



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“RISONANZA MAGNETICA A 7 TESLA: UNA TECNOLOGIA
AVANZATA PER L'IMAGING DEL CERVELLO”**

Relatore: Prof.ssa Alessandra Bertoldo

Laureanda: Carlotta Tassotti

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

Data di laurea 19 Luglio 2022

Indice

ABSTRACT	3
CAPITOLO 1: FONDAMENTI TEORICI DELLA MRI A 7 TESLA	4
1.1 MOMENTO DI DIPOLO MAGNETICO ED EFFETTO ZEEMAN	4
1.2 EFFETTO DI RISONANZA E RILASSAMENTO	6
1.3 DALLA LEGGE DI FARADAY-LENZ ALL'IMAGING MEDICO	8
1.4 EFFETTO BOLD E SEGNALE BOLD.....	10
CAPITOLO 2: LA TECNOLOGIA A 7 TESLA	12
2.1 DALLE LOWER MAGNETIC FIELDS TECHNOLOGIES ALLE ULTRAHIGH MAGNETIC FIELDS TECHNOLOGIES	12
2.2 VANTAGGI NELL'IMPIEGO DEL 7T: SNR E IMAGING DI QUALITA'	14
2.3 LIMITI NELL'IMPIEGO DEL 7T	16
2.4 STATO DELL'ARTE DEGLI SCANNER A 7T IN ITALIA	19
CAPITOLO 3: L'IMAGING CEREBRALE A 7 TESLA NELLA RICERCA CLINICA	21
3.1 MRI A 7T E PATOLOGIE CEREBROVASCOLARI	21
3.2 MRI A 7T E PATOLOGIE NEUROLOGICHE	23
3.3 MRI A 7T E PATOLOGIE ONCOLOGICHE: IL PROBLEMA DELLA DISTORSIONE GEOMETRICA	26
3.4 MRI A 7T E MALATTIE ORBITALI: IL PROBLEMA DEGLI ARTEFATTI.....	27
3.5 fMRI A 7T E MAPPATURA PRECHIRURGICA	28
CAPITOLO 4: PROSPETTIVE FUTURE E CONCLUSIONI	31
BIBLIOGRAFIA.....	34

ABSTRACT

Negli ultimi anni lo sviluppo di nuove tecnologie sta determinando un progresso nel campo dell'imaging cerebrale. Una delle tecnologie più avanzate in questo ambito è la risonanza magnetica a 7 Tesla (MRI) che, grazie alla maggiore risoluzione spettrale e spaziale, permette un più elevato rapporto tra segnale e rumore, garantendo una migliore caratterizzazione dei tessuti cerebrali; ciò sia dal punto di vista anatomico che delle possibili alterazioni patologiche.

Questo elaborato vuole offrire una panoramica sulle caratteristiche, i vantaggi, gli svantaggi nonché alcune applicazioni pratiche di questa nuova tipologia di risonanza magnetica, che, stando ai risultati ottenuti, si configura come un promettente strumento per la diagnosi ed il monitoraggio delle patologie cerebrali.

CAPITOLO 1: FONDAMENTI TEORICI DELLA MRI A 7 TESLA

Lo sviluppo ed il perfezionamento di tecniche di imaging a risonanza magnetica tali da permettere anche valutazioni funzionali di un organo o di un apparato, fino ad arrivare alla fMRI a 7 Tesla, si basano su alcuni principi e conoscenze scientifiche che è utile preliminarmente richiamare.

1.1 MOMENTO DI DIPOLO MAGNETICO ED EFFETTO ZEEMAN

Innanzitutto sono rilevanti gli effetti di un campo magnetico esterno su particelle con momento angolare di spin.

Come stabilito dagli studi di Isidor Isaac Rabi (1898-1988), al momento angolare di spin nucleare I è possibile associare un momento di dipolo magnetico μ , per mezzo della seguente relazione:

$$\mu = \gamma I^1$$

Considerando un campione di materiale, ogni atomo che lo compone possiede un vettore momento di dipolo μ : ognuno di questi vettori microscopici è disposto spazialmente in maniera casuale e la loro somma, nota come vettore di momento magnetico macroscopico (M), è pari a zero.

Immergendo il campione in un campo magnetico esterno B_0 (nell'ordine dei Tesla), i diversi vettori magnetizzazione microscopici iniziano ad allinearsi alle linee di campo B_0 .

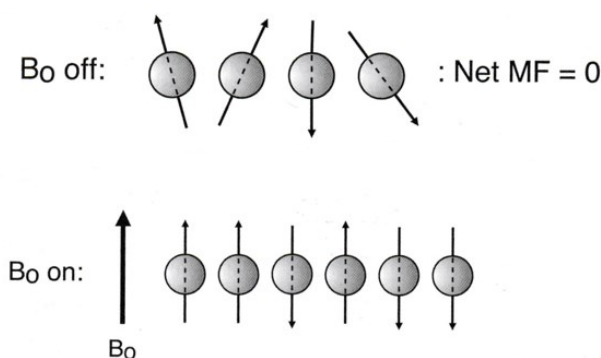


Figura 1.1.1 Nuclei in assenza (sopra) e in presenza (sotto) di un campo magnetico B_0 .
Hashemi, R. H., Bradley, W. G., Lisanti, C. J. (2012). MRI: The Basics. (n.p.): Wolters Kluwer Health.

¹ Il momento angolare di spin nucleare I è una delle proprietà intrinseche di un atomo e il suo valore dipende dalla composizione atomica. Ogni elemento nella tavola periodica, ad eccezione di Argon e Cerio, ha almeno un isotopo che possiede spin. Ciò sta ad indicare che quasi tutti gli elementi sono esaminabili utilizzando la risonanza magnetica.

γ è noto come rapporto giromagnetico ed è anch'esso una proprietà del nucleo.

L'allineamento non avviene però perfettamente, in quanto i diversi μ ruotano attorno a \mathbf{B}_0 con un moto di precessione governato dalla legge di Larmor: $\frac{d\mu}{dt} = \mu \times \gamma \mathbf{B}_0$, dove $\omega_0 = \gamma B_0$ corrisponde alla velocità angolare ω_0 , detta pulsazione di Larmor.

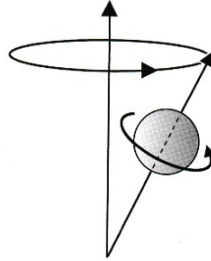


Figura 1.1.2 Moto di precessione di ogni nucleo attorno alle linee di campo di \mathbf{B}_0 .
Hashemi, R. H., Bradley, W. G., Lisanti, C. J. (2012). MRI: The Basics. (n.p.): Wolters Kluwer Health.

In queste condizioni, mentre le componenti lungo x e lungo y continuano ad annullarsi a vicenda ($M_x = M_y = 0$), la componente lungo z non si annulla ($M_z \neq 0$).

La misura di M_z dipende dai diversi valori di μ_z dei diversi atomi, valore che indipendentemente dal campo magnetico esterno \mathbf{B}_0 può essere ricavato per ogni atomo dall'equazione

$\mu_z = \gamma \frac{h}{2\pi} m_i$, dove $m_i = -I, -I + 1, \dots, I$ è il numero quantico magnetico. Con l'immersione degli atomi in un campo magnetico esterno \mathbf{B}_0 i diversi μ_z assumono orientazioni corrispondenti a due livelli energetici, comportamento noto come effetto Zeeman e descritto dalla formula:

$$E = -\mu \cdot \mathbf{B}_0 = -\mu_z B_0 = -\gamma \frac{h}{2\pi} m_i B_0$$

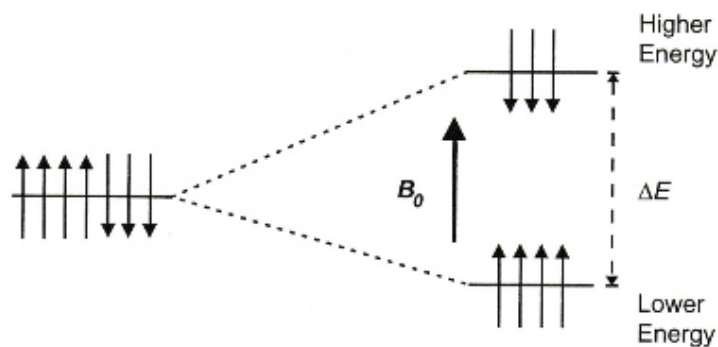


Figura 1.1.3 Diagramma di Zeeman: livelli di energia in assenza di campo magnetico (lato sinistro), in presenza di campo magnetico (lato destro).
Semelka, R. C., Brown, M. A. (2011). MRI: Basic Principles and Applications. Germania: Wiley.

Per esempio, l'atomo di idrogeno che è particolarmente rilevante essendo il corpo umano costituito per circa il 60% di acqua, ha $m_i = \frac{1}{2}$ e $m_i = -\frac{1}{2}$. Con $m_i = \frac{1}{2}$ si ha $E_{UP} = -\frac{1}{2}\gamma \frac{h}{2\pi} B_0$, nota come configurazione spin-up (bassa energia); mentre con $m_i = -\frac{1}{2}$ si ha $E_{DOWN} = \frac{1}{2}\gamma \frac{h}{2\pi} B_0$, nota come configurazione spin-down (alta energia). Complessivamente si hanno più atomi di idrogeno nella configurazione di spin-up.

L'esatto numero di atomi nei diversi livelli di energia può essere predetto da una funzione di distribuzione, nota come distribuzione di Boltzmann: $\frac{N_{UPPER}}{N_{LOWER}} = e^{-\Delta E/kT}$ (dove k è la costante di Boltzmann $k = 1.381 \times 10^{-23} \text{ JK}^{-1}$, mentre N_{UPPER} e N_{LOWER} sono il numero di protoni nel livello di energia rispettivamente più alto e più basso). [XVIII] [XIX].

1.2 EFFETTO DI RISONANZA E RILASSAMENTO

Sempre a Rabi si deve, poi, l'intuizione che il momento magnetico di un atomo può essere indotto a invertire la sua orientazione magnetica ('spin flip') se opportunamente stimolato con impulsi a radiofrequenza, generati perpendicolarmente a B_0^2 e in condizione di risonanza.

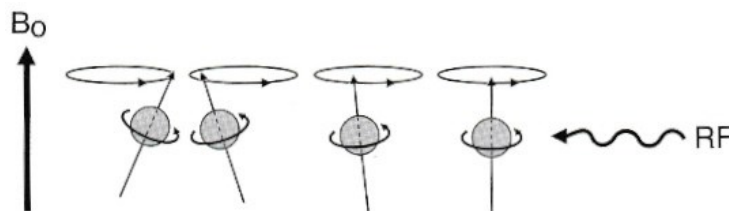


Figura 1.2.1 Trasmissione di un impulso RF dopo l'esposizione dei protoni al campo magnetico B_0 .

Hashemi, R. H., Bradley, W. G., Lisanti, C. J. (2012). MRI: The Basics. (n.p.): Wolters Kluwer Health.

In particolare si ottiene un effetto di risonanza per mezzo di un'onda elettromagnetica con frequenza prossima alla frequenza naturale di oscillazione, cioè con $w_{rf} = w_0$. Una stimolazione di questo tipo produce un aumento significativo di energia ed un passaggio energetico dei protoni dal livello di energia minore a quello di energia maggiore e viceversa.

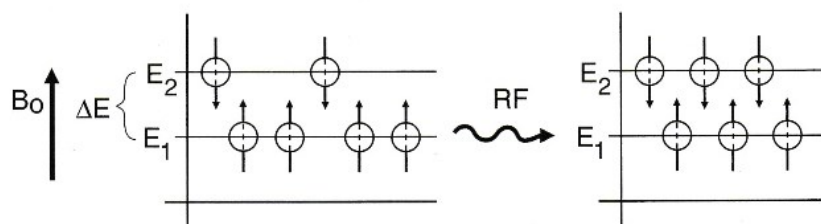


Figura 1.2.2 Diversi livelli di energia in cui si trovano i nuclei prima (sinistra) della stimolazione a radiofrequenza e dopo (destra).

Hashemi, R. H., Bradley, W. G., Lisanti, C. J. (2012). MRI: The Basics. (n.p.): Wolters Kluwer Health.

² A loro volta, le bobine di radiofrequenza generano un campo magnetico, detto B_1 , perpendicolare al campo magnetico principale B_0 , posto che gli impulsi a radiofrequenza sono appunto generati perpendicolarmente a B_0 .

