

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN BIOINGEGNERIA

*“DEVELOPMENT OF ATLAS-BASED STRATEGIES FOR THE ANALYSIS OF
NEURODEGENERATIVE PATHOLOGIES USING PET/MRI IMAGING”*

Relatore: Prof.ssa Alessandra Bertoldo

Laureando: Gian Marco Dorno

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

Data di laurea: 23/10/2024

ABSTRACT:

One of the most interesting future research prospects in the field of PET/MRI imaging is the development of quantitative automated or semi-automated methods for the analysis of neurodegenerative diseases, these projects can be hampered by the lack of a set of functional healthy brain data that can be used to identify pathological anomalies. This thesis focuses on the development of a PET/MRI brain atlas with the aim of obtaining standardizable anatomical and functional information. The opportunity for a user to observe a set of neurological imaging data in healthy conditions enables the development of quantitative methods to study the progression of neurodegenerative diseases and to further optimize the diagnostic capabilities and potential treatments, reducing concurrently time loss for the user and the time needed for diagnosis for the patient. The images used in this project were acquired using an integrated full body PET/MRI and subsequently post-processed using SPM in Matlab 2024b environment. SPM was used to execute co-registration, segmentation and normalization operations to prepare the PET/MRI images for the atlas creation and while also evaluating time potential co-registration errors related to warping. During post-processing it was also estimated which between PET or MRI would guarantee a better co-registration quality when used as reference image with the aim of reducing potential abnormalities in the brain images. The final atlas is obtained by estimating an average brain anatomical and functional structure thanks to the use of an in-house software and a pool of PET/MRI brain scans. The development of a reliable PET/MRI brain atlas results in the ability of users to recognize anatomical and functional abnormalities in a swifter and simplified matter. Furthermore, the practical effect of this development can directly affect ability of a user to analyze more images and consequently reduce time loss needed to deliver a potential personalized treatment to the patient.

ABSTRACT ITALIANO:

Una delle prospettive di ricerca future più interessanti nel campo dell'imaging PET/MRI è lo sviluppo di metodi quantitativi automatizzati o semi-automatizzati per l'analisi delle malattie neurodegenerative, questi progetti possono essere ostacolati dalla mancanza di un set di dati funzionali del cervello sano che possono essere utilizzati per identificare anomalie patologiche. Questa tesi si concentra sullo sviluppo di un atlante cerebrale PET/MRI con l'obiettivo di ottenere informazioni anatomiche e funzionali standardizzabili. L'opportunità per un utente di osservare un set di dati di imaging neurologico in condizioni di salute consente lo sviluppo di metodi quantitativi per studiare la progressione delle malattie neurodegenerative e di ottimizzare ulteriormente le capacità diagnostiche e i potenziali trattamenti, riducendo contemporaneamente il tempo di analisi per singola immagine per l'utente e il tempo necessario per la diagnosi per il paziente. Le immagini utilizzate in questo progetto sono state acquisite utilizzando un PET/MRI full body integrato e successivamente post-elaborate utilizzando SPM nell'ambiente Matlab 2024b. SPM è stato utilizzato per eseguire operazioni di co-registrazione, segmentazione e normalizzazione per preparare le immagini PET/MRI per la creazione dell'atlante e, al contempo, valutare potenziali errori di co-registrazione temporali correlati alla deformazione. Durante la post-elaborazione è stato anche stimato quale tra PET o MRI avrebbe garantito una migliore qualità di co-registrazione quando utilizzato come immagine di riferimento con l'obiettivo di ridurre potenziali anomalie nelle immagini cerebrali. L'atlante finale analizzato è ottenuto stimando una struttura anatomica e funzionale cerebrale media grazie all'uso di un software interno e di un pool di scansioni cerebrali PET/MRI. Lo sviluppo di un atlante cerebrale PET/MRI affidabile si traduce nella capacità degli utenti di riconoscere anomalie anatomiche e funzionali in modo più rapido e semplificato. Inoltre, l'effetto pratico di questo sviluppo può influenzare direttamente la capacità di un utente di analizzare più immagini e di conseguenza ridurre la perdita di tempo necessaria per fornire un potenziale trattamento personalizzato al paziente.

Indice

<u>1. FONDAMENTI DELLA FISICA DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI E IL LORO IMPATTO SULLA MATERIA.....</u>	<u>1</u>
1.1 L'ATOMO	1
1.2 ELETTRONI E LIVELLI ENERGETICI	2
1.3 RADIAZIONE	4
1.4 DECADIMENTO RADIOATTIVO.....	6
1.5.1 EFFETTO FOTOELETTRICO	10
1.5.2 EFFETTO COMPTON	12
1.5.3 PRODUZIONE DI COPPIE	13
1.5.4 COEFFICIENTE DI ATTENUAZIONE LINEARE	14
1.5.5 INTERAZIONI DELLE PARTICELLE CARICHE	15
<u>2 PET.....</u>	<u>17</u>
2.1 INTRODUZIONE	17
2.2 PRINCIPI FISICI DI FUNZIONAMENTO DELLA PET	18
2.2.1 EMISSIONE DEL POSITRONE.....	18
2.2.2 ANNICHILAZIONE DEL POSITRONE.....	19
2.2.3 INTERAZIONE DEI RAGGI γ DI ANNICHILAZIONE CON IL TESSUTO BIOLOGICO. 19	
2.2.4 RIVELAZIONE DEI RAGGI γ	20
2.3 STRUMENTAZIONE PET	20
2.3.1 CARATTERIZZAZIONE GEOMETRICA	20
2.3.2 RILEVATORE DI RADIAZIONI	22
2.3.3 BLOCK DETECTOR	24
2.3.4 CRISTALLI DI SCINTILLAZIONE	25
2.3.5 RISOLUZIONE TEMPORALE DI UN RILEVATORE PET	26
2.3.6 COINCIDENZE CASUALI.....	27

2.3.7	TIME OF FLIGHT (TOF).....	28
2.4	ACQUISIZIONE DI DATI PET.....	30
2.4.1	IL SINOGRAMMA.....	30
2.4.2	MICHELOGRAMMA E ‘MASHING’ DEI SINOGRAMMI.....	31
3	<u>RICOSTRUZIONE DELLE IMMAGINI PET.....</u>	33
3.1	CORREZIONI QUANTITATIVE.....	34
3.1.1	CORREZIONE DELL’ATTENUAZIONE	34
3.1.2	CORREZIONI PER EVENTI DI DIFFUSIONE & CASUALI	36
3.2	ERRORI	38
3.2.1	ERRORI ASSOCIATI ALLA STRUMENTAZIONE.....	38
3.2.2	EFFETTO VOLUME PARZIALE	39
3.2.3	ACCUMULO E TEMPO MORTO IN PET	40
4	<u>SISTEMI IBRIDI PET/MRI</u>	41
4.1	INTRODUZIONE	41
4.2	PANORAMICA SUI SISTEMI MRI.....	41
4.2.1	FISICA NEI SISTEMI MRI – SPIN	43
4.2.2	FREQUENZA DI LARMOR	44
4.2.3	IMPULSI A RADIO FREQUENZA	44
4.2.4	RILASSAMENTO T_1	45
4.2.5	RILASSAMENTO T_2	46
4.2.6	CONFRONTO TRA T_1 E T_2	48
4.2.7	SBOBINA RICEVENTE & ACQUISIZIONE	49
4.2.8	BOBINE E MAGNETI DI GRADIENTE.....	49
4.2.9	IMMAGINI PESATE PER T_1 E T_2	50
4.3	DESIGN DI SISTEMI PET/MRI.....	51
4.4	INTERAZIONI PET/MRI.....	52
4.5	FOTODIODI A VALANGA (APDs)	53
4.6	SIEMENS BIOGRAPH MMR®	54
4.7	CORREZIONE DELL’ATTENUAZIONE MR-BASED.....	56

<u>5</u>	<u>ANALISI ATLAS-BASED DI IMMAGINI PET/MRI</u>	<u>58</u>
5.1	INTRODUZIONE	58
5.2	METODI.....	59
5.3	PROCESSING IN SPM	60
5.3.1	REALIGNMENT	60
5.3.2	CO-REGISTRAZIONE	62
5.3.3	QUALITÀ DELLA COREGISTRAZIONE	68
5.3.4	SEGMENTAZIONE	75
5.3.5	NORMALIZZAZIONE	85
5.3.6	CREAZIONE DELL'ATLAS.....	89
	<u>CONCLUSIONI.....</u>	<u>91</u>
	<u>INDICE DELLE FIGURE.....</u>	<u>93</u>
	<u>BIBLIOGRAFIA</u>	<u>95</u>

CAPITOLO 1

1. Fondamenti della fisica delle radiazioni ionizzanti e il loro impatto sulla materia

1.1 L'atomo

L'atomo rappresenta l'unità più piccola di un elemento chimico in grado di mantenere le sue proprietà durante ogni reazione in cui viene coinvolto. Tuttavia, l'atomo può essere soggetto a modifiche fisiche a seguito di processi quali l'eccitazione, la disintegrazione o la fissione. L'atomo ha un nucleo centrale circondato da elettroni, posti a diversi livelli energetici. Il nucleo contiene un numero pari di particelle chiamate protoni, presentanti una carica positiva e chiamate neutroni, che invece hanno una carica neutra e presentano un peso atomico lievemente maggiore. La massa dell'atomo è quasi completamente concentrata nel nucleo. Il numero di protoni nel nucleo di una data specie atomica è indicato dalla lettera Z ed è noto come “numero atomico”, il numero corrispondente di neutroni è rappresentato dalla lettera N .

Si definisce quindi come numero di massa (A) la somma del numero di protoni e neutroni contenuti nel nucleo:

$$A = Z + N \quad (1.1)$$

Esistono in natura elementi detti isotopi ed essi sono atomi caratterizzati dallo stesso numero atomico ma un diverso numero di neutroni, questi mostrano proprietà chimiche equivalenti perché hanno lo stesso numero di elettroni, anche se, solitamente presentano proprietà fisiche diverse.

Altra caratteristica fondamentale da definire è la massa dell'atomo definita come somma delle masse delle particelle che lo costituiscono:

$$m_{\text{atomo}} \approx Zm_p + Nm_n + Zm_e \quad (1.2)$$

dove m_p è la massa del protone, m_n la massa del neutrone e m_e massa dell'elettrone, Nell'equazione si è trascurato il contributo dell'energia di legame dei protoni e dei neutroni nel nucleo, da qui l'approssimazione. La massa atomica viene misurata in unità di massa atomica (u) o Dalton (Da), dove 1 u è definita come un dodicesimo della massa atomica del Carbonio-12.

1.2 Elettroni e livelli energetici

Gli elettroni non possono gravitare intorno a un nucleo ad una qualsiasi distanza dal nucleo atomico, essi infatti, risultano manifestarsi in modo stabile, a distanze ben definite chiamate orbite permesse, secondo quanto spiegato dal fisico danese Niels Bohr nel 1913. Questa è una delle molteplici implicazioni del fatto che tutte le grandezze nel mondo quantistico si verificano in quantità discrete semplificate chiamate quanti.

Considerando, quindi, quanto descritto nel modello atomico di Bohr, gli elettroni vengono confinati a orbite favorevoli, o livelli di energia definiti da quantità di energia discrete, i principi della meccanica quantistica spiegano come gli elettroni possano saltare da un livello permesso a un altro. L'elettrone 'scompare' immediatamente dal suo livello originario e riappare lo stesso istante sul nuovo livello. Non viene percepito uno spostamento tra questi due livelli, ma esso sembra passare semplicemente da un luogo all'altro, questo fenomeno è anche noto come salto quantico. Poiché le orbite sono caratterizzate da energie diverse, ogni salto di un elettrone implica una variazione nell'energia dello stesso.

Si consideri l'esempio di un elettrone che passa da un livello energetico superiore a uno inferiore. Il manifestarsi di un diverso stato energetico comporta il rilascio di una certa quantità di energia nell'ambiente circostante, che si palesa attraverso il rilascio di un fotone, ovvero un pacco di radiazione elettromagnetica emesso dall'atomo. Il rilascio di fotoni per ciascun cambiamento di livello energetico è responsabile della luce emessa dagli atomi. I livelli energetici possono essere distinti mediante il numero quantico principale n e l'energia posseduta dagli elettroni per livello energetico aumenta con n . Per ogni valore di n , gli elettroni possono assumere valori diversi del numero quantico orbitale l :

$$l = 0, 1, \dots, n - 1$$

Per ogni valore di l esistono $(2l + 1)$ possibili valori del numero quantico magnetico m .

Un'altra considerazione molto importante da effettuare è che per ogni valore di m gli elettroni possono assumere due diversi stati di spin, ne deriva quindi che il numero massimo di elettroni. N_e è dato da:

$$N_{e,l} = 2(2l+1) \quad (1.3)$$

Utilizzando le due equazioni precedenti e sapendo che la somma dei primi k numeri interi è $k(k+1)/2$ si trova che il massimo numero di elettroni in un dato livello n è :

$$N_{e,n} = \sum_{l=0}^{n-1} 2(2l + 1) = 2n^2 \quad (1.4)$$

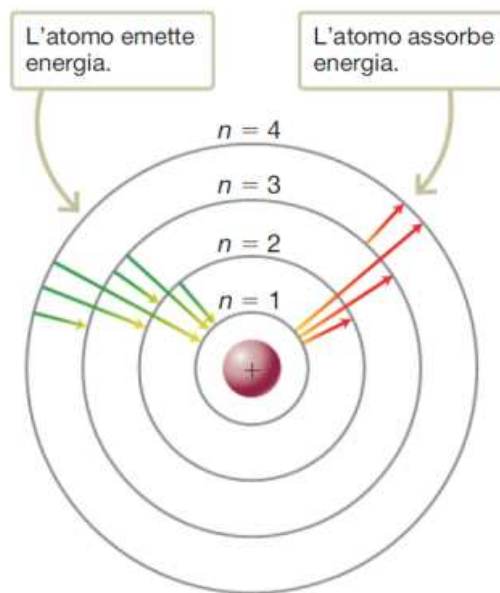


Figura 1 : Stati energetici degli elettroni

1.3 Radiazione

Una delle caratteristiche peculiari del fenomeno di radiazione è il trasferimento di energia nello spazio in assenza di un mezzo di propagazione materiale. L'energia può, infatti essere trasportata nel vuoto o in mezzi materiali attraverso l'uso di onde elettromagnetiche, ovvero oscillazioni del campo elettrico e magnetico che si propagano nello spazio.

La radiazione elettromagnetica è caratterizzata da uno spettro le cui differenze sono stabilite in termini di energia, lunghezza d'onda o frequenza. L'energia viene normalmente misurata in elettronvolt (eV), la lunghezza d'onda è misurata in metri e frequenza in cicli al secondo o Hertz.

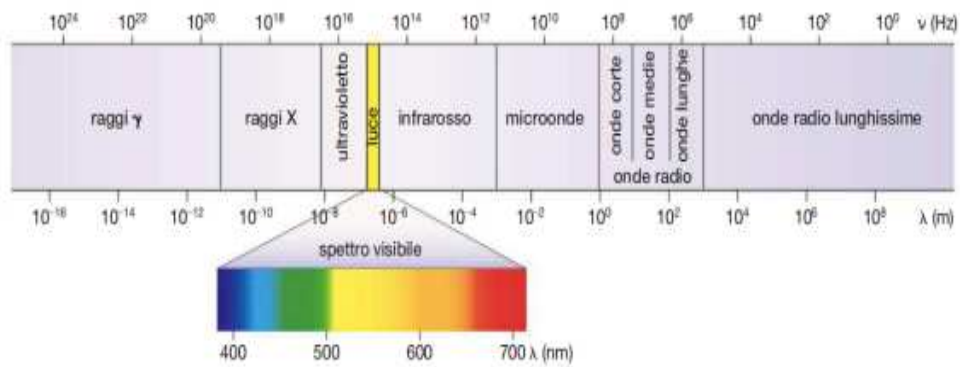


Figura 2: Spettro di radiazione elettromagnetica

Le onde elettromagnetiche sono caratterizzate da una velocità costante nel vuoto:

$$c = 2,99729 \cdot 10^8 \text{ m/s}$$

La frequenza, ovvero le oscillazioni in una determinata quantità di tempo, di un'onda elettromagnetica è normalmente indicata con il simbolo ν , mentre la sua lunghezza d'onda, ovvero la distanza che intercorre tra due posizioni consecutive di massima intensità di campo, viene indicata con λ .

Esiste una relazione che correla la velocità la lunghezza d'onda e la frequenza ovvero:

$$\nu = \frac{c}{\lambda} \quad (1.5)$$

Altro concetto fondamentale da introdurre è come l'energia viene trasportata dalla radiazione elettromagnetica, si può dire che essa viene trasportata in 'pacchetti' detti fotoni, che possono essere considerati come particelle di energia con energia pari a:

$$E = h \nu \quad (1.6)$$

Dove $h = 6,62 \cdot 10^{-34} J \cdot s$ è la costante di Planck. Questa equazione presenta un carattere particolarmente interessante poiché mette in evidenza come un fotone sia dotato sia di proprietà corpuscolari che ondulatorie.

L'elettronvolt unità di misura dell'energia E rappresenta l'energia cinetica acquistata da un elettrone che viene accelerato da una differenza di potenziale elettrico di 1 V e assume valore di $1eV = 1,602 \cdot 10^{-19} J$.

1.4 Decadimento radioattivo

La radioattività è un fenomeno fisico che si verifica quando un nucleo instabile di un atomo si trasforma attraverso un decadimento radioattivo, raggiungendo una nuova condizione di stabilità. La radiazione naturale terrestre è principalmente dovuta a tre tipi di decadimenti chiamati α , β e γ , descritti nel paragrafo seguente.

Il decadimento radioattivo è un processo statistico: conoscere quando un nucleo si trasformerà in un altro nucleo è impossibile, ma è possibile prevedere la probabilità di decadimento nucleare in un'unità di tempo e di conseguenza il numero medio di nuclei decaduti al secondo.

Dato un numero N_0 di nuclei identici al tempo $t=0$, si può affermare che, dopo un piccolo intervallo di tempo Δt , la differenza tra il numero di nuclei rimanenti e il numero iniziale di nuclei, ΔN è:

$$\Delta N = -\lambda N \Delta t \quad (1.7)$$

dove λ è la costante di decadimento [s^{-1}], che è unica per ogni radionuclide (un isotopo radioattivo di un elemento chimico caratterizzato dal suo numero atomico Z , dal suo numero di massa A e dal suo stato energetico nucleare) ed esprime la probabilità che il decadimento avvenga nell'unità di tempo.

Questo porta alla legge del decadimento, che esprime il numero di nuclei genitori nel sistema in funzione del tempo, mostrato nella figura sottostante:

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t} \quad (1.8)$$

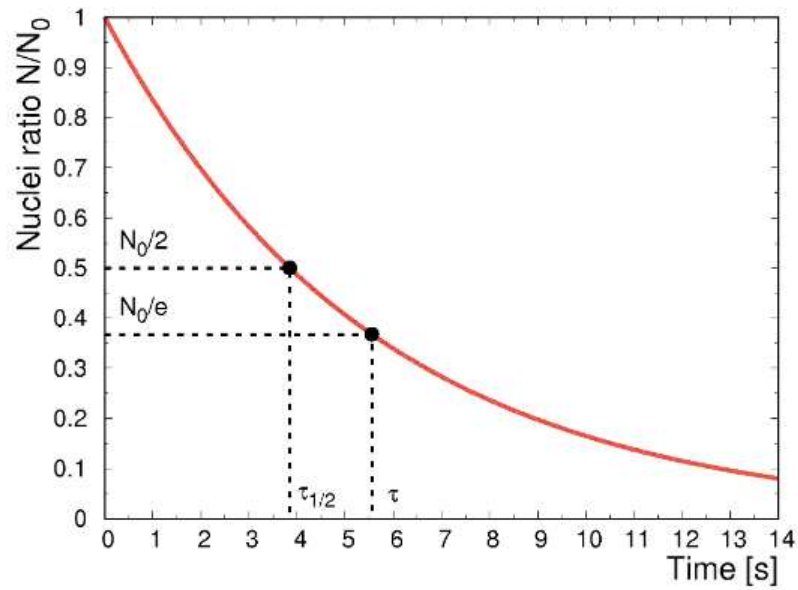


Figura 3. Rappresentazione del decadimento radioattivo

τ , la vita media di un radionuclide, è il tempo richiesto per ridurre il numero di nuclei nel sistema di un fattore e ed è l'inverso di λ :

$$\tau = \frac{1}{\lambda} \quad (1.9) \quad ; \quad \frac{N(\tau)}{N_0} = e^{-1} \quad (1.10)$$

Si chiama tempo di dimezzamento $t_{1/2}$ l'intervallo di tempo in cui la metà del numero iniziale di nuclei decade:

$$e^{-\frac{t_{1/2}}{\tau}} = \frac{1}{2} \quad (1.11) \quad ; \quad t_{1/2} = \tau \ln 2 \quad (1.12)$$

L'attività $A(t)$ di un campione radioattivo è definita come il numero di decadimenti per unità di tempo:

$$A(t) = -\frac{dN(t)}{dt} = \lambda N(t) = \lambda N_0 e^{-\lambda t} \quad (1.13)$$

L'attività si misura in Becquerel (Bq) definito come un decadimento al secondo. Possiamo anche definire l'attività specifica: l'attività per unità di massa, misurata in Bq/kg.

Come accennato precedentemente esistono vari tipi di decadimento nucleare.

Il decadimento α consiste nell'espulsione spontanea di particelle α da parte di nuclei pesanti, caratterizzati da un eccesso di protoni. Quella α è una particella pesante carica positivamente, formata da due protoni e due neutroni, analogamente a un nucleo di elio-4 (${}^4\text{He}$). Alcuni esempi di radionuclidi α -emettenti sono ${}^{226}\text{Ra}$, ${}^{222}\text{Rn}$ e ${}^{210}\text{Po}$.

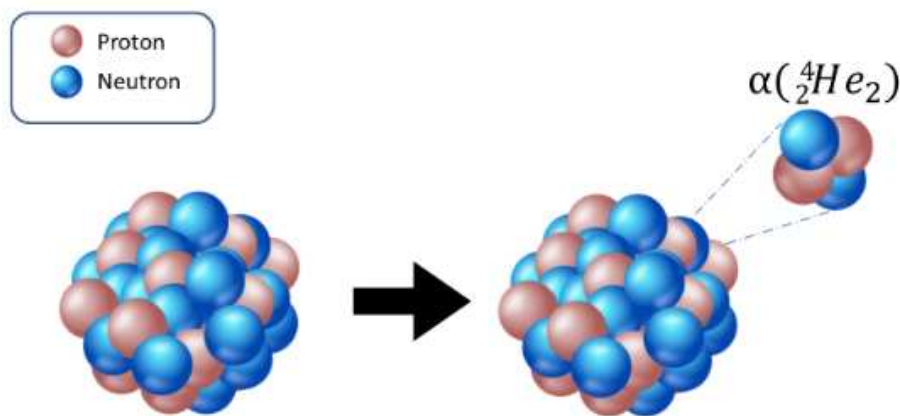


Figura 4 Rappresentazione del decadimento alpha

I decadimenti β^- e β^+ consistono rispettivamente nell'emissione di un elettrone (e^-) e di un positrone (elettrone positivo, indicato con e^+) da parte di un nucleo. Alcuni elementi che subiscono decadimento β sono ${}^{89}\text{Sr}$ (β^-) e ${}^{18}\text{F}$ (β^+).

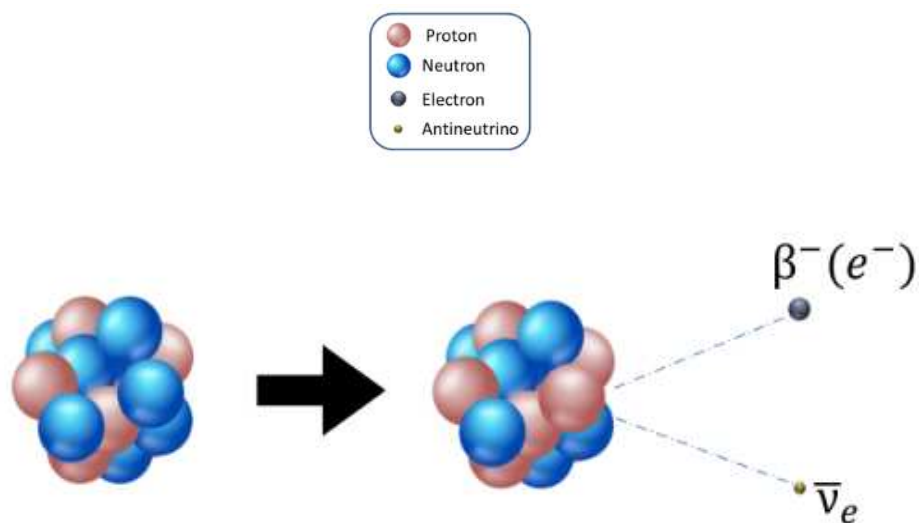


Figura 5 Rappresentazione del decadimento beta

Il decadimento γ consiste nell'emissione di un fotone da parte del nucleo in uno stato eccitato. I fotoni emessi nel decadimento γ sono fisicamente indistinguibili dai fotoni (o più comunemente raggi) X, sebbene questi ultimi vengano prodotti da processi di diseccitazione degli elettroni atomici anziché nucleari. Spesso si ritiene erroneamente che i fotoni X abbiano energie generalmente più basse rispetto ai fotoni γ ; invece, la distinzione tra fotoni di tipo X o γ si basa solo sul meccanismo con cui essi sono stati generati (atomico o nucleare) e non sull'energia da essi trasportata.

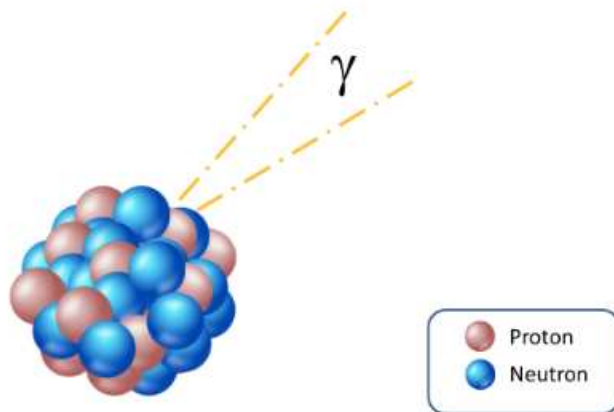


Figura 6 Rappresentazione del decadimento Gamma

1.5 Interazioni tra fotoni X e γ

I fotoni X e γ sono interessati da diversi meccanismi di interazione con gli atomi della materia attraversata, la cui sezione d'urto (cioè la probabilità di occorrenza) è funzione dell'energia dei fotoni e del tipo di materiale attraversato. I principali meccanismi di interazione per queste radiazioni sono l'effetto fotoelettrico, l'effetto Compton, e la produzione di coppie.

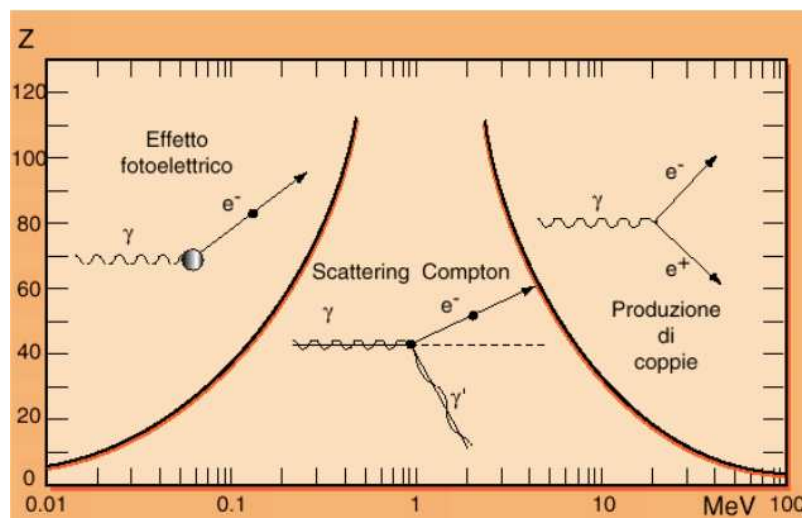


Figura 7 Principali meccanismi d'interazione per raggi Gamma

1.5.1 Effetto fotoelettrico

In determinati casi la luce può essere utilizzata per spingere degli elettroni, a essere liberati dalla superficie di un solido. Questo processo è definito come effetto fotoelettrico e un materiale in grado di esibire questo fenomeno viene definito come fotoemissivo, si può inoltre dire che gli elettroni che vengono emessi possono essere definiti come fotoelettroni. Questi ultimi non presentano alcuna differenza rispetto a tutti gli altri elettroni dato che risultano identici in massa, carica, spin e momento magnetico. L'effetto fotoelettrico venne descritto per la prima volta da Heinrich Hertz nel 1887 in un esperimento in cui veniva utilizzato un generatore di scintille, Hertz osservò come le scintille saltassero tra le due sferette metalliche in un ricevitore. Dopo svariati anni di ricerche furono Einstein e Millikan a descrivere l'effetto fotoelettrico nella notazione

contemporanea, che relaziona la massima energia cinetica ($K_{\max}$) dei fotoelettroni con la frequenza dei fotoni assorbiti (f) e la frequenza di soglia (f_0) della superficie fotoemissiva.

$$K_{\max} = h(f-f_0) \quad (1.14)$$

L'energia cinetica massima può anche essere relazionata all'energia dei fotoni assorbiti (E) e dalla funzione di lavoro della superficie (ϕ):

$$K_{\max} = E - \phi \quad (1.15)$$

Il primo termine rappresenta l'energia dei fotoni assorbiti (E) con frequenza (f) o lunghezza d'onda (λ) :

$$E=hf=\frac{hc}{\lambda_0} \quad (1.16)$$

Il secondo termine rappresenta la funzione di lavoro della superficie (ϕ) con frequenza di soglia (f_0) o lunghezza d'onda di soglia (λ_0)

$$\phi = hf_0 = \frac{hc}{\lambda_0} \quad (1.17)$$

La massima energia cinetica dei fotoelettroni con carica (e) può essere determinata dal potenziale di arresto (V_0):

$$V_0 = \frac{K_{\max}}{e} \quad (1.18)$$

Ottenendo quindi come:

$$K_{\max}=eV_0 \quad (1.19)$$

1.5.2 Effetto Compton

Quando un fotone viene diffuso da una particella carica, come un elettrone, trasferisce parte della sua energia e quantità di moto alla particella, che quindi subisce un rinculo. Il fotone esce dalla collisione con meno energia e quindi con una lunghezza d'onda maggiore rispetto a prima della collisione. Nel 1922, Compton applicò le leggi di conservazione dell'energia e della quantità di moto a una collisione tra un fotone e un elettrone libero per ottenere un'espressione che definisca cambiamento di lunghezza d'onda in funzione dell'angolo di scattering.

