



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA - DIMED

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN “TECNICHE DI
RADIOLOGIA MEDICA, PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA”

Sede di Vicenza

Presidente: Prof. Roberto Stramare

Imaging RM a supporto della LITT nel trattamento
dell'epilessia farmaco-resistente: ottimizzazione della
procedura e ruolo del TSRM

Relatore: TSRM Valentina Giroto

Correlatore: TSRM Alberto Tecchio

Guida Tecnico-Pratica: TSRM Marica Busatto

Laureando

Elia Paolo Maria Camon

ANNO ACCADEMICO 2021/2022



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA - DIMED

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN “TECNICHE DI
RADIOLOGIA MEDICA, PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA”

Sede di Vicenza

Presidente: Prof. Roberto Stramare

Imaging RM a supporto della LITT nel trattamento
dell'epilessia farmaco-resistente: ottimizzazione della
procedura e ruolo del TSRM

Relatore: TSRM Valentina Girotto

Correlatore: TSRM Alberto Tecchio

Guida Tecnico-Pratica: TSRM Marica Busatto

Laureando

Elia Paolo Maria Camon

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1: EPILESSIA	3
1.1 Definizione.....	3
1.2 Classificazione delle epilessie.....	7
1.2.1 Tipo di crisi.....	8
1.2.2 Tipo di epilessia.....	9
1.2.3 Eziologia.....	10
1.3 Terapie.....	12
1.4 Epilessia Farmacoresistente.....	13
1.4.1 Terapie nell'epilessia farmacoresistente.....	14
CAPITOLO 2: TECNICHE DI ABLAZIONE TERMICA	17
2.1 Meccanismi comuni di danno.....	18
2.2 Tecniche di termoablazione.....	19
CAPITOLO 3: LITT	25
3.1 Caratteristiche.....	25
3.2 Componenti del sistema Visualase™.....	26
3.2.1 LASER.....	27
3.2.2 VCLAS.....	30
3.2.3 Sistema di ancoraggio osseo.....	32
3.2.4 Workstation Visualase™.....	32
CAPITOLO 4: SEQUENZE DI RISONANZA PER LA TERMOMETRIA REAL-TIME	35
4.1 Metodi di misurazione della temperatura relativa.....	36
4.1.1 Costante di tempo di rilassamento T1.....	36
4.1.2 Costante di tempo di rilassamento T2.....	37
4.1.3 Densità protonica.....	38

4.1.4	Coefficiente di diffusione.....	39
4.1.5	Trasferimento di Magnetizzazione (MT).....	39
4.1.6	Proton Resonance Frequency Shift (PRFS).....	40
4.2	Metodi di misurazione della temperatura assoluta.....	43
4.2.1	Spettroscopia.....	44
4.2.2	Agenti di contrasto sensibili alla temperatura.....	45
CAPITOLO 5: MATERIALI E METODI.....		47
CAPITOLO 6: GESTIONE DEL PAZIENTE E PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO.....		51
6.1	Pianificazione.....	52
6.2	Posizionamento del catetere laser.....	52
6.3	Trasporto alla risonanza magnetica.....	55
6.4	Ablazione laser guidata da imaging di Risonanza magnetica...57	
6.4.1	Imaging pretrattamento.....	57
6.4.2	Imaging Real-Time.....	59
6.4.3	Controllo post-trattamento.....	63
6.5	Chiusura dell'accesso.....	64
6.6	Follow Up.....	64
CAPITOLO 7: OTTIMIZZAZIONE DELLA PROCEDURA.....		67
7.1	Accorgimenti tecnici nel workflow.....	67
7.2	Casistiche particolari.....	69
7.3	Aspetti organizzativi.....	74
CAPITOLO 8: RISULTATI.....		75
8.1	Imaging pre e post LITT (Gruppo A).....	75
8.2	Imaging pre e post ottimizzazione (Gruppo B).....	78
CAPITOLO 9: RUOLO DEL TSRM.....		83

CONCLUSIONI.....	87
ALLEGATO SICUREZZA LASER.....	89
BIBLIOGRAFIA.....	93

INTRODUZIONE

L'epilessia è una patologia che comporta un'alterazione prolungata della normale funzionalità cerebrale, determinando un abbassamento patologico della soglia di eccitabilità dei neuroni. Ciò induce, nei soggetti affetti, crisi di vario tipo ed intensità che alterano le normali condizioni di vita. Circa il 30% dei casi viene classificato come epilessia farmacoresistente a causa della mancanza di terapie efficaci o prive di importanti effetti collaterali.

In questo ambito terapeutico si inserisce la terapia termica interstiziale laser (LITT) che garantisce un'alternativa efficace e meno invasiva rispetto alla tradizionale chirurgia resezionale. Il progresso tecnologico degli ultimi anni ha infatti permesso lo sviluppo della termometria Real-Time per mezzo di imaging a Risonanza Magnetica.

Tale metodica è di fatto risultata essere la più opportuna a supporto di LITT, in quanto consente di fornire dati sia di tipo quantitativo che qualitativo. Per riuscire a ricavare le opportune informazioni di carattere fisiologico in contemporanea all'ablazione laser, è stato sviluppato il metodo PRFS (Proton Resonance Frequency Shift) che si basa sulla variazione della frequenza di risonanza indotta dall'aumento della temperatura, rilevabile come differenza di fase grazie all'utilizzo di sequenze termometriche real-time T-MAP.

A supporto di tutta la procedura assumono notevole importanza le diverse componenti hardware e software che garantiscono un ritorno pressoché immediato della risposta fisiologica dei diversi tessuti oggetto di ablazione termica, nonché le diverse figure professionali coinvolte durante tutto il processo.

L'analisi e lo sviluppo di tale argomento è frutto dell'esperienza di tirocinio formativo presso l'U.O. di Neuroradiologia dell'Ospedale "San Bortolo" di Vicenza. Lo scopo di questo elaborato consiste principalmente nella descrizione del processo di studio ed ottimizzazione di questa procedura innovativa, in particolare per quanto riguarda il posizionamento di pazienti con accesso non compatibile con bobine encefalo standard.

Sulla base di questo è stato poi analizzato il ruolo del Tecnico di Radiologia Medica come professionista coinvolto nei processi di ottimizzazione e sviluppo del protocollo d'intervento: in taluni casi attraverso il lavoro d'equipe, in altri come professionista capace di autonomia decisionale sulla base delle proprie conoscenze teorico-pratiche ed organizzative rispetto gli ambienti di lavoro.

CAPITOLO 1

EPILESSIA

1.1 Definizione

L'epilessia, dal verbo greco επιλαμβάνω che, al passivo (ἐπιλαμβάνομαι), significa "essere colto di sorpresa", è un disturbo neurologico conosciuto fin dall'antichità. Per gli antichi greci, così come per le popolazioni limitrofe, era associata a concetti quali impurità, possessioni o maledizioni divine, tanto da ricevere il nome di morbo sacro e, in quanto tale, veniva trattata con rituali di purificazione. Successivamente, Ippocrate ne rifiutò il carattere soprannaturale nel suo trattato intitolato "De morbo sacro"¹: egli riconobbe il ruolo centrale del cervello come sede di tale malattia e ne teorizzò origini di tipo ereditario ed embriologico condizionate da fattori esterni come i venti. Descrisse inoltre le principali manifestazioni cliniche dell'attacco epilettico, in particolare convulsioni e perdita di coscienza (attacco tonico-clonico), soffocamento, perdita della voce, sguardo fisso.

L'epilessia risulta essere una patologia molto diffusa, si stima siano oltre 50 milioni le persone affette nel mondo². A seconda delle aree geografiche osservate, è rilevabile una prevalenza di 4 - 10 casi ogni 1000 persone, ipotesi tuttavia da rivedere al rialzo in quanto vengono sottostimati i casi di epilessia silente, condizione favorita dallo stigma sociale che circonda tale malattia. L'incidenza annuale a livello globale si attesta sui 2,4 milioni di nuove diagnosi, con 30 - 50 nuovi casi ogni 100.000 persone nei Paesi ad alto reddito mentre nelle Nazioni meno sviluppate si arriva a cifre due volte superiori.

Generalmente l'epilessia si identifica come un disturbo caratterizzato da convulsioni: i soggetti affetti soffrono di crisi ricorrenti e imprevedibili il cui inizio è dato dalla sincronizzata attivazione delle cellule del cervello, i neuroni. Per attivazione neuronale si intende il processo di trasmissione del segnale elettrico da un neurocita al successivo (Fig. 1).

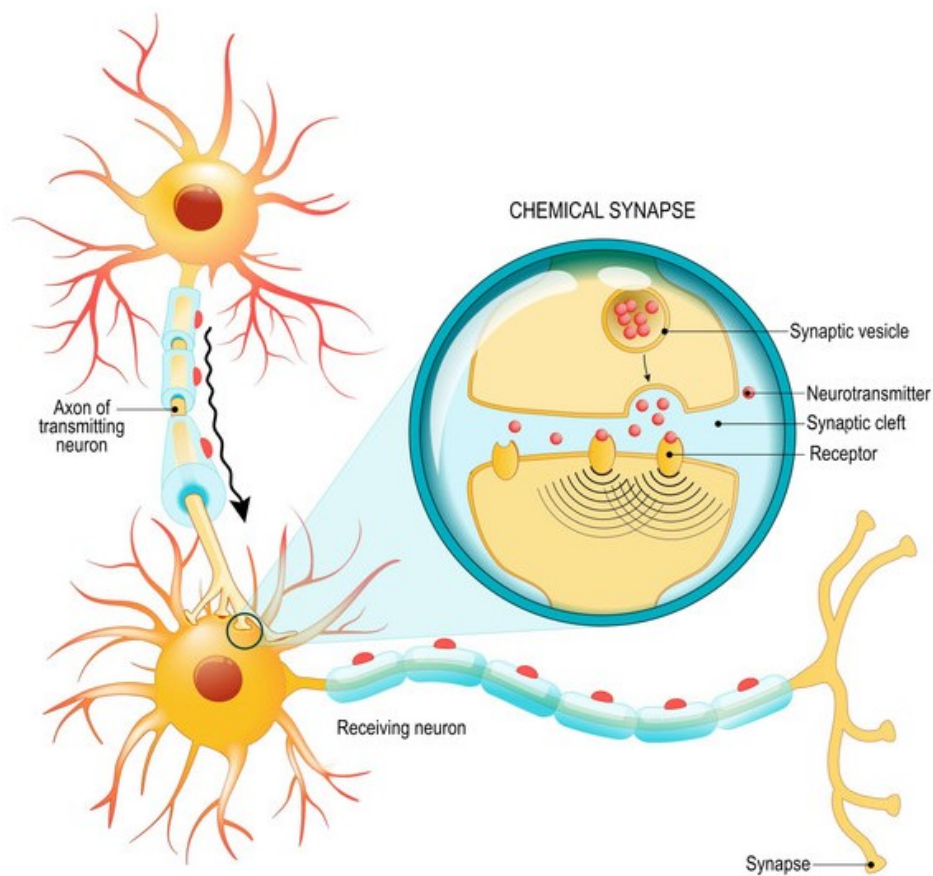


Fig. 1. Neuroni e trasmissione del segnale mediante neurotrasmettitori³.

L'impulso elettrico viene trasportato lungo l'assone e i rami terminali presinaptici grazie ai gradienti elettrici; questi ultimi si generano dal passaggio di ioni sodio e calcio dagli spazi extracellulari all'interno della cellula. Il percorso inverso è seguito dagli ioni potassio affinché si ristabilisca il potenziale di membrana a riposo. Quando l'impulso giunge alla sinapsi, si verifica la liberazione di vescicole contenenti neurotrasmettitori, sostanze chimiche che rappresentano i veri propagatori del segnale da una cellula alla successiva. Questi, dopo aver attraversato lo spazio sinaptico, si legano ai relativi recettori specifici e l'effetto che ne deriva ne determina la tipologia: neurotrasmettitori eccitatori quando inducono un'apertura dei canali ionici nei dendriti della nuova cellula; neurotrasmettitori inibitori quando comportano una chiusura dei canali ionici.

Durante una crisi epilettica, alcuni neuroni cerebrali sono temporaneamente alterati e iniziano improvvisamente ad eccitarsi l'un l'altro, generando un effetto a cascata definito parossismo.

Il parossismo può essere determinato da due diverse cause: eccesso di eccitazione o deficit di inibizione⁴. Il neurotrasmettitore eccitatorio principale è il glutammato il quale ha come recettore l'NMDA, responsabile dell'apertura dei canali degli ioni calcio; alcuni soggetti affetti da epilessia presentano un'attivazione di questo recettore più accelerata o durevole. Il neurotrasmettitore inibitore principale è il GABA che, legandosi ai recettori GABA-specifici, determina l'apertura dei canali degli ioni cloro negativi. In questo caso le persone affette da epilessia presentano recettori GABA disfunzionali che non riescono a inibire il segnale. Altre cause di epilessia, descritte successivamente, comprendono tumori, infezioni o altre lesioni cerebrali.

Quando un cluster di neuroni scatena una crisi, a causa della diminuzione dell'inibizione o dell'aumento dell'eccitazione, è possibile notare la comparsa di alcuni segni esteriori come ad esempio convulsioni, movimenti ripetuti o perdita di coscienza. Vi sono però anche sintomi emotivi o sensoriali sperimentati solo dai pazienti, quali attacchi di panico o strani odori. I diversi sintomi dipendono da quale regione dell'encefalo viene interessata dalla crisi.

Fino a pochi anni fa, dal punto di vista clinico, l'epilessia era generalmente definita come un disturbo neurologico caratterizzato da una persistente predisposizione all'insorgenza di crisi epilettiche e ciò, nella pratica clinica, corrispondeva alla rilevazione di almeno due crisi epilettiche non provocate ad almeno 24 ore di distanza⁵.

Negli ultimi anni, tuttavia, questa definizione è stata analizzata e rivista dalla International League Against Epilepsy (ILAE) che, al fine di modificarne la percezione in ambito umano, clinico e legale, l'ha definita "una malattia cerebrale caratterizzata da una delle seguenti condizioni⁶:

- 1) almeno due crisi non provocate (o riflesse) verificatesi a più di 24 ore di distanza;
- 2) una crisi non provocata (o riflessa) e una probabilità di ulteriori crisi simile al rischio generale di recidiva (almeno 60%) dopo due crisi non provocate, nei successivi 10 anni;
- 3) diagnosi di una sindrome epilettica.”

I motivi di questo intervento nella definizione di epilessia sono molteplici, a partire dalla necessità di far combaciare la definizione clinico-pratica di epilessia e la concezione della stessa da parte degli epilettologi. Alcuni aspetti della nuova definizione meritano un chiarimento.

Malattia

Se, tradizionalmente, ci si riferiva all'epilessia come ad un disturbo, ora con il termine malattia si vuole esprimere un'alterazione più prolungata della normale funzionalità cerebrale rispetto all'accezione puramente temporanea o comunque meno durevole della definizione precedente, evidenziandone l'impatto prolungato sulla vita dei soggetti affetti⁷.

Due crisi non provocate

Le crisi dovute a stati transitori dell'encefalo quali carenza da alcool, traumi cranici o stati febbrili non determinano la diagnosi di epilessia; diversamente la medesima condizione in un paziente fotosensibile corrisponde alla definizione di epilessia, in quanto le crisi sono associate a una anomala e durevole predisposizione a manifestarsi, nonostante siano esse crisi provocate⁸.

Elevato rischio di recidiva

Questo termine deriva dalla pratica di trattare pazienti in cui sia stata confermata una singola crisi, correlata a un rischio di recidiva paragonabile a chi avesse già avuto due crisi non provocate, come fossero dunque affetti

da epilessia. Se tale rischio risulta essere superiore al 60%, valore tuttavia solo stimabile, allora è possibile formulare la diagnosi⁹.

Epilessia risolta

La precedente definizione non prevedeva la remissione o guarigione, dunque un soggetto in età adulta con due precedenti crisi non provocate nell'infanzia veniva ancora considerato affetto da epilessia, portando al verificarsi di problematiche sia sul piano economico che sociale, come l'impossibilità di accedere all'istruzione o di contrarre matrimonio in determinati Paesi. Con l'attuale definizione, invece, una persona libera da crisi da almeno 10 anni in assenza di farmaci antiepilettici negli ultimi cinque viene ora considerata guarita, anche se non vi è garanzia che l'epilessia non si ripresenti¹⁰.

1.2 Classificazione delle epilessie

Allo scopo di proporre al paziente il miglior percorso di trattamento possibile, il clinico deve definire l'evento, in primo luogo identificandolo come crisi epilettica se coerente ad essa, o un fenomeno di altra natura con caratteristiche simili (sincope convulsiva, parasonnia, disturbo del movimento, etc). La classificazione prevede poi la definizione del tipo di crisi che colpisce il soggetto, il riconoscimento del tipo di epilessia e l'identificazione di una specifica sindrome epilettica. Questo lungo iter utilizza le informazioni derivanti dai tracciati elettroencefalografici, dall'imaging diagnostico e da altri esami esplorativi dell'eziologia.

Citando Scheffer, Ingrid et al. (2017)¹¹, infatti, "Questo processo ha lo scopo di fornire una struttura per comprendere il tipo di crisi presenti, quali altri tipi di crisi si potrebbero verificare nello stesso soggetto, i possibili fattori scatenanti le crisi e, spesso, la loro prognosi. La classificazione fornisce anche informazioni sul rischio di comorbidità: difficoltà di apprendimento, disabilità intellettiva, sintomi neuropsichiatrici come i disturbi dello spettro autistico e il rischio di mortalità (Sudden Unexpected Death in Epilepsy,

SUDEP). Inoltre la classificazione spesso guida la scelta della terapia antiepilettica”.

1.2.1 Tipo di crisi

Una crisi è definita come "un'occorrenza transitoria di segni e/o sintomi dovuta ad una attività neuronale cerebrale anomala, eccessiva o sincrona"¹². Sulla base delle caratteristiche di esordio, le crisi si dividono in:

- focale: viene interessato un singolo emisfero o lobo;
- generalizzata: coinvolge entrambi gli emisferi;
- ad esordio sconosciuto.

La crisi focale a sua volta si definisce crisi focale semplice nel caso del mantenimento dello stato di coscienza o crisi focale complessa nel caso di coscienza alterata. La crisi focale semplice coinvolge piccole aree dell'encefalo e i soggetti sperimentano strani effetti sensoriali o movimenti convulsivi di singoli gruppi muscolari. Solitamente, inoltre, le persone si rendono conto che qualcosa sta per accadere e spesso ricordano l'avvenimento. Le crisi focali complesse determinano invece perdita di coscienza o alterata consapevolezza e responsività, e spesso non rimane memoria dell'accaduto.

Nel caso in cui entrambi gli emisferi vengano coinvolti si definisce invece un quadro di crisi generalizzata; talvolta può avere esordio come focale e poi progredire in generale, nel qual caso si parla di crisi generalizzata secondaria. Le crisi generalizzate si suddividono a loro volta in¹³:

- crisi toniche: caratterizzate da irrigidimento e flessione dei muscoli motori che determinano una caduta spesso di schiena;
- crisi atoniche: nelle quali il rilassamento dei muscoli determina una caduta in avanti;

- crisi cloniche: caratterizzate da violente contrazioni muscolari dette convulsioni;
- crisi tonico-cloniche: molti pazienti sperimentano crisi in cui a una prima fase tonica di irrigidimento segue una fase clonica;
- crisi miocloniche: presentano contrazioni muscolari rapide degli arti e del tronco;
- assenze: il soggetto perde e riguadagna consapevolezza di sé con l'unico segno esteriore descrivibile come sensazione di defasamento della persona rispetto alla realtà.

In seguito al lavoro di alcune equipe appositamente create dall'ILAE per organizzare la classificazione dei tipi di crisi¹⁴, il termine "focale" assume il significato di "originante entro network limitati a un emisfero" sostituendo il precedente termine "parziale", più ambiguo. La loro distribuzione può essere molto ampia o ben localizzata. Le crisi "generalizzate dall'esordio" vengono invece definite come "originanti in qualche punto entro, e con rapido impegno di, network distribuiti bilateralmente"¹⁵.

1.2.2 Tipo di epilessia

Molte epilessie includono diversi tipi di crisi e dunque si procede con la definizione di¹⁶:

- epilessia generalizzata: i soggetti affetti mostrano EEG con alterazioni e anomalie generalizzate, vari tipi di crisi tra le quali assenze, crisi miocloniche, crisi atoniche, crisi toniche e crisi tonico cloniche;
- epilessia focale: comprende crisi focali o multifocali, con o senza compromissione del contatto, motorie e non motorie, crisi focali con evoluzione in crisi tonico cloniche bilaterali oltre ad un tracciato EEG con anomalie epilettiformi focali;

- epilessia combinata generalizzata e focale: questi pazienti presentano sia crisi focali che generalizzate con l'elettroencefalogramma intercritico che presenta entrambi i tipi di anomalie;
- epilessia di tipo sconosciuto: si applica in caso di insufficienti informazioni come per EEG non disponibile o normale.

Sindrome epilettica

Una volta definiti tipi di crisi e tipo di epilessia di cui un paziente è affetto, si può procedere alla diagnosi di sindrome epilettica¹⁷, grazie all'associazione di ciò che viene riportato in letteratura con i reperti riscontrati nelle neuroimmagini e nell'elettroencefalogramma. È possibile riscontrare in soggetti affetti da una stessa sindrome alcune caratteristiche comuni età-dipendenti: periodo di esordio, variazioni circadiane e fattori scatenanti le crisi, talvolta la prognosi.

1.2.3 Eziologia¹⁸

Strutturale

Altrettanto utile per alcuni trattamenti è la conoscenza dell'eziologia e per poter arrivare a questo è necessario condurre una prima indagine mediante Risonanza Magnetica ad alto campo, possibilmente 3T o 7T, allo scopo di verificare la presenza di anomalie strutturali. Qualora vi sia convergenza tra le indicazioni EEG e la presenza di un'architettura anomala riscontrabile nelle immagini RM, è possibile ipotizzare con sufficiente certezza che data regione sia l'area di origine delle crisi. Queste anomalie possono essere acquisite in seguito a traumi, infezioni o ictus, oppure derivare da alterazioni genetiche. In particolare per questo gruppo di epilessie risulta talvolta possibile eseguire una procedura di termoablazione laser (LITT) al fine di eliminare il focolaio epilettogeno.

Genetica

Si parla di eziologia genetica qualora sia presente una mutazione genetica, solitamente sconosciuta, che è riscontrabile mediante lo studio della storia familiare di epilessia, come nel caso dell'epilessia familiare autosomica dominante. Questa diagnosi tuttavia non esclude variazioni nella gravità delle crisi, a causa del mosaicismo delle due popolazioni di cellule o dell'influenza di fattori ambientali quali stress e ulteriori patologie in atto.

Infettiva

L'eziologia infettiva è la causa più comune di epilessia a livello mondiale. Bisogna però escludere quelle crisi provocate da infezioni acute e riferirsi invece a epilessie che sono il sintomo principale in infezioni note come HIV, tubercolosi, citomegalovirus. Talvolta si utilizza questo termine anche per epilessie sviluppatasi al termine di una fase acuta di un'infezione.

Metabolica

L'eziologia metabolica è particolarmente legata a quella genetica in quanto è determinata da una marcata alterazione del metabolismo di particolari molecole biochimiche. Riconoscere il disturbo metabolico è importante in quanto permette di studiare terapie mirate in base al disturbo del paziente.

Autoimmune

Questa categoria di epilessie è in costante aumento a causa della sempre maggiore disponibilità di test immunologici e viene presa in considerazione nel caso di infiammazioni autoimmunomediate del sistema nervoso centrale. Anche in questa situazione la conoscenza dell'eziologia è necessaria al fine di programmare immunoterapie specifiche.

Sconosciuta

Questo gruppo comprende tutte quelle forme di epilessia per le quali non sia possibile risalire ad una causa primaria. Ciò può avvenire in mancanza di informazioni necessarie ad approfondire lo studio oltre la semeiotica di

base, così come dall'impossibilità di accedere ad adeguati strumenti diagnostici, largamente presenti in determinate regioni, completamente assenti in altre parti del mondo.

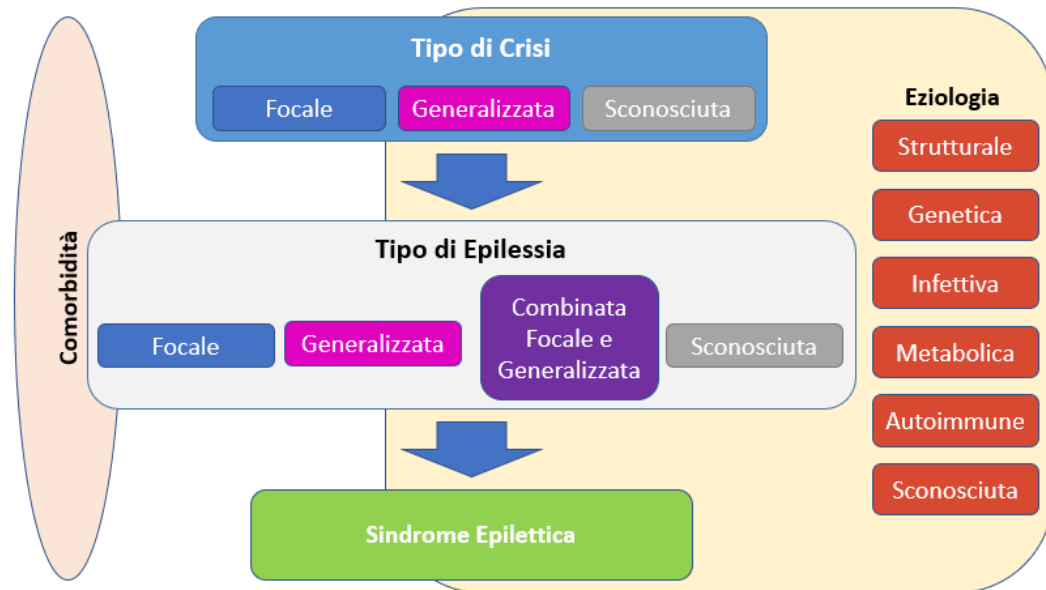


Fig. 2. Schema per la classificazione delle epilessie¹⁹.