Ne consegue macroscopicamente una variazione del vettore \mathbf{M} , che durante la sollecitazione comincia a ruotare rispetto all'orientazione di equilibrio.

Terminata la trasmissione di impulsi i diversi vettori $\boldsymbol{\mu}$ (e macroscopicamente il vettore \mathbf{M}) iniziano a riallinearsi, e questo ritorno nella posizione originale è accompagnato dall'emissione dell'energia precedentemente assorbita sempre alla frequenza w_0 : processo noto come rilassamento.

Un sistema cede energia all'ambiente per mezzo di due processi distinti: il rilassamento longitudinale e il rilassamento trasversale, ognuno dei quali ha una costante di tempo di riferimento. Il rilassamento longitudinale, lungo l'asse z, segue una crescita esponenziale del tipo $M(\tau) = M_z(1 - e^{-\frac{\tau}{T_1}})$, dove T_1 è la costante di tempo di riferimento corrispondente al tempo richiesto dalla componente M_z per ritornare al 63% del suo valore originale dopo la stimolazione.

Il rilassamento trasversale, lungo il piano xy, segue invece una decrescita esponenziale del tipo $M(\tau) = M_{xy}(0)e^{-1/T_2}$, dove T_2 è la costante di riferimento corrisponde al tempo richiesto dalla componente M_{xy} per ritornare al 37% del suo valore originale (più prossimo allo zero).

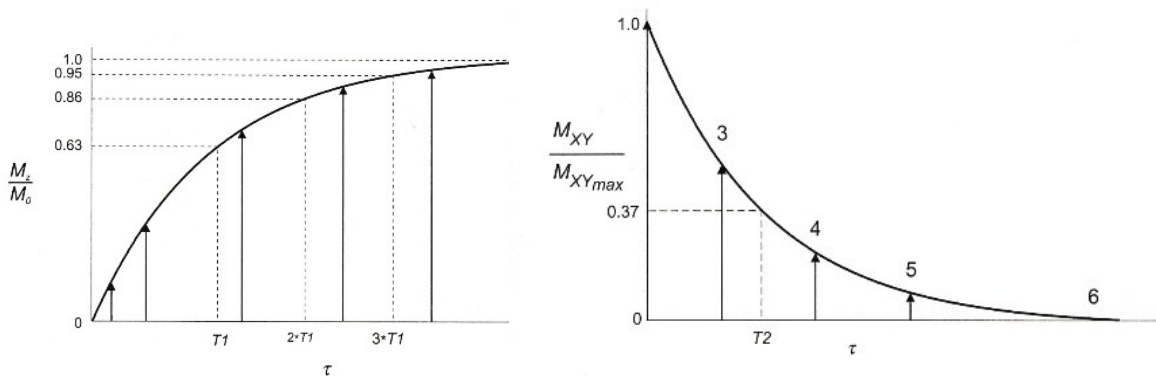


Figura 1.2.3 Curva di rilassamento T_1 (sinistra) e T_2 (destra) successivamente ad un impulso RF di 90° . Semelka, R. C., Brown, M. A. (2011). MRI: Basic Principles and Applications. Germania: Wiley.

Supponendo che non si presentino disomogeneità del campo magnetico esterno, lungo il piano xy il riallineamento risulta comunque influenzato in modo non trascurabile dall'interazione tra protoni adiacenti, in quanto due momenti di spin vicini influenzano l'uno il campo magnetico dell'altro producendo il cosiddetto effetto spin-spin. La conseguenza di tale effetto è che la frequenza di emissione dell'energia non corrisponde a w_0 bensì alla frequenza

$w'_0 = \gamma(B_0 + \delta B)$, dove δB rappresenta le piccole variazioni di campo magnetico dovuto all'effetto spin-spin. Si ha, pertanto, w'_0 maggiore di w_0 , con una perdita di fase e quindi una perdita di magnetizzazione trasversale più veloce di quella descritta da T_2 . Il che rende

necessario definire un $T2^*$, come costante di tempo che tiene adeguatamente in considerazione l'effetto spin-spin³.

$T1$ è particolarmente sensibile alle variazioni di campo magnetico B_0 , contrariamente a $T2^*$; inoltre, $T1$ è sempre maggiore di $T2^*$: quindi, terminata la stimolazione, la componente M_{xy} ritorna più velocemente nella posizione iniziale rispetto a M_z .

In quanto valori misurabili e che caratterizzano in modo univoco un tessuto, i tempi di rilassamento $T2^*$ e $T1$ risultano particolarmente rilevanti nelle MRI applicate al corpo umano, al fine di differenziare i vari tessuti, rilevarne e valutarne eventuali anomalie e/o lesioni.⁴ In particolare i tessuti meglio rappresentabili sono quelli molli come cervello, midollo spinale, muscoli, organi interni, articolazioni e vasi sanguigni, perché contengono una percentuale d'acqua molto elevata (60-80% del loro peso). [XVII] [XVIII] [XIX].

1.3 DALLA LEGGE DI FARADAY-LENZ ALL'IMAGING MEDICO

Ai fini dell'imaging assume, poi, rilevanza la legge di Faraday-Lenz che associa ad una variazione di campo magnetico una forza elettromotrice tanto maggiore quanto più veloce è la variazione stessa: $fem_{indotta} = -\frac{\Delta\phi(\vec{B})}{\Delta t}$.

Ciò orienta a studiare la componente M_{xy} , in quanto più veloce di M_z , ponendo una bobina di ricezione nel piano xy.

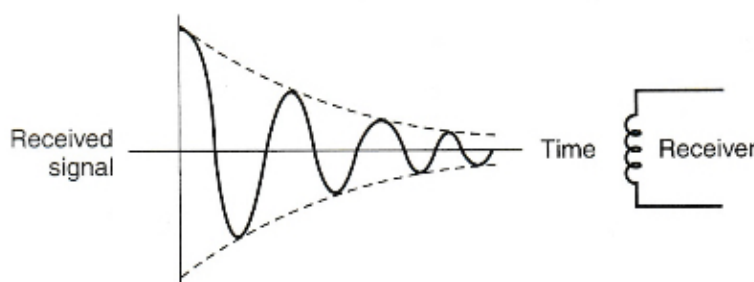


Figura 1.3.1 Segnale che riceve la bobina in ricezione, si noti che diminuisce con il passare del tempo infatti la componente M_{xy} tende a sparire.

Hashemi, R. H., Bradley, W. G., Lisanti, C. J. (2012). MRI: The Basics. (n.p.): Wolters Kluwer Health.

³ Peraltro, l'effetto spin-spin produce una perdita di coerenza di fase degli spin nucleari che riduce il segnale e quindi la qualità di immagine. Per ripristinare la coerenza di fase degli spin nucleari e migliorare la qualità finale dell'immagine viene utilizzato l'effetto spin-echo, consistente in un impulso applicato successivamente all'impulso principale che rende i nuclei più veloci più lenti e viceversa, compensando le diverse precessioni causate dalle interazioni spin-spin.

⁴ Fu soprattutto Erik Odelblad (1922-2019) a dedicarsi allo sviluppo della teoria e delle tecniche sperimentali dei tempi di rilassamento nucleari. Mentre fu Raymond Vahan Damadian nel 1971 a dimostrare che le cellule tumorali dei topi hanno tempi di rilassamento più elevati rispetto alle cellule sane.

Il segnale misurato dalla bobina è noto come Free Induction Decay (FID) ed è descritto matematicamente dalla seguente equazione: $s(t) = A(t)\cos(\omega_0 t + \varphi)$, dove $A(t) \sim M_{xy}(t) = \rho e^{-\frac{t}{T_2^*}}$, con ρ corrispondente al numero di protoni coinvolti.

Quando posizioniamo un paziente in un magnete, il processo appena descritto ci fornisce un solo FID, senza alcuna discriminazione spaziale. Per avere informazioni spaziali più precise bisogna introdurre degli ulteriori gradienti di campo magnetico, cioè dei campi magnetici aggiuntivi applicati lungo le tre direzioni spaziali (x,y,z): si determina così una variazione lineare di frequenza lungo ciascuna direzione spaziale, con frequenze di precessione diverse a seconda della posizione dei nuclei all'interno del campo magnetico principale.

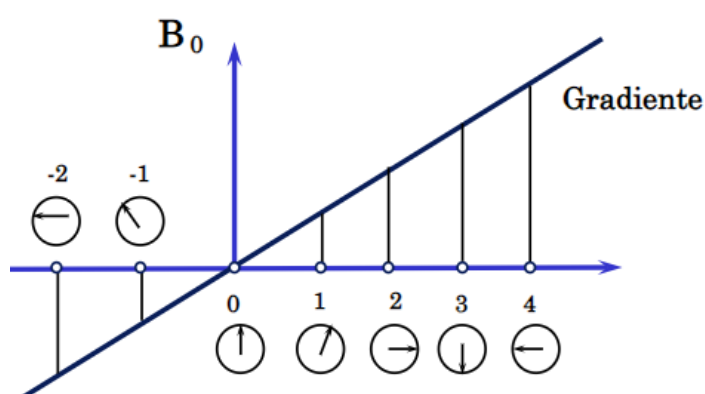


Figura 1.3.2 Funzionamento del gradiente lungo la direzione x. Il gradiente applicato va a modificare la frequenza di precessione dei diversi spin in modo lineare. In $x=0$ la frequenza corrisponderà alla nota frequenza di Larmor ω_0 .

Principi fisici della risonanza magnetica. <https://slideplayer.it/slide/3636259/>.

In questo modo, quando viene applicata una sequenza di impulsi di radiofrequenza i nuclei rispondono solo se la frequenza del segnale RF corrisponde alla loro frequenza di precessione (diversa per ogni punto del volume): ciò permette di avere una mappa spaziale precisa all'interno del campo magnetico principale \mathbf{B}_0 , che dà la possibilità di acquisire dati 3D e, quindi, di avere una rappresentazione volumetrica del corpo umano.

Una volta acquisiti tutti i dati necessari avviene il processo di ricostruzione che utilizza algoritmi matematici per convertire i segnali rilevanti in un'immagine bidimensionale o tridimensionale⁵. [XVII] [XVIII] [XIX] [XX].

⁵ A questo proposito va ricordato il contributo di Paul Lauterbur e Peter Mansfield, premi Nobel per la Medicina nel 2003, che finalizzarono le loro ricerche proprio alla realizzazione di immagini utili a fini diagnostici, attraverso l'analisi matematica dei segnali elettromagnetici rilevati dalla bobina di ricezione.

1.4 EFFETTO BOLD E SEGNALE BOLD

Infine, la possibilità di avere anche un imaging cerebrale di tipo funzionale (fMRI) si basa sull'effetto BOLD, acronimo che sta per Blood-Oxygenation-Level-Dependent ad indicare la variazione dell'ossigenazione sanguigna legata ad un'attività neuronale: l'aumento di attività neuronale causa, infatti, un incremento del metabolismo locale con una maggiore esigenza di glucosio e ossigeno che si traduce in un aumento del flusso sanguigno locale nell'area cerebrale attiva; con un conseguente cambiamento del rapporto locale tra la concentrazione di emoglobina ossigenata, detta ossiemoglobina HbO, ed emoglobina deossigenata, detta deossiemoglobina HbR.

L'ossiemoglobina e le deossiemoglobina presentano, però, proprietà magnetiche diverse: l'HbO è diamagnetica con una suscettibilità magnetica minore che non altera significativamente il campo magnetico locale né influenza pesantemente il T2* del tessuto; mentre l'HbR, a causa dei 4 elettroni spaiati, è paramagnetica con una suscettibilità magnetica maggiore che disturba il campo magnetico locale B_0 e influenza il T2* nel senso di una riduzione del segnale nelle immagini pesate in T2*. Ciò significa che al variare del rapporto locale tra ossiemoglobina e deossiemoglobina si determina una variazione del campo magnetico locale e, quindi, anche del segnale di risonanza. Ne consegue che attraverso specifiche combinazioni di gradienti magnetici è possibile ottenere un segnale sensibile al livello di ossigenazione del sangue, detto segnale BOLD, che aumenta in relazione all'aumento in concentrazione dell'ossiemoglobina e alla conseguente diminuzione in concentrazione della deossiemoglobina: il segnale pesato in T2* aumenta in quanto lo sfasamento degli spin dovuto alle disomogeneità magnetiche causate da HbR risulta minore per effetto della diminuzione del rapporto HbR/HbO.

