



**ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE -DIMEC

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

**"Risonanza Magnetica Cardiaca a 3T: Valutazione Finale dei Valori di Normalità
per T1 e T2 Mapping in uno Studio Sperimentale su Soggetti Sani"**

Tesi di laurea in Risonanza Magnetica Cardiaca

Relatore: Prof. Vincenzo Russo

Presentata da: Raoul Allegranti

Matricola: 0000978822

**Sessione I
Anno Accademico 2023/2024**

*Alle mie nonne,
Paola e Carla.*

INDICE

1 INTRODUZIONE	7
2 FONDAMENTI DI RISONANZA MAGNETICA CARDIACA	8
2.1 Principi di Risonanza Magnetica	8
2.1.1 <i>Principi fisici di base.....</i>	8
2.1.2 <i>Pesature e contrasto dell'immagine</i>	11
2.1.3 <i>Parametri della qualità dell'immagine</i>	14
2.1.4 <i>Sequenze base di risonanza magnetica</i>	17
2.1.5 <i>Artefatti.....</i>	20
2.2 Anatomia del cuore.....	23
2.2.1 <i>Il cuore</i>	23
2.2.2 <i>Il circolo coronarico.....</i>	26
2.2.3 <i>Il pericardio.....</i>	27
2.3 Tecniche di imaging in Risonanza Magnetica Cardiaca	27
2.3.1 <i>Le principali indicazioni cliniche.....</i>	27
2.3.2 <i>Controindicazioni all'esame</i>	28
2.3.3 <i>Il posizionamento del paziente</i>	28
2.3.4 <i>Gating Cardiaco.....</i>	29
2.3.5 <i>Trigger Respiratorio.....</i>	29
2.3.6 <i>Piani di studio del cuore</i>	30
2.3.7 <i>Sequenze di Risonanza Magnetica Cardiaca di base.....</i>	31
3 T1 E T2 MAPPING	34
3.1 T1 Mapping.....	34
3.1.1 <i>Sequenze MOLLI.....</i>	35
3.1.2 <i>Sequenze shMOLLI</i>	36
3.1.3 <i>T1 Mapping Nativo.....</i>	36
3.2 T2 mapping	36
3.2.1 <i>T2-preparation-Based Method</i>	37
3.2.2 <i>T2 Mapping Nativo.....</i>	38
3.3 Post-processing: modello di segmentazione (AHA Scientific Statement).....	38
3.4 Revisione della letteratura sulle sequenze T1 e T2 mapping.....	38
3.4.1 <i>“Myocardial T1 and T2 mapping in 3T: reference values, influencing factors and implications”</i>	39

3.4.2 “Comparison of native myocardial T1 and T2 mapping at 1.5T and 3T in healthy volunteers: reference values and clinical implications”	39
3.4.3 “Reference values of myocardial native T1 and T2 mapping values in normal Indian population at 1.5T scanner”	40
3.4.4 “Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2* and ECV in healthy subjects at 3T CMR”	40
4 RACCOLTA DEI DATI	41
4.1 Criteri di selezione della popolazione sana e modulistica.....	41
4.2 Protocollo di acquisizione per lo studio	42
4.3 Gestione degli imprevisti durante le sedute	44
4.4 Dati utili raccolti.....	44
4.5 Statistica sulla popolazione.....	44
4.6 Software di analisi delle immagini	45
4.7 Statistica sui dati.....	46
5 RISULTATI	47
6 VALUTAZIONE FINALE	49
6.1 Interpretazione dei risultati e confronto con studio parziale.....	49
6.2 Limiti.....	50
6.3 Conclusione	50
7 BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	51

1 INTRODUZIONE

La risonanza magnetica cardiaca (CMR) rappresenta ad oggi una delle tecniche diagnostiche più avanzate ed affidabili per lo studio delle patologie cardiache. La sua capacità di fornire immagini ad alta risoluzione del cuore permette una valutazione accurata sia della morfologia che della funzione cardiaca.

Negli ultimi anni, l'introduzione dei macchinari 3 T ha segnato un significativo progresso tecnologico rispetto ai sistemi a 1.5 T, consentendo di ottenere un rapporto segnale-rumore superiore e migliorando, quindi, la qualità delle immagini e la quantificazione dei parametri tissutali.

L'utilizzo del T1 e T2 mapping, infatti, ha rivoluzionato il modo di studiare le patologie cardiache, poiché fornendo informazioni quantitative dirette, è stato resa possibile una diagnosi più precoce e precisa di malattie subcliniche. Tuttavia, per interpretare correttamente i risultati ottenuti con queste tecniche, è fondamentale disporre di valori di riferimento affidabili, che tengano conto delle variabili fisiologiche della popolazione sana. Questa normalizzazione diventa fondamentale nel momento in cui vogliono essere fatti confronti tra studi multipli, tra diverse istituzioni e tra diversi momenti nel tempo, aumentando il potenziale diagnostico e la validità della ricerca clinica.

La determinazione di questi valori di normalità per il T1 e T2 mapping nativi risulta particolarmente difficile nella CMR a 3T dato che le differenze nel campo magnetico statico influiscono diversamente sui tempi di rilassamento dei tessuti.

Lo studio e la ricerca condotti in questa tesi vogliono essere un contributo efficace e significativo all'evoluzione dell'imaging quantitativo di risonanza magnetica, aumentando per quanto possibile il potenziale diagnostico e la validità della ricerca.

L'obiettivo primario della presente tesi è proprio quello di andare a definire i valori di normalità per le tecniche di imaging parametrico nella popolazione sana, utilizzando macchine di RM a 3T. Questo studio vuole essere una valutazione finale, a studio clinico completato, del progetto tesi pilota iniziato dallo studente Francesco Palai nell'anno accademico 2022/2023.

2 FONDAMENTI DI RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

2.1 Principi di Risonanza Magnetica

La risonanza magnetica (RM), conosciuta anche come risonanza magnetica nucleare (RMN), è una procedura diagnostica non invasiva che utilizza tecniche di imaging avanzate e offre una vasta gamma di applicazioni. Originariamente sviluppata come una metodica spettrometrica per i biochimici, è stata introdotta nel campo diagnostico circa vent'anni fa, inizialmente per l'analisi delle patologie neurologiche dell'encefalo e del midollo spinale. Successivamente, il suo utilizzo si è ampliato per includere tutte le aree anatomiche e diverse tipologie di malattie, comprese quelle cardiache. La tecnica si basa su un sistema di emissione, costituito da bobine a radiofrequenza¹, e su un sistema di ricezione, rappresentato dai nuclei atomici, in particolare quelli di idrogeno, all'interno di un campo magnetico statico.¹

2.1.1 Principi fisici di base

La risonanza magnetica si fonda sul movimento di rotazione dei nuclei atomici presenti nei tessuti biologici. Questo fenomeno, noto come spin², è il risultato della rotazione dei protoni³ e dei neutroni⁴ all'interno del nucleo atomico.

Nel processo di risonanza magnetica nucleare, si utilizza l'idrogeno come nucleo di riferimento, grazie alla sua abbondanza nel corpo umano e al fatto che il suo protone singolo (con numero atomico e numero di massa pari a 1) conferisce un momento magnetico significativo.

Lo spin del nucleo di idrogeno induce un campo elettromagnetico, facendo sì che il nucleo funzioni come un piccolo magnete con un polo nord e un polo sud di pari intensità. Senza l'influenza di un campo magnetico esterno, i momenti magnetici⁵ dei nuclei di idrogeno sono disposti casualmente. Quando, invece, sono immersi in un campo magnetico statico di grande intensità, questi nuclei si allineano con il campo. Alcuni nuclei di idrogeno si orientano parallelamente al campo magnetico, mentre altri si orientano in direzione opposta.

¹ Bobine a RF: hanno il duplice scopo di creare un campo magnetico oscillante perturbante gli spin protonici e rilevare il moto di precessione della magnetizzazione trasversale. Esse sono costituite da elementi induttivi e capacitivi dal cui accoppiamento dipende la loro frequenza di risonanza.

² Spin: indica il momento della quantità di moto intrinseco delle particelle elementari.

³ Protoni: è una particella elementare stabile, che insieme al neutrone costituisce il nucleo atomico.

⁴ Neutroni: è la particella subatomica elettricamente neutra.

⁵ Momento magnetico: in fisica, il momento magnetico di un magnete è una grandezza che quantifica la forza che il magnete stesso esercita su una corrente elettrica e la torsione che il campo magnetico produce interagendo con esso.

L'influenza del campo magnetico B_0 induce una rotazione aggiuntiva, o una vibrazione, nei momenti magnetici dell'idrogeno attorno a B_0 . Questo movimento secondario è noto come precessione e porta i momenti magnetici a descrivere un percorso circolare attorno a B_0 , chiamato appunto percorso di precessione. La velocità con cui i momenti magnetici oscillano attorno a B_0 è definita frequenza di precessione. Questa frequenza viene misurata in megahertz (MHz), dove 1 Hz equivale a 1 ciclo al secondo e 1 MHz a 1 milione di cicli al secondo. La frequenza di precessione è determinata dall'equazione di Larmor:

$$\omega_0 = B_0 \times \lambda$$

Il rapporto giromagnetico rappresenta la relazione tra il momento angolare e il momento magnetico di ciascun nucleo rilevante per la risonanza magnetica. Questo rapporto è una costante, espressa come la frequenza di precessione di un dato nucleo a un campo magnetico di 1T. È importante notare che ogni nucleo attivo possiede un rapporto giromagnetico unico, che varia in funzione dell'intensità del campo magnetico. Questa variazione della costante giromagnetica consente alla risonanza magnetica di focalizzarsi specificamente sull'idrogeno, escludendo gli altri nuclei attivi dall'imaging.

La risonanza è un fenomeno che si verifica quando un oggetto viene esposto a una perturbazione oscillante con una frequenza vicina alla sua frequenza naturale di oscillazione. Quando un nucleo è esposto a una perturbazione esterna che ha un'oscillazione simile alla sua frequenza naturale, il nucleo assorbe energia dalla forza esterna. Il nucleo assorbe energia e risuona se l'energia viene fornita esattamente alla stessa frequenza di precessione. Se l'energia viene fornita a una frequenza diversa da quella della frequenza di Larmor del nucleo, la risonanza non si verifica. Perché si verifichi la risonanza dell'idrogeno, deve essere applicato un impulso RF di energia esattamente alla frequenza di Larmor dell'idrogeno. Come si è detto parlando del rapporto giromagnetico, altri nuclei attivi per la risonanza magnetica che si sono allineati con B_0 non risuonano, poiché le loro frequenze di precessione sono diverse da quella dell'idrogeno.

Uno dei risultati della risonanza è che il vettore di magnetizzazione netta (NMV)⁶ si sposta fuori allineamento rispetto a B_0 e l'angolo con cui l'NMV si sposta fuori allineamento è chiamato flip angle (*cfr. paragrafo 2.1.2*). L'entità del flip angle dipende dall'ampiezza e dalla

⁶ NMV: è la somma vettoriale dei vettori di magnetizzazione provenienti da tutti i pacchetti di spin.

durata dell'impulso RF. Di solito, l'angolo di inclinazione è di 90° , cioè l'NMV riceve abbastanza energia dall'impulso RF per spostarsi di 90° rispetto a B_0 .

Un altro risultato della risonanza è che i momenti magnetici dei nuclei di idrogeno si sincronizzano tra loro. La fase è la posizione di ciascun momento magnetico sul percorso di precessione attorno a B_0 . I momenti magnetici che sono in fase (o coerenti) si trovano nello stesso punto sul percorso di precessione attorno a B_0 in un dato momento. I momenti magnetici che sono fuori fase (o incoerenti) non si trovano nello stesso punto sul percorso di precessione. Quando si verifica la risonanza, tutti i momenti magnetici si spostano nella stessa posizione sul percorso di precessione e sono quindi in fase.

Quando l'impulso RF viene spento, l'NMV è nuovamente influenzato da B_0 e cerca di riallinearsi ad esso. Per fare ciò, i nuclei di idrogeno devono perdere l'energia che hanno acquisito dall'impulso RF. Allo stesso tempo, ma in modo indipendente, i momenti magnetici dell'idrogeno perdono coerenza a causa del defasamento. Il processo tramite il quale l'idrogeno perde questa energia è chiamato rilassamento, ma assume valori diversi ed opposti a seconda che si parli di magnetizzazione longitudinale o trasversale:

- Magnetizzazione longitudinale: aumenta gradualmente quindi viene chiamato recupero T_1 .
- Magnetizzazione trasversale: diminuisce gradualmente, quindi viene chiamato decadimento T_2 ; ciò fa diminuire anche l'intensità di voltaggio indotto nella bobina di ricezione, per cui l'induzione del segnale ridotto viene chiamato segnale di decadimento libero (FID) [Fig. 1].²

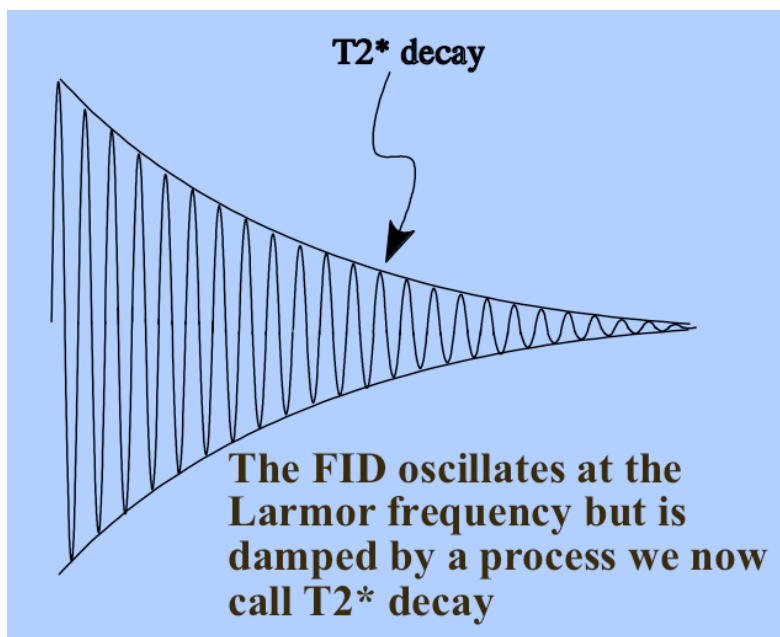


Fig. 1 Segnale di risonanza magnetica di decadimento libero dell'induzione secondo il tempo di rilassamento T_2^ .*

2.1.2 Pesature e contrasto dell'immagine

Tutte le immagini diagnostiche cliniche devono evidenziare un contrasto⁷ tra le strutture anatomiche normali e tra queste e qualsiasi patologia presente. Senza una differenza di contrasto, diventa impossibile individuare anomalie all'interno del corpo. Uno dei principali vantaggi della risonanza magnetica rispetto ad altre tecniche di imaging è la sua eccezionale capacità di differenziare i tessuti molli nelle immagini. Il contrasto di ogni immagine dipende da molteplici fattori, ed è essenziale comprendere i meccanismi che lo influenzano nelle immagini MRI.

Parametri Estrinseci

I parametri estrinseci sono quelli che l'operatore può regolare dalla console operativa e variano a seconda della sequenza di impulsi utilizzata.