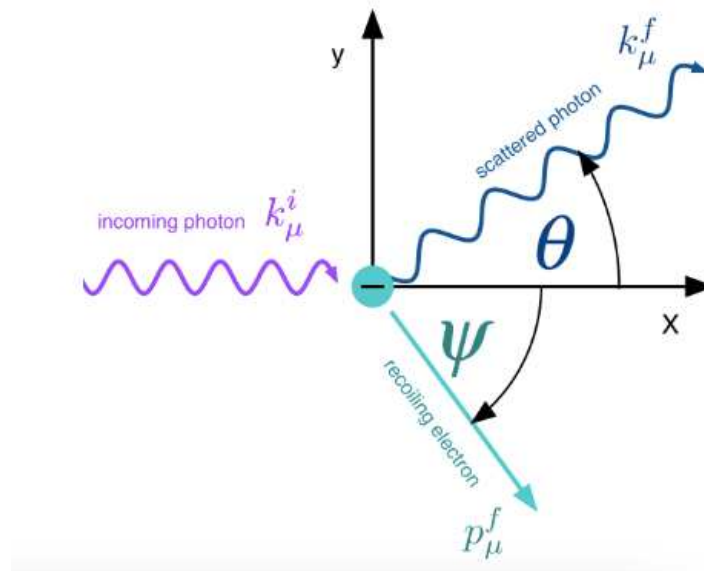


Figura 8 Rappresentazione grafica dell'effetto Compton

Si supponga che l'energia cinetica e la quantità di moto dell'elettrone siano inizialmente nulle e che la direzione di propagazione del fotone incidente, dotato di energia $h\nu$, sia parallela all'asse x . Successivamente all'urto, il fotone e l'elettrone sono diffusi rispettivamente ad angoli θ e ψ . Imponendo la conservazione dell'energia e della quantità di moto, si ottengono le seguenti equazioni:

$$h\nu + m_e c^2 = h\nu' + (m_e c^2 + K_e) \quad (\text{conservazione dell'energia}) \quad (1.20)$$

$$h\nu/c = (h\nu'/c)\cos\psi + p_e \cos\theta \quad (\text{conservazione della q.d.m. lungo } x) \quad (1.21)$$

$$0 = (hv'/c)\sin \psi = p_e \sin \theta \text{ (conservazione della q.d.m. lungo y)} \quad (1.22)$$

Nelle precedenti equazioni, hv' rappresenta l'energia del fotone dopo l'urto, K_e e p_e rispettivamente l'energia cinetica e la quantità di moto dell'elettrone dopo l'urto, $m_e c^2$ l'energia a riposo dell'elettrone. La quantità di moto del fotone è uguale a hv/c prima dell'urto e, di conseguenza, è uguale a hv'/c dopo l'urto. Risolvendo simultaneamente le equazioni precedenti si ottiene la seguente relazione tra energia iniziale, energia finale e angolo di diffusione del fotone:

$$hv' = \frac{hv}{1 + \frac{hv}{m_e c^2}(1 - \cos \theta)} \quad (1.23)$$

1.5.3 Produzione di coppie

Nel processo di produzione di coppie un fotone γ viene assorbito nel campo elettrico di un nucleo producendo una coppia elettrone-positrone. L'eccesso di energia che il fotone aveva rispetto a quella necessaria per produrre la coppia elettrone-positrone viene convertita in energia cinetica nelle due particelle, in accordo con la relazione di Einstein $E=mc^2$.

Per permettere al processo di avvenire è necessario che l'energia del fotone incidente sia uguale all'energia a riposo delle due particelle create:

$$hv \geq m_{e-}c^2 + m_{e+}c^2 = 2m_{e-}c^2 = 1022 \text{ keV} \quad (1.24)$$

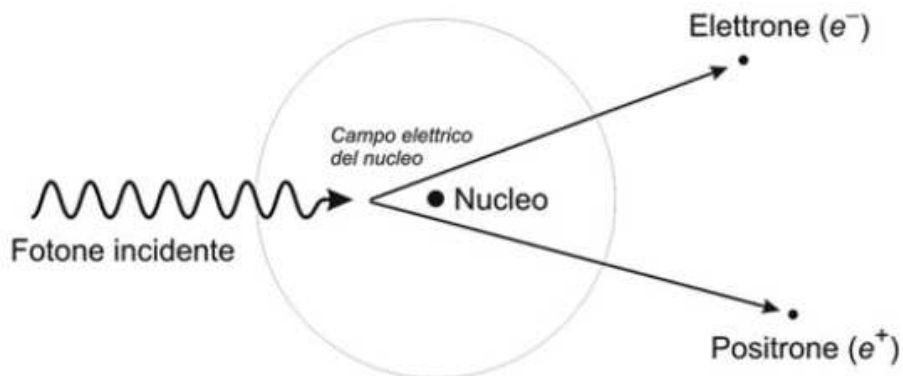


Figura 9 Fenomeno della produzione di coppie

La produzione di una coppia “ e^+e^- ” è un processo che avviene solo al di sopra di una certa soglia energetica: se l'energia dei fotoni incidenti è inferiore a 1022 keV (nota come energia di soglia per la produzione di coppie), il processo non può verificarsi, poiché l'energia disponibile è inferiore a quella necessaria per creare una coppia elettrone-positrone. Quando l'energia del fotone è esattamente pari a quella di soglia, le particelle prodotte avranno entrambe energia cinetica e quantità di moto pari a zero, e la quantità di moto del fotone incidente sarà trasferita al nucleo. In questo scenario, tutta l'energia disponibile viene utilizzata per creare l'elettrone e il positrone. La probabilità di produzione di coppie diventa significativa a energie molto superiori alla soglia, con l'energia in eccesso convertita nelle energie cinetiche dell'elettrone e del positrone (e in una quantità trascurabile per il nucleo), distribuite in modo da rispettare la conservazione dell'energia e della quantità di moto totali. Per questo motivo, questo tipo di interazione non è rilevante nel campo della radiodiagnostica, dove le energie coinvolte sono sempre inferiori alla soglia. Al contrario, la produzione di coppie è predominante, insieme all'effetto Compton, nella radioterapia, dove i fotoni utilizzati hanno generalmente energie comprese tra 1 MeV e 18 MeV.

1.5.4 Coefficiente di attenuazione lineare

Il coefficiente di attenuazione lineare (μ) è una costante che descrive la frazione di fotoni incidenti attenuati in un fascio monoenergetico per unità di spessore di un materiale. Include tutte le possibili interazioni, come la diffusione coerente, la diffusione Compton e l'effetto fotoelettrico. La parte complementare è la porzione trasmessa del fascio. Viene espresso numericamente in unità di cm^{-1} . Il coefficiente di attenuazione lineare aumenta con l'aumentare del numero atomico e della densità fisica del materiale assorbente e diminuisce con l'aumentare dell'energia dei fotoni (eccetto ai bordi K). Ad esempio il tessuto muscolare ha un coefficiente di attenuazione lineare più alto rispetto al tessuto adiposo per un fascio di fotoni della stessa energia.

Si consideri ora uno spessore infinitesimo dx di materiale. La probabilità che un fotone interagisca con un atomo in questo spessore è uguale a μdx . Dopo aver attraversato tale spessore infinitesimo, il numero di fotoni che non hanno subito interazioni diminuisce, quindi, di una quantità infinitesima pari a:

$$dN = -\mu N dx \quad (1.25)$$

Effettuando un'integrazione sullo spessore L si è in grado di determinare il numero di fotoni (N) che hanno attraversato lo spessore senza subire nessun tipo di interazione, questa relazione viene definita come legge di attenuazione esponenziale:

$$N = N_0 e^{-\mu L} \quad (1.26)$$

Essa risulta di fondamentale importanza in fase di progettazione di schermature per ambienti esposti all'uso di raggi X o γ .

1.5.5 Interazioni delle particelle cariche

Le particelle cariche che viaggiano all'interno di un materiale subiscono interazioni coulombiane con elettroni e nuclei, rallentando e deviando dalla loro direzione iniziale. Le interazioni con gli elettroni portano all'eccitazione o ionizzazione degli atomi, producendo elettroni secondari energetici, detti raggi delta. Queste collisioni dominano la perdita di energia delle particelle cariche fino a energie in cui le perdite radiative diventano significative.

La perdita di energia dovuta alle interazioni con gli elettroni è chiamata perdita di energia elettronica e porta al riscaldamento del materiale. In genere, il trasferimento energetico in queste collisioni è piccolo, ma le sezioni d'urto sono

grandi, quindi, una particella carica subisce molte collisioni. La perdita media di energia per unità di lunghezza, o potere frenante elettronico, è data da:

$$S = -\frac{dE}{dx} \quad (1.27)$$

Il potere frenante dipende dal tipo di particella, dalla sua velocità e dal tipo di materiale attraversato, tendenzialmente si può dire che per particelle pesanti (come particelle α):

$$S \propto \frac{NZz^2}{v^2} \quad (1.28)$$

Con Z numero atomico del mezzo, N il numero di atomi per unità di volume, z e v rispettivamente numero atomico e velocità della particella. Nel caso di particelle leggere (elettroni o positroni):

$$S \propto \frac{NZ}{v^2} \quad (1.29)$$

Le interazioni coulombiane con i nuclei dominano la deflessione angolare delle particelle cariche, con deflessioni minori per energie maggiori. Le particelle leggere si disperdono di più rispetto a quelle pesanti con la stessa velocità. La perdita di energia nelle collisioni con i nuclei è generalmente molto inferiore rispetto a quella elettronica, questa perdita, chiamata perdita di energia non ionizzante, può spostare gli atomi dal reticolo cristallino se l'energia trasferita supera una certa soglia di danno, dipendente dal materiale e dalla direzione della particella. La perdita media di energia per unità di lunghezza dovuta alle collisioni con i nuclei è chiamata potere frenante nucleare.

CAPITOLO 2

2 PET

2.1 Introduzione

Negli ultimi anni l'utilizzo di Positron Emission Tomography (PET) ha permesso di effettuare un imaging tridimensionale, funzionale metabolico che risulta estremamente utile nell'identificazione di anomalie nei tessuti osservando bio-parametri, come ad esempio, il metabolismo del glucosio, che non rispecchiano valori fisiologici. Questo risulta possibile tramite l'utilizzo di tracciatori (o tracers), radio-isotopi, definiti come elementi in cui uno o più atomi vengono rimpiazzati con un radionuclide. Il decadimento radioattivo dei tracciatori permette quindi di determinare la distribuzione di una sostanza target in un sistema biologico come ad esempio un tessuto, (uno dei biotracer più comuni e utilizzati F-Fluorodeoxyglucose (FDG)). L'FDG entra nelle cellule attraverso lo stesso meccanismo di trasporto del glucosio, viene fosforilato ma non metabolizzato accumulandosi in proporzione equivalente al glucosio stesso.

La PET è in grado di percepire il decadimento radioattivo emesso dai tracciatori, i nuclei instabili di questi ultimi emettono positroni che a loro volta producono raggi Gamma (γ), i raggi γ a loro volta vengono rilevati da una camera che presenta un anello di sensori posti nello scanner. I sensori che vengono tipicamente usati sono cristalli di scintillazione, ovvero elementi in grado di assorbire i fotoni per svilupparli in luce che successivamente viene convertita in un segnale elettrico. Di seguito questi segnali vengono trasferiti ad un computer che ricostruisce l'immagine 3D del tracciatore nel corpo. Normalmente il processo di scanning effettuato dalla PET richiede un tempo variabile dai 10 ai 40 minuti, si tratta di un processo completamente indolore.

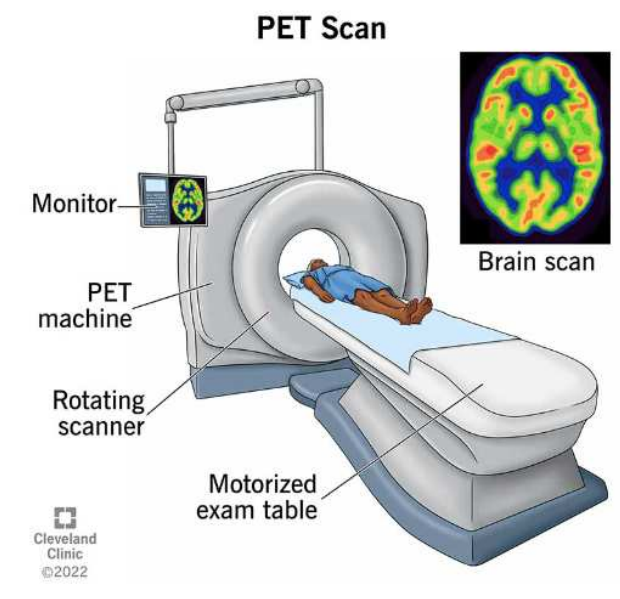


Figura 10 Raffigurazione di uno scanner PET

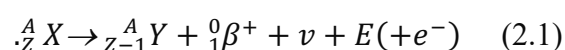
2.2 Principi fisici di funzionamento della PET

Le basi del principio fisico di funzionamento della PET possono essere suddivise in fasi che risultano essere: l'emissione del positrone, la sua annichilazione, l'interazione dei raggi Gamma (γ) con il tessuto biologico e la loro rivelazione.

2.2.1 Emissione del positrone

Il positrone è definibile come l'antiparticella dell'elettrone, ovvero, una particella che presenta caratteristiche e proprietà equivalenti con l'elettrone, includendo la massa, ma, con delle distinzioni fondamentali fra le due tra cui il segno della carica elettrica e il momento magnetico. Dato che il positrone presenta una carica positiva, viene spesso indicato con il simbolo e^+ o, più comunemente, con β^+ .

L'equazione generale per il decadimento del positrone da un atomo è:



dove E è l'energia. L'atomo X è ricco di protoni e raggiunge la stabilità convertendo un protone in un neutrone. La carica positiva viene trasportata

via dal positrone. Poiché il nucleo figlio ha un numero atomico inferiore di uno rispetto al genitore, uno degli elettroni orbitali deve essere espulso dall'atomo per bilanciare la carica. Questo avviene spesso tramite un processo noto come conversione interna, dove il nucleo fornisce energia a un elettrone orbitale per superare l'energia di legame e lasciarlo con energia cinetica residua per uscire dall'atomo. Poiché nel decadimento del positrone vengono emessi sia un positrone che un elettrone, il nucleo figlio deve essere almeno due masse elettroniche più leggero del genitore.

In particolare, il positrone viene emesso con una distribuzione continua di energia che va da 0 fino a un valore massimo specifico, $E_{\max}$. Questo valore massimo, $E_{\max}$, è cruciale per le prestazioni di un tomografo PET, poiché determina il range, ovvero la distanza che il positrone può percorrere dal punto di emissione.

2.2.2 Annichilazione del positrone

Una volta emesso un positrone utilizzato in PET dovrà attraversare un tessuto perdendo la sua energia iniziale come conseguenza di una serie di urti.

Nel momento in cui il positrone subisce una perdita di energia sufficiente alta interagisce con un elettrone formando uno stato legato detto positronio. Essendo il positronio instabile tende a decadere tramite annichilazione in una coppia di raggi γ .

Nell'annichilazione il positrone e l'elettrone (ciascuno con una massa a riposo di 511 keV) trasformano la loro massa in energia che viene equamente divisa tra i due raggi γ ovvero:

$$E_{\gamma} = \frac{(m_e c^2 + m_{\beta} c^2)}{2} = 511 \text{ keV} \quad (2.2)$$

2.2.3 Interazione dei raggi γ di annichilazione con il tessuto biologico

Considerando che il corpo umano è composto principalmente di acqua, è possibile che, approssimativamente, il coefficiente di attenuazione lineare per i raggi γ con un'energia di 511 keV sia di circa $\mu_{\text{H}_2\text{O}} = 9,6 \cdot 10^{-2} \text{ cm}^{-1}$.

Questo valore corrisponde a uno spessore di dimezzamento $\lambda_{1/2}$ di circa 7,2 cm. È fondamentale definire che i fotoni che interagiscono con i tessuti possono essere assorbiti tramite effetto fotoelettrico o diffusi attraverso interazioni Compton e che se almeno uno dei raggi γ di annichilazione subisce un'interazione fotoelettrica, l'evento non potrà essere rilevato. D'altra parte, quando si verifica un'interazione Compton, il fotone risultante può ancora essere rilevato. Tuttavia, se almeno uno dei raggi γ di una coppia subisce un'interazione Compton e viene rilevato in coincidenza, ciò porta a una determinazione errata della linea di volo del fotone.

2.2.4 Rivelazione dei raggi γ

L'ultimo step necessario per determinare le informazioni utili per ricostruire la distribuzione dell'attività risulta essere la rivelazione temporale dei due raggi γ di annichilazione, questi dati permettono, utilizzando un rivelatore, di conoscere la posizione nello spazio dei punti di interazione dei raggi per calcolare la LOR (Line Of Response). Nell'eventualità in cui i raggi γ interagiscano più volte esso dovrebbe essere in grado di fornire le coordinate della prima interazione oltre che a fornire informazioni sul valore dell'energia del raggio γ incidente.

2.3 Strumentazione PET

2.3.1 Caratterizzazione geometrica

I moderni sistemi PET sono costituiti da uno o più anelli di rivelazione che sono appositamente posizionati nell'intorno dell'oggetto che dev'essere osservato. Tutti i rilevatori vengono organizzati per presentare un rivelatore in coincidenza diametralmente opposto nell'anello di interesse. Immaginando di tracciare l'intersezione tra tutti i settori si delimiterà il FOV (Field Of View) del tomografo ovvero la regione in cui sarà possibile l'acquisizione di dati. Il FOV si estende in maniera equivalente allo spessore dei rilevatori che compongono il tomografo, nel caso in cui l'oggetto da osservare sia di

dimensione maggiore rispetto a questi ultimi sarà necessario spostare l'oggetto assialmente, in modo da espandere il campo di vista.

Le ultime versioni dei tomografi sono caratterizzate dalla presenza di più anelli di rilevatori per massimizzare il più possibile il FOV.

È fondamentale definire che i sistemi PET a più anelli possono essere caratterizzati in due categorie: sistemi 2D e 3D.

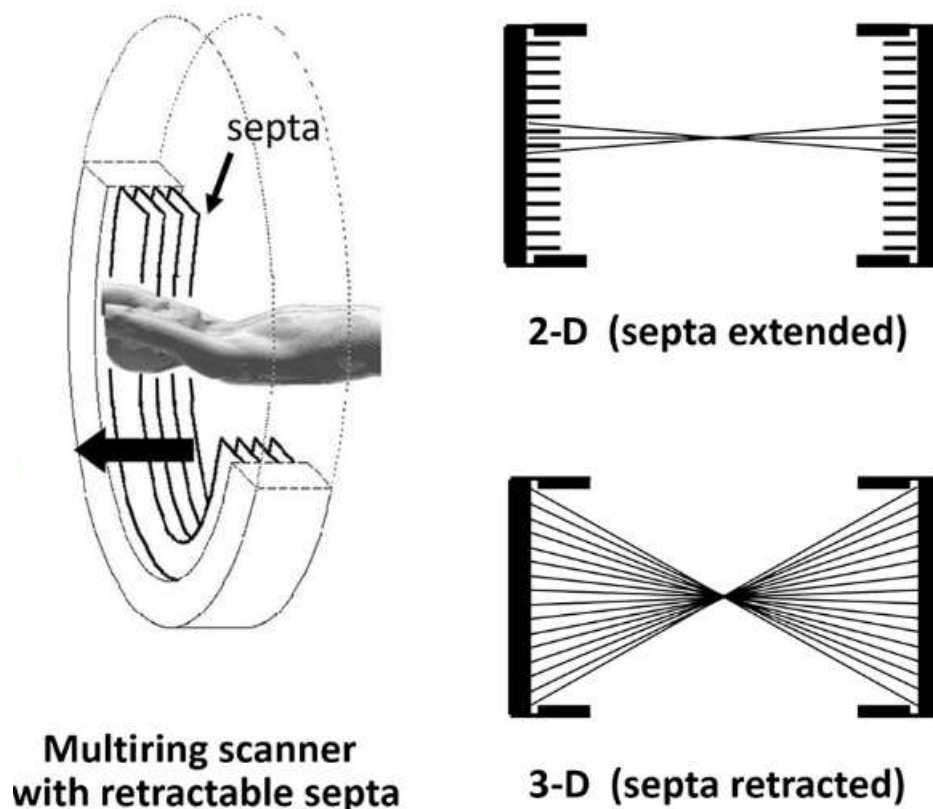


Figura 11 Differenza tra sistemi di acquisizione 2D e 3D

Nei sistemi 2D non vengono ammesse coincidenze tra rivelatori di anelli diversi separandoli fisicamente utilizzando dei setti di piombo o tungsteno, questo permette che i dati vengano registrati tutti sullo stesso piano, semplificando sostanzialmente il processo di ricostruzione delle immagini portando quindi a un'elevata qualità di quest'ultime.

Nei sistemi 3D vengono ammesse coincidenze tra rivelatori di anelli diversi, chiaramente questo implica la necessità di utilizzare risorse hardware e algoritmi capaci di sostenere il carico necessario all'elaborazione di tale

quantità di dati. È inoltre importante definire la massima distanza entro la quale due sensori possono effettuare una coincidenza, la massima distanza accettabile è comunemente nota come 'ring difference'. I sistemi 3D tendono a essere molto più efficienti rispetto ai sistemi 2D, anche se caratterizzati da una minore qualità dell'immagine, e mostrano inoltre una maggiore capacità di evitare eventi scattered.

È importante sottolineare come alcuni tomografi presentano un sistema di setti retrattili e permettono quindi all'operatore di scegliere se effettuare una scansione in 2D o in 3D.

2.3.2 Rilevatore di radiazioni

Le interazioni delle radiazioni ionizzanti con la materia costituiscono la base su cui vengono sviluppati i rilevatori di radiazioni. Il principio di funzionamento di questi rilevatori è associato alla capacità degli stessi di misurare l'energia totale persa o depositata dalla radiazione durante il passaggio attraverso il rilevatore. Normalmente i rilevatori di radiazioni prevedendo metodi di funzionamento per cui l'energia depositata viene convertita in un segnale elettrico o una carica misurabile, effettuando il calcolo dell'integrale di questo segnale si osserva come esso è proporzionale all'energia totale depositata nel rilevatore dalla radiazione. Per tipologie di radiazioni incidenti e monoenergetiche, tendono a manifestarsi fluttuazioni e grandi variazioni nella carica totale raccolta dal rilevatore, che rappresentano una deposizione incompleta di energia, ad esempio, in PET, alcuni fotoni incidenti da 511 keV possono subire uno o più scattering Compton, depositare una parte della loro energia e poi uscire dal rilevatore.

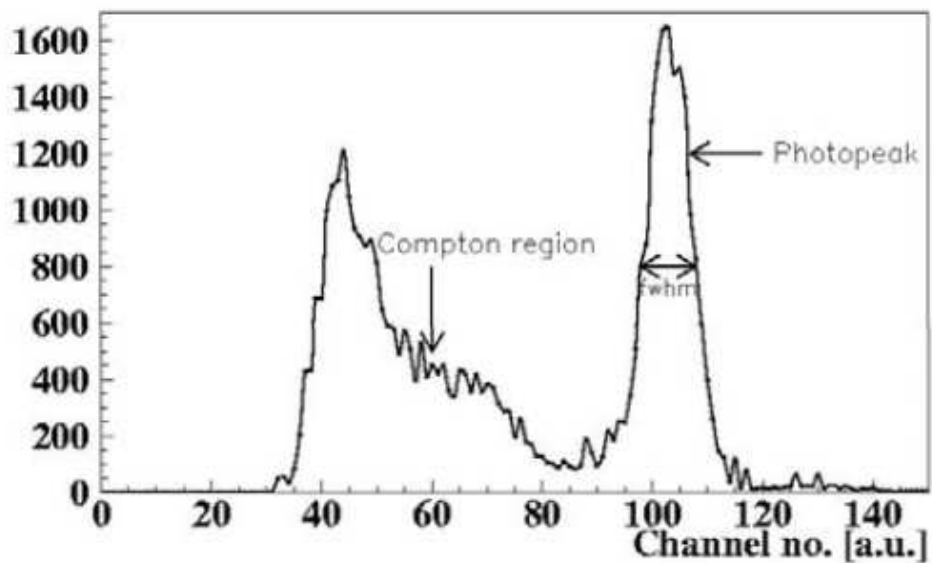


Figura 12 Rappresentazione dello spettro energetico delle interazioni dei raggi Gamma

Molti scattering di Compton potrebbero portare alla deposizione di quasi tutta l'energia del fotone, spostando l'evento nel picco dello spettro energetico. La parte continua dello spettro energetico mostra la regione Compton, con deposizione parziale di energia, la posizione del picco, invece, indica l'energia media della radiazione incidente (dopo la deposizione completa nel rivelatore). La larghezza di questo picco (chiamata photopeak) mostra l'effetto delle fluttuazioni nella carica misurata per la deposizione completa dell'energia dei fotoni monoenergetici. La capacità del rivelatore di radiazioni di misurare accuratamente l'energia depositata risulta essere di fondamentale importanza, la precisione con cui questa energia viene rilevata è normalmente associata alla larghezza del photopeak nello spettro energetico, definita come risoluzione energetica del rivelatore. La risoluzione energetica è definita da numero adimensionale che prende il nome di rapporto tra la larghezza a metà altezza (Full Width Half Minimum, FWHM) del photopeak e la sua posizione centrale.

I foto-rivelatori, sono i rivelatori di radiazioni usati nei sistemi PET e sono composti da un cristallo inorganico (scintillatore) con la capacità di emettere fotoni di luce visibile (scintillazione) dopo aver subito l'interazione dei fotoni emessi all'interno del rivelatore. Un foto-rivelatore ha come ruolo principale

quello di misurare il numero di fotoni di scintillazione emessi da un'interazione, il numero di fotoni di scintillazione (o l'intensità della luce) è generalmente proporzionale all'energia depositata all'interno del cristallo. Grazie ai loro alti numeri atomici e quindi alla loro densità, i rivelatori a scintillazione forniscono la massima efficienza di arresto per i fotoni da 511 keV. La risoluzione energetica dei foto-rivelatori risulta, però essere non buona quanto quella ottenuta con i rivelatori a semiconduttore, questo tipo di differenza è associata al processo inefficiente di conversione dell'energia depositata in fotoni di scintillazione, nonché nella fase di elaborazione nei foto-rivelatori stessi. Tuttavia, per la PET, dove sono richieste sia un'alta efficienza di arresto che una buona risoluzione energetica, i rivelatori a scintillazione sono i più comunemente usati.

2.3.3 Block detector

Il più comune metodo di utilizzo dei foto-rivelatori in un sistema PET è il block detector, ovvero un blocco il cui scintillatore viene suddiviso in elementi più piccoli attraverso tagli longitudinali sempre più profondi all'avvicinarsi del bordo. Il blocco stesso viene collegato a una matrice di fotomoltiplicatori (ad esempio una 2x2). Utilizzando questo meccanismo un elemento colpisce i fotomoltiplicatori in modo equivalente al posizionamento dell'elemento all'interno del blocco, le informazioni sulla posizione vengono dedotte effettuando un calcolo sul centro di gravità dei segnali prodotti dai fotomoltiplicatori.

