



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO di MEDICINA - DIMED**

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

**Sede di Padova**

**Presidente: Prof. Roberto Stramare**

**Tesi di Laurea:**

**4D-Flow MRI e le applicazioni nello studio  
di patologie cardiache congenite**

**Relatore:** Dott. Marco Pizzi

**Laureando:** Kevin Luison

**Anno Accademico 2021/2022**



## **INDICE**

1. Introduzione	5
2. La fisica della risonanza magnetica	6
2.1. Caratteristiche magnetiche	
2.2. Equazione di Larmor	8
2.3. Il fenomeno di risonanza magnetica	9
2.4. La perdita di coerenza di fase e i tempi T1 e T2	11
2.5. Le sequenze RMN	14
2.5.1. Le sequenze Spin-Echo	15
2.5.2. Le sequenze Gradient-Echo	19
2.6. Lo spazio K	21
3. 4D-Flow MRI	23
3.1. Phase Contrast MRI (PC-MRI)	
3.2. Sequenza 4D-Flow	25
3.3. Controllo del respiro e del battito cardiaco	28
3.4. Aliasing e MultiVenc 4D-Flow	30
4. Applicazioni cliniche	32
4.1. Cuore e grandi vasi	
4.2. Arterie polmonari	37
4.3. Circolo intracranico	38
4.4. Arterie renali	40
4.5. Sindrome del cuore sinistro ipoplastico (HLHS) (Fontan)	42

4.6. Tetralogia di Fallot	45
5. Conclusioni	49
6. Bibliografia	52
7. Sitografia	56
8. Ringraziamenti	57

## **1. INTRODUZIONE**

La risonanza magnetica è una metodica che sta assumendo un ruolo sempre più fondamentale sia nella diagnostica sia nel follow-up delle patologie cardiache, permettendo l'acquisizione di informazioni non solo morfologiche ma anche funzionali in modo non invasivo e senza cedere radiazioni ionizzanti al paziente.

I recenti sviluppi della tecnologia hanno permesso l'introduzione di nuove sequenze RMN che consentono lo studio del flusso sanguigno all'interno dei vasi e delle camere cardiache. Questi dati possono essere rielaborati per poter ottenere informazioni sullo stress delle pareti dei vasi, l'eventuale presenza di flussi anomali e la loro correlazione con differenti patologie cardiache.

L'obiettivo di questa tesi di laurea è analizzare la recente sequenza RMN 4D-Flow e le relative evoluzioni, confrontarla con le sequenze 2D-Flow ampiamente impiegate nella routine diagnostica ed evidenziare i vantaggi della nuova sequenza RMN nello studio e nel follow-up di patologie cardiache congenite. Verranno analizzate inoltre le principali problematiche tecniche legate alla sequenza che possono degradare le informazioni acquisite e come l'evoluzione tecnologica ha permesso di eliminarle.

Le motivazioni che mi hanno portato ad analizzare l'argomento sopracitato sono di diversa natura. Innanzitutto, un personale coinvolgimento in quanto affetto da Tetralogia di Fallot, quindi un personale interesse nello sviluppo tecnologico per migliorare il follow-up di patologie cardiache. Inoltre, uno spiccato interesse nella diagnostica in risonanza magnetica mi ha portato a voler approfondire lo studio di sequenze innovative che non ho potuto conoscere durante le attività del tirocinio formativo.

## **2. LA FISICA DELLA RISONANZA MAGNETICA**

Il funzionamento della risonanza magnetica si basa sui fenomeni di risonanza di particelle cariche inserite in un campo magnetico. Convenzionalmente la risonanza magnetica basa il suo funzionamento sulle proprietà fisiche dei protoni di idrogeno presenti nel corpo. Vengono sfruttati gli atomi di idrogeno perché sono composti da un solo protone che dà vita al fenomeno di risonanza e perché essendo un atomo costituente dell'acqua è molto diffuso nel corpo umano. Di conseguenza l'idrogeno si rivela essere la specie chimica più adatta per gli studi di risonanza magnetica.

### **2.1 Caratteristiche magnetiche**

Ciascun protone può essere rappresentato come un piccolo magnete, un dipolo magnetico, in quanto si tratta di una carica elettrica in rotazione. Questa caratteristica attribuisce al protone un parametro, definito spin o momento magnetico. Il momento magnetico è un vettore dotato di intensità, direzione e verso del campo magnetico generato dalla carica elettrica in rotazione. Nella seguente immagine è rappresentato in giallo il vettore del campo magnetico generato e come esso varia al variare del dipolo magnetico. L'intensità del vettore identifica la quantità di magnetismo associata, la direzione è data dalla retta sulla quale esso giace ed il verso è dato dal senso di orientamento della freccia.

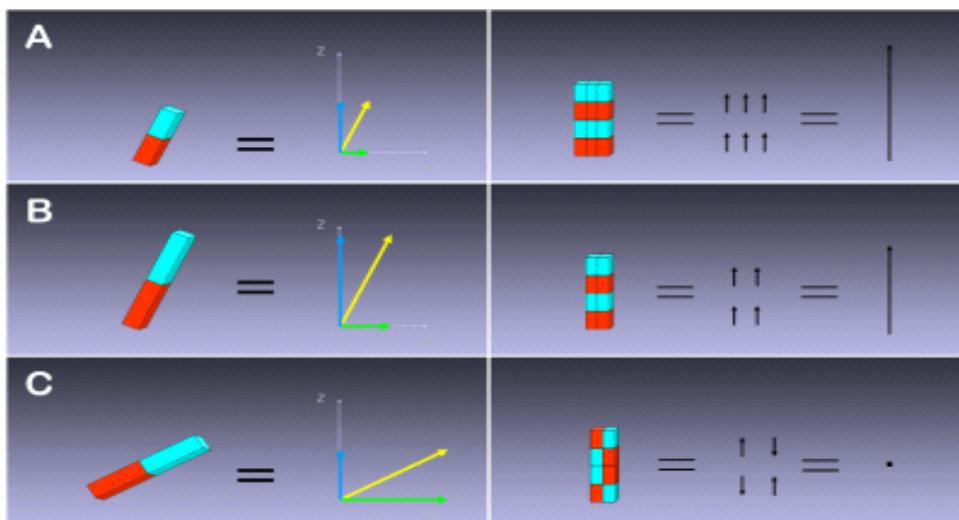


Figura 1.1 Nelle figure in sinistra sono rappresentati dei magneti, ciascuno dotato di due poli: Nord e Sud. Il magnete può essere rappresentato in forma vettoriale, con una freccia che ne indica direzione, intensità e verso. Nelle immagini a destra sono rappresentati i vettori risultanti dalla somma di più magneti con orientazioni diverse. Nelle figure A e B i magneti sono orientati nello stesso verso, portando a una somma dei loro contributi. Nella figura C i quattro magneti sono posizionati, a due a due, in versi differenti, ne consegue che i loro contributi si annullano a vicenda ottenendo un vettore risultante pari a zero.

Se viene fissato un riferimento cartesiano ortogonale possono essere individuate le proiezioni del vettore lungo gli assi del sistema, chiamate componenti. La loro somma restituisce il valore del vettore di partenza.

Analizzando i riquadri di destra si possono osservare diverse casistiche di somma vettoriale. Nel riquadro A sono presenti sei magneti orientati lungo la stessa direzione e verso. Questo porta alla somma dei contributi di ciascun magnete in un unico vettore risultante con la stessa direzione e verso dei vettori dei singoli magneti ma intensità pari alla somma delle intensità dei sei magneti. Nell'immagine B sono presenti quattro magneti orientati lungo la stessa direzione e verso. Ne consegue che, analogamente al caso A, si ottiene un vettore con uguale direzione e verso e intensità pari alla somma dei contributi dei quattro magneti. Infine, nel caso C si possono notare sempre quattro magneti orientati nella stessa direzione ma con verso opposto, portando a un annullamento reciproco del loro contributo.

Il vettore risultante è di conseguenza nullo e non si viene a generare nessun campo magnetico. Anche per il protone si possono applicare gli stessi principi dei magneti, poiché il protone può essere immaginato come una carica elettrica in rotazione attorno al proprio asse che identifica il suo momento magnetico

$$\boldsymbol{\mu} = \boldsymbol{\gamma} * \mathbf{I}$$

Dove con  $\mathbf{I}$  è indicato il momento angolare, che quantifica la velocità di rotazione e  $\boldsymbol{\gamma}$  la costante giromagnetica che si riferisce alla specie chimica. Grazie al momento magnetico del protone è possibile assimilarlo al magnete.

Però quando il protone viene inserito in un campo magnetico inizia un moto di precessione attorno all'asse principale del campo stesso.

## 2.2 Equazione di Larmor

Il moto di precessione dei protoni è descritto dall'equazione di Larmor, dalla quale si può ricavare la frequenza del moto stesso. Analizzando l'equazione si ricava che la frequenza di precessione è direttamente proporzionale all'intensità del campo magnetico esterno ( $B_0$ ) ed è legata alla specie chimica.

$$\mathbf{W} = \boldsymbol{\gamma} * \mathbf{B}_0$$

Dove  $\mathbf{W}$  indica la frequenza del moto di precessione,  $\boldsymbol{\gamma}$  la costante giromagnetica e  $\mathbf{B}_0$  l'intensità del campo magnetico principale.

Inoltre, quando i protoni sono inseriti in un campo magnetico non sono più isoenergetici ma possono assumere diversi stati energetici. Statisticamente i protoni si distribuiscono in due stati energetici più probabili in equilibrio dinamico, ovvero passano costantemente da uno stato energetico all'altro. Uno dei due stati energetici è a un livello energetico inferiore risultando così leggermente più probabile dell'altro. Questa caratteristica è fondamentale affinché si origini il segnale in risonanza magnetica. Infatti, i protoni

permarranno una frazione di tempo maggiore nel livello energetico minore portando a una sovra numerazione di protoni. Questo è importante perché se i protoni fossero presenti in ugual numero nei due livelli energetici ci sarebbe un annullamento a vicenda del loro contributo magnetico. Essendo però presenti in numero maggiore in corrispondenza del livello energetico minore si genererà un vettore magnetico orientato secondo la direzione del campo magnetico con un'intensità pari alla somma dell'intensità dei vettori magnetici dei protoni sovra numerari.

Sommando il contributo magnetico di tutti i protoni lungo l'asse Z si ottiene il Vettore di Magnetizzazione longitudinale (VML), il quale non può essere misurato direttamente poiché la sua intensità è diversi ordini di grandezza inferiore rispetto al campo magnetico  $B_0$ , orientato lungo la stessa direzione.

Il VML è direttamente proporzionale al campo magnetico applicato, e l'intensità del segnale ottenuto in risonanza magnetica è legato all'intensità del VML. Di conseguenza apparecchiature con un campo magnetico principale maggiore producono immagini con un rapporto segnale/rumore (SNR) più favorevole grazie al segnale maggiore che viene registrato. Allo stesso modo apparecchiature con campi magnetici principali più elevati riescono ad ottenere un SNR analogo ad apparecchiature con  $B_0$  inferiore con tempi di campionamento inferiori.

### **2.3 Il fenomeno di risonanza magnetica**

Se viene introdotto nel sistema di spin in equilibrio un impulso di energia elettromagnetica (impulso RF) a opportuna frequenza, espressa dall'equazione di Larmor, lo stato di equilibrio viene perturbato, i protoni entrano in risonanza ed assorbono energia.

Questo fenomeno porta al progressivo annullamento del VML. I protoni sovra numerari che tendevano a trascorrere più tempo in corrispondenza

del livello energetico minore sommando i loro contributi lungo l'asse Z ora tendono a trascorrere una frazione di tempo sempre maggiore in corrispondenza del livello energetico maggiore grazie all'assorbimento di energia dall'impulso RF. In questo modo la popolazione di protoni dei due livelli energetici viene riequilibrata portando all'abbattimento del VML.