- TR: il tempo di ripetizione (TR) è l'intervallo di tempo tra l'applicazione di un impulso a radiofrequenza (RF)⁸ e il successivo impulso RF per ciascuna sezione. Misurato in millisecondi (ms), il TR determina la quantità di rilassamento che può avvenire tra la fine di un impulso RF e l'inizio di quello successivo, influenzando così la quantità di rilassamento T1 al momento della lettura del segnale.
- TE: il tempo di eco (TE) è l'intervallo tra l'applicazione dell'impulso RF e il momento in cui si raggiunge il picco del segnale indotto nella bobina, anch'esso misurato in millisecondi (ms). Il TE determina quanto decadimento della magnetizzazione trasversale avviene, controllando quindi la quantità di rilassamento T2 al momento della lettura del segnale.
- TI: il tempo di inversione (TI) è il tempo che intercorre tra l'applicazione di un impulso RF e l'acquisizione del segnale MRI. Questo parametro è utilizzato nelle sequenze di "Inversion Recovery (IR)". Nelle sequenze pesate T1, se l'impulso di eccitazione a 90° viene applicato esattamente quando la curva di rilassamento di un tessuto, come il grasso, attraversa il "null point", il segnale di quel tessuto viene soppresso.
- FA: il flip angle (FA) rappresenta l'angolo di deviazione della magnetizzazione netta rispetto alla direzione del campo magnetico statico. Questo parametro influisce sul contrasto nelle sequenze Gradient Echo. In particolare, si ottengono:

⁷ Contrasto: in un'immagine è il rapporto o differenza tra il valore più alto e il valore più basso della luminosità nell'immagine.

⁸ Impulso RF: hanno la funzione di perturbare l'equilibrio degli spin e di generare il segnale.

- Contrasti pseudo T1 con FA pari o superiore a 75° ;
- Contrasti pseudo T2 con FA pari o inferiore a 45° .

TR and TE and TI of inversion recovery sequence

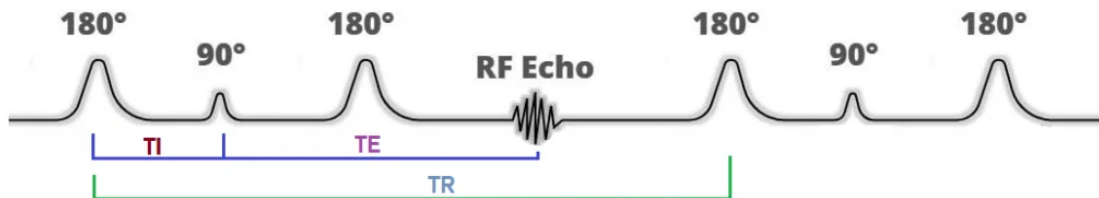


Fig. 2 Esempio di una sequenza Inversion Recovery con relativi TI, TE e TR.

Parametri Intrinseci

I parametri intrinseci sono quelli che non possono essere modificati perché propri dei tessuti corporei.

- Tempo di Recupero T1: il recupero T1 avviene quando i nuclei rilasciano la loro energia all'ambiente circostante, chiamato reticolo, in un processo noto come rilassamento spin-reticolo. Questo rilascio di energia permette ai momenti magnetici dei nuclei di ripristinare la loro magnetizzazione longitudinale (ossia nel piano longitudinale). La velocità di questo recupero segue una curva esponenziale, con una costante temporale denominata tempo di rilassamento T1. Questo è il tempo necessario affinché il 63% della magnetizzazione longitudinale si ripristini nel tessuto. Le immagini con pesatura T1 sono quelle in cui il contrasto dipende principalmente dalle variazioni nei tempi di rilassamento T1. Poiché il TR determina quanto tempo ha ogni vettore per recuperare prima di essere nuovamente eccitato dall'impulso RF successivo, nelle immagini pesate T1 il TR deve essere sufficientemente breve da impedire un recupero completo della magnetizzazione longitudinale a B_0 . Se ciò accade, il rilassamento T1 è completo in tutti i tessuti, e le differenze nei loro tempi T1 non vengono evidenziate nell'immagine [Fig. 3].

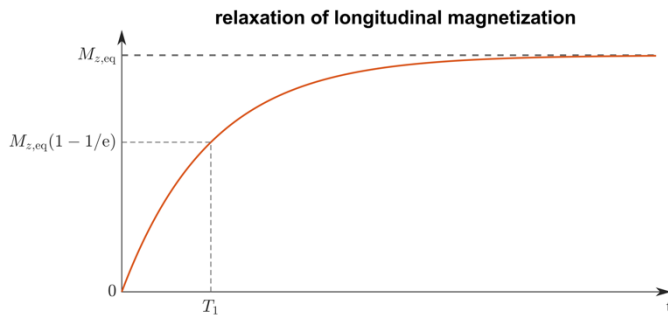


Fig. 3 Il rilassamento longitudinale è descritto da una relazione esponenziale che da 0 va verso un valore massimo ed è anche asintotica.

- **Tempo di Decadimento T2:** il decadimento T2 si verifica a causa dello scambio di energia tra nuclei vicini, un processo noto come rilassamento spin-spin, che deriva dall'interazione tra i campi magnetici di ciascun nucleo e quelli dei nuclei adiacenti. Questo fenomeno porta alla perdita di coerenza della magnetizzazione trasversale (nel piano trasversale). La velocità di questo decadimento è anch'essa esponenziale, e il tempo di rilassamento T2 rappresenta la costante temporale di questo processo. È il tempo necessario affinché il 63% della magnetizzazione trasversale venga perso. I tempi di rilassamento T1 e T2 di un tessuto, pur essendo intrinseci, variano in funzione della forza del campo magnetico: con l'aumento di quest'ultima, i tessuti impiegano più tempo per rilassarsi. Un'immagine con pesatura T2 si basa sulla differenza nei tempi di rilassamento T2 tra i tessuti. In questo caso, il TE controlla il grado di decadimento T2, e deve essere sufficientemente lungo per permettere ai tessuti di decadere in modo tale che le differenze di contrasto siano visibili nell'immagine [Fig. 4].

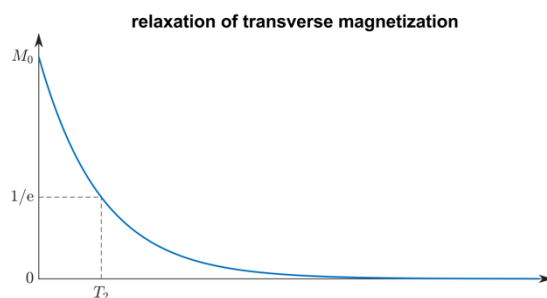


Fig. 4 Il decadimento trasversale è determinato da una curva esponenziale con asintoto che parte da un valore massimo e va a zero.

- **Densità Protonica (DP):** il contrasto di densità protonica si riferisce alle variazioni nell'intensità del segnale tra i tessuti, determinate dal numero relativo di protoni per unità di volume. Per ottenere un contrasto basato sulle differenze di densità protonica, la componente trasversale della magnetizzazione deve riflettere queste differenze. I tessuti con alta densità protonica presentano una grande componente trasversale di magnetizzazione, risultando quindi in un segnale forte e apparendo luminosi in

un'immagine con contrasto di densità protonica. Al contrario, i tessuti con bassa densità protonica hanno una piccola componente trasversale di magnetizzazione e appaiono scuri. Un'immagine con pesatura DP si basa principalmente sulla differenza nel numero di protoni per unità di volume tra i tessuti. In qualsiasi immagine, il contrasto dovuto alla densità protonica intrinseca si combina con i meccanismi di rilassamento T1 e T2, contribuendo al contrasto finale. Per ottenere un'immagine pesata in DP, si riducono gli effetti del contrasto T1 e T2, utilizzando TR lunghi (che minimizzano la pesatura T1) e TE brevi (che limitano il decadimento T2).

- Flusso: il flusso si riferisce al movimento dei nuclei durante l'acquisizione dei dati, che genera caratteristiche di contrasto differenti rispetto ai nuclei stazionari circostanti, in particolare quelli presenti nel sangue e nel liquido cerebrospinale. Il movimento dei nuclei in flusso può causare errori di mappatura del segnale, producendo artefatti noti come phase ghosting (*cf. paragrafo 2.1.5*). Questi artefatti e le loro cause sono collettivamente denominati fenomeni di flusso.²

2.1.3 Parametri della qualità dell'immagine

La qualità delle immagini è determinata da numerosi fattori che si relazionano e sono strettamente collegati tra loro. Le quattro principali considerazioni che determinano la qualità dell'immagine sono:

- Rapporto Segnale/Rumore (SNR)
- Contrasto Segnale/Rumore (CNR)
- Risoluzione Spaziale
- Tempo di scansione

SNR (Signal-to-Noise Ratio)

Per comprendere appieno il concetto di rapporto segnale/rumore, è importante definire chiaramente cosa si intende per "segnale" e "rumore":

- Segnale: si riferisce alla tensione generata nella bobina ricevente a causa della precessione del vettore di magnetizzazione netta (NMV) nel piano trasversale.
- Rumore: rappresenta le frequenze che si manifestano in modo casuale nello spazio e nel tempo, simili al fruscio che si sente su una radio quando non è correttamente sintonizzata. Nel contesto della risonanza magnetica, il rumore è prodotto sia dalla presenza del paziente all'interno del magnete, sia dal rumore elettrico di fondo del sistema stesso. Questo rumore è costante per ogni paziente e dipende da fattori come

la costituzione fisica del paziente, l'area corporea esaminata e il rumore intrinseco del sistema.

Migliorare il segnale equivale a migliorare il rapporto segnale/rumore (SNR), mentre una sua diminuzione comporta un peggioramento del SNR. Ecco i principali fattori che incidono sul SNR:

- a. Intensità del campo magnetico: con l'aumento dell'intensità del campo magnetico, cresce anche la differenza energetica tra i nuclei a bassa e alta energia. Con un divario energetico maggiore, meno nuclei hanno l'energia necessaria per allinearsi contro il campo magnetico principale (B_0). Questo incremento porta a un aumento delle dimensioni del vettore di magnetizzazione netta (NMV), con conseguente maggiore magnetizzazione disponibile per l'imaging.
- b. Densità protonica dell'area esaminata: la quantità di protoni presenti nella regione di interesse influisce direttamente sull'intensità del segnale rilevato. Le aree con bassa densità protonica producono un segnale ridotto e quindi un SNR inferiore, mentre le zone con alta densità protonica generano un segnale più forte e, di conseguenza, un SNR più elevato.
- c. Volume del voxel: il voxel rappresenta un volume di tessuto all'interno del corpo, e nella rappresentazione digitale corrisponde a un pixel, la cui luminosità riflette la forza del segnale MRI generato. Voxel di dimensioni maggiori contengono un numero superiore di nuclei, aumentando così il segnale complessivo. L'SNR è direttamente proporzionale al volume del voxel, quindi qualsiasi cambiamento nella dimensione del voxel, come lo spessore delle slice, la matrice⁹ dell'immagine o il FOV¹⁰, influenzerà il SNR.
- d. TR, TE e Flip Angle (FA): un TR più lungo incrementa l'SNR, poiché permette un maggiore recupero della magnetizzazione longitudinale prima del successivo impulso RF, che si trasforma poi in magnetizzazione trasversale; il TE regola la quantità di magnetizzazione trasversale che ha il tempo di decadere prima di raccogliere l'eco, quindi un TE lungo comporta una maggiore perdita di magnetizzazione trasversale e, di conseguenza, una diminuzione dell'SNR; il Flip Angle, che determina l'angolo di rotazione della magnetizzazione, influisce sul SNR, con il massimo segnale ottenuto a un angolo di 90° . Angoli inferiori riducono il segnale e quindi peggiorano l'SNR.

⁹ Matrice: il concetto di matrice è un'estensione di quello di numero ed è costituita da numeri che rappresentano i livelli di grigio.

¹⁰ FOV: "field of view", è il campo di vista o anche matrice dell'immagine.

- e. Numero di eccitazioni (NEX): indica quante volte i dati vengono acquisiti con la stessa codifica di fase. Aumentare il NEX comporta una maggiore raccolta di dati, ma poiché il rumore è casuale, raddoppiare il NEX migliora l'SNR solo di $\sqrt{2}$ (circa 1,4), poiché il segnale si somma coerentemente, mentre il rumore si distribuisce casualmente.
- f. Larghezza di banda di ricezione: questo parametro indica l'intervallo di frequenze campionate durante l'applicazione del gradiente di lettura. Ridurre la larghezza di banda permette di campionare meno rumore rispetto al segnale, poiché il rumore si distribuisce su tutte le frequenze in modo casuale. Una larghezza di banda inferiore, quindi, migliora l'SNR riducendo la quantità di rumore acquisita.
- g. Tipo di bobina ricevente: la scelta della bobina è fondamentale per ottimizzare l'SNR. La dimensione della bobina deve essere tale da coprire in modo ottimale l'area di tessuto da esaminare, garantendo una raccolta efficiente del segnale e migliorando così l'SNR.

CNR

Il rapporto contrasto-rumore (CNR) è definito come la differenza nell'SNR tra due aree adiacenti. È controllato dagli stessi fattori che influenzano l'SNR. Il CNR è probabilmente il fattore più critico che influisce sulla qualità dell'immagine, poiché determina direttamente la capacità dell'occhio di distinguere le aree ad alto segnale da quelle a basso segnale.

Risoluzione Spaziale

La risoluzione spaziale è la capacità di distinguere due punti come separati e distinti, ed è controllata dalle dimensioni del voxel. I voxel piccoli garantiscono una buona risoluzione spaziale, permettendo una facile differenziazione delle piccole strutture. Al contrario, i voxel grandi comportano una bassa risoluzione spaziale, poiché le piccole strutture non sono risolte altrettanto bene. Nei voxel grandi, le intensità di segnale individuali vengono mediate insieme e non sono rappresentate in modo distinto all'interno del voxel (artefatto da volume parziale).

Tempo di Scansione

Il tempo di scansione è il tempo necessario per completare l'acquisizione dei dati o il tempo per riempire lo spazio K. I tempi di scansione sono importanti per mantenere la qualità dell'immagine, poiché tempi di scansione lunghi danno al paziente più opportunità di muoversi durante l'acquisizione.^{2,3}

2.1.4 Sequenze base di risonanza magnetica

Le sequenze di impulsi sono fondamentali per definire come un sistema applica impulsi e gradienti¹¹, influenzando direttamente il contrasto e la qualità dell'immagine ottenuta. Queste sequenze consistono in una serie di impulsi RF, applicazioni di gradienti e intervalli temporali ben definiti. Gli impulsi RF hanno la funzione di eccitare e rifasare i nuclei, mentre i gradienti sono utilizzati per la codifica spaziale del segnale e per la gestione della fase dei momenti magnetici, a seconda del tipo di sequenza in uso. Gli intervalli temporali tra queste operazioni, alcuni dei quali sono parametri estrinseci (*cf.* paragrafo 2.1.2), determinano il modo in cui questi eventi si susseguono. Di fatto, una sequenza di impulsi è una serie di operazioni meticolosamente orchestrate e temporizzate per produrre un contrasto specifico nell'immagine.

Le sequenze di impulsi si suddividono principalmente in due categorie: le sequenze “spin echo” e le sequenze “gradient echo”.^{2,3}

Spin Echo

La sequenza spin echo usa un impulso eccitatorio a 90° per ribaltare la NMV sul piano trasversale generando tensione nella bobina ricevente. Quando l'impulso viene spento si genera un segnale FID che inizia a decadere secondo il T2*. Per compensare il defasamento, viene utilizzato uno o più impulsi di rifasamento a 180° per generare uno spin echo. Se viene generato solo un echo si può ottenere un'immagine pesata in T1 con TE e TR brevi; se sono generati due spin echo vengono registrate immagini DP e T2.

Le sequenze di spin echo rappresentano lo standard d'oro per la maggior parte delle acquisizioni di immagini. Le immagini pesate in T1 sono particolarmente utili per dimostrare l'anatomia, grazie alla loro alta SNR. Le immagini pesate in T2, d'altra parte, sono utili per identificare patologie perché più sensibili al segnale dei tessuti malati che sono più edematosi, dunque contenenti acqua [Fig. 5].^{2,4}

¹¹ Gradienti: un gradiente di campo magnetico è una variazione del campo magnetico rispetto alla posizione. Gli impulsi di gradiente influenzano la frequenza e la fase del segnale ricevuto, e sono necessari all'ottenimento dell'immagine.