Assumendo di utilizzare quattro fotomoltiplicatori A, B, C, D e S_A , S_B , S_C , S_D i segnali prodotti dall'interazione, le coordinate x e y della posizione dell'elemento colpito dal raggio γ sono ottenute tramite:

$$x = \frac{(S_A + S_B) - (S_C + S_D)}{E} \quad (2.3) \quad ; \quad y = \frac{(S_A + S_C) - (S_B + S_D)}{E} \quad (2.4)$$

Con $E = S_A + S_B + S_C + S_D$ energia totale rilasciata nell'interazione.

Normalmente la risoluzione spaziale richiesta lungo l'asse del rivelatore risulta essere meno rilevante nelle applicazioni cliniche, normalmente la posizione di z viene associata alla profondità di interazione con il cristallo definita anche come profondità di interazione.

2.3.4 Cristalli di scintillazione

I rilevatori a scintillazione rappresentano il metodo più comune e utilizzato per la rilevazione di fotoni da 511 keV nell'imaging PET, poiché sono in grado di controllare il posizionamento, determinare l'intensità luminosa e misurare le proprietà fisiche dei materiali d'interesse utilizzando la loro interazione con la luce. Essi si compongono di un cristallo (scintillatore) accoppiato a un foto-rivelatore per la registrazione della luce visibile. Diverse tipologie di cristalli vengono utilizzati come scintillatori ma attualmente i più comuni per foto-rivelatori ad uso PET sono cristalli come LSO (ortosilicato di lutezio), LYSO (ortosilicato di lutezio-ittrio) o GSO (ortosilicato di gadolinio).

LSO, è un cristallo le cui caratteristiche sono state recentemente sfruttate per la produzione di foto rivelatori. I cristalli LSO possiedono una combinazione ideale di vantaggi come, ad esempio, l'elevata capacità di produrre luce e l'alto potere di arresto. Nonostante l'alta produzione di luce, però, la risoluzione energetica complessiva non è ottimale, per via proprietà intrinseche del cristallo. Un altro svantaggio per le applicazioni generali di questo scintillatore è dovuto al fatto che esiste un suo isotopo presente naturalmente che risulta essere radioattivo, con una tendenza a decadere per emissione β^- causando il rilascio successivo di fotoni γ con energie da 88 a 400 keV. Pertanto, il suo utilizzo in applicazioni a bassa energia è limitato.

GSO è un altro scintillatore con proprietà fisiche utili per i rilevatori PET. Un vantaggio del GSO rispetto all'LSO, nonostante un minore potere di arresto e una minore produzione di luce, è la sua migliore risoluzione energetica e una produzione di luce più uniforme. Sistemi commerciali sono ora in fase di sviluppo con rilevatori GSO.

2.3.5 Risoluzione temporale di un rivelatore PET

La risoluzione temporale descrive l'incertezza nelle caratteristiche temporali del rivelatore di scintillazione su base evento per evento a causa delle fluttuazioni statistiche poiché, pur rappresentando la variabilità nei tempi di arrivo di eventi diversi, essa risulta fondamentale per la rivelazione di due fotoni originati da un singolo evento coincidente.

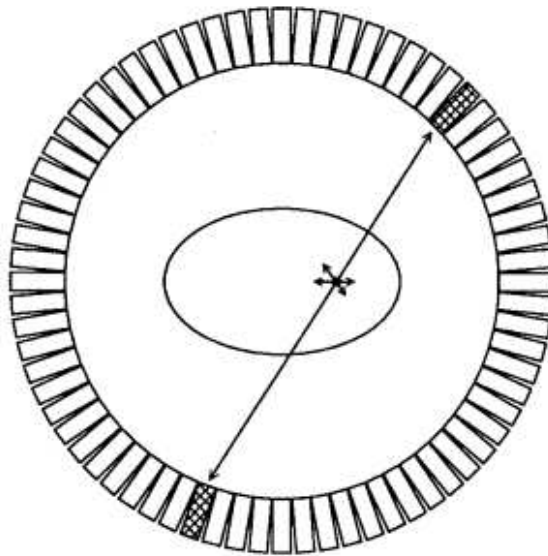


Figura 13 Rivelazione di fotoni incidenti in uno scanner PET

In uno scanner PET, i due fotoni coincidenti saranno emessi da qualsiasi punto all'interno del campo visivo (FOV) dello scanner, e quindi la distanza percorsa da ciascuno di essi prima dell'interazione nei rivelatori sarà diversa. Per uno scanner tipico a corpo intero, questa distanza può essere grande quanto il diametro dello scanner (circa 100 cm). Utilizzando il valore della velocità della luce ($c = 3 \cdot 10^8$ m/s), si può calcolare una differenza temporale massima aggiuntiva di circa 3-4 ns tra i due segnali sapendo che i fotoni percorrono 1 m in 3,3 ns. Di conseguenza, la finestra temporale di coincidenza (2τ) di un rivelatore PET deve essere aumentata ancora di più rispetto ai requisiti della risoluzione temporale.

2.3.6 Coincidenze casuali

Un evento in cui due raggi γ in coincidenza vengono rilevati simultaneamente è definito "vero" (true) quando questi raggi γ provengono dallo stesso processo di annichilazione e non sono stati deviati a causa dell'effetto Compton durante il loro tragitto.

Le coincidenze casuali sono una diretta conseguenza dell'avere una finestra temporale di coincidenza ampia. Esse si verificano quando due fotoni non correlati entrano nei rilevatori opposti e sono abbastanza vicini temporalmente da essere registrati all'interno della finestra temporale di coincidenza. Per tali eventi, il sistema produce un evento coincidente falso.

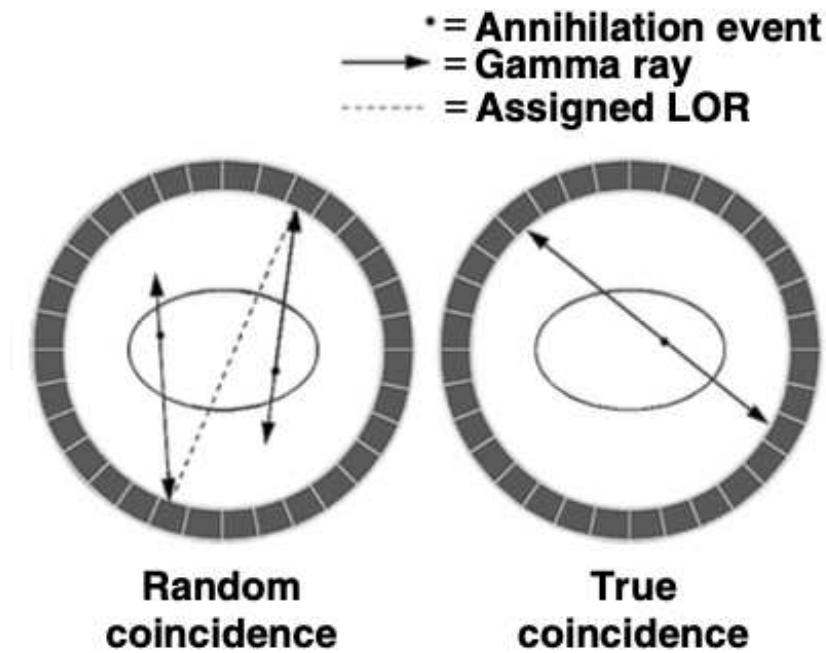


Figura 14 Differenza tra coincidenza casuale e coincidenza vera

A causa dell'imprevedibilità di questo tipo di eventi, essi normalmente vengono definiti come coincidenze casuali o accidentali. Le coincidenze casuali comportano l'aggiunta di conteggi di fondo non associabili a un'immagine PET acquisita e quindi riducono e danneggiano il contrasto dell'immagine nel caso in cui non venissero applicate correzioni ai dati acquisiti. Il tasso di coincidenza in uno scanner PET è proporzionale a $2\tau A^2$,

dove A è l'attività presente nel campo visivo dello scanner. Il tasso di coincidenze vere, invece, aumenta linearmente con un dato livello di attività nello scanner. Pertanto, a livelli di attività elevati, le coincidenze casuali supereranno le coincidenze vere.

Tuttavia, è importante sottolineare che le tecniche di correzione delle coincidenze casuali causano una propagazione del rumore attraverso il set di dati, comportando un rapporto segnale-rumore dell'immagine peggiorato. Pertanto, una soluzione ottimale per migliorare il contrasto dell'immagine senza ridurre il rapporto segnale-rumore è quello di cercare di minimizzare la raccolta di coincidenze casuali. Le coincidenze casuali sono associabili ad una finestra temporale di coincidenza, l'uso finestra più ridotta aiuta a minimizzarne l'occorrenza all'interno del rivelatore. Quindi, per l'imaging PET, è desiderabile uno scintillatore veloce con una buona risoluzione temporale per ridurre il numero di coincidenze casuali.

2.3.7 Time Of Flight (TOF)

Il segnale in PET, come specificato in precedenza, è prodotto dall'annichilazione di un positrone emesso con un elettrone nel mezzo circostante o nei tessuti. L'annichilazione del positrone porta alla produzione di due fotoni da 511 keV emessi quasi schiena contro schiena, che vengono rilevati in coincidenza temporale dai rivelatori PET circostanti per formare una linea di risposta (LOR). La distanza di emissione lungo la LOR è determinata da:

$$d = \frac{c(T_2 - T_1)}{2} \quad (2.5)$$

Nella PET convenzionale, la differenza nei tempi di arrivo di questi due fotoni ($T_2 - T_1$) non è misurata con sufficiente precisione per localizzare il punto di emissione lungo la LOR. Una volta raccolte tutte le possibili LOR intorno all'oggetto (copertura angolare completa) e avendo assunto una probabilità pressoché uniforme che i punti di emissione siano lungo l'intera lunghezza

delle LOR (e all'interno del confine dell'oggetto), è possibile attraverso l'uso di relazioni matematiche, ricostruire accuratamente l'oggetto di emissione. Nella PET a tempo di volo (TOF), la differenza nei tempi di arrivo dei due fotoni viene misurata con alta precisione, questo tipo di informazione aiuta a localizzare il punto di emissione lungo la LOR entro una piccola regione. L'incertezza in questa localizzazione è determinata dalla risoluzione temporale di coincidenza del sistema, ΔT , che viene misurata come la larghezza a metà altezza dello spettro temporale dei rilevamenti TOF da una sorgente puntiforme. La corrispondente incertezza nella localizzazione spaziale (ΔS) lungo la LOR è data da:

$$\Delta S = \frac{c \Delta T}{2} \quad (2.6)$$

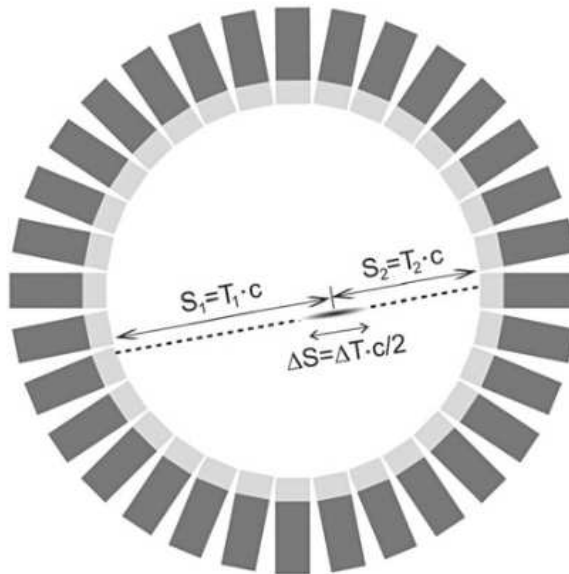


Figura 15 Rappresentazione del TOF in uno scanner PET

Se ΔS è uguale o inferiore alla risoluzione spaziale del rilevatore ($\sim 4-5$ mm per i moderni scanner PET), in linea di principio la ricostruzione dell'immagine non è necessaria. Tipicamente, questa localizzazione spaziale è un ordine di grandezza inferiore alla risoluzione spaziale del rilevatore e, quindi, la ricostruzione dell'immagine è ancora necessaria per produrre immagini tomografiche. Tuttavia, durante la ricostruzione, il rumore

proveniente da diversi eventi viene ora proiettato in avanti e all'indietro su un numero limitato di voxel dell'immagine, come definito dall'incertezza spaziale, portando a una riduzione delle correlazioni del rumore e a un miglioramento del rapporto segnale-rumore dell'immagine (SNR).

2.4 Acquisizione di dati PET

Nella PET, invece di utilizzare la collimazione assorbente per determinare la direzione dei fotoni rilevati, si sfrutta la rilevazione delle coincidenze di annichilazione, nei sistemi biologici questo fenomeno viene stimolato tramite l'utilizzo di radiofarmaci. Questo metodo aumenta notevolmente la sensibilità della PET rispetto alla diagnostica nucleare convenzionale a singolo fotone. Poiché la raccolta dei dati nella PET è intrinsecamente diversa dalla diagnostica nucleare tradizionale, anche il loro trattamento deve essere diverso. Inoltre, esistono diversi metodi per combinare i dati al fine di ridurre ulteriormente il rumore nelle immagini ricostruite.

2.4.1 Il Sinogramma

I dati grezzi della PET vengono registrati direttamente nei sinogrammi. In un sinogramma, la linea di risposta (LOR) associata a ciascuna rilevazione di coincidenza viene tracciata in base all'angolo di orientamento e alla distanza più breve tra la LOR e il centro del portale. Se si tracciano molte LOR dallo stesso punto (o pixel), il grafico risultante assomiglia a metà di un'onda sinusoidale ruotata su un lato. Questo grafico è chiamato "sinogramma".

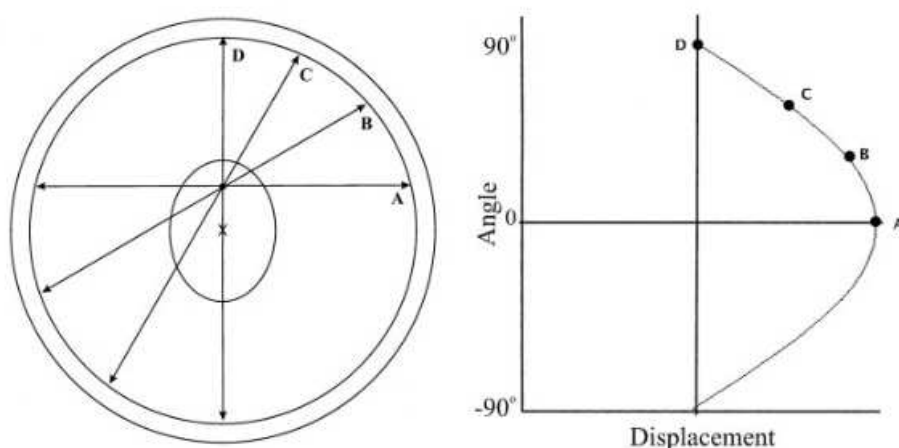


Figura 16 Sinogramma

Dal sinogramma, è possibile determinare la posizione di un punto nel piano trasversale. La distanza del punto dal centro del portale è indicata dall'ampiezza dell'onda sinusoidale, mentre la sua posizione angolare è data dalla fase dell'onda. Un oggetto più complesso che copre molti pixel produrrà un sinogramma composto da numerose onde sinusoidali sovrapposte. Ogni sezione del corpo ha il proprio sinogramma, che raccoglie i dati di proiezione da tutti gli angoli di vista.

Questi dati possono essere riorganizzati per creare viste di proiezione, dove ogni immagine rappresenta i dati di proiezione per tutte le sezioni. Un singolo pixel nell'immagine trasversale è rappresentato come metà di un'onda sinusoidale nel sinogramma. Viceversa, ogni pixel nel sinogramma rappresenta una specifica LOR o coppia di rilevatori. Gli eventi rilevati da un singolo rilevatore appaiono come diagonali nel sinogramma. Pertanto, un sinogramma ottenuto da una sorgente uniforme può essere utilizzato per verificare la qualità dello scanner.

2.4.2 Michelogramma e 'Mashing' dei Sinogrammi

Per comprendere il concetto di Michelogramma, si parte dall'assunzione di uno scanner specifico dotato di n anelli di rilevatori, distanziati tra loro centro-centro di x . Questo crea una configurazione che si traduce in n piani

diretti, dove i rilevatori su un lato possono fare coincidenza solo con quelli sul lato opposto dello stesso anello, e $n-1$ piani incrociati, dove i rilevatori possono fare coincidenza anche con quelli di anelli diversi. Complessivamente, si hanno $2n-1$ piani con una distanza centro-centro di $x/2$. Il Michelogramma, quindi, è uno strumento utilizzato per rappresentare la quantità di dati assiali combinati. Su uno scanner, gli anelli di rilevatori su un lato sono rappresentati sull'asse x , mentre quelli sul lato opposto sono rappresentati sull'asse y . Nella tomografia ad emissione di positroni (PET), i rilevatori in un anello possono essere configurati per fare coincidenza solo con determinati anelli sul lato opposto dello scanner. Questa configurazione può consentire solo coincidenze dirette (quindi un'acquisizione in 2D), oppure sia dirette che incrociate (un'acquisizione in 3D), a seconda delle impostazioni.

L'ottenimento di coincidenze dirette e incrociate consente di campionare assialmente una quantità pari alla metà della larghezza assiale dei rilevatori. Molti scanner impiegano rilevatori con dimensioni assiali ridotte per garantire un dettagliato campionamento lungo l'asse. Tuttavia, l'utilizzo di rilevatori con dimensioni ridotte comporta una sensibilità in-slice limitata e, di conseguenza, immagini ricostruite rumorose. Per superare questo problema, i dati assiali possono essere combinati in un'unica immagine ricostruita al di là dei piani diretti e incrociati.

CAPITOLO 3

3 RICOSTRUZIONE DELLE IMMAGINI PET

L'obiettivo della ricostruzione di un'immagine PET è di fornire una serie di immagini che permettono di individuare la distribuzione di un radiofarmaco in un oggetto sfruttando gli eventi di coincidenza percepiti dallo scanner.

Cercando di definire questo processo matematicamente, ipotizziamo che un vettore f sia l'immagine da ricostruire, f non è altro che una rappresentazione discreta dell'oggetto continuo d'interesse, che può essere analizzato bi-dimensionalmente o tri-dimensionalmente. Si definisce il sistema di imaging utilizzando una matrice H , che chiameremo matrice di imaging. Il set di proiezioni viene quindi organizzato in un vettore p . Il processo di imaging può essere modellato in una singola equazione matriciale:

$$p = Hf \quad (3.1)$$

Questa rappresentazione risulta però funzionale assumendo come ipotesi che i dati ottenuti dal tomografo seguano un andamento strettamente deterministico, quindi in totale assenza di rumore. In realtà i dati PET si manifestano in modo stocastico, data la presenza di eventi come il processo di decadimento dei positroni, gli effetti dell'attenuazione, il processo di rilevamento dei fotoni e la possibilità di coincidenze casuali.

Per questo motivo occorre fare uso di una formulazione statistica del tipo:

$$E[p] = Hf \quad (3.2)$$

Dove E rappresenta l'aspettativa matematica.

Normalmente la ricostruzione delle immagini PET è resa difficile dalla presenza di alti livelli di rumore e risoluzione spaziale relativamente povera, per questo sono stati sviluppati diversi metodi di correzione per migliorare la qualità delle immagini ricostruite.

3.1 Correzioni quantitative

Per ottenere un accurato imaging quantitativo, ovvero una tipologia di imaging in cui ogni voxel dell'immagine rappresenta la reale concentrazione di attività di un tessuto. Si può dire che le coincidenze misurate in una finestra temporale P sono correlate alle coincidenze reali T secondo:

$$P = N(AT + S + R) \quad (3.3)$$

Con A fattore di attenuazione, R fattore di casualità (Random), S fattore di diffusione (Scatter) e N fattori di correzione della normalizzazione.

3.1.1 Correzione dell'attenuazione

La correzione per attenuazione rappresenta uno dei processi più importanti da effettuare nella ricostruzione di un'immagine PET dato che la maggior parte della degradazione dei dati ottenuti da un'acquisizione dipende dal processo di attenuazione dei positroni. Riprendendo quanto detto nei capitoli precedenti, quando un positrone emesso va incontro ad annichilazione esso produce due fotoni entrambi con un'energia di 511 keV. Quando entrambi i fotoni vengono rilevati allo stesso momento dai foto-rilevatori essi vengono accoppiati formando un evento di 'coincidenza vera' (true coincidence).

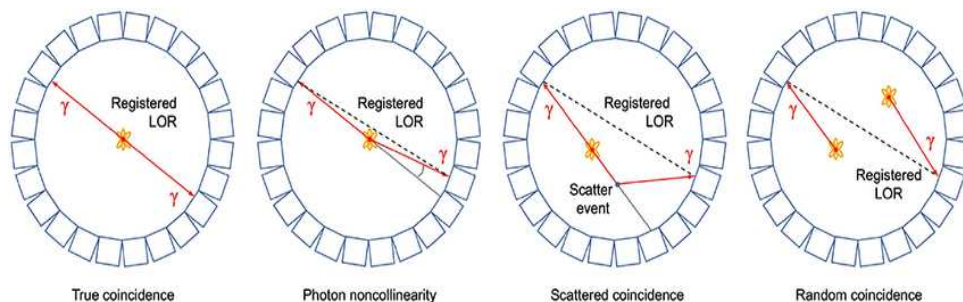


Figura 17 Tipologie di interazioni tra fotoni e foto-rilevatori in uno scanner PET

A questa energia, una grande quantità dei fotoni emessi interagirà con il paziente prima di uscire dal corpo, queste interazioni sono dominate da scattering di Compton. Lo scattering di Compton comporta una riduzione

dell'energia dei fotoni e una modifica della loro traiettoria, generando un fotone attenuato. La probabilità di subire attenuazione di una data coppia di fotoni risulta essere indipendente dalla posizione dell'annichilazione lungo la linea di risposta (LOR), rendendo quindi possibile determinare il fattore di attenuazione tramite misurazioni dirette.

Un esempio può essere l'uso di un confronto tra una scansione di trasmissione e una di riferimento. Per effettuare una scansione di trasmissione, si utilizza una sorgente esterna di radiazione che invia fotoni attraverso il corpo verso il rivelatore. Viene eseguita anche una scansione di riferimento e, tramite il rapporto tra i sinogrammi delle due scansioni, si calcolano i fattori di correzione dell'attenuazione. Tuttavia, il principale svantaggio di questo metodo è che le stime risultano rumorose nelle scansioni di trasmissione con bassa attività. In alternativa, i dati di trasmissione possono essere elaborati con metodi statistici per ottenere un'immagine dei coefficienti di attenuazione.

Ad esempio, considerando l'emissione di due raggi γ acquisiti da dei fotorelevatori, si può dire che l'evento è acquisito in coincidenza solo se i raggi hanno attraversato l'oggetto d'interesse senza interagire con esso.

La probabilità che i due raggi raggiungano i rispettivi rivelatori è data da:

$$P_1 = e^{-\int_{L_1} \mu(x) dx} \quad (3.4) \quad ; \quad P_2 = e^{-\int_{L_2} \mu(x) dx} \quad (3.5)$$

Con L_1 e L_2 rispettivi tratti della LOR, la probabilità totale della coppia di raggi sarà data da:

$$P = P_1 P_2 = e^{-\int_{L_1+L_2} \mu(x) dx} \quad (3.6)$$

Il valore della correzione da applicare alla LOR definito come ACF (Attenuation Correction Factor) sarà dato da:

$$ACF = \frac{1}{P} \quad (3.7)$$

L'utilizzo di PET-CT fornisce un'ulteriore soluzione a questa problematica. Le procedure di correzione che prevede l'utilizzo di CT (Computed Tomography) in modo tale da fornire una scansione che una volta ricostruita renda nota la distribuzione dei coefficienti di attenuazione ottenuta con lo spettro caratteristico dei raggi X, la distribuzione è rappresentata nella scala dei numeri di Hounsfield (HU).

$$\mu = \mu_{H_2O} \left(\frac{HU}{1000} + 1 \right) \quad (3.8)$$

Dopo aver ricavato μ si procede a correggere i valori del coefficiente di attenuazione misurati per l'energia della CT con i valori misurati a 511keV. In questo calcolo è importante considerare il comportamento che i raggi γ e X assumono in relazione ai vari materiali d'interesse in termini energetici. Per cui si può dire che:

$$\mu_{511,X} = \mu_{CT,X} \frac{\mu_{511,H_2O}}{\mu_{CT,H_2O}} \quad (3.9)$$

Dove il pedice X indica un dato materiale caratterizzato da un certo valore di HU.

3.1.2 Correzioni per eventi di Diffusione & Casuali

In un evento diffuso (o scattered) almeno uno dei due raggi γ prodotti dal decadimento subisce un'interazione di Compton e quindi non passa attraverso il punto di annichilazione. Per ottenere una stima accurata della distribuzione dell'attività occorre essere in grado di distinguere la presenza di un evento di coincidenza scattered dalle coincidenze vere.

Gli eventi di coincidenza diffusa tendono a ricreare un segnale d'errore abbastanza uniforme, associabile a un rumore di fondo, per cui risulta opportuno cercare di definire dei metodi per la correzione. Il sistema più comunemente utilizzato risulta essere l'uso di una soglia di energia (o

thresholding) per distinguere fotoni diffusi in maniera severa rispetto ai fotoni a 511 keV, anche se, per ottenere una correzione adeguata normalmente questo metodo viene associato ad altre tecniche. Un esempio può essere l'uso di sistemi di diffusione simulati, in cui l'immagine viene ricostruita senza applicare la correzione dello scatter. Questa ricostruzione, insieme a una mappa di attenuazione, viene poi utilizzata per simulare gli eventi di diffusione.

Nel caso di eventi casuali (o Random) i due raggi γ pur essendo in coincidenza risultano essere associabili a due eventi di annichilazione diversi, per questo motivo vengono anche definiti come eventi di coincidenza accidentale. La presenza degli eventi casuali comporta una riduzione del contrasto e rumore di fondo e di conseguenza una riduzione dell'accuratezza della distribuzione di attività.

La manifestazione di un evento casuale risulta essere totalmente indistinguibile rispetto, ad esempio, alla manifestazione di una coincidenza vera per cui il loro numero dev'essere stimato per fare questo, vengono molto frequentemente utilizzate due tecniche principali. La prima consiste nel definire una finestra temporale ritardata che contiene esclusivamente eventi random e quindi ne rappresenterà una stima approssimata. La seconda tecnica consiste nella stima della frequenza degli eventi casuali a partire dalla frequenza di conteggio dei singoli per una determinata coppia di rilevatori e alla finestra temporale di coincidenza associata.

È importante sottolineare come entrambi i metodi non forniscano una soluzione definita al problema delle coincidenze casuali. Di conseguenza, il sistema PET dev'essere progettato tenendo in considerazione il fenomeno e cercando di ridurlo il più possibile.

3.2 Errori

3.2.1 Errori associati alla strumentazione

La risoluzione spaziale di un sistema PET è fornita dalla FWHM (Full Width Half Minimum):

$$FWHM = 1,2\sqrt{\left(\frac{d}{2}\right)^2 + b^2 + (0.0022D)^2 + p^2} \quad (3.10)$$

Il termine $d/2$ è associato al centro del FOV di d dimensione della faccia del rivelatore, e gioca un ruolo importante nell'influenzare la risoluzione spaziale data dai rivelatori di scintillazione.

Il fattore b è stato definito in precedenza come errore di codifica. Esso deriva dal fatto che in molti tomografi PET, spesso ci trova ad utilizzare qualche forma di multiplexing ottico, e quindi ad avere un numero superiore di cristalli di scintillazione nel block detector che fotorivelatori. Molto spesso il multiplexing ottico è dovuto alla necessità di ridurre nel dispositivo il numero di canali elettronici. Quando il processo di codifica risulta non ottimizzato, spesso si può incorrere nell'avere un'immagine ricostruita imperfetta e una risoluzione spaziale non ideale.

Il fattore $0.0022D$ è l'errore associato alla non-collinearità che deriva dalla deviazione dei due fotoni di annichilazione dall'allineamento esatto di 180° . Un residuo di quantità di moto del positrone prima dell'annichilazione porta all'emissione di due fotoni di annichilazione in direzioni che non sono esattamente opposte di 180° . Tuttavia, l'algoritmo di ricostruzione assume sempre che i due fotoni siano collineari, il che risulta in una leggera deviazione della linea di risposta (LOR) (con una deviazione angolare media di circa $1/137$ radianti), causando una sfocatura gaussiana nell'immagine.

Il fattore p è definito come errore di parallasse ed è comunemente associato all'assenza di informazioni dettagliate riguardo alla posizione dell'interazione del fotone annichilito lungo i cristalli di scintillazione e comporta il fenomeno dell'allungamento radiale.