Un altro importante fenomeno è la sincronizzazione della fase del moto di precessione dei protoni. Infatti, quando i protoni sono sottoposti a un campo magnetico  $B_0$  precedono tutti con la stessa frequenza di Larmor ma con fase diversa: quindi in ogni istante i vettori rotazione che identificano gli spin presentano orientazioni diverse e di conseguenza il vettore risultante dalla loro somma è nullo.

Il vettore risultante è detto vettore di magnetizzazione trasversale (VMT), il quale ruota sul piano trasversale alla frequenza di Larmor. Se si pone una bobina ricevente ortogonale ad esso, ogni qualvolta che le linee del campo del vettore produrranno una variazione del flusso concatenato con le spire della bobina indurranno in essa una variazione proporzionale dell'intensità della corrente elettrica che rappresenta il segnale RMN.

I due fenomeni sopra descritti portano alla modifica della direzione del VML, il quale si allontana progressivamente dalla direzione verticale con un moto a spirale per avvicinarsi al piano trasversale, con un angolo definito flip angle che dipende dall'intensità e dalla durata dell'impulso RF.

Nell'immagine seguente è rappresentata la variazione del flip angle in relazione all'energia dell'impulso RF, data dal prodotto tra l'intensità ( $I$ ) e la durata ( $t$ ) dell'impulso stesso.

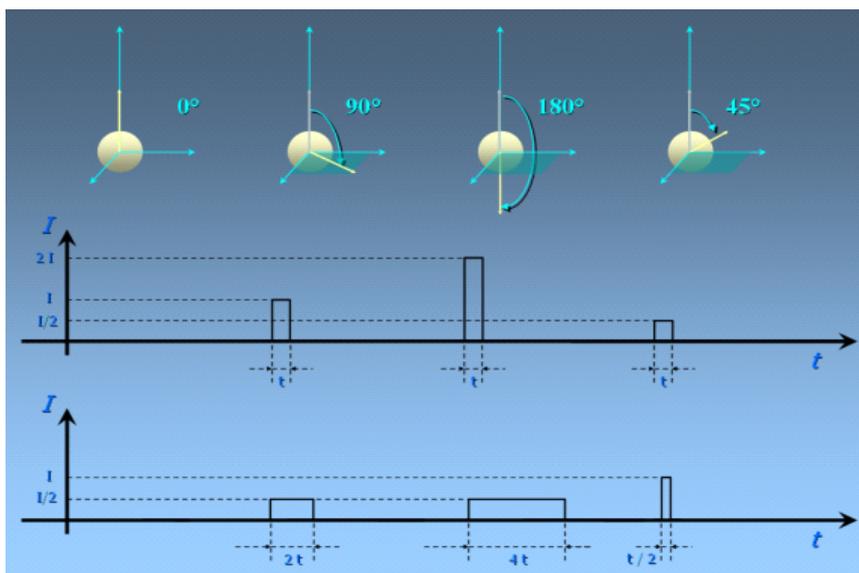


Figura 2.2 A condizionare l'entità dello spostamento è l'energia dell'impulso RF, data dall'integrale della curva che lo rappresenta. Nel caso più semplice schematizzato in figura l'energia ha il valore dell'area del rettangolo. Somministrando una quantità di energia doppia si avrà un raddoppio dell'angolo di deviazione, analogamente somministrando una quantità di energia dimezzata si verifica in dimezzamento dell'angolo di deviazione. Con un flip-angle pari a  $90^\circ$  si ha il valore massimo della componente del vettore sul piano trasversale.

## 2.4 La perdita di coerenza di fase e i tempi T1 e T2

L'acquisizione delle immagini in RMN dipende dal rilassamento trasversale dei protoni e dalla variazione nel tempo del segnale da loro prodotto. Il rilassamento trasversale del segnale avviene perché i protoni che erano stati messi in coerenza di fase con l'impulso RF, quando quest'ultimo viene interrotto tendono progressivamente a perderla. Tale perdita però avviene in modo diverso per ciascun protone: più passa il tempo più protoni hanno perso coerenza di fase e precessano secondo il loro moto specifico. Poiché VMT è il risultato del contributo delle proiezioni degli spin lungo l'asse trasversale la perdita di fase porta al suo progressivo decremento, causando il rilassamento trasversale. La perdita di coerenza di fase avviene per due fattori distinti, le interazioni spin-spin e le disomogeneità di campo magnetico.

Le interazioni spin-spin sono frutto delle interazioni tra i piccoli campi magnetici generati dai protoni che precessano. I piccoli campi magnetici, infatti, sono in grado di alterare quello sperimentato dagli spin protonici circostanti. Inoltre, il moto di precessione di uno spin può essere considerato come una piccola sorgente di energia sottoforma di impulsi di radiofrequenza, i quali possono influenzare a loro volta gli spin vicini e di esserne influenzato a sua volta.

Le disomogeneità di campo invece dipendono da piccole variazioni del campo magnetico principale dell'apparecchiatura, non è possibile infatti avere un campo magnetico perfettamente omogeneo in tutto il volume della regione anatomica studiata. Inoltre, anche il contributo del magnetismo locale determina una disomogeneità del campo magnetico, magnetismo locale che è intrinseco dei tessuti del distretto anatomico indagato.

Il risultato di questi fenomeni è quello di portare a una progressiva perdita di coerenza di fase globalmente di tutti i protoni che erano entrati in coerenza di fase con l'impulso RF, con tempi più o meno lunghi a seconda del contesto molecolare in cui si trovano gli spin che compongono i tessuti oggetto di studio.

Con la cessazione dell'impulso RF il sistema di spin protonici che era stato perturbato tende a tornare alla situazione di partenza, il vettore di magnetizzazione trasversale riacquista intensità mentre il vettore di magnetizzazione longitudinale, creatosi grazie all'energia ceduta dall'impulso RF, tende ad annullarsi. Sono molto importanti in risonanza magnetica i tempi con i quali si verificano questi fenomeni.

Il tempo necessario affinché VML raggiunga il 63% del suo valore iniziale viene definito tempo di rilassamento longitudinale o T1, mentre il tempo necessario a VMT per perdere il 63% del suo valore iniziale è definito tempo di rilassamento trasversale o T2. Oltre al tempo T2 è stato introdotto anche il tempo di rilassamento T2\* (T2-star). A differenza del valore T2 che è influenzato esclusivamente dalle caratteristiche chimiche del tessuto, il

valore T2\* considera anche il defasamento dei protoni dalle disomogeneità del campo magnetico, risultando così minore il tempo necessario per defasare i protoni. Il segnale generato durante il decadimento del VMT viene definito Free Induction Decay o FID.

I tempi di rilassamento sopra citati tengono conto solamente del decadimento di VML, considerando quindi l'insieme dei protoni dell'intero corpo studiato. Tuttavia, per ciascun voxel (ciascuna unità di volume in cui è suddiviso il volume oggetto di studio e che è rappresentato nell'immagine ottenuta) è presente un numero variabile di protoni. La quantità di protoni influenza la quantità stessa di magnetizzazione assunta dal voxel quando viene immerso in un campo magnetico. La pesatura delle immagini che consente la valutazione del numero di protoni senza considerare i tempi di rilassamento è la densità protonica (DP).

*Tabella 1 Sono riportati i tempi T1, T2 e DP dei principali tessuti oggetto di studio in RMN a intensità del campo magnetico principale pari a 3T.*

<b>TESSUTO</b>	<b>T1 (s)</b>	<b>T2 (ms)</b>	<b>DP</b>
<b>Liquido Cerebrospinale</b>	0.8 - 20	110 – 2000	70 – 230
<b>S. Bianca</b>	0.76 - 1.08	61 – 100	70 – 90
<b>S. Grigia</b>	1.09 - 2.15	61 – 109	85 – 125
<b>Meningi</b>	0.5 - 2.2	50 – 165	5 – 44
<b>Muscolo</b>	0.95 - 1.82	20 – 67	45 – 90
<b>Grasso</b>	0.2 - 0.75	53 – 94	50 - 100

## 2.5 Le sequenze RMN

Modificando opportunamente le modalità di invio degli impulsi RF e l'ascolto del segnale di ritorno si possono differenziare i vari tessuti indagati poiché è possibile modificare la dipendenza del contrasto dell'immagine finale da una delle tre diverse caratteristiche precedentemente riportate (T1,T2,DP). Esistono diverse tipologie di sequenze RM e varie soluzioni adottate nel tempo per migliorare la qualità delle immagini ottenute e diminuire i tempi di acquisizione, però è possibile suddividere le sequenze RM in due famiglie principali:

- Sequenze spin-echo
- Sequenze gradient-echo

La principale differenza tra le due famiglie di sequenze è la modalità con la quale viene prodotto l'eco del segnale FID. Essendo infatti il FID troppo vicino temporalmente all'impulso RF, per poterlo registrare è necessario generare un suo eco. Nelle sequenze Spin-echo viene generato tramite l'invio di un altro impulso RF mentre nella sequenza Gradient-echo viene generato grazie all'impiego di una serie di gradienti di campo magnetico. Inoltre, varia la pesatura T2 delle immagini ottenute. Le sequenze Spin-echo consentono di eliminare il defasamento dei protoni dovuto alle disomogeneità del campo magnetico; quindi, è possibile ottenere una vera pesatura T2. Nel caso delle sequenze Gradient-echo, a causa dell'utilizzo dei gradienti di campo magnetico, le disomogeneità di campo non vengono compensate e di conseguenza contribuiscono al defasamento dei protoni, modificando la pesatura da T2 a T2\*.

### 2.5.1 Le sequenze Spin-echo

Nelle sequenze spin-echo successivamente alla somministrazione dell'impulso a  $90^\circ$  il VML viene annullato e porta alla generazione di VMT, il quale ruota sul piano trasversale alla frequenza di Larmor. Una volta cessato l'impulso RF i protoni perdono gradualmente l'energia acquisita dall'impulso RF sottoforma di calore e di energia RF che viene assorbita a sua volta dai tessuti. I protoni tendono quindi a tornare all'equilibrio.

I protoni messi in fase dall'impulso RF a  $90^\circ$  cominciano man mano che passa il tempo ad andare fuori sincronia di fase, portando al progressivo abbattimento del VMT, ovvero il FID. Per ottenere nuovamente un segnale RF utilizzabile per ottenere le immagini è necessario ricostituire il VMT. Per ottenere questo risultato nelle sequenze spin-echo viene impiegato un impulso RF a  $180^\circ$ . Inoltre, l'impulso a  $90^\circ$  ribalta il vettore di magnetizzazione sul piano trasverso per leggerlo mentre l'impulso RF a  $180^\circ$  ribalta il vettore dalla parte opposta. Questo consente di ottenere un segnale di echo di spin che raggiunge gradualmente il suo valore massimo consentendo di registrare il segnale al suo picco di massima intensità. Nel caso dell'impulso RF  $90^\circ$  il VML viene ribaltato direttamente sull'asse trasversale generando un segnale che dal picco di massima intensità degrada. In questo modo, considerando il tempo necessario alla macchina per iniziare la registrazione del segnale dopo l'impulso RF a  $90^\circ$ , la registrazione del segnale inizia quando il FID ha già perso parte della sua intensità. (come visibile in figura 2-3)

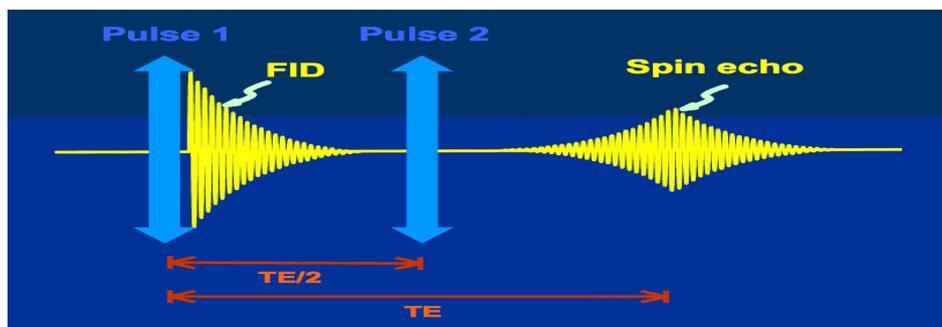


Figura 2.3

Nella figura 2-4 è possibile osservare il fenomeno di annullamento del contributo della disomogeneità del campo magnetico. L'immagine è suddivisa in sei quadrati, nei quali sono riportati quattro protoni sottoposti a diverse intensità del campo magnetico. Di cui due sono sottoposti all'intensità del campo magnetico principale  $B_0$ , i restanti uno a un'intensità leggermente inferiore e uno a un'intensità leggermente maggiore. I primi sono rappresentati da un vettore di colore verde, i secondi rispettivamente da un vettore di colore rosso e azzurro.