La variazione di segnale MR connessa alle modifiche indotte dall'attività neuronale è detta risposta emodinamica (HRF Haemodynamic Response Function).

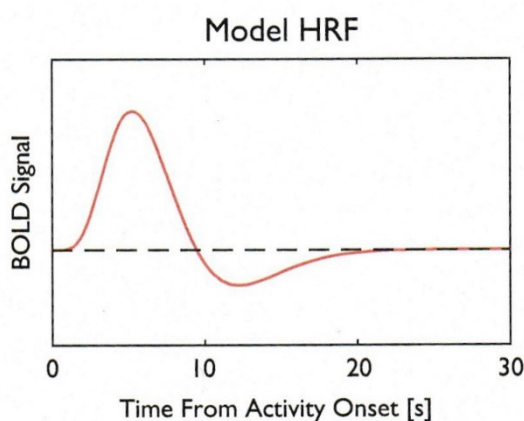


Figura 1.4.1 Rappresentazione dell'Haemodynamic Response Function (HRF). Dopo un iniziale latenza, in questo caso senza l'*initial dip*, a seguito di un evento neuronale il segnale BOLD ha un picco intorno ai 5s e ritorna nella linea base dopo circa 25s, passando per *undershoot* posto che il flusso sanguigno decrementa molto più velocemente del volume ematico facendo diminuire l'ampiezza del segnale fMRI fino ad un valore inferiore a quello di baseline, che viene poi raggiunto col ritorno del volume ematico a livelli normali.

Basic Neuroimaging. A guide to the methods and their applications. CreateSpace Independent Publishing Platform; October 2017.

CAPITOLO 2: LA TECNOLOGIA A 7 TESLA

2.1 DALLE LOWER MAGNETIC FIELDS TECHNOLOGIES ALLE ULTRAHIGH MAGNETIC FIELDS TECHNOLOGIES

Dal punto di vista tecnologico, la messa a punto dell'imaging mediante risonanza magnetica a 7 Tesla è avvenuta a partire dalle c.d. *lower magnetic fields technologies*, seguendo un percorso le cui principali tappe si trovano ben riassunte nell'articolo *Imaging at ultrahigh magnetic fields: History, challenges, and solutions* del professor Kamil Uğurbil del CMRR (Center for Magnetic Resonance Research). [IV].

Uğurbil nel suo articolo spiega che le prime immagini umane a risonanza magnetica sono state ottenute con un campo magnetico di $\sim 0.05\text{--}0.35$ T (corrispondente ad una frequenza di risonanza di $\sim 2\text{--}15$ MHz per i nuclei di idrogeno), ciò, probabilmente, sia per le difficoltà tecniche e il costo economico necessari a costruire un apparecchio grande abbastanza per ospitare un corpo umano; sia per le prime considerazioni teoriche sulla dosimetria dei campi magnetici applicati al corpo umano, che suggerivano come frequenza massima sopportabile senza danni biologici i 10 MHz, corrispondenti ad un campo di 0.24 T. Nel 1972 Raymond Vahan Damadian brevettò la prima apparecchiatura RM per lo studio del corpo umano e qualche anno dopo, il 3 Luglio 1977, realizzò la prima immagine di risonanza magnetica sul torace umano.

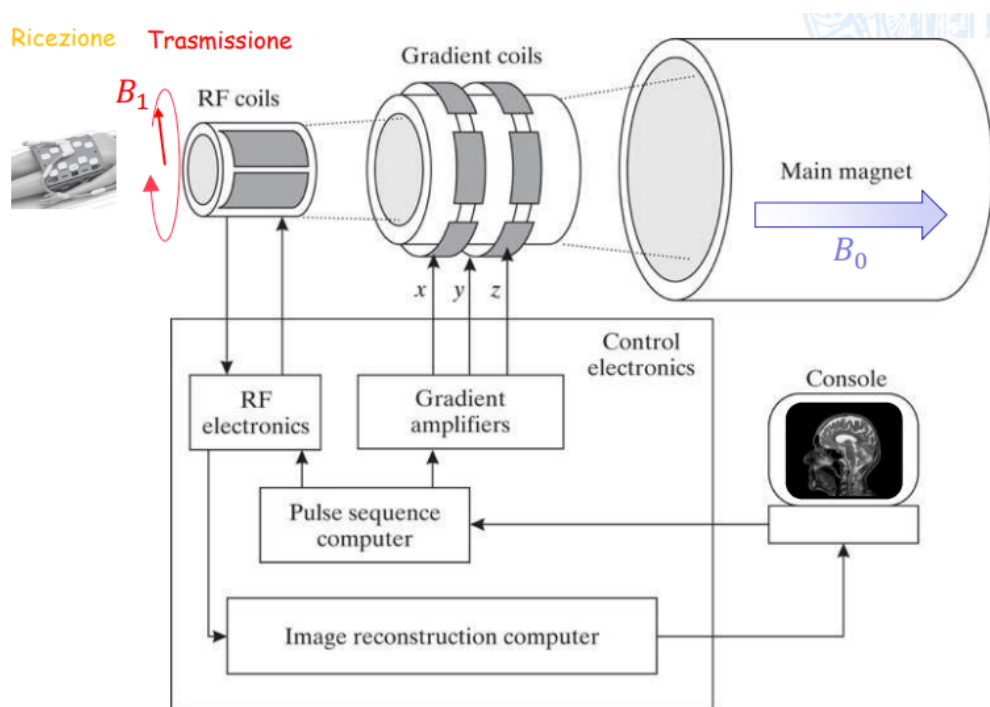


Figura 2.1.1 Componenti principali dell'hardware di uno scanner di risonanza magnetica.

Materiale del corso di Tecnologia e Strumentazione biomedica – Prof. Del Favero Simone. Università degli studi di Padova. Anno accademico 2022-2023.

Dal 1983 fu dimostrata la fattibilità della risonanza magnetica a 1.5T (64MHz) e il sistema a 1.5T si diffuse rapidamente come strumento diagnostico.

Sempre dagli anni Ottanta, i tre principali produttori di apparecchiature RM, cioè General Electric (GE), Siemens, and Philips, cominciarono ad esplorare campi magnetici più elevati con programmi per lo sviluppo di tecnologie di human imaging a 4T. Tuttavia, la scarsa qualità delle prime immagini cerebrali così ottenute, rispetto a quelle della contemporanea tecnologia a 1.5T, rese evidente la necessità di ulteriori considerevoli investimenti e ciò spinse le 3 industrie a concentrarsi sul perfezionamento dei sistemi a 1.5 T, abbandonando le ricerche sul 4T, che proseguirono, però, in ambiente accademico. Infatti, il sistema costruito da GE passò al NIH, il sistema Philips passò alla University of Alabama, mentre il sistema Siemens con magnete di 125 cm passò alla University of Minnesota, che con la sua acquisizione divenne il Center for Magnetic Resonance Research (CMRR).

Decisivo per la definitiva affermazione dello human imaging a 4T fu soprattutto il contributo del professor Michael Garwood del CMRR, che alla fine degli anni Ottanta, attraverso il MDEFT (Modified Driven Equilibrium Fourier Transform)⁶ riuscì a produrre immagini a 4T del cervello umano qualitativamente superiori a quelle fino ad allora ottenute con l'imaging a 1.5T. L'utilizzo di questo metodo, infatti, permetteva di ridurre le disomogeneità del campo magnetico B_0 , accentuate in campi magnetici più elevati, che erano alla base della scarsa qualità delle prime immagini ottenute. Il successo del lavoro di Garwood stimolò, poi, le ricerche dello stesso Uğurbil che con un gruppo di lavoro, estese al sistema a 4T gli studi di Ogawa sul functional brain imaging con il BOLD contrast.

I successi ottenuti con il 4T furono tali da determinare la prosecuzione delle ricerche nella direzione di campi magnetici più elevati e alla fine degli anni Novanta il CMRR poteva già disporre di un primo sistema a 7T, definito da Uğurbil "*less than ideal*", ma promettente sotto il profilo della qualità delle immagini in forza di un elevato rapporto segnale/rumore (SNR) rispetto al 4T; nonché di una migliore risoluzione spaziale, con imaging anatomico del cervello umano caratterizzato da un eccellente contrasto tra materia grigia e bianca.

Da qui l'inizio del nuovo trend di studi concentrati sullo sviluppo e il perfezionamento della tecnologia a 7T, la cui diffusione è in continua crescita in tutto il mondo anche se con un

⁶ La tecnica Modified Driven Equilibrium Fourier Transform (MDEFT) è una sequenza di imaging utilizzata nella risonanza magnetica per ottenere immagini ad alta risoluzione dei tessuti cerebrali. La sequenza MDEFT combina elementi di due diverse tecniche: la sequenza Driven Equilibrium Fourier Transform (DEFT) e la sequenza Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo (MPRAGE). La DEFT è una tecnica che sfrutta l'equilibrio spin-densità per ottenere immagini ad alto contrasto tra materia bianca e materia grigia, fornendo una buona discriminazione tra queste due componenti cerebrali. Mentre la MPRAGE è una sequenza di imaging che sfrutta la preparazione della magnetizzazione e gradienti per ottenere immagini un'elevata risoluzione spaziale e un contrasto ottimizzato tra tessuti.

impiego ancora prettamente limitato alla sola attività di ricerca, ciò per ragioni economiche collegate ai costi di installazione e gestione; per ragioni infrastrutturali e normative⁷.

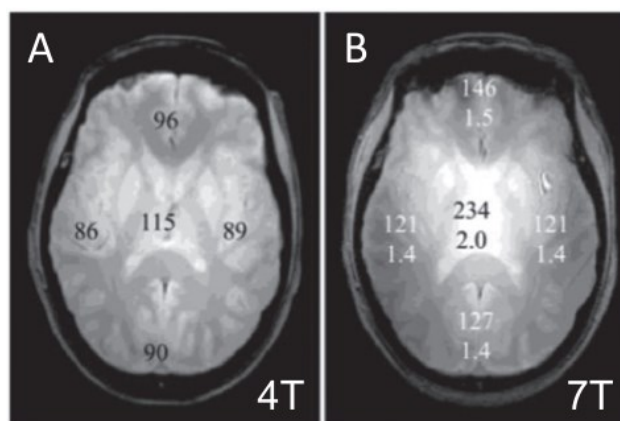
2.2 VANTAGGI NELL'IMPIEGO DEL 7T: SNR E IMAGING DI QUALITÀ

Come accennato, il principale vantaggio derivante dall'impiego di una *ultrahigh magnetic field technology* come l'MRI e la fMRI a 7T è la migliore qualità delle immagini che possono essere ottenute e, dunque, la possibilità di una migliore caratterizzazione delle strutture anatomiche e degli aspetti funzionali.

In generale la qualità delle immagini dipende da diversi parametri, quali: il rapporto SNR, il contrasto, il rapporto contrasto/rumore⁸ e la risoluzione spaziale. Nei sistemi a 7T la maggiore qualità dell'imaging dipende essenzialmente dal più elevato rapporto segnale/rumore che questa tecnologia è in grado di garantire rispetto a sistemi con intensità di campo più basse.

L'SNR è formalmente espresso dalla relazione: $SNR = P_{segnale} / P_{rumore}$, dove $P_{segnale}$ è la potenza del segnale utile e P_{rumore} è la potenza totale del rumore presente nel sistema. L'intensità del segnale RM risulta essere direttamente proporzionale alla magnetizzazione, il che significa che più intenso è il campo magnetico B_0 maggiore è la magnetizzazione dei nuclei atomici nel tessuto biologico e più forte risulta il segnale RM: concordemente con l'effetto Zeeman, a campi magnetici più alti corrisponde una maggiore differenza energetica tra i livelli di spin dei nuclei atomici del tessuto biologico, per cui diventa più facile il rilevamento delle fluttuazioni del segnale RM data la possibilità di individuare variazioni di segnale più piccole. Ciò si verifica con una linearità che si accentua nell'intervallo tra 3 e 9.4 Tesla.

