risulta alterata come conseguenza insita alla patologia).
- F_a aumenta, riflettendo la presenza di meccanismi a feedback (HABR) per cui, a fronte di un minor apporto di sangue globale (dovuto dalla riduzione della frazione portale), il vaso arterioso tende a dilatarsi per soddisfare la maggiore richiesta di approvvigionamento da parte del fegato.
- diminuisce il ritardo nell'arrivo del bolo T_0 , spiegabile in quanto, una volta eliminata la causa di rallentamento dovuta all'elevata pressione portale, il flusso arterioso è in grado di raggiungere l'organo più rapidamente.

Le variazioni di questi tre parametri sembrano dunque rispecchiare il fenomeno di buffer arteriovenoso (HABR) noto in fisiologia a seguito di una brusca variazione di perfusione portale e riscontrato anche in pazienti cirrotici [1, 6]. Tuttavia la risposta tampone dell'arteria epatica non risulta sempre sufficiente a ristabilire un valore di flusso totale ematico in entrata pari a quello esistente prima dell'inserimento dello shunt. Inoltre l'ampiezza della differenza pre-post per ciascun parametro varia a seconda del paziente considerato; questa variabilità probabilmente riflette le diverse situazioni in termini di alterazioni microcircolatorie determinate dalla patologia e quelle insorte a seguito dell'inserimento dello shunt, caratteristiche di ciascun fegato considerato, quindi non è possibile effettuare un'analisi trasversale.

Per quanto riguarda gli altri parametri, si osserva un generale aumento del tempo medio di transito (MTT) associato ad una diminuzione del tempo di transito vascolare (T_C) e ad un aumento della frazione di volume del compartimento extravascolare ed extracellulare (ν_e).

Questo porterebbe a ipotizzare che, dopo l'inserimento del TIPS, il sangue arterioso scorra più rapidamente nei capillari creatisi a seguito dell'avanzamento della patologia (precedentemente occupati principalmente da sangue portale quindi complessivamente più lento). Tuttavia non si tratta di sangue funzionale, in quanto non riesce a raggiungere le cellule epatiche. La frazione di sangue che invece attraversa i sinusoidi sembrerebbe impiegare più tempo a diffondere nello spazio extravascolare ed extracellulare, determinando un complessivo aumento del tempo di transito medio MTT. Il modello Dual-Dual dunque permetterebbe la distinzione della cinetica caratteristica del sangue funzionale rispetto a quello che rimane nello spazio vascolare non contribuendo allo scambio di ossigeno, sostanze nutrienti e tossine.

Tuttavia, la verifica di tali variazioni e delle ipotesi che ne derivano richiede un'analisi più approfondita, valutando la presenza di eventuali correlazioni con altri parametri ottenuti per via invasiva o comunque utilizzando una diversa tecnica d'indagine, per avere un'informazione fisiologica con cui confrontare i risultati ottenuti.

Capitolo 6

Conclusioni

Il presente lavoro di tesi ha riguardato l'analisi di segnali ottenuti tramite DCE MRI nel distretto epatico. Si sono a tal fine implementati in ambiente MatLab due modelli differenti che descrivono la cinetica del tracciante all'interno del sistema vascolare per valutare l'efficacia dei parametri di perfusione associati nella descrizione delle variazioni in termini di microcircolazione introdotte dall'inserimento del TIPS.

Inizialmente sono stati valutati gli effetti dell'approssimazione lineare sulla conversione dell'intensità di segnale SI in concentrazione di mezzo di contrasto. Dal confronto con il metodo di conversione basato sull'utilizzo dell'equazione caratteristica dell'andamento del segnale per la sequenza SPGR, le simulazioni hanno mostrato come l'approssimazione lineare determini una riduzione della dinamica delle curve in concentrazione. Questo comporta una minore amplificazione delle fluttuazioni legate al rumore su SI; tuttavia non è risultato possibile risalire in modo preciso al valore teorico dei parametri di perfusione a partire dalla stima ricavata dall'analisi delle curve in concentrazione ottenute tramite l'approssimazione lineare, soprattutto per quanto riguarda il flusso portale.

Dunque, come mostrato anche da studi recenti [2], l'ipotesi di linearità non risulta indicata per ottenere una stima affidabile dei parametri di perfusione epatica caratteristici dei modelli cinetici considerati.