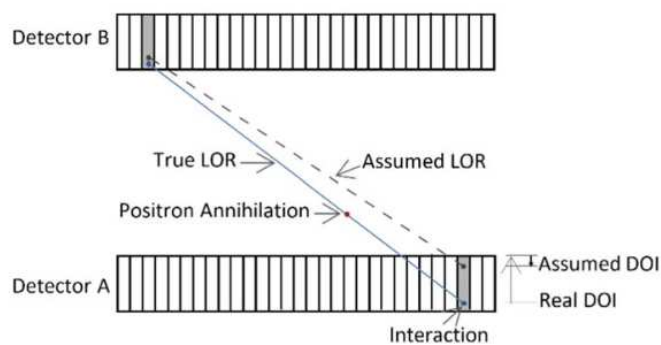


Figura 18 Errori associati alla DOI

L'allungamento radiale è un fenomeno determinato da un raggio γ che penetra nell'anello di rilevatori questo crea un errore dato che il modulo di rilevatori non determina il punto d'interazione ma il cristallo d'interazione. Se la traiettoria d'incidenza del raggio è normale rispetto al rivelatore esso interagisce in un unico rivelatore indipendentemente dalla DOI (Depth Of Interaction) mantenendo quindi una proiezione radiale stretta. I raggi che, però, presentano una traiettoria obliqua possono interagire con diversi cristalli in base al valore di DOI allargano la proiezione radiale. Questo tipo d'interazione problematica risulta aumentare al diminuire del diametro del cerchio di rilevatori o se viene estesa la lunghezza assiale dello scanner, anche se in entrambi i casi la sensibilità del dispositivo risulta migliore. Un metodo per risolvere il problema dell'errore di parallasse è l'utilizzo di rivelatori di codifica di profondità, questo permette anche di utilizzare sistemi PET con anello di diametro inferiore e con cristalli più lunghi senza rinunciare a una buona risoluzione di sistema.

3.2.2 Effetto volume parziale

L'effetto volume parziale (o Partial Volume Effect FOV) fa riferimento all'apparente sottostima della concentrazione di un radionucleotide in un'immagine ricostruita, questo comporta un effetto di sfocatura nella risoluzione spaziale del sistema.

L'impatto del FOV nella analisi della concentrazione di un radionucleotide per elementi relativamente grandi come, ad esempio, un organo risulta non

severo. Questo è dovuto al fatto che la dimensione dell'elemento d'interesse risulta significativamente più grande del valore della risoluzione spaziale, normalmente si assume insignificante l'effetto di FOV per elementi grandi più del doppio della FWHM.

L'analisi, ad esempio, di lesioni piccole o aree di disomogeneità risulta fortemente influenzata dal FOV, e per valutare questo fenomeno molto spesso si fa uso di un coefficiente detto 'Recovery Factor' (o RC), che rappresenta la stima di proporzionalità tra conteggi in un voxel e concentrazione di attività in funzione del dettaglio. Questi valori sono normalmente rappresentati in una curva di recupero (o recovery curve).

3.2.3 Accumulo e Tempo morto in PET

La presenza di tempo morto in uno scanner PET è una delle cause principali di non linearità in funzione della attività nel FOV. Per un dato scanner il tempo morto è definito come l'incapacità di acquisire ogni evento fisico, dato che, il sistema di acquisizione risulta essere impegnato nell'acquisizione di eventi precedenti e può essere causato dai rilevatori, dall'elettronica o dai software. Sotto queste condizioni l'energia depositata dei fotoni successivi viene aggiunta a quella del primo fotone che ha attivato l'acquisizione di dati, questo fenomeno viene definito di "pile-up" (o accumulo). Il pile-up e il tempo morto portano a una perdita o aggiunte non accurate nel calcolo dei singoli facendo variare il SCR (Single to Coincidence Ratio).

Tutto questo implica che se l'accumulo crea un segnale, che altrimenti sarebbe stato valido, abbastanza grande da superare la soglia superiore di discriminazione del sistema PET, l'evento sarà considerato da rifiutare creando tempo morto nel sistema.

Esistono diversi approcci per ridurre l'accumulo e il tempo morto come ad esempio può essere usato un tempo d'integrazione il più corto possibile o cercando di identificare valori di anomalie di conteggi dei singoli e delle coincidenze stabilendo un rateo atteso.

CAPITOLO 4

4 SISTEMI IBRIDI PET/MRI

4.1 Introduzione

I primi tentativi di integrazione di un sistema PET con la tecnologia MRI (Magnetic Resonance Imaging) risalgono alla metà degli anni 90' con l'obiettivo di ottenere in contemporanea immagini anatomiche accurate e informazioni di natura molecolare sulle attività patologiche in atto. Oltre a proporre la capacità di acquisire immagini funzionali e anatomiche i sistemi PET/MRI garantiscono effetti di contrasto nei tessuti molli e risoluzione spaziale migliorata rispetto ad altri sistemi ibridi come ad esempio PET/CT.

I sistemi PET possono definire con una sensibilità di percezione molecolare molto alta un campo di processi biologici estremamente vario, soffrendo però di una scarsa risoluzione spaziale dato che molto spesso le immagini prodotte con tecnologia PET non presentano la precisione anatomica necessaria a effettuare le tutti i tipi di interpretazioni cliniche. I sistemi MRI, invece, forniscono una risoluzione spaziale estremamente alta con un eccellente contrasto nei tessuti molli, alcuni sistemi MRI più recenti sono in grado di sfruttare fonti di contrasto per studiare fenomeni fisiologici, fisici e metabolici. L'MRI presenta però una sensibilità in queste applicazioni che risulta essere diversi ordini di grandezza inferiore rispetto ai sistemi PET.

Per ottenere immagini ibride di elevata qualità utilizzando questi sistemi si richiede di effettuare delle considerazioni che superano quelle da effettuare nel caso si trattino i due sistemi in maniera indipendente. È fondamentale, perciò, capire come i sistemi PET interagiscono con i sistemi MR e viceversa.

4.2 Panoramica sui sistemi MRI

L'MRI è un metodo diagnostico moderno in grado di acquisire informazioni dall'interno di un corpo, questo sistema è in grado di creare immagini

tridimensionali dell'oggetto sotto studio senza comportare alcun dolore nel paziente.

Il corpo da osservare viene posizionato in un campo magnetico, un segnale radio applicato in una o più pulsazioni viene emesso verso il corpo dove viene assorbito dai nuclei degli atomi di idrogeno. I nuclei ad idrogeno rispondono creando un segnale radio a lento decadimento all'interno di una bobina ricevente. L'intensità del segnale ottenuto riflette la quantità di protoni, ovvero la concentrazione di idrogeno nelle varie parti del corpo in esame.

Molte parti del corpo umano presentano approssimativamente la stessa concentrazione di idrogeno. Per questo i segnali radio derivanti da tessuti diversi presentano intensità simili causando immagini con un livello di contrasto basso. Il contrasto in MRI si manifesta dato che gli atomi di idrogeno in differenti regioni presentano un ambiente chimico e magnetico leggermente diverso, come diretta conseguenza di questo essi rispondono in modo differente a onde radio corte (impulsi RF), questo rende possibile identificare anomalie patologiche di un organo anche in profondità.

(moore and zouridakis[2004])

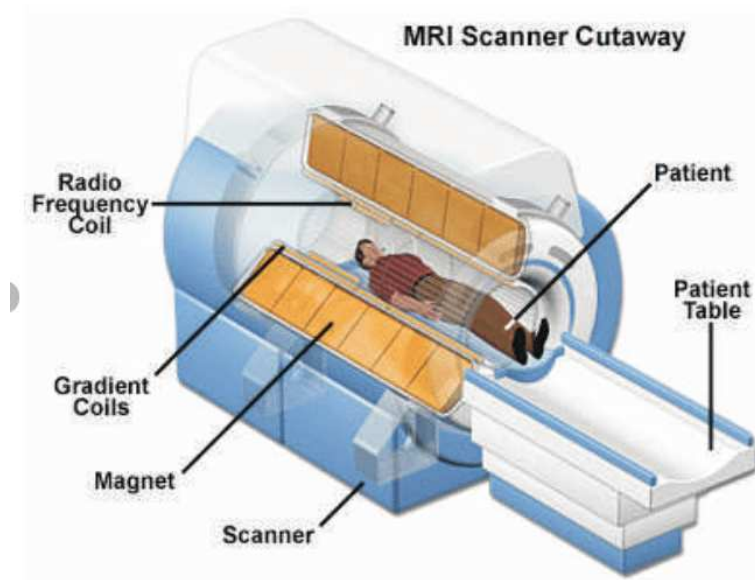


Figura 19 Rappresentazione grafica di uno scanner MR

4.2.1 Fisica nei sistemi MRI – Spin

I protoni e neutroni che compongono un nucleo presentano un momento angolare intrinseco o spin. Normalmente coppie protone-neutrone si accoppiano in modo tale da attenuare i rispettivi spin, ma, nel caso in cui sia presente un numero di protoni/neutroni dispari gli spin non si andranno ad attenuare conferendo al nucleo uno spin netto caratteristico.

La presenza dello spin netto caratteristico implica in una particella carica (in questo caso il nucleo) il manifestarsi di un momento magnetico caratterizzato da un orientamento specifico, questo.

Nel momento in cui un paziente viene introdotto nello scanner, il forte campo magnetico B_0 allineerà i singoli protoni dell'idrogeno con il campo magnetico stesso.

Questo può essere effettuato in due modi: il primo è definito come allineamento antiparallelo al campo magnetico principale B_0 , conosciuto anche come 'a elevato stato energetico'. Il secondo è detto allineamento parallelo al campo magnetico principale B_0 , anche detto 'a basso stato energetico'.

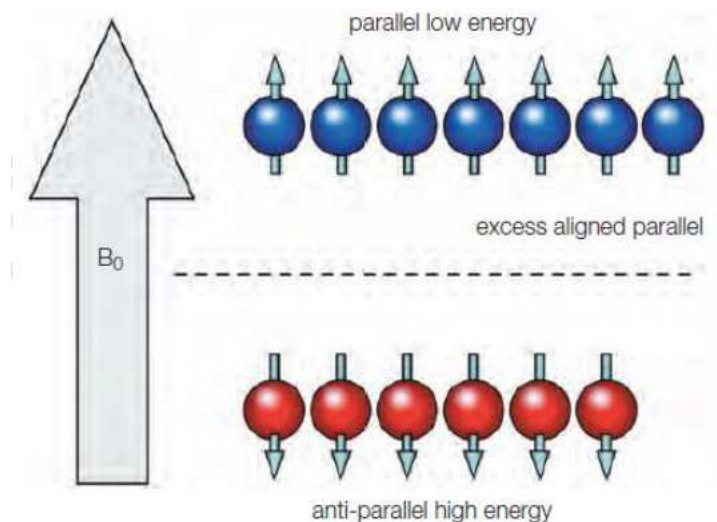


Figura 20 Descrizione grafica dello spin

La distribuzione dei fotoni non è la stessa per entrambi gli stati, i protoni dell'idrogeno infatti tendono a stabilizzarsi ad uno stato di energia bassa, per questo il numero di protoni allineati con il campo magnetico principale

risulta direttamente proporzionale all'intensità del campo magnetico stesso.

È importante inoltre dire che quando il campo magnetico viene applicato il polo nord e sud dei protoni H non sia allinea in maniera esatta con la direzione del campo magnetico esterno. L'asse principale di rotazione, infatti, presenta uno spin secondario e 'oscilla' puntando leggermente nella direzione del flusso magnetico, questo fenomeno viene anche detto di processione magnetica.

4.2.2 Frequenza di Larmor

La frequenza di Larmor in sistemi MRI fa riferimento alla velocità di precessione del momento magnetico del protone nell'intorno del campo magnetico esterno B_0 .

La frequenza precessionale di un nucleo appartenente ad una sostanza soggetta ad un campo magnetico B_0 viene calcolata tramite l'equazione di Larmor ovvero:

$$\omega = \gamma B \quad (5.1)$$

Con ω frequenza di Larmor (calcolata in MHz), γ rapporto giromagnetico (MHz/T) e B intensità del campo magnetico statico.

La frequenza di Larmor risulta essere molto importante da calcolare poiché definisce la frequenza operativa dell'MRI.

4.2.3 Impulsi a radio frequenza

Prima di procedere a utilizzare un dispositivo MRI è necessario effettuare una scansione per determinare la frequenza di Larmor, ovvero la frequenza a cui ruotano i protoni definita come frequenza centrale.

Una volta acquisita la frequenza centrale il sistema procede all'acquisizione, un impulso RF (Radio Frequenza) viene emesso verso il corpo del paziente. L'impulso dev'essere di frequenza uguale alla frequenza operativa di sistema o al centro di frequenza in modo da

manipolare il vettore di magnetizzazione principale, questo processo genera un fenomeno di risonanza.

I campi RF possono interagire sia con i tessuti corporei che con corpi esterni, nel caso di tessuti corporei durante il processo di acquisizione la maggior parte della potenza delle RF viene trasformata in calore.

Una volta emesso l'impulso RF, se questo è di intensità sufficiente, si manifesterà una rotazione lungo un piano trasversale del vettore di magnetizzazione principale del tessuto causando, come detto in precedenza, il fenomeno di spin secondario nei protoni in fase (normalmente conosciuto come impulso RF a 90°).

In questo istante un impulso RF massimale viene indotto in una bobina ricevente, questo impulso dipende dalla presenza o assenza di idrogeno e anche dal grado in cui l'idrogeno è legato all'interno della molecola.

Quando la magnetizzazione principale viene rotata di 90° , essa si definisce come magnetizzazione trasversa (M_{XY}), i protoni vengono promossi ad uno stato energetico più alto avendo assorbito l'energia dell'impulso RF. Questo assorbimento porta ad uno stato di instabilità poiché i protoni tendono a voler rientrare in uno stato di equilibrio promuovendo un processo definito di rilassamento.

Il processo di rilassamento può essere suddiviso in due parti un rilassamento T_1 e un rilassamento T_2 .

4.2.4 Rilassamento T_1

Il rilassamento T_1 è definito come il tempo necessario per la magnetizzazione longitudinale di raggiungere il 63% della magnetizzazione originale.

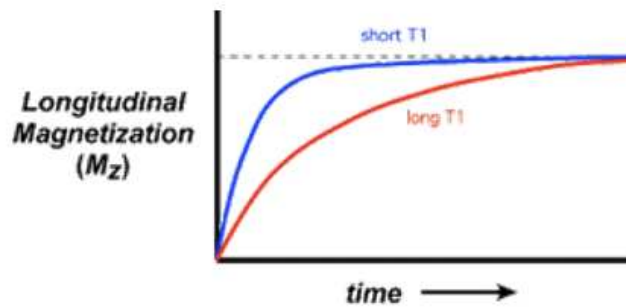


Figura 21 Decadimento T1

Dopo aver assorbito l'energia dell'impulso RF, i protoni tendono a rilasciare l'energia accumulata sotto forma di onde. Questo avviene poiché al termine dell'eccitamento la magnetizzazione principale ruota nuovamente in direzione dell'asse Z. Durante il rilassamento T1 l'energia viene rilasciata dai nuclei di idrogeno singolarmente verso i tessuti circostanti, e al variare di questi ultimi il tipo di legame stretto o più allentato. Atomi che presentano un legame più stretto tendono a rilasciare energia in modo molto più rapido, comportando come al variare del tessuto esistono tempi di rilassamento differenti garantendo anche per questo l'ottima risoluzione di imaging dell'MRI.

Matematicamente questo fenomeno può essere espresso secondo la formulazione:

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-t/T_1}) \quad (5.2)$$

Con $M_z(t)$ magnetizzazione longitudinale al tempo t e M_0 magnetizzazione trasversa per $t=0$.

4.2.5 Rilassamento T₂

Il fenomeno del rilassamento T2 può essere descritto come il tempo necessario ai vettori di rotazione di sfasarsi del 37% rispetto al loro valore originale.

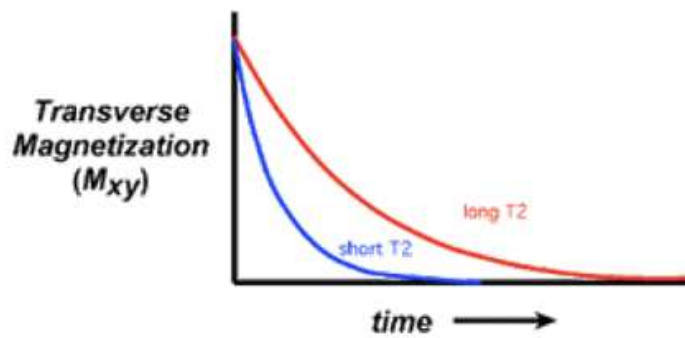


Figura 22 Decadimento T2

Subito dopo la manifestazione della magnetizzazione trasversa, oltre al fatto che i protoni tendono a ruotare il vettore di magnetizzazione principale nel piano x-y, si osserva come i protoni manifestano una rotazione in fase, ovvero il caso in cui tutti i vettori puntano nella stessa direzione.

Considerando che tutti i protoni in MRI presentano poli la cui direzione viene caratterizzata da un vettore. Il campo magnetico di ogni vettore è influenzato dalla presenza degli altri comportando il manifestarsi di differenze nelle velocità di rotazione comportando e differenze nella direzione del vettore causando uno sfasamento. Tessuti diversi presentano velocità di sfasamento differenti, ad esempio il tessuto adiposo tende a sfasare molto rapidamente rispetto a tessuti più ricchi di acqua che tendono a sfasare più lentamente.

Questo fenomeno può essere descritto attraverso la formulazione matematica:

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-t/T_2} \quad (5.3)$$

Con $M_{xy}(t)$ magnetizzazione trasversa al tempo t e M_0 magnetizzazione trasversa al tempo $t=0$.

4.2.6 Confronto tra T_1 e T_2

Normalmente T_1 manifesta tempi di rilassamento molto superiori rispetto a T_2 , si può dire inoltre che movimento, le dimensioni e le interazioni molecolari influenzano i rilassamenti T_1 e T_2 .

Al variare dell'intensità del campo magnetico, i metodi di misurazione e variabilità biologica i valori di rilassamento possono variare in modo ampio. Alcuni agenti possono, inoltre, andare a disturbare il campo magnetico locale come, ad esempio, prodotti paramagnetici derivanti dalla degradazione del sangue, elementi con elettroni con spin elettronici spaiati e materiali ferro-magnetici generando un rilassamento T_2^* molto più rapido.

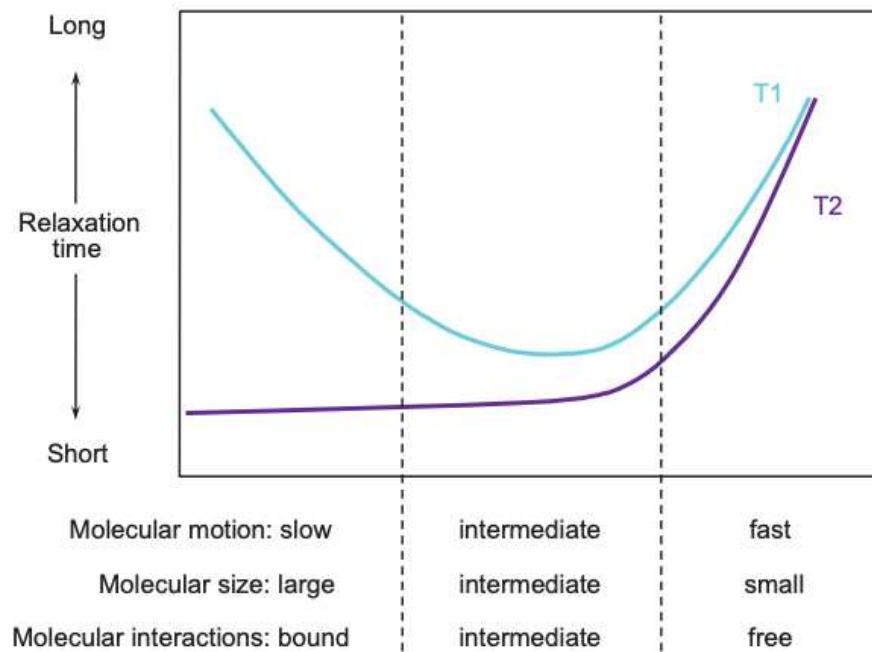


Figura 23 Confronto grafico tra decadimento T_1 e T_2

In generale si può dire che $T_1 > T_2 > T_2^*$ e che insieme alla densità dei protoni questi valori sono caratteristici per tessuto. Una volta acquisiti essi possono essere sfruttati da sistemi di acquisizioni come l'MRI nell'identificazione e diagnosi di condizioni patologiche come cancro e sclerosi multipla.

4.2.7 Sbobina ricevente & acquisizione

Durante il fenomeno del rilassamento l'energia assorbita viene rilasciata sotto forma di onde RF, il processo di produzione dell'immagine dipende direttamente dalla capacità di acquisire quest'energia prima che venga dissipata dallo spazio circostante. L'acquisizione viene effettuata utilizzando una sbobina ricevente, una delle discriminanti maggiore nella capacità della sbobina ricevente di acquisire queste onde e la sua posizione rispetto al campo magnetico. Nel momento in cui il campo magnetico B_0 attraversa la sbobina, della corrente viene indotta. L'intensità di B_0 risulta essere molto più elevata rispetto a quella delle onde RF questo comporta che mentre una grande quantità di corrente viene indotta da B_0 una minore quantità viene generata dalle onde RF causando un rumore nell'immagine acquisita.

Posizionando la sbobina ricevente a 90° rispetto a B_0 si riesce a rilevare solamente i segnali che avvengono a determinati angoli retti rispetto a B_0 , che precedente è stato descritto come rilassamento T_2 . Essendo il rilassamento T_2 un processo di decadimento si osserva una coerenza di fase molto elevata all'inizio per poi rapidamente diminuire fino a uno sfasamento totale. Il segnale causato da questo fenomeno risulta quindi molto intenso all'inizio per poi divenire meno intenso per via del rilassamento. Questo segnale è chiamato di decadimento a induzione libera o Free Induction Decay (FID) che una volta ricevuto viene inviato ad un computer che andrà a produrre l'immagine a schermo.

4.2.8 Bobine e magneti di gradiente

Le bobine di gradiente sono composte da una serie di fili nel magnete, esse permettono al dispositivo di creare dei campi magnetici aggiuntivi nel sistema. Sono presenti tre bobine di gradiente conosciute comunemente come bobina X, Y e Z e genera campi magnetici variabili orientati nelle

rispettive direzioni. Tutte e tre risultano essere meno potenti rispetto al magnete principale B_0 e modificano il campo magnetico in punti momenti d'interesse specifico lavorando assieme agli impulsi RF per produrre l'immagine finale decodificando la distribuzione dei protoni dell'acqua nel corpo.

Le bobine permettono di suddividere l'immagine in piani, trasversi ovvero lungo x-y, coronali lungo x-z e sagittali lungo y-z, questi piani possono essere poi usati per ricostruire una combinazione di immagini in ogni direzione.

4.2.9 Immagini pesate per T_1 e T_2

Un'immagine pesata per T_1 (o T_1 weighted) è studiata per produrre un contrasto principalmente basato sulle caratteristiche associate al rilassamento T_1 in un tessuto. Questo viene normalmente effettuato utilizzando tempo di ripetizione ("Time of Repetition" TR, ovvero il periodo di tempo tra gli impulsi B) relativamente corto in modo da massimizzare le differenze in magnetizzazione longitudinale M_z durante il ritorno all'equilibrio e una riduzione del tempo di eco ("Time of Echo" TE , ovvero il tempo che intercorre tra l'impulso B e la massima ampiezza dell'eco indotto) per ridurre al minimo l'acquisizione del fenomeno di rilassamento T_2 .

Nel caso di immagini pesate per T_2 (o " T_2 weighted") si tende ad utilizzare un TR più lungo. Il segnale è generato da un secondo eco prodotto da un secondo impulso a 180° di una lunga sequenza TR. Il contrasto in T_2 si manifesta permettendo il decadimento del campo trasversale M_{xy} . Il contrasto che si manifesta di un'immagine pesata in T_2 è caratterizzato da un alto contrasto tra i tessuti rispetto alle immagini pesate in T_1 , all'aumentare del TE aumenta anche il contrasto in T_2 causando una riduzione del segnale M_{xy} e una maggiore quantità di rumore.

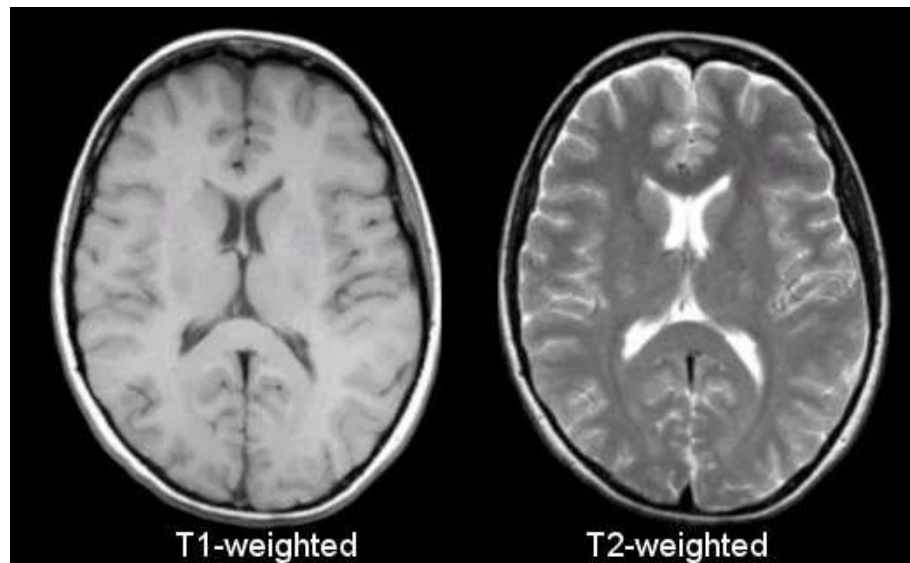


Figura 24 Confronto tra un'immagine pesata con decadimento T1 (sinistra) e T2 (destra)

Copyrighted 2006, David C Preston, MD

4.3 Design di sistemi PET/MRI

La combinazione di sistemi PET e MRI in un unico dispositivo risulta essere molto difficoltosi per via delle interferenze che si manifestano tra il campo magnetico del sistema di risonanza e i rilevatori PET, ovvero i fotomoltiplicatori. I sistemi MR risultano inoltre particolarmente sensibili alle interferenze generate da dispositivi elettronici che, se troppo vicini al magnete possono generare interferenze nelle immagini.

Il primo prototipo di utilizzato per valutazioni cliniche combina uno scanner 3T MRI con una TOF PET scanner posizionata nella parte finale del letto scorrevole comune, questo sistema permette una rotazione di 180° del paziente per permettere il movimento da uno scanner all'altro. Il portale dello scanner PET è stato progettato per fornire uno scudo magnetico per i fotomoltiplicatori in modo da tale da permettere un funzionare a un livello magnetico nominale.

Nonostante questo sistema non permette un'acquisizione in contemporanea, fornisce un'idea di come vengono progettati sistemi ibridi PET/CT dove il paziente viene spostato da uno scanner all'altro.

Un approccio più semplice è quello utilizzato da General Electric che consiste nell'utilizzare due scanner diversi posti in due stanze differenti utilizzando però un tavolo comune. Questo, pur essendo più complesso dai punti di vista dello spostamento del paziente, permette di effettuare scansione a due persone contemporaneamente.

Il primo sistema integrato per tutto il corpo è stato lanciato da Siemens Medical System con lo scanner mMR. Esso integra un anello completo di fotodiodi a valanga (APD) nel portale di uno scanner MR 3T. Questo sistema permette l'acquisizione in contemporanea di immagini PET e MRI, permettendo di ridurre al minimo i tempi di studio caso per caso. Uno degli svantaggi di questo sistema è però la scarsa performance temporale degli APD dato che non sono in grado di rilevare il tempo di volo TOF.