Figura 2.2.1 Immagini del cervello umano ottenute con la tecnologia a 4T (sinistra) e 7T (destra), dove per ogni regione sono mostrati i rispettivi valori del rapporto segnale rumore (SNR). Inoltre i rapporti medi SNR tra 7T e 4T sono elencati sotto i dati SNR sull'immagine a 7T. *Imaging at ultrahigh magnetic fields: History, challenges, and solutions. NeuroImage; 2018; Volume 168.*



⁷ La necessità di chiarire attraverso la raccolta di dati scientifici tutti i profili relativi a vantaggi, effetti collaterali e sicurezza nell'uso clinico sull'uomo, arrivando ad elaborare dei protocolli e ad identificare con precisione i campi di applicazione, anche col coinvolgimento di comitati etici, rallenta il percorso legislativo di autorizzazione.

⁸ Il rapporto contrasto-rumore (Contrast-to-Noise Ratio) è una misura che indica la qualità dell'immagine ottenuta in relazione al livello di rumore presente. Esso fornisce una stima della capacità dell'immagine di distinguere le differenze di contrasto tra diverse strutture o regioni anatomiche rispetto al rumore di fondo presente nell'immagine stessa.

Peraltro, il rapporto SNR è uno dei fattori da cui dipende la risoluzione spaziale delle immagini, intesa come possibilità di distinguere singoli elementi tra loro vicini spazialmente alla minima distanza possibile: per cui, un rapporto SNR più elevato e, dunque, favorevole, come quello assicurato dalla tecnologia a 7T, concorre a migliorare anche questo aspetto della qualità dell'imaging. [IV].

A questo proposito, con particolare riferimento all'imaging cerebrale a 7T, tema del presente elaborato, merita di essere richiamato lo studio presentato nell'articolo '7T MR of intracranial pathology: Preliminary observations and comparisons to 3T and 1.5T' pubblicato in *NeuroImage* nel marzo 2018. [XI]. Il progetto ha coinvolto 104 pazienti, soggetti a diverse patologie cerebrali: 55 pazienti avevano l'epilessia, 18 pazienti avevano subito un trauma cranico (TBI), 11 pazienti avevano una diagnosi o sospetto di sclerosi multipla (MS), 9 pazienti avevano la sclerosi laterale amiotrofica (ALS), 4 pazienti avevano sospetto di neoplasia intracranica, 2 pazienti avevano infarti corticali, 2 pazienti avevano malformazioni cavernose, 2 pazienti avevano melanoma orbitale e 1 paziente aveva angiopatia amiloide cerebrale (CAA). Questi pazienti sono stati sottoposti a risonanza magnetica a 1.5T, a 3T ed a 7T. Successivamente, le immagini ottenute coi diversi scanner sono state sottoposte a neuroradiologi esperti, ma senza etichette che permettessero di identificare a priori le immagini a campo magnetico basso (1.5/3T) da quelle a campo magnetico elevato (7T).

Il risultato è stato una concordanza percentualmente rilevante circa la maggiore qualità delle immagini ottenute con scanner a 7T, come evidenziato dalla seguente tabella:

Observation	Number of instances	Percent
Agreements		
7T better	1975	54.9%
Low field better	202	5.6%
No difference	203	5.6%
Disagreements		
Low field better vs 7T better	411	11.4%
Low field better vs. no difference	238	6.6%
7T better vs. no difference	571	15.9%
Total	3600	100%

Figura 2.2.2 Percentuali di accordo tra neurologi, considerando tutte le possibili combinazioni di lettori dei dati. *7T MR of intracranial pathology: Preliminary observations and comparisons to 3T and 1.5T. NeuroImage; 2018; Volume 168.*

Sebbene molte lesioni visibili a 7T siano visibili anche a campi magnetici inferiori, la maggiore risoluzione spaziale ed il contrasto di suscettibilità più forte a 7T rendono possibili rilevamenti di maggiore dettaglio tali da poter significativamente influenzare la diagnosi clinica e, conseguentemente, il piano terapeutico.

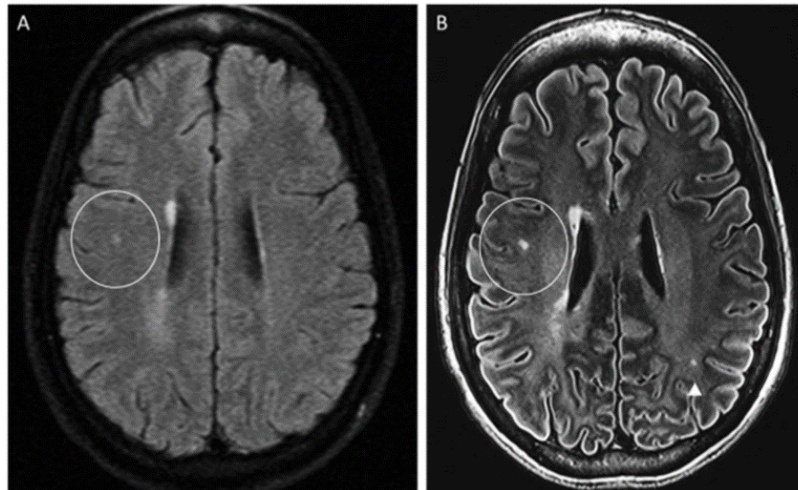


Figura 2.2.3 Comparazione esemplificativa di un'immagine ottenuta con uno scanner a 1.5T (a sinistra) e uno scanner a 7T (a destra): le immagini mostrano un rilevamento di placche più piccole aggiuntive non visibili a basso campo ma nettamente visibili con l'utilizzo del campo magnetico superiore.

7T MR of intracranial pathology: Preliminary observations and comparisons to 3T and 1.5T. NeuroImage; 2018; Volume 168.

2.3 LIMITI NELL'IMPIEGO DEL 7T

Peraltro, l'utilizzo di un campo magnetico a 7T pone anche diverse problematiche non trascurabili e, comunque, in molti casi solo mitigabili.

SNR e T2

Partendo proprio dall'SNR, fin qui descritto come punto di forza della tecnologia a 7T, va sottolineato che i tessuti cerebrali studiati a 7T hanno un tempo di rilassamento longitudinale (T1) più lungo e un tempo di rilassamento trasversale (T2) più breve rispetto a quelli a 3T.

Il T1 più lungo richiede l'adattamento di TR (tempo di ripetizione dell'impulso a radiofrequenza), ma i suoi cambiamenti sono sufficientemente piccoli da non avere un impatto significativo sul SNR.

Il valore minore di T2, invece, determina una più rapida attenuazione dei segnali provenienti dai tessuti cerebrali che, perdendo più velocemente energia dopo l'eccitazione magnetica, generano un segnale di risonanza magnetica più debole a 7T rispetto a 3T. Per compensare questo fenomeno si utilizzano valori di tempo di eco (TE)⁹ più lunghi durante l'acquisizione dell'immagine così da fornire il tempo sufficiente per l'applicazione dei gradienti necessari per la codifica spaziale.

⁹ Il tempo di eco rappresenta il periodo di tempo trascorso tra l'invio dell'impulso di eccitazione e la rilevazione del segnale emesso dai protoni dopo il loro rilassamento.

Disomogeneità del campo magnetico principale B_0

Un primo limite riguarda le disomogeneità del campo magnetico principale B_0 : per avere immagini di qualità le disomogeneità devono essere minime, nell'ordine dello 0,001% all'interno della regione osservata. Nei sistemi a 7T le disomogeneità tendono a diventare più pronunciate con possibili distorsioni delle immagini ottenute. Per correggere queste disomogeneità del campo magnetico principale, si utilizzano tecniche dette di shimming, quali:

- bobine di shimming, con lo scopo di creare campi magnetici tali da annullare le imperfezioni e non linearità del campo magnetico principale, mantenendo il più costante possibile la frequenza di Larmor nella zona di cui si vuole fare l'imaging;
- "shimming passivo", mediante apposizione di elementi in materiale ferromagnetico nei dintorni del campo magnetico principale, così da distorcerne le linee di flusso.

Le disomogeneità del campo magnetico principale possono però dipendere anche dalla suscettibilità dei diversi tessuti, cioè dalla risposta magnetica dei tessuti in presenza di un campo magnetico esterno. Poiché il campo magnetico principale utilizzato nella risonanza magnetica a 7 T è estremamente potente, le variazioni di suscettibilità tra i diversi tessuti e gli spazi d'aria possono risultare molto significative ed influenzare il campo magnetico in modo non uniforme. Gli effetti delle distorsioni indotte dalla suscettibilità possono essere solo mitigati, ma mai del tutto eliminati, aumentando la velocità di attraversamento dello spazio K^{10} in tre modi principali, utilizzabili anche insieme nello stesso protocollo di acquisizione:

- Suddivisione dell'acquisizione in più riprese: invece di acquisire tutto lo spazio K in una singola ripresa, l'acquisizione può essere suddivisa in riprese più brevi riducendo il tempo di lettura per ogni ripresa e quindi le distorsioni indotte dalla suscettibilità. Le riprese possono poi essere combinate per ottenere l'immagine finale.
- Saltare linee dello spazio k e riempirle usando tecniche di accelerazione parallela: questo approccio sfrutta la capacità di acquisire simultaneamente più segnali utilizzando array di bobine di ricezione. Alcune linee dello spazio K vengono saltate durante l'acquisizione e le informazioni mancanti vengono stimate, il che consente di acquisire l'immagine più rapidamente, riducendo così le distorsioni indotte dalla suscettibilità.

¹⁰ Il K -spazio è importante per la formazione delle immagini RM perché è proprio nel K -spazio che vengono memorizzati i segnali RM acquisiti: K sta per numero d'onda $K=2\pi/\lambda$, con componenti K_x , K_y e K_z , che rappresentano le frequenze spaziali dell'immagine: per esempio le frequenze spaziali K_x e K_y corrispondono ad un'immagine 2D con coordinate x e y .

- Riduzione del campo di vista: questo approccio riduce il campo di vista della acquisizione, catturando solo una porzione limitata dell'immagine. Ciò riduce la dimensione dello spazio K da attraversare, accelerando l'acquisizione e riducendo le distorsioni, anche se ne risulta un'immagine limitata alla porzione selezionata del campo di vista.

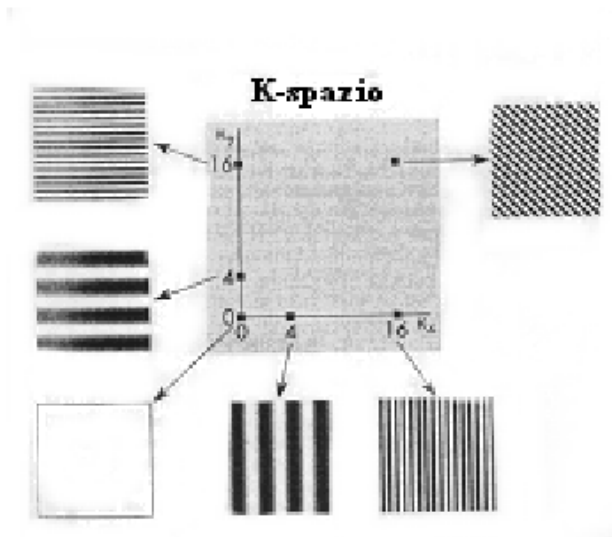


Figura 2.3.1 Un singolo punto nel K-spazio corrisponde ad un andamento sinusoidale di una specifica frequenza ed orientazione nell'immagine RM. Il centro del K-spazio contiene informazioni sulla struttura grossolana dell'immagine, mentre le regioni più lontane dal centro codificano i dettagli. Perciò le alte frequenze spaziali (cioè alti valori di K_x e K_y) danno informazioni sui dettagli degli elementi dell'immagine, mentre le basse frequenze spaziali danno informazioni più grossolane sulla struttura dell'immagine.

<https://momilab.files.wordpress.com/2014/12/1-principi-fisici-di-mri.pdf>

Disomogeneità del campo magnetico B_1

Un ulteriore problema che bisogna affrontare con l'aumento della potenza del campo magnetico principale sono le disomogeneità del campo magnetico B_1 generato dalle onde radio durante l'imaging. Utilizzando un campo magnetico più potente, come quello a 7 Tesla, la frequenza di risonanza dei nuclei è maggiore rispetto a campi magnetici inferiori, pertanto, per generare impulsi RF coerenti con la risonanza dei nuclei è necessario utilizzare onde radio con una frequenza corrispondente. Una frequenza più elevata comporta, però, una diminuzione della lunghezza d'onda dell'impulso in quanto frequenza e lunghezza d'onda sono inversamente proporzionali.