1.3 Terapie

A seconda della causa dell'epilessia è possibile intraprendere percorsi terapeutici mirati al trattamento della causa stessa, personalizzati per il singolo paziente in base a età, sesso o altre caratteristiche rilevanti. Osservando come prime casistiche le terapie non invasive, nell'epilessia metabolica l'assunzione di una dieta chetogenica può portare alla diminuzione delle crisi mentre per l'epilessia autoimmune si ricorre a immunoterapie specifiche. In quasi tutte le forme, inoltre, il trattamento primario del 70% dei casi si rivela essere la terapia farmacologica; l'azione di questi farmaci si esplica attraverso la modulazione dell'attività dei neuroni cerebrali, con effetti dose-dipendenti, andando a interferire con i canali ionici o con i sistemi di produzione o ricezione dei neurotrasmettitori, aumentandone o diminuendone l'efficacia. Alcuni farmaci hanno però

l'effetto di aggravare le crisi in pazienti con un'epilessia diversa da quella per cui sono stati studiati.

Attualmente si conoscono più di 25 di farmaci ad azione antiepilettica, tra i quali i più utilizzati sono l'Acido Valproico, la Carbamazepina, la Fenitoina, l'Etosuccimide, le benzodiazepine e i barbiturici. La procedura standard prevede la prescrizione di un primo farmaco tradizionalmente efficace per il tipo di epilessia diagnosticata, con dosi a salire per due anni fino ad un buon controllo delle crisi e ciò avviene in poco meno del 50% dei casi. Un ulteriore 13% circa di pazienti in cui il primo farmaco non ha avuto effetto risponde invece ad un secondo farmaco; se nessuna delle due terapie si rivela più efficace, è prevista l'associazione razionale di due farmaci.

Uno dei problemi legati al trattamento farmacologico dell'epilessia è la sua alta variazione di sensibilità nel tempo alle sostanze somministrate, il che può portare a fenomeni di non responsività temporanea e assuefazione, con conseguente aumento delle dosi terapeutiche e, dunque, degli effetti collaterali sperimentati dal paziente quali "fatica, sonnolenza, vertigini, aumento di peso, aumento di dimensioni (ipertrofia) delle gengive, perdita dei capelli, reazioni cutanee come le dermatiti allergiche, disturbi del linguaggio e disturbi della memoria"²⁰. Sono possibili anche effetti più gravi come "ideazione e comportamenti suicidari, eruzione cutanea grave, insufficienza di alcuni organi come il fegato e danni al nervo ottico"²¹.

1.4 Epilessia Farmacoresistente

La terapia farmacologica riesce a controllare le crisi nel 70% dei casi.

Nel restante 30% si riscontra invece la farmacoresistenza, definita come "risposta negativa al trattamento a due farmaci antiepilettici attuali e senza altro farmaco attuale con esito libero da crisi"²². Dato però l'alto livello di fluttuazione dell'epilessia di un paziente, è possibile che in un determinato momento non vengano soddisfatti i criteri di tale definizione. Si richiede in questi casi di riclassificare l'epilessia e, di conseguenza, di rivedere le terapie.

1.4.1 Terapie nell'epilessia farmaco-resistente

La presenza di effetti collaterali gravi, oppure non gravi ma frequenti o destabilizzanti e la diagnosi di epilessia farmaco-resistente sono tra le principali indicazioni che portano alla scelta di interventi alternativi²³:

- Chirurgia resettiva: si è dimostrata utile principalmente nelle epilessie focali o multifocali con eziologia strutturale poiché, riconosciuta la porzione di encefalo responsabile della scarica critica, è possibile intervenire mediante tecniche quali la corticectomia, la lobectomia, la lesionectomia. Nei casi più estremi, quali alcune epilessie infantili, si attuano tecniche più radicali: se un intero emisfero è lesa e non più funzionale si ricorre all'emisferectomia, o in altri casi alla disconnessione dei singoli lobi (ad esempio temporo-parieto-occipitale) o dei due emisferi (emisferotomia), ovvero l'interruzione delle vie di propagazione delle scariche. Sono naturalmente presenti tutti i rischi per il paziente relativi ad interventi evidentemente molto invasivi.
- Neuromodulazione mediante stimolazione del nervo vago (VNS): nonostante non si conoscano chiaramente i meccanismi per i quali questa tecnica abbia effetto, essa risulta particolarmente efficace in quei pazienti in cui non è stato possibile identificare inequivocabilmente il focolaio epilettogeno come ad esempio nelle epilessie generalizzate. Essa si affianca alla terapia farmacologica come terapia palliativa, in quanto solo il 2 - 8% dei pazienti ha una scomparsa completa delle crisi.
- Stimolazione cerebrale profonda (DBS): consiste nell'impianto di un elettrodo profondo in corrispondenza del target, attualmente il nucleo anteriore del talamo, e di un generatore di impulsi in sede sottoclaveare. Anche questo trattamento ha scopo palliativo con un

tasso di riduzione delle crisi che varia dal 50 al 90%, a seconda dell'età e del tipo di epilessia del paziente.

- Termocoagulazione a radiofrequenza: prevede l'utilizzo di elettrodi intracranici per produrre una coagulazione termoindotta intraoperatoria a minima invasività mediante onde di radiofrequenza. Nata come tecnica esplorativa delle scariche critiche è successivamente utilizzata a scopo palliativo nelle epilessie focali. Studi recenti hanno dimostrato che in pazienti affetti da epilessia sintomatica di eterotopie nodulari periventricolari si riscontra la totale scomparsa delle crisi nei due terzi dei soggetti, rendendola il trattamento di prima scelta.
- Termoablazione Laser interstiziale a guida RM (MRI-GLITT) o LITT: lo sviluppo in Risonanza Magnetica Nucleare di particolari sequenze sensibili alle variazioni di temperatura ha permesso l'ideazione di questa tecnica, inizialmente applicata alle metastasi epatiche. Essa prevede un accesso minimamente invasivo rispetto alle metodiche precedenti e, di conseguenza, minori effetti collaterali, non potendo però trattare aree altrettanto vaste. Viene poi introdotta una fibra ottica attraverso la quale il laser giunge alla lesione epilettogena e, durante il trattamento, si esegue una termografia RM continua.

CAPITOLO 2

TECNICHE DI ABLAZIONE TERMICA

Con termoablazione si intende una tecnica atta a distruggere un tessuto bersaglio mediante temperature estreme, siano esse alte o basse, procedura già impiegata ai tempi degli antichi egizi per mezzo di punte arroventate. Negli ultimi trent'anni si è assistito alla differenziazione e allo sviluppo di nuove tecniche, al fine di produrre risultati sempre più efficaci e accurati, grazie anche al miglioramento delle metodiche di imaging sezionale.

I vantaggi rispetto alla ricorrente resezione chirurgica, consistono in: monitoraggio intraprocedurale, minor morbilità, maggior conservazione dei tessuti perilesionali, costi e tempi di ricovero ridotti, oltre alla possibilità di curare pazienti non candidabili a chirurgia; gli svantaggi, invece, possono essere ablazione incompleta, maggior rischio di recidiva e esiti inferiori del trattamento.

Le tecniche attualmente più utilizzate, soprattutto in caso di neoplasie o metastasi epatiche, comprendono l'ablazione a radiofrequenza (RFA) e l'ablazione a microonde (MWA), mentre le tecnologie più moderne, come gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU) e l'ablazione laser (LITT), stanno vivendo in questi ultimi anni le prime applicazioni su ampie casistiche, soprattutto negli Stati Uniti.

I meccanismi di morte cellulare sfruttati sono solitamente basati sul danno ipertermico, ossia somministrazione o sottrazione di energia termica a livelli tali da creare due aree caratteristiche: un'area di danno irreversibile (definita zona centrale) attorno alla punta di emissione, caratterizzata da necrosi, apoptosi e coagulazione; un'area di danno subletale e reversibile (zona di transizione o periferica). Attorno ad esse rimane il tessuto circostante non influenzato dall'ablazione. La distribuzione spaziale di queste regioni è determinata dalle temperature raggiunte e dalla durata dell'esposizione alle stesse.

2.1 Meccanismi comuni di danno

Le diverse metodiche causano un danno focale ipertermico alle cellule ablate, andando a colpire il microambiente e danneggiando le cellule a livello subcellulare e di membrana. Il danno focale cellulare viene suddiviso in due livelli: diretto ed indiretto.

Il livello di danno cellulare diretto raggiunto da una zona sottoposta a termoablazione dipende dalla quantità di energia termica applicata, dalla velocità di applicazione della stessa, dalla durata dell'esposizione e dalla sensibilità termica del tessuto bersaglio. Per questi motivi, ablazioni a temperature inferiori necessitano di più tempo per raggiungere il danno irreversibile richiesto dal trattamento, mentre all'aumentare della temperatura il tempo necessario cala esponenzialmente. Per temperature superiori a 60 °C si attivano i processi di denaturazione delle proteine con conseguente citotossicità e necrosi coagulativa. La variazione di temperatura altera inoltre la fluidità e la permeabilità della membrana cellulare, compromettendone le peculiari caratteristiche di diffusione e provocando la citolisi. L'ipertermia determina anche disfunzione mitocondriale, inibizione della replicazione del DNA (quest'ultima dovuta alla denaturazione degli enzimi di replicazione e della cromatina), interruzione della sintesi dell'RNA, rilascio di enzimi lisosomiali e compromissione dell'apparato di Golgi²⁴.

In ambito oncologico è stata dimostrata un'accentuata sensibilità termica dei tumori, probabilmente dovuta a maggiori stress metabolici e a una dissipazione termica peggiore.

Il danno cellulare indiretto, o ritardato, avviene anche dopo la cessazione dell'ablazione termica vera e propria. Si ritiene che abbia diversi meccanismi, tra i quali: l'induzione dell'apoptosi, il danno vascolare da ischemia da riperfusione, l'invasione di granulociti, il rilascio di citochine e l'ulteriore stimolazione della risposta immunitaria.

Riassumendo si possono quindi identificare i seguenti intervalli di temperatura con i relativi effetti biologici (Tab. I):

TABELLA I. CORRELAZIONE TRA TEMPERATURE ED EFFETTI BIOLOGICI NELLE TERMOABLAZIONI	
TEMPERATURE DI ABLAZIONE (°C)	EFFETTI BIOLOGICI
37	Temperatura di riferimento dell'encefalo
40-45	Zona di Transizione o periferica, danno subletale e reversibile, danno irreversibile solo con esposizione superiore a 30 min - 1 h
45-50	Ipertermia, edema, metabolismo anormale
50-60	Inizio dei processi di necrosi e apoptosi diretta con esposizione di pochi minuti
60-65	Coagulazione
65-90	Denaturazione delle proteine, danno pressoché immediato
90-100	Disidratazione
> 100	Distruzione, evaporazione, ablazione
> 200	Carbonizzazione

2.2 Tecniche di termoblazione

Sebbene ogni metodica di termoblazione si basi sui medesimi principi biologici, il fenomeno fisico sfruttato per produrre calore è differente. Ciò

comporta volumi e tempi di ablazione differenti, oltre a caratteristiche che ne permettono o inficiano l'utilizzo in determinate situazioni, quali le tipologie di tessuti interessati o la compatibilità con metodi di imaging quali la Risonanza. Le principali tecniche di termoablazione impiegate in ambito clinico sono: ablazione a radiofrequenza (RFA), ablazione a microonde (MWA), ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU), termoablazione laser interstiziale (LITT) e crioablazione (Fig. 3).

RFA (Radiofrequency Ablation)

L'ablazione a radiofrequenza percutanea prevede il posizionamento, mediante guida TC, RM o US, di uno o più elettrodi a radiofrequenza, i quali generano una corrente alternata ad alta frequenza. Ciò determina un riscaldamento per attrito dovuto a repentini spostamenti degli ioni all'interno del tessuto, generando temperature tra i 60 °C e i 100 °C. L'area di riscaldamento attivo ha un raggio di alcuni millimetri, mentre il resto del tessuto riceve energia attraverso la conduzione termica.

È stato osservato che temperature maggiori di 100 °C provocano essiccamento dei tessuti il quale aumenta l'impedenza elettrica e limita quindi l'efficacia del trattamento nelle zone adiacenti. Un ulteriore effetto negativo è dato dalla presenza di grandi vasi sanguigni o strutture bronchiali che determinano furto termico, estraendo calore dall'area di ablazione e diminuendo l'ipertermia.

I campi di applicazione più comuni sono il trattamento delle neoplasie epatiche, dei reni, della mammella, delle ossa e dei polmoni.

MWA (Microwave Ablation)

L'ablazione a microonde utilizza un campo elettromagnetico oscillante compreso tra 900 e 2500 MHz, generato da un'antenna intralesionale. Questo induce le molecole polari con dipoli intrinseci come l'acqua a riallinearsi continuamente in un fenomeno chiamato isteresi elettrica o dipoli rotanti. L'aumento dell'energia cinetica delle molecole determina l'innalzamento della temperatura che, non basandosi su correnti elettriche,

può superare la temperatura di essiccamento senza gli svantaggi dell'ablazione a radiofrequenza.

Rispetto a RFA, MWA produce una distribuzione del calore più uniforme, più veloce ed efficiente, arrivando a riscaldare tessuti fino ad una distanza di 2 cm. È possibile inoltre utilizzare più antenne per ampliare l'area o trattare lesioni multifocali. L'effetto non è additivo ma sinergico, ove: "il calore generato è proporzionale al quadrato del numero delle antenne"²⁵.

HIFU (High Intensity Focused Ultrasound)

Gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità sono l'unica modalità di ablazione ipertermica non invasiva. La sorgente di ultrasuoni posizionata esternamente al corpo, o all'interno del retto, genera un riscaldamento rapido del volume bersaglio, influenzando minimamente i tessuti attraversati dal fascio US. Questa tecnologia induce temperature fino a 60 gradi che provocano necrosi coagulativa. La successione di onde di compressione e decompressione provoca inoltre il fenomeno della cavitazione che, liberando microbolle di gas nei liquidi intracellulari, determina il collasso delle membrane nucleari, dei mitocondri e del reticolo endoplasmatico.

Attualmente con questa tecnica si trattano lesioni a reni, testa del pancreas, utero, prostata, mammelle e ossa.

LITT (Laser Interstitial Thermal Therapy)

L'ablazione tramite laser induce riscaldamento elettromagnetico grazie alla diffusione dell'energia di un fascio laser prodotto da un emettitore esterno e diretto nella regione da ablare con una fibra ottica. Le caratteristiche fisiche del laser ne determinano l'assorbimento e la dispersione su distanze molto ridotte, a causa della lunghezza d'onda specifica che interagisce con i principali cromofori, tra cui l'acqua. Questo volge a favore di una limitata penetrazione tissutale e di un rapido innalzamento della temperatura. Si hanno quindi gli stessi effetti biologici di un trattamento con RFA ma con la compatibilità del sistema con l'imaging a Risonanza Magnetica.

CRIOABLAZIONE

Rispetto alle altre tecniche sopra menzionate, la crioablazione sfrutta temperature estremamente basse attraverso l'utilizzo di gas liquefatti (solitamente Argon) che, espandendosi ed evaporando, giungono a $-160\text{ }^{\circ}\text{C}$; questo induce un rapido congelamento dei tessuti circostanti e, al raggiungimento di temperature tra $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, si esplicano gli effetti letali a livello cellulare. Il danno avviene innanzitutto a seguito della formazione di cristalli intracellulari che ledono organelli e membrane e inducono gradienti osmotici elevati. L'abbassamento della temperatura induce inoltre vasocostrizione periferica con stasi vascolare e microtrombosi, con conseguente morte ischemica e necrosi coagulativa. Nelle zone con temperature meno estreme le cellule attivano l'apoptosi. Si deve garantire inoltre un margine di un centimetro oltre la periferia della lesione per assicurare la completa ablazione.

A causa delle caratteristiche intrinseche della tecnica, ne viene attestata l'efficacia nel trattamento di tumori della retina, della pelle, della prostata, dei reni, del fegato, della mammella, dei polmoni e delle ossa.

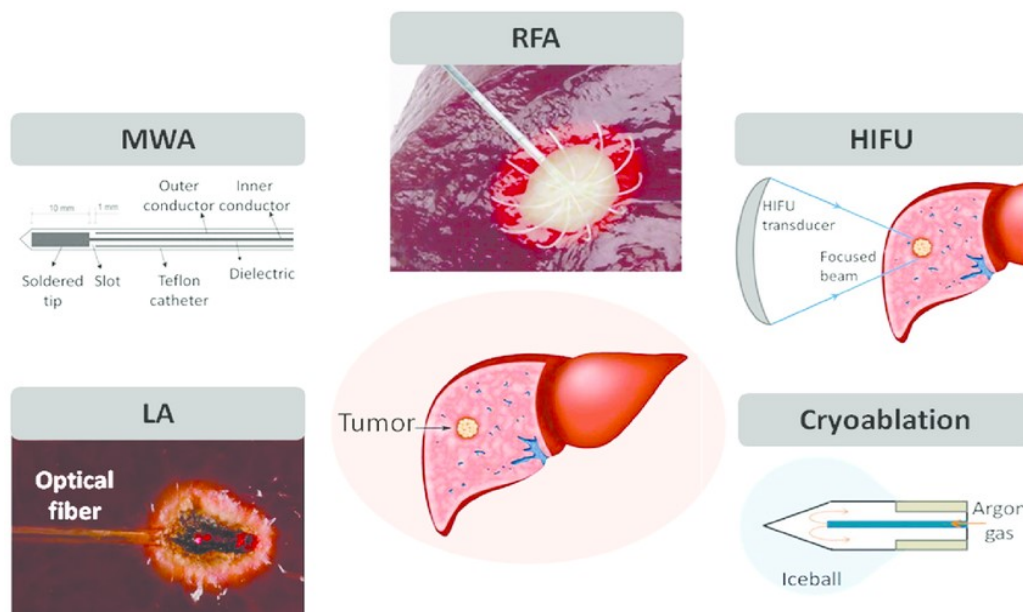


Fig. 3. Differenti metodiche di ablazione termica mininvasiva: ablazione laser (LA o LITT); ablazione a microonde (MWA); ablazione a radiofrequenza (RFA); ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU); crioablazione²⁶.

In merito alla scelta della tecnica più adeguata a eseguire un'ablazione dell'encefalo bisogna considerare alcuni importanti fattori:

1. HIFU è l'unica metodica non invasiva ma la scatola cranica rappresenta una barriera insormontabile per gli ultrasuoni focalizzati, in quanto la brusca variazione di densità e impedenza acustica distorce completamente il fascio; non è quindi utilizzabile in ambito encefalico;

2. RFA non ha controindicazioni con la patologia in sé ma con il sistema di termometria, introdotto nei prossimi capitoli, che avviene mediante sequenze di Risonanza Magnetica. Non è dunque possibile sfruttare le radiofrequenze per il trattamento in quanto interferirebbero con l'acquisizione del segnale RM;

3. la crioablazione richiede margini elevati che in un'ablazione intracranica non sono concessi vista la prossimità di fasci nervosi e strutture vascolari importanti.

Tra le due tecniche rimanenti, LITT rispetto a MWA non necessita di un'antenna a microonde inserita all'interno del volume bersaglio, ma solo di una fibra ottica molto sottile, con un accesso del diametro di circa 3 mm, la quale non produce gli stessi artefatti nelle immagini di risonanza. LITT produce poi un volume di ablazione molto compatto, di circa 12-15 mm di diametro, maggiormente adeguato ai minori margini di manovra in ambito encefalico rispetto ai parenchimi degli altri organi.

CAPITOLO 3

LITT

3.1 Caratteristiche

La diffusione di sistemi di termoablazione è stata resa possibile anche grazie allo sviluppo di sequenze termometriche RM acquisite in real-time. Questo ha consentito di trattare pazienti con focolai epilettogeni in aree adiacenti a zone a rischio e quindi da non danneggiare, controllando contemporaneamente sia le temperature raggiunte sia la distribuzione tridimensionale del calore. Ciò ha aumentato il livello di sicurezza al punto tale da rendere la LITT preferibile alla chirurgia resezionale e con risultati comparabili, se non migliori; secondo Gross, Robert E et al. (2016)²⁷ “L'amigdaloippocampotomia laser stereotassica è efficace nell'eliminare le convulsioni per periodi di follow-up da 15 a 36 mesi”, raggiungendo percentuali del 70% di efficacia clinica in determinate categorie di pazienti, come quelli affetti da sclerosi temporo-mesiale (MTS). I vantaggi principali non sono quindi nell'efficacia della terapia ma nell'importante diminuzione di effetti collaterali fortemente debilitanti, quali “declini cognitivi legati all'approccio che possono compromettere la denominazione e l'apprendimento verbale (emisfero dominante) o il riconoscimento degli oggetti e l'apprendimento figurale (emisfero non dominante)”²⁸.

Un secondo vantaggio non trascurabile delle procedure LITT consiste nel minor livello di invasività: se si compara l'accesso necessario alla termoablazione con le classiche procedure chirurgiche, si può ben comprendere quanto il primo sia più accettabile e compliant per il candidato al trattamento, al punto che “hanno chiaramente affermato che non avrebbero preso in considerazione la resezione aperta”²⁹. Successivamente al trattamento, il ricovero è breve e in pochi giorni il paziente può tornare alla sua vita quotidiana. Vi è inoltre un risparmio del tempo (e quindi dei costi) di utilizzo della sala operatoria e della terapia intensiva post operatoria; al contrario, è necessario assicurarsi la

disponibilità di una sala RM con relativi operatori, per lungo tempo e con tempi morti non trascurabili, a discapito del suo uso per altre procedure di routine più redditizie. Bisogna inoltre annoverare gli elevati costi tecnologici per l'utilizzo di cateteri e fibre ottiche usa e getta, per l'acquisto della sorgente laser e della workstation, con i relativi software brevettati.

Inizialmente la LITT è stata applicata per il trattamento di neoplasie cerebrali senza il controllo dell'imaging in tempo reale. Successivamente, l'esecuzione del trattamento in contemporanea all'acquisizione di una sequenza T1 pesata ha permesso di valutare il volume irradiato dal laser qualitativamente, ma non quantitativamente. Infine lo sviluppo di sequenze termometriche real-time ha determinato la nascita della Terapia Termica Interstiziale Laser guidata con Risonanza Magnetica (MRgLITT)³⁰. Dopo essersi sviluppata negli Stati Uniti, negli ultimi anni è giunta anche in territorio europeo dove, per ora, viene eseguita in pochi centri.

Attualmente sono disponibili in commercio due dispositivi atti al trattamento mediante termoablazione laser intracranica: Visualase™ MRI-Guided Laser Ablation System e Neuroblate® System. Il primo è attualmente utilizzato presso l'ospedale "San Bortolo" di Vicenza e qui successivamente descritto. Visualase™ combina un laser a diodi con un sistema di applicazione a fibra ottica raffreddato da un circuito con pompa peristaltica a rulli. Vi è inoltre una workstation per l'elaborazione in tempo reale delle immagini fornite dalla risonanza magnetica 3T.

3.2 Componenti del sistema Visualase™

Tutto il materiale e le componenti del sistema Visualase™ che entrano in sala magnete sono necessariamente MR Safe o Conditional. Sono escluse da questa considerazione le componenti elettroniche della workstation che rimangono confinate in sala controlli.

3.2.1 LASER

Laser è l'acronimo inglese per «*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*». Le straordinarie proprietà della luce laser consistono nell'essere focalizzata e praticamente monocromatica, con la possibilità quindi di selezionarne la lunghezza d'onda e quindi l'energia trasportata e depositata. Nel nostro particolare caso si cerca inoltre un'alta efficienza e una focalizzazione ancor più precisa in modo da poter produrre un fascio ad alta precisione; ciò è consentito dal laser a diodo.

La sorgente laser (Fig. 4) consiste in un diodo semiconduttore con emissione nello spettro infrarosso (non visibile all'occhio umano), picco a 980 nm con emissione pulsata o continua a potenza massima di 15 W, potenza effettiva erogata in un intervallo di $\pm 20\%$ rispetto al nominale. Viene classificato come dispositivo laser di classe IV.