Nel primo riquadro i quattro vettori compaiono sovrapposti, in modo da meglio rappresentare i fenomeni di defasamento. Nel primo riquadro sono rappresentati i protoni appena cessa l'invio dell'impulso di RF a  $90^\circ$ . Gli spin in questo caso si trovano in fase, ovvero ruotano puntando tutti e quattro nella stessa direzione.

La presenza di disomogeneità del campo magnetico sottopone però due protoni a velocità di precessione leggermente diverse, a causa di un campo magnetico maggiore o inferiore al campo  $B_0$  secondo la legge di Larmor sopra descritta. I protoni più veloci inizieranno quindi a muoversi in anticipo, i secondi che sono più lenti inizieranno a muoversi in ritardo rispetto ai protoni sottoposti al campo magnetico  $B_0$ .

Successivamente all'impulso di RF a  $180^\circ$  la situazione viene invertita. Gli spin più rapidi vengono spostati indietro rispetto agli altri mentre gli spin più lenti vengono portati in avanti rispetto agli altri. Tuttavia, la velocità di precessione originaria viene mantenuta: nel proseguimento del moto di precessione ci sarà un momento nel quale gli spin torneranno a sovrapporsi, generando l'eco di segnale (riquadro 5 e 6, figura 2-4).

Proseguendo la rotazione gli spin torneranno a perdere nuovamente coerenza di fase, in questo caso somministrando un ulteriore impulso RF a  $180^\circ$  si può generare analogamente un nuovo eco di segnale.

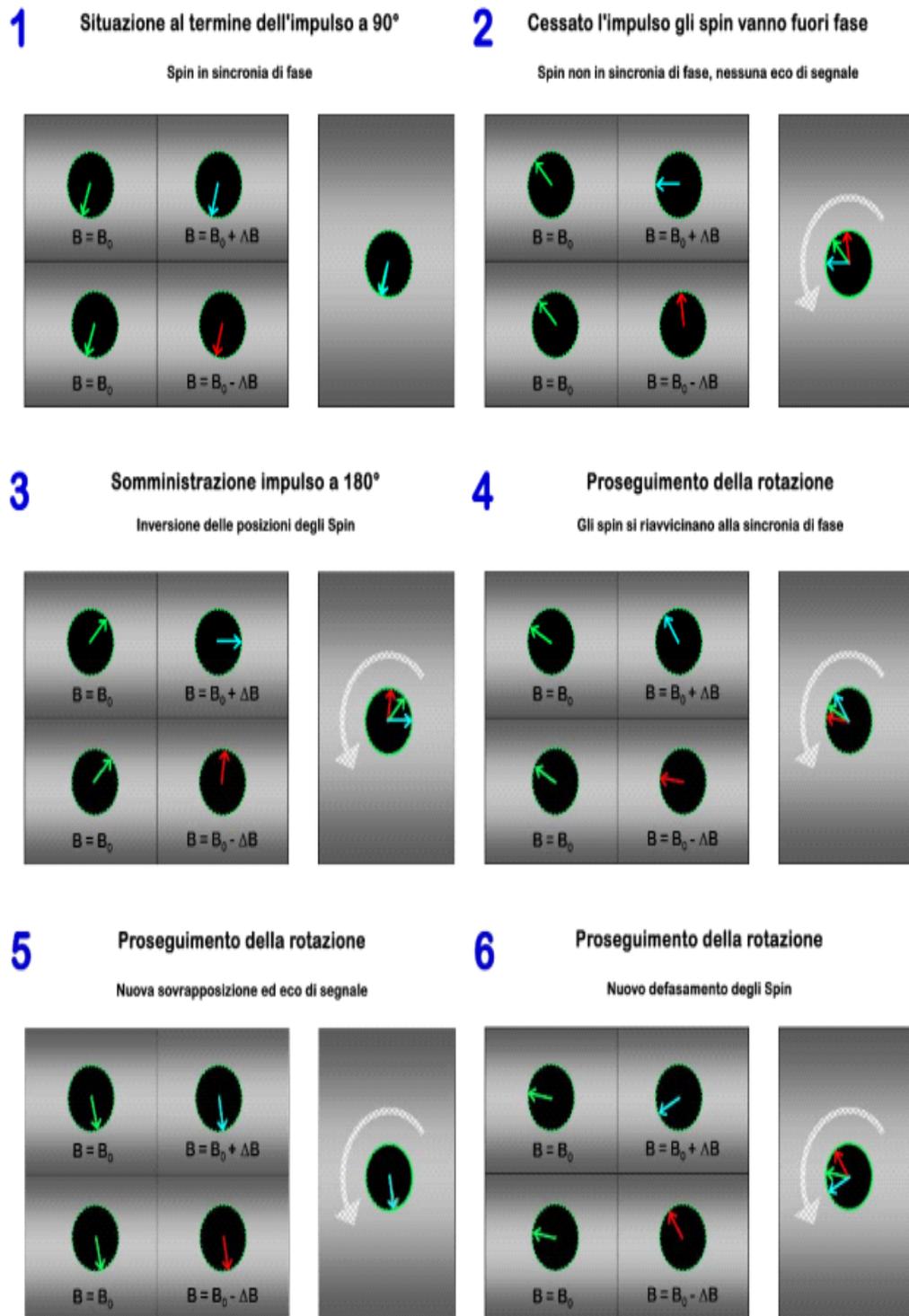


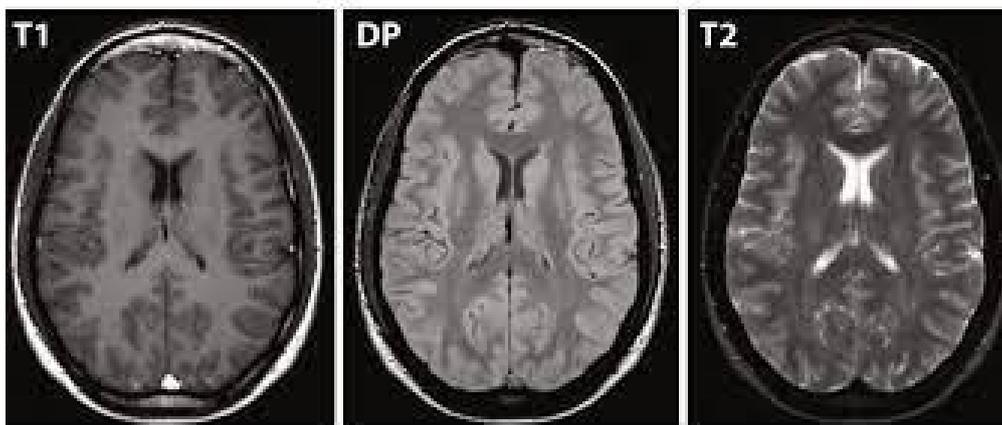
Figura 2.4 L'interpolazione tra i picchi dei segnali di eco che vengono così ottenuti identifica una curva che rappresenta l'andamento del tempo di rilassamento  $T_2$ , senza il contributo dato da variazioni locali del campo magnetico principale. Impegnando infatti impulsi RF a 180° che eliminano il contributo delle disomogeneità di campo è possibile ricostruire con esattezza l'andamento della perdita di magnetizzazione del VMT, come se le disomogeneità non fossero presenti.

Nelle sequenze spin-echo le tempistiche con le quali vengono inviati gli impulsi RF a 90° e 180° sono indispensabili per la caratterizzazione delle sequenze RMN e delle immagini ottenute. I parametri che consentono di regolare le tempistiche di funzionamento delle sequenze sono TR (tempo di ripetizione) e TE (tempo di echo). Il tempo di ripetizione indica il tempo che intercorre tra un impulso RF a 90° e il successivo, mentre TE indica il tempo al quale viene generato il segnale di echo a seguito dell'impulso RF a 180°. La modifica di questi parametri consente di ottenere un'immagine dipendente maggiormente dal tempo T1 oppure dal tempo T2 o dalla densità protonica, come rappresentato nella seguente tabella (tabella 2).

*Tabella 2 Sono riportati i parametri per la modifica della pesatura nelle sequenze Spin-echo.*

<b>Tipo di contrasto</b>	<b>Tempo di ripetizione (TR)</b>	<b>Tempo di echo (TE)</b>
<b>Pesatura T1</b>	Corto (15-25 ms)	Corto (450-700 ms)
<b>Pesatura T2</b>	Lungo (80-100 ms)	Lungo (2500-3000 ms)
<b>Pesatura DP</b>	Corto (15-25 ms)	Lungo (2500-3000 ms)

Nel caso della pesatura T1, l'impiego di TE brevi non darà tempo ai fenomeni di rilassamento trasversale (dipendenti da T2) di abbattere il VMT, il quale verrà registrato con quasi tutto il valore che aveva alla ricezione dell'impulso RF a 90°. Il parametro TR corto non concederà ai voxel di recuperare tutta la magnetizzazione longitudinale: la magnetizzazione longitudinale dei voxel appartenenti a tessuti differenti verrà ribaltata dall'impulso RF a 180° con valori diversificati per i vari tipi di tessuto, a causa dei diversi tempi di rilassamento longitudinali T1 dipendenti, i quali verranno rappresentati nelle immagini ottenute. Utilizzando invece TR lunghi verranno evitati gli effetti legati ai diversi tempi di rilassamento T1, concedendo il tempo necessario ai voxel di recuperare gran parte della magnetizzazione longitudinale.



*Figura 2.5 Studio RMN encefalo. Viene rappresentata la stessa sezione con pesature differenti, ottenute modificando i valori TR e TE come rapportato in tabella n.2.*

## 2.5.2 Le sequenze Gradient-echo

Nei tomografi RMN sono presenti tre diversi gradienti magnetici che hanno la funzione di localizzare spazialmente il segnale raccolto. Il gradiente di campo è una magnetizzazione aggiuntiva applicata al campo magnetico  $B_0$  lungo gli assi X, Y e Z in modo controllato per differenziare i protoni in fase e frequenza con il fine di conoscere la localizzazione dei voxel che li racchiudono e collocare correttamente i pixel nella matrice dell'immagine finale.

Nelle sequenze spin-echo con acquisizione trasversale il gradiente lungo l'asse Z (gradiente di selezione di strato) viene impiegato per rendere risonanti i protoni appartenenti allo strato oggetto di studio; mentre i gradienti lungo l'asse X (gradiente di lettura o di codifica di frequenza) e lungo l'asse Y (gradiente di codifica di fase) vengono impiegati per differenziare i protoni secondo la loro frequenza e fase e quindi di localizzare i segnali provenienti dai voxel nella matrice di pixel dell'immagine. Al variare dell'orientamento del piano di acquisizione varia l'asse lungo il quale vengono applicati i gradienti di selezione di strato, di lettura e di fase.

Nelle sequenze gradient-echo, invece, il gradiente di lettura viene impiegato

per provocare un defasamento controllato dei protoni, successivamente viene riapplicato lo stesso gradiente ma con polarità opposta riportando in fase il moto di precessione dei protoni.

Viene così generato l'eco di segnale che viene successivamente registrato. A differenza delle sequenze spin-echo dove con l'impulso RF a  $180^\circ$  vengono rimessi in fase, nelle sequenze gradient-echo grazie all'applicazione di gradienti con polarità opposta è possibile accelerare i protoni che erano stati rallentati e viceversa per riportarli in fase. L'effetto finale è quello di provocare la sovrapposizione degli spin, come si ottiene con l'impulso RF a  $180^\circ$ , e quindi generare l'eco di segnale. Tuttavia, con l'applicazione dei gradienti non è possibile recuperare i contributi additivi o sottrattivi introdotti dalle disomogeneità del campo magnetico principale; quindi, i protoni che si trovavano fuori fase permangono in questo stato senza contribuire al segnale prodotto. Per quanto descritto le sequenze gradient-echo sono sensibili al tempo  $T2^*$  e non al tempo  $T2$  come le sequenze spin-echo, tenendo in considerazione il defasamento dei protoni a opera delle alterazioni locali del campo magnetico  $B_0$ .