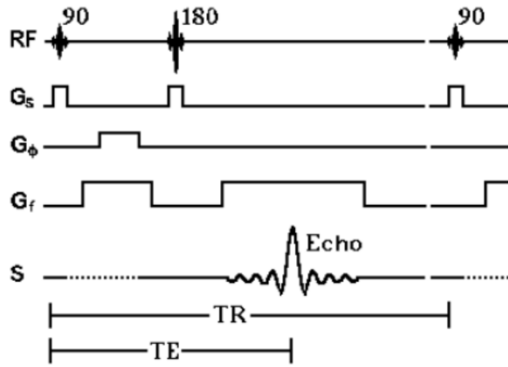


Fig. 5 Grafico temporale di una sequenza SE.

Fast/Turbo Spin Echo

Il nome "fast spin echo" o "turbo spin echo" indica una sequenza di spin echo che consente tempi di scansione significativamente più brevi rispetto a quelli delle sequenze di spin echo convenzionali. Il tempo di scansione viene ridotto eseguendo più di uno step di codifica di fase e riempiendo così più di una linea di K-spazio¹² per TR. Questo viene realizzato utilizzando un "echo train" che consiste in diversi impulsi di rifasamento di 180°. Il numero di impulsi di 180° eseguiti per TR corrisponde al numero di eco prodotti e al numero di linee di K-spazio riempite. Questo numero è chiamato "turbo factor" o "Echo Train Length (ETL)". Maggiore è il turbo factor, più breve è il tempo di scansione, poiché vengono eseguiti più passi di codifica di fase per TR [Fig. 6].^{2,5}

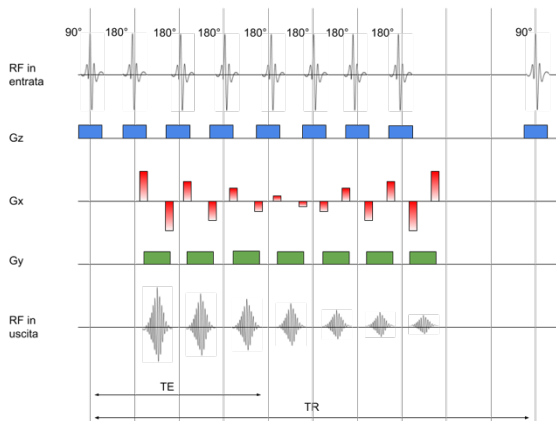


Fig. 6 Grafico temporale di una sequenza FSE.

STIR (Short Tau Inversion Recovery)

La STIR è una sequenza di inversion recovery che utilizza un TI (chiamato tau) che corrisponde al tempo necessario affinché il grasso recuperi dall'inversione completa fino al piano trasversale, in modo tale che non ci sia magnetizzazione longitudinale corrispondente al

¹² K-spazio: è uno spazio geometrico bidimensionale in cui ogni elemento è costituito da un numero complesso rappresentato da una frequenza e una fase. Ogni riga è relativa alla frequenza, mentre ogni colonna dà informazioni sulla fase.

grasso (null point). Un TI di 100-175 ms raggiunge la soppressione del grasso, sebbene questo valore possa variare leggermente a seconda delle intensità di campo [Fig. 7].^{2,6}

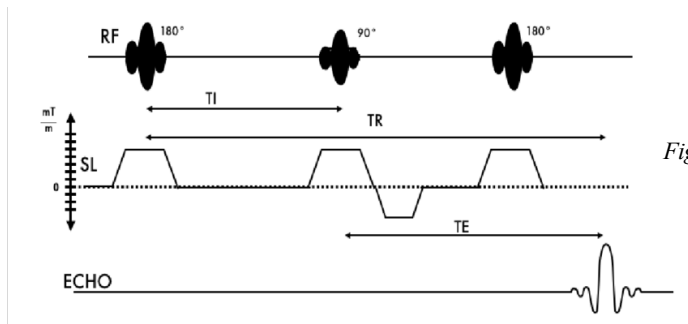


Fig. 7 Grafico temporale di una sequenza STIR.

Gradient Echo

Le sequenze gradient echo utilizzano impulsi RF variabili, che flettono il NMV a qualsiasi angolo (non solo 90°). Si crea una componente trasversale la cui magnitudine è inferiore rispetto a quella ottenuta con il metodo spin echo, dove tutta la magnetizzazione longitudinale viene convertita nel piano trasversale. Dopo che l'impulso RF viene rimosso, il segnale FID viene prodotto immediatamente e a causa dell'inomogeneità del campo magnetico e del defasamento T_2^{*13} inizia a decadere. I momenti magnetici subiscono un'accelerazione di defasamento da un gradiente iniziale negativo, per poi essere quindi rifasati da un gradiente con polarità inversa in modo che il segnale possa essere ricevuto dalla bobina. Tuttavia, il gradiente non compensa le disomogeneità di campo magnetico, per cui la pesatura T2 è in realtà una pesatura T_2^* [Fig. 8].^{2,7}

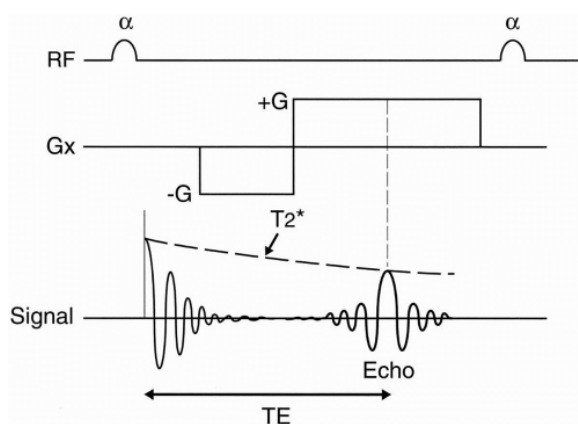


Fig. 8 Grafico temporale di una sequenza GRE.

¹³ T_2^* : è il decadimento dell'FID (Free Induction Decay) che segue l'impulso di eccitazione RF. Questo decadimento è più rapido rispetto al decadimento T_2 , poiché è una combinazione di due effetti: il decadimento T_2 stesso e lo sfasamento dovuto alle incertezze del campo magnetico stesso.

2.1.5 Artefatti

Con artefatto si intende la presenza di un'immagine indesiderata e fuorviante che appare sulle immagini normali e vengono considerati come fattori peggiorativi e di degrado dell'informazione contenuta dell'immagine. Sono presenti in tutte le immagini RM ad un certo grado e possono essere irreversibili o correggibili.

Phase Mismatching

Il phase mismatching, nota anche come ghosting, provoca la comparsa di immagini duplicate di strutture in movimento lungo la direzione di codifica di fase. Questo fenomeno si verifica quando c'è un movimento periodico dell'anatomia durante la scansione, come la respirazione, la deglutizione o il movimento pulsatile del sangue.

Sebbene sia impossibile eliminare completamente il ghosting, esistono diverse strategie per mitigare i suoi effetti, a seconda delle cause specifiche:

- Invertire la direzione di codifica di fase e quella di frequenza.
- Applicare impulsi di pre-saturazione.
- Utilizzare tecniche di compensazione per il movimento respiratorio.
- Applicare il gating cardiaco.
- Adottare tecniche di compensazione del flusso, come il Gradient Moment Nulling.

Aliasing o Wrap Around

L'aliasing, o wrap around, si verifica quando l'anatomia al di fuori del campo visivo viene visualizzata sovrapposta a quella all'interno del FOV. Questo problema nasce perché le strutture al di fuori del FOV, se sono vicine alla bobina ricevente, continuano a generare segnali che vengono erroneamente interpretati come provenienti dall'interno del FOV.

L'aliasing può manifestarsi lungo due assi principali:

- Wrap di Frequenza: questo fenomeno è causato dal sotto-campionamento delle frequenze nell'eco. Frequenze da qualsiasi segnale, sia che l'anatomia da cui provengono sia dentro o fuori dal FOV, possono causare aliasing.
- Wrap di Fase: questo tipo di aliasing si verifica quando c'è un sotto-campionamento lungo l'asse della fase. I segnali provenienti dall'interno e dall'esterno del FOV ricevono lo stesso valore di fase, portando alla duplicazione di questi valori e all'effetto di wrap lungo l'asse della fase.

Per mitigare l'aliasing, ci sono diverse strategie:

- Espansione del FOV: aumentare il campo visivo per includere tutta l'anatomia che produce segnale all'interno del FOV può ridurre l'aliasing, ma comporta una perdita di risoluzione spaziale.
- Bande di Pre-Saturazione: applicare bande di pre-saturazione nelle aree al di fuori del FOV può ridurre il segnale proveniente da queste zone, aiutando a limitare l'aliasing.

In aggiunta, esistono due tecniche software per compensare l'aliasing:

- Oversampling delle Frequenze: aumentare il tasso di campionamento delle frequenze per garantire una digitalizzazione sufficiente di tutte le frequenze. Questo viene realizzato utilizzando un filtro per escludere le frequenze esterne al FOV.
- Oversampling della Fase: espandere il FOV nella direzione della fase per estendere la curva di fase su un'area più ampia dell'anatomia, evitando la duplicazione dei valori di fase.

Artefatto da Chemical Shift

L'artefatto da chemical shift produce un bordo scuro all'interfaccia tra grasso e acqua che si verifica solo lungo l'asse della codifica della frequenza. È causato dalle diverse ambientazioni chimiche del grasso e dell'acqua. Sebbene il grasso e l'acqua siano entrambi composti da protoni di idrogeno, nel grasso gli idrogeni sono disposti con il carbonio, mentre nell'acqua con l'ossigeno. Di conseguenza, il grasso precessa a una frequenza inferiore rispetto all'acqua. Questa differenza nella frequenza di precessione è proporzionale alla forza del campo magnetico principale B_0 e a forze di campo elevate, può portare a un artefatto. La quantità di chemical shift¹⁴ è spesso espressa in unità arbitrarie chiamate parti per milione (ppm) della forza del campo magnetico principale.

Il chemical shift può essere limitato eseguendo scansioni a forze di campo più basse e mantenendo il FOV al minimo. A forze di campo elevate, la dimensione della banda di ricezione è uno dei modi per limitare lo shift chimico. Poiché la banda di ricezione viene ridotta, un intervallo di frequenze più piccolo deve ora essere mappato attraverso lo stesso numero di pixel di frequenza. È consigliabile utilizzare sempre la banda di ricezione più ampia possibile, mantenendo un buon SNR, e il FOV più piccolo possibile. Se la banda di ricezione viene ridotta per aumentare l'SNR, si può utilizzare la saturazione chimica per saturare il segnale proveniente dal grasso o dall'acqua. In questo modo, poiché il grasso o

¹⁴ Chemical shift: è il fenomeno per il quale un atomo risente energeticamente delle interazioni del suo intorno.

l'acqua sono annullati, non c'è nulla contro cui l'altro tessuto può spostarsi, e quindi l'artefatto viene eliminato.

Artefatto da Suscettibilità Magnetica

Questo artefatto produce una distorsione dell'immagine insieme a grandi vuoti di segnale ed è dovuto alla presenza di materiali ad alta suscettibilità magnetica¹⁵ (come il metallo). Alcuni tessuti si magnetizzano ad un grado diverso rispetto ad altri, il che porta ad una differenza nella frequenza e nella fase di precessione. Ciò causa un defasamento ai confini di questi tessuti e una perdita di segnale. Le sequenze gradient echo sono più sensibili a questo tipo di artefatti poiché la reversibilità di gradiente non può compensare la differenza di fase ai margini.

In certe situazioni questo artefatto può essere di aiuto nelle diagnosi, come nel caso di piccole emorragie (producono questo effetto per la concentrazione di ferro). Tuttavia, questo artefatto può seriamente rovinare la qualità dell'immagine e può essere corretto come segue:

- Rimuovendo gli oggetti metallici;
- Usando sequenze spin echo invece che sequenze gradient echo;
- Abbassare il TE.

Artefatto Zipper

L'artefatto zipper appare come una linea densa sull'immagine in un punto specifico ed è causato dall'ingresso di segnali RF esterni nella sala di imaging ad una frequenza specifica che interferisce con il debole segnale proveniente dal paziente. È il risultato di una perdita nella schermatura RF della stanza e può essere corretto solo rimediando ai problemi di schermatura.

Artefatto da Volume Parziale

È un tipo di artefatto legato alle dimensioni finite del voxel per cui, se una parte di volume con un determinato segnale è più piccola del voxel stesso, e questo viene riempito con altre parti di altri volumi con altrettanti altri segnali, il segnale di quel voxel apparirà come una miscela di segnale dei tessuti contenuti, creando un'immagine sfuocata.

Per correggere questo errore si può ridimensionare il FOV, aumentare la risoluzione spaziale o utilizzare tecniche di acquisizione avanzate.^{2,3}

¹⁵ Suscettibilità magnetica: è la capacità di una sostanza di indurre una variazione del campo magnetico locale in presenza di un campo magnetico esterno.

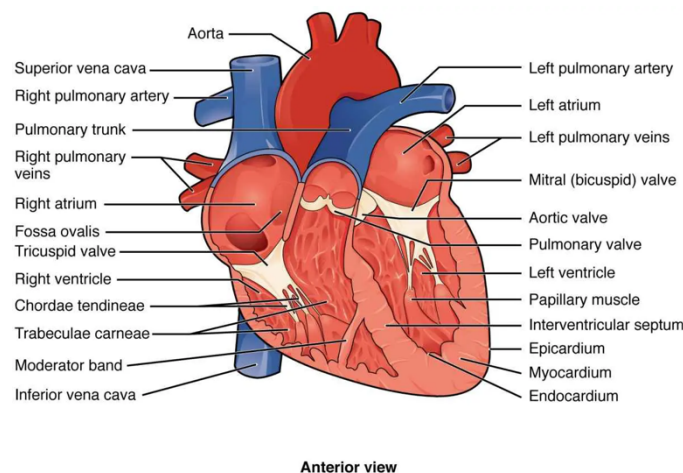
2.2 Anatomia del cuore

2.2.1 Il cuore

Il cuore è un organo muscolare cavo dalla forma conica situato nel mediastino, la regione centrale del torace, tra i polmoni. Esso si trova inclinato obliquamente, posizionato dietro lo sterno e proiettato verso il lato sinistro del torace. In questo modo, circa un terzo del cuore si colloca a destra e due terzi a sinistra rispetto al piano mediano.

Negli individui adulti, il cuore ha una lunghezza di circa 12 cm, una larghezza massima che varia tra 8 e 9 cm e uno spessore di circa 6 cm. Tuttavia, continua ad aumentare in peso e dimensioni con l'età, con un incremento più pronunciato negli uomini rispetto alle donne.

Anatomicamente, il cuore è suddiviso in quattro cavità principali: le due superiori, chiamate atri, e le due inferiori, note come ventricoli. Le camere sono separate da strutture divisorie chiamate setti e costrizioni. I setti, come il setto interatriale e il setto interventricolare, dividono rispettivamente le cavità superiori e inferiori e separano le sezioni destra e sinistra del cuore.



Anterior view
Fig. 9 Vista anteriore di un'immagine anatomica del cuore e rispettive parti interne ed esterne.

L'atrio destro è più grande di quello sinistro, ma ha pareti leggermente più sottili, con uno spessore di circa 2 mm. È composto da due sezioni principali:

- Sinus Venarum (sinus venosus): Questa è una grande cavità quadrangolare situata tra le due vene cave. Si collega in basso con il ventricolo destro e, medialmente, con l'atrio sinistro.
- Auricola destra (auricula dextra): È una piccola sacca muscolare conica che si estende dalla parte superiore e anteriore del sinus, proiettandosi in avanti e verso sinistra, sovrapponendosi alla radice dell'aorta.

La separazione tra l'auricola e il sinus venarum è evidenziata internamente da una cresta muscolare verticale e liscia, nota come cresta terminale. Posteriormente a questa cresta, la superficie dell'atrio è liscia, mentre anteriormente si trovano delle fibre muscolari sollevate in creste parallele, chiamate muscoli pettinati.