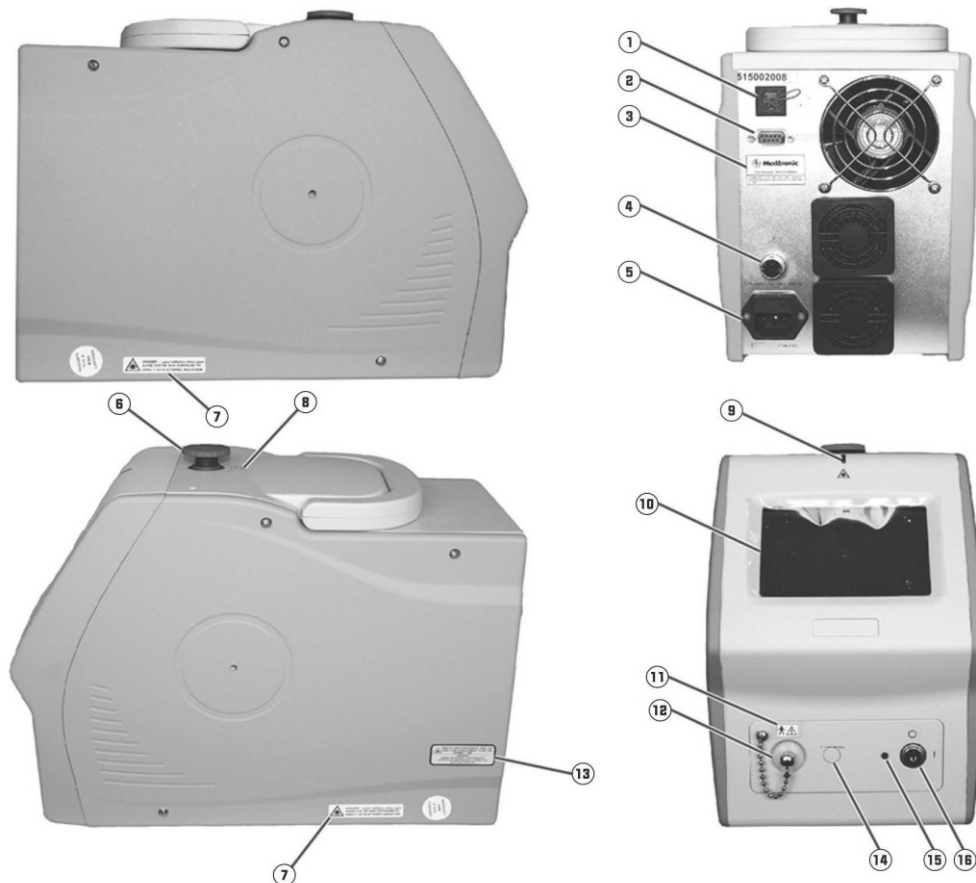


Fig. 4. Sorgente Laser a diodo, funzioni ed etichette³¹.

- | | |
|---|---|
| ① Interblocco remoto | ⑨ LED indicatore di emissione laser |
| ② Porta di comunicazione | ⑩ Schermo touchscreen |
| ③ Etichetta di identificazione del produttore | ⑪ Apparecchiatura di tipo BF ed etichetta “consultare la documentazione allegata” |
| ④ Porta del comando a pedale | ⑫ Porta di emissione |
| ⑤ Connettore dell'alimentazione | ⑬ Etichetta di avvertenza laser |
| ⑥ Interruttore di spegnimento di emergenza | ⑭ Emissione laser (apertura) |
| ⑦ Etichetta di avvertenza dell'alloggiamento | ⑮ LED di alimentazione principale |
| ⑧ Etichetta di spegnimento di emergenza | ⑯ Interruttore a chiave on/off principale |

La parte principale di un laser a diodo consiste in un “sandwich” di due semiconduttori, uno sopra l'altro; sulla sommità vi è un semiconduttore drogato, ad esempio l'arseniuro di gallio, che presenta lacune elettroniche. Questo tipo di semiconduttori è definito P-type. Sul lato inferiore si trova un semiconduttore N-type, caratterizzato da un eccesso di elettroni, come l'arseniuro di gallio e selenio. I due semiconduttori così appaiati vengono definiti giunzione P-N (Fig. 5), la quale nelle applicazioni laser presenta una microscopica fessura con le pareti ricoperte da materiale riflettente.

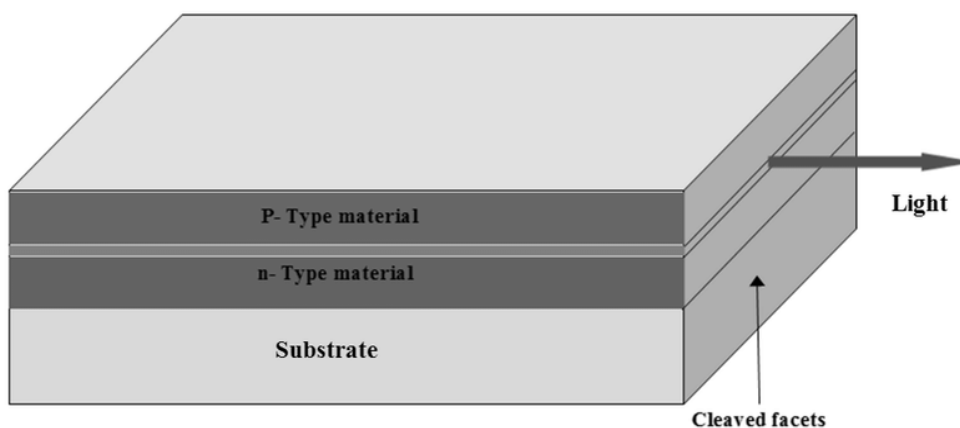


Fig. 5. Giunzione P-N di un diodo laser³².

Al passare di corrente all'interno dei semiconduttori, sia gli elettroni in eccesso che le lacune iniziano a spostarsi nella giunzione fino a che un elettrone cade in una lacuna riempiendola. Poiché il livello energetico dell'elettrone è superiore a quello della lacuna, l'energia in eccesso viene rilasciata sotto forma di un singolo fotone di luce. Questo inizia a rimbalzare sulle pareti riflettenti della giunzione.

Ad ogni impatto stimola la combinazione di altri elettroni e lacune, generando ulteriori fotoni in un processo a cascata. Il processo continua fino al riempimento completo della fessura di luce laser; una piccola quantità di essa esce posteriormente colpendo un fotodiodo che regola il voltaggio del diodo laser. La maggior parte della luce fuoriesce anteriormente la giunzione dove viene collimata da una lente e convogliata all'interno di una fibra ottica.

In merito alle procedure di sicurezza dovute all'utilizzo di un laser di classe IV, si dà qui spazio alla definizione e ad un breve riassunto del protocollo di utilizzo fornito dall'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (allegato A)³³.

“Classe 4: laser molto pericolosi ad alta potenza in grado di produrre seri danni ad occhi e pelle anche se il fascio è diffuso. Sono potenziale rischio d'incendio. Possono causare la fuoriuscita di materiale tossico e spesso il voltaggio e l'ampereaggio di alimentazione sono pericolosamente elevati. Il loro uso richiede un'estrema cautela. [...] Le misure di sicurezza da adottarsi, sempre in aggiunta a quelle precedentemente enunciate, sono:

1) Il laser deve essere utilizzato in un'area ad accesso controllato: chiusure di sicurezza devono essere previste per evitare ingressi non autorizzati nell'area di funzionamento, e l'accesso deve essere limitato a persone che indossino DPI per la protezione degli occhi quando il laser è in funzione;

[...]

4) I laser devono essere forniti di una chiave di sicurezza o dispositivo di accensione e spegnimento. [...]

5) I laser saranno forniti di sistema di bloccaggio o attenuazione del fascio;

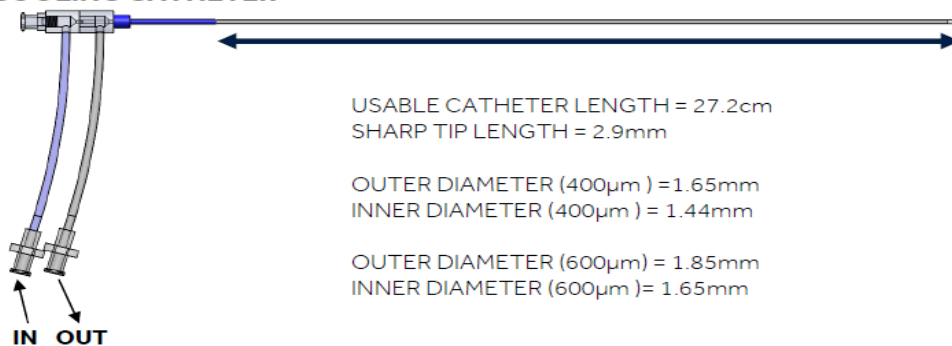
6) Durante l'attivazione o la procedura di avviamento devono essere utilizzati: sistema di allarme, luce di segnalazione, [...]"

3.2.2 VCLAS

Un sistema applicatore laser raffreddato Visualase™ (VCLAS) comprende:

- Fibra ottica (Fig. 6) da 3 m con punta diffusore LDF (lunghezza 10 o 3 mm);
- un catetere di raffreddamento (Fig. 6);
- un set di tubi della pompa;
- un set di prolunga dei tubi da utilizzare con la pompa di raffreddamento;
- una sacca di drenaggio per la raccolta del refrigerante.

COOLING CATHETER

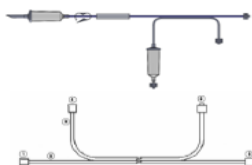


LASER FIBER



TOTAL LENGTH = 12.5 m

SALINE TUBING



PUMP TUBING SET = 4.0m
EXTENSION TUBING = 8.0m

TOTAL TUBING LENGTH = 12.0m

Fig. 6. Materiali e dimensionamento del sistema VCLAS, fibra ottica e catetere di raffreddamento³⁴.

La fibra ottica trasporta la luce infrarossa grazie alla sua proprietà di riflessione totale, dovuta all'angolo limite di rifrazione. Il diffusore produce la distribuzione dell'energia radiante in un volume approssimabile tra un cilindro e un ellissoide. Le dimensioni di ablazione dipendono da vari fattori, quali temperature e tempi, fenomeni di furto termico o dissipazione del calore; in genere si raggiunge un diametro di 15mm e una lunghezza di 18 mm. In caso di necessità il volume può essere esteso a un diametro di 20 mm e una lunghezza di 22 mm. La distribuzione dell'energia termica attorno all'uscita di un laser all'interno di un tessuto può essere idealmente rappresentata con una gaussiana (Fig. 7)³⁵.

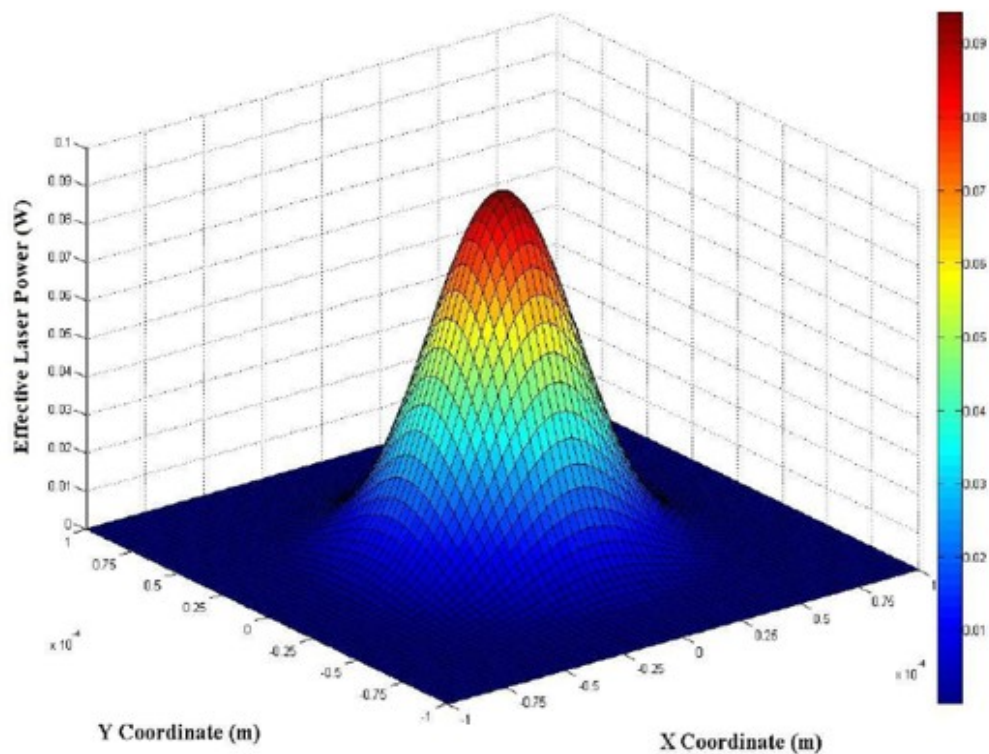


Fig. 7. Distribuzione gaussiana della Potenza di un Laser.

Questa raggiunge picchi di temperatura nei pressi della punta e cala rapidamente allontanandosi dalla stessa. Il diffusore serve a distribuire l'energia uniformemente nelle tre direzioni e consentire quindi l'ablazione anche posteriormente e in senso inverso alla normale direzione del laser. La fibra ottica non deve essere piegata a un raggio inferiore rispetto al

raggio di piegatura consigliato per il breve termine durante l'emissione laser, ovvero ≥ 29 mm.

La parte terminale della fibra ottica, inserita nella scatola cranica, viene raffreddata da un circuito con pompa peristaltica a rulli. Questa serve a far circolare soluzione fisiologica sterile a temperatura ambiente per evitare lo scioglimento o la carbonizzazione del catetere e dei tessuti.

3.2.3 Sistema di ancoraggio osseo

Questo device (Fig. 8) è progettato completamente in materiale plastico amagnetico. Ha il compito di impedire i movimenti del catetere e della fibra ottica lungo il loro asse maggiore, fissando la profondità della punta di emissione. Può essere sbloccato nella sua parte distale per consentire il riposizionamento della fibra ottica e allungare così il volume di ablazione.

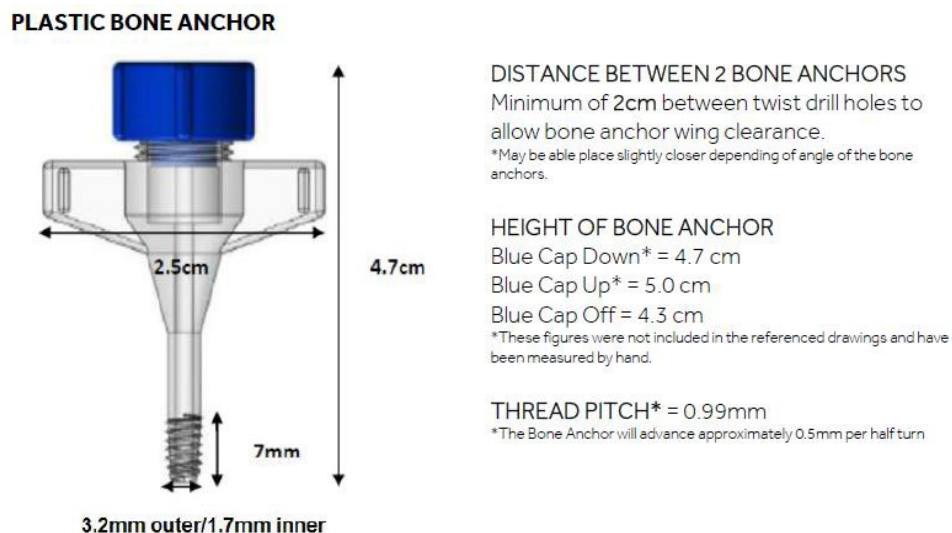


Fig. 8. Sistema di ancoraggio osseo del complesso fibra ottica-catetere di raffreddamento³⁶.

3.2.4 Workstation Visualase™

La postazione di lavoro Visualase™ (Fig. 9) è dotata di un sistema operativo Linux personalizzato, si interfaccia con la workstation RM e ne riceve le

immagini di background e termometriche, rielaborandole con il software Visualase™ che restituisce le immagini di danno termico irreversibile e le mappe di temperatura istantanea; è compatibile solo con determinati sistemi IRM. Attualmente comprendono:

- Sistemi General Electric EXCITE fino a 3T
- Sistemi General Electric 750 fino a 3T
- Sistemi Philips fino a 3T
- Sistemi Siemens fino a 3T
- Sistemi Siemens RT fino a 3T

Fig. 9. Postazione Visualase™ per la gestione della procedura LITT³⁷.



Per l'esecuzione e l'ottimizzazione della procedura è stato utilizzato un magnete Siemens MAGNETOM Skyra 3.0 T per cui si è resa necessaria l'integrazione di un dispositivo intermedio per consentire il passaggio di dati e immagini tra gli hardware Siemens e Visualase™.

CAPITOLO 4

SEQUENZE DI RISONANZA PER LA TERMOMETRIA REAL-TIME

Le termoablazioni laser rappresentano sempre più un'alternativa valida agli interventi di craniotomia, specialmente grazie allo sviluppo di sequenze termometriche che permettono di sfruttare le proprietà fisiche legate alle variazioni di temperatura per generare immagini di risonanza magnetica. In particolare l'avvento di sequenze sempre più precise e con migliore risoluzione spaziale e temporale ha permesso di sostituire l'utilizzo di fibre ottiche o termocoppie per la misurazione della temperatura, essendo queste ultime comunque invasive e con bassa risoluzione spaziale.

In precedenza, era necessario affidarsi esclusivamente all'esperienza del Medico Neurochirurgo per quanto riguarda la distribuzione dell'energia termica nei tessuti, senza poter avere un immediato riscontro dell'effettivo stato del trattamento. I vantaggi nell'utilizzo di imaging di Risonanza durante la termoablazione dipendono dalla possibilità di verificare istantaneamente le temperature raggiunte nelle zone da trattare come in quelle da salvaguardare. La Risonanza garantisce, inoltre, un incomparabile contrasto e dettaglio dei tessuti molli e, di conseguenza, un più accurato posizionamento della sorgente termica: ciò permette un confronto tra le immagini diagnostiche preoperatorie, intraoperatorie, postoperatorie e di follow up.

La molteplicità dei parametri dipendenti dalla temperatura determina la possibilità di sfruttare differenti tipi di sequenze di risonanza, andando a quantificare variazioni in:

- costante di tempo di rilassamento T1;
- costante di tempo di rilassamento T2;
- densità protonica;
- coefficiente di diffusione;
- trasferimento della magnetizzazione;

- spostamento della frequenza di risonanza protonica (PRFS);
- spettroscopia;
- spostamento della frequenza degli agenti di contrasto sensibili alla temperatura.

Una prima importante suddivisione tra i metodi sopra elencati è la capacità di restituire informazioni relative alla temperatura relativa o alla temperatura assoluta. La prima categoria, di cui fa parte anche il metodo PRFS, necessita dell'intervento umano per stabilire la temperatura iniziale in una ROI acquisita prima di eseguire l'ablazione. La seconda categoria invece determina la temperatura su una scala assoluta ma si basa generalmente su tecniche di Risonanza più complesse oltre che più lunghe temporalmente³⁸.

4.1 Metodi di misurazione della temperatura relativa

Le prime sequenze di termometria RM sviluppate si basavano sull'analisi di fenomeni fisici influenzati dalla temperatura e vennero implementate su sequenze già esistenti sfruttando le alterazioni dei parametri intrinseci della risonanza.

4.1.1 Costante di tempo di rilassamento T1

L'aumento di temperatura di un sistema è, per definizione, l'aumento di energia interna del sistema stesso e si esprime attraverso l'aumento dell'energia cinetica media delle molecole, ossia della velocità media di movimento (Fig. 10).

Questo determina un maggior tasso di scambio energetico spin-reticolo, ossia una variazione della costante di rilassamento T1, secondo la formula:

$$\Delta T = c\Delta T1$$

dove ΔT è la variazione di temperatura, c una costante, $\Delta T1$ la variazione della costante di rilassamento T1.

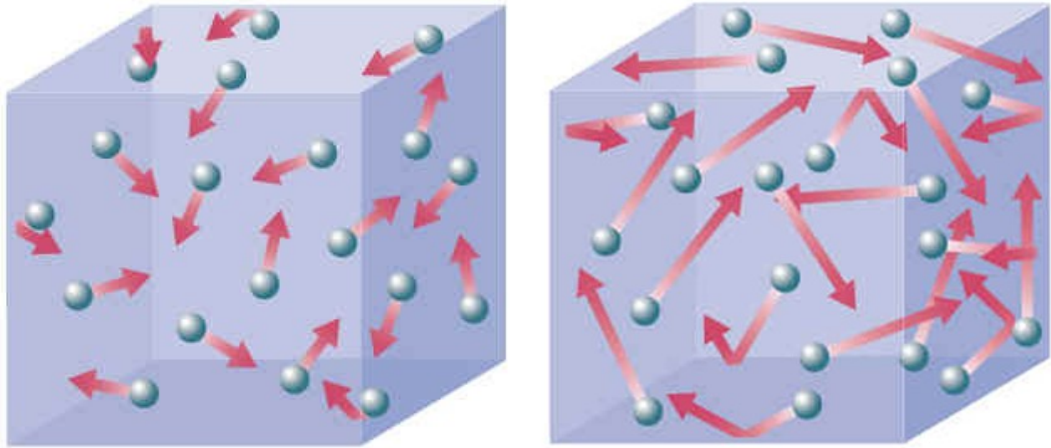


Fig. 10. Velocità delle molecole di un fluido a temperature differenti³⁹.

Questa famiglia di sequenze è dunque basata sulla dipendenza di $T1$ dell'acqua alle variazioni di temperatura. Tuttavia, la bassa sensibilità di $T1$ alle variazioni di temperatura ($1\%/^{\circ}\text{C}$) ne compromette l'efficacia, essendo molto sensibili a minimi errori di stima della costante, i quali possono determinare importanti errori nella valutazione della temperatura stessa⁴⁰.

4.1.2 Costante di tempo di rilassamento $T2$

Analogamente a quanto detto nel paragrafo precedente, anche la costante di rilassamento $T2$ presenta una relazione lineare con la variazione di temperatura, quantomeno nel modello ad acqua libera:

$$\Delta T = c\Delta T2$$

dove ΔT è la variazione di temperatura, c una costante, $\Delta T2$ la variazione della costante di rilassamento $T1$.

Le differenze consistono nella maggior sensibilità di $T2$ alle variazioni di temperatura ($10\%/^{\circ}\text{C}$) e nella possibilità di implementare queste sequenze anche in tessuti adiposi. Tra gli svantaggi troviamo che la misurazione sia più difficile rispetto a $T1$ per via dei valori più brevi di $T2$, mentre per i tessuti

soggetti ad alte temperature vi è un cambiamento irreversibile del segnale T2⁴².

4.1.3 Densità protonica

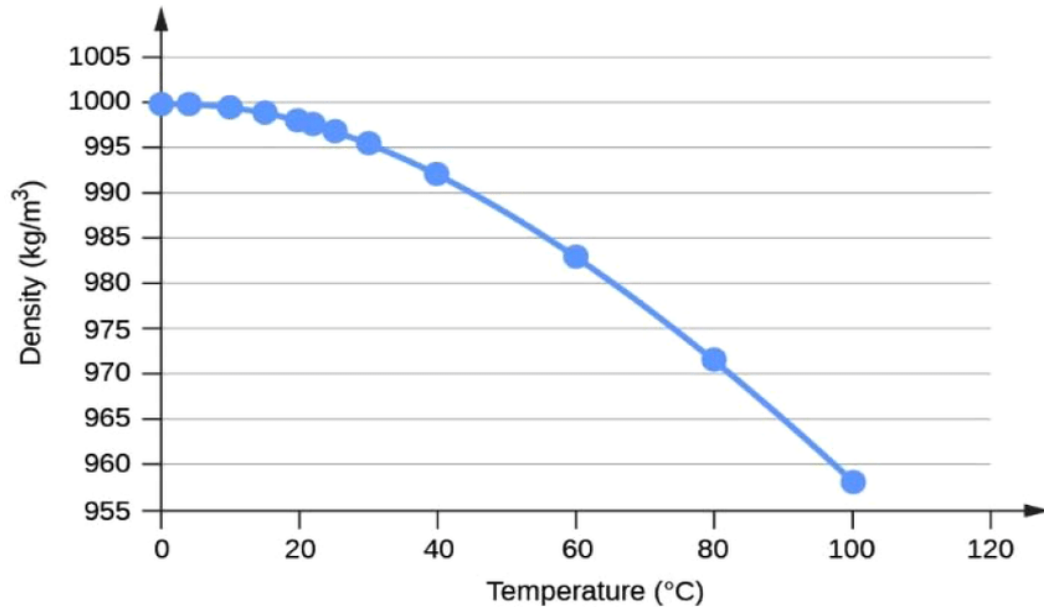


Fig. 11. Densità dell'acqua in funzione della temperatura⁴².

Come nei due casi precedenti, le sequenze pesate in PD sfruttano la variazione di energia cinetica media del sistema. Qui però l'effetto considerato è l'aumento dello spazio intermolecolare ed il conseguente aumento del volume dell'acqua. L'effetto finale risulta essere una diminuzione della densità d e dunque del segnale di densità protonica ricevuto dalla risonanza, che è inversamente proporzionale alla temperatura.