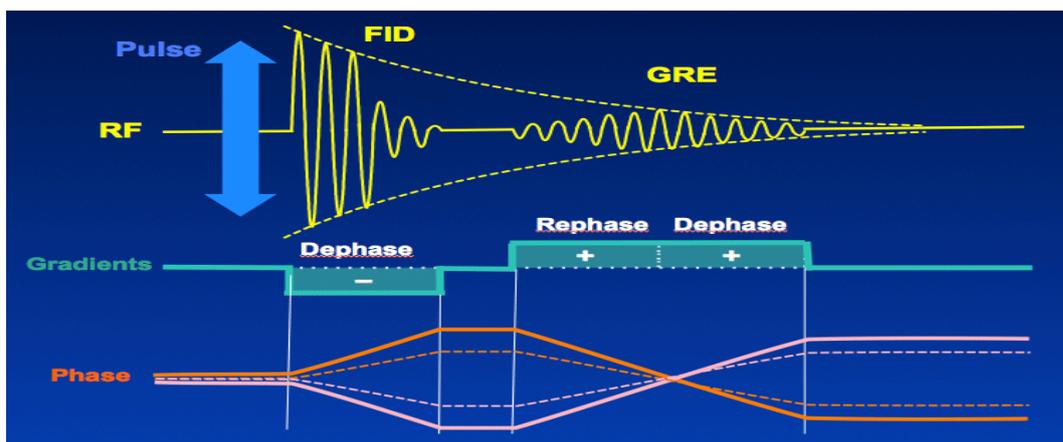


Figura 2.6 Viene descritto il funzionamento di una sequenza gradient-echo. Si può osservare come l'attivazione del gradiente di lettura con polarità opposte (rephase/dephase) consenta di generare un'eco del FID, analogamente alle sequenze spin-echo.

## 2.6 Il K-spazio

Il k-spazio è un'astrazione matematica che contiene le informazioni relative alla fase e alla frequenza dei segnali rilevati e che consente di localizzare spazialmente la provenienza dei segnali registrati. Quando una bobina del tomografo RMN registra un segnale questo proviene o da tutto il corpo del paziente oppure da tutta la porzione oggetto di studio e non è possibile localizzarlo correttamente a livello spaziale, ma bisogna differenziare in qualche modo i protoni che hanno contribuito alla generazione del segnale. Questo risultato è possibile grazie all'applicazione dei gradienti di codifica di fase e frequenza, i quali differenziano i protoni in base a questi due parametri in modo da poter assegnare correttamente la loro posizione all'interno della matrice dell'immagine finale.

La discriminazione di fase e frequenza è possibile grazie a un processo matematico descritto dalla trasformata di Fourier (TDF). Un qualsiasi segnale RMN registrato da una bobina del tomografo è costituito dal contributo di tutti i protoni che concorrono alla formazione del segnale per fase e frequenza; applicando la TDF è possibile individuare l'intensità dei singoli segnali componenti. Applicando la TDF a un segnale RMN è poi possibile attribuire all'intensità di ciascun segnale un livello di grigio proporzionale all'intensità del segnale, come descritto nell'immagine 2-7.

La trasformata di Fourier è descritta dalle seguenti equazioni:

$$X(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \cdot e^{-j 2\pi f t} dt$$
$$x(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} X(f) \cdot e^{+j 2\pi f t} df$$

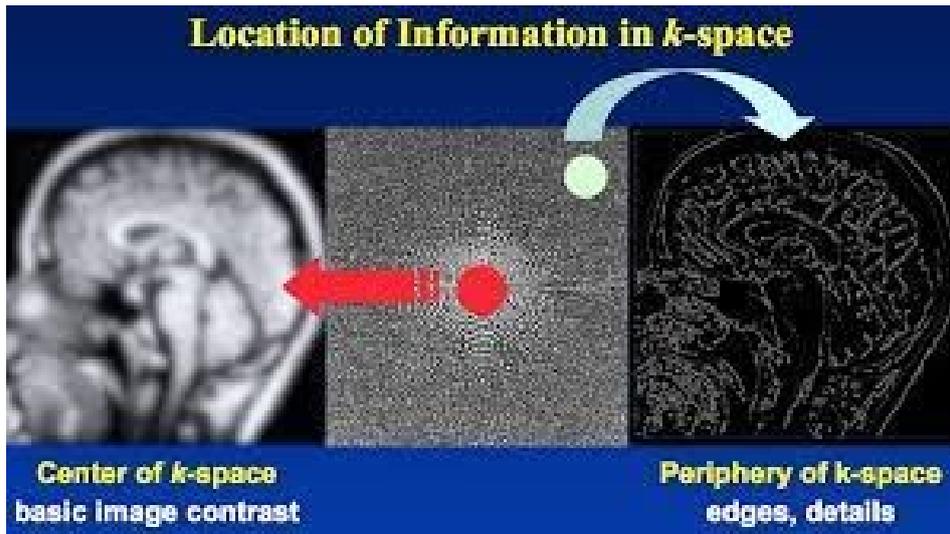


Figura 2.7 Nell'immagine centrale è rappresentato il  $k$ -spazio, dove sono raccolte le informazioni di fase e frequenza del segnale rilevato. Grazie alla trasformata di Fourier è possibile ottenere dalla periferia del  $k$ -spazio le informazioni relative alla risoluzione spaziale dell'immagine, mentre dalla porzione centrale vengono ricavate le informazioni relative al contrasto dell'immagine. La combinazione dei dati consente di ottenere l'immagine finale.

### **3. 4D-FLOW MRI**

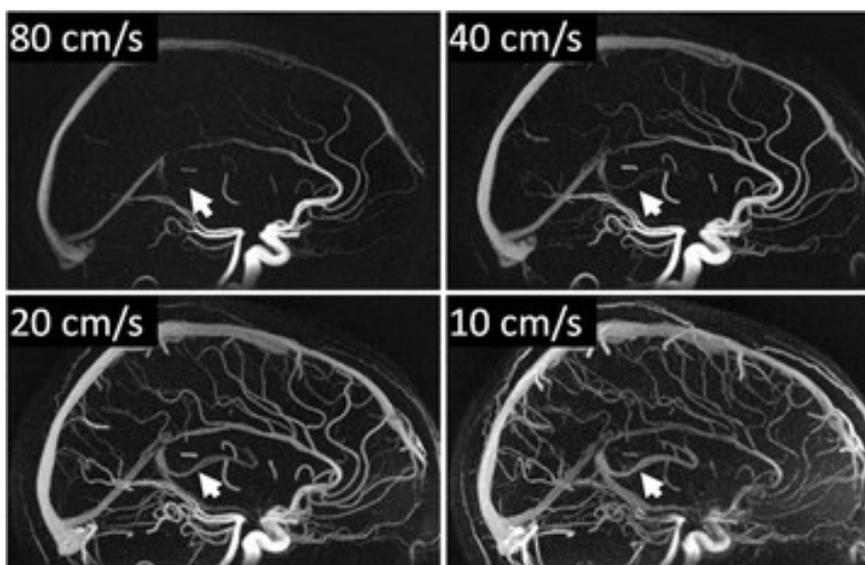
Le sequenze RMN atte allo studio del flusso sanguigno sono ampiamente utilizzate nella routine diagnostica per lo studio della funzionalità delle valvole cardiache e dell'organo stesso. Infatti, nella maggior parte degli scanner RMN sono disponibili sequenze 2D-flow time-resolved che permettono di ottenere immagini ECG-Gated. I recenti sviluppi tecnologici però hanno permesso lo sviluppo di sequenze 4D-flow che consentono lo studio del flusso sanguigno non solo localizzato a una slice di interesse ma esteso a un intero volume e di poter successivamente rielaborare le informazioni su piani specifici. Inoltre, l'acquisizione di informazioni emodinamiche su un volume consente di calcolare ulteriori parametri come le forze che agiscono sulle pareti dei vasi, velocità dell'onda di polso, gradienti di pressione. Questi dati possono fornire al medico un migliore quadro clinico dell'eventuale patologia cardiaca e di come possa evolvere nel tempo.

#### **3.1. PHASE CONTRAST MRI (PC-MRI)**

La famiglia di sequenze Phase Contrast si basano sull'impiego di due gradienti bipolari, quindi due gradienti uguali ma con segno opposto. Nelle sequenze PC 2D vengono acquisite due immagini, una per ciascun gradiente. Un'immagine è caratterizzata dalla visualizzazione ipointensa delle strutture che contengono un determinato flusso, mentre l'altra dalla visualizzazione iperintensa dello stesso flusso per il recupero di magnetizzazione degli spin del flusso. Successivamente le due immagini ottenute vengono sottratte ottenendo un'immagine con i soli flussi. Per l'acquisizione di sequenze PC 3D viene sfruttato lo stesso principio delle sequenze PC 2D però viene acquisito un set di quattro immagini.

Per l'acquisizione delle sequenze PC è necessario che il TSRM imposti un valore, la velocità di "encoding", che deve essere maggiore della velocità del flusso da studiare e l'attribuzione di questo valore viene fatto su base arbitraria stimando la probabile velocità del flusso. Se la velocità impostata è inferiore alla velocità massima del flusso si verificano artefatti da aliasing. A livello tecnico la modifica del parametro corrisponde a una modifica dell'intensità e della durata dei gradienti per la codifica della velocità. Infatti, l'acquisizione a velocità più basse richiede l'uso di gradienti con una durata maggiore e di conseguenza portano a un aumento dei tempi di ripetizione e di eco della sequenza aumentando i tempi totali di acquisizione. Le sequenze PC 2D sono ampiamente utilizzate nella routine diagnostica per lo studio cardiaco perché si può ottenere, oltre a informazioni morfologiche, una valutazione quantitativa dei flussi. Le immagini di flusso sono acquisite lungo specifici assi. I dati acquisiti quindi sono limitati al piano impostato, di conseguenza la scelta del piano di acquisizione diventa una fase cruciale portando anche alla necessità di ripetere l'acquisizione se l'asse impostato non risulta ottimale allungando notevolmente i tempi necessari per l'esecuzione dell'indagine diagnostica. Le immagini morfologiche vengono impiegate invece come guida per l'impostazione di ulteriori sequenze angiografiche.

Inoltre, per eliminare gli eventuali artefatti che possono alterare la lettura delle immagini è necessario che il paziente mantenga l'apnea respiratoria durante la fase di acquisizione delle immagini. Questo consente di eliminare gli artefatti da movimento degli organi legati all'espansione della gabbia toracica. È quindi indispensabile ridurre al minimo il tempo necessario per l'esecuzione della sequenza.



*Figura 3.1 Esempio di applicazione di sequenza Phase contrast con diverse velocità di encoding. Si evince come impostando velocità di encoding diverse sia possibile visualizzare vasi sanguigni di calibro sempre minore in cui la velocità del flusso è ridotta. Inoltre si può osservare la soppressione totale del segnale generato dai protoni stazionari, ovvero quelli localizzati nei tessuti.*

### **3.2. 4D-FLOW MRI**

L'acquisizione con sequenze PC 2D è largamente impiegata nella routine diagnostica di patologie cardiache e consente di ottenere importanti informazioni sulla dinamica del flusso dei liquidi. Tuttavia, le immagini ottenute con sequenze 2D sono acquisite sfruttando velocità di encoding lungo una sola direzione e acquisendo immagini solamente in corrispondenza del piano impostato dall'operatore. Nel caso in cui ci sia la necessità di analizzare il flusso del liquido in un'area più estesa la sequenza deve essere ripetuta svariate volte e i piani posizionati l'uno contiguo all'altro. Questa soluzione però risulta essere difficile da realizzare poiché richiede molto tempo per l'impostazione dei vari piani e per l'acquisizione delle immagini stesse. Inoltre, può risultare molto stressante per il paziente, soprattutto se affetto da importanti patologie cardiache o respiratorie, ripetere un elevato numero di apnee respiratorie per effettuare

l'acquisizione delle immagini in corrispondenza dei piani impostati. Grazie al progresso tecnologico è stato possibile lo sviluppo di una nuova sequenza Phase Contrast che permette di risolvere i limiti imposti dalle sequenze 2D. La sequenza 4D-Flow consente di ottenere set di immagini tridimensionali time resolved, ovvero un'acquisizione dinamica ad alta risoluzione temporale. Questa tecnica consente di acquisire volumi più ampi rispetto alle sequenze 2D e di analizzare il flusso dei liquidi nello spazio e nel tempo, mentre con le sequenze 2D è possibile analizzare i flussi solo nell'area corrispondente al piano di acquisizione.