L'atrio destro riceve sangue povero di ossigeno dalla circolazione sistemica attraverso due grandi vene:

- Vena Cava Superiore: Si apre nella parte postero-superiore dell'atrio destro e trasporta il sangue dalla metà superiore del corpo. La sua apertura non è dotata di valvole.
- Vena Cava Inferiore: Più grande della superiore, si apre nella porzione postero-inferiore dell'atrio, vicino al setto atriale, e trasporta il sangue dai tessuti e dagli organi della cavità addominale, pelvica e dagli arti inferiori. Il suo orifizio è parzialmente protetto da una valvola rudimentale, la valvola di Eustachio, importante durante lo sviluppo fetale per dirigere il sangue dalla vena cava inferiore attraverso il forame ovale verso l'atrio sinistro.

Le vene cardiache, che raccolgono il sangue dalla parete del cuore, lo convogliano nel seno coronarico, che si apre nell'atrio destro tra la valvola della vena cava inferiore e l'apertura atrioventricolare. Il seno coronarico è dotato di una valvola, la valvola di Tebesio, che impedisce il reflusso del sangue durante la contrazione atriale.

La fossa ovalis è una depressione ovale situata sulla parete settale dell'atrio, corrispondente alla posizione del forame ovale nel cuore fetale.

Il ventricolo destro ha una forma triangolare e si estende dall'atrio destro fino a vicino all'apice del cuore.

Il sangue venoso povero di ossigeno scorre dall'atrio destro al ventricolo sinistro attraverso un'apertura, in corrispondenza della quale si inseriscono tre lembi fibrosi, o cuspidi, che formano la valvola tricuspide. Queste cuspidi sono formate da duplicature della membrana di rivestimento del cuore e rafforzate da strati di tessuto fibroso. Le loro basi sono attaccate ad un anello fibroso che circonda l'orifizio atrioventricolare e sono unite tra loro in modo da formare una membrana anulare continua. Le superfici ventricolari delle cuspidi, irregolari e rugose, danno attacco a fibre di tessuto connettivo, le corde tendinee, che originano da estroflessioni muscolari cuneiformi, i muscoli papillari, e prevengono il reflusso dal ventricolo all'atrio.

La superficie interna del ventricolo destro presenta, oltre ai muscoli papillari, una serie di creste muscolari irregolari, le trabecole carnee, che a loro volta si suddividono in colonne fisse e colonne parzialmente libere.

La sua parete posteriore è formata dal setto ventricolare, che sporge nel ventricolo destro in modo che si formi una tasca cuneiforme a pareti lisce, il cono arterioso, da cui origina l'arteria polmonare e che termina a livello della valvola polmonare.

La valvola semilunare polmonare è attaccata alla parete dell'arteria al punto di giunzione con il ventricolo e i bordi liberi sono rivolti all'interno del lume del vaso.

L'atrio sinistro presenta pareti più spesse dell'atrio destro, nonostante le sue dimensioni siano nettamente più piccole. Come l'atrio destro si compone di due parti:

- Cavità principale: di forma cuboidale e nascosta anteriormente dall'arteria polmonare e dall'aorta; è separata dall'atrio destro dal setto atriale e da entrambi i lati vi si aprono le vene polmonari.
- Auricola: è leggermente constricta alla sua giunzione con la cavità principale; è più lunga e uncinata rispetto a quella del lato destro, e contiene tutti i suoi muscoli pettinati.

All'interno dell'atrio sinistro troviamo le aperture delle quattro vene polmonari nella parte superiore della superficie posteriore dell'atrio, due da ciascun lato della linea mediana. Queste vene non sono dotate di valvole.

Il ventricolo sinistro è più lungo e con una forma più conica rispetto al ventricolo destro, costituendo l'apice del cuore. Le sue pareti sono circa tre volte più spesse di quelle del ventricolo destro.

La struttura interna del ventricolo sinistro è simile a quella del ventricolo destro, ma con alcune differenze:

- a) Le sue trabecole carnee sono più numerose e formano un intricato reticolo, particolarmente evidente nell'apice e sulla parete posteriore.
- b) Nel ventricolo sinistro ci sono solo due muscoli papillari, ma sono più grandi rispetto a quelli del ventricolo destro. Da ciascuno di questi muscoli partono le corde tendinee che si collegano a entrambe le cuspidi della valvola mitrale, impedendo il rigurgito di sangue nell'atrio quando la valvola si chiude.

La valvola bicuspide è fissata al margine dell'orifizio atrioventricolare sinistro in modo analogo alla valvola tricuspide sul lato destro. Questa valvola ha solo due cuspidi triangolari, che sono più grandi e spesse rispetto a quelle della valvola tricuspide.

Il sangue entra nel ventricolo sinistro attraverso la valvola atrioventricolare e viene poi pompato nel circolo sistemico attraverso l'aorta, che si collega al ventricolo tramite la valvola aortica. La valvola semilunare aortica ha lembi disposti in modo simile a quelli della valvola polmonare. Alla base dell'aorta, si trovano piccole dilatazioni sacciformi, chiamate seni aortici o seni di Valsalva, che impediscono ai lembi della valvola di aderire alla parete aortica durante l'apertura.^{8,9,10}

2.2.2 Il circolo coronarico

L'apporto di sangue al cuore è garantito dalle arterie coronarie destra e sinistra, i cui rami principali si trovano nei solchi interventricolari e atrioventricolare.

L'arteria coronaria destra origina dal seno aortico anteriore e passa in avanti al tronco polmonare e l'atrio destro per scendere nella parte destra del solco atrioventricolare. Sebbene si possano riscontrare variazioni, i rami dell'arteria coronaria destra forniscono tipicamente sangue all'atrio destro, a una porzione dell'atrio sinistro, al setto interatriale, al ventricolo destro, a una porzione del ventricolo sinistro, al terzo posteroinferiore del setto interventricolare e a porzioni del sistema di conduzione (nodo senoatriale) del cuore.

L'arteria coronaria sinistra, più grande di quella destra, origina dal seno aortico posteriore sinistro e raggiunto il solco coronario si biforca in un ramo interventricolare anteriore e un ramo circonflesso. Fornisce sangue a gran parte del ventricolo sinistro, a una porzione ristretta del ventricolo destro, a gran parte dell'atrio sinistro e ai due terzi anteriori del seno interventricolare.

Il ramo interventricolare anteriore va ad irrorare la parte anteriore dei ventricoli e passa attorno all'apice.

Il ramo circonflesso decorre all'interno del solco coronario e origina uno o più rami diagonali che vanno a irrorare porzioni posteriori del ventricolo sinistro.

Le porzioni più distali di entrambi i rami spesso si incontrano con i piccoli rami dell'arteria coronaria destra, e queste piccole interconnessioni sono dette anastomosi.^{8,9,10}

2.2.3 Il pericardio

Il pericardio è un involucro fibro-seroso a forma conica che circonda il cuore e le radici dei principali vasi sanguigni. Anche se spesso descritto come un singolo sacco, è in realtà composto da due strati distinti ma strettamente interconnessi. Il pericardio esterno, chiamato pericardio fibroso, è costituito da tessuto fibroso, mentre il pericardio interno, noto come pericardio sieroso, è una membrana sottile che riveste l'interno del pericardio fibroso e aderisce strettamente al cuore.

Il pericardio fibroso ha l'aspetto di una sacca, con la parte superiore che si fonde con le guaine esterne dei grandi vasi sanguigni e la base che si attacca al tendine centrale del diaframma. Le estensioni fibrose di questo strato avvolgono l'aorta, la vena cava superiore, le arterie polmonari destra e sinistra e le quattro vene polmonari. Al contrario, la vena cava inferiore penetra nel pericardio attraverso il tendine centrale del diaframma senza essere rivestita da tessuto fibroso.

Il pericardio sieroso è un sacco chiuso che avvolge l'interno del pericardio fibroso e si piega intorno al cuore. Si compone di due strati: lo strato viscerale, o epicardio, che aderisce direttamente al cuore e ai grandi vasi, e lo strato parietale, che riveste l'interno del pericardio fibroso.^{8,9,10}

2.3 Tecniche di imaging in Risonanza Magnetica Cardiaca

2.3.1 Le principali indicazioni cliniche

L'esame di cardio RM, o risonanza magnetica cardiaca, è una tecnica diagnostica avanzata utilizzata per valutare in modo dettagliato la struttura e la funzione del cuore. Le indicazioni cliniche per una cardio RM includono una varietà di condizioni cardiache e sospetti diagnostici. Ecco alcune delle principali indicazioni:¹¹

- 1) Malattia coronarica ischemica:
 - Ischemia miocardica;
 - Infarto miocardico;
 - Cardiomiopatia ischemica/tessuto cicatriziale miocardico.
- 2) Infiammazioni miocardiche:
 - Miocardite;
 - Sarcoidosi cardiaca.
- 3) Cardiomiopatie:

- Cardiomiopatia dilatative;
 - Cardiomiopatia ipertrofica;
 - Non-compattamento del ventricolo sinistro;
 - Cardiomiopatia di Tako-Tsubo;
 - Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro;
 - Cardiomiopatia da sovraccarico di ferro.
- 4) Amiloidosi cardiaca
 - 5) Valvulopatie
 - 6) Malattie congenite:
 - Difetto del setto atriale;
 - Difetto del setto ventricolare.
 - 7) Tumori cardiaci
 - 8) Pericardite
 - 9) Studio delle aritmie

2.3.2 Controindicazioni all'esame

La principale controindicazione all'esame RM cardiaca rimane la presenza di un dispositivo non compatibile con la RM.

Possiamo distinguere nel dettaglio controindicazioni assolute e relative:

- Assolute: pacemaker e defibrillatori non RM compatibili, impianti cocleari, stent, spirali ferromagnetiche, corpi estranei di dubbia natura o schegge metalliche vicini a tessuti nobili lesionabili (nervi o vasi) o a organi vitali, obesità severa, claustrofobia, allergia al gadolinio.
- Relative: gravidanza, tatuaggi, cosmetici e protesi mammarie.

2.3.3 Il posizionamento del paziente

Il paziente si accomoda nella sala del magnete spogliatosi degli indumenti personali per evitare interferenze di segnale. Si posiziona supino, con la testa rivolta al gantry¹⁶ e successivamente vengono utilizzate bobine di superficie dedicate¹⁷, generalmente due: una

¹⁶ Gantry: apertura della macchina di RM.

¹⁷ Bobine di superficie dedicate: consentono la ricezione del segnale RF dalle strutture superficiali. Consentono lo studio di regioni superficiali utilizzando FOV più piccoli senza ridurre il SNR e di minimizzare l'artefatto da ribaltamento.

posteriore tendenzialmente integrata nel lettino della risonanza magnetica e una anteriore che sarà posizionata sul torace del paziente per comprendere la zona in esame.

2.3.4 Gating Cardiaco

La sincronizzazione cardiaca o "cardiac gating" si riferisce alla raccolta di informazioni su punti temporali specifici e al loro utilizzo per l'acquisizione di immagini durante il ciclo cardiaco.

La sincronizzazione cardiaca può essere ottenuta tramite il segnale ECG o con un trasduttore di polso periferico.^{12,14} Esistono due tipi di sincronizzazione cardiaca:

1. Triggering prospettico

È una tecnica di acquisizione che attiva e disattiva l'applicazione di radiofrequenza e l'acquisizione di immagini in base ad un trigger rilevato nel ciclo respiratorio. La finestra di attivazione è impostata come percentuale della frequenza cardiaca.

L'acquisizione dei dati viene effettuata successivamente a una stima del numero di fasi o segmenti cardiaci all'interno di un intervallo R-R. L'acquisizione dei dati viene attivata da ciascuna onda R e si interrompe dopo che è stata raccolta una quantità sufficiente di dati per le fasi cardiache stimate. Questo schema di acquisizione comporta un piccolo intervallo di tempo in cui non viene raccolto alcun dato. Viene utilizzato nell'acquisizione delle sequenze morfologiche.¹³

2. Gating retrospettivo

I dati di imaging vengono acquisiti costantemente durante l'intero ciclo cardiaco.

I segmenti di dati dei diversi intervalli R-R vengono poi interpolati su una lunghezza media dell'intervallo R-R, calcolata durante la ricostruzione dell'immagine.

Il vantaggio di questo approccio è che tutte le fasi cardiache vengono acquisite.

Lo svantaggio principale nella risonanza magnetica cardiaca si verifica in presenza di aritmie con grandi variazioni dell'intervallo R-R. viene utilizzato nell'acquisizione delle sequenze funzionali.¹⁴

2.3.5 Trigger Respiratorio

Il movimento respiratorio degrada le immagini di risonanza magnetica del torace e dell'addome aumentando il rumore attraverso la produzione di artefatti "fantasma" e riducendo la nitidezza dei bordi delle strutture in movimento. La sincronizzazione respiratoria, che limita l'acquisizione dei dati alla fine dell'espiazione, è efficace nel ripristinare la nitidezza dei bordi e nel ridurre l'effetto "fantasma". Per fare ciò si utilizza un

dispositivo che acquisisce il segnale respiratorio mediante un trasduttore di movimento dell'addome superiore contenuto da una fascia propriamente fissata al paziente durante il posizionamento.^{15,16}

2.3.6 Piani di studio del cuore

Lo studio di RM cardiaca inizia con l'acquisizione di una sequenza di localizzatori, che vengono acquisiti in direzione trans-assiale, sagittale e coronale. Queste sequenze standard sono poi utilizzate per pianificare l'acquisizione di ulteriori piani di proiezione.

A questo punto si passa all'acquisizione di pseudo-proiezioni che serviranno poi per la localizzazione delle proiezioni finali, che per facilità di comprensione sono qui divise per regione cardiaca di interesse.^{17,18}

Cuore Sinistro:

- Pseudo 2 camere (p2C): si ottiene posizionando un piano perpendicolare al piano trans-assiale che passa attraverso l'apice del Vsn e la valvola mitrale (VM).
- Pseudo 4 camere (p4C): si ottiene da un piano ortogonale alla proiezione p2C passante anch'esso attraverso l'apice e la VM.
- Asse corto 2 camere (AC): si ottiene posizionando un piano perfettamente ortogonale alle proiezioni p2C e p4C.
- Asse corto 4 camere (4C): si ottiene mediante la perpendicolarità del nuovo piano rispetto all'AC e al p2C, dove in AC il Vdx viene intersecato a livello della sua massima dimensione laterale e il Vsn al di sotto del muscolo papillare antero-laterale.
- Asse lungo 2 camere (2C): si ottiene mediante un piano ortogonale alle proiezioni 4C e AC, intersecando in AC la parete inferiore e anteriore del Vsn, parallelamente al setto ventricolare.
- 3 camere (3C) o sagittale di efflusso del Vsn (LVOT sag): si ottiene mediante un piano ortogonale alla proiezione 2C o 4C e alla proiezione AC a livello basale, intersecando la valvola aortica e la parete posteriore del Vsn.

Cuore Destro:

- Sagittale di efflusso del Vdx (RVOT sag): si ottiene mediante un piano sagittale attraverso l'intersecazione dell'arteria polmonare, la valvola polmonare e la cavità del Vdx.

- Coronale di efflusso del Vdx (RVOT cor): si ottiene mediante l'ortogonalità di un piano rispetto alla proiezione RVOT sagittale.
- Afflusso/efflusso del Vdx: si ottiene mediante la pianificazione a 3 punti, rispettivamente collocati a livello della valvola tricuspide, dell'apice del Vdx in 4C e della valvola polmonare in RVOT.

Arterie Polmonari (AP):

- Proiezione delle arterie polmonari: si ottengono mediante un piano attraverso le rispettive arterie polmonari nelle proiezioni trans-assiali.

Valvola Aortica (VA) e Aorta:

- LVOT/VA coronale: si ottiene posizionando un piano ortogonale alla proiezione 3C attraverso la radice aortica.
- Proiezioni in plane della VA: si pianificano perpendicolarmente alla radice aortica e parallelamente alla valvola aortica nelle proiezioni LVOT cor e LVOT sag.
- Proiezione per l'arco aortico: si utilizza la tecnica a 3 punti nelle sequenze trans-assiali, posizionandosi sull'aorta ascendente, sull'aorta discendente e sull'arco aortico.