In particolare (Fig. 11), nell'intervallo di riferimento delle temperature di una termoablazione LITT (30°C - 100°C), si può osservare un andamento quasi lineare.

Il vantaggio risiede nel poter essere applicate a qualsiasi tessuto, di contro possiedono una sensibilità decisamente bassa (0.29%/°C).

4.1.4 Coefficiente di diffusione

La legge di Stokes-Einstein descrive la relazione tra il movimento delle molecole e la diffusione in un liquido; sotto particolari ipotesi quali il movimento libero delle particelle e il fatto che abbiano la stessa energia media di molecole di gas alla stessa temperatura è possibile, dopo alcuni passaggi, determinare il coefficiente di diffusione D ⁴³:

$$D = \frac{RT}{NC}$$

con R la costante dei gas, N il numero di Avogadro, T la temperatura assoluta e C una costante che descrive la resistenza frizionale delle molecole.

I tessuti biologici, e nel caso in questione l'encefalo, non corrispondono alle ipotesi iniziali di movimento libero delle particelle. Con le opportune trasformazioni matematiche e l'aggiunta dei necessari parametri di correzione è possibile misurare una differenza nel coefficiente D al variare della temperatura mediante l'utilizzo di sequenze pesate in diffusione. Queste risentono però di una bassa sensibilità (2%/°C) e degli effetti di altri fattori che influenzano la diffusione, quali stati patologici o infiammatori⁴⁴.

4.1.5 Trasferimento di Magnetizzazione (MT)

Il trasferimento di magnetizzazione permette di utilizzare impulsi di radiofrequenza selettivi per saturare molecole d'acqua e macromolecole legate tra loro⁴⁵. Successivamente alla saturazione queste particelle possono trasferire la magnetizzazione a protoni di acqua libera o a loro volta liberarsi, generando una diminuzione del segnale di risonanza (Fig. 12).

Poiché questo fenomeno è dipendente dalla temperatura, può essere sfruttato per la termometria intraoperatoria, in particolare in contemporanea con altre sequenze MT. Tuttavia MTR, il rapporto di trasferimento della

magnetizzazione, è correlato in modo non lineare alla temperatura ed è fortemente dipendente dal tipo di tessuto⁴⁷.

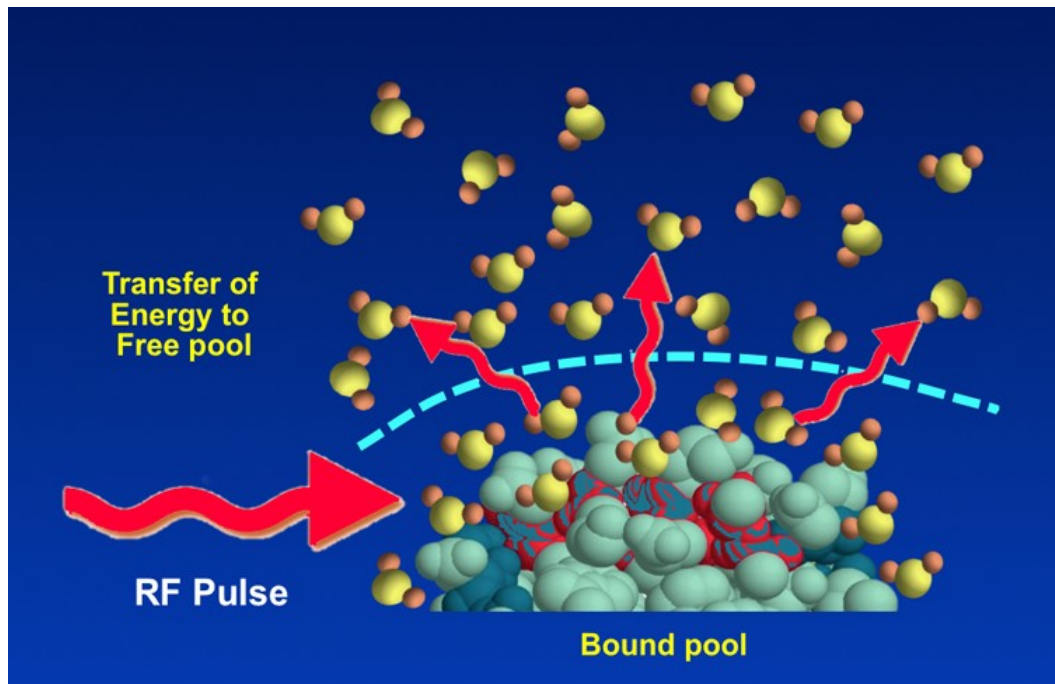


Fig. 12. Impulso MT applicato selettivamente ai protoni “legati” con successivo trasferimento della magnetizzazione⁴⁶.

4.1.6 Proton Resonance Frequency Shift (PRFS)

La frequenza di risonanza dei nuclei di idrogeno non è uguale in ogni punto interno al magnete, poiché protoni diversi non subiscono lo stesso campo magnetico statico \mathbf{B}_0 . Ciò che ne determina il reale comportamento è il campo magnetico locale \mathbf{B}_{loc} che è influenzato dai legami molecolari. Infatti, rispettando le leggi fisiche dell'elettromagnetismo, ogni atomo di idrogeno immerso in un campo magnetico agisce come una sorgente elementare, andando a generare un campo magnetico indotto \mathbf{B}_{ind} opposto a \mathbf{B}_0 . Questo determina una diminuzione locale del campo che influisce sulla frequenza di precessione dei nuclei, fenomeno denominato chemical shift (δ); si tratta di una piccola variazione, espressa in unità di *parti per milione (ppm)*, ma comunque rilevabile e quantificabile dalle moderne macchine.

Durante la termoablazione l'aumento della temperatura provoca la rottura dei legami ponte-idrogeno (Fig. 13), con conseguente aumento della costante di schermatura e diminuzione del chemical shift dell'acqua.

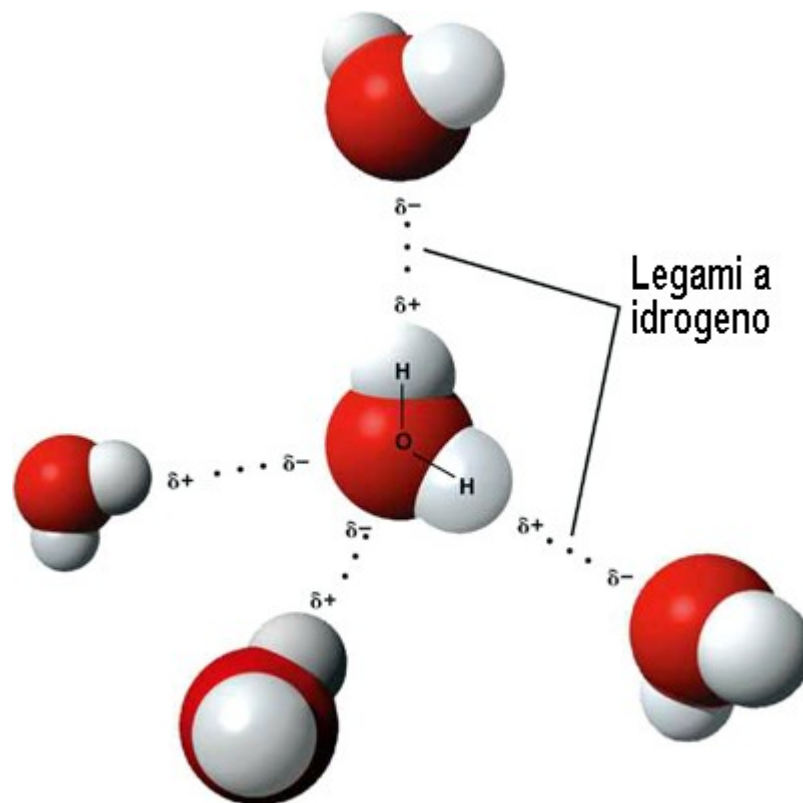


Fig. 13. Legami idrogeno tra le molecole di acqua⁴⁸.

Attualmente le sequenze termometriche basate sul PRFS rappresentano il metodo più utilizzato in quanto possiedono una mappatura estremamente rapida, una funzione lineare della temperatura tissutale e sono indipendenti dal tipo di tessuto anche se non risultano performanti in presenza di grasso, a causa del chemical shift indotto da questo tessuto⁴⁹.

Tuttavia, possiedono una sensibilità alla temperatura relativamente bassa (0,01 ppm/°C); risultano invece sensibili alla suscettibilità magnetica locale associata all'anatomia dei tessuti e ai dispositivi medici interventistici, a grandi contenuti di grasso all'interno della regione di interesse, agli artefatti da movimento e alla deriva del campo magnetico. Quest'ultima, in particolare, rappresenta un fattore di disturbo importante per la termometria PRFS: la variazione media della frequenza di risonanza dell'acqua

all'isocentro è di 1-2 Hz ogni 5 minuti circa, con un conseguente accumulo di errore di fase su sequenze che possono durare anche una decina o più di minuti⁵⁰. L'effetto finale consiste nell'errato calcolo delle temperature, evidenziabile in zone con 34°C ove la temperatura base deve essere 37°C. La soluzione a questo problema consiste nell'interrompere l'ablazione dopo alcuni minuti, arrestando successivamente la sequenza e riavviandola per permettere l'azzeramento dell'errore di fase e di calcolo della temperatura.

Il metodo PRFS è anche il sistema di termometria RM utilizzato da Visualase™ e del quale si è fatta esperienza presso l'ospedale "San Bortolo" di Vicenza. La sequenza termometrica utilizzata è denominata *T-MAP* ed appartiene alla categoria delle Fast Gradient Echo Spoiled; esse permettono di applicare un TE minimo e questo rende possibile la diminuzione del TR, eliminando anche la maggior parte degli artefatti da flusso; rimane tuttavia molto sensibile ad artefatti da disomogeneità di campo magnetico.

Riassumendo, in un sistema in cui tutti gli atomi sono egualmente schermati, la frequenza di precessione di Larmor è la stessa. A causa del chemical shift ciò non sussiste nella realtà e aree con tessuti differenti presentano quindi diverse frequenze di precessione. Diventa quindi possibile, attraverso l'imaging di fase, andare a valutare come le variazioni di temperatura ΔT inducano una variazione di fase $\Delta\varphi$.

Il protocollo prevede quindi:

- Acquisizione di una maschera dell'immagine di fase;
- Acquisizione di una serie di immagini di fase durante l'ablazione termica.

In queste ultime, esaminando voxel per voxel, si riconoscono le seguenti caratteristiche d'immagine:

- se $\Delta T = 0$ allora non vi è variazione di fase;
- se $\Delta T \neq 0$ allora vi è variazione di fase.

Successivamente il software Visualase™ esegue la sottrazione di fase tra le immagini real-time e la maschera creando una mappa real-time della differenza di fase.

Le regioni non raggiunte dal calore non vengono rappresentate, mentre ove sia presente una variazione di fase questa viene rappresentata attraverso una mappa colorimetrica (Fig. 14) a seconda della variazione di temperatura relativa (shift termico).

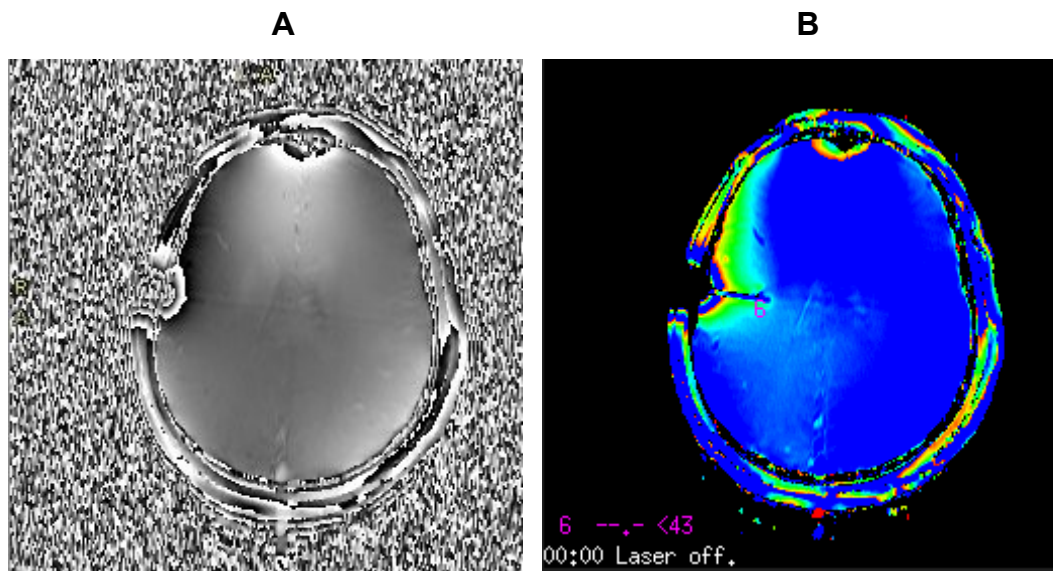


Fig. 14. Immagine di fase (A) e Mappa colorimetrica (B) dopo la fusione con l'immagine di background, si noti l'accesso laterale della fibra ottica per il sistema LITT e il rumore generato dalla componente aerea. Caso 2.

4.2 Metodi di misurazione della temperatura assoluta

Le tecniche di termometria assoluta si basano su sequenze più complesse e dispendiose in termini di tempo. L'approccio principale è l'utilizzo di un riferimento interno per eliminare gli artefatti relativi alle disomogeneità spaziali e temporali di campo magnetico. Allo stato attuale si ritiene che queste metodiche possano rappresentare il futuro della termometria, avendo ancora ampio margine di miglioramento nell'ambito della velocità di acquisizione, della risoluzione temporale e spaziale.

4.2.1 Spettroscopia

A seconda della regione interessata dalla LITT possono essere sfruttati i picchi di grasso o del metabolita cerebrale come riferimenti indipendenti della temperatura. Il principio di base è la relazione tra la temperatura e lo spostamento del picco di risonanza subito dall'acqua e dal nostro riferimento. Questo permette di calcolare una mappa di correzione dello shift causato dalle disomogeneità e così eliminarne l'interferenza. Inoltre N-acetilaspato è ampiamente distribuito nei tessuti cerebrali.

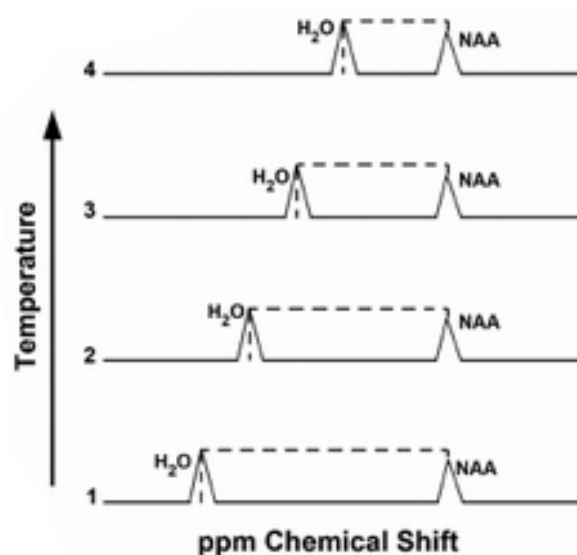


Fig. 15. Relazione tra i picchi di segnale di acqua e NAA al variare di T^{51} .

Secondo Zhu, Sun, Ng (2017)⁵² gli svantaggi tuttavia sono molteplici:

- lunghi tempi di acquisizione (tipicamente dell'ordine di un paio di minuti), quindi bassa risoluzione temporale e scarsa risoluzione spaziale rispetto ad altri metodi di imaging termico;
- forte dipendenza da un campo magnetico omogeneo per ottenere una misura di frequenza accurata;
- metodo basato su misurazioni accurate dei metaboliti a bassa concentrazione, quindi non applicabile in alcune condizioni patologiche (ad esempio, necrosi tumorale).

4.2.2 Agenti di contrasto sensibili alla temperatura

Sempre Zhu, Sun, Ng (2017)⁵³ sostengono che l'utilizzo di mezzi di contrasto paramagnetici termosensibili per la mappatura della temperatura presenti una sensibilità 10 volte maggiore rispetto al tradizionale metodo PRFS. Ciò comporta gli svantaggi dovuti all'iniezione del MdC e una bassa intensità del segnale.

In questo caso viene sfruttato il chemical shift indotto dal MdC (Fig. 16) per calcolare la temperatura assoluta, poiché è stata dimostrata l'esistenza di una relazione lineare per le due grandezze tra i 20°C e i 50°C. Gli agenti attualmente più utilizzati sono complessi dei lantanidi, anche se molti di questi sono sensibili al pH e alla presenza di Ca²⁺. Un altro svantaggio consiste nella tossicità di questi composti, ritenuta pari a quella del Gadolinio.

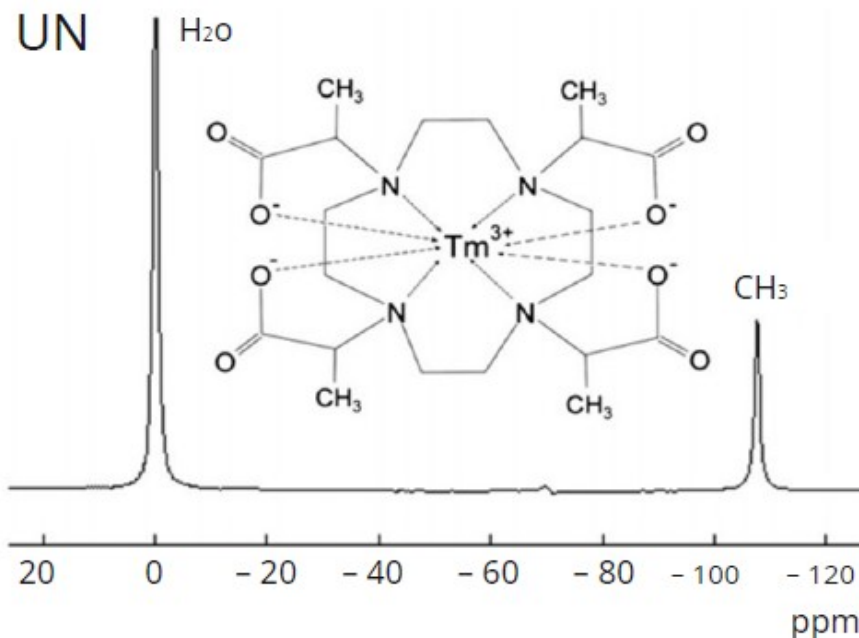


Fig. 16. Struttura chimica di TmDOTMA, MdC ad uso termografico, e suo spettro MR di protoni⁵⁴.

CAPITOLO 5

MATERIALI E METODI

Lo sviluppo di questo elaborato è avvenuto nel periodo compreso tra dicembre 2021 e settembre 2022 nell'Unità Operativa della Neuroradiologia dell'Ospedale San Bortolo di Vicenza, con l'esecuzione di LITT per focolai epilettogeni mediante sistema Visualase™. In questo arco temporale sono stati sottoposti a termoablazione laser interstiziale sette pazienti, di cui alla Tab. II. I soggetti sono stati suddivisi in due gruppi in base alla regione di accesso con lo scopo di evidenziare le differenze nel protocollo LITT.

TAB. II. CASISTICA E PRINCIPALI CARATTERISTICHE						
CASO	GRUPPO	ETÀ	SESSO	SEDE FOCUS	ACCESSI	BOBINE
1	A	42	M	displasia corticale focale localizzata a livello del cingolo anteriore destro	1, frontale	Head 20
2		49	F	displasia focale transmantellare insulare destra	2, frontale e latero superiore dx	Head 20
3	B	75	M	sclerosi ippocampale sinistra	1, occipitale sx	1 Body 18 su Arco Plastico, Spine 32
4		23	M	epilessia temporale sinistra. sede ippocampo-paraippocampale sinistra	1, posteriore sx	2 Body 18 su Arco Plastico, Spine 32
5		24	M	epilessia temporale sinistra. sede ippocampo-paraippocampale sinistra	1 posteriore sx	2 Body 18 su Arco Plastico, Spine 32
6		34	F	sede ippocampo-paraippocampale destra	1 posteriore dx	2 Body 18 su Arco Plastico, Spine 32
7		62	M	sede ippocampo-paraippocampale sinistra	1 posteriore sx	2 Body 18 su Arco Plastico, Spine 32

L'accesso o gli accessi transcranico/i attraverso cui passa la fibra ottica dipendono dalla localizzazione dei focolai epilettogeni; per definire un protocollo ottimale occorre valutare il posizionamento del capo e le bobine utilizzate durante la LITT in base all'accesso utilizzato.

I soggetti sottoposti a questa terapia sono stati quindi suddivisi in due gruppi a seconda della localizzazione del foro transcranico:

- **Gruppo A** (Casi 1 e 2): soggetti con accesso in sede frontale o laterale anteriore; il capo viene posizionato in modalità standard, paziente supino con la testa in appoggio occipitale;
- **Gruppo B** (Casi 3, 4, 5, 6 e 7): soggetti con accesso in sede posteriore o postero-laterale; il capo è ruotato controlateralmente rispetto alla regione di accesso ed adagiato su teli e/o supporti rigidi amagnetici.

Bisogna considerare che per quest'ultimo gruppo il posizionamento standard non è conciliabile con l'accesso posteriore e i sistemi di ventilazione artificiale anteriori.

L'apparecchiatura utilizzata è *MAGNETOM Skyra*, prodotto da Siemens Medical Solution, Inc., Erlangen, Germany con forza di campo pari a 3 Tesla e raffreddato ad Elio. Le dimensioni del bore risultano essere pari a 70 cm di larghezza per 163 cm di lunghezza. La scelta di un magnete ad alto campo (3 T) deriva dalla necessità di ottenere un'omogeneità di campo magnetico tale per cui sia possibile utilizzare sequenze di fase per il calcolo della mappa termica mediante il metodo PRFS (Proton Resonance Frequency Shift) poiché questo parametro influenza fortemente l'angolo di fase degli spin. È stato preferito per questo motivo l'utilizzo di un'apparecchiatura 3 T rispetto a 1,5 T in dotazione nell'Unità Operativa.

Oltre al campo magnetico statico, anche le bobine hanno un ruolo fondamentale per mantenere una omogeneità adeguata: la scelta ottimale è risultata essere l'utilizzo di bobine Phased Array per encefalo (Head 20, Fig. 17), per via dell'elevato numero di canali e dell'omogeneità intrinseca. A causa della localizzazione della lesione e dell'accesso, questa

configurazione non è sempre utilizzabile (Gruppo B; Casi 3, 4, 5, 6 e 7). Il ruolo e le competenze del TSRM risultano quindi indispensabili per organizzare il miglior setting di acquisizione possibile, nello specifico la posizione del paziente e delle bobine, in modo da ottenere la miglior qualità per intensità e omogeneità.



Fig. 17. Bobine di ricezione per encefalo Head 20, Siemens.

Nei casi con accessi critici la bobina Encefalo (Head 20) non è risultata indicata per la sicurezza della fibra ottica (danneggiamento, rottura, frattura). Si è sviluppato, quindi, l'utilizzo in combinata di bobine Body 18 in sede anteriore e bobina Head 20 o Spine 32 (integrata nel lettino portapazienti) in sede posteriore: la scelta della bobina posteriore dipende dalla comodità e dalla sicurezza dell'accesso in sede occipito-parietale.

Questo accorgimento ha permesso di sfruttare comunque un elevato numero di canali, in quanto si è visto come, originariamente, uno dei limiti risiedesse proprio nel trovare un adeguato posizionamento mantenendo, al contempo, un'elevata omogeneità dato l'assemblaggio di bobine differenti.

Al fine di garantire la massima sicurezza per il paziente e i device e, allo stesso tempo, performance adeguate, è stato ideato e costruito dall'equipe

di Neuroradiologia un arco in materiale plastico completamente amagnetico, sul quale è possibile disporre a raggiera uno o due bobine Body 18 (Fig.18).

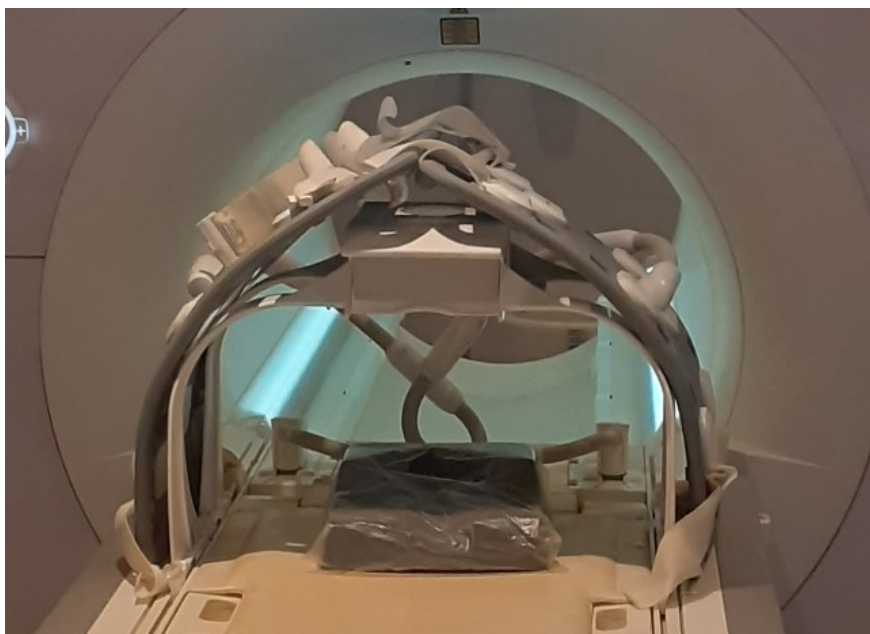


Fig. 18. Arco di supporto plastico per due bobine Body 18 di superficie.