Nella sequenza 4D-Flow vengono impiegati impulsi di radiofrequenza (RF) gradient-echo spoiled<sup>1</sup> applicati lungo le tre dimensioni del volume da acquisire. Per ciascuna direzione vengono inviati due impulsi RF di uguale intensità ma con direzione opposta. In questo modo i protoni stazionari saranno sottoposti a due gradienti uguali ma di direzione opposta, questo non porta a nessuna modifica della loro magnetizzazione. Nel caso in cui i protoni siano invece in movimento, occupando diverse posizioni nel tempo, saranno sottoposti a un aumento o a una diminuzione della loro magnetizzazione per mancanza dell'effetto dell'annullamento dei due gradienti opposti. La modifica della magnetizzazione dei protoni in moto è direttamente proporzionale alla velocità con la quale il protone si muove. Questo consente di annullare il segnale di tutti i protoni stazionari, quindi non coinvolti nel flusso come i tessuti, e di visualizzare nelle immagini solo gli spin che hanno mantenuto uno shift della magnetizzazione dopo gli impulsi di radiofrequenza, ovvero solo gli spin in movimento. Inoltre, è possibile calcolare oggettivamente velocità dei singoli protoni conoscendo l'intensità del campo magnetico principale e conoscendo l'intensità dei gradienti applicati e quindi come varia lo shift di fase dei protoni in base

---

<sup>1</sup> Sequenza Gradient-echo spoiled: la tecnica spoiled è applicata alle sequenze gradient-echo per eliminare qualsiasi residuo di magnetizzazione trasversale prima dell'inizio di un nuovo ciclo di eccitazioni. Questa tecnica può essere applicata grazie a gradienti di ampiezza variabile applicati sulla slice eccitata oppure con l'impiego di impulsi RF con fase variabile.

---

alla loro velocità. Per l'acquisizione delle immagini inizialmente veniva utilizzata la tecnica a sei punti. La tecnica sei punti consisteva nell'acquisire due immagini per ciascuna dimensione del volume di interesse. Questo consentiva di ottenere una prima immagine di maschera alla quale veniva sottratta una seconda immagine ottenuta con l'impulso a radiofrequenza invertito. Questa tecnica consente di eliminare il contributo che la suscettibilità magnetica locale ha nel defasamento dei protoni. La necessità di acquisire un totale di sei immagini dilatava notevolmente i tempi di acquisizione totali. È stata quindi introdotta una nuova tecnica a quattro punti. La tecnica quattro punti consiste nell'applicazione di un gradiente bipolare lungo ciascuna direzione ottenendo così tre immagini e l'uso di una quarta immagine come maschera per l'eliminazione del contributo della suscettibilità magnetica locale. Nonostante la tecnica a quattro punti consenta di ridurre notevolmente i tempi necessari per l'esecuzione della sequenza possono essere impiegati dai quindici ai venti minuti per completare l'acquisizione per uno studio toracico. È possibile ridurre ulteriormente i tempi di acquisizione impiegando la tecnica radiale per riempire la matrice dello spazio K rispetto alla tecnica cartesiana.

La tecnica di riempimento radiale consente di ridurre il tempo necessario all'acquisizione mantenendo inalterata la risoluzione delle immagini. Questo è possibile perché i punti del K-spazio vengono campionati secondo delle traiettorie radiali che si intersecano nel punto centrale del K-spazio, portando a un sovra campionamento dell'area centrale. Questa tecnica di acquisizione permette di ridurre il tempo di esecuzione della sequenza poiché con un'acquisizione radiale la riduzione delle traiettorie acquisite non porta a una modifica della matrice del K-spazio e quindi della risoluzione dell'immagine finale; quindi, è possibile ridurre i dati acquisiti senza inficiare il risultato finale. Tuttavia, la riduzione delle linee campionate porta a un aumento della presenza di streaking artifacts e una riduzione del rapporto

segnale rumore.

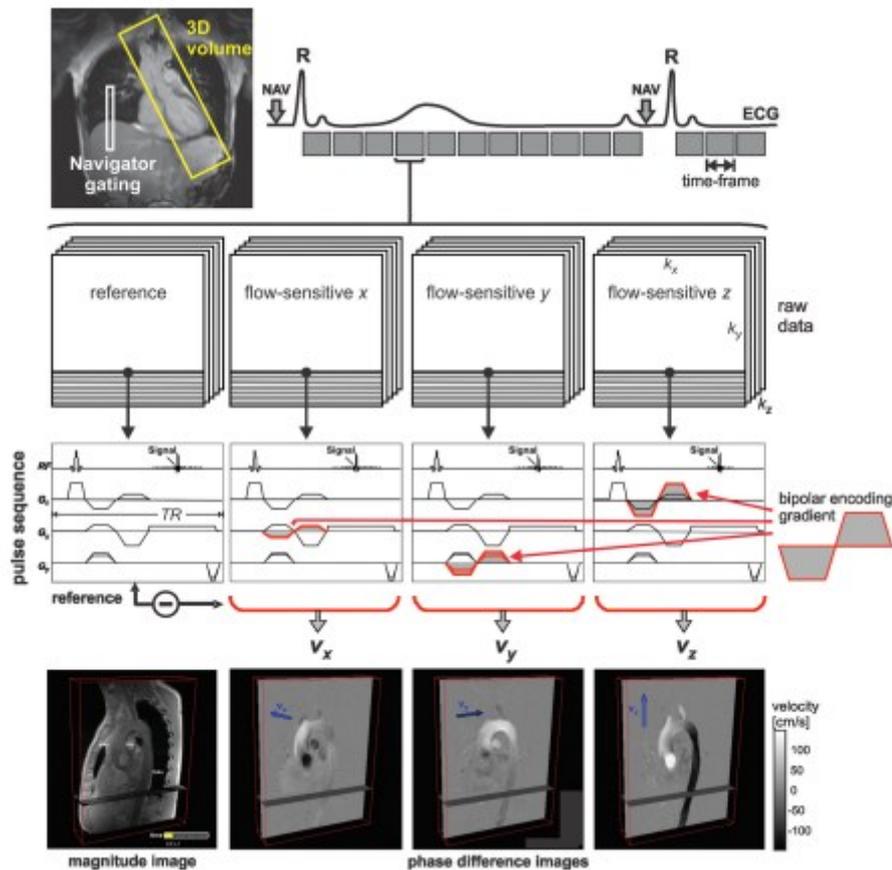


Figura 3.2 Illustrazione del funzionamento della sequenza 4D-Flow. Per ciascun time frame vengono acquisiti tre set di informazioni tridimensionali: un'immagine di riferimento (reference) e tre set per campionare il flusso sanguigno nello spazio (flow sensitive x,y,z) lungo i tre assi.

### 3.3. CONTROLLO DEL RESPIRO E DEL BATTITO CARDIACO

Per lo studio del distretto toracico e addominale è necessario l'impiego di strategie di "gating", ovvero di sincronizzazione dell'acquisizione dei dati RMN con l'attività respiratoria con il fine di minimizzare gli artefatti da movimento che darebbero gli organi e la cute con l'attività respiratoria. Le tecniche che si possono sfruttare per ottenere la lettura dell'attività respiratoria sono molteplici. Una delle soluzioni maggiormente impiegate

sfrutta l'utilizzo di un cuscinetto fissato a livello addominale. Durante l'inspirio il cuscinetto viene compresso restituendo alla macchina un impulso di intensità variabile a seconda dell'ampiezza dell'escursione addominale. In questo modo è possibile tenere traccia dell'attività respiratoria ed effettuare l'acquisizione dei dati RMN solamente durante le fasi di minore escursione dell'addome. Un'altra tecnica consente invece di monitorare in modo continuativo un volume di dimensioni ridotte posizionato tra il tessuto polmonare e il tessuto epatico. Effettuando regolari scansioni del volume di interesse è possibile analizzare la posizione del diaframma e quindi valutare l'attività respiratoria durante l'acquisizione dei dati RMN. I dati provenienti dall'acquisizione della sequenza RMN sono accettati solamente se l'inspirazione o l'espiazione si trovano all'interno di determinati valori limiti, altrimenti i dati vengono rifiutati e riacquisiti fino a quando non sono soddisfatti i criteri imposti dal gating respiratorio. Circa il 40-60% dei dati acquisiti viene rifiutato poiché non conforme ai criteri imposti dalle tecniche di controllo della respirazione, questo porta a un inevitabile aumento del tempo necessario per l'acquisizione rispetto alle sequenze 4D-Flow "non-gated". Al fine di ridurre al minimo la frazione di dati non conformi ai criteri del gating respiratorio è possibile utilizzare una tecnica di acquisizione del K-spazio adattiva, in questo modo vengono acquisiti i punti del K-spazio che corrispondono alla fase del ciclo respiratorio. Questa tecnica permette di ridurre la frazione di dati scartati al 20-40%.

Inoltre, per lo studio del flusso sanguigno in qualsiasi distretto anatomico è necessario sincronizzare l'acquisizione dei dati con il battito cardiaco. Per il gating cardiaco viene impiegato un elettrocardiografo RMN compatibile che registra l'attività cardiaca. Per una corretta sincronizzazione è necessario che il tracciato sia rilevato con precisione e affidabilità per l'intera durata del ciclo cardiaco, da un'onda R a quella successiva. Il gating cardiaco consente di attribuire a ciascuna fase del ciclo cardiaco la mappa dei vettori velocità

dei protoni che compongono il flusso ematico analizzato. Questo consente di poter valutare con precisione come il flusso varia durante le diverse fasi dell'attività cardiaca.

### **3.4. ALIASING E MULTI Venc 4D FLOW**

Una problematica ricorrente nelle acquisizioni del flusso sanguigno, sia con tecnica 2D sia con tecnica 4D, è la comparsa dell'artefatto da aliasing, il quale si presenta come un sotto campionamento nelle immagini.

Per ridurre la comparsa di questo artefatto è utile aumentare il parametro di velocità di "encoding" impostato dall'operatore. Questo comporta un migliore campionamento dei flussi a velocità elevate però non risulta ottimale per l'acquisizione dei flussi a bassa velocità portando a un deterioramento del rapporto segnale rumore e una valutazione poco accurata della velocità del flusso analizzato. Per superare questa importante limitazione è stata introdotta la tecnica Multi-Venc. L'acquisizione del flusso ematico viene ripetuta impiegando diverse velocità di encoding, ottenendo quindi sempre un'acquisizione con un buon rapporto segnale rumore e l'assenza di artefatti da aliasing.

Dagli studi di Fraser M. (25) si evince come l'utilizzo della tecnica Multi-Venc ha portato a un incremento del 31% della risoluzione spaziale e del 53% della precisione temporale dei vettori di velocità misurati rispetto alla tecnica standard con l'impiego di una sola velocità di encoding. Il gruppo di studio è composto da sei pazienti sani come gruppo di controllo e nove pazienti affetti da dissezione cronica della aorta discendente. L'acquisizione prevede l'utilizzo di tre diverse velocità di encoding: 20 cm/s, 60 cm/s e 150 cm/s. I dati vengono poi rielaborati automaticamente e viene selezionata per

ciascun vettore la velocità più bassa che non presenta artefatto da aliasing. Per il confronto dei dati acquisiti con tecnica MonoVenc e MultiVenc sono considerati tre parametri: correlazione della magnitudine del vettore rispetto a quelli adiacenti; correlazione dell'orientamento del vettore di velocità rispetto a quelli adiacenti e la correlazione temporale dell'orientamento del vettore rispetto a quelli adiacenti.