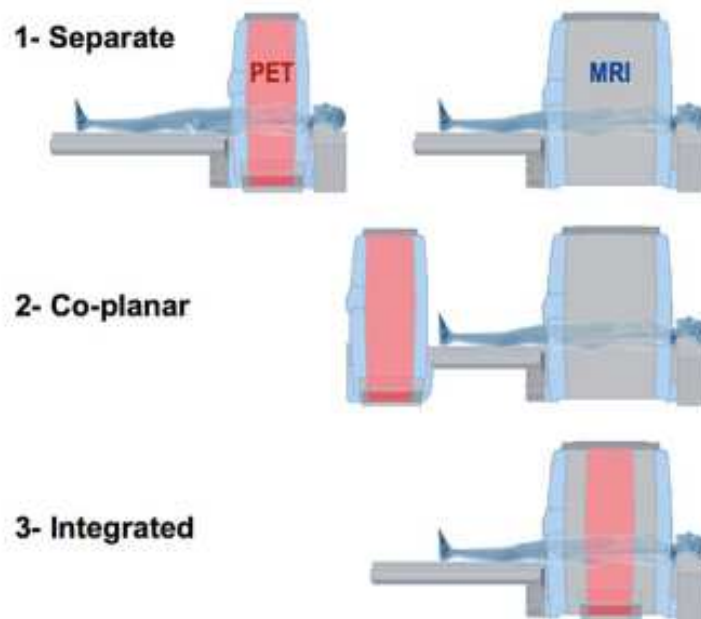


Figura 25 Tipologie di sistemi ibridi PET MR

4.4 Interazioni PET/MRI

Una delle maggiori difficoltà tecniche nella progettazione di un sistema PET/MRI è dovuta alla presenza dei tubi fotomoltiplicatori (PMT) che risultano essere estremamente sensibili ai campi magnetici. La soluzione a questa problematica è stata trovata grazie all'insorgere di foto-rilevatori compatibili con la tecnologia

MR. Questo ha permesso di inserire i rilevatori del sistema PET all'interno del foro del magnete, superando quindi l'uso dei PMT.

I primi dispositivi in grado di mantenere un'ottima capacità di rivelazioni anche in presenza a campi magnetici molto intensi sono stati i fotodiodi a valanga (o APDs), questi rilevatori hanno permesso a Siemens di produrre il primo sistema PET/MRI per l'imaging cerebrale denominato BrainPET®. Nonostante solo una limitata quantità di questi sistemi sono stati prodotti, essi hanno permesso di studiare le performance di dispositivi basati sull'uso di APDs.

Un altro elemento d'interesse sull'interazione PET/MRI è dato dalla necessità di fornire uno scudo magnetico ai fotorilevatori PET in modo da limitare il più possibile la presenza di interferenze di natura elettromagnetica con il sistema MR.

Nel presente altri tipi di fotomoltiplicatori sono soggetti ad interesse in questo ambito come, ad esempio, fotomoltiplicatori a stato solido (SSPM), fotomoltiplicatori in silicone (SiPMs) e contatori di pixel multi-fotone (MPPC).

Un'altra importante caratteristica in questi sistemi ibridi è che dovendo inserire delle componenti di PET nel foro dello scanner MR bisogna cercare di fare in modo di mantenere il campo magnetico uniforme per garantire il corretto funzionamento del MR. Questo risulta essere particolarmente difficile nel caso dei fotorilevatori e di elementi elettronici poiché tendono a contenere elementi irradianti. Per questo motivo si ricorre all'utilizzo di 'scudi' che richiudono gli elementi sensibili. Un lato negativo dello 'shielding' è la possibile formazione di errori e distorsioni nell'immagine ricostruita.

4.5 Fotodiodi a valanga (APDs)

Una delle caratteristiche principali che ha permesso ai fotodiodi a valanga di essere l'opzione di rivelazione ottimale per quanto riguarda i sistemi PET/MRI è la loro alta tolleranza verso campi magnetici intensi. Questa tolleranza elevata ai campi emessi dall'MRI permette l'utilizzo all'interno del sistema di fibre ottiche molto corte (circa 1-2 mm) permettendo di ridurre in maniera considerevole la perdita di fotoni. Oltre a questo, gli APDs risultano essere di dimensioni ridotte, oltre a permettere di estendere il FOV in direzione assiale e trans-assiale per il sistema PET. Un aspetto che bisogna tenere in considerazione quando si utilizzano

APDs è che essi presentano un basso fattore di guadagno, sarà per questo necessario l'utilizzo di preamplificatori e altri circuiti di adattamento del segnale. Un altro fattore a cui prestare attenzione è la tendenza di questi fotodiodi a subire molto rumore elettronico, anche se, questo risulta facilmente risolvibile utilizzando delle coperture in rame intorno all'APD.

4.6 SIEMENS BIOGRAPH mMR®

In questo paragrafo si procede a fornire un approfondimento sul sistema di acquisizione ibrido PET/MRI di Siemens ovvero il Biograph mMR® poiché strumentazione in dotazione all'Azienda Ospedaliera di Padova (AOPD).



Figura 26 Siemens Biograph mMR

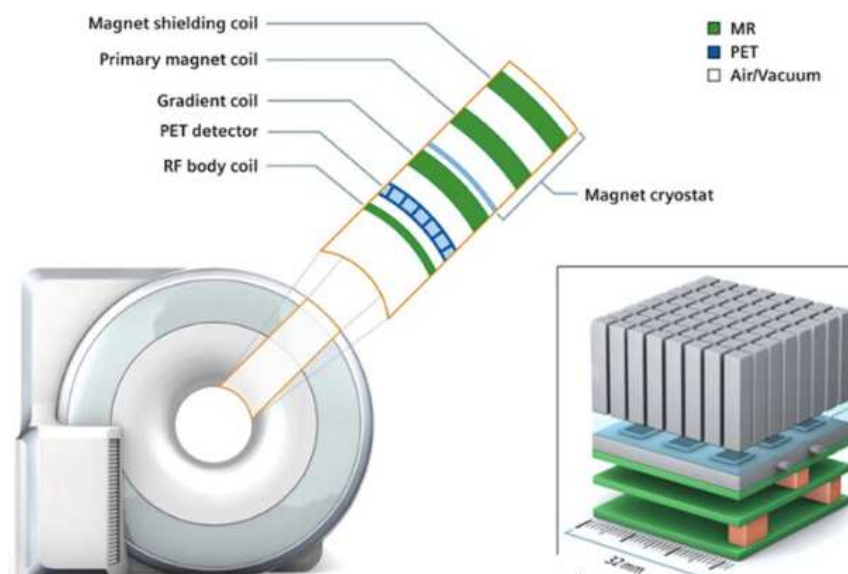
From Siemens Medical Solutions

Il sistema Siemens Biograph mMR® è stato messo sul mercato nel 2010 ed ha costituito una rivoluzione per la tecnologia del settore poiché rappresentò il primo caso di scanner ibrido integrato utilizzabile per tutto il corpo. Il sistema PET dello scanner è inserito all'interno del tunnel MR e risulta organizzato in otto anelli contenenti 56 block detectors, inoltre ogni block detector è organizzato in una matrice di 8x8 cristalli LSO (di dimensione $4 \times 4 \times 20 \text{ mm}^3$). Una caratteristica

peculiare del sistema è l'utilizzo di fotomoltiplicatori a valanga APDs ,che permettono la lettura dei segnali prodotti dai cristalli di scintillazione, a loro volta organizzati in una matrice 3x3. Per quanto riguarda il sistema MR esso risulta composto da un magnete superconduttore al niobio-titanio 3T caratterizzato da un diametro di 30cm oltre che da un sistema di bobine a gradiente a corpo intero e schermato attivamente, ed una bobina a radiofrequenza per il corpo.

Durante il processo di acquisizione in MR potrebbero verificarsi delle variazioni di temperatura all'interno dei moduli rivelatori, per contrastare questo fenomeno nel sistema circola dell'acqua refrigerata.

Per quanto riguarda le prestazioni, il sistema presenta una risoluzione energetica del 14.5%, una risoluzione spaziale di 4.3 mm FMHW a 1cm dal centro del campo visivo, una risoluzione temporale di 2.93 ns, infine una sensibilità dello scanner di 15.0 kcps/MBq.



From Siemens Medical Solutions

4.7 Correzione dell'attenuazione MR-based

Uno step d'importanza fondamentale nell'acquisizione di immagini PET è il processo di correzione dell'attenuazione, queste correzioni sono effettuate per normalizzare le differenze nell'efficienza dei rilevatori, per limitare l'effetto di coincidenze casuali o distribuite, tempo morto e attenuazione dei fotoni associata all'interazione con i tessuti (come spiegato più in dettaglio nel capitolo 3.1).

Nel caso dell'utilizzo di sistemi ibridi però non è possibile derivare mappe μ (coefficiente di attenuazione) usando semplicemente curve di calibrazione lineari. Normalmente l'attenuazione dei fotoni per sistemi ibridi PET/MR avviene per via dell'interazione di questi ultimi con il tessuto stesso, per cui si manifesteranno forti disturbi associati all'attenuazione in particolare per il tessuto cerebrale, cavità vuote e tessuti molli in generale. In più spesso il FOV presente in scanner ibridi per tutto il corpo è troppo ristretto per includere l'intero paziente, causando il manifestarsi di artefatti da troncamento che devono a loro volta essere considerati nella correzione dell'attenuazione.

Il metodo più comune utilizzato per la correzione dell'attenuazione è basato sul metodo di Dixon per due punti, che presenta come principio l'utilizzo di due eco in tempi differenti sfruttando la differente velocità di precessione nel grasso e nell'acqua per creare un'immagine. Questo metodo però presenta diverse criticità come, ad esempio, l'impossibilità di distinguere nelle immagini ossa e polmoni dato che presentando un rilassamento T_2^* molto rapido, non producono un segnale MR.

Un metodo utilizzato per ovviare ai difetti del metodo Dixon è l'uso della sequenza UTE (ultra-short time echo), essa permette di percepire i segnali da regioni presentati T_2^* molto corti come le ossa. Nonostante il metodo UTE presenti delle performance buone in termini di distinzione dei tessuti, le variazioni del campo magnetico associate alla sequenza comportano il manifestarsi di correnti indotte che danneggiano la qualità dell'immagine finale e portano a una classificazione inaccurata dei tessuti.

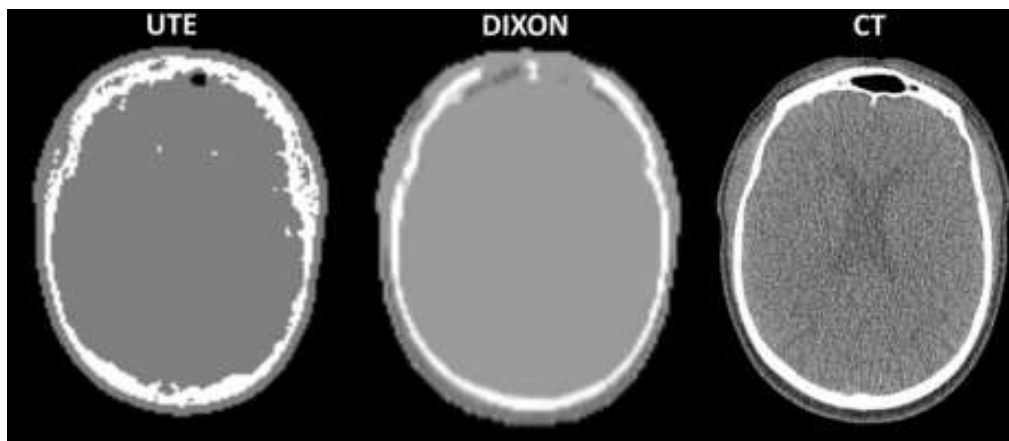


Figura 27 Metodi di correzione dell'attenuazione

Krokos et al. EJNMMI Physics

Per contrastare il manifestarsi di artefatti da troncamento, Siemens, ha implementato nei suoi scanner mMR un sistema detto HUGE (B_0 Homogenisation Using Gradient Enhancement) ovvero una tecnica di sequenza che permette di ridurre le disomogeneità e la manifestazione di gradienti non lineari. La compensazione delle distorsioni con una conseguente ottimizzazione dell'ampiezza dell'acquisizione influisce direttamente nella ricostruzione con un FOV più esteso.

CAPITOLO 5

5 ANALISI ATLAS-BASED DI IMMAGINI PET/MRI

5.1 Introduzione

L'idea alla base dell'utilizzo di immagini PET/MRI combinate consiste nell'esprimere al meglio le differenti caratteristiche e qualità associate alle differenti modalità di imaging. L'acquisizione di uno scanner MR permette di ottenere un insieme di dati morfologici con un'alta precisione anatomica mentre l'acquisizione PET fornisce una scarsa risoluzione anatomica garantendo però la capacità di percepire il metabolismo di un tessuto o organo a livello cellulare, osservando le concentrazioni pico molari di un metabolita all'interno del corpo. Una delle sfide più importanti nell'analisi di immagini in PET/MR è associata alla capacità di effettuare co-registrazioni delle due immagini in modo tale da non incorrere in problemi associati alla non corretta sovrapposizione dei distretti anatomici. Le possibilità per ovviare a questo problema dipendono in primis dal metodo di acquisizione utilizzato, la soluzione ideale è quella di ricorrere all'utilizzo un sistema di acquisizione simultaneo, dato che, garantisce una ottimizzazione rilevante nel processo di acquisizione se paragonato all'utilizzo di scanner separati. Al momento, come descritto in precedenza, l'unico scanner full body per acquisizioni PET/MR in commercio è il Siemens Biograph mMR® e per questo motivo in molti casi si ricorre all'utilizzo metodi di acquisizione differenti.

L'analisi visiva di immagini PET/MR risulta essere un processo difficoltoso poiché è definito in un ambiente estremamente ricco di informazioni, richiede la presenza di un professionista specializzato, oltre all'elevato tempo necessario a effettuare le analisi visive.

L'utilizzo di metodi quantitativi nell'analisi di immagini PET/MR rappresenta una prospettiva di grande interesse scientifico, poiché porterebbe a garantire una maggiore capacità nel fornire dei dati robusti e in grado di permettere stime estremamente efficaci per effettuare diagnosi, monitorare patologie e pianificare terapie adeguate. L'idea alla base dell'uso di metodi quantitativi si basa sul cercare di ridurre al minimo la quantità di dati da analizzare manualmente o

visivamente e di conseguenza ridurre i bias che possono essere introdotti dagli utenti.

Una delle sfide associate allo sviluppo di metodi quantitativi attendibili e applicabili nella medicina moderna è dovuto alla carenza di sistemi di riferimento biologici in grado di fornire dei dati mediani. L'assenza di un "atlas" (o atlante), ovvero di un insieme di dati medi, anatomici e funzionali, in condizioni fisiologicamente sane rende estremamente difficoltoso definire dei metodi solidi che si baserebbero principalmente sull'analisi, tramite software ad-hoc, delle anomalie riscontrabili durante l'osservazione delle immagini.

5.2 Metodi

Per ottenere un Atlas basato sulla normalizzazione di un insieme di immagini PET/MRI occorre effettuare un insieme di operazioni sulle stesse in modo da evitare il più possibile il manifestarsi di errori nella forma definitiva dell'atlante. Il primo step è il trasferimento delle immagini in ambiente Matlab 2024a (Math Works, Natick, MA, USA) poiché in questo ambiente verranno successivamente effettuate le operazioni di pre-processing e post-processing. Per caricare le immagini in Matlab esse vengono convertite dal formato DICOM al formato NIfTI , utilizzando il 'Tools for NIfTI and ANALYZE image, (disponibile al download <https://it.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/8797-tools-for-nifti-and-analyze-image>) per Matlab, esso permette presenta una serie di funzioni utili al progetto oltre che a permettere la lettura delle immagini in un formato facile da implementare in SPM12 (disponibile al download <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) per il pre-processing.



Figura 28 Interfaccia grafica di SPM12

Sarà infatti proprio utilizzando SPM12 (Leopold Muller Functional Imaging Laboratory, Londra, UK) ,un toolkit di mappatura parametrica statistica, che verranno effettuare le operazioni di Realignment, Segmentation, Co-registration, Normalization.

Al contempo vengono anche analizzati in Matlab i metodi che portano a minori errori e la correttezza dei risultati ottenuti. Una volta eseguite le operazioni post processing le immagini co-registrate e normalizzate utilizzando un l'atlante ICBM 152 , nell'atlante sono disponibili 6 template, in questo progetto viene utilizzato il template ICBM 2009b non lineare simmetrico, (disponibile in: <https://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152NLin2009>), ovvero un insieme di volumi cerebrali acquisiti grazie all'ICBM project.

5.3 Processing in SPM

5.3.1 Realignment

Si inizia il processo di preparazione delle immagini in SPM12 effettuando un 'Realignment' delle immagini. Durante il processo di acquisizione può spesso capitare che il soggetto sottoposto allo scan vada ad effettuare dei piccoli movimenti durante il tempo di acquisizione che possono causare una riduzione della sensibilità del sistema e una conseguente perdita di dati. Per effettuare il processo di riallineamento viene effettuata una trasformazione spaziale a corpo rigido utilizzando sei parametri, tre traslazioni (in X, Y e Z) e tre rotazioni (ovvero le rotazioni 'rpy': roll, pitch, yaw). Il software procede quindi ad effettuare una minimizzazione della somma delle differenze dei quadrati tra ogni scansione e la scansione di riferimento che ,di solito, è rappresentata dalla media di tutti gli scan dell'intervallo di tempo e infine ricostruisce i dati.

Il processo di riallineamento delle singole slice dell'immagine è effettuato utilizzando la funzione 'Estimate & Reslice'.

Estimate, in particolare, permette di ottenere una trasformazione ottimale a corpo rigido utilizzando i sei parametri indicati in precedenza tramite l'utilizzo di una funzione di costo, normalmente la somma dei minimi quadrati di immagini consecutive. Per ogni iterazione il sistema viene

utilizzato l'algoritmo di Gauss-Newton per trovare iterativamente il valore minimo della somma dei minimi quadrati.

Una volta effettuata la stima la trasformazione spaziale a corpo rigido viene salvata nell'intestazione dell'immagine.

Una volta quantificata la trasformazione essa può essere applicata permanentemente all'immagine utilizzando 'Reslice' in modo da spostare lo spazio del voxel all'interno del frame di riferimento.

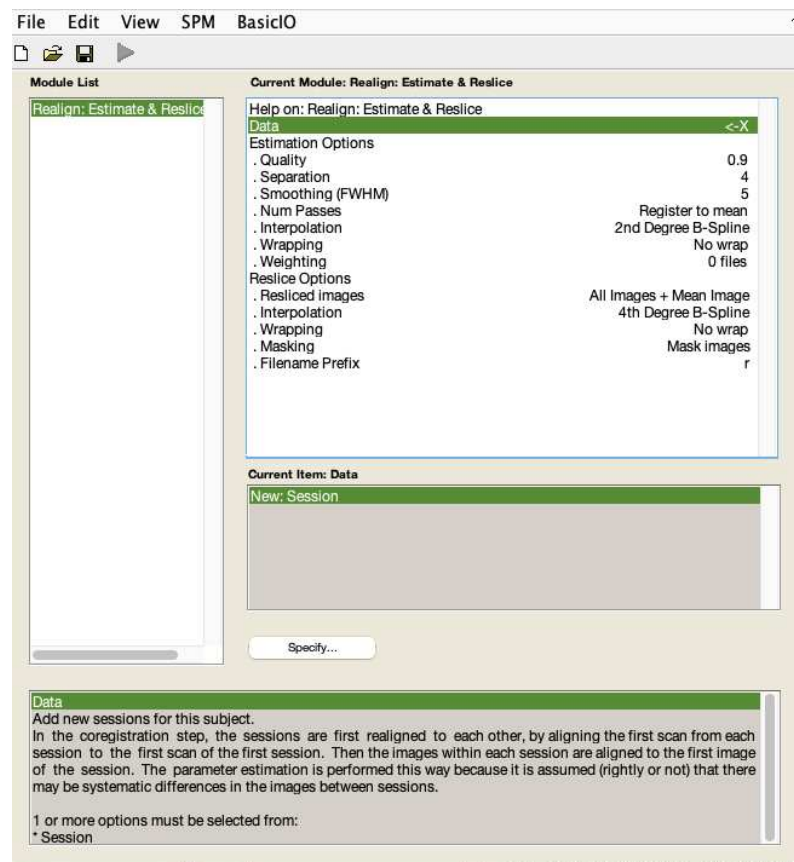


Figura 29 Interfaccia grafica di SPM12 : Realign: Estimate&Reslice

5.3.2 Co-Registrazione

Il processo di Co-registrazione consiste nel riallineamento delle immagini ottenute utilizzando differenti sequenze di acquisizione. Normalmente si procede a mappare i dati di natura funzionale, in questo caso ottenuti utilizzando uno scanner PET, sui dati anatomici ad alta risoluzione come immagini T1-Weighted, ottenuti utilizzando tecnologia MRI.

Per effettuare questo processo si esegue una trasformazione simile alla trasformazione a corpo rigido, ovvero la trasformazione affine. Utilizzando, quindi, i sei gradi di libertà associati alla trasformazione a corpo rigido, ovvero una combinazione di tre parametri di traslazione e tre parametri di rotazione, in più si aggiungeranno due ulteriori trasformazioni ovvero gli zoom (tre parametri) e le trasformazioni di taglio (o shear, tre parametri).

Normalmente la co registrazione tra immagini MRI e PET consiste in un algoritmo in grado di trasformare un'immagine MRI che chiameremo M in modo che ogni voxel dell'immagine trasformata M' e dell'immagine PET P sia associata allo stesso voxel nello spazio finale.

Per effettuare la trasformazione da M a M' si ricorre a utilizzare una trasformazione a corpo rigido T, ovvero una serie di traslazioni e rotazioni con 6 gradi di libertà (x,y,z, roll, pitch, yaw).

$$T = \begin{pmatrix} t_{11} & t_{12} & t_{13} & t_{14} \\ t_{21} & t_{22} & t_{23} & t_{24} \\ t_{31} & t_{32} & t_{33} & t_{34} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (5.1)$$

Definendo ora $\mathbf{x} = (x_1, x_2, x_3)$ come posizione del voxel dell'immagine M e $\mathbf{y} = (y_1, y_2, y_3)$ come posizione del voxel nell'immagine M' dopo la trasformazione utilizzando T.

Si procede quindi come di seguito:

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \\ 1 \end{pmatrix} = T \cdot \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (5.2)$$

Le rotazioni r_x , r_y e r_z relative ai tre assi sono rappresentate da:

$$T_{rx} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(r_x) & \sin(r_x) & 0 \\ 0 & -\sin(r_x) & \cos(r_x) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}; \quad (5.3)$$

$$T_{ry} = \begin{pmatrix} \cos(r_y) & 0 & \sin(r_y) & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\sin(r_y) & 0 & \cos(r_y) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}; \quad (5.4)$$

$$T_{rz} = \begin{pmatrix} \cos(r_z) & \sin(r_z) & 0 & 0 \\ -\sin(r_z) & \cos(r_z) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}; \quad (5.5)$$

L'utilizzo di una matrice di trasformazione T permette di poter effettuare differenti trasformazioni in modo sequenziale $1, \dots, N$:

$$T = \prod_{i=1}^N T_i \quad (5.6)$$

È importante sottolineare come è necessario effettuare una stima degli errori che si potrebbero manifestare durante il processo di Co-registrazione in PET/MRI.

Infatti, una delle problematiche associate al processo di Co-registrazione è dovuta alla presenza di artefatti da suscettibilità magnetica localizzate in particolare sulle regioni di confine tra tessuti differenti come, ad esempio, l'interfaccia aria-osso a livello dei seni paranasali e la base cranica.

In particolare, in SPM12 l'interfaccia associata allo step di co registrazione per la funzione 'Estimate & Reslice' si presenta come di seguito.

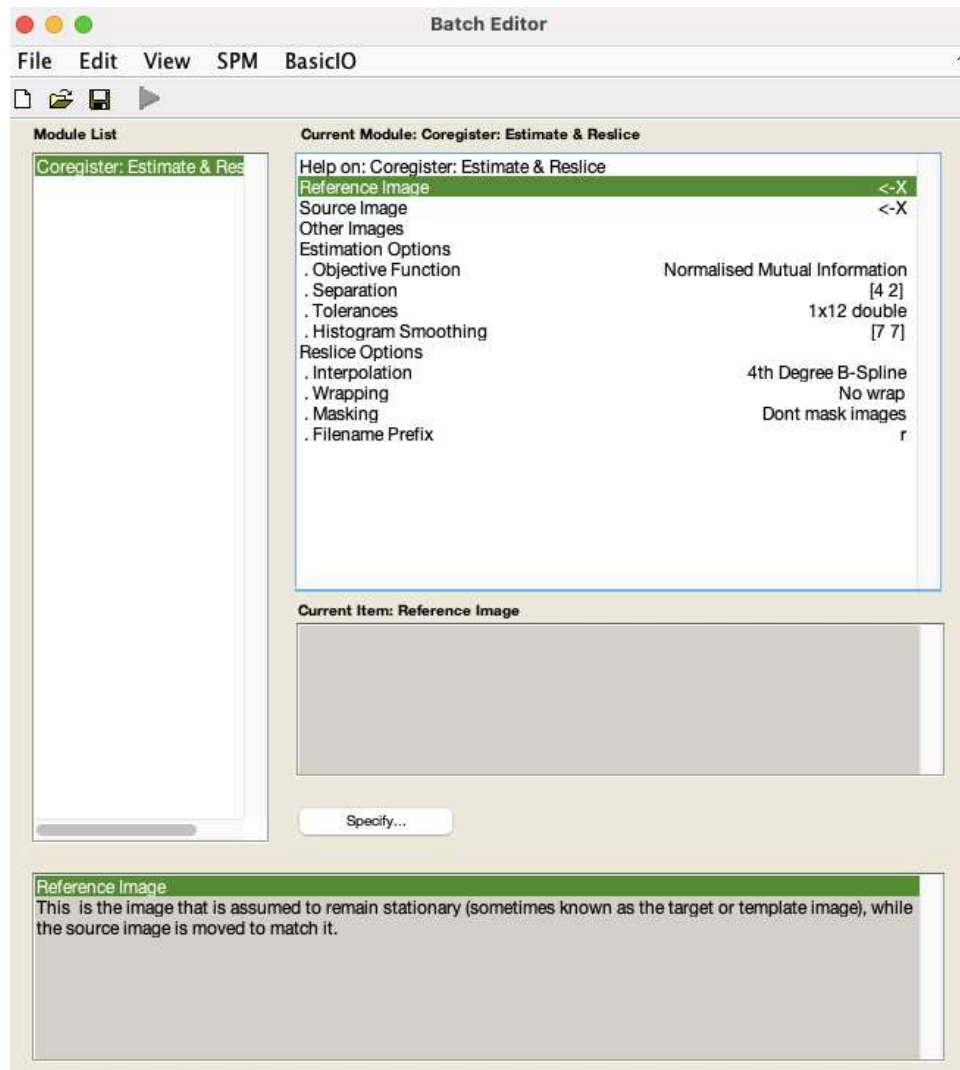


Figura 30 : Interfaccia grafica di Coregister : Estimate&Reslice

L'interfaccia richiede in input un'immagine di riferimento (*Reference Image*) ovvero l'immagine che rimarrà stazionaria e un'immagine Source (*Source Image*) che, al contrario, sarà mossa iterativamente fino a quando non si otterrà una sovrapposizione ottimale.

La funzione di stima della co registrazione di SPM ricorre all'utilizzo di diverse funzioni costo che devono essere minimizzate o massimizzate, tra le possibili sono presenti: Cross-correlation, Mutual Information (MI), Normalized Mutual Information (NMI) e Correlation Rateo (CR).

Queste funzioni sfruttano le caratteristiche delle immagini che, di fatto, presentano differenti intensità voxel in relazione al tessuto di appartenenza. Questo permette al sistema di muovere le immagini iterativamente in modo

da poter sovrapporre immagini anatomiche e funzionali (in questo caso) associando i voxel delle due immagini fino a trovare una soluzione ottimale. In particolare, NMI risulta essere il metodo più comunemente utilizzato e rappresenta un metodo statistico basato sull'entropia. La procedura di co registrazione basata su NMI inizia dal calcolo di un istogramma in 2D delle due variabili, in questo caso considereremo a_i =MRI e b_j =PET.