Il sistema permette quindi di mantenere una equidistanza tra le aree in esame e le superfici di bobina, caratteristica che si ripercuote sull'omogeneità del segnale. La presenza dell'arco ha garantito inoltre una distanza di comfort con il punto di accesso al fine di impedire qualsiasi contatto, anche accidentale, con la fibra ottica del laser.

CAPITOLO 6

GESTIONE DEL PAZIENTE E PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO

Dopo aver esaminato gli aspetti clinici, biologici e tecnici della termoablazione laser interstiziale nell'epilessia farmacoresistente, viene di seguito descritto il protocollo operativo in utilizzo presso l'A.U.L.S.S. 8 Berica.

Il protocollo può essere suddiviso in cinque fasi principali, ognuna con uno specifico scopo:

1. Pianificazione

Lo specialista Neurochirurgo pianifica l'approccio transcranico utilizzando un software di elaborazione stereotassica, basato su immagini TC e RM precedentemente acquisite.

2. Posizionamento del catetere laser

Una piccola fibra ottica flessibile viene inserita nell'area target sfruttando un casco stereotassico e le simulazioni generate precedentemente.

3. Trasferimento in Risonanza Magnetica

Il paziente viene trasportato in Risonanza Magnetica presso la U.O. di Neuroradiologia, adeguatamente preparato e monitorato.

4. Ablazione laser guidata da imaging di Risonanza Magnetica

Vengono acquisite sequenze pretrattamento sulle quali il Medico Neurochirurgo seleziona i piani di imaging termico adeguati e, sulla base di questi, identifica i punti di repere per il controllo della temperatura. A questo punto si avvia l'ablazione contemporaneamente alla sequenza termometrica.

5. Chiusura dell'accesso

L'applicatore laser viene rimosso e la piccola incisione viene in genere chiusa mediante sutura. Il paziente viene quindi trasferito in Terapia Intensiva Post-Operatoria per la degenza ed il risveglio.

6.1 Pianificazione

Il trattamento di un focolaio epilettogeno mediante LITT in pazienti affetti da epilessia farmacoresistente prevede un'accurata pianificazione atta ad aumentare le possibilità di un outcome positivo, diminuendo al contempo rischi e complicazioni intra e post procedurali. A tale scopo l'imaging di Risonanza e di Tomografia Computerizzata rivestono un ruolo primario nel programmare e simulare la traiettoria di accesso del catetere e la zona bersaglio da trattare. Per tale motivo, nei giorni precedenti la termoablazione, il soggetto effettua una serie di esami propedeutici al corretto posizionamento della fibra ottica laser. A seconda della regione da trattare, vengono eseguite una AngioTC dei vasi intracranici e una sequenza RM volumetrica per Neuronavigatore: la prima ha lo scopo di localizzare i principali vasi arteriosi e venosi che non devono essere danneggiati durante la procedura di accesso transcranico; la seconda viene utilizzata per pianificare e simulare la traiettoria d'ingresso della fibra ottica. In alcuni casi è stata richiesta l'acquisizione di una sequenza trattografica: sfruttando il tensore di diffusione delle molecole d'acqua in un campo magnetico è stato ricostruito il percorso dei principali fasci nervosi, al fine di effettuare l'accesso minimizzando il rischio di lesioni neurologiche.

6.2 Posizionamento del catetere laser

Il giorno della procedura il paziente viene portato in sala operatoria per il fissaggio del casco stereotassico attraverso viti (Fig. 19), viene intubato e monitorato in anestesia generale. A questo punto viene eseguita una TC preoperatoria per Neuronavigazione; nella scansione di acquisizione è

necessario includere non solo l'intero cranio ma anche il volume comprendente il casco stereotassico (Fig. 20).

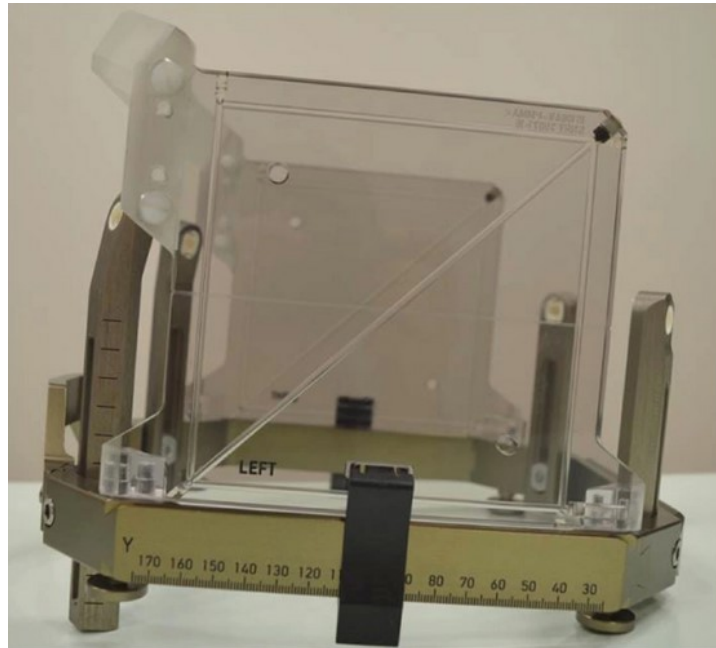


Fig. 19. Casco stereotassico per neuronavigazione, vista laterale⁵⁵.

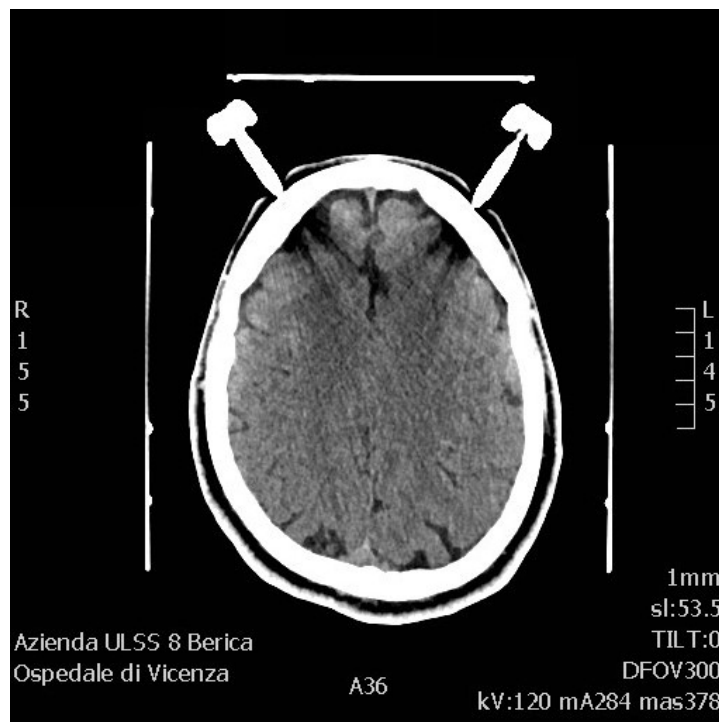


Fig. 20. Acquisizione TC con applicato casco stereotassico per la neuronavigazione, Caso 1.

Grazie ai reperi metallici presenti su di esso, viene individuata e simulata la traiettoria attraverso il software di neuronavigazione, così da ricreare le coordinate e gli angoli tramite un apposito sistema ad arco fissato sul telaio del casco.

Successivamente il paziente viene trasportato nuovamente in sala operatoria dove il Medico Neurochirurgo effettua un piccolo foro di accesso transcranico e applica un apposito ancoraggio in plastica. Questo ha lo scopo di fornire un punto di ancoraggio rigido per l'inserimento della fibra ottica e del catetere di raffreddamento, che assumono in questo modo la giusta angolazione (Fig. 21). Dopodiché si procede con la rimozione del sistema casco-arco, a meno che non si renda necessaria l'introduzione di altre sonde laser per la stessa sessione.



Fig. 21. Introduttore Laser con ancoraggio osseo in sede dopo il posizionamento in sala operatoria.

6.3 Trasferimento in Risonanza Magnetica

Eseguito il posizionamento della fibra ottica, il paziente viene trasportato presso la pre-sala di Risonanza Magnetica, dove vengono eseguiti i controlli routinari prima dell'ingresso in sala magnete. Questo passaggio risulta essere di fondamentale importanza per minimizzare il rischio di incidenti e per garantire la sicurezza sia del paziente che degli operatori sanitari, vista la numerosa presenza di device per il monitoraggio dell'anestesia (non sempre RM-compatibili) e delle numerose figure professionali non avvezze ai protocolli di sicurezza RM. In particolare, è d'obbligo controllare affinché nessun oggetto indesiderato proveniente dalla sala operatoria sia ancora presente sul paziente (es. pinze, forbici, aghi da sutura, etc.).

I passaggi necessari sono i seguenti:

- spostamento del paziente su una barella amagnetica;
- rimozione di ogni oggetto ferromagnetico;
- rimozione di ogni oggetto metallico non ferromagnetico che potrebbe indurre artefatti;
- rimozione di teli o lenzuoli con chip di riconoscimento;
- sostituzione dei sistemi di monitoraggio tradizionali con sistemi wireless RM compatibili;
- sostituzione dei device medici con equivalenti RM compatibili (ventilatore artificiale della sala magnete);
- utilizzo di prolunghe deflussori per mantenere l'anestesia con la pompa-siringa posizionata esternamente alla sala magnete.

Bisogna ricordare che durante tutte queste azioni, e così fino al termine della procedura, è inserita a livello cerebrale la fibra ottica, la quale non deve subire alcuna brusca movimentazione o piegamento; nel primo caso per evitare danni iatrogeni, nel secondo per non danneggiare la struttura interna del cavo, cosa che comporterebbe la non conduzione del laser o la sua fuoriuscita.

A questo punto si procede con il trasporto del paziente barellato all'interno della sala magnete, dove ogni persona che accede alla sala deve essere priva di qualunque oggetto non consentito (in particolare penne, stetoscopi, tessere magnetiche, cellulari, orologi, etc.).

Mediante l'utilizzo di roller trasportatore si accompagna il soggetto sul lettino di Risonanza, mentre il Neurochirurgo o il Medico Anestesista mantengono in asse il capo.

Successivamente si procede con la stabilizzazione del paziente e dei device ad esso collegati. Posizionato il capo e le apposite bobine, si collega il catetere di raffreddamento alla parte terminale della fibra ottica. Infine, il catetere e la fibra vengono accompagnati esternamente alla gabbia di Faraday attraverso un apposito foro a muro per far sì che si possa connettere il catetere alla pompa peristaltica a rulli e la fibra alla sorgente laser a diodi. È importante porre dei teli tra la cute del paziente e la fibra ottica al fine di prevenire ustioni dovute alla fuoriuscita del laser da rotture del cavo (Fig. 22).

Eseguiti tutti questi passaggi si porta gradualmente il lettino fino all'isocentro del magnete.



Fig. 22. Caso 7, con allestimento del sistema ad arco plastico per il supporto di 2 bobine Body 18 in accesso occipito-parietale sinistro.

6.4 Ablazione laser guidata da imaging di Risonanza magnetica

6.4.1 Imaging pre-trattamento

Prima di iniziare la vera e propria fase di ablazione termica, occorre acquisire una serie di immagini anatomiche indispensabili per la localizzazione dei piani di trattamento, al fine di avere un pool di immagini con le quali fare i confronti pre e post LITT:

- *Localizer* acquisite nei tre piani dello spazio (coronale, sagittale, trasversale): sequenze veloci dalle quali si ottengono i principali riferimenti spaziali per impostare i successivi piani di acquisizione;
- *T1 MPRAGE*: sequenza volumetrica T1 pesata acquisita sul piano sagittale a 0,9 mm di spessore;
- *T2 SPACE FLAIR*: sequenza volumetrica T2 pesata con soppressione del segnale del liquor mediante tecnica Inversion Recovery, acquisita sul piano sagittale a 3 mm di spessore con saturazione del grasso;
- *T2 TSE*: sequenza Turbo Spin Echo T2 pesata acquisita sul piano trasversale a 3 mm di spessore;
- *RESOLVE 3Scan TRACE*: sequenza pesata in diffusione ($b = 0$; 1000) acquisita sul piano assiale a 3 mm di spessore.

Sulle immagini ottenute dalle *Localizer* viene impostata una sequenza volumetrica MPRAGE T1 pesata sul piano sagittale, la quale deve comprendere tutto il volume in esame per evitare artefatti da aliasing. L'inclinazione dei piani non deve superare i 45°, poiché per valori superiori avviene il ribaltamento dei piani (es. un piano sagittale diventa coronale, con conseguente perdita dell'orientamento reale dell'immagine).

Successivamente, si acquisiscono le altre sequenze diagnostiche come da protocollo. Nel frattempo sulle immagini sagittali ottenute dall'acquisizione della T1 MPRAGE vengono ricostruite in post-processing ulteriori immagini sul piano assiale e coronale nell'apposito software di ricostruzione 3D e si

individuano 2 piani tra loro perpendicolari e passanti per il catetere LITT (nel caso di un accesso posteriore per trattamento di sclerosi paraippocampale risultano essere un piano parasagittale e uno parassiale, d'ora in avanti denominati rispettivamente SAG e AX). Se necessario, in caso di richiesta da parte del Neurochirurgo si effettua anche la ricostruzione del piano perpendicolare alla punta diffusore del Laser (in riferimento all'esempio precedente risulta essere un piano paracoronale, COR).

I piani individuati vengono salvati attraverso immagini singole denominate *references*, rispettivamente REF SAG, REF AX, REF COR (Fig. 23). Questi piani fungono da riferimento per l'impostazione delle sequenze successive, con il vantaggio di avere una corrispondenza immediata con la fetta centrale dei successivi volumi di acquisizione.

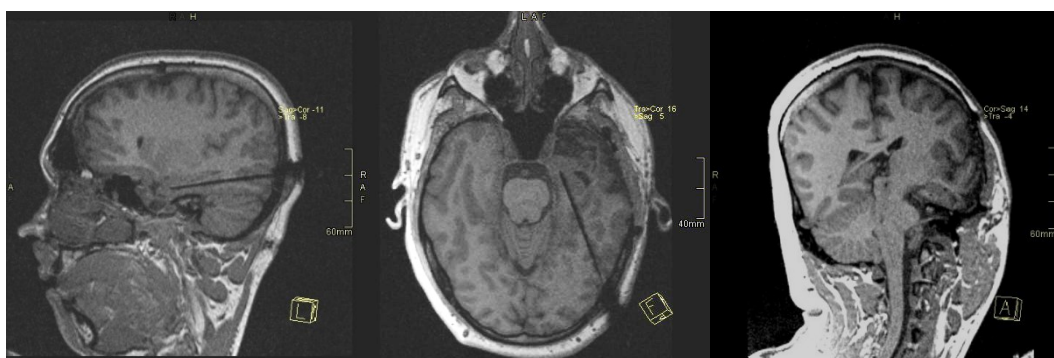


Fig. 23. References, REF SAG, REF AX, REF COR rispettivamente, Caso 4.

Infine si acquisiscono le sequenze denominate *[template] T2 TSE Background* nei due piani scelti dai clinici, impostandole sulle *references* appena ricostruite (Figg. 24-25).

Queste sequenze sono composte da poche fette, solitamente in numero di 3 o 5, necessariamente in numero dispari per far coincidere il centro del pacchetto di acquisizione con il piano della REF; dalle immagini prodotte si sceglie quella maggiormente rappresentativa dell'introduttore laser per ogni piano acquisito, di norma quella centrale. Le immagini scelte fungono da fondo anatomico sulla quale sovrapporre per mezzo di una fusione

d'immagini la mappa termica real-time, così come la mappa di danno irreversibile.

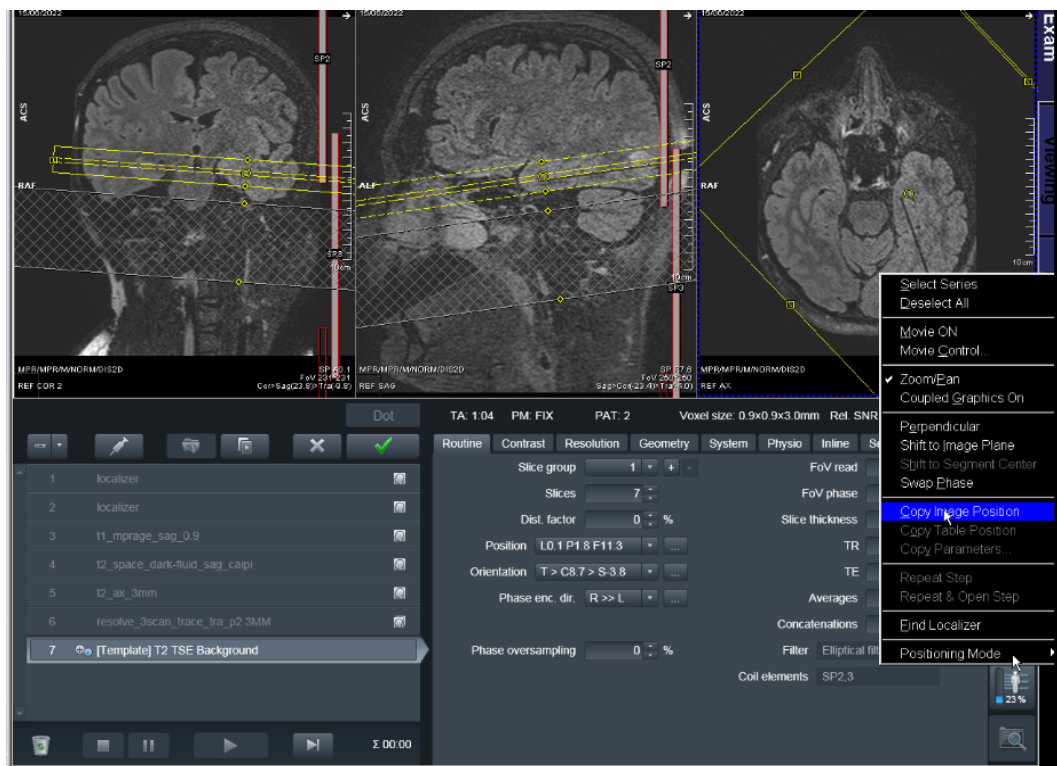


Fig. 24. Centramento del pacchetto *T2 TSE Background AX*, Caso 5.

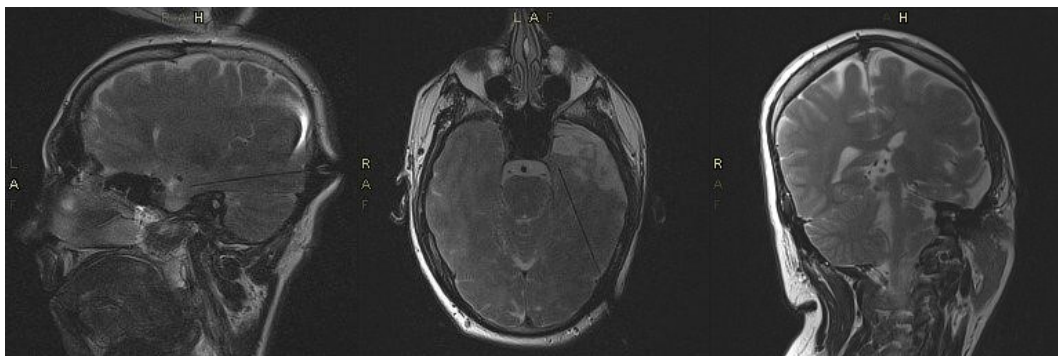


Fig. 25. *[template] T2 TSE BACKGROUND* nei 3 piani, Caso 4.

6.4.2 Imaging Real-Time

All'interno del protocollo denominato MEDTRONIC VISUALASE si seleziona la sequenza *[Template] T-MAP (3T, 2 planes)*. La T-MAP viene impostata sui due piani scelti precedentemente, con la loro acquisizione

alternata ogni pochi secondi (3-4 s) per permettere il calcolo della mappa termica quanto più possibile in tempo reale.

Durante l'impostazione della *T-MAP* il neurochirurgo procede con la selezione di alcuni target per il controllo della temperatura (Fig. 26). Il protocollo utilizzato presso la U.O. di Neuroradiologia di Vicenza prevede:

- due target lesionali di cutoff, dove la temperatura non deve superare i 90°C pena la comparsa di gas e il rischio di scioglimento dell'introduttore laser;
- un target controlaterale di controllo per evidenziare eventuali accumuli di errore di defasamento;
- tre target perilesionali di cutoff del laser a 43°C, impostati presso strutture da proteggere dal surriscaldamento quali arterie, ventricoli o aree del cervello non trattabili senza elevati rischi.

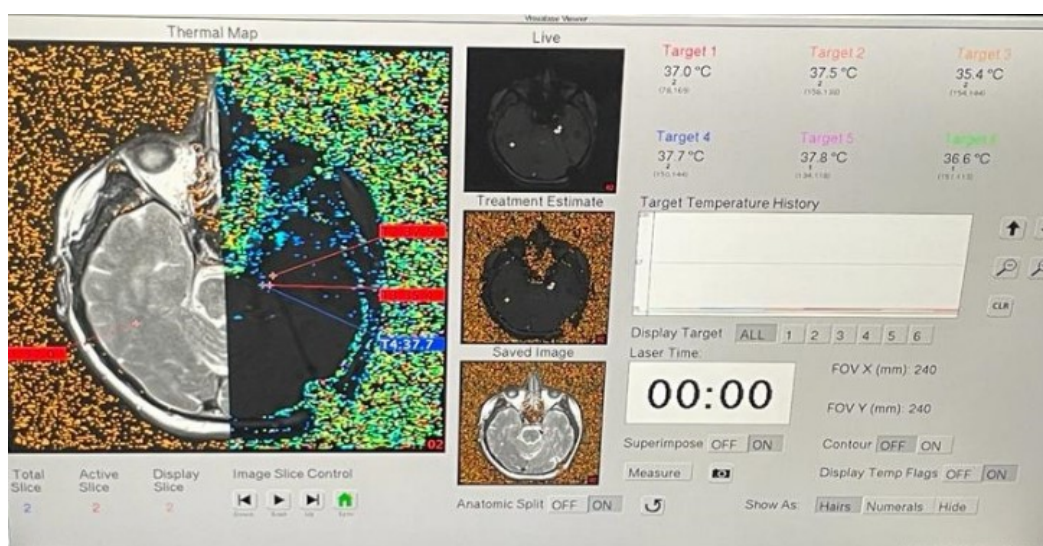


Fig. 26. Interfaccia Visualase™ per l'impostazione dei 6 target di controllo della temperatura, Caso 5.

Si esegue quindi una prova di funzionamento, con l'avvio della sequenza termometrica e l'attivazione del laser a bassa potenza (3-4 W, 30-60 s) in modo da evidenziare eventuali malfunzionamenti del sistema, quali il mancato passaggio delle immagini dalla workstation Siemens® a quella Visualase™, così come l'integrità della fibra ottica e la corretta distribuzione

dell'energia termica. Successivamente inizia la termoablazione vera e propria, con l'acquisizione continua della sequenza *T-MAP* per tutto il tempo necessario, la quale restituisce due immagini real-time, grazie all'elaborazione del software Visualase™ (Fig. 27). La prima consiste nella mappa di termometria istantanea, la quale corrisponde all'effettiva temperatura calcolata per ogni voxel; la seconda, invece, elabora la mappa di danno irreversibile calcolata mediante appositi algoritmi in base al tempo e alla temperatura che ogni volume ha mantenuto.

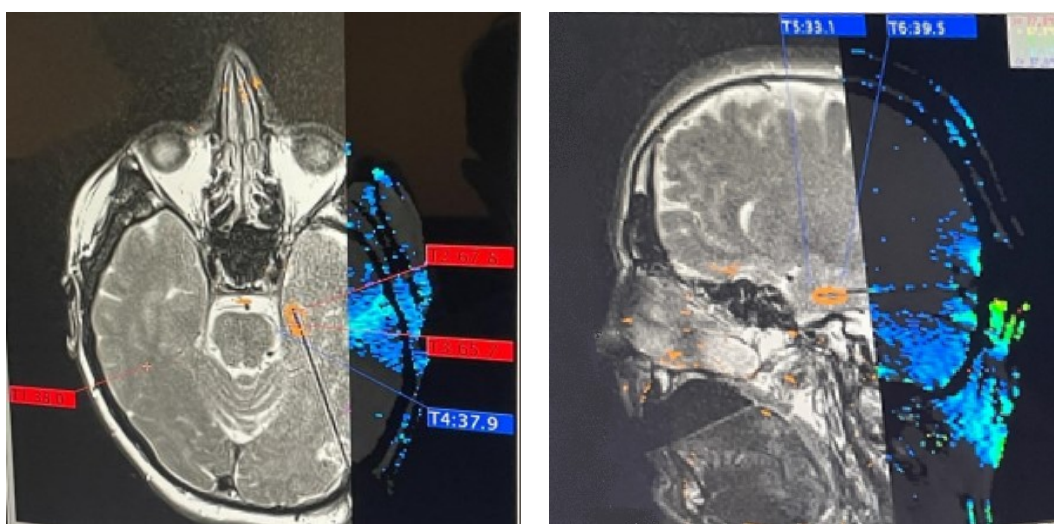


Fig. 27. Fusione dell'immagine di Background con la mappa termica ottenuta dalla sottrazione delle immagini di fase (scala colorimetrica verde-azzurra) e con la mappa di danno irreversibile (lesione in arancione), visualizzabile in real-time sulla workstation Visualase™, Caso 5.