Flussi di Aorta e Arterie Polmonari:

- Flusso dell'Aorta: si posiziona un piano perpendicolare alla radice aortica nelle proiezioni sag e cor LVOT.
- Flusso dell'Arteria Polmonare: si ottiene con un piano perpendicolare all'AP nelle proiezioni sag e cor RVOT.
- Flusso dell'Arteria Polmonare sinistra (APsn): si ottiene mediante un piano perpendicolare all'APsn nella proiezione tran-assiale e nel suo piano trasversale.
- Flusso dell'Arteria Polmonare destra (APdx): si ottiene mediante un piano perpendicolare all'APdx nelle proiezioni trans-assiali e nel suo piano trasversale.

2.3.7 Sequenze di Risonanza Magnetica Cardiaca di base

- a. T1 BB FSE STIR/SPIR (T1 Black-Blood Fast Spin Echo Inversion Recovery): unisce le caratteristiche della FSE e delle sequenze STIR (*cf. paragrafo 2.1.4*). Il tempo di inversione (TI) è scelto in modo tale che il segnale dal tessuto bersaglio (in questo caso, il sangue) sia nullo al momento dell'acquisizione dell'immagine. Il suo utilizzo è

finalizzato a valutare la morfologia e le infiltrazioni adipose che possono causare danni al circuito elettrico del cuore.^{6,19,21}

- b. SSFP (steady-state free precession): è un tipo di sequenza che consiste in una serie di impulsi RF acquisiti rapidamente, con echi formati da gradienti di imaging bilanciati. Il tempo di eco (TE) è reso il più breve possibile, che nei sistemi moderni può essere nell'intervallo di 1-2 ms. L'angolo di flip RF (α) è reso ampio (80° - 90°) per accentuare il contrasto T2/T1 e produrre immagini di sangue brillante.^{20,21}
- c. T2 BB FSE STIR/SPIR (T2 Black-Blood Fast Spin Echo Inversion Recovery): la sequenza FSE insieme alla STIR (*cfr. paragrafo 2.1.4*) utilizza l'impostazione black-blood dipendendo principalmente dal fenomeno della perdita di segnale correlata al flusso (noto anche come effetto "washout"), con ulteriori contributi dalla defasatura degli spin, unita alla tecnica di inversione del segnale per sopprimere il tessuto adiposo, poiché eccessivamente brillante nelle pesature T2. Viene utilizzata principalmente per la valutazione di edema a livello cardiaco.^{6,22}
- d. GRE (Gradient Recalled Echo): utilizzate nell'imaging della perfusione cardiaca per la loro velocità di acquisizione (*cfr. paragrafo 2.1.4*).⁷
- e. Sequenze CINE: sono sequenze che permettono di vedere il movimento cardiaco mediante l'uso di sequenze "Bright-Blood" che permettono valori TR e TE molto brevi, con l'acquisizione di multiple linee di k-spazio per singolo battito cardiaco (intervallo R-R). Questo valore è un parametro selezionabile dall'operatore noto come "vps" (views per frame). Poiché è possibile acquisire solo un numero limitato di views per frame, i dati devono essere raccolti durante molti cicli cardiaci.²³
- f. PC (Phase Contrast): questa sequenza sfrutta le differenze di fase generate dal movimento dei nuclei (solitamente protoni dell'acqua) sotto l'influenza di gradienti di campo magnetico. Uno spin in movimento sottoposto ad una coppia di gradienti bipolari subirà uno spostamento di fase proporzionale alla sua velocità e questi gradienti di codifica del flusso possono essere applicati lungo due assi contemporaneamente per misurare la sensibilità del flusso lungo qualsiasi direzione. L'ampiezza, la durata e la spaziatura dei gradienti bipolari determinano il grado di sensibilità a flussi lenti o veloci. Questo è controllato da un parametro selezionabile dall'operatore noto come codifica della velocità (VENC¹⁸) che deve essere deciso

¹⁸ VENC: "Velocity Encoding", è un parametro utilizzato in sequenze di flusso, per misurare e visualizzare il flusso di sangue all'interno dei vasi. Il VENC regola l'ampiezza del gradiente bipolare utilizzato per codificare la velocità del flusso sanguigno, in modo che sia possibile rilevare movimenti di fluidi come il sangue.

prima di qualsiasi studio PC MRI. I dati del flusso ottenuti possono essere poi elaborati dai software per ottenere immagini 1D, 2D, 3D o 4D: si otterranno immagini statiche simili ad una TOF, in formato di colore o scala di grigi simile al Doppler, oppure in modalità CINE.²⁴

- g. FSPGR (Fast Spoiled Gradient-Recalled Echo): è una variante della sequenza gradient-echo utilizzata in risonanza magnetica nota per la sua velocità e la capacità di generare immagini ad alto contrasto T1 con una risoluzione spaziale elevata. Si differenzia dalla GRE per il segnale di “spoiling” che si riferisce all’eliminazione intenzionale della coerenza della fase trasversale tra le eccitazioni mediante l’applicazione di gradienti aggiuntivi o con un cambiamento di fase nell’impulso RF.⁷
- h. FGRET (Fast Gradient Echo with Reversed Echo Train): è una variante della sequenza GRE, che sfrutta specifiche tecniche di acquisizione e processi di gradiente per ottenere risultati ottimali. La caratteristica distintiva della FGRET è l’uso di un gradiente di fase reverso. Questo significa che, a differenza delle sequenze GRE, il gradiente di fase può essere invertito per ridurre gli artefatti e migliorare il contrasto in specifiche situazioni cliniche.⁷
- i. PSIR (Phase Sensitive Inversion Recovery): le sequenze IR solitamente utilizzano una ricostruzione basata sulla magnetizzazione longitudinale per tradurre il segnale RM in intensità dei pixel, ma la luminosità dei pixel dipende solo dalla magnitudine della magnetizzazione longitudinale di un tessuto, e non dalla sua polarità. La ricostruzione Phase-Sensitive Inversion Recovery conserva le polarità positive e negative dei tessuti mentre essi recuperano dal primo impulso di inversione a 180°. Nella PSIR, i tessuti con magnetizzazioni longitudinali più negative appaiono sempre più scuri rispetto a quelli con magnetizzazioni più positive.²⁵

3 T1 E T2 MAPPING

Dato il vasto utilizzo della CMR¹⁹ per il suo potenziale di caratterizzare il tessuto miocardico è fondamentale analizzare due sequenze di risonanza, chiamate T1 e T2 mapping, che stanno diventando rapidamente lo standard di riferimento per la valutazione quantitativa del tessuto miocardico e sono state integrate nei protocolli di imaging CMR di routine.

Essendo entrambe sequenze parametriche quantitative²⁰, che forniscono valori T1 e T2 specifici per il tessuto in esame, esse permettono il confronto dei parametri miocardici quantificati con valori di riferimento normali, acquisiti nelle stesse condizioni di scansione, come tipo di scanner, agente di contrasto²¹ e tempo di scansione.

Un altro vantaggio di queste sequenze è la semplicità di acquisizione e di misurazione dei valori parametrici; il mapping T1 e T2 può essere acquisito anche utilizzando la tecnica single breath-hold per velocizzare ulteriormente il tempo di scansione.

Se le sequenze non prevedono l'iniezione di agente di contrasto prendono il nome di sequenze "native", sia che si tratti di T1 (T1 Mapping nativo), sia che si tratti di T2 (T2 Mapping Nativo).

Con l'uso di agenti di contrasto paramagnetici extracellulari, si possono amplificare i cambiamenti tissutali del miocardio, creando un'alternativa non invasiva alla biopsia miocardica e all'analisi istochimica: l'ECV²² è il parametro che va a quantificare l'espansione relativa della matrice extracellulare a causa della fibrosi diffusa in molte patologie cardiache.

3.1 T1 Mapping

Il tempo di rilassamento T1 è un parametro biologico della risonanza magnetica ed indica (come abbiamo visto in precedenza) la velocità con cui i nuclei tornano all'equilibrio termodinamico lungo la direzione B_0 .

La velocità di trasferimento dell'energia varia in base allo stato dell'ambiente circostante, come dimensioni molecolari, forma e viscosità, dalle caratteristiche del paziente, come età e sesso, e aumenta all'aumentare dell'intensità del campo magnetico.²⁶

¹⁹ CMR: risonanza magnetica cardiaca.

²⁰ Parametri quantitativi: sono dati che per definizione possono essere misurati e sono espressi in formato numerico.

²¹ Agente di contrasto: sostanza in grado di modificare il tempo T1 dei tessuti bersaglio.

²² ECV: volume extra-cellulare.

3.1.1 Sequenze MOLLI

La tecnica clinica più utilizzata per il T1 mapping è la sequenza “Modified Look-Locker” (MOLLI), che ha segnato un notevole progresso rispetto alle precedenti tecniche di acquisizione LL.

Vengono acquisite immagini single-shot durante la diastole²³ per 3/5 battiti cardiaci consecutivi dopo l’impulso di inversione, ottenendo immagini distanziate lungo la curva di recupero T1. Vengono utilizzate più impulsi di inversione con TI leggermente diversi per campionare più uniformemente la curva di recupero del T1.

L’acquisizione originale prevedeva l’acquisizione di 3 immagini dopo la prima e la seconda inversione, e 5 immagini dopo la terza, con 3 battiti di recupero per consentire un recupero più completo del T1 tra gli impulsi di inversione (generalmente indicata come 3[3]3[3]5).

La tecnica MOLLI si è dimostrata altamente riproducibile e produce immagini con un alto rapporto SNR.

Una limitazione delle sequenze di impulsi standard MOLLI è la necessità di acquisire dati su 17 battiti cardiaci, il che può essere troppo lungo per alcuni pazienti durante l’apnea. Inoltre, simile alla tecnica LL, se non viene concesso tempo sufficiente per un completo recupero della magnetizzazione longitudinale, i valori di T1 derivati saranno dipendenti dalla frequenza cardiaca. Per superare questi limiti sono state proposte diverse modifiche alla sequenza standard MOLLI, tra cui la più popolare è la 5[3]3, che ha il vantaggio di richiedere solo 11 battiti cardiaci e, spostando le acquisizioni su 5 battiti all’inizio della sequenza, si ottiene un maggior recupero della magnetizzazione.^{26,28}

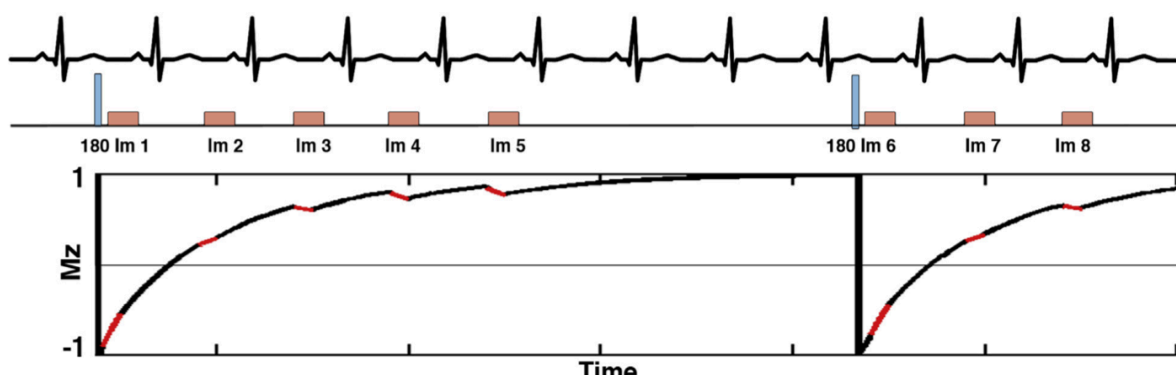


Fig. 10 Grafico temporale e di frequenza di una sequenza MOLLI con relativi momenti di acquisizione e battiti di riposo.

²³ Diastole: fase di rilasciamento delle cavità cardiache contrapposto alla sistole.

3.1.2 Sequenze shMOLLI

Un'ulteriore abbreviazione dei tempi di acquisizione è ottenuta con la sequenza “shortened modified Look-Locker” (shMOLLI) che utilizza una strategia di acquisizione 5[1]1[1]1, ovvero 3 cicli LL su 9 battiti cardiaci. L'ultima o le ultime 2 inversioni di magnetizzazione potrebbero però non essere complete a seconda del T1, e quindi quest'ultimo viene denominato “condizionale”. “Condizionale” si riferisce al fatto che i dati degli ultimi due cicli LL vengono usati solo se il T1 è abbastanza breve da permettere il recupero quasi completo della magnetizzazione. Le shMOLLI hanno dimostrato di avere una dipendenza molto ridotta dalla frequenza cardiaca e richiede una breve apnea.^{26,28}

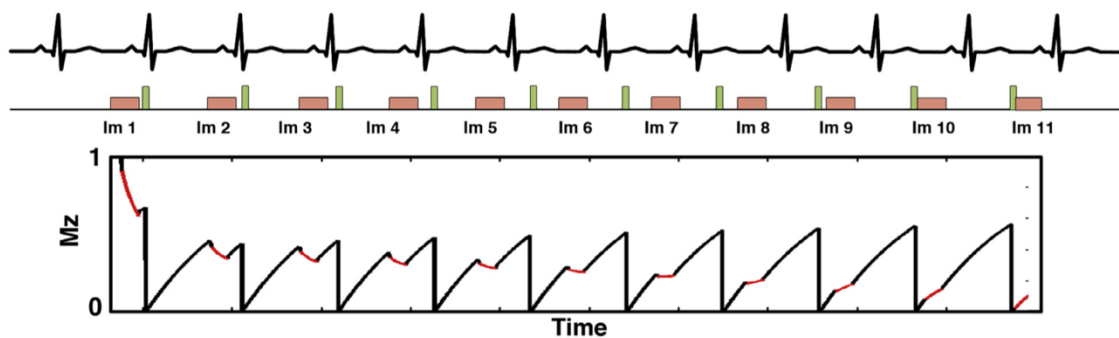


Fig. 11 Grafico temporale e di frequenza di una sequenza shMOLLI.

3.1.3 T1 Mapping Nativo

Il valore del T1 nativo, relativo alle sequenze di mapping, è considerato un metodo promettente per la rilevazione di anomalie miocardiche senza la necessità di somministrare un agente di contrasto a base di gadolinio. Questo avviene perché i processi patologici vanno ad alterare la composizione dell'acqua e l'ambiente molecolare locale dei tessuti, modificando anche i valori del T1.

Le patologie miocardiche rappresentative che portano a cambiamenti nel T1 includono: fibrosi miocardica, edema, infiammazione, amiloidosi, malattia di Fabry ed emosiderosi. Vari studi riportano che il valore del T1 varia leggermente in base alla sequenza utilizzata e che i valori normali di T1 nativo miocardico utilizzando sequenze MOLLI sono riportati essere $930 \pm 21\text{ms}$ a 1,5T e $1052 \pm 23\text{ms}$ a 3T.^{26,27,28}

3.2 T2 mapping

Il tempo di rilassamento T2, noto anche come tempo di rilassamento spin-spin o trasversale, è un altro parametro biologico utilizzato nella CMR. Viene anch'esso utilizzato per distinguere i

tessuti miocardici normali e anormali principalmente perché l'accumulo di acqua nei tessuti miocardici allunga i valori T2.

I tempi di rilassamento T2, al contrario di quelli T1, diminuiscono all'aumentare dell'intensità di campo magnetico. L'imaging a intensità di campo più elevata offre un guadagno nel SNR che può garantire una risoluzione spaziale e temporale migliore. D'altra parte, l'inomogeneità di campo B0 e B1 ad alti campi sono aumentate e possono risultare come artefatti nell'immagine e confondere l'interpretazione delle immagini.

3.2.1 T2-preparation-Based Method

Il T2 Mapping si basa su due tipi di sequenze di risonanza magnetica:

- 1- TSE Black-Blood;
- 2- T2-preparation pulse-based sequence Bright-Blood.