Successivamente, per entrambi i modelli considerati è stato scelto uno schema di model-fitting e, tramite simulazione, è stata testata l'affidabilità in termini di accuratezza e precisione delle stime dei parametri ottenute in funzione del livello di rumore associato alle curve di intensità di segnale.

Per il modello Dual input - Mono compartment, anche in presenza di rumore, la stima dei coefficienti non dipende dal punto di partenza scelto per il processo di fitting. Il modello Dual input - Dual compartment, data la maggiore complessità, richiede invece una scelta più accurata dei punti di partenza per il fit, ottenuta tramite lo schema di fitting descritto nel paragrafo 4.1.2. In particolare, per limitare i problemi di convergenza legati alla presenza di rumore, sono stati considerati valori discreti del tempo di ritardo arterioso scelti all'interno di un range opportuno, valutando i risultati del fitting in termini di errore quadratico medio rispetto alla curva teorica.

A causa di tale discretizzazione, in assenza di rumore aggiunto la stima dei parametri si discosta dal valore teorico atteso. Sebbene la differenza sia inferiore al 3 - 5% (a seconda se si considera il modello Dual-Mono o il Dual-Dual), l'errore associato dal fitting alle stime dei parametri (calcolato tramite la matrice di covarianza) non risulta sufficiente a renderle consistenti con il valore teorico.

L'aggiunta di rumore determina un aumento nella differenza tra il valore delle stime ottenute e quello teorico, come mostrato dall'andamento dell'accuratezza media in funzione del livello di rumore considerato. Inoltre, considerando diverse curve in concentrazione simulate ad una percentuale di rumore aggiunto fissata, l'introduzione di fluttuazioni random rispetto all'andamento teorico comporta una variabilità nelle stime dei parametri, la cui distribuzione è caratterizzata da un'ampiezza che aumenta al crescere del livello di rumore considerato. Analogamente, al crescere della percentuale di rumore aumenta anche l'errore associato dal fitting, il quale tuttavia tende a sottostimare il reale scostamento delle stime ottenute rispetto al valore teorico atteso. Per entrambi i modelli, l'utilizzo di un fitting pesato non determina un miglioramento dei risultati ottenuti. Dunque, per evitare la sottostima

dell'errore associato alle stime dei parametri ottenute dal processo di fitting, nelle analisi successive è stato considerato il valore massimo tra l'errore calcolato sulla base della matrice di covarianza e l'accuratezza media associata ad un livello di rumore confrontabile con quello misurato sulle curve da analizzare.

Tra i parametri caratteristici del modello Dual-mono, il tempo medio di transito (MTT) risulta caratterizzato da uno scostamento rispetto al valore teorico inferiore al 5% per qualsiasi livello di rumore considerato. Per gli altri parametri, l'accuratezza supera la soglia di riferimento del 10% quando la percentuale di rumore relativa alle curve in intensità di segnale risulta inferiore o uguale al 4%.

Considerando il modello Dual-Dual, il parametro caratterizzato da una stima più robusta è rappresentato dalla frazione di volume dello spazio extravascolare ed extracelulare ν_e , mentre si osserva una significativa sovrastima del tempo di transito vascolare T_C anche per bassi livelli di rumore. Per i restanti parametri, l'accuratezza rimane entro la soglia del 20% se la percentuale di rumore associato al segnale del parenchima epatico non supera il 3%.

Parallelamente all'implementazione dei modelli per la stima dei parametri di perfusione, sono stati realizzati dei phantom con l'obiettivo di simulare tramite un sistema statico il fegato sia allo stato basale che dopo l'arrivo di mezzo di contrasto, per testare la sequenza SPGR utilizzata durante l'acquisizione dei dati su paziente.

Inizialmente sono state realizzate delle provette con soluzioni acquose caratterizzate da diversa concentrazione di gadolinio per simulare le variazioni in termini di tempo di rilassamento longitudinale introdotte dall'arrivo del mezzo di contrasto. Tuttavia tali phantom si sono rivelati inadeguati in quanto caratterizzati da un valore di tempo di rilassamento trasversale elevato, che va ad alterare il processo di generazione del segnale caratteristico della sequenza SPGR. I primi risultati mostrano come l'abbattimento del tempo di rilassamento longitudinale (ottenuto tramite zucchero) comporti effettivamente una riduzione delle variazioni dell'intensità di segnale sperimentale

rispetto all'andamento teorico.