Il laser viene controllato dal Medico Neurochirurgo che ne determina potenza e tempo di applicazione, a meno che non si raggiungano i limiti di sicurezza delle temperature impostate nei target di cutoff, nel qual caso avviene un arresto automatico dell'erogazione. In base all'estensione della lesione da trattare e alla dimensione del volume ablato, si reputa talvolta necessario eseguire un secondo o terzo irraggiamento in modo da ampliare la zona trattata. Questo avviene estraendo di alcuni millimetri (solitamente 8 mm) l'applicatore della fibra ottica e ripetendo la procedura di trattamento per creare una sovrapposizione termica. In questi casi il software

Visualase™ memorizza i dati di ogni singolo irraggiamento per consentire la ricostruzione dell'immagine di ablazione totale (Fig. 28). In particolare modo nel trattamento di lesioni para-ippocampali, nell'esperienza presso l'Ospedale di Vicenza si è notato che a livello anatomico sono più funzionali le sequenze sagittali e coronali. L'utilizzo di quest'ultimo piano presenta però una controindicazione nel caso di successive ablazioni con ritrazione dell'introduttore. Diventa infatti necessario acquisire un nuovo piano coronale (essendo stata spostata la punta) perdendo così la visualizzazione contemporanea delle diverse aree trattate, se non per quanto riguarda l'immagine sagittale.

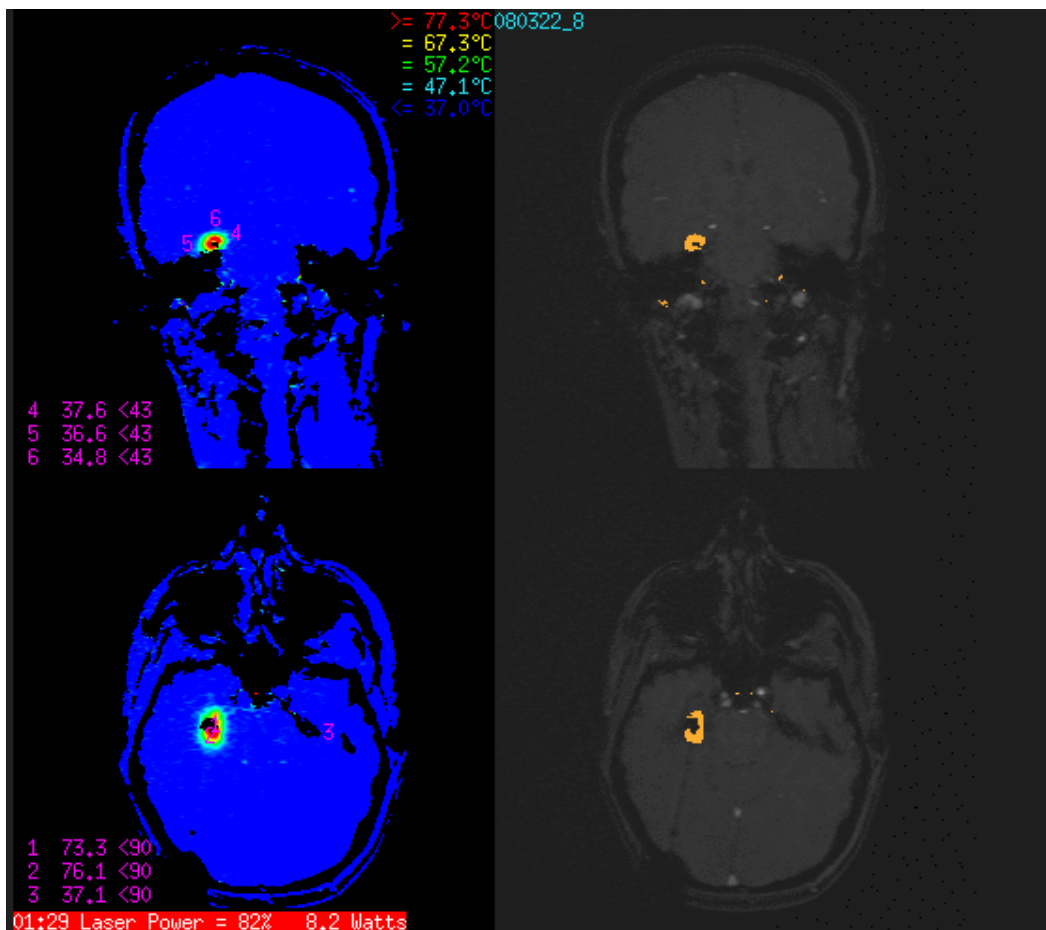


Fig. 28. Simulazione della mappa termica a sinistra, del danno irreversibile a destra; Caso 6. Si noti l'evidente artefatto da mancanza di segnale generato al centro del volume ablatato in seguito alla produzione di gas per evaporazione tissutale.

6.4.3 Controllo post-trattamento

Qualora si ritenga conclusa la procedura o ogniqualvolta sia necessario visualizzare più accuratamente a che punto sia la stessa, si acquisiscono come sequenze di controllo le medesime utilizzate per l'imaging pretrattamento (Fig. 29):

- *T1 MPRAGE*; sequenza volumetrica T1 pesata acquisita sul piano sagittale a 0,9 mm di spessore;
- *T2 SPACE FLAIR*; sequenza volumetrica T2 pesata con soppressione del segnale del liquor mediante tecnica Inversion Recovery, acquisita sul piano sagittale a 3 mm di spessore con saturazione del grasso;
- *T2 TSE*; sequenza Turbo Spin Echo T2 pesata acquisita sul piano trasversale a 3 mm di spessore;
- *RESOLVE 3Scan TRACE*; sequenza DWI ($b = 0; 1000$) acquisita sul piano assiale a 3 mm di spessore.

Al termine di queste si effettua la somministrazione endovena di MDC paramagnetico Claricyclic (0.2 mL/Kg) o Gadovist (0.2 mL/Kg) e si impostano le sequenze:

- *T1 MPRAGE MDC*; sequenza volumetrica T1 pesata acquisita sul piano sagittale a 0,9 mm di spessore;
- *T1 TSE MDC*; sequenza Turbo Spin Echo T1 pesata acquisita sul piano trasversale a 3 mm di spessore.

Al termine della procedura il TSRM effettua le ricostruzioni multiplanari per ottenere la miglior visualizzazione delle regioni ablate e del percorso del catetere, al fine di assicurare la correttezza del trattamento e permettere al Medico Radiologo l'ottimale valutazione della procedura e dei suoi esiti.

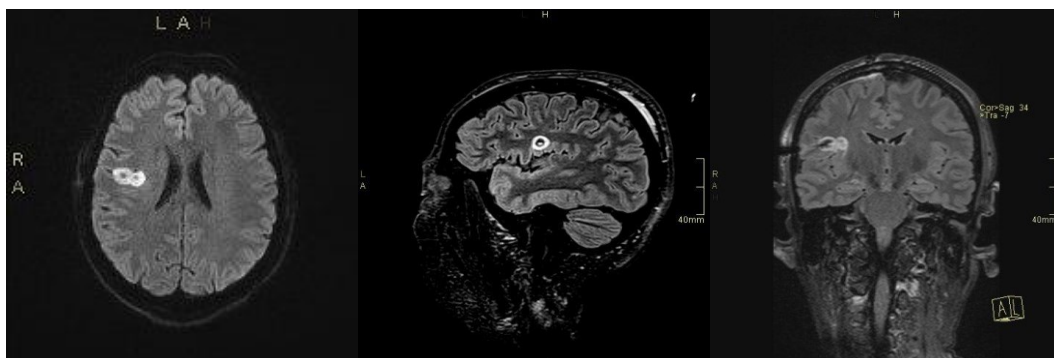


Fig. 29. Imaging di controllo, in ordine Diffusione AX, FLAIR SAG e MPR FLAIR COR; Caso 2.

6.5 Chiusura dell'accesso

A fine procedura, il paziente viene spostato dal lettino di Risonanza alla barella amagnetica. Uscito dalla sala magnete, viene dunque condotto in sala operatoria per la rimozione della fibra ottica con le accortezze necessarie al mantenimento della sterilità. Si sutura l'accesso e si acquisisce quindi una TC encefalo post trattamento per osservare l'eventuale presenza di perdite ematiche importanti. Nel caso la TC risulti essere negativa, il paziente viene condotto nel reparto di Terapia Intensiva Post Operatoria dove viene risvegliato e prosegue la degenza.

6.6 Follow Up

Alla data attuale la maggior parte dei pazienti ha eseguito solo un primo controllo TC dopo 2-3 giorni dall'esecuzione della LITT, ed un secondo più distante nel tempo, per alcuni ad un mese mentre per altri a due. Per il primo caso si è inoltre deciso di eseguire una RM in sostituzione della TC, al fine di verificare in modo più approfondito gli esiti dell'ablazione.

In caso di sintomatologia riconducibile alla procedura LITT (quali amnesia, emicrania, sintomi neurologici, etc.) possono essere effettuati controlli straordinari o modificate le tempistiche.

In alcuni casi la mancanza di imaging di Follow Up all'interno del PACS aziendale a distanza di 3 o 6 mesi è da imputare all'esecuzione fuori sede

di questi controlli, vista la provenienza da province e regioni differenti. Per altri si attendono ancora le scadenze dei tempi previsti.

Attualmente i dati raccolti indicano in quattro soggetti una diminuzione delle crisi epilettiche pari all'80% circa.

CAPITOLO 7

OTTIMIZZAZIONE DELLA PROCEDURA

In questo capitolo si vogliono analizzare limiti e problematiche sorte durante l'esecuzione delle procedure LITT presso l'Ospedale "San Bortolo" di Vicenza, nella quale si è visto come la figura del TSRM abbia avuto un ruolo efficace ed attivo nella loro risoluzione. L'obiettivo è stato quello di trovarvi rimedio, al fine di conseguire un risultato finale ottimale e offrire stimoli per futuri miglioramenti.

7.1 Accorgimenti tecnici nel workflow

I seguenti accorgimenti si sono resi necessari al verificarsi di particolari condizioni durante l'esecuzione del trattamento, o hanno rappresentato operazioni e/o passaggi fondamentali per la miglior riuscita e ottimizzazione della procedura.

- Tutti i soggetti trattati hanno subito una o più ritrazioni della fibra ottica per l'ampliamento della zona di ablazione; nella maggior parte dei casi è stato necessario riacquisire le sequenze volumetriche per ritrovare il corretto piano di visualizzazione, modificato a causa degli, seppur minimi, spostamenti della testa del paziente.
- L'elaborazione della mappa termica e di danno irreversibile è stata resa disponibile grazie al software Visualase™, non integrato nella postazione RM. Infatti, ogni sequenza acquisita che abbia la necessità di interfacciarsi con esso deve essere avviata mediante apposito pulsante "SCAN" (Fig. 30), pena la non trasmissione alla relativa workstation Visualase™; questo passaggio è previsto per le sequenze di background e le acquisizioni termometriche.

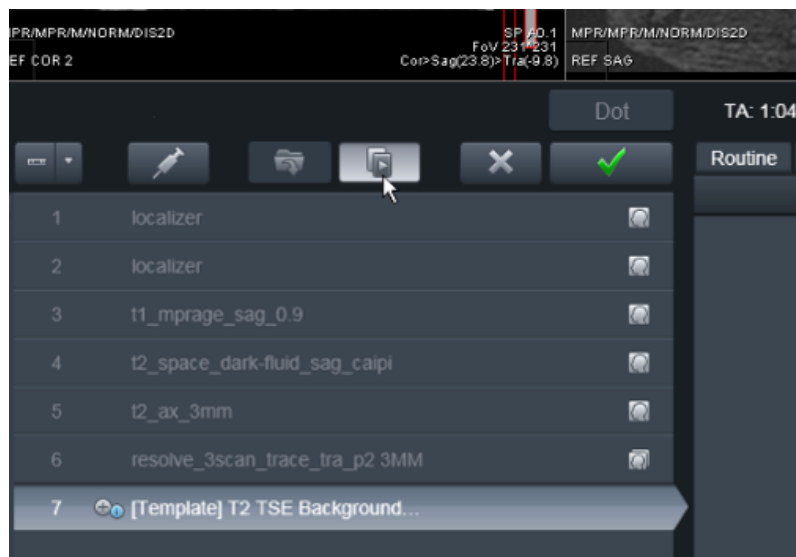


Fig. 30. Avvio di una sequenza di background mediante pulsante SCAN.

- Sporadicamente, si è verificato il movimento autonomo del capo del paziente, per via di un'accidentale interruzione dell'anestesia (prolunghe deflussori difettose o rottura della pompa-siringa per la somministrazione del sedativo), con conseguente stato di parziale attività motoria da parte del soggetto. Si è quindi resa necessaria l'interruzione del trattamento per la sostituzione delle componenti non funzionanti e il ripristino della sedazione. Ciò ha necessariamente comportato una ricalibrazione dei piani di trattamento e un conseguente allungamento del tempo totale della procedura.
- Nei casi di accesso/i transcranici posteriori è stato utilizzato il sistema ad arco associato alle bobine Body 18 canali. Rappresentando questo un adattamento ai suddetti casi, rispetto al normale uso della bobina Head/Neck 16 canali, è stato necessario attivare manualmente i canali di bobina per poter acquisire le immagini, in quanto la macchina non è stata in grado di identificare automaticamente la loro attivazione. All'interno delle impostazioni di ogni sequenza è necessario selezionare "System→Coils" ed in seguito attivare i canali B01, B02, B03 per ogni bobina applicata anteriormente, come mostrato in Fig. 31.



Fig. 31. Canali delle bobine di superficie spenti (A) e accesi (B).

- Un ulteriore evento ha portato all'adozione di un sistema di lavoro non comune in RM: solitamente, durante l'acquisizione di una sequenza RM, vengono impostate anche le sequenze successive, quando già programmabili. Durante l'acquisizione della sequenza termometrica *T-MAP (3T, 2 planes)*, l'impostazione della successiva acquisizione ha generato un errore di sistema per il quale non è stato possibile interrompere la scansione, della durata massima consentita di quasi 25 minuti. Al termine di questo lasso temporale, non è risultato comunque risolvibile l'errore se non riavviando il software. È stato quindi deciso di impostare una singola sequenza alla volta per non sovraccaricare la CPU (Central Processing Unit) della RM di dati da elaborare.

7.2 Casistiche particolari

I seguenti casi sono stati scelti per la loro particolarità e importanza nel processo di ottimizzazione della procedura, specialmente per quanto riguarda l'ideazione di un protocollo adeguato alle differenti localizzazioni dei focolai epilettogeni.

CASO 2

Il Caso 2 ha rappresentato l'unico caso con doppio accesso transcranico (frontale e parietale). Tale peculiarità è risulta essere rappresentativa per la scelta dei piani di acquisizione e visualizzazione delle immagini.

Come si evince dalle immagini (Fig. 32), i due introduttori laser sono complanari nel piano coronale (A) ma la loro direzione ha reso necessario l'utilizzo di immagini di background diverse a seconda dell'accesso attivo. Durante l'ablazione attraverso l'accesso parietale, sono stati utilizzati come references i piani coronale (A) e assiale (B); per la seconda parte di trattamento, eseguito attraverso l'accesso frontale, si sono preferiti i piani coronale (A) e sagittale (C).

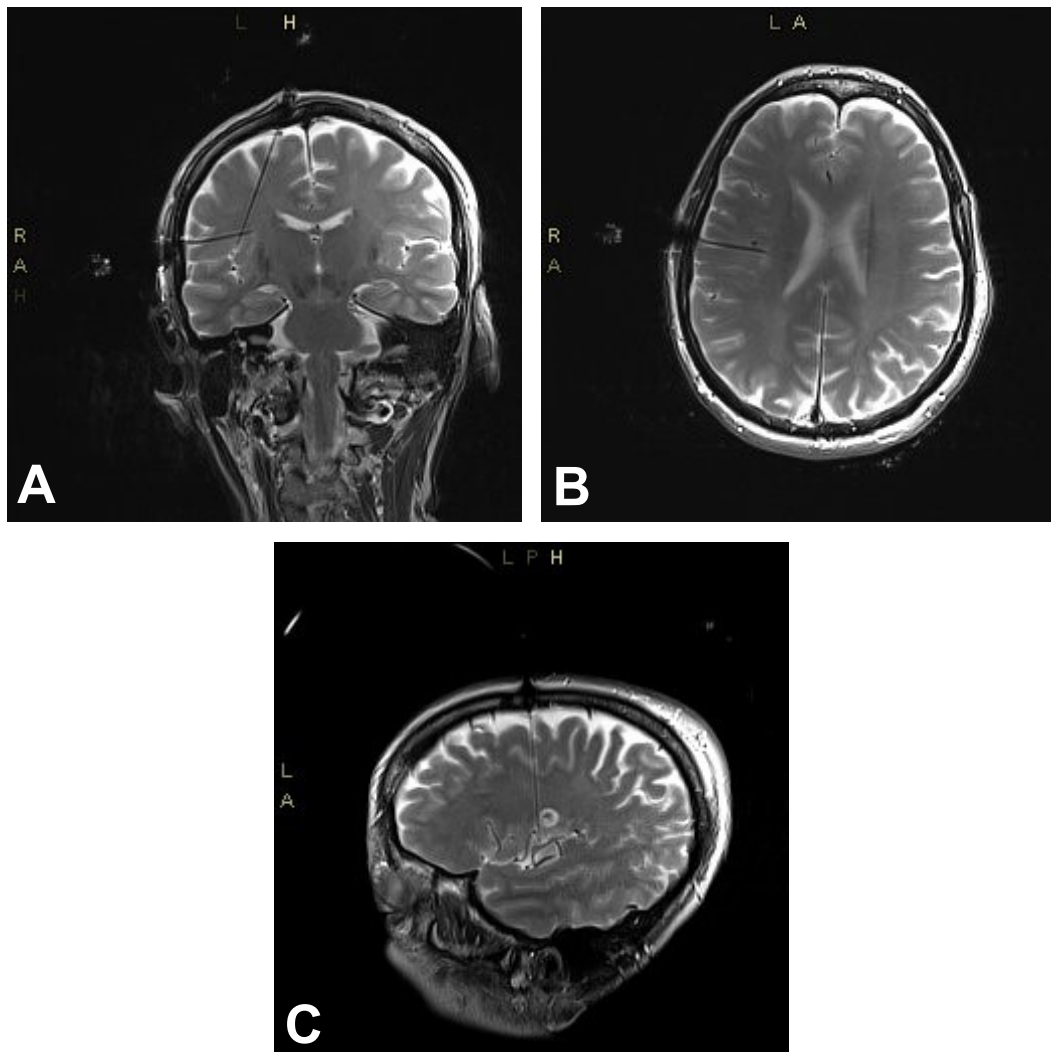


Fig. 32. REF COR (A), AX (B), e SAG (C) rispettivamente, Caso 2. Da notare l'area di iperintensità del segnale nel piano parasagittale in prossimità della lesione, dovuta al trattamento appena eseguito mediante l'altro accesso.

CASO 3

Il Caso 3 ha rappresentato la prima esperienza di ablazione mediante accesso transcranico posteriore per il trattamento di sclerosi ippocampale sinistra. In previsione di tale intervento è stato progettato un Arco Plastico di sostegno su cui poggiare la bobina di superficie Body 18 canali. Questa soluzione ha presentato inizialmente un importante limite: le immagini hanno infatti mostrato una forte diminuzione del segnale dovuto alla distanza dei canali di bobina posti anteriormente rispetto al distretto in esame, con conseguente aumento della rumorosità se messo a confronto con il segnale ricevuto dalla Bobina Spine 32 canali sul piano posteriore. Questo effetto è andato a discapito delle sequenze termometriche, per le quali la disomogeneità di segnale ha portato alla visualizzazione della sola mappa di danno irreversibile e non alla rappresentazione della temperatura istantanea (Fig. 33).

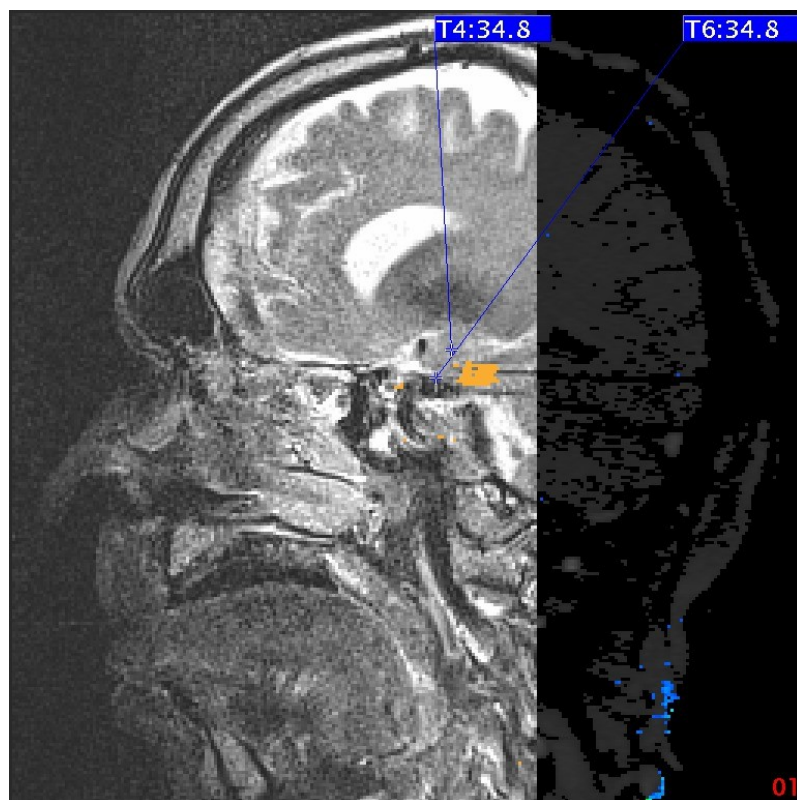


Fig. 33. Mappe generate dal software Visualase™ nel Caso 3; si notino il rumore anteriormente e la mancanza della ricostruzione della mappa termometrica real-time (regione occipitale), con la sola visualizzazione del danno irreversibile in sede ippocampale (in arancione).

Non si è quindi potuta conoscere la temperatura raggiunta durante l'esecuzione del trattamento se non mediante un ragionamento a posteriori, osservando dove venivano generate le aree di danno.

CASO 4

Il Caso 4 ha presentato un singolo accesso posteriore. Per ovviare alla mancanza di segnale riscontrata nel caso precedente, sono state accoppiate due Bobine Body 18 canali sull'Arco Plastico; di conseguenza il rapporto segnale rumore è risultato aumentato per l'attivazione di più canali riceventi il segnale. Tuttavia, si sono riscontrati i medesimi problemi di visualizzazione della mappa termometrica, imputabile ad errori nel calcolo della fase. In seguito ad ulteriori tentativi di risoluzione del problema, la soluzione è stata poi individuata attivando i parametri *Distortion Correction* e *Prescan Normalize* all'interno delle impostazioni delle sequenze T-MAP (Fig. 34).

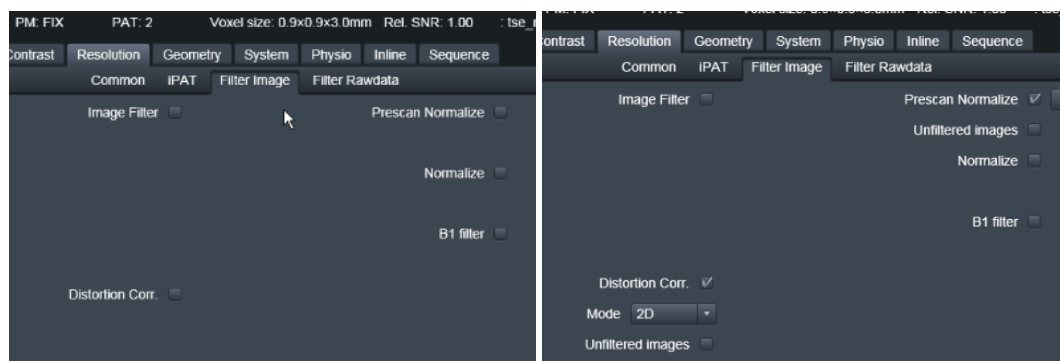


Fig. 34. Attivazione delle opzioni Prescan Normalize e Distortion Correction all'interno della finestra [Resolution → Filter Image] durante l'impostazione di una sequenza.