A causa della lunghezza d'onda più corta delle onde radio ad alta frequenza la loro propagazione nel campo magnetico può diventare più suscettibile a fenomeni come riflessioni, interferenze e assorbimento selettivo da parte dei tessuti, con possibili variazioni nella distribuzione dell'energia RF nel campione o nel tessuto. Ciò determina disomogeneità di B_1 che possono influire sulla risposta dei tessuti e la qualità dell'immagine.

Una soluzione per affrontare questo problema è l'uso di impulsi adiabatici, come nel caso della sequenza TRASE (twice-refocused adiabatic spin echo). Gli impulsi adiabatici sono sequenze di impulsi radiofrequenza (RF) progettate per garantire che le inversioni o le rifocalizzazioni del vettore magnetizzazione siano indipendenti dalle disomogeneità del campo magnetico,

consentendo di ottenere un impulso di rifocalizzazione più uniforme anche nelle regioni del cervello maggiormente influenzate dalle disomogeneità di B1, migliorando la qualità delle immagini e l'affidabilità delle misurazioni ottenute. Purtroppo, però, gli impulsi RF adiabatici sono tipicamente associati a un aumento del deposito di potenza RF, il che pone la questione del SAR¹¹ a campi ultra-alti: a tal proposito è stato dimostrato che la progettazione di impulsi di rifocalizzazione semi-adiabatici consente di affrontare il problema delle disomogeneità diminuendo l'adiabaticità dell'impulso a vantaggio di una riduzione del picco e di SAR più bassi. [VII] [V] [VI].

Gradienti di localizzazione

Altra correzione riguarda, poi, intuitivamente, i gradienti di campo magnetici necessari alla localizzazione spaziale: a 7T è necessario l'uso di gradienti magnetici più potenti.

2.4 STATO DELL'ARTE DEGLI SCANNER A 7T IN ITALIA

Attualmente in Italia sono operativi solo due sistemi di risonanza magnetica a 7 Tesla. Uno scanner si trova dal 2012 presso la Fondazione di Ricerca Imago7 a Pisa ed è un Magnetom Terra di Siemens utilizzato nella ricerca in ambito neurologico e muscolo-scheletrico.



Figura 2.4.1 Scanner Magnetom Terra di Siemens
<https://www.01health.it/applicazioni/diagnosi/risonanza-magnetica-7-tesla/>

¹¹ Il SAR (Specific Absorption Rate) è una misura che indica la quantità di energia assorbita dal corpo umano durante l'esposizione a campi elettromagnetici ad alta frequenza, come quelli generati dagli impulsi RF utilizzati nell'imaging medico. Un alto SAR può causare un aumento di temperatura nei tessuti, il che potrebbe comportare rischi per la salute ed è proprio per questo che ci sono delle normative e linee guida che ne stabiliscono i limiti massimi.

Un altro scanner si trova, invece, presso l'IRCCS¹² Ospedale San Raffaele di Milano: è il 7 Tesla small bore Magnetic Resonance (MR) scanner di Bruker, utilizzato in studi preclinici su animali¹³ relativi a problematiche oncologiche, onco-ematologiche, cardiovascolari, neurologiche, endocrino-metaboliche e ortopediche-articolari.



Figura 2.4.2 7 Tesla small bore Magnetic Resonance (MR) scanner di Bruker
<https://www.tecnicaospedaliera.it/la-visibilita-ideale/>

Inoltre, nell'aprile del 2022 è stata annunciata la realizzazione di un nuovo sito Ultra-High Field Magnetic Resonance Imaging a 7 Tesla, unico nel sud Europa, da parte dell'Azienda Ospedale-Università di Padova: un progetto da 15 milioni di euro che ha reso, tra l'altro, necessaria anche una delibera comunale per il cambio d'uso di un'area parcheggio, ai fini dell'installazione del macchinario. [XXI].

¹² Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

¹³ In una intervista del 6 Marzo 2020 il professor Antonio Esposito, vice direttore del Centro imaging dell'IRCCS Ospedale San Raffaele sottolinea che la risonanza a 7T ha, tra l'altro, il grande merito di migliorare la potenza statistica degli studi preclinici in quanto permette di monitorare contemporaneamente aspetti morfologici, fisiologici e fisiopatologici; con la conseguenza che rende possibile ridurre fino a 10 volte o più il numero di animali necessari per valutare nuovi approcci terapeutici, senza, per esempio, dover sacrificare gruppi differenti di animali a diversi time-points (<https://www.tecnicaospedaliera.it/la-visibilita-ideale/>).

CAPITOLO 3: L'IMAGING CEREBRALE A 7 TESLA NELLA RICERCA CLINICA

Di seguito, per entrare più nel dettaglio dell'imaging cerebrale a 7T, viene proposta una rassegna di studi scientifici che hanno posto in evidenza possibili vantaggi clinici – ma anche criticità – derivanti dall'impiego della MRI e della fMRI a 7 Tesla in riferimento a specifiche patologie intracraniche.

3.1 MRI A 7T E PATOLOGIE CEREBROVASCOLARI

Per malattie cerebrovascolari si intendono una serie di patologie che coinvolgono i vasi sanguigni del cervello, come: ictus ischemico, ictus emorragico, malformazioni arterovenose e altre patologie che colpiscono il flusso sanguigno cerebrale. I disturbi vascolari del cervello, rappresentano una delle principali cause di morte, oltre che di disabilità fisiche e cognitive. Negli ultimi decenni, l'imaging è diventato uno strumento indispensabile nella diagnosi e nella pianificazione del trattamento e l'MRI cerebrale è la migliore tecnica poiché consente una visualizzazione accurata delle manifestazioni acute e croniche nei vasi di grosso e piccolo calibro.

Sebbene la pratica clinica sia attualmente limitata alla MRI standard 1.5 T e ad intensità di campo 3 T, l'MRI a 7T presenta indubbi vantaggi clinici, consentendo, tra l'altro, una valutazione su scala millimetrica del parenchima cerebrale¹⁴.

In argomento va ricordato l'articolo '*Clinical vascular imaging in the brain at 7 T*' pubblicato in *NeuroImage* nel marzo 2018. [IX].

Ictus ischemico

Circa l'80% degli ictus sono di origine ischemica, mentre circa il 20% è di origine emorragica: un ictus ischemico è causato da un'occlusione o restringimento dei vasi sanguigni mentre un ictus emorragico è causato dalla rottura di un vaso sanguigno.

L'origine dell'ictus può essere correlata a lesioni arteriose intracraniche, la valutazione delle quali può trarre particolari vantaggi dall'imaging a 7T, soprattutto con la tecnica 3D-FLAIR

¹⁴ Il parenchima cerebrale è la sostanza principale del cervello, costituita da tessuto nervoso. È composto da neuroni (cellule nervose) e cellule gliali (cellule di supporto del sistema nervoso). Esso è responsabile delle funzioni cognitive, sensoriali, motorie e di elaborazione dell'informazione del cervello.

(Fluid-Attenuated Inversion Recovery)¹⁵ che permette di individuare componenti ematiche nella regione studiata.

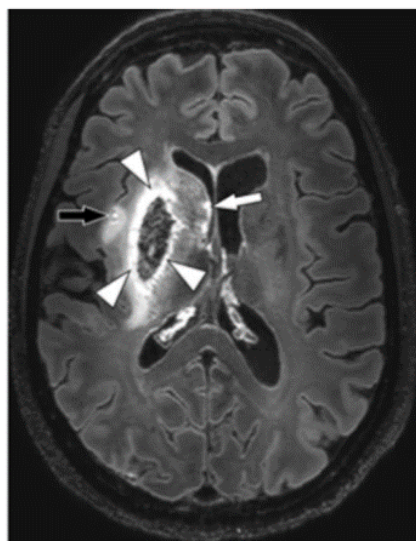


Figura 3.1.1 Tecnica 3D-FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) a 7T. Immagine acquisita lungo un piano assiale. L'immagine mostra un ictus ischemico complicato da una trasformazione emorragica. Il bordo iper-intenso (indicato dalle frecce bianche) indica la presenza di componenti ematiche che hanno un alto segnale nella sequenza di FLAIR.

Clinical vascular imaging in the brain at 7T. NeuroImage; 2018; Volume 168.

Microinfarti corticali

Un microinfarto corticale è una piccola area di infarto che coinvolge il tessuto della corteccia cerebrale, che è lo strato più esterno del cervello. Queste lesioni sono di dimensioni molto ridotte e spesso non causano sintomi evidenti o duraturi. In questo campo la risonanza magnetica a 7T sta portando ad un progresso clinico notevole poiché permette di rilevare alcune¹⁶ di queste lesioni *in vivo*; mentre, storicamente, la diagnosi di microinfarti corticali è stata possibile solo attraverso esami patologici condotti durante l'autopsia su persone anziane.

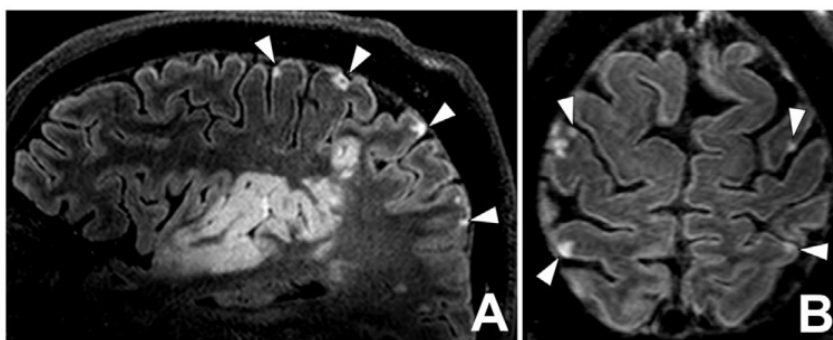


Figura 3.1.2 Microinfarti corticali. Immagini ottenute con la tecnica 3D-FLAIR. A) ricostruzione sagittale. B) ricostruzione assiale. Le frecce indicano multiple iperintensità che sono compatibili con microinfarti corticali. Si noti anche un importante ictus ischemico, particolarmente evidente nella figura A.

Clinical vascular imaging in the brain at 7T. NeuroImage; 2018; Volume 168.

¹⁵ La tecnica FLAIR è una modalità utilizzata per sopprimere il segnale derivante dai fluidi, come il liquido cerebrospinale (CSF), al fine di migliorare la visibilità delle strutture patologiche nelle immagini. Si utilizza un impulso di inversione per annullare selettivamente il segnale del CSF, mentre si preserva il segnale derivante dai tessuti circostanti. Ciò permette di ottenere immagini in cui il CSF appare soppresso, mentre altre strutture, come le lesioni cerebrali, i vasi sanguigni e le strutture cerebrali, sono ben visibili.

¹⁶ La maggior parte dei microinfarti rimane però al di sotto dei limiti di rilevabilità dell'MRI clinico in vivo.

Microbleeds

I microbleeds sono piccole emorragie che si verificano nel cervello a livello microscopico. La rilevazione dei microbleeds può essere di potenziale rilevanza clinica per una varietà di patologie come: traumi cranici, microangiopatia ipertensiva, angiopatia amiloide cerebrale (CAA) ed anche demenza di Alzheimer (AD).

Gli effetti di suscettibilità legati alla presenza nel sangue dell'elemento ferro che è altamente suscettibile al campo magnetico, aumentano con la forza del campo magnetico, per cui anche per la rilevazione dei microbleeds uno scanner 7T fornisce maggiori dettagli.

Peraltro, la valutazione visiva dei microbleeds è più impegnativa a 7 T rispetto a intensità di campo inferiori a causa degli effetti di suscettibilità aumentati delle strutture adiacenti, come le vene.

3.2 MRI A 7T E PATOLOGIE NEUROLOGICHE

Per malattie neurologiche si intendono una serie di patologie che coinvolgono il sistema nervoso, quindi encefalo, midollo spinale e nervi. Tra le circa 600 attualmente conosciute e descritte, si prendono qui in esame studi sulla MRI a 7T nella malattia di Parkinson e nella malattia di Alzheimer.

Malattia di Parkinson

Il Parkinson è una malattia neurodegenerativa cronica progressiva che colpisce il sistema nervoso centrale, in particolare le regioni del cervello responsabili del controllo del movimento. L'applicazione della MRI nello studio del Parkinson è finalizzata innanzitutto allo studio anatomico del cervello, con particolare riguardo per i nuclei cerebrali specificamente coinvolti nella malattia.