Sulla base di queste osservazioni, dunque, per ottenere un phantom effettivamente rappresentativo del parenchima epatico risulta necessario considerare non solo il valore del tempo di rilassamento longitudinale ma anche di quello trasversale, calcolando la corretta combinazione di zucchero e gadolinio per raggiungere valori di T_1 e T_2 prossimi a quelli del fegato allo stato basale. A partire da questa soluzione, sarà poi necessario preparare altre provette mantenendo fissata la concentrazione di zucchero e variando quella di gadolinio, per simulare l'arrivo di mezzo di contrasto. Una volta ottenuto il set di provette adeguate sarà possibile verificare l'affidabilità dell'intensità di segnale (ottenuto tramite la sequenza SPGR utilizzata per l'analisi di perfusione su paziente) rispetto al valore teorico e, di conseguenza, calcolare l'incertezza relativa alla stima di concentrazione associata.

Phantom di questo tipo risulterebbero utili anche in un'ottica di ottimizzazione della sequenza, dunque tali verifiche saranno oggetto di prossimi studi.

Infine i due modelli implementati in fase di simulazione sono stati utilizzati per l'analisi dei segnali di DCE MRI effettuati su un campione di nove pazienti, considerando gli esami sia pre che post-TIPS.

Per quanto riguarda il modello Dual-Mono, i risultati ottenuti imponendo un tempo di ritardo nullo per entrambi gli input (venoso e arterioso) risultano consistenti entro l'errore associato con le stime fornite in output dal software MIstar.

Dato che la ROI scelta per il campionamento del segnale arterioso e quella relativa al segnale portale sono caratterizzate da una diversa distanza dal parenchima epatico, le curve in concentrazione sono state rianalizzate tramite il fitting implementato in MatLab diversificando il tempo di ritardo di arterioso da quello venoso (fissato pari a zero); le variazioni più significative sono state ottenute per quanto riguarda la stima del flusso arterioso.

Una volta analizzate le curve in concentrazione con entrambi i modelli, dal confronto dei valori ottenuti per i diversi pazienti si osserva una netta separa-

zione tra la situazione precedente rispetto a quella successiva all'inserimento del TIPS. In particolare la netta diminuzione del flusso portale suggerisce che la presenza dello shunt abbia determinato la deviazione della quasi totalità del flusso portale, mentre le variazioni di flusso e tempo di ritardo arterioso risultano in accordo col fenomeno noto come risposta tampone dell'arteria epatica. Per quanto riguarda gli altri parametri considerati, le differenze evidenziate potrebbero aggiungere informazioni utili per la comprensione delle alterazioni indotte e, in particolare, distinguere la frazione di sangue funzionale da quella che, passando nei capillari, non entra in contatto con le cellule epatiche. Tuttavia la verifica e l'interpretazione di tali variazioni richiede il confronto con altre tecniche d'indagine, per avere un'informazione fisiologica con cui confrontare i risultati ottenuti.

Bibliografia

- [1] T. Aoki et al. “Intraoperative Direct Measurement of Hepatic Arterial Buffer Response in Patients With or Without Cirrhosis”. In: *Liver Transplantation* (2015).
- [2] S. Aronhime et al. “DCE-MRI of the Liver: Effect of Linear and Non linear Conve rsions on Hepat ic Perfusi on Quanti fication and Repro ducibility”. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (2014).
- [3] C. M. J. de Bazelaire et al. “MR Imaging Relaxation Times of Abdominal and Pelvic Tissues Measured in Vivo at 3T: Preliminary Results”. In: *Radiology* (2004).
- [4] R. K. G. Do et al. “Dynamic Contrast Enhanced MR Imaging of the Liver: Current Status and Future Directions”. In: *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* (2009).
- [5] C. Eipel et al. “Regulation of hepatic blood flow: The hepatic arterial buffer response revisited”. In: *World Journal of Gastroenterology* (2010).
- [6] V. Gulberg et al. “Hepatic Arterial Buffer Response in Patients With Advanced Cirrhosis”. In: *Hepatology* (2002).
- [7] M. Hagiwara et al. “Diagnosis with 3D Whole-Liver Perfusion MR Imagin - Initial Experience”. In: *Radiology* (2008).
- [8] C. M. Jarque e A. K. Bera. “A Test for Normality of Observations and Regression Residuals”. In: *International Statistical Review* (1987).