Il filtro Prescan Normalize utilizza una scansione di calibrazione eseguita dalla bobina di ricezione integrata nel magnete per ottenere un'immagine di fase di riferimento e per calcolare la sensibilità della bobina di superficie rispetto alla bobina integrata. Questa *reference* viene utilizzata per correggere l'immagine della bobina di superficie. Uno dei principali limiti di

questo metodo è la sensibilità al movimento: in caso di movimenti durante un'acquisizione particolarmente lunga, come nel caso delle sequenze termometriche, la correzione non riesce o genera artefatti⁵⁶.

Distortion Correction è invece una tecnica che prevede l'identificazione e la quantificazione delle distorsioni dovute alle disomogeneità di campo magnetico, eseguendo poi la correzione del set di dati grazie ad un apposito algoritmo.

L'utilizzo di queste due impostazioni ha reso quindi possibile l'esecuzione di LITT guidate da sequenze con elevato segnale ed efficace imaging di fase anche in pazienti con accesso posteriore (Fig. 35).

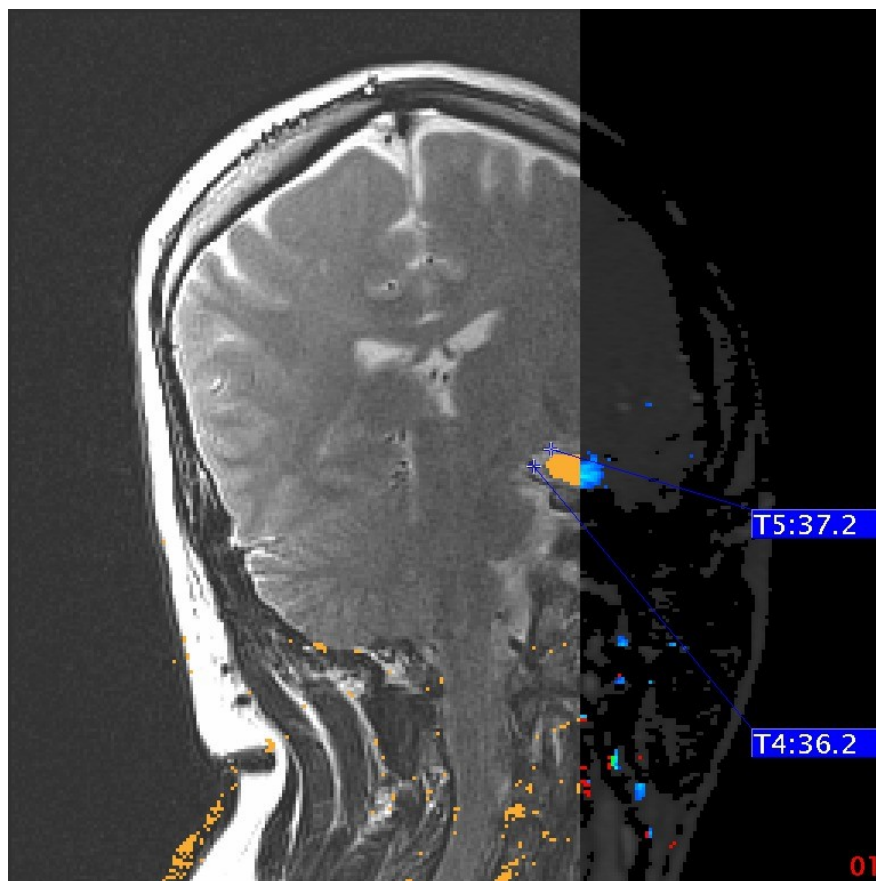


Fig. 35. Contemporanea visualizzazione della termometria istantanea (in blu) e della mappa di danno irreversibile (in arancione); Caso 4.

7.3 Aspetti organizzativi

Un ulteriore aspetto che può essere perfezionato è quello organizzativo: infatti, è considerevole la quantità di tempo di utilizzo della sala di Risonanza Magnetica necessaria al trattamento.

Il protocollo operativo complessivo per l'iter di termoablazione impiega molto tempo seppur la durata della procedura in sala Magnete sia di circa due ore; occorre tuttavia mantenere l'apparecchiatura a disposizione della procedura a causa della sua complessità e dei suoi molteplici passaggi.

Risulta quindi determinante la coordinazione con l'equipe di Sala Operatoria della U.O. di Neurochirurgia per l'ottimizzazione delle tempistiche, in quanto l'orario di esecuzione dell'accesso transcranico diventa rilevante per il resto della procedura.

CAPITOLO 8

RISULTATI

In corso procedurale è stata realizzata un'analisi visivo-quantitativa attraverso l'imaging RM eseguito pre, durante e post trattamento di termoablazione LITT.

Lo scopo attuale è quello di effettuare un confronto per tipologia di accesso (gruppo A: accesso frontale o laterale anteriore; gruppo B: accesso posteriore o postero- laterale) e metterne in risalto alcune caratteristiche, in particolar modo per quanto riguarda le immagini di acquisizione pre e post trattamento.

Le immagini relative al gruppo A e al gruppo B condividono gli stessi pattern di contrasto nella lesione ablata, con le medesime caratteristiche di iperintensità o ipointensità. La vera differenza consiste nelle bobine utilizzate e nella qualità di segnale che queste ricevevano.

8.1 Imaging pre e post LITT (Gruppo A)

CASO 2

Soggetto: femmina, 49 anni.

Si sottopone a procedura di ablazione laser di displasia corticale focale localizzata in sede fronto-insulare destra.

Il controllo pre-procedurale eseguito con sequenze TSE T2, 3D T1 e FLAIR mostra gli esiti di accesso craniotomico in sede frontale e parietale destra, con piccole bolle aeree endocraniche in prossimità degli accessi. Presenta, inoltre, falda ematica epidurale parietale destra dello spessore massimo di 2,5mm.

Sono visibili gli apici dei due introduttori laser applicati, uno in direzione cranio-caudale, l'altro in direzione latero-laterale (Figg. 36-37, a sinistra).

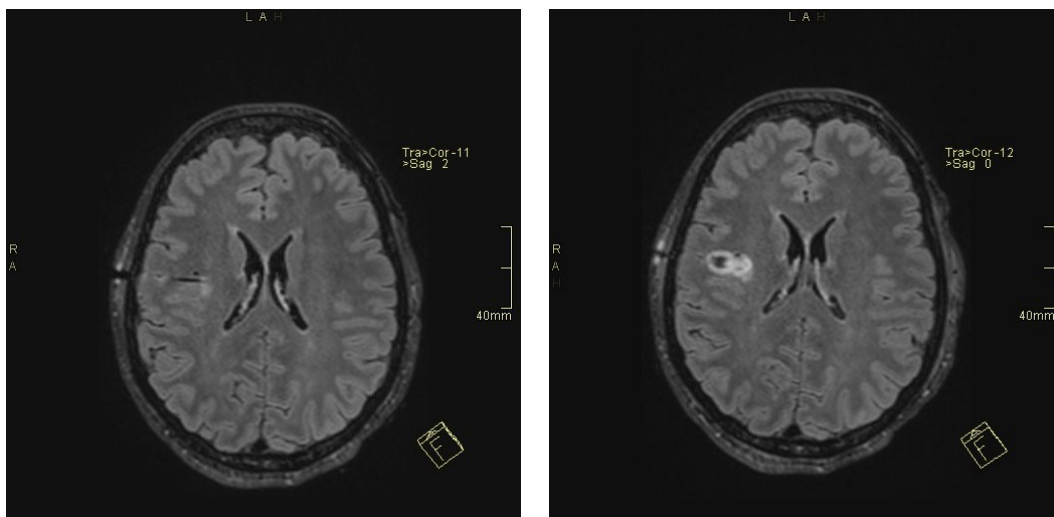


Fig. 36. Ricostruzioni assiali, rispettivamente immagine pretrattamento a sinistra, post-trattamento a destra, ottenute da sequenze FLAIR 3D.

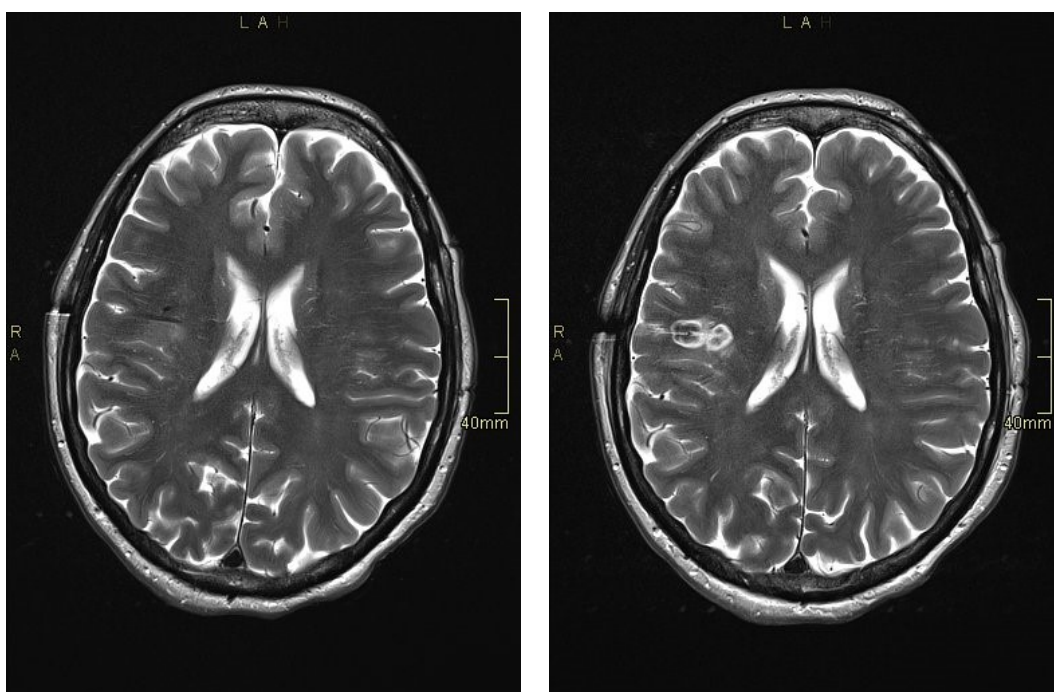


Fig. 37. Immagini assiali, rispettivamente immagine pretrattamento a sinistra, post-trattamento a destra, ottenute da sequenze TSE T2.

Comparando le immagini pre (Figg. 36 - 37, a sinistra) e post (Figg. 36 - 37, a destra) procedura LITT è evidenziabile la comparsa di un'area ovoidale bilobata di alterazione tissutale in sede frontale inferiore destra di circa 24x11mm (LLxCC), quale esito dell'ablazione.

Tale struttura si riscontra soprattutto nelle sequenze FLAIR e TSE T2 pesate, sotto forma di regione caratterizzata internamente da ipointensità di segnale, mentre esternamente i limiti dell'ablazione mostrano carattere iperintenso.

La presenza di differenti aree ovoidali corrisponde all'esecuzione di successive erogazioni laser, avvenute in seguito a ritrazioni della fibra ottica.

Analizzando le immagini ottenute mediante acquisizione di sequenze pesate in diffusione (Fig. 38) è possibile osservare caratteristiche di segnale disomogeneo e contestuale restrizione della diffusione nella zona trattata, con dimensioni paragonabili alle precedenti.

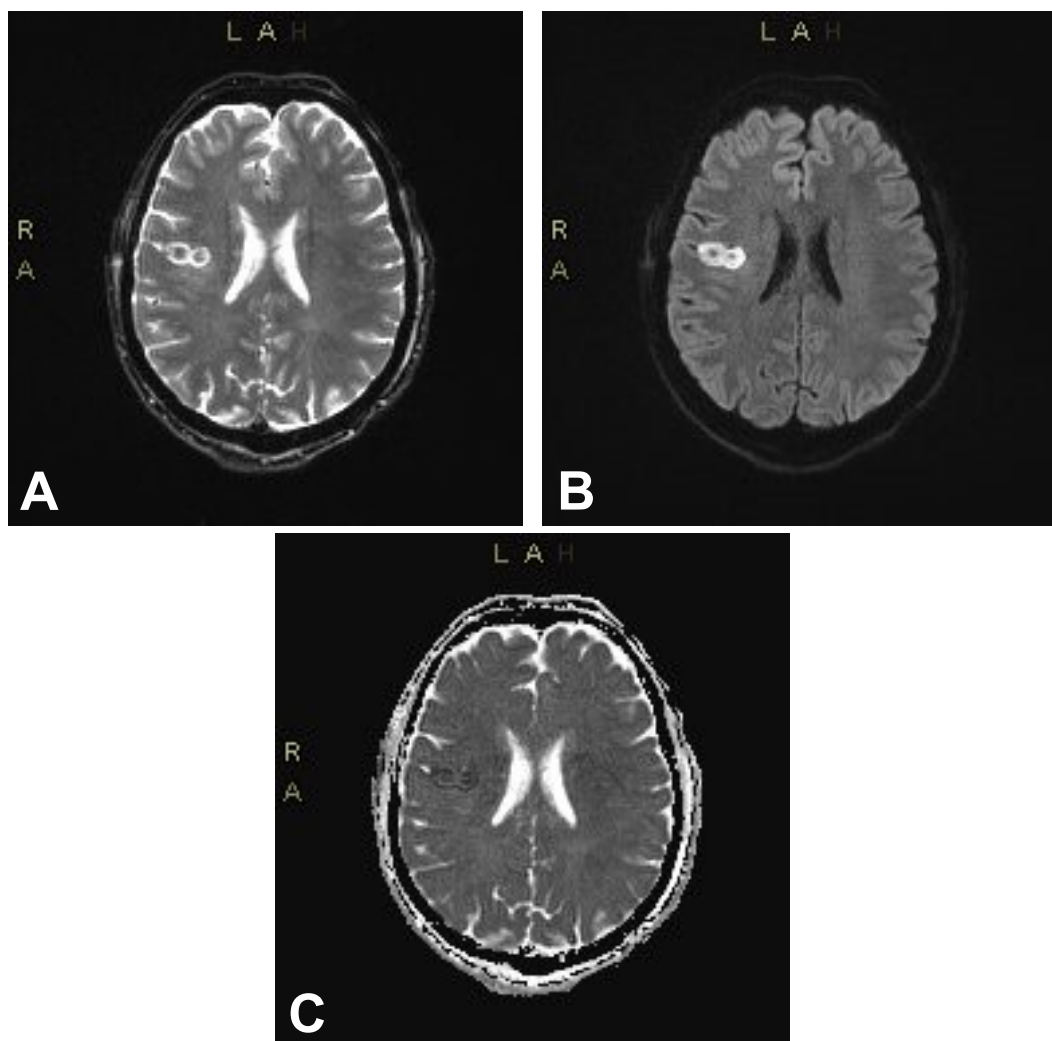


Fig. 38. Immagini sul piano assiale ottenute da sequenza RESOLVE; rispettivamente per $b=0$ (A), $b=1000$ (B) e mappa ADC (C).

L'acquisizione di una sequenza TSE T1 pesata dopo somministrazione di MdC evidenzia la comparsa di un anello di impregnazione contrastografica periferica all'area ablata e un minimo rinforzo contrastografico durale reattivo adiacente le sedi di accesso chirurgico a destra" (Fig. 39).

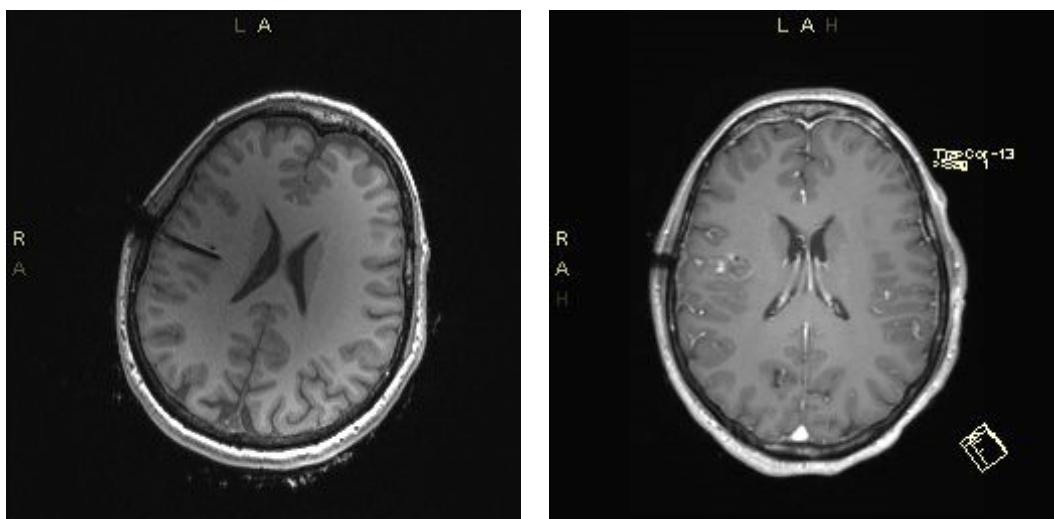


Fig. 39. A sinistra immagine pretrattamento ottenuta mediante sequenza T1 MPRAGE sul piano assiale; a destra immagine post-trattamento ottenuta con TSE T1 sul piano assiale dopo somministrazione di MdC.

8.2 Imaging pre e post ottimizzazione (Gruppo B)

CASO 4

Soggetto: maschio, 23 anni.

Si sottopone a procedura di ablazione laser in epilessia temporale sinistra. L'accesso è in sede parieto-occipitale sinistra con apice del catetere in sede amigdal-ippocampale sinistra. Data la localizzazione posteriore dell'accesso si esegue il posizionamento del paziente secondo il protocollo relativo al Gruppo B.

Il seguente caso è esplicativo poiché comprende sequenze acquisite con vari gradi di ottimizzazione, fino al raggiungimento dello standard finale di qualità.

La scelta di effettuare il confronto mediante RESOLVE (DWI) è data dalla maggior sensibilità della sequenza alla disomogeneità di segnale rispetto

alle altre sequenze acquisite, fatta eccezione per quanto riguarda l'imaging di fase, il quale tuttavia è di difficile interpretazione.

Analizzando le acquisizioni di sequenze pesate in diffusione è possibile osservare la considerevole variazione di rumore e qualità dell'immagine ottenuta mediante successivi tentativi.

La Fig. 40 mostra la presenza di una prima area di ablazione in sede amigdal-ippocampale, con carattere di lieve evidenza. Per quanto riguarda l'acquisizione con $b=0$ si può osservare una discreta qualità, mentre l'immagine a $b=1000$ presenta segnale basso e non uniforme, specialmente per quanto riguarda il lato sinistro del capo, ossia quello non in appoggio, il quale contribuisce maggiormente al segnale ricevuto dalle due bobine Body 18 applicate sull'arco plastico. Il lato destro risulta invece vicino alla bobina Spine 32 integrata nel lettino. Questa disomogeneità ha comportato errori nel calcolo della fase con la conseguente impossibilità di effettuare una termometria istantanea efficace mediante sequenze PRFS.

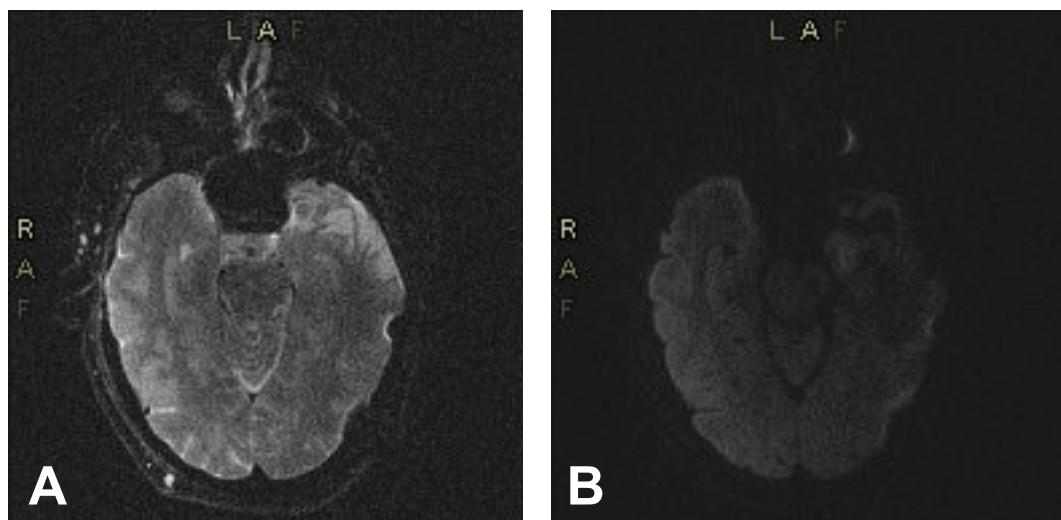


Fig. 40. Immagini assiali ottenute da sequenza RESOLVE; rispettivamente per $b=0$ (A), $b=1000$ (B); sequenza standard.

Si è quindi deciso di modificare i parametri di acquisizione per le successive fasi della procedura al fine di migliorare il rapporto segnale rumore (SNR): i cambiamenti principali includevano le dimensioni della matrice, la Phase

Resolution, il FOV. Questo ha portato ad un deciso miglioramento dell'immagine di diffusione a $b=1000$, rendendo però molto rumorosa l'acquisizione a $b=0$ (Fig. 41). Rimaneva ancora presente l'errore del calcolo di fase e la conseguente mancanza di termometria.

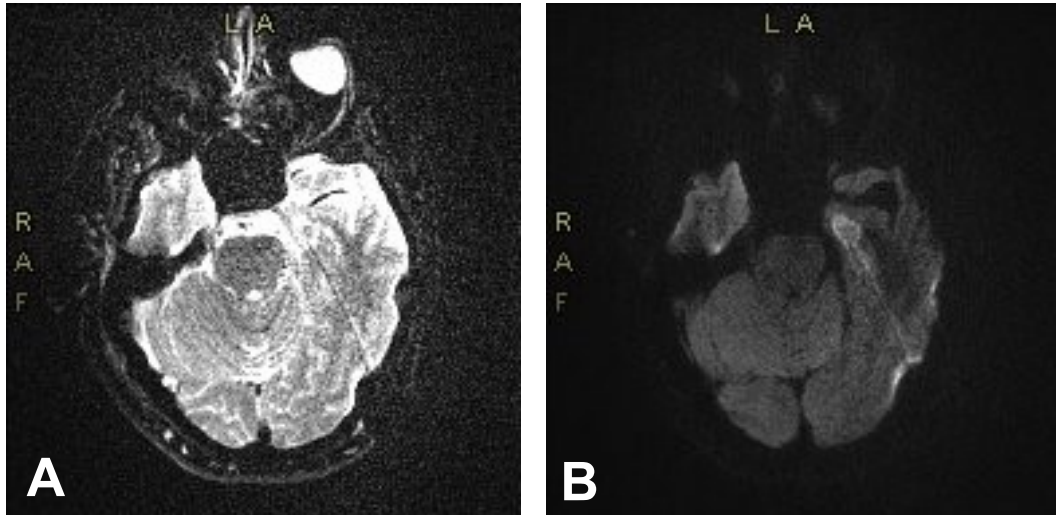


Fig. 41. Immagini sul piano assiale ottenute da sequenza RESOLVE; rispettivamente per $b=0$ (A), $b=1000$ (B); sequenza modificata.

La soluzione è stata trovata attivando i parametri *Prescan Normalize* e *Distortion Correction*; le sequenze RESOLVE hanno così raggiunto una risoluzione adeguata, con riduzione del rumore e aumento della qualità complessiva dovute alla maggior omogeneità del segnale. Infatti, analizzando le immagini in Fig. 41, si può affermare che siano adeguate ad una valutazione finale da parte del Medico Radiologo. La lieve granulosità nella regione sinistra rimane l'unica traccia della mancanza di segnale presente all'inizio della procedura (come in Fig. 40), tuttavia non ne compromette la qualità come nelle acquisizioni precedenti. Tale miglioramento ha influito anche sulle immagini di fase ed ha permesso finalmente la misurazione della temperatura in tempo reale.

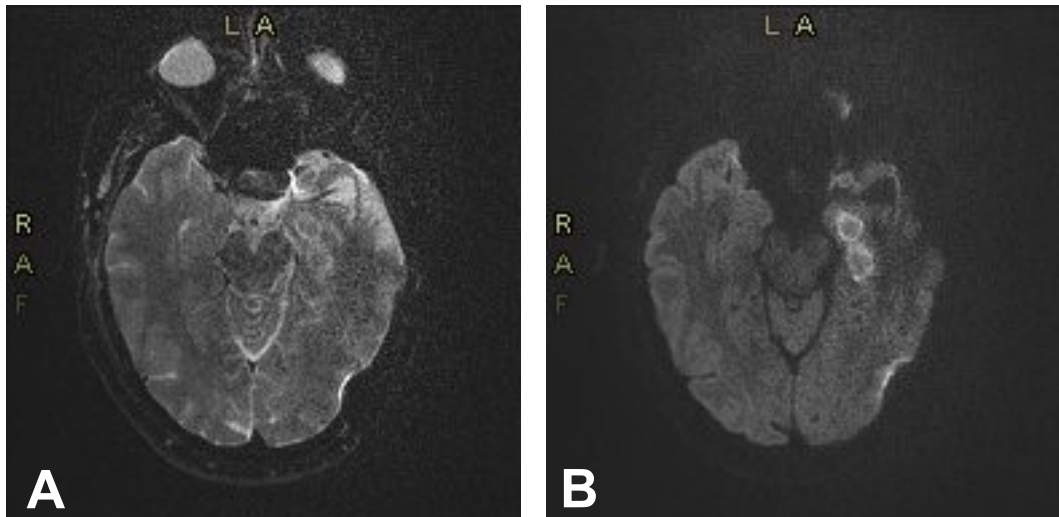


Fig. 42. Immagini assiali ottenute da sequenza RESOLVE; rispettivamente per $b=0$ (A), $b=1000$ (B); implementazione di *Prescan Normalize* e *Distortion Correction*.