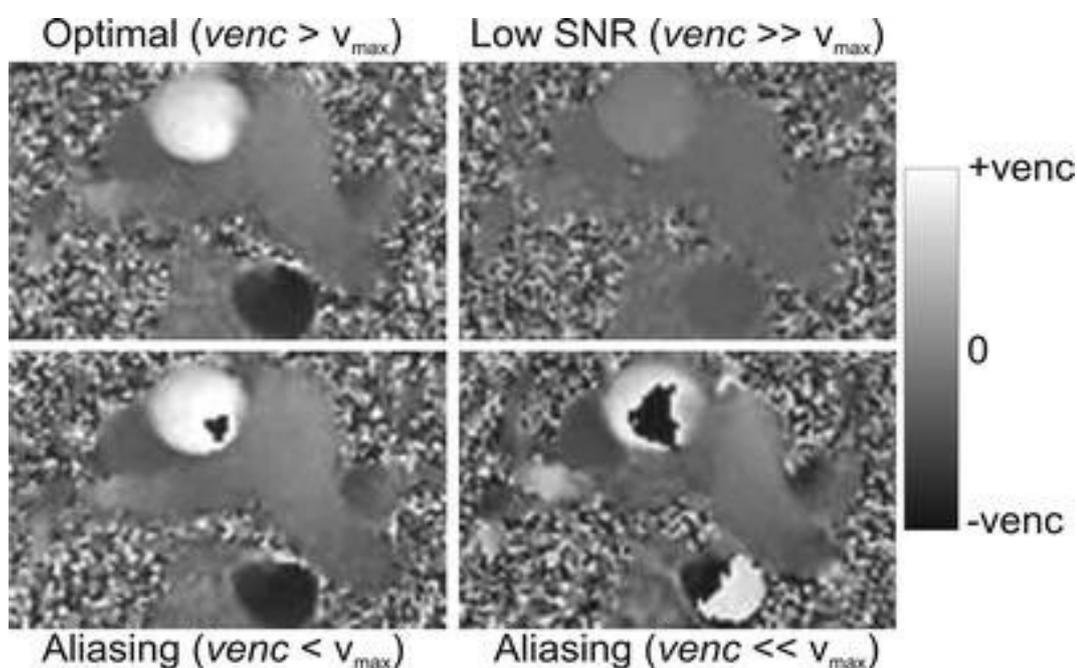


Figura 3.3 Nell'immagine si può osservare come modificando la velocità di encoding impostata si possa verificare l'artefatto da aliasing. Nel primo riquadro si osserva come impostando una Venc di poco maggiore rispetto alla velocità massima del flusso si ottenga un'ottima visualizzazione del flusso senza perdite di informazioni. Se invece viene impostata una Venc di molto maggiore, come nel secondo riquadro, si verifica un'importante perdita di risoluzione di contrasto con abbassamento del rapporto segnale rumore. Nei due riquadri sottostanti si osserva come impostando una Venc minore rispetto alla velocità massima del flusso si presenti l'artefatto da aliasing, visualizzato come locali buchi di segnale all'interno del flusso, la presenza dell'artefatto è direttamente proporzionale alla differenza tra la Venc impostata e la velocità del flusso.

## **4. Applicazioni cliniche**

Le applicazioni della sequenza RMN 4D-Flow possono essere molteplici. Sono stati compiuti diversi studi negli ultimi due decenni con l'obiettivo di indagare le possibili applicazioni e i relativi vantaggi della sequenza 4D-Flow, specialmente per lo studio cardiaco e dei grandi vasi. Tuttavia, inizialmente era difficile compiere studi su questa sequenza a causa degli elevati tempi di acquisizione. In tempi più recenti grazie allo sviluppo tecnologico e alla possibilità di effettuare acquisizioni parallele e tecniche per ridurre il tempo di acquisizione hanno portato a un nuovo interesse della comunità scientifica e medica. Verranno presentati di seguito alcune applicazioni della sequenza per illustrare le sue elevate potenzialità per la valutazione principalmente dell'emodinamica in pazienti con anatomia cardiaca normale e patologica. Le sue applicazioni non sono però limitate solamente allo studio emodinamico o alle applicazioni qui riportate, ma i suoi principi possono essere applicate a qualsiasi distretto anatomico e allo studio del flusso di qualsiasi liquido, non solo lo studio ematico.

### **4.1 Cuore e grandi vasi**

La valutazione emodinamica del cuore e dell'aorta suscita nella comunità medica un accentuato interesse già da circa trent'anni. L'aorta è difatti un importante vaso sanguigno e la grandezza del suo lume richiede un'elevata risoluzione spaziale per poter identificare correttamente il flusso ematico al suo interno. Verso la fine degli anni Ottanta era già possibile indagare il flusso ematico a livello aortico per tutta la durata del ciclo cardiaco. Dagli studi di Kilner et al (26), impiegando sequenze 2D, si evince come fossero

già stati individuati i pattern tipici del flusso sanguigno nell'aorta, con una torsione verso destra del flusso durante la sistole tardiva e un flusso retrogrado durante la fase di diastole. Con l'impiego di sequenze phase contrast 3D è possibile ottenere una migliore caratterizzazione di flussi complessi permettendo anche il calcolo di parametri chiave per l'inquadramento clinico di eventuali patologie e la previsione dell'evoluzione del quadro clinico stesso. Lo studio con sequenze RM di flusso copre già ora un ruolo fondamentale per lo studio di patologie dell'aorta come la coartazione e l'aneurisma. Sono diventati diffusi oggetti di studio i vantaggi dell'utilizzo della sequenza 4D-Flow per lo studio delle patologie sopracitate, riscontrando una migliore rilevazione dei pattern di flusso collaterali ma anche l'eventuale individuazione di flussi anomali correlati ad aneurisma o rottura della parete aortica. Recenti studi (27,28) riportano anche una probabile correlazione tra pattern di flusso anomali nel lume aortico e lo sviluppo di aneurisma. Si presume, infatti, che pattern di flusso non fisiologici sottopongano le pareti del vaso a pressioni superiori ai valori fisiologici potendo favorire lo sviluppo di aneurismi. La sequenza 4D-Flow giocherebbe un ruolo fondamentale per poter predire la probabilità di sviluppo di aneurisma e predire lo sviluppo della patologia nel tempo, rendendo così possibile programmare l'intervento chirurgico tempestivamente. Potendo calcolare il grado di eccentricità del flusso ematico, lo stress a cui è sottoposta la parete del vaso e la dilatazione del lume aortico si potrebbe quindi impiegare la sequenza RMN per predire il rischio di sviluppo di aneurisma e il rischio di complicazioni.

Un'ulteriore applicazione della sequenza 4D-Flow può essere la valutazione del rischio di ictus correlato al distacco di placche dalle pareti dell'aorta. È noto da circa venti anni la correlazione tra il distacco di placche, specialmente a livello dell'aorta discendente prossimale, e l'insorgenza di ictus. Tuttavia, la presenza di placche è considerata una probabile causa di

ictus solamente in presenza di insufficienza grave delle valvole cardiache, poiché il loro funzionamento non corretto porta alla formazione di flussi ematici retrogradi che possono portare al distacco delle placche e al loro trasporto nell'atrio del cuore. L'impiego della sequenza 4D-Flow, individuando il flusso retrogrado e potendolo quantificare più accuratamente rispetto alla sequenza 2D-Flow, potrebbe garantire la possibilità di prevedere la possibilità di distacco delle placche aortiche e, di conseguenza, il rischio di ictus, potendo intervenire tempestivamente con terapie mirate alla dissoluzione delle placche.

La sequenza 4D-Flow restituisce importanti risultati anche per lo studio del flusso ematico attraverso le valvole cardiache e nelle quattro camere del cuore. Gli studi di Kliner et (29) al hanno evidenziato come in pazienti con anatomia cardiaca non alterata siano presenti a livello delle due camere del cuore dei pattern di flusso sanguigno asimmetrici e che variano regionalmente con la presenza di vortici in corrispondenza delle valvole mitrale e tricuspide, i quali contribuiscono a riempire circa un terzo del ventricolo associato durante un solo battito cardiaco. In pazienti con cardiomiopatia dilatativa è stato notato come la posizione, l'estensione e incidenza del vortice sia altamente alterato rispetto all'anatomia fisiologica. Inoltre, l'alterazione del pattern di flusso del sangue comporta una minore frazione di sangue eietto dalla camera durante un battito cardiaco, portano, di conseguenza, anche a un minore volume di sangue eietto dal ventricolo. Ulteriori studi (30,31,32) hanno evidenziato come la sequenza 4D-Flow con tecnica di monitoraggio delle valvole retrospettive (retrospective valve-tracking) consenta di calcolare accuratamente il volume di sangue in transito attraverso le quattro valvole cardiache e quantificare la frazione di rigurgito ematico in pazienti con insufficienza valvolare.

Lo studio con risonanza magnetica oltre a fornire un quadro migliore della funzionalità delle valvole cardiache e dei pattern di flusso in pazienti con

---

patologie cardiache, può essere impiegata per la valutazione dell'outcome di interventi chirurgici alle valvole cardiache.

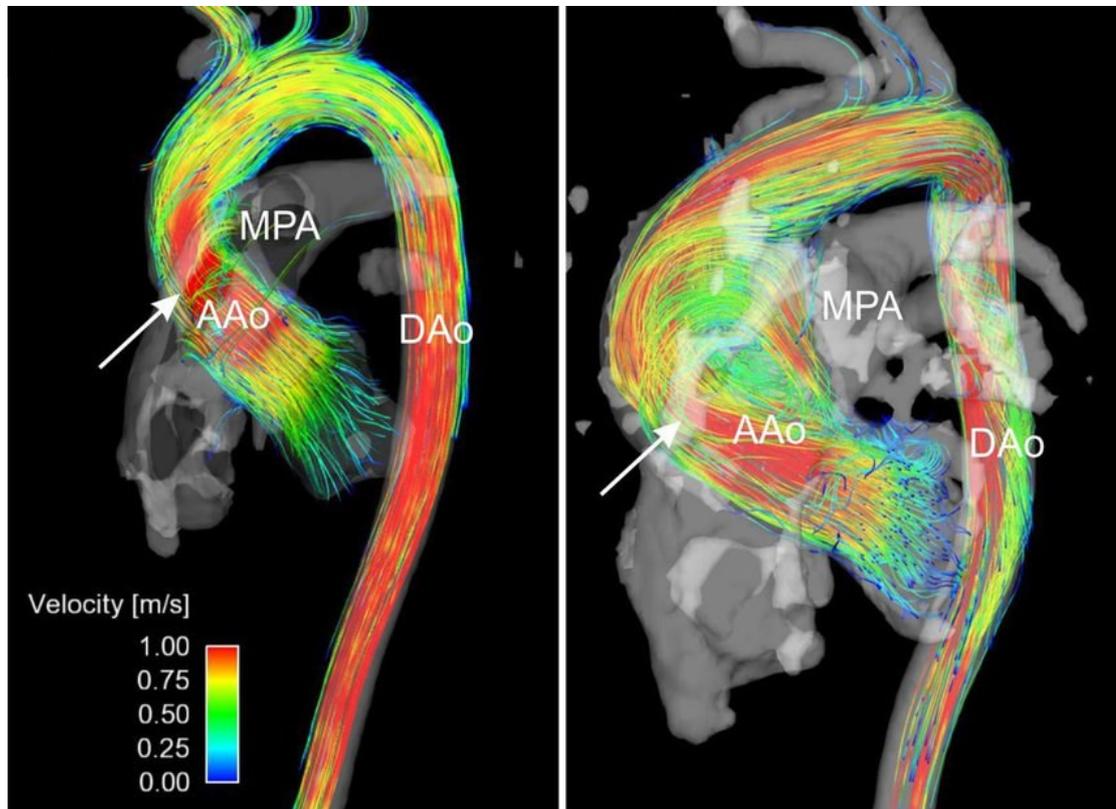


Figura 4.1 Nell'immagine è riportato un esempio di mappa color-coded ottenuta dalla rielaborazione dei dati acquisiti con sequenza RMN 4D-Flow del distretto cardiaco. A ciascun vettore è associato un colore rappresentativo della sua velocità in base alla scala impostata per avere una migliore valutazione complessiva dei pattern di flusso.