La mappatura T2 basata sulla TSE presenta alcune limitazioni, tra cui la presenza di artefatti da ghosting causati dal flusso sanguigno e il movimento attraverso il piano di studio che può causare perdita di segnale.

Al contrario, il metodo basato sulla T2-preparation è meno sensibile agli artefatti associati alla TSE. Questo metodo coinvolge due passaggi: un modulo di preparazione T2 e una sequenza di imaging rapida come la bSSFP o la GRE.

Il modulo di preparazione T2 comprende impulsi non selettivi a 90° e 180° per creare rilassamento spin-spin tra due impulsi a 90° . Dopo la preparazione, l'ampiezza della magnetizzazione longitudinale dipende dal grado di decadimento T2 e può essere regolata variando la durata del modulo di preparazione T2. La sequenza di imaging viene eseguita immediatamente dopo la preparazione.²⁸

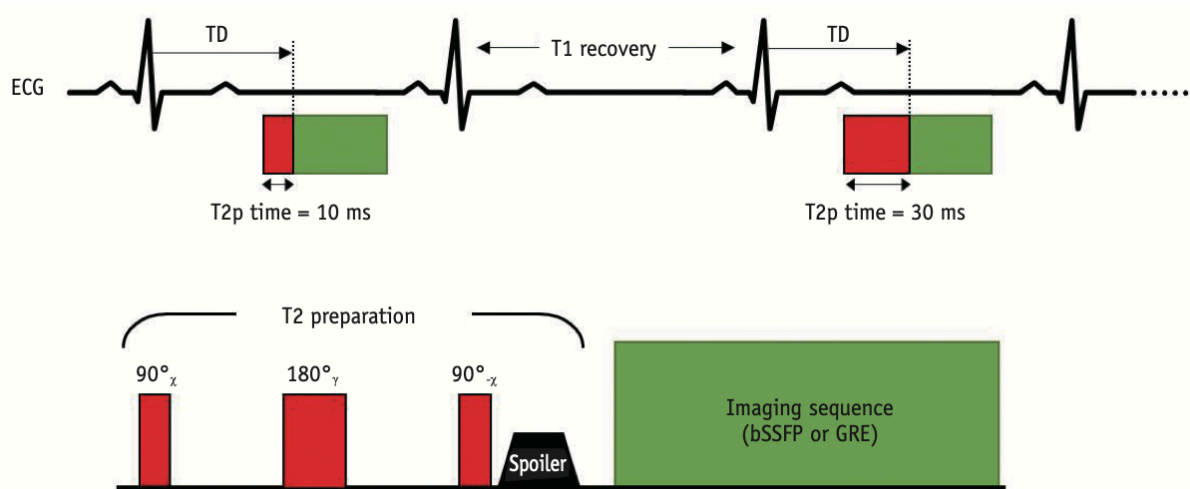


Fig. 12 Esempio di grafico di una sequenza T2-preparation pulse-based in cui vediamo la fase di preparazione della sequenza in rosso e l'acquisizione della sequenza effettiva (bSSFP o GRE) in verde.

3.2.2 T2 Mapping Nativo

Le sequenze T2 Mapping native sono utili per la rilevazione dell'edema miocardico in pazienti con infarto miocardico acuto (IMA), miocardite, cardiomiopatia da stress, sarcoidosi e rigetto di trapianto cardiaco.

Secondo vari studi, i valori normali di T2 utilizzando sequenze SSFP sono stati riportati essere di $52 \pm 3,4\text{ms}$ a 1,5T e $45,1\text{ms}$ a 3T.^{27,28}

3.3 Post-processing: modello di segmentazione (AHA Scientific Statement)

Per valutare quelli che sono i valori T1 e T2 mapping nativi si va a suddividere il cuore in varie parti (o meglio segmenti) da cui possono essere ottenuti automaticamente i dati in “ms” con deviazione standard²⁴. L'approccio standard esistente segue il modello proposto dall'American Heart Association²⁵, nel quale i contorni dell'epicardio e dell'endocardio vengono disegnati manualmente nel piano AC per poi essere automaticamente segmentati in:

- 6 segmenti basali;
- 6 segmenti intermedi;
- 4 segmenti apicali (con la possibilità di avere un 5 segmento visibile in 2C o 4C che corrisponde all'apice vero e proprio)

Un ulteriore approccio prevede il posizionamento di 3 ROI²⁶ circolari delle stesse dimensioni a livello del setto interventricolare per ognuna delle tre sezioni AC (basale, intermedia e apicale).²⁹

3.4 Revisione della letteratura sulle sequenze T1 e T2 mapping

Come abbiamo visto, le sequenze T1 e T2 mapping native stanno prendendo sempre di più piede nella routine clinica di un esame di CMR. Queste sequenze, come abbiamo già specificato, vanno però solamente a ricavare dati quantitativi che per essere utili nell'identificare le alterazioni patologiche del tessuto cardiaco devono essere interpretati e confrontati con quelli che sono i valori di riferimento normali, che variano a seconda dell'apparecchiatura utilizzata. In questo paragrafo andremo a presentare alcuni articoli e casi

²⁴ Deviazione standard: fornisce un'indicazione di quanto i valori di un insieme si discostano dalla loro media aritmetica.

²⁵ American Heart Association (AHA): organizzazione di volontariato dedicata alla lotta contro le malattie cardiache e l'ictus.

²⁶ ROI: “region of interest”, è un campione, all'interno di un set di dati, identificato per uno scopo particolare, in questo caso per identificare una zona del tessuto miocardico di interesse clinico.

di studio presenti in letteratura riguardanti i valori di riferimento T1 e T2 mapping acquisiti con macchine RM a 1,5T e 3T.

3.4.1 “Myocardial T1 and T2 mapping in 3T: reference values, influencing factors and implications”

Il primo studio, di von Knoblesdorff-Brenkenhoff F., è stato sottoposto a 60 volontari sani (30 maschi e 30 femmine, divisi in gruppi da 20 per fasce d'età: 20-39 anni, 40-59 anni e 60-80 anni) a cui sono state eseguite mappature T1 e T2 in 3 immagini (slice) in asse corto. Per le immagini T2 sono state usate sequenze single-shot SSFP con diversi tempi di preparazione, mentre per le sequenze T1 sono state usate sequenze MOLLI pre e post contrasto. I tempi di rilassamento T1 e T2 sono stati quantificati per ogni slice ed ogni segmento miocardico. Il valore medio del T2 si attesta a 44.1ms (base), 45.1ms (metà) e 46.9ms (apice); il valore medio del T1 nativo è di 1157.1ms (base), 1158.7ms (metà) e 1180.6ms (apice); non strettamente di interesse per questo studio, ma per completezza si riporta che il valore medio del T1 post-contrasto si attesta a 427.3ms (base), 411.2ms (metà) e 399.7 (apice).

- Limiti: 2,3% delle immagini T2 sono state scartate per artefatti da suscettibilità magnetica, così come l'8,4% delle immagini T1 nativo (e il 6,1% delle T1 post-contrasto); è risultato molto alto il fattore di dispersione²⁷ nella variabilità tra soggetti, rispettivamente 1,08 per il T2 e 1,05 per il T1 nativo (1,11 per il T1 post-contrasto), per cui lo studio richiede ulteriori indagini.³⁰

3.4.2 “Comparison of native myocardial T1 and T2 mapping at 1.5T and 3T in healthy volunteers: reference values and clinical implications”

Il secondo studio, guidato da Granitz M., sono stati ottenuti valori di normalità per T1 e T2 nativi da 60 volontari sani che si sono sottoposti ad una RM su macchinari da 1,5T (Ingenia, Philips Healthcare) e 3T (Achieva, Philips Healthcare). Sono state acquisiti i dati mediante sequenze MOLLI (5[3]3) per il T1 e sequenze GraSE²⁸ per il mapping T2.

Per il T1 mapping nativo è stato riscontrato un valore medio di 995.8 ± 30.9 ms (1,5T) e 1183.8 ± 37.5 ms (3T), considerando che questi valori erano più alti nella popolazione femminile e a frequenze cardiache più alte.

²⁷ Fattore di dispersione: in statistica è un indice che descrive sinteticamente la variabilità di una distribuzione statistica quantitativa

²⁸ GraSE: è una tecnica ibrida che combina elementi di sequenze gradient-echo e spin-echo.

Nel caso del T2 mapping nativo, invece, i valori di riferimento medi sono stati di $55.8 \pm 2.8\text{ms}$ (1,5T) e $51.6 \pm 3\text{ms}$ (3T) e, anche in questo caso, la dipendenza dal genere (femminile) ha portato ad elevare i valori, mentre la dipendenza dalla frequenza cardiaca più elevata ha portato un accorciamento dei valori.

- Limiti: si nota una stretta e forte dipendenza dal protocollo di risonanza magnetica, nonché un confronto limitato a due singoli macchinari, in questo caso Philips Healthcare.³¹

3.4.3 “Reference values of myocardial native T1 and T2 mapping values in normal Indian population at 1.5T scanner”

Nel terzo studio, Shaw M. ha cercato di stabilire i valori di riferimento normali del T1 e T2 mapping nativo nella popolazione indiana da utilizzare nella pratica clinica. Lo studio prospettico ha incluso 50 volontari sani (72% maschi) tra i 18 e i 60 anni che hanno eseguito un esame CMR con protocollo standard su uno scanner 1,5T. La sequenza T1 mapping è stata eseguita con sequenze MOLLI con due differenti FA (35° e 50°), mentre il T2 mapping è stato eseguito usando una sequenza GraSE, anch'esso con due Fa diversi (70° e 12°).

Il valore medio del T1 si è attestato a $946.86 \pm 14.16\text{ms}$ (FA= 35°) e $941.60 \pm 11.89\text{ms}$ (FA= 50°), mentre per quanto riguarda il T2, il valore medio è stato $45.67 \pm 1.39\text{ms}$ (FA= 70°) e 45.61 ± 1.47 (FA= 12°).³²

3.4.4 “Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2 and ECV in healthy subjects at 3T CMR”*

Il quarto studio, di Roy C., si pone come obiettivo di determinare i valori di normalità per T1, T2, T2* e ECV nell'uso clinico di un macchinario 3T (Ingenia, Philips Healthcare), essendo già standardizzato nei campi da 1,5T, valutando anche l'influenza di età e sesso dei volontari sani. Sono stati scelti 75 soggetti sani tra i 20 e i 90 anni (47% donne), e sono stati sottoposti a sequenze MOLLI per T1 mapping (3[3]3[3]5), a sequenze GraSE per il T2 mapping, e sequenze GRE per i valori T2*.

I valori medi a 3T sono stati $1122 \pm 57\text{ms}$ per il T1, $52 \pm 6\text{ms}$ per il T2 e $24 \pm 5\text{ms}$ per il T2*, con particolare attenzione al fatto che i valori T1 aumentavano e quelli T2 diminuivano con l'incremento dell'età e che i valori T1 erano significativamente più alti nelle donne rispetto agli uomini di età equivalente. Il valore T2* non era influenzato né dal genere né dall'età dei soggetti.³³

4 RACCOLTA DEI DATI

Lo studio sperimentale descritto in seguito è un progetto in atto nel “Policlinico Sant’Orsola” di Bologna che prende il nome di “valori di normalità mapping parametrico cardiaco 3T (NORMAP3T)”

4.1 Criteri di selezione della popolazione sana e modulistica

La selezione dei soggetti sani che hanno preso parte allo studio è stata fatta secondo l’analisi di un questionario online a cui i volontari erano tenuti a sottoporsi. I criteri di inclusione prevedevano:

- età compresa tra i 20 e i 70 anni
- assenza di patologie cardiovascolari: ECG nella norma, dimensioni e funzione cardiaca normali (valutati durante l’esame mediante sequenze “cine”, caratterizzazione normale dei tessuti)
- familiarità con patologie cardiovascolari
- assenza dei fattori di rischio cardiovascolari
- non assunzione di farmaci
- altre patologie da segnalare³⁴

Dal momento in cui i volontari sono stati scelti e contattati, gli è stato presentato il consenso per la sperimentazione il giorno della seduta, insieme, ovviamente per questioni di sicurezza, al modulo informativo degli esami di risonanza magnetica, con esplicitate le controindicazioni all’esame, quali:

- Precedenti esami RM.
- Presenza di reazioni allergiche passate dopo la somministrazione di MdC.
- Claustrofobia.
- Lavori a rischio per la sicurezza in RM (per la possibile presenza di schegge metalliche non conosciute): tornitore, saldatore, carrozziere, addetto alla lavorazione di vernici metallizzate.
- Precedenti incidenti stradali o di caccia.
- Precedenti interventi chirurgici (con segnalazione della/delle parti del corpo interessate).
- Presenza di uno o più dispositivi medici o corpi metallici all’interno del corpo.
- Presenza di pacemaker cardiaco o altro tipo di catetere cardiaco.

- Presenza di schegge o frammenti metallici dovuti a traumi, colpi da arma da fuoco, esplosione o incidenti stradali (salvo il caso di metalli sicuramente amagnetici).
- Presenza di clips su aneurismi aortici o cerebrali.
- Presenza di valvole cardiache.
- Presenza di stente.
- Presenza di defibrillatori impiantabili.
- Presenza di distrattori della colonna vertebrale.
- Presenza di pompa per infusione di insulina o altri farmaci.
- Presenza corpi metallici nelle orecchie o impianti per l'udito.
- Presenza di neurostimolatori, elettrodi impiantati nel cervello o subdurali.
- Presenza di IUD²⁹.
- Presenza di derivatore spinale o ventricolare.
- Presenza di protesi dentarie fisse o mobili.
- Presenza di protesi metalliche, viti, filo e/o chiodi.
- Epilessia.
- Obesità marcata.
- Gravidanza (nel caso di periodo fertile viene segnalata l'ultima mestruazione).
- Anemia falciforme.
- Presenza di protesi al cristallino.
- Presenza di piercing e tatuaggi.
- Uso di cerotti medicali³⁵

4.2 Protocollo di acquisizione per lo studio

Lo studio è stato condotto utilizzando lo scanner clinico 3T (Ingenia, Philips Healthcare) presente al Policlinico nel padiglione 5, primo piano. La macchina è dotata di software per lo studio cardiaco avanzato e di tecnologia di shimming³⁰ del campo magnetico a radiofrequenza.

Il paziente è stato posizionato sul lettino in posizione supina ed è stato collegato a trigger esterni standard per il gating della respirazione e dell'ECG.

Il protocollo pensato per lo studio verte principalmente sulla valutazione dei valori mapping:

²⁹ IUD: contraccettivi intrauterini.

³⁰ Shimming: è il processo utilizzato per migliorare l'omogeneità del campo magnetico principale all'interno del volume da esaminare; può essere effettuato sia in fase di installazione del sistema (shimming passivo) che durante l'esame stesso (shimming attivo).

- I. Localizzatore triplanare
- II. Ssh³¹ BTFE³² (Ax)
- III. BTFE 4C
- IV. BTFE 2C (Sn)
- V. BTFE AC (Sn)
- VI. Volumi
- VII. T1 Mapping AC (con possibile 2C/4C per confronto nelle mappature dubbie).
Vengono utilizzate sequenze MOLLI (*cf. paragrafo 3.1.1*) con parametri dimensionali definiti, quali:
 - FOV: 300*300*50
 - Voxel: 2*2*10
 - Matrice: 152*151*3 slices (AC)/1 slice (2C/4C)
 - Gap: 10 mm
 - NEX: 1
- VIII. Mapping T2 asse corto (con possibile 2C/4C per confronto nelle mappature dubbie)
Vengono utilizzate sequenze GraSe (*cf. nota 28*) con parametri dimensionali definiti, quali:
 - FOV: 300*300*50
 - Voxel: 2*2*10
 - Matrice: 152*148*3 slices (AC)/1 slice (2C/4C)
 - Gap: 10 mm
 - NEX: 1
- IX. Mapping T2* AC

Lo studio prevede quindi 5 sequenze iniziali standard e di centratura per le successive scansioni che richiedono una maggiore precisione a cui si aggiunge una sequenza volumetrica utile per uno studio parallelo (“Elaborazione dei valori di normalizzazione dello strain miocardico in soggetti sani”).