CAPITOLO 9

RUOLO DEL TSRM

Ripercorrendo le diverse fasi del protocollo LITT, dalla pianificazione fino alla conclusione della procedura, è possibile osservare come il ruolo del Tecnico di Radiologia Medica sia di fondamentale importanza. Se in taluni casi deve esserne evidenziato il carattere organizzativo, in altri le sue competenze tecniche risultano necessarie al corretto e completo svolgimento della procedura.

1. Pianificazione

Durante la pianificazione il compito del TSRM è strettamente legato all'acquisizione delle immagini TC e RM. Egli gestisce l'esecuzione degli esami con professionalità e competenza, indicando il migliore posizionamento al paziente se collaborante o, in caso contrario, agli operatori presenti. Procede poi con l'acquisizione dei volumi richiesti, ottimizzando le dosi di radiazioni somministrate (TC) e i tempi (principalmente RM) secondo le sue conoscenze. In seguito, esegue le ricostruzioni necessarie, siano esse MPR (MultiPlanar Reconstruction) o MIP (Maximum Intensity Projection) a partire da acquisizioni AngioTC così come da imaging trattografico.

Gestisce infine la corretta archiviazione delle immagini all'interno del sistema PACS.

2. Posizionamento del catetere laser

In vista del posizionamento della fibra ottica è necessario acquisire una TC preoperatoria per Neuronavigazione con casco stereotassico. Per l'esecuzione di tale esame, il paziente viene sottoposto ad anestesia generale e, di conseguenza, è necessaria una completa collaborazione tra il TSRM che gestisce la sala TC e il personale di sala operatoria.

Oltre ad impostare ed acquisire i volumi necessari, il ruolo del TSRM consiste nel preparare la sala TC in modo adeguato affinché non vi siano

rischi o intralci alla movimentazione del paziente, utilizzando i supporti a disposizione come il telo di trasferimento roller e fasce per bloccare il paziente e i device durante gli spostamenti. Un altro fattore da controllare è la lunghezza e libertà di movimento di tubi (ossigeno e/o flebo) e cavi di monitoraggio applicati al paziente che possono impigliarsi durante i movimenti del lettino TC.

Anche in questa fase il TSRM ha il compito di assicurare la corretta archiviazione dell'esame, in modo tale che possa essere utilizzato dal sistema di Neuronavigazione in sala operatoria.

3. Trasporto alla Risonanza Magnetica

L'accesso alla sala magnete rappresenta uno dei momenti di maggior rischio per il paziente e per gli operatori: la gestione dell'accesso di personale non abituale è compito del TSRM, il quale deve informarli delle procedure di sicurezza e dei rischi insiti nella presenza di un campo magnetico permanente. Si coordina, inoltre, con le diverse figure professionali per la preparazione del paziente e per il suo accesso alla sala. In merito all'organizzazione della sala magnete, il Tecnico di Radiologia Medica assicura la presenza dei dispositivi di monitoraggio necessari in collaborazione con l'Infermiere di reparto e gestisce il corretto e più efficace collocamento delle bobine, a seconda della regione di accesso della fibra ottica. Dopo il posizionamento del paziente, procede con lo spostamento del lettino all'isocentro del magnete.

4. Ablazione laser guidata da imaging di Risonanza Magnetica

Questa fase della procedura comprende il processo di ablazione termica e risulta quindi di estrema importanza una continua e adeguata comunicazione tra le figure del TSRM, del Medico Neurochirurgo e del Medico Neuroradiologo.

Come primo compito vi è l'accertamento della connessione tra la workstation di Risonanza e la postazione Visualase™, in particolare per quanto riguarda il trasferimento delle immagini. Il TSRM deve quindi

impostare ed acquisire le sequenze previste dal protocollo, ottimizzandone tempi e qualità. Per poter eseguire quanto detto è richiesta la profonda conoscenza dei fenomeni fisici insiti nella Risonanza Magnetica Nucleare, dei parametri intrinseci (tempi di rilassamento T1, T2 e densità protonica DP) ed estrinseci (tempo di ripetizione TR, tempo di eco TE, flip angle FA, etc.).

Durante l'acquisizione il TSRM controlla che il paziente non si muova, evento che indicherebbe problemi nella sedazione. Successivamente verifica la qualità delle immagini generate e l'assenza di importanti artefatti che ne comprometterebbero l'utilità diagnostica e/o operatoria. Dalle sequenze volumetriche acquisite esegue le opportune ricostruzioni atte alla migliore visualizzazione dei piani di riferimento per l'imaging termico. Si coordina poi con il Neurochirurgo per l'acquisizione delle sequenze termometriche durante l'erogazione del laser.

Terminata la procedura, il TSRM gestisce l'archiviazione delle immagini e la chiusura dell'esame secondo le modalità che gli competono.

5. Chiusura dell'accesso

La fase finale di LITT prevede l'uscita dalla sala magnete, la sutura dell'accesso transcranico e l'esecuzione di una TC postoperatoria di controllo, con gli stessi accorgimenti e protocolli di sicurezza previsti per la TC preoperatoria.

CONCLUSIONI

La possibilità di eseguire procedure di termoablazione laser interstiziale (LITT) mediante fibra ottica per il trattamento dell'epilessia farmaco-resistente ha consentito un'alternativa terapeutica alla chirurgia resezionale, con risultati paragonabili ed effetti collaterali decisamente minori. La complessità di questa innovativa metodica consiste nella necessità di un controllo accurato e frequente delle temperature di ablazione, al fine di evitare possibili danni ai tessuti sani circostanti.

L'utilizzo dell'imaging RM, mediante sequenze basate sul metodo PRFS per la termometria real-time, consente di semplificare l'iter terapeutico, migliorando la sensibilità e specificità dell'intervento stesso. I vantaggi principali risiedono nell'elevata risoluzione spaziale e temporale tipica di questa metodica, che tuttavia restituisce solo la variazione di temperatura. Per tale motivo sono allo studio sequenze che permettono di determinare la temperatura assoluta ma, allo stato attuale, presentano difficoltà tecniche che ne compromettono l'efficacia intra-procedurale.

Lo studio e l'analisi che hanno portato alla realizzazione di questo elaborato derivano dalla recente esecuzione di LITT, mediante sistema Visualase™ e imaging RM, presso l'A.U.L.S.S. 8 Berica, Ospedale "San Bortolo" di Vicenza. Prendendo spunto da protocolli operativi già in uso presso altre realtà, si è riusciti ad adattarne ed ottimizzarne le diverse fasi e procedure. I casi esaminati hanno evidenziato la complessità e la particolarità di ogni singolo trattamento, con problematiche differenti che hanno talvolta richiesto variazioni rispetto al protocollo originale.

L'ottima conoscenza delle parti hardware e software dello scanner RM da parte del TSRM ha quindi ricoperto un aspetto di primaria importanza per l'esecuzione di questa tipologia di trattamenti.

All'interno di tutto il processo, infatti, il TSRM svolge un ruolo di primo ordine per quanto riguarda la sicurezza dell'indagine RM, il posizionamento del paziente e della fibra ottica, l'acquisizione delle immagini e il relativo

postprocessing, il coordinamento con la consolle di rielaborazione del processo di termoablazione.

In ambito di sicurezza, grazie alla preparazione e alle conoscenze in materia, il Tecnico di Radiologia deve coordinare il lavoro di equipe con le numerose figure sanitarie. La gestione dell'accesso in sala RM da parte di figure inconsuete è sempre un aspetto complesso, che va gestito con molta attenzione in modo da garantire la massima sicurezza del paziente, dell'equipe e di tutto il processo terapeutico.

Il Tecnico di Radiologia Medica ha quindi il compito di formarsi adeguatamente, attraverso un continuo processo di acquisizione di competenze e conoscenze che gli possa permettere di interfacciarsi direttamente con gli altri componenti dell'equipe, al fine di proporre in autonomia soluzioni adeguate, talvolta originali.

SICUREZZA LASER



PREMESSA

Il laser può essere incluso fra le sorgenti di radiazione non ionizzante, tuttavia per il suo impiego massiccio e diffuso ormai a tutti i livelli della sperimentazione scientifica, merita senz'altro una considerazione particolare.

Laser è il noto acronimo per *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, il processo fisico che sta dietro alla radiazione elettromagnetica intensa, coerente e direzionale che può essere ultravioletta (200-400nm), visibile (400-700nm), o infrarossa (700nm-1mm). I rischi connessi all'uso dei laser sono sia quelli relativi alle caratteristiche intrinseche del fascio, sia quelli derivanti dalle apparecchiature che permettono di creare e mantenere questo tipo di radiazione. L'interazione diretta con il fascio interessa in modo particolare occhi e pelle.

Le misure di sicurezza e i mezzi di controllo da adottare nella messa a punto e nella modifica di laser e/o apparati laser sono specificati nella norma CEI fascicolo 1381G denominata "Guida per l'utilizzazione di apparati laser per laboratori di ricerca". Tale norma si affianca alla Norma CEI 76-2 riguardante la sicurezza delle radiazioni di apparati laser.

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

La grande varietà di lunghezze d'onda, applicazioni, energie e caratteristiche d'impulso dei laser e sistemi che includono laser rendono indispensabile, ai fini della sicurezza, il loro raggruppamento in categorie, o classi, di pericolosità. E' risultato molto utile pertanto l'introduzione di un nuovo parametro chiamato Limite di Emissione Accettabile (LEA), che descrive i livelli di radiazione emergente da un sistema laser, la cui valutazione permette la collocazione dell'apparecchio nell'opportuna categoria di rischio. La determinazione del LEA deve essere effettuata nelle condizioni più sfavorevoli ai fini della sicurezza.

Si sono individuate 5 classi: 1, 2, 3A, 3B e 4, con indice di pericolosità crescente con il numero di classe.

- **Classe 1:** laser che sono sempre sicuri in quanto le radiazioni emesse sono al disotto degli standard massimi consentiti;
- **Classe 2:** laser che emettono radiazione visibile nell'intervallo di lunghezze d'onda tra 400 e 700 nm. La protezione dell'occhio è normalmente assicurata dalle reazioni di difesa, compreso il riflesso palpebrale. Sono compresi in questa classe i laser a luce visibile ad emissione continua con potenza $\leq 1\text{mW}$;
- **Classe 3A:** laser con emissione nel visibile e una potenza in uscita fino a 5mW per i laser in continua, o 5 volte il limite di classe 2 per i laser ad impulsi ripetuti o scanning. Possono emettere radiazioni sia nel campo del visibile che non e i loro fasci non sono pericolosi se osservati direttamente in maniera non continua, mentre lo possono diventare se si utilizzano strumenti che ne amplificano e concentrano il fascio ottico;

- **Classe 3B:** laser con potenze medie comprese tra la classe 3A e 500mW. Sono laser pericolosi per gli occhi se non protetti e possono essere pericolosi per la pelle. Anche le riflessioni diffuse da questi sistemi possono essere pericolose;
- **Classe 4:** laser molto pericolosi ad alta potenza in grado di produrre seri danni ad occhi e pelle anche se il fascio è diffuso. Sono potenziale rischio d'incendio. Possono causare la fuoriuscita di materiale tossico e spesso il voltaggio e l'ampereaggio di alimentazione sono pericolosamente elevati. Il loro uso richiede un'estrema cautela.

REQUISITI DI SICUREZZA

Da quanto detto sopra, è evidente la necessità di misure di sicurezza adeguate al tipo di apparecchiatura. In generale distingueremo i requisiti di sicurezza che devono essere previsti per i laser di Classe 2 e i requisiti necessari per quelli delle Classi 3A, 3B e 4:

Classe 2

Devono essere prese precauzioni per evitare lo stazionamento nella direzione del fascio o del fascio riflesso da una superficie. Un esposizione temporanea (0.25 s), che potrebbe verificarsi durante un'ispezione, non è da ritenersi pericolosa. Per i laser di classe 2 occorre rispettare le seguenti richieste:

- 1) Il laser non dovrà mai essere diretto verso gli occhi di una persona;
- 2) Un cartello di pericolo con la scritta "ATTENZIONE - NON STAZIONARE IN PROSSIMITÀ DEL FASCIO LASER" dovrà essere posizionato in un punto evidente sul laser;
- 3) Tutti gli ingressi di osservazione e gli schermi di osservazione intesi come parti del laser, nonché l'ottica collegata (lenti, microscopi etc) utilizzata come punto di osservazione, dovranno incorporare connessioni, filtri, attenuatori od altri dispositivi atti a mantenere la radiazione ai livelli di sicurezza durante tutte le situazioni di utilizzo e di manutenzione. Le nuove installazioni di laser di classe 3A se osservati con ottiche di raccolta (microscopi, binocoli, ecc), e di classe 3B o 4 devono essere approvate preventivamente da un tecnico responsabile che possiede le conoscenze necessarie per valutare e controllare i rischi causati dai laser e ha la responsabilità di supervisione sul controllo di questi rischi. Pertanto è bene, prima di procedere con una nuova installazione di un laser valutare attentamente le condizioni ambientali in relazione allo strumento e alla sua potenziale pericolosità.

Classe 3

Questi laser sono potenzialmente pericolosi se il fascio, diretto o riflesso da una superficie (orologi, anelli penne,...), è intercettato da un occhio non protetto. Si devono seguire queste prescrizioni, in aggiunta a quelle già citate per la classe 2:

- 1) Il fascio deve essere bloccato alla fine del suo percorso utile da un materiale di un colore tale da permettere il posizionamento del fascio con una riflessione minima;
- 2) I laser dovrebbero essere utilizzati in luoghi ad accesso controllato;
- 3) Sono necessarie protezioni per gli occhi se è possibile che l'occhio possa intercettare accidentalmente il fascio;
- 4) E' richiesta la sorveglianza medica per prevenire od evidenziare possibili danni agli occhi;
- 5) Tutte le parti dell'alloggiamento che, durante le operazioni di manutenzione, vengono rimosse, consentendo così l'accesso alla radiazione, devono essere fornite di connessioni di sicurezza (per impedire l'accesso all'interno durante il funzionamento).

Classe 4

Per questa classe bisogna prevenire danni all'occhio derivanti da qualsiasi riflessione del fascio, così come i possibili rischi di incendio e danni alla pelle. Le precauzioni da adottare dovranno includere un progetto che controlli l'intero percorso del fascio.

Le misure di sicurezza da adottarsi, sempre in aggiunta a quelle precedentemente enunciate, sono:

- 1) Il laser deve essere utilizzato in un'area ad accesso controllato: chiusure di sicurezza devono essere previste per evitare ingressi non autorizzati nell'area di funzionamento, e l'accesso deve essere limitato a persone che indossino DPI per la protezione degli occhi quando il laser è in funzione;
- 2) Per assicurare la massima protezione nell'area controllata, l'intero percorso del fascio, inclusa l'area di irraggiamento, dovrà essere chiuso. Devono essere installate intorno al sistema opportune strutture che impediscano l'eccessivo avvicinamento al fascio, e con connessioni tali che il laser senza di esse non possa operare;
- 3) Per sistemi pulsati queste connessioni devono essere progettate in modo tale da prevenire che il laser vada a fuoco, scaricando l'energia immagazzinata. Per laser ad onda continua, le sicurezze dovranno spegnere l'alimentazione del fascio o interrompere il fascio per mezzo di chiusure;
- 4) I laser devono essere forniti di una chiave di sicurezza o dispositivo di accensione e spegnimento. La chiave deve essere custodita da persona autorizzata;
- 5) I laser saranno forniti di sistema di bloccaggio o attenuazione del fascio;
- 6) Durante l'attivazione o la procedura di avviamento devono essere utilizzati: sistema di allarme, luce di segnalazione, comando di conto alla rovescia. Questo sistema di segnalazione sarà attivato prima dell'emissione, in modo da consentire di prendere le misure appropriate per evitare l'esposizione al laser;
- 7) Devono essere disponibili procedure scritte per l'allineamento del fascio, il suo utilizzo e la manutenzione;
- 8) Il personale addetto deve essere sottoposto a sorveglianza medica per prevenire od evidenziare possibili danni agli occhi.

ALTRE MISURE DI PREVENZIONE

Ogniquale volta si effettuano operazioni al laser devono essere indossati occhiali di protezione a norma (la cosa più efficace è lasciarne almeno un paio nella zona di funzionamento). Prestare attenzione al fatto che lunghezze d'onda diverse presuppongono occhiali di protezione diversi.

Su questo tipo di DPI è indicato l'intervallo di frequenze per il quale è adatto, verificare che sia compatibile con l'attrezzatura in questione.

Segnalazioni visive: cartelli di segnalazione appropriati devono essere posti in evidenza sul sistema laser. Apposite segnalazioni devono essere poste al di fuori dell'area operativa. La segnalazione di "ATTENZIONE" deve essere utilizzata in tutti i cartelli associati ai laser di classe 2 e la segnalazione di "PERICOLO" deve essere utilizzata in tutti i cartelli associati ai laser di classe 3 e 4.

CLASSE	INDICAZIONE
3A	RADIAZIONE LASER NON FISSARE IL FASCIO AD OCCHIO NUDO NÉ GUARDARE DIRETTAMENTE CON STRUMENTI OTTICI APPARECCHIO LASER DI CLASSE 3A
3B	RADIAZIONE LASER EVITARE L'ESPOSIZIONE AL FASCIO APPARECCHIO LASER DI CLASSE 3B
4	RADIAZIONE LASER EVITARE L'ESPOSIZIONE DELL'OCCHIO O DELLA PELLE ALLA RADIAZIONE DIRETTA O DIFFUSA APPARECCHIO LASER DI CLASSE 4

PERICOLI ASSOCIATI

Contaminazione dell'atmosfera - gas o vapori provenienti dai sistemi laser a circolazione di gas, o dai prodotti intermedi delle reazioni laser, gas o vapori provenienti da agenti criogenici.

Radiazione ultravioletta, visibile o infrarossa - dovute a lampade a flash, ai tubi di scarica, sorgenti di pompaggio o radiazione di ritorno.

Pericoli Elettrici - derivati dall'utilizzo di alta tensione ed energia immagazzinata nei banchi condensatori dei laser pulsati.

Agenti criogenici - rischi connessi all'utilizzo e alla manipolazione di liquidi criogenici.

Pericoli di incendio o combustione - tale rischio potrebbe permanere anche a grande distanza dall'apparato laser per l'interazione del fascio con sostanze infiammabili.

Esplosioni - esiste la possibilità di esplosioni nel banco dei condensatori o nei sistemi di pompaggio ottico così come di reazioni esplosive di reagenti nei laser chimici o di altri laser usati nel laboratorio.

BIBLIOGRAFIA

- ⁴ Bradford, H F. "Glutamate, GABA and epilepsy." *Progress in neurobiology* vol. 47,6 (1995): 477-511. doi:10.1016/0301-0082(95)00030-5
- ^{5,6,7,8,9,10} Fisher, Robert S et al. "ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy." *Epilepsia* vol. 55,4 (2014): 476-511. doi:10.1111/epi.12550
- ^{11,16,17,18,19} Scheffer, Ingrid E et al. "ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology." *Epilepsia* vol. 58,4 (2017): 513. doi:10.1111/epi.13709
- ¹² Fisher RS, Boas WV, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472
- ^{13,14} Fisher, Robert S et al. "Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology." *Epilepsia* vol. 58,4 (2017): 522-530. doi:10.1111/epi.13670
- ¹⁵ Berg, Anne T et al. "Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009." *Epilepsia* vol. 51,4 (2010): 676-85. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
- ²⁴ Chu, Katrina F, and Damian E Dupuy. "Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy." *Nature reviews. Cancer* vol. 14,3 (2014): 199-208. doi:10.1038/nrc3672
- ²⁵ Lubner, MG, Brace, CL, Hinshaw, JL & Lee, FT Microwave Tumor Ablation: Mechanism of Action, Clinical Results, and Devices. *J. Vasc. Interv. Radiol.*21, S192–S203 (2010).

^{27,28,29} Gross, Robert E et al. "The Role of Stereotactic Laser Amygdalohippocampotomy in Mesial Temporal Lobe Epilepsy." *Neurosurgery clinics of North America* vol. 27,1 (2016): 37-50. doi:10.1016/j.nec.2015.08.004

³⁰ Tovar-Spinoza, Z., Carter, D., Ferrone, D. *et al.* The use of MRI-guided laser-induced thermal ablation for epilepsy. *Childs Nerv Syst* 29, 2089–2094 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00381-013-2169-6>

³⁵ Teng, Chong & Pal, Deepankar & Gong, Haijun & Stucker, Brent. (2014). A Two Dimensional Analytical Evaluation of Temperature Fields in Selective Laser Sintering.

^{38,40,41,44,47,49,52,53,54} Zhu M, Sun Z, Ng CK. Image-guided thermal ablation with MR-based thermometry. *Quant Imaging Med Surg* 2017;7(3):356-368. doi: 10.21037/qims.2017.06.06

⁴² Nshimyumuremyi, Esdras & Junqi, Wang. (2020). Geothermal reservoir heat transfer, temperature modeling and electrical power potential estimation: Gisenyi hot spring.. *IET Renewable Power Generation*. 14. 10.1049/iet-rpg.2019.0753.

⁴³ Miller Christina Cruickshank. 1924 The Stokes-Einstein law for diffusion in solution. *Proc. R. Soc. Lond.* A106724–749

⁴⁵ Rieke, Viola, and Kim Butts Pauly. "MR thermometry." *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* vol. 27,2 (2008): 376-90. doi:10.1002/jmri.21265

⁵⁰ (Hui et al., 2021) S.C.N. Hui, M. Mikkelsen, H.J. Zöllner, V. Ahluwalia, S. Alcauter, L. Baltusis, D.A. Barany, L.R. Barlow, R. Becker, J.I. Berman, A. Berrington, P.K. Bhattacharyya, J.U. Blicher, W. Bogner, M.S. Brown, V.D. Calhoun, R. Castillo, K.M. Cecil, Y.B. Choi, R.A.E. Edden. Frequency drift in MR spectroscopy at 3T *Neuroimage*, 241 (2021), Article 118430, 10.1016/j.neuroimage.2021.118430

⁵¹ Dehkharghani, Seena & Mao, Hui & Howell, Leonard & Zhang, Xiaodong & Pate, K & Magrath, Patrick & Tong, Frank & Wei, Ling & Qiu, D & Fleischer, C & Oshinski, J. (2015). Proton Resonance Frequency Chemical Shift Thermometry: Experimental Design and Validation toward High-Resolution Noninvasive Temperature Monitoring and In Vivo Experience in a Nonhuman Primate Model of Acute Ischemic Stroke. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 36. 10.3174/ajnr.A4241.

⁵⁶ Schmitt, Tina, and Jochem W Rieger. "Recommendations of Choice of Head Coil and Prescan Normalize Filter Depend on Region of Interest and Task." *Frontiers in neuroscience* vol. 15 735290. 29 Oct. 2021, doi:10.3389/fnins.2021.735290

DOCUMENTAZIONE TECNICA

^{31,37} Manuale del sistema di ablazione laser guidata da IRM Visualase™

³⁴ Scheda Tecnica. Sistema applicatore laser raffreddato Visualase™ con punta da 3 mm 9735559

³⁶ Scheda Tecnica. Kit accessori neuro Visualase™ 9735571

SITOGRAFIA

¹ https://it.wikipedia.org/wiki/Storia_dell%27epilessia

^{2,20,21} <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/e/epilessia#terapia>

³ <https://i.ibb.co/9HjSdnz/neuron-communication.jpg>

²² <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/f/farmaci-antiepilettici>

²³ https://www.lice.it/pdf/Il_Trattamento_Chirurgico_Dell_Epilessia_080420.pdf

²⁶ https://www.researchgate.net/figure/Minimally-invasive-thermal-treatments-for-tumor-removal-laser-ablation-LA-microwave_fig1_305627414 [accessed 4 Aug, 2022]

³² https://www.researchgate.net/figure/Schematic-diagram-of-a-simple-semiconductor_fig5_335310647

^{33,57} <https://www.fe.infn.it/~evangelisti/Sicurezza/sicurezza%20laser.pdf>

³⁹ <https://www.unf.edu/~n00006757/astronomylectures/equant5.htm>

⁴⁶ <https://mriquestions.com/magnetization-transfer1.html>

⁴⁸ https://it.wikipedia.org/wiki/Legame_a_idrogeno

⁵⁵ <https://doi.org/10.1120/jacmp.v17i3.5944>