Questa malattia include numerosi trattamenti: farmacologici, non farmacologici e interventi chirurgici. L'intervento chirurgico è il trattamento più invasivo ed è noto come chirurgia di stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation-DBS). Il bersaglio di questo intervento è la parte motoria del nucleo subtalamico (STN) che risulta suddiviso in tre principali territori funzionali: regioni motorie, associative e limbiche; di cui solo quella motoria è di interesse per questa patologia. Utilizzando la tecnologia di risonanza magnetica a 7T si possono identificare le zone motorie e non motorie del STN nei singoli pazienti: ogni paziente affetto da Parkinson ha, infatti, una sua caratteristica zona motoria del STN, sicché con i dati raccolti con la MRI a 7T si potrebbe pianificare preoperatoriamente una chirurgica ottimizzata per il

singolo paziente e, di conseguenza, ottenere una terapia di stimolazione cerebrale profonda più mirata ed efficace.

Ciò è evidenziato da uno studio presentato sempre da *NeuroImage* nel marzo 2018, in un articolo intitolato *'Individualized parcellation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease with 7T MRI'*. [VIII].

17 pazienti affetti da Parkinson idiopatico (forma più comune della malattia, il termine idiopatico indica che la causa specifica della malattia non è chiaramente nota) sono stati sottoposti a intervento di DBS presso l'Università del Minnesota e il Centro Medico Universitario di Maastricht, previa risonanza magnetica a 7T che, per l'appunto, ha reso possibile visualizzare in modo affidabile le zone motorie e non motorie del nucleo subtalamico (STN) dei singoli pazienti. Questo ha facilitato un mirato e selettivo posizionamento della stimolazione nella parte motoria del STN, con anche prospettive future di riduzione della durata dell'intervento chirurgico, in ragione proprio della migliore pianificazione.

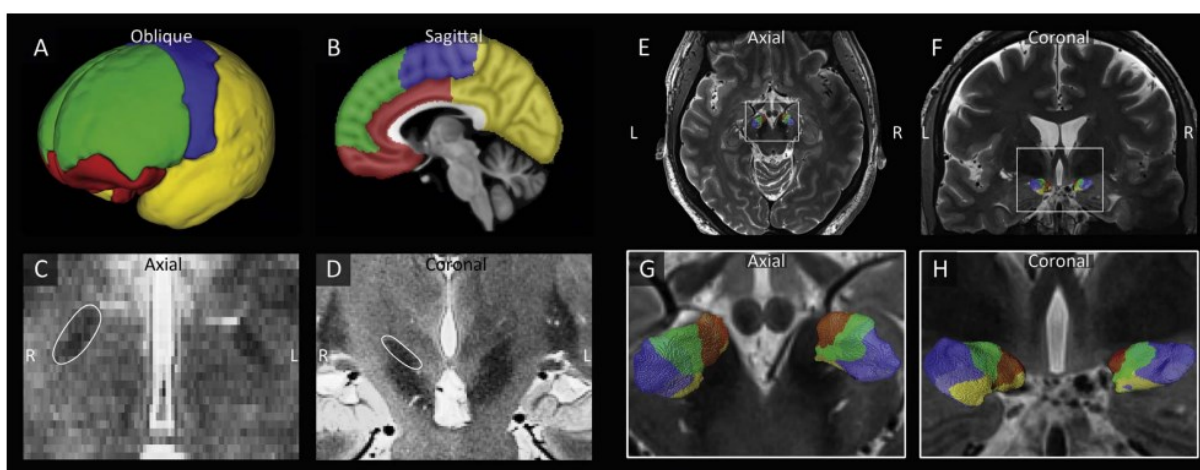


Figura 3.2.1 Il STN è suddiviso in base alle sue connessioni con le aree corticali limbiche, associative, motorie e le restanti. A-B) Divisione della corteccia in aree corticali limbiche (rosse), associative (verdi), motorie (blu) e restanti (gialle). C-D) Visualizzazione degli STN ipointensi (bassa intensità di segnale) nei piani assiale (C) e coronale (D). E-H) Esempio della suddivisione degli STN di un soggetto nelle visualizzazioni assiale (E,G) e coronale (F,H).

Individualized parcellation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease with 7T MRI. NeuroImage; 2018; Volume 168.

Alzheimer

L'Alzheimer è una malattia neurodegenerativa progressiva ed irreversibile che colpisce il cervello ed è caratterizzata dalla perdita progressiva della memoria e da un deterioramento delle funzioni cognitive, quali il linguaggio, la capacità decisionale e l'orientamento spaziale.

Le persone con declino cognitivo soggettivo (SCD) e i pazienti con compromissione cognitiva lieve (MCI), sono noti per avere un rischio elevato di sviluppare demenza dovuta alla malattia di Alzheimer (AD): è proprio per questo che l'identificazione precoce di SCD e MCI permette di applicare strategie preventive e terapeutiche più efficaci.

Gli attuali strumenti diagnostici per la predizione del declino cognitivo dovuto all'AD sono altamente invasivi, ma sono in crescita gli studi che individuano nella MRI ad alta risoluzione un valido strumento non invasivo per individuare variazioni morfologiche cerebrali in grado di predire l'avvenimento della malattia.

Le due regioni prese in considerazione sono l'ippocampo e l'amigdala con i loro sottocampi. È infatti acclarato il valore diagnostico e predittivo delle misurazioni volumetriche dell'ippocampo nel contesto dell'AD: volumi di base dell'intero ippocampo sono suggeriti come indicatori di declino futuro della memoria nei pazienti con MCI e i pattern di atrofia dell'ippocampo (modello di riduzione volumetrica o degenerazione) simili all'AD possono essere riscontrati già in individui con SCD. Tuttavia, la misurazione dei volumi dell'ippocampo non è sufficiente per essere utilizzata come strumento diagnostico, per questo si studia anche l'amigdala che è strettamente connessa all'ippocampo e viene colpita in modo simile da una degenerazione precoce nel corso della patologia dell'AD.

	HC vs. SCD	HC vs. MCI	HC vs. AD
Amygdala	-6 [-13; 1]	-13 [-20; -5]	-21 [-28; -13]
Lateral Nucleus	-7 [-14; 1]	-11 [-19; -3]	-18 [-26; -10]
Basal Nucleus	-6 [-13; 1]	-13 [-21; -6]	-21 [-28; -13]
Accessory basal Nucleus	-4 [-13; 5]	-16 [-25; -6]	-27 [-36; -17]
AAA	-3 [-11; 5]	-7 [-16; 1]	-16 [-24; -7]
Central Nucleus	-5 [-15; 6]	-19 [-31; -8]	-34 [-46; -23]
Medial Nucleus	-11 [-25; 4]	-15 [-31; 0]	-33 [-49; -18]
Cortical Nucleus	-1 [-12; 10]	-15 [-27; -3]	-28 [-40; -16]
CATA	-7 [-15; 2]	-12 [-21; -3]	-18 [-27; -9]
Paralamina Nucleus	-7 [-14; 0]	-13 [-20; -5]	-18 [-25; -10]
Hippocampus	-2 [-8; 5]	-13 [-20; -6]	-22 [-29; -14]
CA1	-2 [-9; 6]	-14 [-22; -6]	-22 [-30; -14]
CA3	1 [-8; 11]	-16 [-26; -6]	-19 [-29; -9]
CA4	-1 [-8; 7]	-14 [-23; -6]	-23 [-31; -14]
Molecular Layer	1 [-9; 10]	-14 [-24; -4]	-19 [-29; -8]
Subiculum	-1 [-8; 7]	-8 [-16; 0]	-24 [-32; -16]
GC-ML-DG	-1 [-9; 6]	-14 [-22; -6]	-22 [-31; -14]
HATA	-7 [-16; 3]	-14 [-24; -4]	-21 [-32; -11]

Figura 3.2.2 Differenze medie stimate dei volumi delle regioni di interesse in percentuale AD = malattia di Alzheimer, HC = controllo sano, MCI = compromissione cognitiva lieve, SCD = declino cognitivo soggettivo.
7T amygdala and hippocampus subfields in volumetry-based associations with memory: A 3-year follow-up study of early Alzheimer's disease. NeuroImage: Clinical; 2023; Volume 38.

Tra gli studi più recenti si segnala quello esposto nell'articolo *'7T amygdala and hippocampus subfields in volumetry-based associations with memory: A 3-year follow-up study of early Alzheimer's disease'*, pubblicato quest'anno su *NeuroImage: Clinical Volume 38*. [XVI]. In questo studio è stata eseguita una risonanza magnetica pesata in T1 a 7T e un'ampia valutazione neuropsicologica in un insieme di 105 pazienti che includeva individui con SCD, pazienti con MCI o demenza sospetta di AD e partecipanti sani (HC). L'esperimento si è concentrato

sull'amigdala ed i suoi sottocampi: con l'utilizzo della tecnica a 7T si è mostrato che i volumi dell'intera amigdala erano più piccoli nello SCD rispetto ai controlli sani, il che è in accordo con alcuni degli studi precedenti condotti a 1.5-3T, che riportano volumi più piccoli dell'intera amigdala in individui con SCD, MCI, e AD. In ogni caso, i risultati ottenuti da questo studio non possono essere interpretati nel senso di un utilizzo prioritario dei volumi dell'amigdala rispetto a quelli dell'ippocampo: poiché l'ippocampo ha una dimensione maggiore e si trova in una posizione più agevole da delineare e segmentare rispetto all'amigdala, questo rimane tendenzialmente un bersaglio più accessibile ed affidabile.

3.3 MRI A 7T E PATOLOGIE ONCOLOGICHE: IL PROBLEMA DELLA DISTORSIONE GEOMETRICA

Nella pianificazione del trattamento radioterapico (RTP) dei tumori cerebrali, attualmente si utilizza l'imaging a risonanza magnetica a 1,5 o 3 Tesla come modalità di imaging anatomica standard.

L'utilizzo di sistemi di MRI come quelli a 7T potrebbe produrre dei vantaggi innanzitutto in termini di rappresentazione più dettagliata di lesioni piccole, gangli della base e angiogenesi tumorale, con una conseguente migliore stadiazione dei tumori cerebrali posto che, per esempio, nel caso di un tumore cerebrale primario come il glioblastoma (GBM) l'angiogenesi tumorale è direttamente associata al grado del tumore.

In secondo luogo, poi, l'utilizzo della MRI a 7T potrebbe aiutare nella definizione del volume bersaglio nella RTP ad alta precisione e, addirittura, permettere di rivelare eventuali microemorragie indotte dalla radioterapia, indicando così un potenziale declino neurocognitivo e la necessità di adattare la RTP.

Con riferimento all'auspicabile integrazione tra MRI a 7T e radioterapia ad alta precisione, si pone, però, la non secondaria questione della distorsione geometrica (GD) connessa all'aumento del campo magnetico statico B_0 . Una GD significativa potrebbe, infatti, compromettere la precisione del puntamento del fascio e dei calcoli di dose nella radioterapia, posto che l'accuratezza spaziale delle immagini anatomiche, per poter essere applicabile alla RTP ad alta precisione, deve essere entro i 2 mm per la radioterapia non stereotassica (dove le radiazioni vengono erogate su un'area più estesa rispetto alla radioterapia stereotassica) e entro 1 mm per la radioterapia stereotassica (dove una dose elevata di radiazioni viene erogata in modo preciso e mirato).