Alla fine dell’esame è stata aggiunta una singola sequenza in asse corto ottenuta con una sequenza mapping T2*.

³¹ Ssh: single-shot.

³² BTFE: si riferisce ad una tecnica che unisce una sequenza SSFP ad una “Balanced Sequence”, ovvero una sequenza che usa gradienti equilibrati per ridurre l’artefatto da flusso e migliorando la qualità delle immagini.

4.3 Gestione degli imprevisti durante le sedute

Durante l'esame RM, alcuni dati ed immagini sono stati esclusi dallo studio perché segnati da artefatti abbastanza importanti da non permettere la mappatura in almeno una delle 3 slices di riferimento, oppure perché presentavano patologie cardiache prima ignote non compatibili con i criteri di inclusione per lo studio sperimentale (come versamento pericardico o presenza di tracciato ECG irregolare).

In alcuni casi le immagini sono state scartate singolarmente perché non inficiavano l'analisi dell'intera sequenza di mapping ma solo di singole sezioni. In questo caso i dati sono stati statisticamente pesati escludendo manualmente i segnali inadatto o non significativi.

4.4 Dati utili raccolti

La popolazione volontaria, a studio completato, è composta da 141 soggetti divisi in 19 sedute sullo scanner.

Al momento della presa in carico del paziente sono stati registrati dati fisiologici riguardanti i pazienti e informazioni aggiuntive riguardanti i macchinari:

- Età
- Sesso
- Peso
- Altezza
- Frequenza cardiaca
- Percentuale di umidità nella stanza del magnete
- Temperatura della stanza del magnete
- Eventuali note aggiuntive (legate all'esecuzione, alle problematiche cliniche, artefatti, familiarità, condizioni particolari come per atleti agonisti)

4.5 Statistica sulla popolazione

Al fine di contestualizzare i dati ottenuti successivamente mediante l'imaging RM, sono riportate in questo paragrafo alcune informazioni utili ai fini statistici legati ai dati raccolti sulla popolazione oggetto di studio. I dati raccolti ci indicano che dei 141 volontari sani 61 sono di sesso maschile e 80 di sesso femminile.

I pazienti sono stati poi divisi per fasce d'età, per meglio visualizzare la rappresentanza di ognuna di esse:

- 20/30 anni: 50 pazienti

- 30/40: 36 pazienti
- 40/50: 19 pazienti
- 50/60: 20 pazienti
- 60/70: 16 pazienti

A questi dati sono state poi affiancate delle medie dei dati raccolti all'inizio di ogni seduta:

- Et  media: 39 anni (soggetto pi  giovane: 22 anni; soggetto pi  anziano: 66 anni)
- Altezza media: 171,45 cm (registrato solo nelle prime 7 sedute)
- Peso medio: 69 kg (registrato solo nelle prime 7 sedute)
- Frequenza cardiaca media: 66 BPM (registrato solo nelle prime 3 sedute)
- Umidit  media: 57% (registrato solo nelle prime 7 sedute)
- Temperatura media: 21 C

  bene precisare che T1 e T2 mapping sono principalmente et -dipendenti, per cui altezza e peso (da cui si ricavano BSA e BMI³³) non sono strettamente necessari ai fini dello studio. Inoltre, l'umidit  e la temperatura all'interno della sala del magnete dovrebbero rimanere pi  o meno costanti, salvo guasti, per cui una volta misurate per qualche seduta e aver trovato un dato medio, non   pi  necessario raccoglierle come dati utili.

4.6 Software di analisi delle immagini

Per l'analisi delle immagini   stato scelto il pacchetto software "MR Cardiac Analysis" di Philips Healthcare, disponibile tramite l'applicativo "IntellSpace Portal". L'integrazione con IntellSpace Portal permette di utilizzare algoritmi avanzati di segmentazione e analisi, dividendo il miocardio in segmenti e calcolando i valori T1 e T2 per ciascuno di essi. La segmentazione automatizzata   uno dei punti di forza di questo software in quanto permette di ridurre la variabilit  intra-operatore e quindi permette una miglior precisione nella quantificazione.

Come indicato precedentemente (*cf. capitolo 3.3*) e in linea con altri studi della letteratura (*cf. capitolo 3.4*), il processo di analisi   stato condotto segmentando il miocardio nelle tre sezioni in asse corto, suddividendolo automaticamente in sei segmenti ciascuno. Questa suddivisione   stata effettuata con l'obiettivo di ridurre al minimo l'interferenza di componenti indesiderate, come il tessuto adiposo circostante e il sangue, che avrebbero potuto compromettere la qualit  del segnale registrato. A tal proposito, i valori del segmento infero-settale sono stati tendenzialmente superiori rispetto agli altri.

³³ BSA e BMI: "Body Surface Area" e "Body Mass Index"

Il software ha successivamente fornito una media per ciascuna slice, poi combinata per ottenere un valore complessivo rappresentativo.

Per migliorare ulteriormente l'accuratezza dell'analisi, sono state prese in considerazione anche tre regioni di interesse (ROI) per ogni fetta, posizionate sul setto interventricolare, così da garantire una valutazione più precisa e localizzata delle caratteristiche del miocardio.

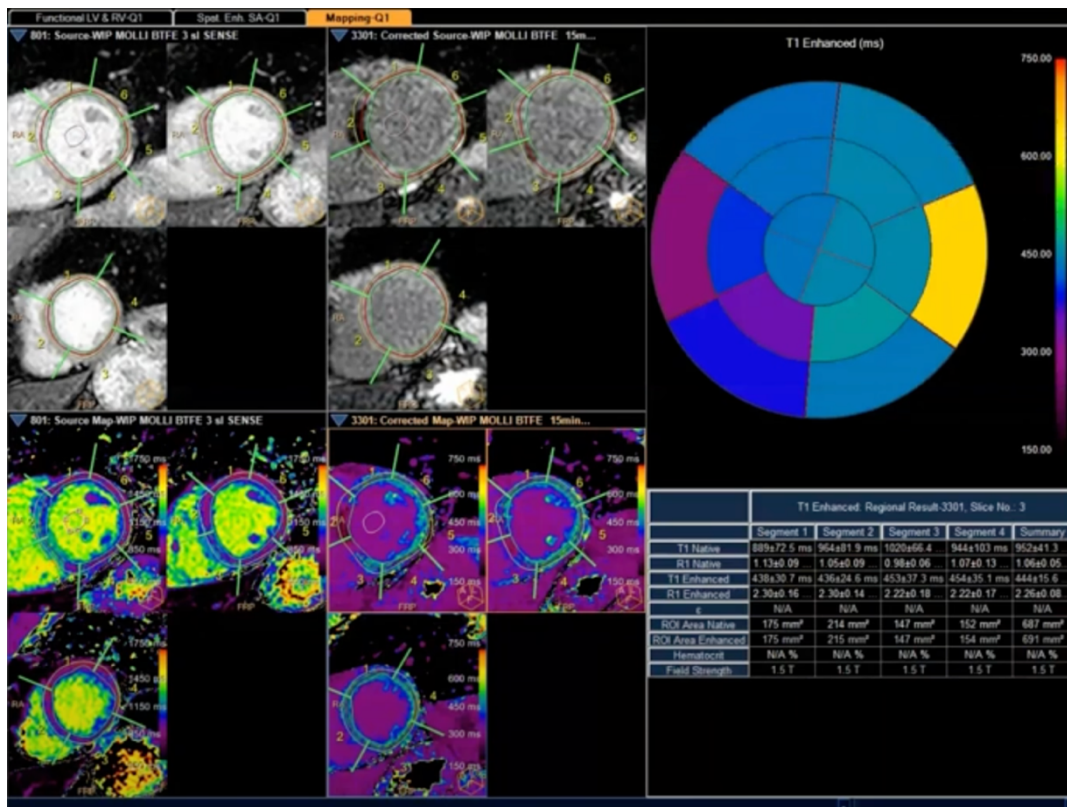


Fig. 13 Esempio di segmentazione di 3 segmenti cardiaci in AC.

4.7 Statistica sui dati

I dati inizialmente gestiti e analizzati attraverso il software di analisi cardiaca sono stati successivamente raccolti e trattati utilizzando Microsoft Excel (versione 16.89.1), aggiornato al 2024. Per ogni singola ROI, sono state calcolate le medie utilizzando la funzione “=MEDIA”, successivamente unificate e analizzate insieme alla deviazione standard globale, applicando la funzione “=DEV.ST”. Sulla base delle informazioni ottenute, sono stati creati dei grafici in Excel per rappresentare visivamente sia la media che la deviazione standard finale per le due mappature. È stata inoltre tracciata una linea di tendenza, che consente di osservare e interpretare l’andamento generale delle curve.

5 RISULTATI

Di seguito sono riportati i risultati finali dello studio, rappresentati anche in forma grafica, che vedono i valori di riferimento a:

- T1: $1249,89 \pm 29,3$ ms (ROI septal: $1245,54 \pm 34,133$ ms)
- T2: $46,034 \pm 2,49$ ms (ROI septal: $44,257 \pm 2,763$ ms)

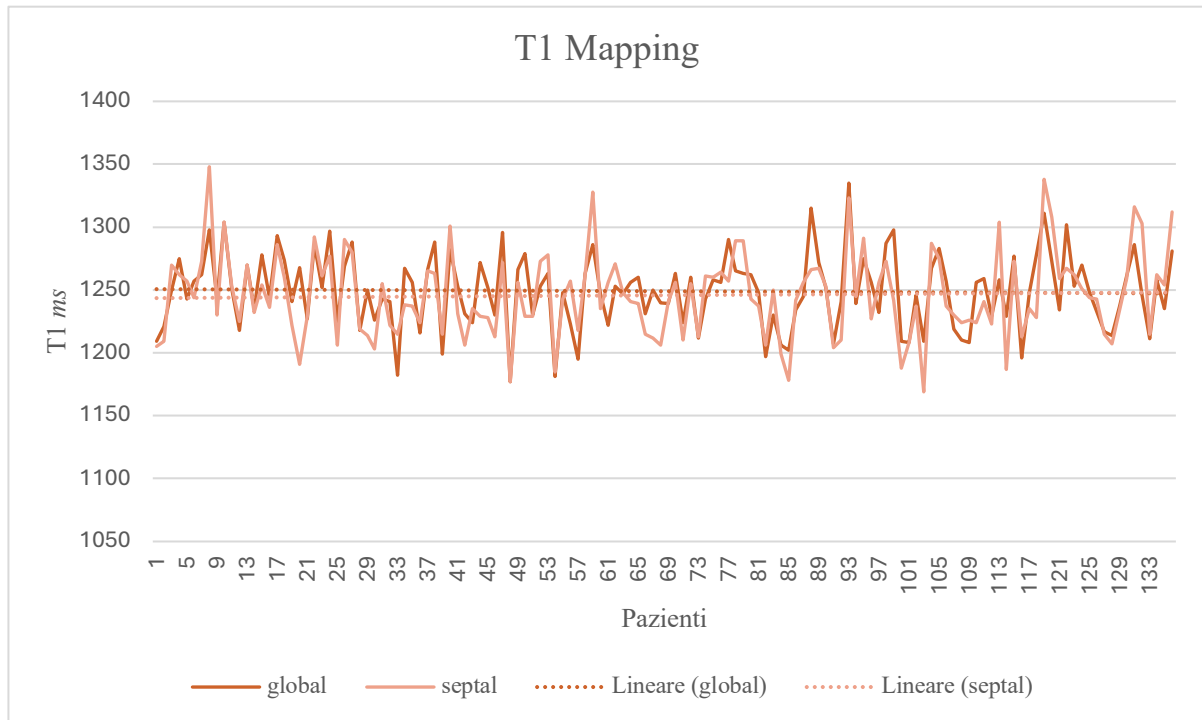


Fig. 14 Grafico dei valori T1 (sia globali che settali) con linee di tendenza.

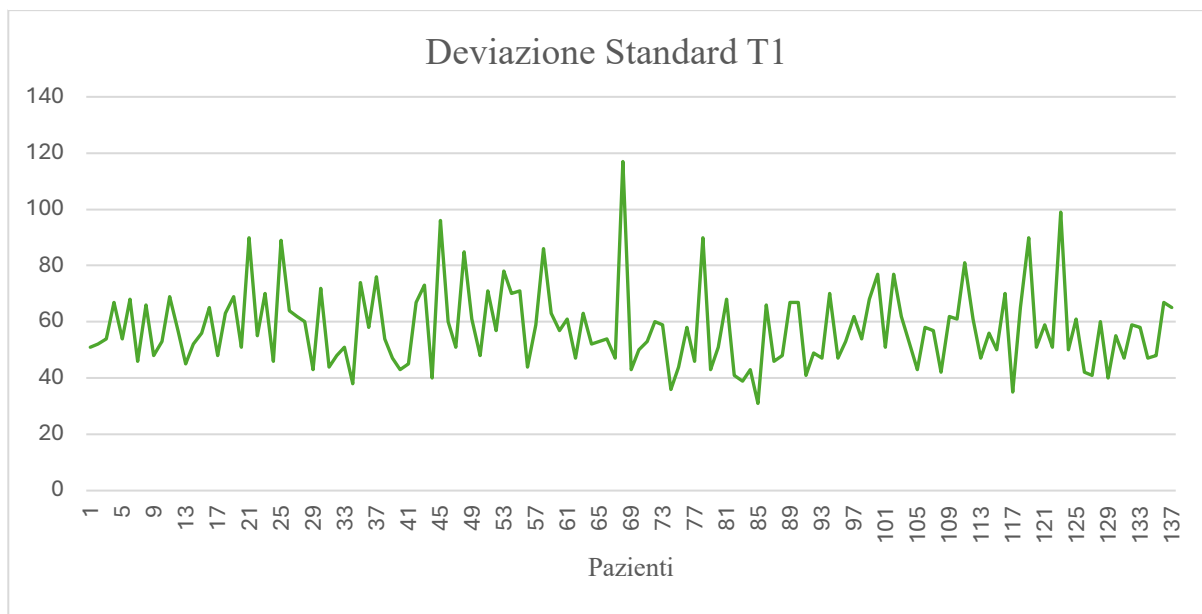


Fig. 15 Grafico dei valori della deviazione standard per il T1 (sia globale che settale) con linee di tendenza.

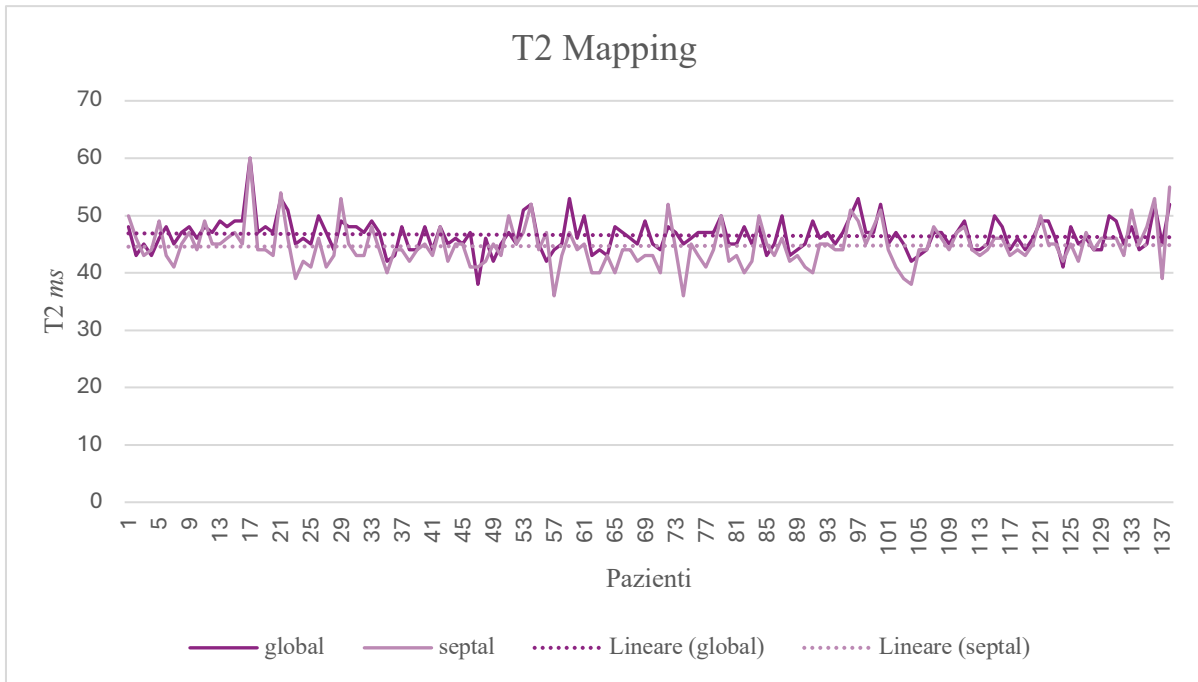


Fig. 16 Grafico dei valori T2 (sia globali che settali) con linee di tendenza.