- [9] J. A. Johnson e T. A. Wilson. "A model for capillary exchange". In: *Am J Physiol* (1966).
- [10] L. E. Kershaw e H. M. Cheng. "Temporal Resolution and SNR Requirements for Accurate DCE-MRI Data Analysis Using the AATH Model". In: *Magnetic Resonance in Medicine* (2010).
- [11] T. S. Koh et al. "Fundamentals of Tracer Kinetics for Dynamic Contrast-Enhanced MRI". In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (2011).
- [12] T. S. Koh et al. "Hepatic Metastases: In Vivo Assessment of Perfusion Parameters at Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging with Dual-Input Two-Compartment Tracer Kinetics Model". In: *Radiology* (2008).
- [13] T. S. Koh et al. "Issues of Discontinuity in the Impulse Residue Function for Deconvolution Analysis of Dynamic Contrast-Enhanced MRI Data". In: *Magnetic Resonance in Medicine* (2011).
- [14] H. J. Laubach et al. "A Phantom for Diffusion-Weighted Imaging of Acute Stroke". In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (1998).
- [15] K. S. St. Lawrence e T. Y. Lee. "An Adiabatic Approximation to the Tissue Homogeneity Model for Water Exchange in the Brain: I. Theoretical Derivation". In: *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* (1998).
- [16] Z. P. Liang e P. C. Lauterbur. *Principles of Magnetic Resonance Imaging. A Signal Processing Perspective*. A cura di Wiley-IEEE Press. 1999.
- [17] R. Materne et al. "Assessment of Hepatic Perfusion Parameters with Dynamic MRI". In: *Magnetic Resonance in Medicine* (2002).
- [18] P. V. Pandharipande et al. "Perfusion Imaging of the Liver: Current Challenges and Future Goals". In: *Radiology* (2005).

- [19] J. Patel et al. "Diagnosis of Cirrhosis with Intravoxel Incoherent Motion Diffusion MRI and Dynamic Contrast-enhanced MRI alone and in combination: Preliminary Experience". In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (2010).
- [20] W. H. Press et al. *NUMERICAL RECIPES. The Art of Scientific Computing*. A cura di Cambridge University Press. 3^a ed. 2007.
- [21] N. M. Razali e Y. B. Wah. "Power comparison of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests". In: *Journal of Statistical Modeling and Analytics* (2011).
- [22] P. Royston. "A Remark on Algorithm AS 181: The W-test for Normality". In: *Journal of the Royal Statistical Society* (1995).
- [23] S. S. Shapiro e M. B. Wilk. "An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples)". In: *Biometrika* (1965).
- [24] Y. Shen et al. "T1 relaxivities of gadolinium-based magnetic resonance contrast agents in human whole blood at 1.5, 3 and 7 T." In: *Investigative Radiology* (2015).
- [25] G. J. Stanisiz et al. "T1, T2 Relaxation and Magnetization Transfer in Tissue at 3T". In: *Magnetic Resonance in Medicine* (2005).
- [26] B. Taouli et al. "Hepatocellular Carcinoma: Perfusion Quantification with Dynamic Contrast-enhanced MRI". In: *American Journal of Roentgenology* (2013).
- [27] C. H. Thng et al. "Perfusion magnetic resonance imaging of the liver". In: *World Journal of Gastroenterology* (2010).

Ringraziamenti

Desidero ringraziare tutti coloro che hanno permesso la realizzazione di questo progetto di tesi.

Il mio relatore, il prof. Lanconelli, che ha supervisionato questo lavoro, il Servizio di Fisica Medica del Policlinico di Modena presso il quale ho svolto il mio tirocinio e in particolare il mio correlatore, il dott. Nocetti, per la passione mostrata nei confronti del proprio lavoro e per la paziente disponibilità in termini di ascolto e supporto con cui mi ha accompagnata durante tutto il progetto.

Infine, grazie a tutte le persone con cui ho condiviso questo mio percorso di studi e che hanno saputo contribuire al raggiungimento di questo risultato.