Uno studio presentato nell'articolo *'Characterizing geometrical accuracy in clinically optimised 7T and 3T magnetic resonance images for high-precision radiation treatment of*

brain tumours' pubblicato in *Physics and Imaging in Radiation Oncology, Volume 9* nel gennaio 2019, si è posto come obiettivo proprio quello di valutare comparativamente l'entità e la posizione della GD legata all'hardware nella MRI a 7T, nella MRI a 3T ed anche nella CT per una radioterapia ad alta precisione affidabile. [XII]. Lo studio è stato condotto utilizzando un fantoccio antropomorfo della testa, composto da un sostituto osseo a base di plastica e da un fluido equivalente ai tessuti molli, che è stato allineato con l'isocentro magnetico: in primo luogo, è stata calcolata la deviazione media assoluta (MAD) per valutare la GD a livello globale (MADGlobal) in tutto il VOI (Volume-of-interest), indipendentemente dalla posizione all'interno del fantoccio; in secondo luogo, è stata calcolata la MAD per valutare la GD a livello locale (MADLocal) in relazione alla distanza dall'isocentro magnetico. Attraverso le immagini acquisite si è giunti alla conclusione che la GD è presente in tutte le immagini, ma la sua entità varia con la distanza dall'isocentro magnetico. In particolare, una GD clinicamente accettabile ($\leq 1\text{mm}$) è stata soddisfatta da tutte le sequenze di MRI a 3T e nella maggior parte delle sequenze a 7T nel volume di interesse centrale del cervello; mentre nelle regioni periferiche la distorsione magnetica a 7T è risultata più significativa, il che rende necessari ulteriori studi e ricerche per perfezionare l'impostazione dei parametri di sequenza e sviluppare e valutare metodi di riduzione della GD, come l'aggiunta di un margine aggiuntivo nel volume di trattamento del tumore.

3.4 MRI A 7T E MALATTIE ORBITALI: IL PROBLEMA DEGLI ARTEFATTI

Le malattie orbitali comprendono una vasta gamma di malattie benigne e maligne che possono originare da strutture orbitali (l'orbita è uno spazio anatomico di dimensioni ridotte che contiene una varietà di strutture essenziali per la funzione visiva) o metastatizzare da altre parti del corpo. La risonanza magnetica si è dimostrata essere una tecnica di imaging utile per caratterizzare alcune lesioni orbitali con pattern specifici, come ad esempio il linfoma; tuttavia, la maggior parte delle lesioni orbitali sono di difficile diagnosi in quanto presentano delle caratteristiche di imaging simili. In questo senso, l'impiego di una tecnologia MRI a 7T dovrebbe essere in grado di migliorare considerevolmente l'identificazione delle lesioni orbitali a fronte di immagini qualitativamente migliori. Peraltro, il numero ancora relativamente limitato di studi, suggerisce una certa prudenza, in attesa di vedere confermati su scala più ampia i risultati positivi sin qui ottenuti. Per esempio, l'articolo '*Comparison between 7 Tesla and 3 Tesla MRI for characterizing orbital lesions*' apparso in *Diagnostic and Interventional Imaging, Volume 103* nel settembre 2022, propone uno studio svolto presso un centro specializzato in malattie oftalmiche: 7 pazienti (3 pazienti presentavano lesioni orbitali unilaterali, 2 un angioma

cavernoso e 2 un melanoma orbitale) sono stati sottoposti a risonanza magnetica a 3T e 7T, chiedendo loro di tenere gli occhi chiusi e di fissare un punto fisso immaginario al fine di evitare artefatti da movimento generati dai movimenti oculari. Successivamente due neuroradiologi hanno letto individualmente e in modo casuale le immagini RM anonimizzate, concordando nell'affermare che la visibilità delle lesioni e i dettagli della struttura interna fossero di migliore qualità nell'immagini acquisite a 7T rispetto che a 3T; per non parlare del vantaggio derivante dai tempi di scansione più brevi in una regione di per sé molto mobile come l'orbita.

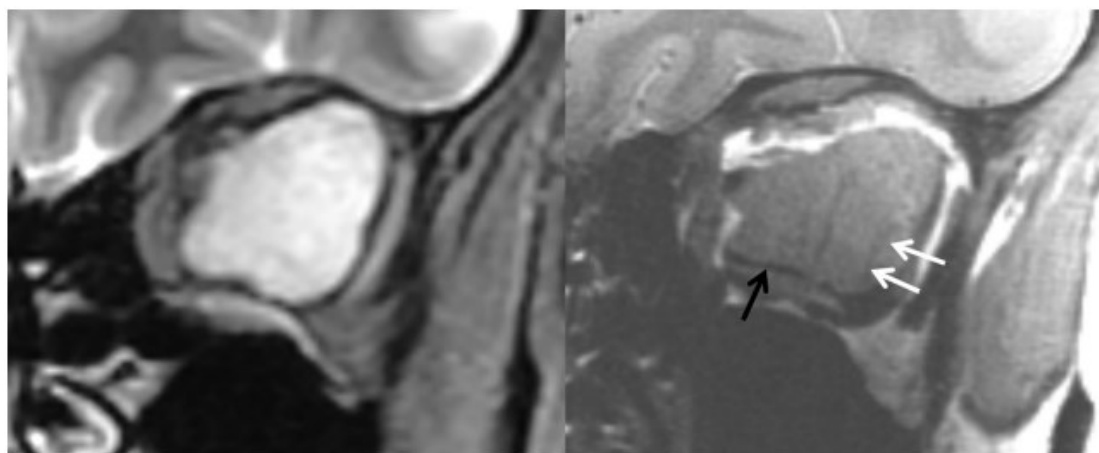


Figura 3.4.1 A titolo di esempio si presentano due immagini acquisite a 3T (sinistra) e 7T (destra) di un paziente soggetto a malformazione venosa cavernosa dell'orbita sinistra. Le immagini mostrano una massa intracoronale dell'orbita sinistra che spinge medialmente il nervo ottico. La RM a 7T mostra dettagli della struttura interna (freccie bianche) e microvasi interni (freccie nere) non visibili a 3T.

Comparison between 7 Tesla and 3 Tesla MRI for characterizing orbital lesions. Diagnostic and Interventional Imaging; 2022; Volume 103.

A fronte di questo, però, è stata anche notata una distorsione dovuta ad artefatti in 4/7 delle immagini acquisite a 7T rispetto a 1/7 delle immagini nell'MRI a 3T; nonché sono stati osservati artefatti di suscettibilità in 6/7 delle immagini acquisite a 7T contro le 2/7 acquisite a 3T. [XIV].

3.5 fMRI A 7T E MAPPATURA PRECHIRURGICA

La pianificazione preoperatoria mediante impiego di fMRI permette di ottenere una localizzazione attendibile delle zone soggette ad intervento: l'obiettivo è consentire ai neurochirurghi di individuare dei punti di riferimento anatomici rilevanti per delimitare le regioni cerebrali che dovrebbero essere preservate nell'asportazione di tessuto patologico. [I]. Ad esempio, nel caso di pazienti con tumori cerebrali in cui l'anatomia corticale normale può risultare distorta dalla patologia a causa di effetti di massa. A campi magnetici ultra-alti, come con la fMRI a 7T, l'attendibilità della mappatura si avvantaggia del rapporto segnale-rumore (SNR) più elevato e del contrasto BOLD aumentato; nonché di tempi di misurazione ridotti.

Tuttavia, si riscontrano problemi di distorsione, ossia errori e/o deformazioni dell'immagine acquisita dovuti a fattori come per esempio la suscettibilità magnetica dei tessuti o il movimento involontario del paziente durante la scansione.

Uno studio pubblicato da *NeuroImage* nel marzo 2018 col titolo '*The clinical relevance of distortion correction in presurgical fMRI at 7 T*' si è posto come obiettivo proprio quello di valutare l'efficacia di una correzione dinamica delle distorsioni correlate alla suscettibilità in una fMRI a 7T prechirurgica. [X]. Lo studio ha coinvolto 12 pazienti ai quali è stato chiesto di eseguire fino a 10 sessioni (a seconda della loro tolleranza) di un paradigma motorio utilizzando il movimento della mano, ad eccezione di un paziente (P1) che ha eseguito un compito con il gomito e del paziente P6 che ha completato solo 9 delle sessioni del paradigma motorio della mano. Segnali visivi che specificavano quando iniziare e interrompere il movimento e la frequenza desiderata di ripetizione sono stati presentati utilizzando un software, che era sincronizzato con la risonanza magnetica.

Patient ID	Age	Gender	Affected hand	Pathology
P1	58	F	R	Developmental venous anomaly, left insular cortex
P2	34	M	L	2 oligodendrogliomas grade II, 1 right frontal, 1 right central
P3	55	F	R	Secondary glioblastoma, left temporal
P4	37	F	R	Glioblastoma, left temporo-frontal
P5	52	F	L	Anaplastic astrocytoma grade III, right temporo-occipital
P6	30	M	L	Anaplastic astrocytoma, right frontal
P7	55	M	L	Oligoastrocytoma, right occipital, with multiple bilateral metastases
P8	58	F	R	Anaplastic oligodendroglioma grade III, left frontal
P9	33	F	R	Arteriovenous malformation, left hemisphere
P10	46	M	R	Suspected low grade glioma, precentral left
P11	34	M	L	Oligoastrocytoma, right frontal

Figura 3.5.1 Informazioni demografiche e patologiche sui pazienti coinvolti nello studio.

The clinical relevance of distortion correction in presurgical fMRI at 7T. NeuroImage; 2018; Volume 168.

Attraverso le prime misurazioni è stata valutata l'estensione della distorsione a 7T, osservando distorsioni fino a 5,1 mm nella corteccia motoria primaria; inoltre, è stato notato che le distorsioni possono variare nel tempo e possono essere più pronunciate nelle aree cerebrali che presentano patologie o movimenti involontari.

Successivamente, sono state introdotte correzioni con il metodo 'dinamico' e, solo in misura minore, con il metodo 'statico'¹⁷. I risultati ottenuti hanno evidenziato che l'approccio dinamico, tenendo in considerazione le variazioni di suscettibilità che possono verificarsi a causa del movimento del soggetto, riesce a correggere le distorsioni in modo più specifico ed

¹⁷ L'approccio statico consiste nell'acquisire la mappa delle deviazioni locali del campo magnetico (che è una rappresentazione spaziale delle variazioni locali del campo magnetico statico B_0 in diverse regioni del cervello) prima o dopo le acquisizioni fMRI. Questa mappa, che verrà poi applicata alle immagini fMRI ottenute per correggere le distorsioni, ha il limite di non tenere in considerazione le distorsioni dovute per esempio ai movimenti del paziente, alla sua respirazione o al riscaldamento del sistema di gradienti.

accurato, permettendo di mantenere l'accuratezza nella localizzazione spaziale e nella localizzazione dell'attivazione cerebrale.

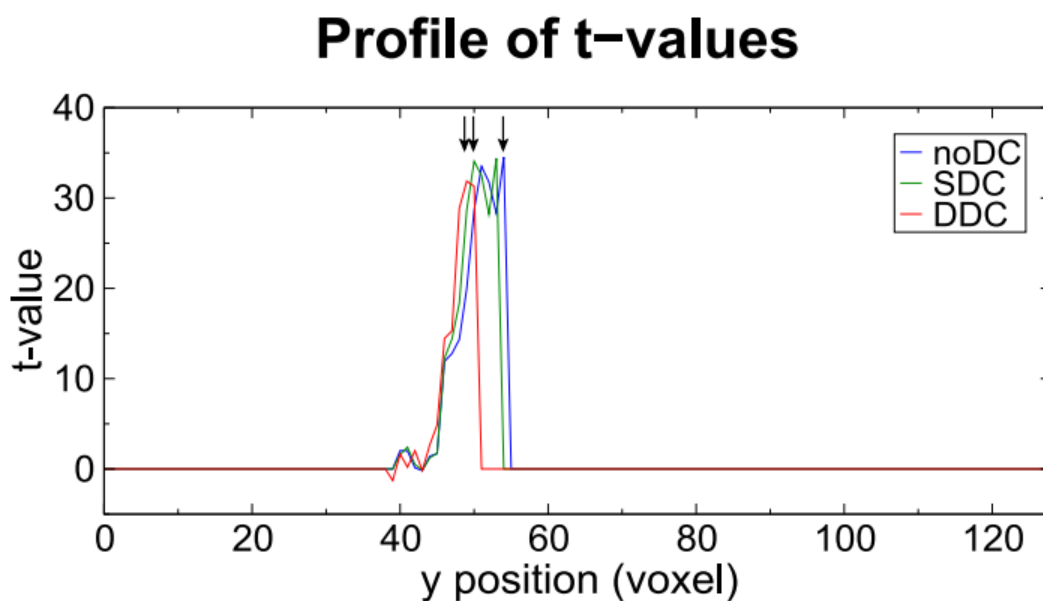


Figura 3.5.2 A titolo esemplificativo si considerano i valori ottenuti dal paziente 3. Nell'immagini sono presentati i valori di attivazione (t-values) in funzione della posizione y del voxel considerato nel caso in cui non sia stata applicata nessuna correzione di distorsione (blu), una correzione statica (verde) e una correzione dinamica (rossa).