Gli eventi ischemici sono un argomento di particolare interesse nella comunità medica, interessata a migliorare lo stato di salute e la qualità di vita dei pazienti colpiti da ictus e tentare di prevenire la patologia individuando i possibili fattori di rischio. Per questo ultimo scopo la sequenza RMN 4D-Flow può essere uno strumento essenziale. Una delle principali cause di eventi ischemico è la presenza di stenosi a livello delle carotidi poiché altera i fisiologici pattern del flusso ematico favorendo la formazione di placche lungo le pareti del vaso. Grazie all'applicazione della sequenza

4D-Flow è stato possibile caratterizzare con precisione i complessi pattern del flusso sanguigno nelle carotidi, i quali era impossibile caratterizzare con precisione con sequenze RMN bidimensionali, individuando la presenza di flussi elicoidali specialmente nel tratto prossimale della carotide.

È oggetto di studio della comunità scientifica la correlazione tra lo sviluppo di aterosclerosi e le condizioni del flusso ematico nel tratto prossimale delle carotidi, come decelerazione e ricircolazione del sangue a causa di ridotte e oscillanti sollecitazioni della parete del vaso (WSS, wall shear stress). In modo particolare un basso wall shear stress e un elevato indice di oscillazione delle sollecitazioni (OSI, oscillatory shear index) sono ipotizzate di essere la causa di lesioni aterosclerotiche e della formazione di placche ad alto rischio. A causa dell'elevata complessità e non simmetria dei pattern di flusso a livello carotideo risultano indispensabili per un corretto calcolo dei parametri soprariportati i dati tridimensionali forniti dalla sequenza 4D-Flow; i dati acquisiti con sequenze bidimensionali non sarebbero sufficienti e poco accurati per permettere un calcolo adeguatamente vicino al valore vero. Recenti studi che hanno analizzato lo wall shear stress in corrispondenza del tratto prossimale della carotide hanno individuato in persone sane una distribuzione omogenea delle sollecitazioni, con un leggero incremento in corrispondenza della parete posteriore. In pazienti affetti da stenosi delle carotidi moderata sono stati individuati pattern di flusso altamente alterati che sono associati a valori di WSS bassi e di OSI alti, i quali favoriscono il trasporto a valle delle placche e il loro accumulo. Successivamente a intervento di ricanalizzazione in caso di stenosi di alto grado si nota una distribuzione delle sollecitazioni molto vicina ai valori fisiologici. È evidente come attraverso studi 4D-Flow sia possibile individuare il rischio individuale di aterosclerosi mediata dal flusso ematico e la progressione dell'accumulo di placche carotidiche, potendo personalizzare terapie e follow-up per ciascun caso clinico.

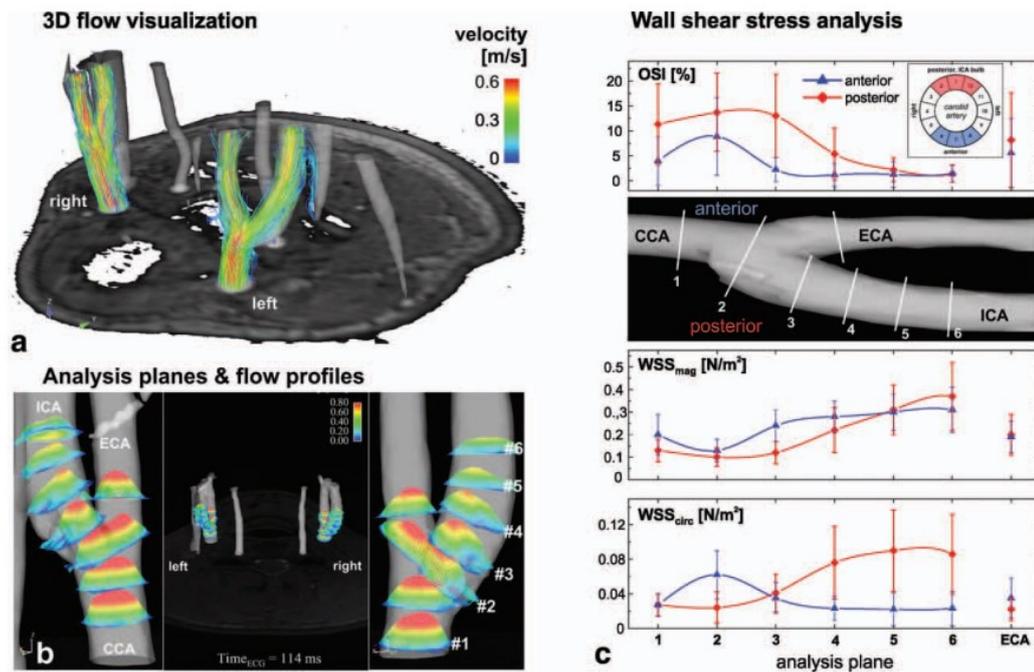


Figura 4.2 Applicazione della sequenza 4D-Flow per il calcolo del WSS a livello carotideo. Nel riquadro a è riportato uno studio carotideo in paziente sano. Nel riquadro b vengono impostati dei piani di studio equidistanti lungo il decorso della carotide in sede di post-processing. È possibile in questo modo analizzare le sollecitazioni a cui sono sottoposte le pareti del vaso (WSS) e come si distribuiscono. I dati sono poi analizzati nel riquadro c, rappresentando con il colore blu la parete anteriore del vaso mentre con il colore rosso la parete posteriore. Si evince osservando i dati che la parete posteriore sia sottoposta a stress notevolmente maggiori rispetto alla parete anteriore, favorendo la formazione stenosi del vaso.

## 4.2 Arterie polmonari

Studi RMN 4D-Flow applicati alle arterie polmonari forniscono informazioni molto utili per la differenziazione dei flussi verso l'arteria polmonare di destra e l'arteria polmonare di sinistra, in modo particolare per la valutazione del flusso ematico in pazienti sottoposti a correzione chirurgica di difetti congeniti del cuore come riportano gli studi di Markl et al (18). Inoltre, in presenza di ipertensione polmonare la valutazione di parametri di routine, come il diametro dei vasi sanguigni, può essere integrata con informazioni dinamiche, la visualizzazione e quantificazione dei gradienti di

pressione che agiscono sulle pareti. In aggiunta possono essere derivati dai dati acquisiti una varietà di parametri indiretti, ottenuti in modo non invasivo, importanti per avere una migliore valutazione del quadro clinico. La velocità media e l'area minima delle arterie polmonari, secondo gli studi di Sanz et al (33), risultano essere i parametri con la migliore performance diagnostica.

Oltre a un approccio quantitativo, la visualizzazione dei vettori di velocità del flusso attraverso una scala di colori che rappresenta le relative velocità e la loro variazione nel tempo può aiutare nell'inquadramento della gravità della patologia. Negli studi di Reiter e collaboratori (34) sono stati paragonati il percorso del flusso ematico e il loro comportamento nel tempo con i dati raccolti attraverso letture invasive; suggerendo che non sia più necessario eseguire letture invasive, con i disagi ad esse collegati, sostituendoli con un approccio non invasivo più tollerabile dal paziente senza compromettere l'affidabilità dei dati ottenuti.

### **4.3 Circolo intracranico**

La sequenza 4D-Flow a livello cerebrale è quasi esclusivamente applicata per determinare i pattern di flusso fisiologici e compararli con i pattern rilevati in caso di aneurisma. Grazie all'elevata risoluzione con cui la sequenza permette di visualizzare i vasi e le informazioni emodinamiche Bammer e collaboratori (35) hanno visualizzato l'evoluzione spaziale e temporale dei pattern elicoidali del flusso ematico nel sifone carotideo. In caso di dilatazione del sifone carotideo vengono riscontrati pattern di flusso molto complessi e con movimento vorticoso. Inoltre, anche l'evoluzione temporale e spaziale dei pattern di flusso varia notevolmente sia dalle condizioni fisiologiche sia tra i diversi casi clinici. L'entità della variazione

aumenta con l'aumentare dell'estensione dell'aneurisma. L'analisi dei parametri di sollecitazione della parete all'interno dell'aneurisma ha infine evidenziato come si verifichi una sua diminuzione rispetto alle pareti del vaso nella maggior parte dei casi indagati. Questi risultati portano alla formulazione dell'ipotesi che una diminuzione del WSS sia associato a un aumento della probabilità di sviluppo di aneurisma, ipotesi confermata recentemente da uno studio di emodinamica computazionale. Una diretta comparazione tra i risultati ottenuti con sequenza 4D-Flow ed emodinamica computazionale, svolta da Bousset et al (36), mostra un'ottima congruenza dei pattern di flusso e delle velocità rilevate; vengono rilevate invece discrepanze notevoli nei valori relativi alle pareti dell'aneurisma, come il WSS, suggerendo che la risoluzione spaziale e gli algoritmi di analisi dei dati impiegati nella sequenza 4D-Flow devono essere migliorati.

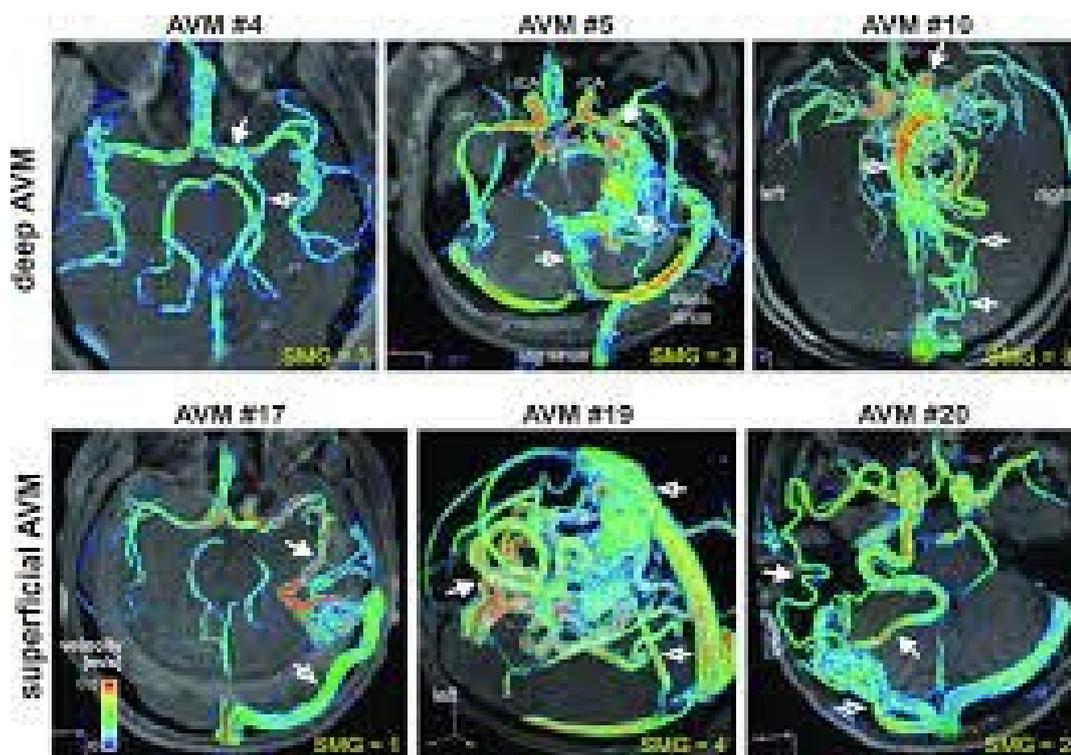


Figura 4.3 Applicazione della sequenza 4D-Flow per lo studio del circolo intracranico. Le informazioni sono poi rielaborate per ottenere mappe color-coded delle velocità del flusso nei vari vasi del circolo intracranico.