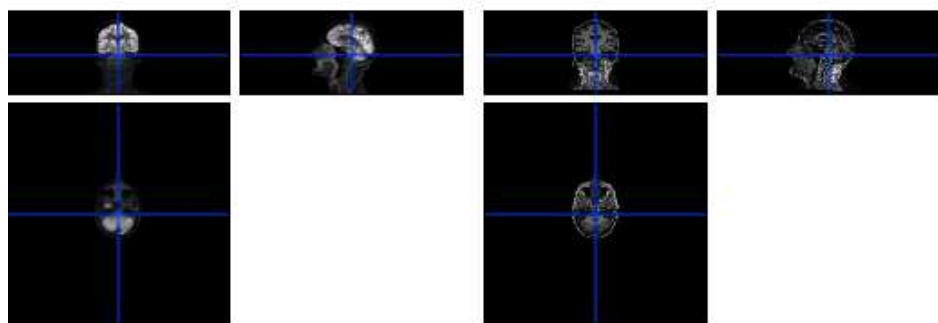
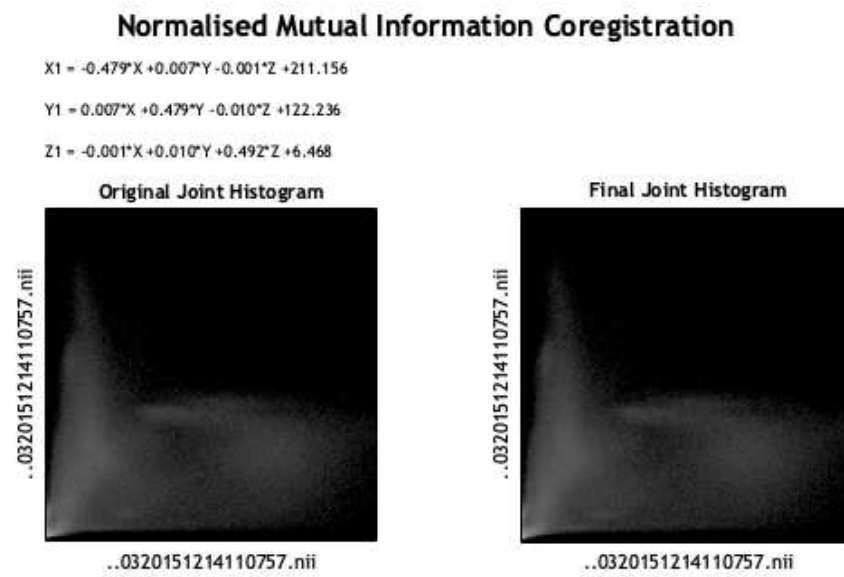


Figura 31 Rappresentazione della NMI associata al processo di Co registrazione

La distribuzione di probabilità delle due variabili può essere calcolata normalizzando l'istogramma 2D con la seguente equazione:

$$p(a_i, b_j) = \frac{h(a_i, b_j)}{\sum_{i=1}^{bin} \sum_{j=1}^{bin} h(a_i, b_j)} \quad (5.7)$$

Con 'bin' equivalente alla dimensione dell'istogramma 2D.

Di conseguenza è possibile definire l'entropia come segue:

$$H(A, B) = - \sum_{i=1}^{bin} \sum_{j=1}^{bin} p(a_i, b_j) \log_2 p(a_i, b_j) \quad (5.8)$$

$$H(A) = - \sum_{i=1}^{bin} p(a_i) \log_2 p(a_i) \quad (5.9)$$

$$H(B) = - \sum_{j=1}^{bin} p(b_j) \log_2 p(b_j) \quad (5.10)$$

Di conseguenza la Normalized Mutual Information viene calcolata:

$$NMI(A, B) = \frac{(H(A) + H(B))}{H(A, B)} \quad (5.11)$$

Assumendo A come *Reference Image* e B come *Source Image* i parametri della trasformazione affine saranno modificati iterativamente con l'obiettivo di massimizzare l'NMI.

Una volta che la è avvenuta la convergenza presso la miglior soluzione possibile vengono modificati i parametri di traslazione effettuando l'interpolazione. Tenzionalmente all'aumentare del grado di interpolazione si aumenta il numero di informazioni che vengono analizzate con l'obiettivo di migliorare il risultato finale. Nell'esempio sottostante è stata utilizzata un interpolazione B-Spline ovvero una funzione continua rappresentata da una combinazione funzioni basi, che se prese singolarmente ,sarebbero considerabili come funzioni polinomiali.

Quindi per effettuare il processo di co registrazione di immagini PET e MRI in SPM occorre:

- In “Menu” selezionare “Coregistration – Estimate & Reslice”;
- Inserire in input “Source Image” e “Reference Image”;
- Selezionare la funzione obiettivo;
- Selezionare il tipo di metodo di interpolazione;
- Premere ‘Run’;

Tramite la funzione ‘*Check Reg*’ di SPM è possibile verificare il risultato della co registrazione.

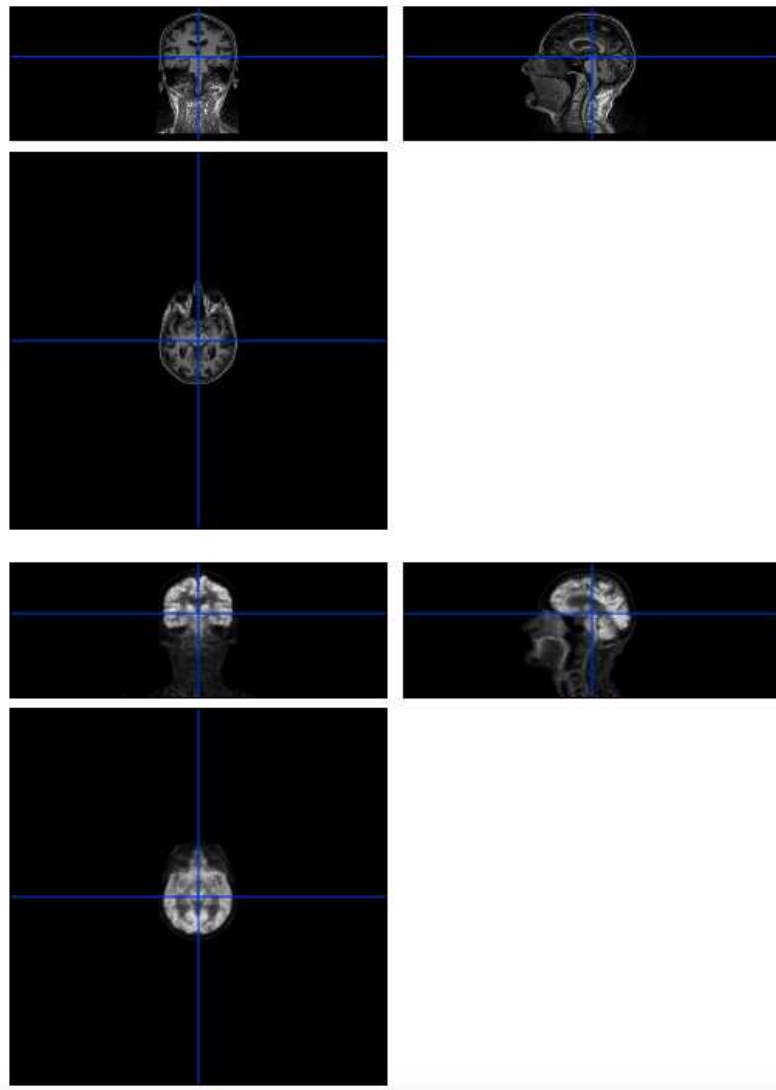


Figura 32 Verifica visiva della co registrazione

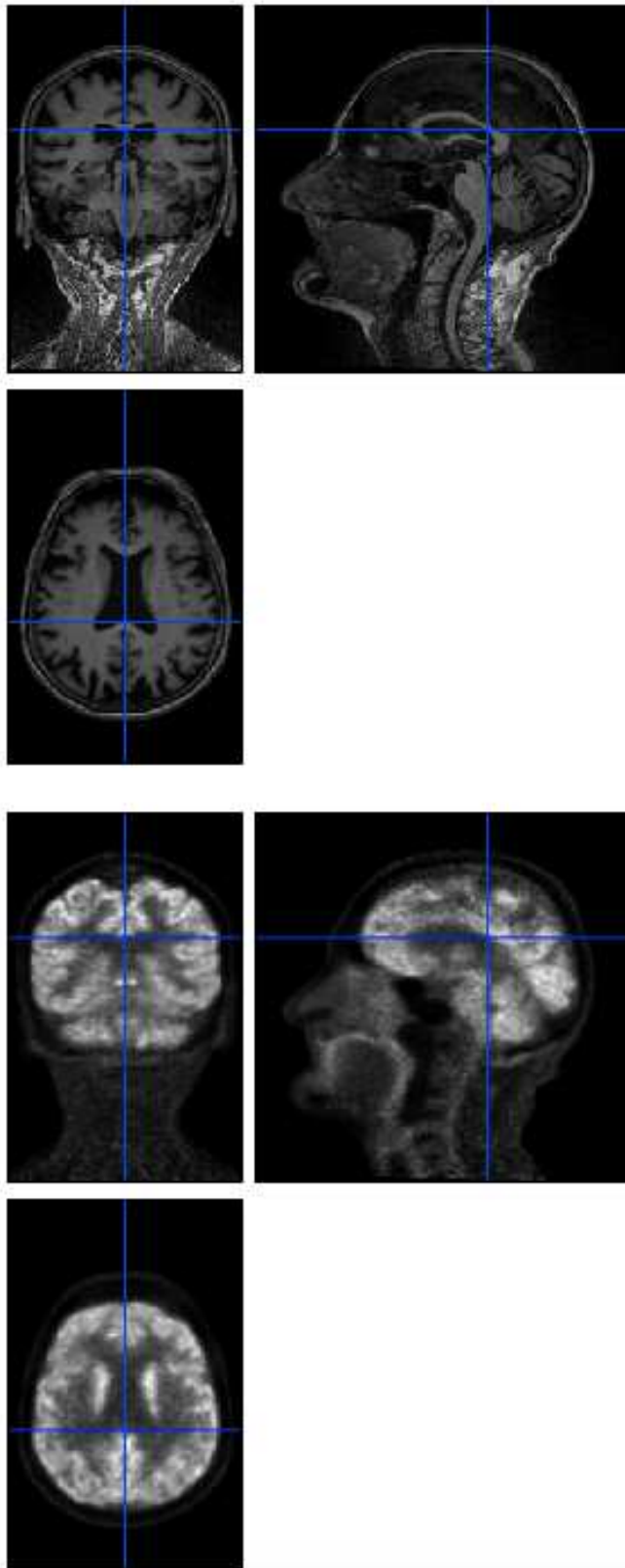
5.3.3 Qualità della Coregistrazione

La capacità di effettuare una corretta coregistrazione di una coppia o di un set di immagini risulta essere un passaggio fondamentale nel processo di creazione di un atlas. Infatti, durante la co registrazione si possono manifestare un insieme di errori o problematiche associate alla non corretta sovrapposizione delle immagini e alla distorsione di determinate aree anatomiche.

Per verificare la qualità della coregistrazione tra un'immagine MRI anatomica e un'immagine PET funzionale (in questo caso) si ricorre sia a metodi di analisi visiva che analisi di tipo quantitativo.

L'analisi visiva della coregistrazione consiste nell'analisi delle due immagini, ovvero la *Reference image* e la *Source Image* coregistrata (in SPM12 caratterizzata dalla presenza del prefisso 'r'), con un particolare focus su una varietà di regioni anatomiche d'interesse come ad esempio il cervelletto, le estremità anteriore e posteriore del Corpus Callosum, la posizione dei ventricoli.

Questo tipo di analisi può essere effettuata utilizzando la funzione '*Check Reg*' di SPM12 utilizzando il mirino presente nell'interfaccia grafica di SPM.



Un altro possibile metodo di analisi visiva utilizzando SPM è l'utilizzo di un contorno disponibile in *'Countour'* → *'Display onto'* → *'all but current'* (nell'immagine sottostante è stata selezionata l'immagine PET).

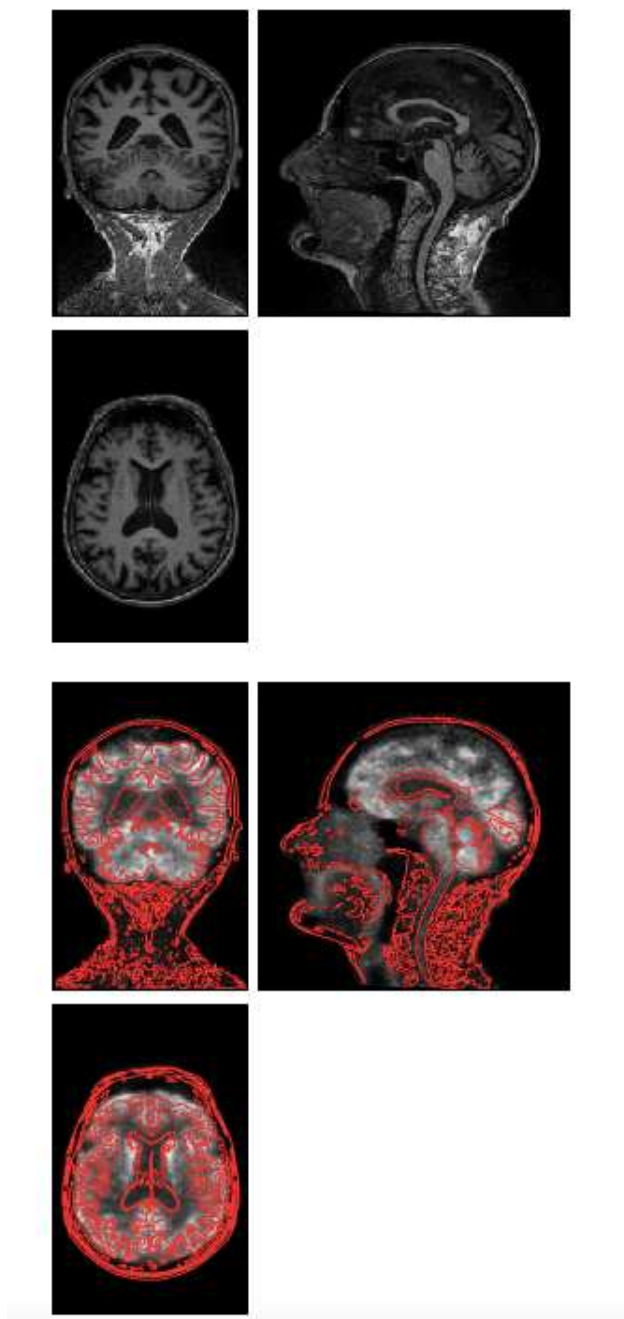


Figura 33 Verifica visiva della qualità della co registrazione utilizzando la funzione Countour

Oltre a questi due esempi di analisi visiva, risulta necessario effettuare un'analisi quantitativa della qualità della coregistrazione. Esistono vari metodi per effettuare questo tipo di operazione.

Uno di questi metodi è il coefficiente di similarità di Dice conosciuto anche come indice di Dice-Sørensen, esso è uno strumento statistico in grado di misurare la similarità tra due set di dati. Assumendo A e B come due set di dati (in questo caso immagini) è possibile calcolare:

$$DICE(A,B) = 2 * \frac{|A \cap B|}{(|A| + |B|)} \quad (5.12)$$

L'implementazione del coefficiente di Dice associato alle immagini MRI e PET viene effettuata utilizzando un algoritmo ad-hoc in Matlab.

```
1 close all
2 clear all
3 clc
4
5 PET21=niftiread("DATI NEURO/21_FENO-20240312T211132Z-001/21_FENO copia/PET/4674350320151214110757.nii");
6 MRI21r=niftiread("DATI NEURO/21_FENO-20240312T211132Z-001/21_FENO copia/T1/r4674350320151214110757.nii");
7 MRI21r=im2double(MRI21r);
8 PET21r=niftiread("DATI NEURO/21_FENO-20240312T211132Z-001/21_FENO copia/PET/r4674350320151214110757.nii");
9 MRI21=niftiread("DATI NEURO/21_FENO-20240312T211132Z-001/21_FENO copia/T1/4674350320151214110757.nii");
10
11
12
13
```

Nella prima sezione di codice viene effettuato il login delle scansioni, in particolare vengono caricate su Matlab ,tramite la funzione ‘*niftiread*’ di *NIFTI toolbox*, le scansioni ottenute dal processo di co registrazione utilizzando MRI come *Source Image* e PET come *Reference Image* (rispettivamente *MRI21r* e *PET21*) e viceversa (*MRI21* e *PET21r*) con l’obiettivo di effettuare un confronto tra la qualità delle co registrazioni utilizzando un metodo quantitativo, in questo caso l’indice di similarità di Dice-Sorensen.

```

14 %% RI-PET -> SI-MRI
15 for i = 1:size(PET21,3)
16
17     PET21slice=PET21(:, :, i);
18     MRI21rslice=MRI21r(:, :, i);
19     for j =1:length(PET21slice)
20         for k =1:length(PET21slice)
21             if PET21slice(k,j) < 100
22                 PET21slice(k,j)=0;
23             else
24                 PET21slice(k,j)=1;
25             end
26             if MRI21rslice(k,j)<50
27                 MRI21rslice(k,j)=0;
28             else
29                 MRI21rslice(k,j)=1;
30             end
31         end
32     end
33     PET21slice=logical(PET21slice);
34     MRI21rslice=logical(MRI21rslice);
35     similarity(i)=dice(PET21slice,MRI21rslice);
36
37     image=imshowpair(MRI21rslice,PET21slice);
38
39 end
40
41 similarity=nonzeros(similarity);

42 %% RI-MRI -> SI-PET
43 for i = 1:size(MRI21,3)
44
45     PET21rslice=PET21r(:, :, i);
46     MRI21slice=MRI21(:, :, i);
47     for j =1:length(MRI21slice)
48         for k =1:size(MRI21,1)
49             if PET21rslice(k,j) < 100
50                 PET21rslice(k,j)=0;
51             else
52                 PET21rslice(k,j)=1;
53             end
54             if MRI21slice(k,j)<50
55                 MRI21slice(k,j)=0;
56             else
57                 MRI21slice(k,j)=1;
58             end
59         end
60     end
61
62     PET21rslice=logical(PET21rslice);
63     MRI21slice=logical(MRI21slice);
64     similar(i)=dice(MRI21slice,PET21rslice);
65
66     image=imshowpair(MRI21slice,PET21rslice);
67
68 end
69 similar1=isnan(similar);
70 similar2=similar(~similar1);
71 similar=nonzeros(similar2);

```

Nelle due sezioni di codice indicate precedentemente viene effettuata l'analisi quantitativa della qualità del processo di co registrazione. Per effettuare questo processo si ricorre alla conversione, slice per slice, delle intensità dei voxel in valori logici secondo delle soglie scelte per garantire un'adeguata correzione del rumore e rimozione dello sfondo.

Una volta eseguita la conversione in elementi di tipo *'logical'* , successivamente viene calcolato il coefficiente di similarità utilizzando la funzione *'dice'* disponibile in Matlab24a sovrapponendo le slice convertite. Una volta calcolato l'indice di similarità esso viene ripulito da possibili valori NaN e 0, che porterebbero a una rappresentazione falsata della qualità della co registrazione.

```

72 %% RESULT PLOTS
73
74 figure('Name','Dice-Sorensen similarity PET to MRIR')
75 plot(similarity,'r--*')
76 yline(mean(similarity),'g-','LineWidth',1.5)
77 legend('Similarity value',[ 'Average similarity: ' num2str(mean(similarity))], 'Location','southeast')
78
79 figure('Name','Dice-Sorensen similarity MRI to PETr')
80 plot(similar,'r--*','Color','b')
81 yline(mean(similar2),'g-','LineWidth',1.5)
82 legend('Similarity value',[ 'Average similarity: ' num2str(mean(similar2))], 'Location','southeast')
83
84

```

L'ultimo step consiste nella rappresentazione grafica dei risultati ottenuti, effettuando il calcolo dell'indice di similarità medio per tutte le slice.

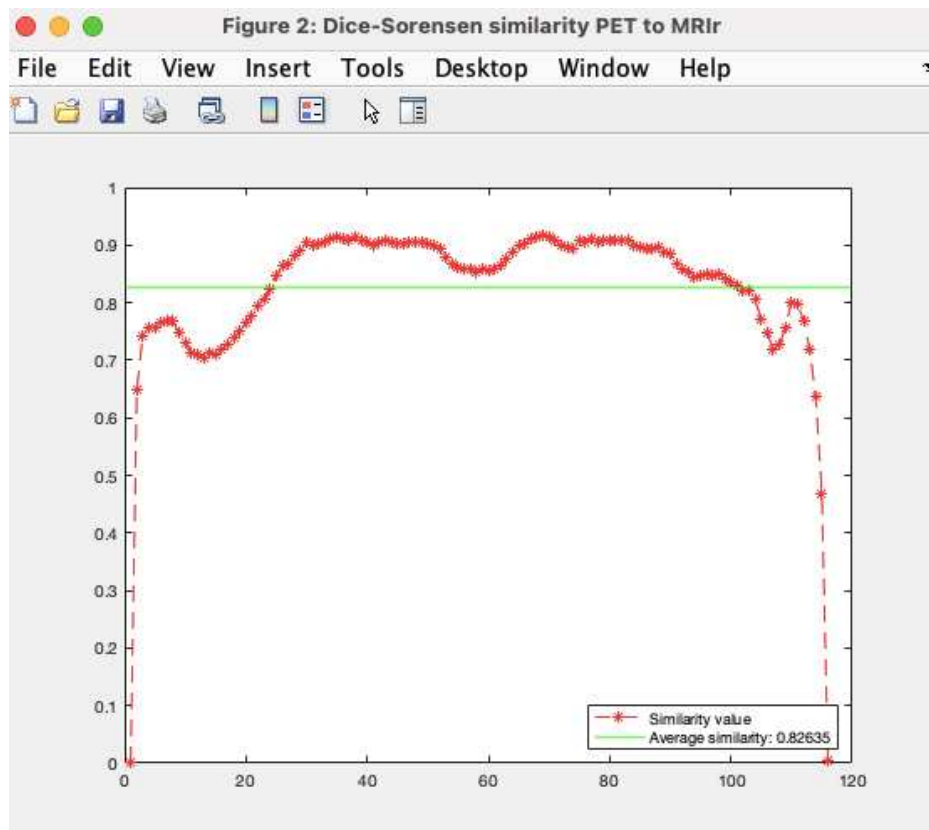


Figura 34 Indice di similarità di Dice utilizzando un'immagine PET come RI e MRI come SI

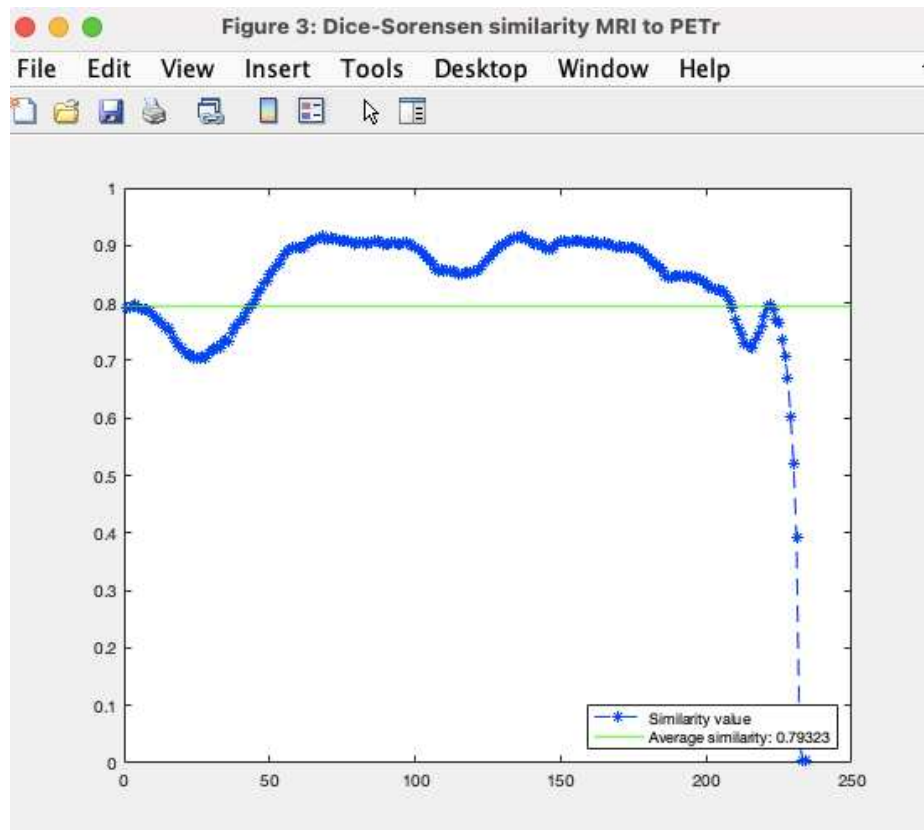


Figura 35 Indice di Similarità di Dice utilizzando un'immagine MRI come RI e una PET come SI

L'indice di similarità di Dice può oscillare tra valori compresi tra 0 e 1, indicando con risultati prossimi a 0 un livello di similarità quasi nullo e valori prossimi ad 1 valori di similarità estremamente elevati.

Dai risultati ottenuti si evince come entrambi i grafici manifestano un indice di similarità alto indicando una buona qualità di co registrazione media tra le immagini. La Figura 34 presenta però un valore medio marginalmente più alto indicando come risulti conveniente l'utilizzo di un'immagine di natura funzionale (in questo esempio PET) come *Reference Image* e un'immagine anatomica come, ad esempio, l'immagine MRI utilizzata in questo esempio come *Source Image*.

5.3.4 Segmentazione

La segmentazione delle immagini rappresenta uno dei passaggi più importanti per il processing di immagini. In particolare, la segmentazione di immagini cerebrali viene utilizzata molto spesso per identificare e visualizzare le strutture anatomiche, oltre che per evidenziare l'eventuale presenza di fenomeni patologici.

Un'immagine può essere definita come una funzione $I(i,j)$ in uno spazio bidimensionale o come $I(i,j,k)$ in uno spazio tridimensionale con $i = 0, \dots, M - 1$, $j = 1, \dots, N - 1$, $k = 0, \dots, D - 1$ rappresentano le coordinate spaziali.

Ogni singolo elemento che compone l'immagine è specificato in maniera univoca dall'valore d'intensità delle coordinate (i,j) nel caso si trattasse di pixel e da (i,j,k) nel caso si trattasse di voxel, considerando che i andrà a rappresentare il numero della riga dell'immagine, j il numero di colonna dell'immagine e k il numero di slice all'interno dello stack volumetrico.

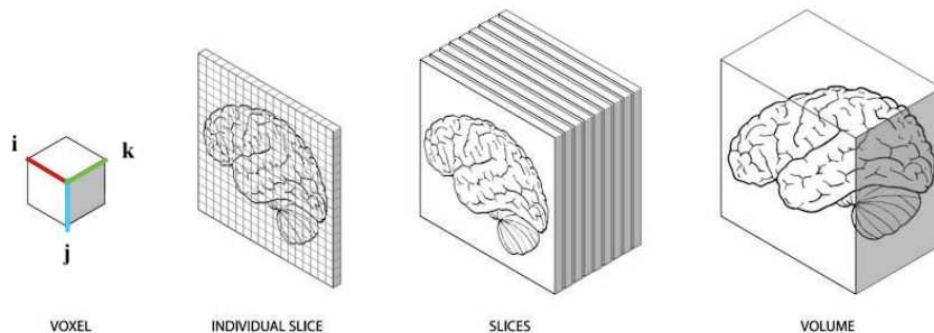


Figura 36 Rappresentazione grafica di Voxel, slices e del volume di un'immagine cerebrale

Ogni elemento delle funzioni $I(i,j)$ e $I(i,j,k)$ è rappresentato da un valore d'intensità e normalmente esso è associato a un valore in scala di grigio $\{0, \dots, 255\}$.

Dopo aver introdotto questi concetti fondamentali, è necessario definire come il processo di segmentazione si effettua con l'obiettivo di suddividere il cervello in regioni omogenee caratterizzate da attributi simili come ad esempio valore d'intensità, profondità, colore. Lo scopo è quindi quello di, utilizzando i suddetti parametri, classificare la regione in tipologie di tessuto

specifiche e quindi permettere la descrizione di strutture anatomiche precise e ben definite.

Nel caso di immagini cerebrali generalmente gli elementi dell'immagine vengono classificati in tre tipologie principali ovvero: materia bianca (WM), materia grigia (GM), e liquido cerebrospinale (CSF), SPM12 in particolare prevede un'ulteriore classificazione segmentando oltre alle tipologie precedentemente citate anche il tessuto osseo, tessuti molli e altro (ovvero tutte le intensità non associabili alle classificazioni precedenti).

L'intensità associabile a un tessuto cerebrale rappresenta, quindi, uno degli elementi chiave nel processo di segmentazione. Il valore dell'intensità può essere alterato dalla presenza di rumore nell'immagine, dall'effetto volume parziale (PVE) e dall'effetto del campo di polarizzazione (bias field effect) comportando quindi la presenza di errori sostanziali nei risultati. Per questo motivo per effettuare correttamente e minimizzare l'effetto di possibili imprecisioni nel processo di segmentazione occorre effettuare delle operazioni come, ad esempio, la rimozione dei voxel di sfondo, l'estrazione del tessuto cerebrale e la rimozione dell'effetto dovuto al campo di polarizzazione.

L'istogramma associato a un'immagine cerebrale a cui vengono rimosse il bias field, lo sfondo e le strutture non associate al tessuto cerebrale come, ad esempio, lo scalpo e il teschio, risulta consistere in tre picchi principali associati alla variazione d'intensità tra le famiglie differenti di tessuto. Esistono delle criticità associate però alla limitata risoluzione dello scanner che per via del rumore e di PVE comportano la perdita di piccole regioni di tessuto.