The clinical relevance of distortion correction in presurgical fMRI at 7T. NeuroImage; 2018; Volume 168.

CAPITOLO 4: PROSPETTIVE FUTURE E CONCLUSIONI

La presente tesi è stata introdotta dichiarando come proposito l'analisi critica del potenziale diagnostico e terapeutico dell'imaging cerebrale a 7 Tesla, nelle forme dell'MRI e dell'fMRI. A completamento e conclusione di quanto detto nei capitoli precedenti vanno anche valutate le prospettive future di effettiva implementazione di queste tecniche di risonanza magnetica a fronte di uno standard, ad oggi, ancora rappresentato da scanner fino a 3 Tesla.

L'imaging cerebrale, comunque, rappresenta solo uno dei possibili impieghi della tecnologia a 7T nello studio del corpo umano: altri, particolarmente promettenti, sono, per esempio, l'imaging muscoloscheletrico e l'imaging cardiaco. Ciò significa che un discorso sul futuro del neuroimaging a 7T non può che contenere, almeno in parte, considerazioni valide quale che sia l'impiego clinico delle *ultrahigh magnetic fields technologies*.

In questo senso, se il target principale è rendere operativo il 7T nella clinica quotidiana, dal punto di vista bioingegneristico è ragionevole aspettarsi un'attenzione particolare per le sfide collegate ai limiti di ordine generale esaminati nel capitolo 2.2, nonché per le criticità proprie dell'imaging cerebrale emerse nel capitolo 3 a proposito di specifiche patologie intracraniche. Parallelamente, poi, dovranno proseguire le ricerche relative ai limiti di impiego delle tecniche di risonanza magnetica derivanti da cause esterne, come nel caso di particolari condizioni del paziente: come è noto, la presenza di pacemaker, defibrillatori o altri dispositivi medici impiantabili nel paziente rappresenta una controindicazione per i possibili danni determinati dall'interazione dei campi magnetici degli scanner con questi dispositivi. A titolo di esempio, si può menzionare lo sviluppo di una nuova generazione di pacemaker compatibili con la risonanza magnetica, come il *Revo MRI SureScan Pacing System* della Medtronic.

Altresì, dovranno essere incrementate le sperimentazioni in chiave statistica, cioè sia per poter validare ulteriormente i risultati positivi sin qui ottenuti; sia come presupposto per poter stilare i protocolli indispensabili per l'autorizzazione all'impiego sistematico di queste tecnologie in campo medico. Peraltro, la diffusione su larga scala degli scanner a 7T e la loro auspicabile standardizzazione, getterebbero le basi per delle "Big Data" initiatives, cioè per raccolte in tempo reale di grandi moli di dati, molteplici ma comparabili tra loro, attraverso la collaborazione tra centri di imaging in tutto il mondo. Con l'indubbio vantaggio di un possibile ulteriore affinamento, sia a livello tecnologico che a livello clinico, basato appunto sulla statistica.

Scontata, poi, la centralità di questioni come gli alti costi di impianto, manutenzione e gestione; o la formazione di personale altamente specializzato, la c.d. "*UHF-MRI community*". O, ancora, i problemi di carattere infrastrutturale, legati alla costruzione di appositi locali con specifiche

caratteristiche per poter ospitare gli impianti di nuova generazione: è il caso dello scanner a 7T di prossima attivazione a Padova che, come accennato, ha avuto implicazioni di carattere urbanistico. [II] [III] [XXI].

In ogni caso, proseguiranno anche le sperimentazioni di carattere più avveniristico, come ad esempio, nel campo del neuroimaging, la localizzazione anatomica e la definizione dei modelli di attivazione di sotto-aree cerebrali quasi ignote, attraverso la fMRI a 7 Tesla. Tale lo studio pubblicato sul volume 259 di NeuroImage col titolo '*Regional hypothalamic, amygdala, and midbrain periaqueductal gray matter recruitment during acute pain in awake humans: A 7-Tesla functional magnetic resonance imaging study*'. [XV].

In particolare, partendo dai risultati di studi preclinici condotti su animali, questo studio ha indagato i modelli di attivazione in sotto-regioni dell'ipotalamo, dell'amigdala e della PAG (sostanza grigia periaquedottale) in seguito a stimolazione nociva in individui vigili e sani. Allo scopo, sono stati reclutati 16 individui, 7 donne e 9 uomini, a cui è stato preliminarmente posizionato sulla superficie dell'avambraccio destro un dispositivo di analisi sensoriale termica collegato ad un thermode per la stimolazione termica. La temperatura del thermode è stata aumentata da 32 °C a una temperatura generata casualmente nell'intervallo tra 44 e 48,5 °C, con incrementi di 0,5 °C, e i partecipanti all'esperimento hanno verbalmente segnalato l'intensità del dolore provocato dagli stimoli termici su una scala da 0 a 10. In questo modo è stata completata la calibrazione: la temperatura che ha provocato un'intensità moderata del dolore è stata, infatti, scelta per essere utilizzata per il resto dell'esperimento.

A questo punto, i pazienti sono stati posizionati prima in un sistema MRI per l'acquisizione di un'immagine anatomica pesata in T1 che copriva l'intero cervello; seguita da tre serie di 134 volumi fMRI utilizzando il contrasto BOLD. Durante ciascuna di queste tre scansioni fMRI è stata applicata una serie di 8 stimoli termici nocivi che raggiungevano la temperatura target: durante la prima scansione, il thermode è stato posizionato sulla pelle dell'angolo destro della bocca; per la seconda scansione sulla pelle della guancia destra, mentre per la terza scansione sulla pelle immediatamente anteriore all'orecchio destro.

I risultati ottenuti hanno evidenziato specifiche variazioni nell'intensità del segnale in nuclei discreti dell'ipotalamo, dell'amigdala e del PAG durante la somministrazione degli stimoli nocivi orofacciali acuti; così come differenze tra maschi e femmine nella risposta al dolore, suggestive, per esteso, di possibili differenze di genere nei modelli di attivazione e, dunque, nella regolazione neuroendocrina.

La conclusione ultima: non solo diagnosi sempre più precoci – o, addirittura, predittive – e trattamenti terapeutici sempre più personalizzati; ma anche l'opportunità insita nelle *ultrahigh*

magnetic fields technologies, a 7T e superiori, di inaugurare intere nuove branche della conoscenza medica e, con esse, nuovi filoni della bioingegneria.

BIBLIOGRAFIA

- I. Logothetis, N.
What we can do and what we cannot do with fMRI.
Nature; 2008; Volume 453: Pages 869–878.
- II. Jeff H. Duyn.
The future of ultra-high field MRI and fMRI for study of the human brain.
NeuroImage; 2012; Volume 62: Pages 1241-1248.
- III. Jonathan R. Polimeni, Kâmil Uludağ.
Neuroimaging with ultra-high field MRI: Present and future.
NeuroImage; 2018; Volume 168: Pages 1-6.
- IV. Kamil Uğurbil.
Imaging at ultrahigh magnetic fields: History, challenges, and solutions.
NeuroImage; 2018; Volume 168: Pages 7-32
- V. Simone A. Winkler, Franz Schmitt, Hermann Landes, Joshua de Bever, Trevor Wade, Andrew Alejski, Brian K. Rutt.
Gradient and shim technologies for ultra high field MRI.
NeuroImage; 2018; Volume 168: Pages 59-70.
- VI. Jason P. Stockmann, Lawrence L. Wald.
In vivo B0 field shimming methods for MRI at 7T.
NeuroImage; 2018; Volume 168: Pages 71-87.
- VII. Daniel Gallichan.
Diffusion MRI of the human brain at ultra-high field (UHF): A review.
NeuroImage; 2018; Volume 168: Pages 172-180.
- VIII. Birgit R. Plantinga, Yasin Temel, Yuval Duchin, Kâmil Uludağ, Rémi Patriat, Alard Roebroek, Mark Kuijf, Ali Jahanshahi, Bart ter Haar Romenij, Jerrold Vitek, Noam Harel.
Individualized parcellation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease with 7T MRI.
NeuroImage; 2018; Volume 168: Pages 403-411.
- IX. Laurens JL De Cocker, Arjen Lindenholtz, Jaco JM Zwanenburg, Anja G van der Kolk, Maarten Zwartbol, Peter R Luijten, Jeroen Hendrikse.
Clinical vascular imaging in the brain at 7T.
NeuroImage; 2018; Volume 168: Pages 452-458.

- X. Pedro Lima Cardoso, Barbara Dymerska, Beáta Bachratá, Florian Ph.S. Fischmeister, Nina Mahr, Eva Matt, Siegfried Trattinig, Roland Beisteiner, Simon Daniel Robinson. *The clinical relevance of distortion correction in presurgical fMRI at 7T.* NeuroImage; 2018; Volume 168: Pages 490-498.
- XI. Emmanuel C. Obusez, Mark Lowe, Se-Hong Oh, Irene Wang, Jennifer Bullen, Paul Ruggieri, Virginia Hill, Daniel Lockwood, Todd Emch, Doksu Moon, Gareth Loy, Jonathan Lee, Matthew Kiczek, Manoj Massand, Volodymyr Statsevych, Todd Stultz, Stephen E. Jones. *7T MR of intracranial pathology: Preliminary observations and comparisons to 3T and 1.5T.* NeuroImage; 2018; Volume 168: Pages 459-476.
- XII. Jurgen Peerlings, Inge Compter, Fiere Janssen, Christopher J. Wiggins, Alida A. Postma, Felix M. Mottaghy, Philippe Lambin, Aswin L. Hoffmann. *Characterizing geometrical accuracy in clinically optimised 7T and 3T magnetic resonance images for high-precision radiation treatment of brain tumours.* Physics and Imaging in Radiation Oncology; 2019; Volume 9: Pages 35-42.
- XIII. Bettina Sorger, Rainer Goebel. *Chapter 21 - Real-time fMRI for brain-computer interfacing.* Handbook of Clinical Neurology; 2020; Volume 168: Pages 289-302.
- XIV. Augustin Lecler, Loïc Duron, Emily Charlson, Clint Kolseth, Andrea L. Kossler, Max Wintermark, Kevin Moulin, Brian Rutt, *Comparison between 7 Tesla and 3 Tesla MRI for characterizing orbital lesions.* Diagnostic and Interventional Imaging; 2022; Volume 103: Pages 433-439.
- XV. Rebecca V Robertson, Lewis S Crawford, Noemi Meylakh, Paul M Macey, Vaughan G Macefield, Kevin A Keay, Luke A Henderson. *Regional hypothalamic, amygdala, and midbrain periaqueductal gray matter recruitment during acute pain in awake humans: A 7-Tesla functional magnetic resonance imaging study.* NeuroImage; 2022; Volume 259.
- XVI. Laura Göschel, Lea Kurz, Andrea Dell'Orco, Theresa Köbe, Peter Körtvélyessy, Ariane Fillmer, Semiha Aydin, Layla Tabea Riemann, Hui Wang, Bernd Ittermann, Ulrike Grittner, Agnes Flöel. *7T amygdala and hippocampus subfields in volumetry-based associations with memory: A 3-year follow-up study of early Alzheimer's disease.* NeuroImage: Clinical; 2023; Volume 38.

- XVII. Buxton, Richard B.
Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques.
Regno Unito, Cambridge University Press, 2002.
- XVIII. Brown, Mark A., and Semelka, Richard C.
MRI: Basic Principles and Applications.
Germania, Wiley, 2011.
- XIX. Hashemi, Ray Hashman, et al.
MRI: The Basics.
N.p., Wolters Kluwer Health, 2012.
- XX. Peter S. Bloomfield, S. Brigadoi, M. Castellaro, E.P. Casula, N. Cellini, R. J. Cooper,
O. M Doyle, P. Expert, A. Gramfort, P. J. Hellyer, M. Hornberger, A. Marquand, F.
Meconi, J. F. M. Myers, D. Peruzzo, G. Rizzo, M. Schain, M. Veronese.
Basic Neuroimaging. A guide to the methods and their applications.
CreateSpace Independent Publishing Platform; October 2017.
- XXI. Riproduzione riservata
*A Padova arriva 7 Tesla, la macchina per la risonanza magnetica. Sarà l'unica del
sud Europa*
Padova oggi; 20 Aprile 2022.