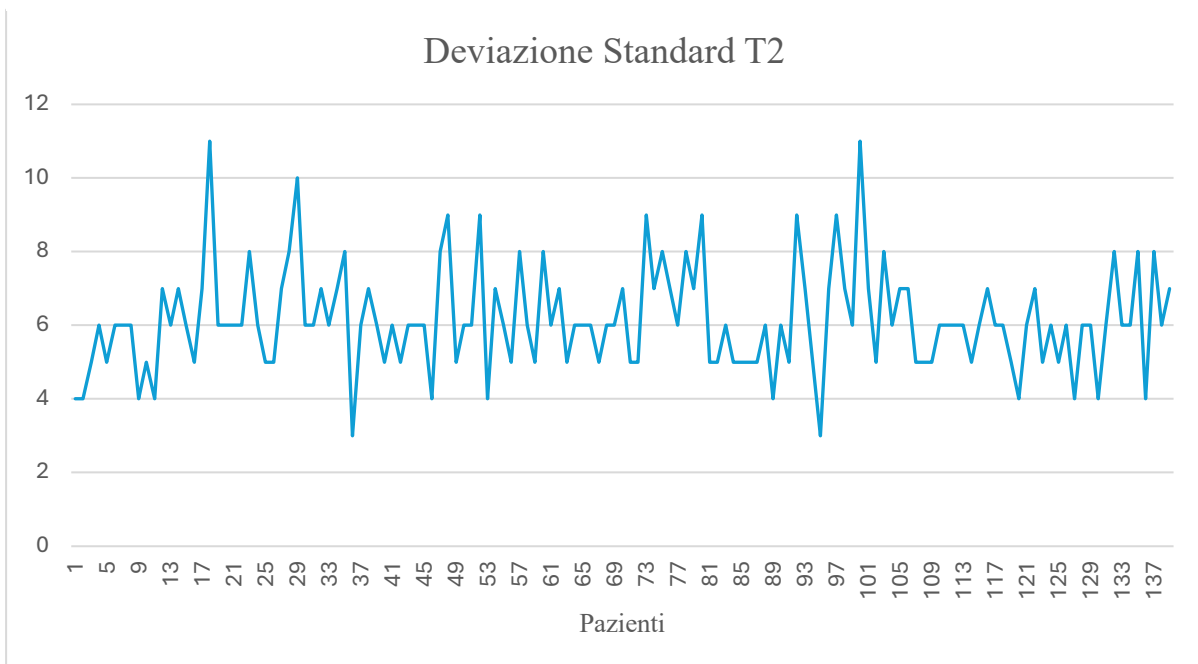


Fig. 17 Grafico dei valori della deviazione standard per il T2 (sia globale che settale) con linee di tendenza.

6 VALUTAZIONE FINALE

6.1 Interpretazione dei risultati e confronto con studio parziale

Le mappature T1 e T2 realizzate nello studio sono state realizzate, come abbiamo visto, tramite sequenze MOLLI e GraSe, che sono risultate di ottima qualità ed i risultati indicano una notevole riproducibilità della metodica di segmentazione, dovuta anche all'aiuto delle proprietà di auto-segmentazione del software.

Particolare attenzione è stata posta nella collocazione delle ROI, per evitare più possibile profili di segmentazione scorretti.

Le oscillazioni statistiche rappresentate nei dati, sono probabilmente da attribuire a fattori ambientali variabili, come l'umidità e la temperatura, e a caratteristiche fisiologiche di ogni soggetto.

Rispetto ai precedenti in letteratura i dati rimangono leggermente disallineati, seppur di poco, probabilmente a causa delle sequenze proposte e allo scanner RM utilizzato.

Rispetto alle conclusioni del progetto tesi precedente, a studio finito si nota una leggera diminuzione dei valori T1 e T2 che inizialmente, a soli 30 soggetti, ammontavano rispettivamente a $1247,5 \pm 45,5$ ms e $46,9 \pm 4,9$ ms.

Particolare attenzione è da rivolgere all'elaborazione dei dati successiva a quella totale, dove vengono suddivisi ed analizzati per fasce d'età e sesso. Appare evidente, infatti che nei soggetti più giovani (20-40) i valori T1 e T2 sono entrambi inferiori rispetto a quelli registrati nei soggetti più anziani (40-70):

- Fascia 20/40: T1= $1239,27 \pm 29,78$ ms e T2= $45,77 \pm 2,54$ ms
- Fascia 40/70: T1= $1249,10 \pm 27,64$ ms e T2= $46,53 \pm 2,34$ ms

Per quanto riguarda il genere sessuale, invece, spicca soprattutto come, per quanto riguarda i valori T1, il genere femminile abbia valori più alti, sia per quanto concerne le ROI poste sul setto che per i valori globali del segmento:

- Donna: T1= $1255,74 \pm 24,68$ ms (ROI= $1257,39 \pm 33,57$ ms) e T2= $45,73 \pm 1,99$ ms
- Uomo: T1= $1229,35 \pm 27,79$ ms (ROI= $1230,05 \pm 28,36$ ms) e T2= $46,41 \pm 2,97$ ms

I dati ottenuti sono poi da pesare sulla base di tutte le variabili relative ed assolute presenti durante l'esecuzione della prestazione.

6.2 Limiti

Il primo limite dello studio è ovviamente legato all'apparecchiatura utilizzata. Infatti, la media dei dati è unica per il singolo scanner RM che permette un confronto intersperimentale relativo, a meno che non si parli sempre della stessa macchina.

Il secondo limite è legato alla verifica dell'attendibilità dei dati, che non è possibile per motivi organizzativi. Di fatto diventa impossibile ripetere lo studio su ogni soggetto, per cui manca la ripetibilità del singolo risultato per paziente.

Il terzo ed ultimo limite riguarda le caratteristiche fisiologiche dei soggetti in esame. I criteri d'inclusione iniziali così rigidi hanno delimitato la partecipazione a soggetti abbastanza giovani, come dimostra la media delle età pari a 39 anni, e lo sbilanciamento tra partecipanti di sesso maschile e di sesso femminile (43,26% contro 56,74%).

6.3 Conclusione

In conclusione, la presente tesi ha dimostrato l'efficacia della CMR 3T nella determinazione dei valori di normalità attraverso l'imaging parametrico T1 e T2 mapping, mostrando un'elevata riproducibilità, coerenza e qualità delle sequenze utilizzate. I valori di normalità ottenuti, con medie e deviazioni standard di T1: $1242,89 \pm 29,3$ ms e T2: $46,034 \pm 2,49$ ms, si sono rivelati stabili e in linea con i dati riportati in letteratura.

Questi risultati indicano che la macchina è ora pronta per l'impiego clinico e di ricerca, consentendo di distinguere con precisione i valori normali da quelli patologici. Senza questa base di valori di normalità, l'identificazione di anomalie patologiche non sarebbe possibile, rendendo questo passaggio fondamentale per l'utilizzo pratico della CMR 3T.

Inoltre, l'elaborazione dei dati con una suddivisione per età e sesso può rappresentare un aiuto importante per la valutazione di casi al limite tra condizioni sane e patologiche, fornendo una visione più dettagliata e consentendo una personalizzazione dell'analisi che tenga conto delle variabili individuali.

In definitiva, questo lavoro contribuisce a evidenziare le potenzialità della risonanza magnetica 3T nel campo cardiologico, ponendo basi solide per studi futuri volti a perfezionare la diagnostica non invasiva del miocardio. La definizione accurata dei valori di normalità rappresenta un passo avanti significativo, destinato a migliorare la qualità e la precisione dell'imaging cardiaco, sia nella pratica clinica che nella ricerca scientifica.

7 BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. <https://www.humanitas.it/visite-ed-esami/risonanza-magnetica/>
2. Westbrook C, Kaut Roth C, Talbot J. *MRI in Practice*, Blackweel Publishing Ltd, 2005
3. O-Scan, *Manuale Qualità d'immagine e Sequenze*, Genova: Esaote S.p.A, 2020
4. Hahn EL. *Spin echoes*. Phys Rev 1950;80:580-594.
5. Zur Y. *Analysis of the multi-echo spin-echo pulse sequence*. Concepts Magn Reson Part A 2017;46A:321302.
6. Bydder GM, Young IR. *MR imaging: clinical use of the inversion recovery sequence*. J Comput Assist Tomogr 1985; 9:659-675.
7. Elster AD. Gradient echo imaging: techniques and acronyms. Radiology 1993; 186:1-8.
8. Standring, Susan, ed. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 41^a ed., Elsevier, 2015.
9. Netter, Frank H. *Netter's Atlas of Human Anatomy*. 7^a ed., Elsevier, 2018.
10. Martini, Frederic H., Michael J. Timmons, e Robert B. Tallitsch. *Anatomia umana*. 7^a ed., Pearson, 2018.
11. Feger J, Campos A, Foster T, et al. *Cardiac MRI (an approach)*. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 27 Aug 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-83395>
12. Gregory, T.S., Oshinski, J., Schmidt, E.J. et al. *ECG Electrode Placements for Magnetohydrodynamic Voltage Suppression and improving Cardiac Gating in high-field MRI*. J Cardiovasc Magn Reson 18 (Suppl 1), P328 (2016). <https://doi.org/10.1186/1532-429X-18-S1-P328>
13. Curcic, J., Buehrer, M., Boesiger, P. et al. 144 *Prospective self-gating for simultaneous compensation of cardiac and respiratory motion*. J Cardiovasc Magn Reson 10 (Suppl 1), A45 (2008). <https://doi.org/10.1186/1532-429X-10-S1-A45>
14. Feger J, Campos A, Hacking C, et al. *Cardiac gating (MRI)*. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 27 Aug 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-80654>
15. Hamlet, S.M., Andres, K., Wehner, G.J. et al. *The effect of respiratory gating strategy on left ventricular cardiac strains with DENSE*. J Cardiovasc Magn Reson 17 (Suppl 1), Q107 (2015). <https://doi.org/10.1186/1532-429X-17-S1-Q107>
16. Ehman RL, McNamara MT, Pallack M, Hricak H, Higgins CB. *Magnetic resonance imaging with respiratory gating: techniques and advantages*. AJR Am J Roentgenol. 1984 Dec;143(6):1175-82. doi: 10.2214/ajr.143.6.1175. PMID: 6333787.

17. Gentile, Guidi. *Manuale Applicativo di Risonanza Magnetica per TSRM: Capitolo 4 RM Cuore*, 2023
18. European Society of Cardiology. *Guida tascabile alla Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR)*. EACVI, n.d., https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Subspecialty/EACVI/Publications%20and%20recommendations/Books%20and%20booklets/CMR_Pocket_guide_Italian.pdf.
19. Hitata Y, Sasaki M, Esashika K, Gakumazawa H. *Hitachi's Prime Fast Spin Echo technology: efficacies in improving image quality and usability*.
20. Birra O, Scheffler K. *Fondamenti della risonanza magnetica per la precessione libera allo stato stazionario equilibrato*. J Magn Reson Imaging 2013;38:2-11.
21. Siemens. Cardiac MRI Morphology 2004.
22. Mayo JR, Culham JAG, MacKay AL, Aikins DG. *Blood MR signal suppression by pre-excitation with inverting pulses*. Radiology 1989; 173:269-271.
23. Carr JC, Simonetti O, Bundy J, et al. *Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession*. Radiology 2001; 219:828-834.
24. Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M. *Misurazione del flusso cardiovascolare con imaging RM a contrasto di fase: fatti di base e implementazione*. Radiografia 2002; 22:651-671.
25. Kellman P, Arai AE, McVeigh ER, Aletras AH. *Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement*. Magn Reson Med 2002; 47:372-383.
26. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. *T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications*. JACC Cardiovasc Imaging. 2016 Jan;9(1):67-81. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.005. PMID: 26762877.
27. Mavrogeni S, Apostolou D, Argyriou P, Velitsista S, Papa L, Efentakis S, Vernardos E, Kanoupaki M, Kanoupakis G, Manginas A. *T1 and T2 Mapping in Cardiology: "Mapping the Obscure Object of Desire"*. Cardiology. 2017;138(4):207-217. doi: 10.1159/000478901. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28813699.
28. Kim PK, Hong YJ, Im DJ, Suh YJ, Park CH, Kim JY, Chang S, Lee HJ, Hur J, Kim YJ, Choi BW. *Myocardial T1 and T2 Mapping: Techniques and Clinical Applications*. Korean J Radiol. 2017 Jan-Feb;18(1):113-131. doi: 10.3348/kjr.2017.18.1.113. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28096723; PMCID: PMC5240500.

29. American Heart Association. *Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart*, Volume 105, Issue 4, 29 January 2002, Pages 539-542. <https://doi.org/10.1161/hc0402.102975>
30. Granitz M, Motloch LJ, Granitz C, Meissnitzer M, Hitzl W, Hergan K, Schlattau A. *Comparison of native myocardial T1 and T2 mapping at 1.5T and 3T in healthy volunteers : Reference values and clinical implications*. *Wien Klin Wochenschr*. 2019 Apr;131(7-8):143-155. doi: 10.1007/s00508-018-1411-3. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30519737; PMCID: PMC6459801.
31. Shaw M, Ojha V, Ganga KP, Malhi AS, Chandrashekhara SH, Kumar S, Khan MA, Jagia P, Sharma S. *Reference values of myocardial native T1 and T2 mapping values in normal Indian population at 1.5 Tesla scanner*. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022 Nov;38(11):2403-2411. doi: 10.1007/s10554-022-02648-2. Epub 2022 Jun 27. PMID: 36434341.
32. Roy C, Slimani A, de Meester C, Amzulescu M, Pasquet A, Vancraeynest D, Vanoverschelde JL, Pouleur AC, Gerber BL. *Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2* and ECV in healthy subjects at 3T CMR*. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017 Sep 21;19(1):72. doi: 10.1186/s12968-017-0371-5. PMID: 28934962; PMCID: PMC5609021.
33. Roy C, Slimani A, de Meester C, Amzulescu M, Pasquet A, Vancraeynest D, Vanoverschelde JL, Pouleur AC, Gerber BL. *Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2* and ECV in healthy subjects at 3T CMR*. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017 Sep 21;19(1):72. doi: 10.1186/s12968-017-0371-5. PMID: 28934962; PMCID: PMC5609021.
34. <https://www.aosp.bo.it/it/content/malattie-cardiovascolari-aiuta-la-ricerca>
35. <https://www.aosp.bo.it/sites/default/files/MODULO%20RM.pdf>

RINGRAZIAMENTI

Desidero esprimere la mia profonda gratitudine al Prof. Vincenzo Russo per la sua disponibilità e gentilezza dimostrata nel corso dello sviluppo di questo progetto.

Un ringraziamento speciale va anche alla Prof.ssa Rossella Trenti per avermi accompagnato nel corso di questi tre anni, come docente, tutor e coordinatrice. La sua dedizione al lavoro, la sua disponibilità costante e l'affetto dimostrato sono stati fondamentali per affrontare e conciliare al meglio il mio percorso accademico e sportivo.