Considerando ad esempio un'immagine MRI di un cervello come la seguente:

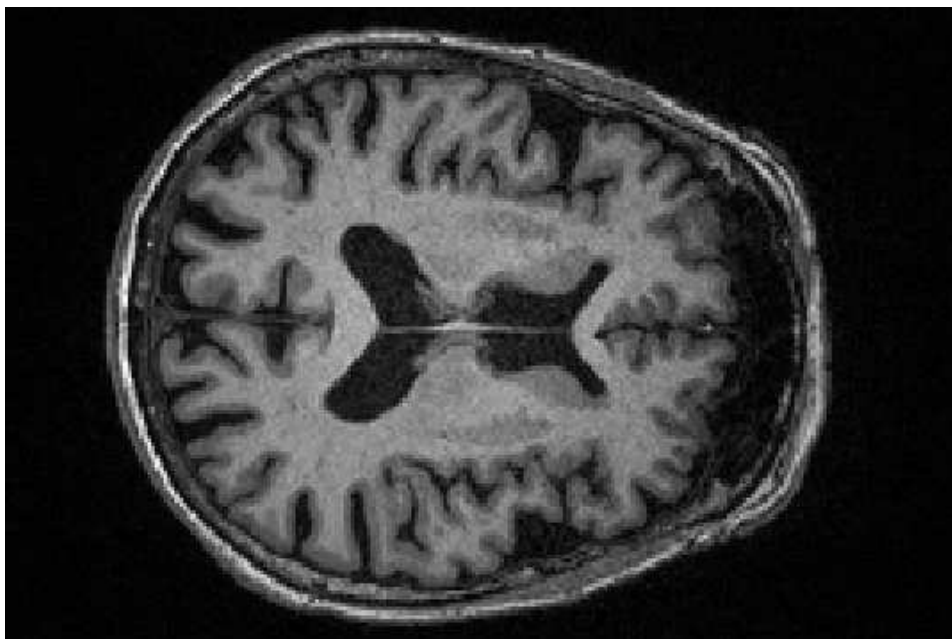


Figura 37 Immagine MRI T1-Wighted

Utilizzando un algoritmo ad-hoc in Matlab, si ottiene un istogramma che definisce sull'asse X l'intensità dei pixel e sull'asse Y il numero di pixel per bin.

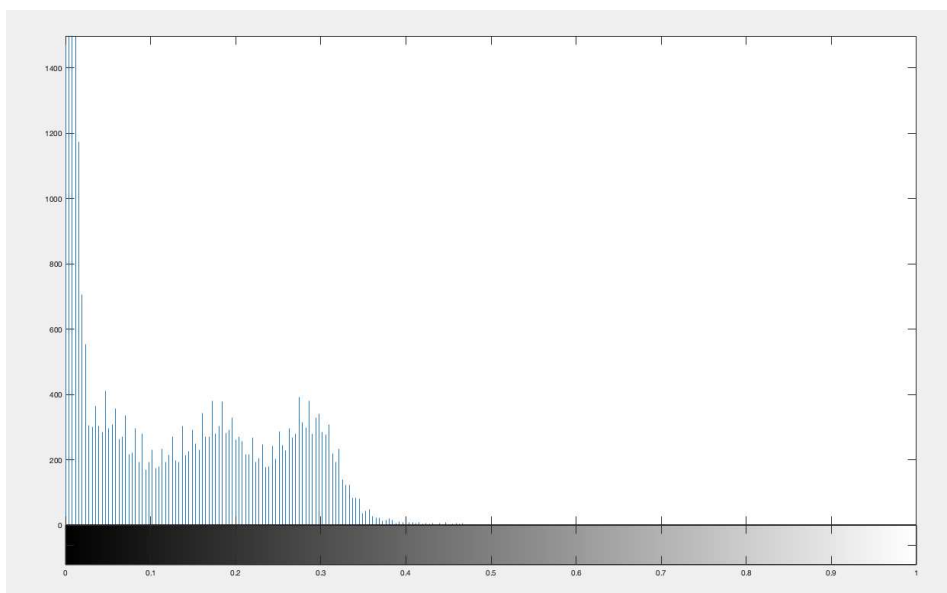


Figura 38 Istogramma delle intensità dei voxel

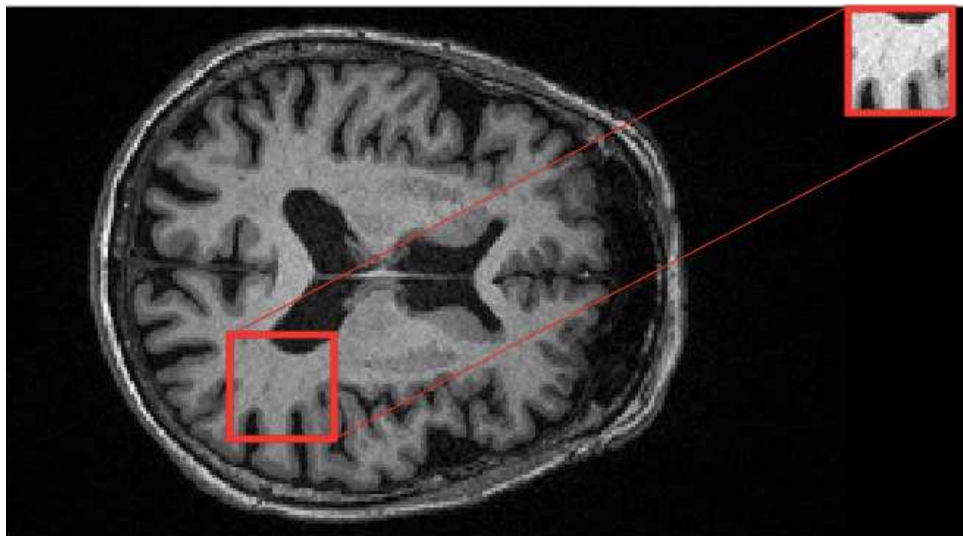
L'istogramma sovrastante rappresenta la distribuzione delle intensità di tutti i pixel della slice selezionata.

SPM utilizza una routine in grado di effettuare, utilizzando un singolo modello, la segmentazione del tessuto, la registrazione e la correzione del bias. Questo modello, come logica fondamentale, utilizza un insieme di k Gaussiane per conformare le intensità dell'immagine, dove ogni Gaussiana è rappresentata da una media (μ_k), una varianza (σ_k) e una proporzione ovvero:

$$f_{Gauss}(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right) \quad (5.13)$$

L'istogramma associato all'immagine MRI del cervello corretta dal bias può quindi essere rappresentato da un modello Gaussiano misto, in cui ogni classe di tessuto (materia grigia, materia bianca, liquido cerebrospinale, ossa, tessuti soffici e aria/sfondo) può essere modellato da una distribuzione Gaussiana.

Se, ad esempio, si considerasse solamente una regione di interesse si otterrebbe una distribuzione differente strettamente correlata alle tipologie di tessute riscontrabili nel ROI.



*Figura 39 Immagine MRI T1-Weighted da cui viene estratta
una porzione di interesse (in rosso in alto a destra)*

Una volta estrapolata l'ROI dall'immagine d'interesse, ci si trova ad analizzare un istogramma, all'interno del quale sono più apprezzabili le Gaussiane associate alle differenti tipologie di tessuto, un'approssimazione di questa rappresentazione è apprezzabile nell'immagine seguente.

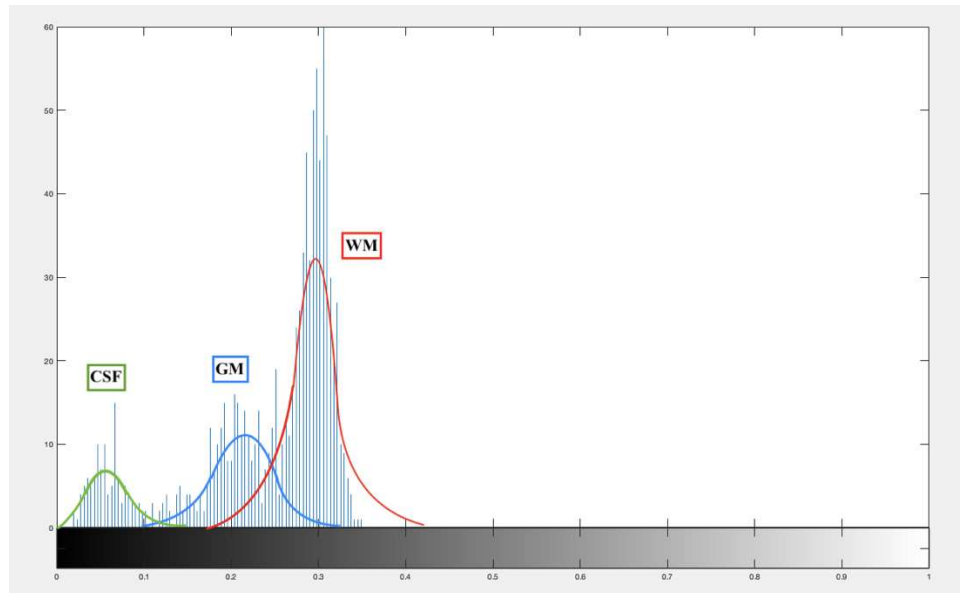


Figura 40 Rappresentazione dell'istogramma delle intensità dei voxel della ROI estratta, con un focus sull'andamento semi-gaussiano delle intensità dei voxel in relazione al tessuto di provenienza

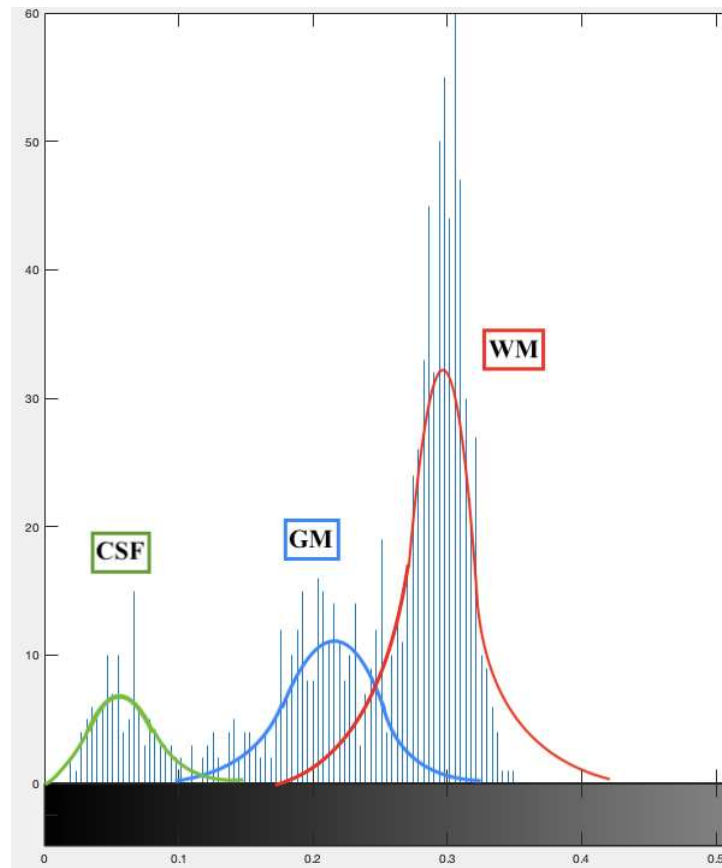
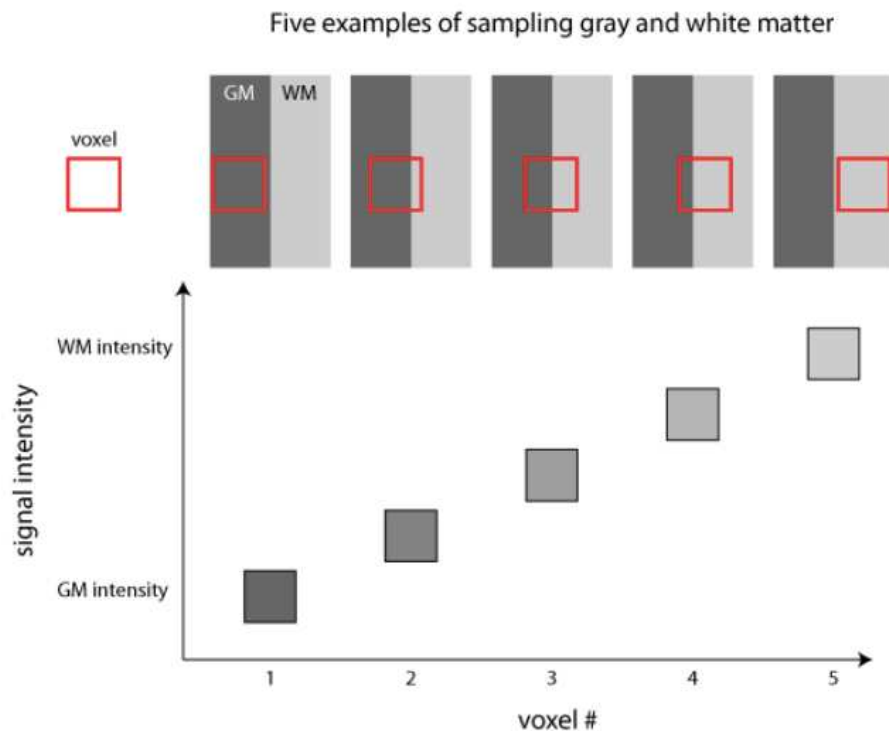


Figura 41: Zoom della Figura 40

È fondamentale sottolineare come per via della presenza dell'effetto di volume parziale (PVE) ogni distribuzione associata al valore d'intensità del tessuto diverge leggermente rispetto a una distribuzione Gaussiana dato che l'assegnazione dei singoli voxel è probabilistica, a essi vengono assegnati dei valori in output associati alla possibilità che appartengano al tessuto scelto. Quindi, ad esempio, una volta generate le immagini binarie, dei voxel in cui viene percepita una maggiore probabilità di essere appartenenti alla materia bianca saranno associati a quella determinata classe.



*Figura 42 Classificazione dei Voxel in funzione dell'intensità
e approssimazione probabilistica della segmentazione*

L'intensità dei voxel di un'immagine è solo una delle informazioni che possono essere utilizzate nel processo di segmentazione dei tessuti.

SPM12 in particolare sfrutta per il processo di segmentazione la distribuzione spaziale media dei tessuti cerebrali. Infatti, la struttura tissutale media di un cervello umano non è randomica, ma esiste e si sviluppa seguendo un'organizzazione relativamente sistematica. Grazie a questo tipo di caratteristiche è possibile definire delle mappe probabilistiche per le differenti classi di tessuto ricavate utilizzando un atlas, ovvero un'approssimazione ottenuta registrando numerosi cervelli all'interno dello stesso spazio comune.

Queste mappe probabilistiche basano il loro funzionamento logico sull'utilizzo di etichette che vengono utilizzate per partizionare lo spazio d'interesse.

SPM12 utilizza in particolare un classificatore parametrico, ovvero il classificatore Bayesiano. Questo classificatore definisce la relazione

probabilistica tra un determinato set e la classe di variabili, questa viene successivamente utilizzata per calcolare la probabilità che la variabile appartenga ad una determinata classe piuttosto che un'altra.

Si consideri di voler stimare l'etichetta $\hat{x}$ in uscita data un'immagine y minimizzando la probabilità "a posteriori" $P(x|y)$ delle possibili etichette x :

$$\hat{x} = \arg \max P(x|y) \quad (5.14)$$

Bayes descrive la relazione tra la probabilità "a priori" $P(\vec{x})$, la probabilità "a posteriori" $P(x|y)$, e la verosimiglianza $P(y|x)$, ovvero:

$$P(x|y) = P(y|x)P(x). \quad (5.15)$$

Ottenendo quindi che:

$$\hat{x} = \arg \max (P(y|x) P(x)). \quad (5.16)$$

La classificazione viene ottenuta assegnando ad ogni pixel la sua classe di appartenenza, ovvero la classe con la probabilità a posteriori più alta.

L'interfaccia che SPM12 fornisce per eseguire il processo di segmentazione presenta una serie di informazioni a schermo.

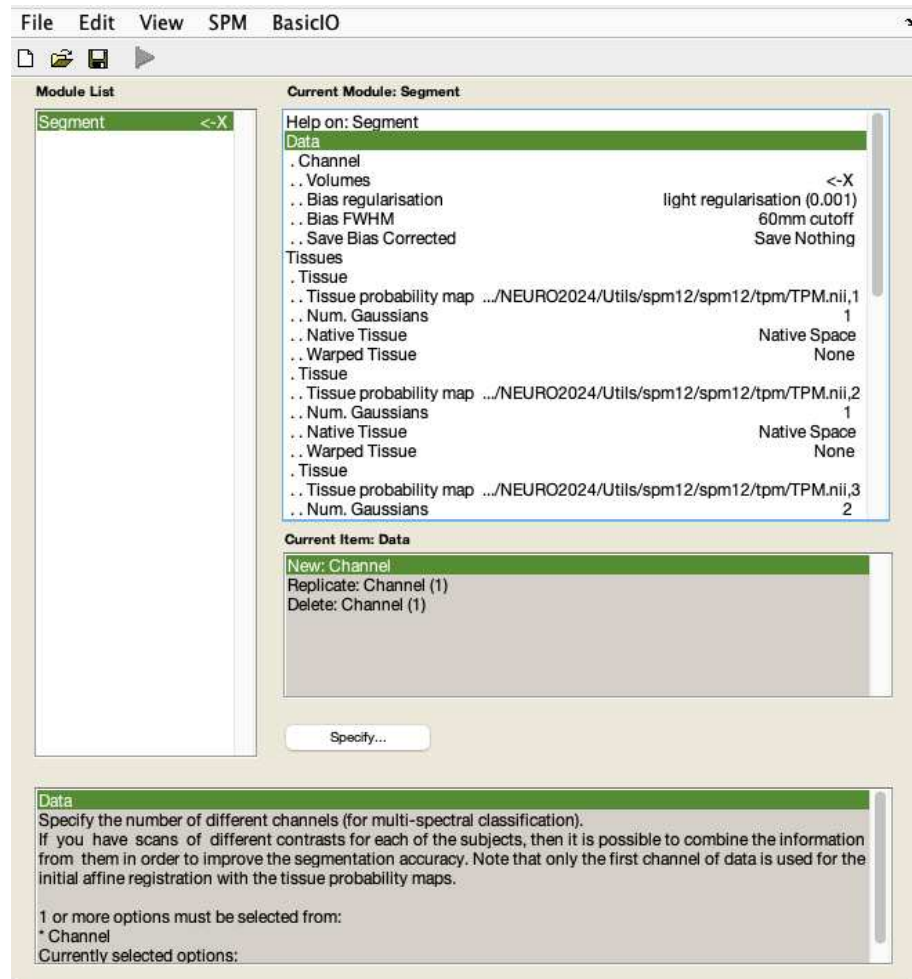


Figura 43: Rappresentazione dell'interfaccia di Segmentazione in SPM12

Volendo ad esempio effettuare una segmentazione di una scansione MRI in SPM12 occorre:

- SPM12: Menu, premere su “Segment”;
- Specificare nella sezione “Volumes” una o più immagini strutturali;
- Le classi di tessuto vengono inserite automaticamente dal software, all’interno di ogni classe è presente una mappa di probabilità, il numero di Gaussiane necessarie a descrivere le intensità dei voxel associate alla tipologia di tessuto;
- Premere “Run”;

Una volta effettuata la segmentazione si otterrà una serie di immagini in output che rappresentano rispettivamente le varie classi di tessuto segmentate.

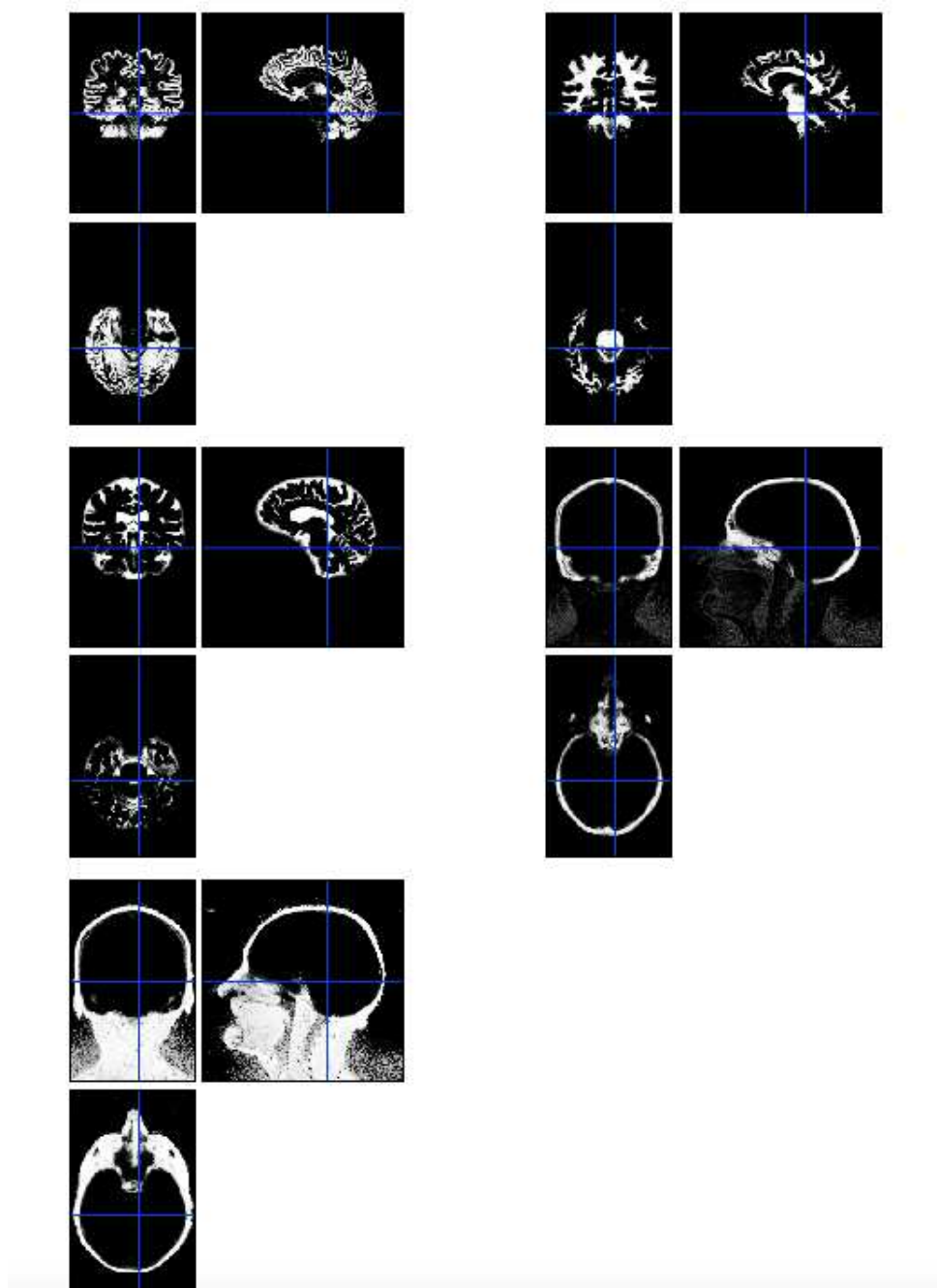


Figura 44: Risultato del processo di Segmentazione con rispettivamente: GM, WM, CSF, OSSA e Altro

5.3.5 Normalizzazione

Il processo di normalizzazione è definito dalla rotazione rigida o deformazione di una scansione 3D (in questo caso di un'immagine cerebrale) per corrispondere ad un modello. Questo step risulta essere fondamentale per l'analisi di dati sia funzionali che anatomici in MRI che dati PET.

Assumendo ad esempio come A un punto del cervello prima del processo e con $N(A)$ la sua posizione dopo il processo di normalizzazione è possibile definire la funzione:

$$\vec{N}: C_0 \rightarrow C, A \mapsto \vec{N}(A) = \begin{pmatrix} u(A) \\ v(A) \\ w(A) \end{pmatrix} \quad (5.17)$$

Questa funzione fornisce la posizione di ogni punto del cervello dopo la normalizzazione. Considerando come A_0 il punto considerato prima del processo di normalizzazione si potrà di che:

$$\vec{N}(A) = \vec{N}(A_0) + d\vec{N}[N_0, \Delta x, \Delta y, \Delta z] + o(\sqrt{(\Delta x)^2 + (\Delta y)^2 + (\Delta z)^2}) \quad (5.18)$$

Da cui si ottiene:

$$\vec{N}(A) = \begin{pmatrix} u(A_0) \\ v(A_0) \\ w(A_0) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{\partial u(A_0)}{\partial x} & \frac{\partial u(A_0)}{\partial y} & \frac{\partial u(A_0)}{\partial z} \\ \frac{\partial v(A_0)}{\partial x} & \frac{\partial v(A_0)}{\partial y} & \frac{\partial v(A_0)}{\partial z} \\ \frac{\partial w(A_0)}{\partial x} & \frac{\partial w(A_0)}{\partial y} & \frac{\partial w(A_0)}{\partial z} \end{pmatrix} \overrightarrow{A_0 A} + o(\overline{A_0 A}) \quad (5.19)$$

Svolgendo alcuni passaggi infine si ottiene:

$$\begin{aligned}
\vec{N}(A) = & \begin{pmatrix} u(A_0) \\ v(A_0) \\ w(A_0) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{\partial u(A_0)}{\partial x} & \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u(A_0)}{\partial y} + \frac{\partial v(A_0)}{\partial x} \right) & \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u(A_0)}{\partial z} + \frac{\partial w(A_0)}{\partial x} \right) \\ \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u(A_0)}{\partial y} + \frac{\partial v(A_0)}{\partial x} \right) & \frac{\partial v(A_0)}{\partial y} & \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v(A_0)}{\partial z} + \frac{\partial w(A_0)}{\partial y} \right) \\ \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u(A_0)}{\partial z} + \frac{\partial w(A_0)}{\partial x} \right) & \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v(A_0)}{\partial z} + \frac{\partial w(A_0)}{\partial y} \right) & \frac{\partial w(A_0)}{\partial z} \end{pmatrix} \vec{A_0 A} \\
& + \begin{pmatrix} -\frac{1}{2} \left(\frac{\partial v(A_0)}{\partial z} - \frac{\partial w(A_0)}{\partial y} \right) \\ \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u(A_0)}{\partial z} - \frac{\partial w(A_0)}{\partial x} \right) \\ \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u(A_0)}{\partial y} - \frac{\partial v(A_0)}{\partial x} \right) \end{pmatrix} \times \vec{A_0 A} + o(\vec{P_0 P})
\end{aligned}
\tag{5.20}$$

Osservando questa formula ci si rende conto che per definire la configurazione del cervello dopo il processo di normalizzazione, ad ogni punto A, è necessario utilizzare un insieme di 12 parametri. Sei di questi parametri descrivono il movimento rigido e sono gli stessi per ogni punto N e i restanti sei descrivono i cambiamenti in forma e dimensione e sono diversi per ogni punto A. Il ruolo di SPM è quello di effettuare il calcolo di questi parametri per la normalizzazione per ogni punto A.

Il processo di normalizzazione consiste nella deformazione di un'immagine all'interno dello stesso spazio stereotassico utilizzando come mezzo un'immagine modello comune. Nel caso di SPM12 viene utilizzato modello creato dal Montreal Neurological Institute (MNI), ovvero una scansione media ricavata utilizzando un grande numero di cervelli adulti. La caratteristica di questo modello (come di altri di questo tipo) è la capacità di poter definire un cervello 'convenzionale' più accuratamente di quanto si potrebbe fare osservando un cervello singolo. I modelli utilizzati da SPM, così come da altri software di analisi, si trovano proprio all'interno dello spazio MNI (anche chiamato come spazio ICBM).

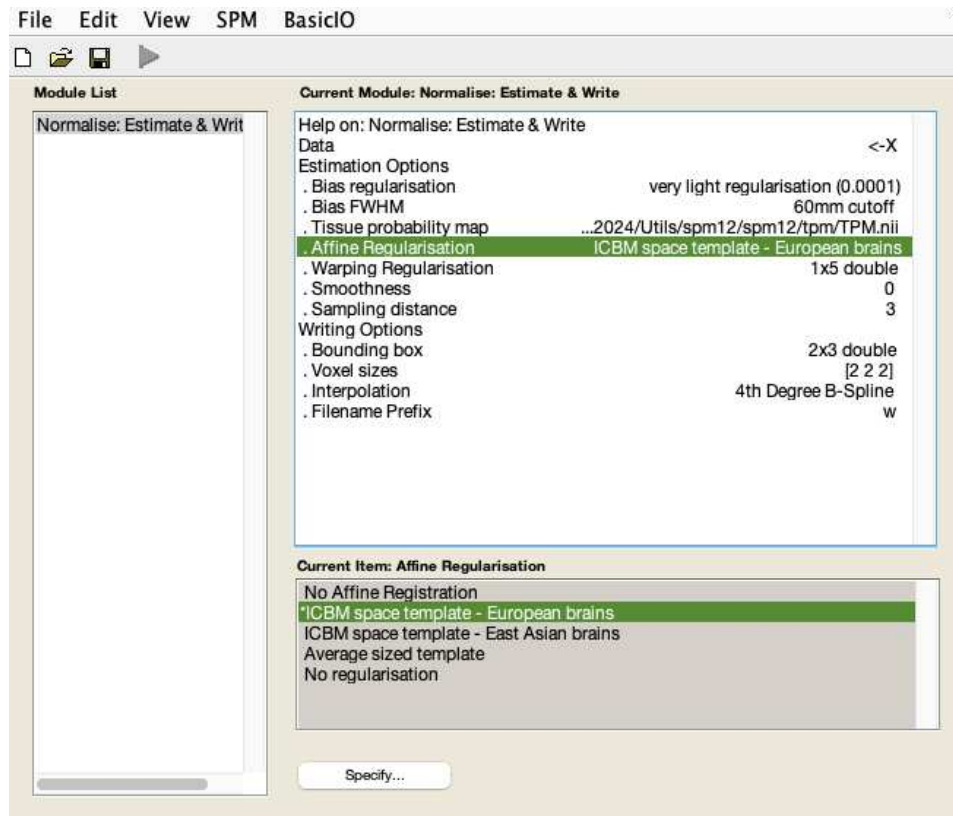


Figura 45 Interfaccia SPM12 per la Normalizzazione: Estimate&Write

L'interfaccia di SPM si presenta come sopra indicato, per effettuare il processo di normalizzazione sarà necessario inserire in input una *'Image to Align'* ovvero l'immagine che sarà deformata in relazione al modello scelto e *'Images to Write'* ovvero immagini da deformare in funzione dei parametri stimati.

- Selezionare: Normalize : Estimate & Rewrite;
- Inserire in Input *'Image to Align'* e *'Image to Write'*;
- Premere *'Run'*.

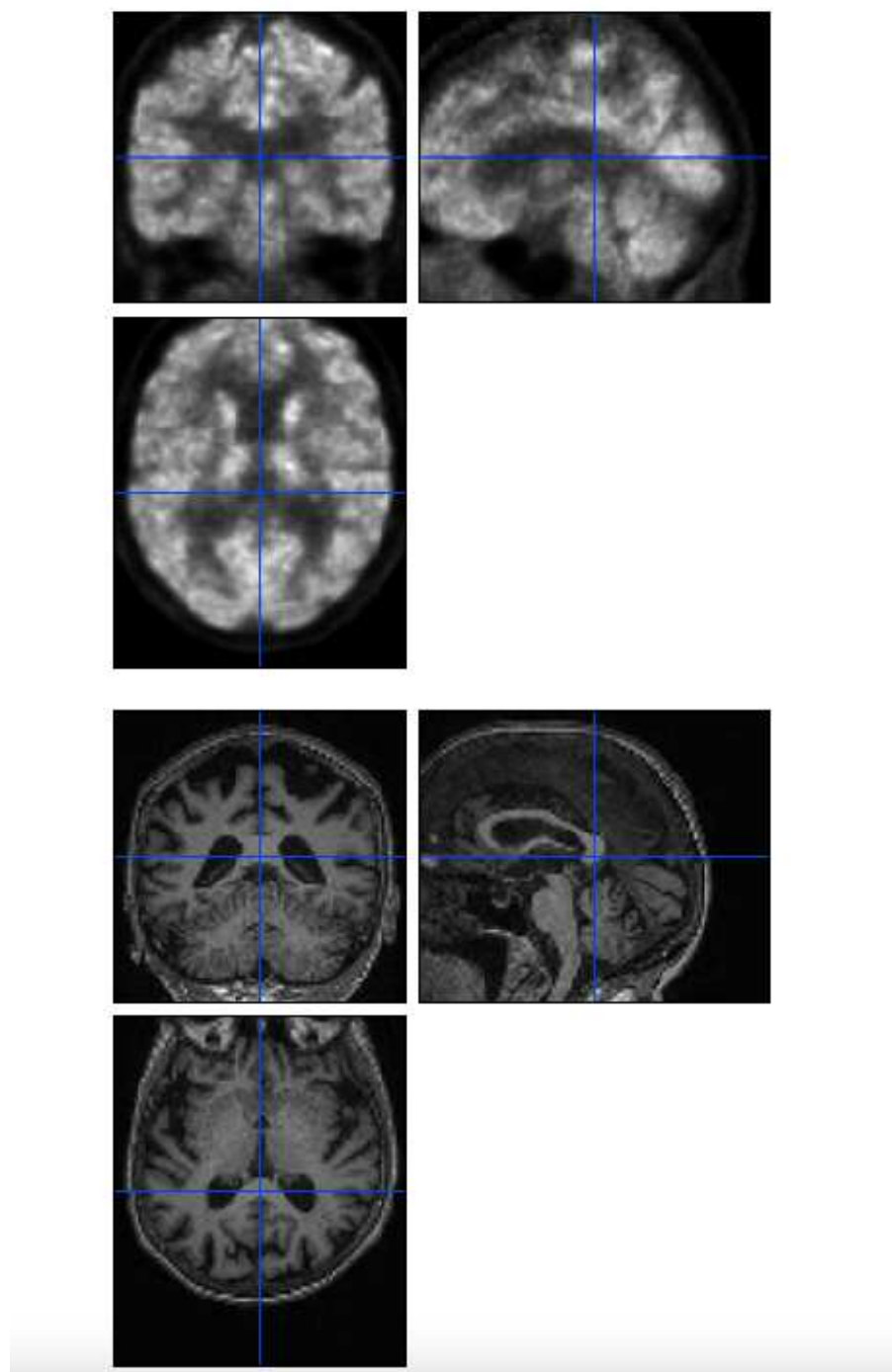


Figura 46 : Immagini PET (sopra) e MRI (sotto) normalizzate dopo la normalizzazione nello spazio MNI

5.3.6 Creazione dell'atlas

La necessità della creazione di un atlante PET-MRI in grado di rappresentare un cervello 'standard' sia dal punto di vista anatomico che funzionale risulta una necessità primaria per effettuare analisi multiparametriche in grado di considerare dati di tipo qualitativo e quantitativo, oltre a permettere una maggiore capacità di indentificare potenziali patologie e fornire terapie più immediate e specifiche. È importante però sottolineare come il processo di creazione di un atlante del cervello risulta essere estremamente complesso per via delle differenze anatomiche riscontrabili in funzione di età, sesso e area geografica di provenienza.

Il promo step nella creazione di un atlante consiste in una chiara definizione dell'anatomia ottenibile tramite l'utilizzo delle tecniche di imaging, le immagini 'ideali' da selezionare in grandi numeri dovrebbero essere selezionate in funzione di caratteristiche utili per garantire un prodotto finale quanto più preciso possibile. Alcune di queste caratteristiche potrebbero essere ad esempio, l'utilizzo esclusivo di immagini ottenute da soggetti sani (che risultano essere disponibili in quantità decisamente inferiore rispetto ad immagini di soggetti affetti da patologie), ottenute nella stessa area geografica e in soggetti con un'età comparabile. Queste accortezze nella fase di selezione permettono di fornire un'impalcatura solida su cui effettuare le successive analisi.

Una volta selezionate le immagini esse vengono trasformate dal formato DICOM di acquisizione esse verranno convertire in formato NIfTI.

Una volta effettuata l'acquisizione e la selezione delle immagini si procede a effettuare la registrazione delle immagini selezionate dallo spazio nativo a uno spazio di riferimento comune.

Tendenzialmente si può affermare che il processo di elaborazione delle immagini può iniziare dalla selezione di un'immagine come immagine target. La scelta dell'immagine target può avvenire si in modo casuale che non. Successivamente si sceglie un'immagine target all'interno di un modello cerebrale che può essere ad esempio MNI-152 o ICBM-452, infine

l'immagine target viene selezionata in funzione del miglior risultato di co-registrazione ottenuto con il modello cerebrale standard.

Ogni co-registrazione tra l'immagine del modello e l'immagine target viene effettuata singolarmente e separatamente, e, una volta ottenute le immagini co-registrate con un modello lineare (come, ad esempio, la trasformazione rigida) esse vengono mediate per ottenere un modello cerebrale medio in una sua forma 'grezza'. Infine, si effettua una normalizzazione utilizzando un modello non-lineare (come l'uso della Normalized Mutual Information) con l'obiettivo di normalizzare e trasformare ogni immagine al modello cerebrale lineare ottenuto in precedenza ottenendo così il modello cerebrale trasformato e definitivo.

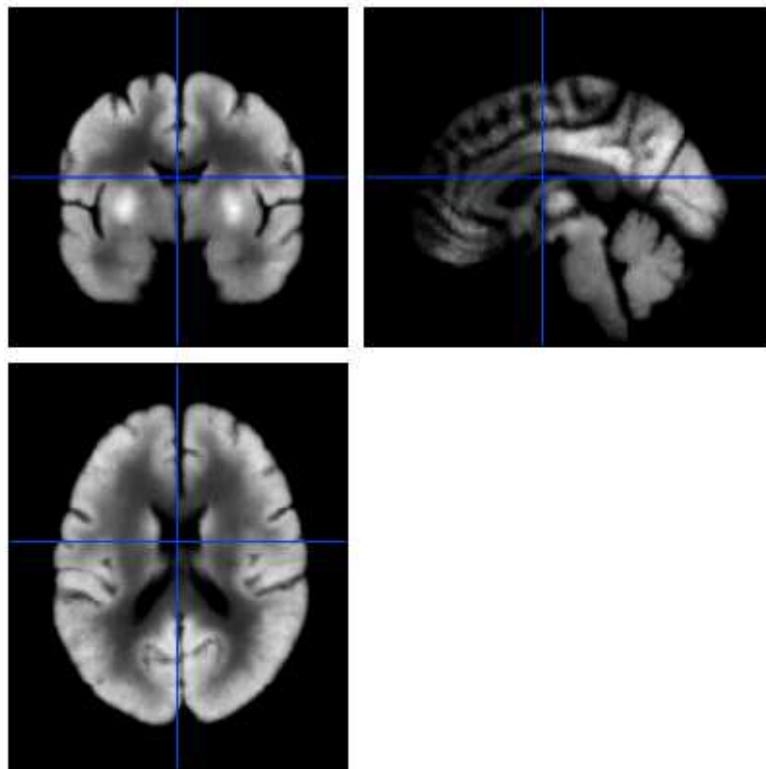


Figura 47 : Atlante PET-MRI nello spazio BMI

CAPITOLO 6

CONCLUSIONI

La possibilità di poter usufruire di un modello cerebrale standard che presenti caratteristiche anatomiche, tramite l'utilizzo di scansioni MRI e funzionali, tramite l'utilizzo di scansioni PET, risulta essere un grande passo in avanti per l'ottimizzazione e l'agevolazione nei processi di anamnesi di patologie cerebrali. In conclusione, l'integrazione delle tecniche PET e MRI tramite atlas PET-MRI offre una serie di vantaggi, ma presenta anche alcune sfide che non dovrebbero essere trascurate.

Prima di tutto, tra i principali vantaggi dell'integrazione delle informazioni dalle immagini metaboliche della PET a quelle anatomiche ad alta risoluzione della MRI ci sono: la capacità di integrazione delle informazioni: in particolare, l'integrazione da un lato dell'immagine metabolica con eccellente sensibilità in termini di PET e delle immagini molto dettagliate della morfologia tessutale fornite da un'immagine di MRI.

Il beneficio maggiore nell'oncologia è correlato alla necessità di valutare non solo la localizzazione di una lesione sospetta o nota, ma il suo metabolismo avendo a disposizione i dati funzionali del modello PET.

La creazione di un modello ottenuto utilizzando un grande numero di immagini ottenute da pazienti sani permetterebbe di effettuare un'accurata valutazione della presenza di lesioni cerebrali anche molto piccole e di effettuare un accurato monitoraggio dei progressi di eventuali malattie neurodegenerative.

Un ulteriore e non trascurabile vantaggio è una diretta conseguenza della maggiore velocità di diagnosi che permessa dall'utilizzo di un atlante, e quindi di una maggiore possibilità di sopravvivenza del paziente, permettendo inoltre una migliorata capacità di monitoraggio della terapia stessa e dei suoi effetti come, ad esempio, nel caso di cancro cerebrale.

Esistono chiaramente anche una serie di svantaggi correlati all'uso di tecnologia ibrida PET-MR tra cui la scarsa reperibilità di sistemi integrati full-body e il loro costo elevato, questo rende il processo di acquisizione delle immagini complesso e di portata ridotta.

Inoltre, l'utilizzo di tecnologie ibride di nuova generazione richiede competenze molto avanzate, oltre a richiedere un tempo superiore per l'acquisizione dei dati. In sintesi, la creazione di un atlante cerebrale PET-MRI comporta uno sviluppo estremamente rilevante nella diagnostica e consente un approccio più ottimizzato nella lotta a patologie neurodegenerative, è importante considerare come sia prioritaria l'acquisizione di immagini cerebrali da una grande quantità di soggetti sani e l'accurata selezione delle stesse in modo da poter rendere il modello finale il più accurato possibile.

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1 : Stati energetici degli elettroni	3
Figura 2: Spettro di radiazione elettromagnetica.....	4
Figura 3. Rappresentazione del decadimento radioattivo.....	7
Figura 4 Rappresentazione del decadimento alpha	8
Figura 5 Rappresentazione del decadimento beta	8
Figura 6 Rappresentazione del decadimento Gamma	9
Figura 7 Principali meccanismi d'interazione per raggi Gamma	10
Figura 8 Rappresentazione grafica dell'effetto Compton	12
Figura 9 Fenomeno della produzione di coppie	13
Figura 10 Raffigurazione di uno scanner PET	18
Figura 11 Differenza tra sistemi di acquisizione 2D e 3D	21
Figura 12 Rappresentazione dello spettro energetico delle interazioni dei raggi Gamma	23
Figura 13 Rivelazione di fotoni incidenti in uno scanner PET.....	26
Figura 14 Differenza tra coincidenza casuale e coincidenza vera.....	27
Figura 15 Rappresentazione del TOF in uno scanner PET	29
Figura 16 Sinogramma	31
Figura 17 Tipologie di interazioni tra fotoni e fotorivelatori in uno scanner PET	34
Figura 18 Errori associati alla DOI.....	39
Figura 19 Rappresentazione grafica di uno scanner MR.....	42
Figura 20 Descrizione grafica dello spin.....	43
Figura 21 Decadimento T1	46
Figura 22 Decadimento T2	47
Figura 23 Confronto grafico tra decadimento T1 e T2.....	48
Figura 24 Confronto tra un immagine pesata con decadimento T1 (sinistra) e T2 (destra).....	51
Figura 25 Tipologie di sistemi ibridi PET MR.....	52
Figura 26 Siemens Biograph mMR	54
Figura 27 Metodi di correzione dell'attenuazione	57
Figura 28 Interfaccia grafica di SPM12	59
Figura 29 Interfaccia grafica di SPM12 : Realign: Estimate&Reslice	61

Figura 30 : Interfaccia grafica di Coregister : Estimate&Reslice.....	64
Figura 31 Rappresentazione della NMI associata al processo di Co registrazione.....	65
Figura 32 Verifica visiva della co registrazione.....	67
Figura 33 Verifica visiva della qualità della co registrazione utilizzando la funzione Countour	70
Figura 34 Indice di similarità di Dice utilizzando un'immagine PET come RI e MRI come SI.....	73
Figura 35 Indice di Similarità di Dice utilizzando un'immagine MRI come RI e una PET come SI.....	74
Figura 36 Rappresentazione grafica di Voxel , slices e del volume di un immagine cerebrale.....	75
Figura 37 Immagine MRI T1-Wighted	77
Figura 38 Istogramma delle intensità dei voxel.....	77
Figura 39 Immagine MRI T1-Weighted da cui viene estratta.....	78
Figura 40 Rappresentazione dell'istogramma delle intensità dei voxel della ROI estratta.....	79
Figura 41: Zoom della Figura 40	80
Figura 42 Classificazione dei Voxel in funzione dell'intensità	81
Figura 43: Rappresentazione dell'interfaccia di Segmentazione in SPM12	83
Figura 44: Risultato del processo di Segmentazione con rispettivamente: GM, WM, CSF, OSSA e Altro.....	84
Figura 45 Interfaccia SPM12 per la Normalizzazione: Estimate&Write	87
Figura 46 : Immagini PET (sopra) e MRI (sotto) normalizzate dopo la normalizzazione nello spazio MNI	88
Figura 47 : Atlante PET-MRI nello spazio BMI	90

BIBLIOGRAFIA

1. McGrayne, Sharon Bertsch , Trefil, James and Bertsch, George F.. "atom". Encyclopedia Britannica, 20 May. 2024, <https://www.britannica.com/science/atom>.
2. Volterrani, D., Mariani, G., & Erba, P. A. (2010). Fondamenti di medicina nucleare. In *Springer eBooks*. <https://doi.org/10.1007/978-88-470-1685-9>
3. Lechner, A. (2018). Particle interactions with matter. CERN Yellow Reports: School Proceedings, 5, 47. <https://doi.org/10.23730/cyrsp-2018-005.47>
4. Electromagnetic Spectrum - Introduction. (n.d.). <https://imagine.gsfc.nasa.gov/science/toolbox/emspectrum1.html>
5. Malamud, H. (1977). Introductory Physics of Nuclear Medicine. Clinical Nuclear Medicine, 2(5), 178. <https://doi.org/10.1097/00003072-197705000-00014>
6. Bailey, D. L., Townsend, D. W., Valk, P. E., & Maisey, M. N. (2006). Positron Emission tomography: Basic Sciences. Springer Science & Business Media.
7. Jones, Terry & Townsend, David. (2017). History and future technical innovation in positron emission tomography. Journal of Medical Imaging. 4. 011013. 10.1117/1.JMI.4.1.011013.
8. Tan, H., Gu, Y., Yu, H., Hu, P., Zhang, Y., Mao, W., & Shi, H. (2020). Total-Body PET/CT: current applications and future perspectives. American Journal of Roentgenology, 215(2), 325–337. <https://doi.org/10.2214/ajr.19.22705>
9. El Ouaridi A, Ait Elcadi Z, Mkimel M, Bougteb M, El Baydaoui R. The detection instrumentation and geometric design of clinical PET scanner: towards better performance and broader clinical applications. Biomed Phys Eng Express. 2024 Mar 14;10(3). doi: 10.1088/2057-1976/ad2d61. PMID: 38412520.
10. Turkington, T. G. (2001). Introduction to PET instrumentation. PubMed, 29(1), 4–11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11283211>
11. Melcher CL. Scintillation crystals for PET. J Nucl Med. 2000 Jun;41(6):1051-5. PMID: 10855634.
12. Surti, S. (2014). Update on Time-of-Flight PET imaging. the Journal of Nuclear Medicine, 56(1), 98–105. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.145029>

13. Jakoby, B. W., Bercier, Y., Conti, M., Casey, M. E., Bendriem, B., & Townsend, D. W. (2011). Physical and clinical performance of the mCT time-of-flight PET/CT scanner. *Physics in Medicine & Biology/Physics in Medicine and Biology*, 56(8), 2375–2389. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/8/004>
14. Tong, S., Alessio, A. M., & Kinahan, P. E. (2010). Image reconstruction for PET/CT scanners: past achievements and future challenges. *Imaging in Medicine*, 2(5), 529–545. <https://doi.org/10.2217/iim.10.49>
15. Fahey, F. H. (2002). Data acquisition in PET imaging. *PubMed*, 30(2), 39–49. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12055275>
16. Al-Sharify, Z. T., Al-Sharify, T. A., Al-Sharify, N. T., & Naser, H. Y. (2020). A critical review on medical imaging techniques (CT and PET scans) in the medical field. *IOP Conference Series. Materials Science and Engineering*, 870(1), 012043. <https://doi.org/10.1088/1757-899x/870/1/012043>
17. Lewitt RM, Matej S. Overview of methods for image reconstruction from projections in emission computed tomography. *Proc. IEEE* 2003;91(10):1588–1611. Overview of image reconstruction methods for emission tomography.
18. Kinahan, P.; Defrise, M.; Clackdoyle, R. Analytic image reconstruction methods. In: Wernick, M.; Aarsvold, J., editors. *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT*. Elsevier; London, UK: 2004. p. 421-442. Discusses analytic image reconstruction in detail.
19. Kak, AC.; Slaney, M. *Principles of Computerized Tomographic Imaging*. IEEE Press; NY, USA: 1988. Discusses the mathematical principles of tomographic imaging and image reconstruction.
20. Chen, Y., & An, H. (2017). Attenuation correction of PET/MR imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 25(2), 245–255. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2016.12.001>
21. Watson, C.C., Newport, D., Casey, M.E. (1996). A Single Scatter Simulation Technique for Scatter Correction in 3D PET. In: Grangeat, P., Amans, JL. (eds) *Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine. Computational Imaging and Vision*, vol 4. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-015-8749-5_18

22. Zaidi, H., & Montandon, M. (2007). Scatter compensation techniques in PET. *PET Clinics*, 2(2), 219–234. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2007.10.003>
23. Oliver, J. F., & Rafecas, M. (2016). Modelling random coincidences in positron emission tomography by using singles and prompts: a comparison study. *PloS One*, 11(9), e0162096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162096>
24. Shibuya, K. et al. (2007). Limit of Spatial Resolution in FDG-PET due to Annihilation Photon Non-Collinearity. In: Magjarevic, R., Nagel, J.H. (eds) *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006. IFMBE Proceedings*, vol 14. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-36841-0_411
25. Mohammadi, I., Castro, I. F. C., Correia, P. M. M., Silva, A. L. M., & Veloso, J. F. C. A. (2019). Minimization of parallax error in positron emission tomography using depth of interaction capable detectors: methods and apparatus. *Biomedical Physics & Engineering Express*, 5(6), 062001. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/ab4a1b>
26. Moses, W. W. (2011). Fundamental limits of spatial resolution in PET. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. Section a, Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment/Nuclear Instruments & Methods in Physics Research. Section a, Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 648, S236–S240. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2010.11.092>
27. Marquis, H., Willowson, K. P., & Bailey, D. L. (2023). Partial volume effect in SPECT & PET imaging and impact on radionuclide dosimetry estimates. *DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)*, 11(1), 44-54. <https://doi.org/10.22038/aojnmb.2022.63827.1448>
28. Srinivas, S. M., Dhurairaj, T., Basu, S., Bural, G., Surti, S., & Alavi, A. (2009). A recovery coefficient method for partial volume correction of PET images. *Annals of Nuclear Medicine*, 23(4), 341–348. <https://doi.org/10.1007/s12149-009-0241-9>
29. Vicente, E., Herraiz, J. L., España, S., Herranz, E., Desco, M., Vaquero, J. J., & Udías, J. M. (2013). Improved dead-time correction for PET scanners: application to small-animal PET. *Physics in Medicine & Biology/Physics in*

- Medicine and Biology, 58(7), 2059–2072. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/7/2059>
30. Prakken, N. H. J., Besson, F. L., Borra, R. J. H., Büther, F., Buechel, R. R., Catana, C., Chiti, A., Dierckx, R. a. J. O., Dweck, M. R., Erba, P. A., Glaudemans. (2023). PET/MRI in practice: a clinical centre survey endorsed by the European Association of Nuclear Medicine (EANM) and the EANM Forschungs GmbH (EARL). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 50(10), 2927–2934. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06308-y>
 31. Catana, C. (2017). Principles of simultaneous PET/MR imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 25(2), 231–243. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.01.002>
 32. Pollard, A. C., De La Cerda, J., Schuler, F. W., Kingsley, C. V., Gammon, S. T., & Pagel, M. D. (2022). Evaluations of the performances of PET and MRI in a simultaneous PET/MRI instrument for pre-clinical imaging. *EJNMMI Physics*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s40658-022-00483-x>
 33. Stig E. Forshult. *Magnetic Resonance Imaging – MRI – An Overview Research Report* Karlstad University Studies 2007:22 ISSN 1403-8099 ISBN 978-91-7063-125-2
 34. Idrees, Muhammad. (2014). AN OVERVIEW ON MRI PHYSICS AND ITS CLINICAL APPLICATIONS. *International Journal of Current Pharmaceutical & Clinical Research*. 4. 185-193.
 35. Bushberg, J. T., Seibert, J. A., Leidholdt, E. M., Boone, J. M., & Goldschmidt, E. J. (2003). The essential physics of medical imaging. *Medical Physics on CD-ROM/Medical Physics*, 30(7), 1936. <https://doi.org/10.1118/1.1585033>
 36. Ratib, O. (2013). PET/MRI: a new era in multimodality molecular imaging. *Clinical and Translational Imaging/Clinical and Translational Imaging*, 1(1), 5–10. <https://doi.org/10.1007/s40336-013-0003-5>
 37. Catana, C., Guimaraes, A. R., & Rosen, B. R. (2013). PET and MR imaging: the odd couple or a match made in heaven? *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 54(5), 815–824. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.112771>

38. Karlberg, A. M., Sæther, O., Eikenes, L., & Goa, P. E. (2016). Quantitative comparison of PET performance-Siemens Biograph mCT and mMR. *EJNMMI physics*, 3(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s40658-016-0142-7>
39. Thomas Beyer. (2010). MR/PET – Hybrid Imaging for the Next Decade. *MReadings: Molecular MRI*, 3/2010. <https://www.siemens-healthineers.com/it/magnetic-resonance-imaging/mr-pet-scanner/biograph-mm>
40. Musafargani, S., Ghosh, K.K., Mishra, S. et al. PET/MRI: a frontier in era of complementary hybrid imaging. *European J Hybrid Imaging* 2, 12 (2018). <https://doi.org/10.1186/s41824-018-0030-6>
41. Wagenknecht, G., Kaiser, H., Mottaghy, F. M., & Herzog, H. (2012). MRI for attenuation correction in PET: methods and challenges. *Magma*, 26(1), 99–113. <https://doi.org/10.1007/s10334-012-0353-4>
42. Krokos, G., MacKewn, J., Dunn, J., & Marsden, P. (2023). A review of PET attenuation correction methods for PET-MR. *EJNMMI Physics*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s40658-023-00569-0>
43. Blumhagen, J. O., Ladebeck, R., Fenchel, M., & Scheffler, K. (2012). MR-based field-of-view extension in MR/PET: B0 homogenization using gradient enhancement (HUGE). *Magnetic Resonance in Medicine*, 70(4), 1047–1057. <https://doi.org/10.1002/mrm.24555>
44. Sjöholm, T., Ekström, S., Strand, R., Ahlström, H., Lind, L., Malmberg, F., & Kullberg, J. (2019). A whole-body FDG PET/MR atlas for multiparametric voxel-based analysis. *Scientific reports*, 9(1), 6158. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42613-z>
45. Huhdanpaa, H., Hwang, D. H., Gasparian, G. G., Booker, M. T., Cen, Y., Lerner, A., Boyko, O. B., Go, J. L., Kim, P. E., Rajamohan, A., Law, M., & Shiroishi, M. S. (2014). Image coregistration: quantitative processing framework for the assessment of brain lesions. *Journal of digital imaging*, 27(3), 369–379. <https://doi.org/10.1007/s10278-013-9655-y>
46. James, J. S., Rajesh, P., Chandran, A. V., & Kesavadas, C. (2014). fMRI paradigm designing and post-processing tools. *The Indian journal of radiology & imaging*, 24(1), 13–21. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.130686>

47. Despotović, I., Goossens, B., & Philips, W. (2015). MRI segmentation of the human brain: challenges, methods, and applications. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2015, 450341.
<https://doi.org/10.1155/2015/450341>
48. Morales Drissi, Natasha. (2019). Brain Networks and Dynamics in Narcolepsy. 10.3384/diss.diva-153629.
49. Kiebel, S. J., Ashburner, J., Poline, J., & Friston, K. J. (1997). MRI and PET Coregistration—A Cross Validation of Statistical Parametric Mapping and Automated Image Registration. *NeuroImage*, 5(4), 271–279. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0265>.
50. Yokoi, T., Soma, T., Shinohara, H., & Matsuda, H. (2004). Accuracy and reproducibility of co-registration techniques based on mutual information and normalized mutual information for MRI and SPECT brain images. *Annals of Nuclear Medicine*, 18(8), 659–667. <https://doi.org/10.1007/bf02985959>.
51. Huhdanpaa, H., Hwang, D. H., Gasparian, G. G., Booker, M. T., Cen, Y., Lerner, A., Boyko, O. B., Go, J. L., Kim, P. E., Rajamohan, A., Law, M., & Shiroishi, M. S. (2014). Image Coregistration: Quantitative processing framework for the assessment of brain lesions. *Journal of Digital Imaging*, 27(3), 369–379. <https://doi.org/10.1007/s10278-013-9655-y>.
52. Murad, V., Kim, E. E., Paeng, J., Im, H., & Cheon, G. (2022). Atlas and anatomy of PET/MRI. In *Springer eBooks* (pp. 1–52). https://doi.org/10.1007/978-3-030-92349-5_1
53. Mandal, P. K., Mahajan, R., & Dinov, I. D. (2012). Structural brain atlases: design, rationale, and applications in normal and pathological cohorts. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 31 Suppl 3(0 3), S169–S188.
<https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120412>.