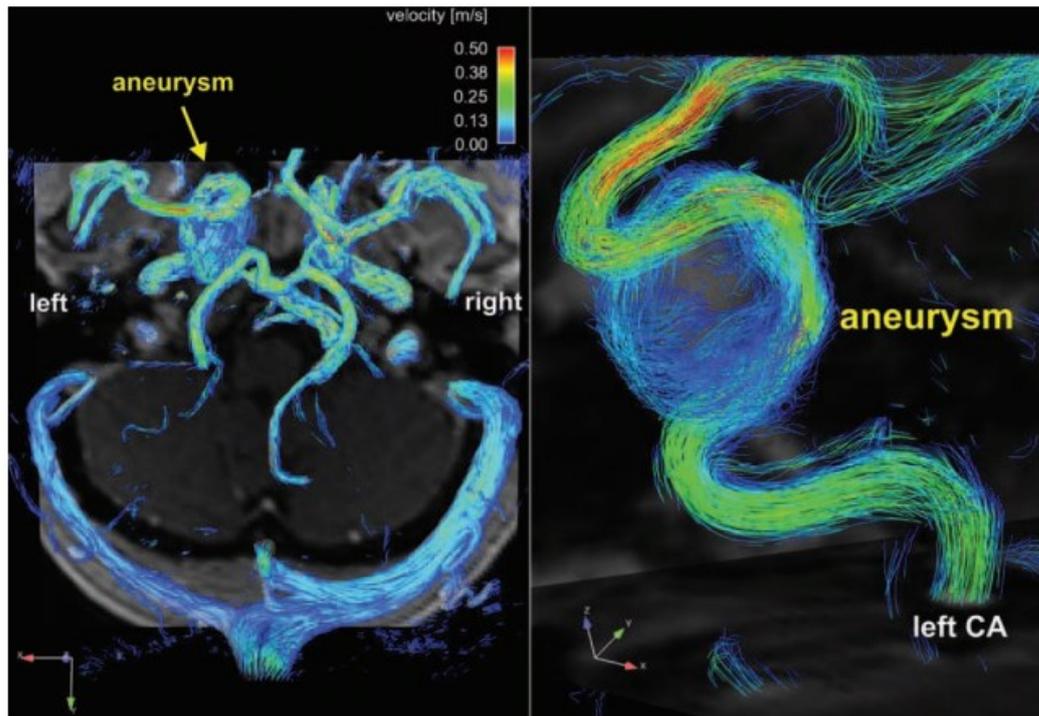


Figura 4.4 Nell'immagine sono rappresentati il flusso ematico nel grande circolo e il flusso localizzato a livello dell'aneurisma nell'emisfero sinistro. A livello dell'aneurisma sono apprezzabili dei pattern di flusso di tipo vorticoso che si generano in seguito alla formazione dell'aneurisma e che contribuiscono alla sua alimentazione.

#### 4.4 Arterie renali

La stenosi delle arterie renali è riconosciuta come una delle principali cause di ipertensione che progressivamente, nel 45% dei casi, evolve in insufficienza renale cronica. Una corretta individuazione dell'emodinamica renale è importante sia per pianificare il trattamento e monitorare l'evoluzione della malattia sia per effettuare il trapianto dell'organo se necessario. Per valutare la gravità della patologia e pianificare il trattamento viene comparata la dimensione della lesione con il diametro del lume del vaso. Se la lesione ha un diametro superiore del 75% rispetto al diametro del vaso è necessario intervenire chirurgicamente. Tuttavia, il diametro della

lesione non può essere l'unico parametro considerato per valutare la necessità di intervento, è quindi associato alla misurazione della pressione arteriosa sotto la guida angiografica. La rilevazione delle pressioni però può risultare complessa e poco affidabile a causa del lume molto ridotto di alcuni vasi o per il loro percorso tortuoso, Inoltre il movimento dato dall'atto respiratorio e del battito cardiaco possono complicare ulteriormente la procedura. Alternativamente, la lettura dei dati può essere eseguita con tecnica RMN contrast-enhanced però pazienti affetti da insufficienza renale non dovrebbero essere sottoposti a somministrazione di mezzo di contrasto. Gli studi di Francois et al (37) hanno dimostrato come questo limite può essere eliminato grazie all'impiego della sequenza 4D-Flow, che non richiede l'uso di mezzo di contrasto. Negli studi è stata impiegata un'acquisizione a respiro libero con sequenza 4D-Flow con traiettoria radiale e sotto campionamento, per ridurre i tempi di acquisizione, della durata di circa dieci minuti. Dai risultati ottenuti si è visto come l'utilizzo di questa tecnica consenta di ottenere valori molto vicini a quelli rilevati con tecnica angiografica o contrast-enhanced senza somministrazione di mezzo di contrasto e senza l'esecuzione di misurazioni invasive.

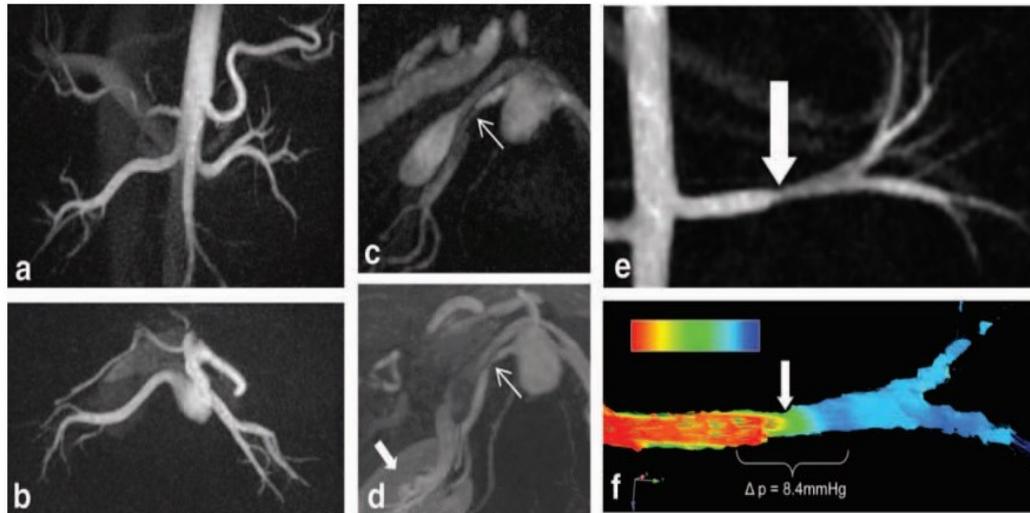


Figura 4.5 Studio con sequenza 4D-Flow dell'arteria renale in paziente sano (a,b) e in paziente con stenosi dell'arteria renale (c,d). Nelle immagini a e b si può riscontrare un flusso omogeneo e continuo per tutta la lunghezza del vaso. Nelle immagini c e d si può riscontrare, invece, in corrispondenza delle frecce bianche una riduzione del flusso ematico. Le informazioni acquisite sono poi state rielaborate nelle immagini a destra; nella mappa color-coded è evidente la riduzione della velocità del flusso ematico nell'arteria renale a causa della lesione.

#### 4.6 Sindrome del cuore sinistro ipoplastico (HLHS) (Fontan)

La procedura chirurgica di Fontan permette, grazie allo sviluppo di una circolazione sanguigna in serie, di aumentare le aspettative di vita in pazienti affetti di cardiopatie congenite univentricolari come la sindrome del cuore sinistro ipoplastico. La correzione chirurgica è fondamentale per garantire una migliore aspettativa di vita anche se marcatamente inferiore alla popolazione sana. Il ripristino della circolazione sanguigna fisiologica è possibile mettendo in comunicazione la vena cava e le arterie polmonari e chiudendo la comunicazione tra il ventricolo e le arterie polmonari oppure creando una comunicazione atrio-polmonare. Frequentemente con il tempo si presentano complicazioni, come la scarsa tolleranza all'esercizio fisico, associate alla comparsa di una scorretta emodinamica circolatoria.

Le principali manifestazioni di una emodinamica non fisiologica sono:

- Pressione venosa centrale alta
- Alte resistenze nelle arterie polmonari e nella connessione cavo-polmonare
- Bassa pressione trans-polmonare
- Disfunzione ventricolare sistemica
- Aritmie
- Eventi tromboembolitici causati dalla presenza di turbolente nella connessione cavo-polmonare

Le alte resistenze riscontrate a monte dell'atrio sinistro nei pazienti sono il principale motivo di precarico cardiaco e della gittata sia a riposo sia durante lo sforzo fisico. L'obiettivo è quello di limitarle il più possibile per abbassare la pressione venosa centrale, alla quale è associata la comparsa di danni ad altri organi e distretti anatomici, come la disfunzione epatica e l'enteropatia proteinodisperdente. Inoltre, la presenza di malformazioni arterovenose polmonari, tipiche della circolazione Fontan, può essere causata da disfunzione epatica o da un disequilibrio nella distribuzione ematica.

Al fine di ottenere una buona circolazione di Fontan, per limitare l'incidenza di complicanze a lungo termine, sono stati individuati i principali requisiti da raggiungere nella realizzazione della comunicazione cavo-polmonare. Le pressioni cavali devono essere sufficientemente elevate da vincere le resistenze a livello polmonare, i flussi turbolenti nella comunicazione cavo-polmonare devono avere un'energia tale da non creare ricircoli e stagnazioni del flusso per evitare eventi tromboembolitici, la distribuzione dei flussi nelle arterie polmonare deve essere tale da non consentire lo sviluppo di malformazioni arterovenose. Diventa fondamentale quindi un'ottimale conoscenza della circolazione sanguigna preoperatoria e delle pressioni cavali e polmonari per poter stabilire correttamente la procedura chirurgica

---

più adatta. Oltre a una buona pianificazione preoperatoria è essenziale, per garantire una limitata probabilità di complicazioni a lungo termine, un'ottima conoscenza della circolazione postoperatoria e monitorare il suo sviluppo nel tempo.

L'approccio standard alla patologia è la fluidodinamica computazionale (CFD) che basandosi su ricostruzioni matematiche tridimensionali a partire da informazioni anatomiche derivate da immagini RMN o angiografiche e da pattern emodinamici ottenuti attraverso indagini ecocardiografiche doppler o cateterismo cardiaco. L'utilizzo di questi dati consente di indagare il flusso ematico in determinati distretti anatomici, per ottimizzare la posizione e la forma dell'anastomosi. Tuttavia, non consente di predire il fallimento post-operatorio o il reale risultato finale a causa di alterazioni paziente-specifiche che i modelli CFD non sono in grado di valutare. Questo limite è legato all'impossibilità di caratterizzare completamente i flussi ematici complessi dei pazienti con sindrome HLSH attraverso le registrazioni dei flussi ematici unidirezionali e perpendicolari a un piano di misura come avviene con sequenze 2D-Flow o ecocardiografia doppler. L'impiego della sequenza 4D-Flow, che permette un'acquisizione volumetrica dei flussi sanguigni e una maggiore accuratezza dei dati, ha grande potenziale per individuare correttamente i reali flussi ematici e come questi sono distribuiti, consentendo una migliore valutazione preoperatoria e postoperatoria.

A causa della bassa incidenza della patologia (8 casi riportati in letteratura a gennaio 2022) e dell'elevata mortalità non è ancora possibile affermare con esattezza i reali vantaggi dell'impiego di questa sequenza, come riportato negli studi di Markl et al(18), risulta però evidente il suo potenziale aprendo la strada a futuri studi che permettano di sfruttare completamente i vantaggi di questa sequenza RMN per migliorare l'aspettativa di vita di pazienti affetti da patologie estremamente rare e complesse come la sindrome da cuore sinistro ipoplastico.

## **4.5 Tetralogia di Fallot**

La tetralogia di Fallot (TOF) è una forma delle forme più comuni di patologia cardiaca congenita grave e una delle prime forme descritte in letteratura. La patologia è caratterizzata da quattro difetti principali: difetto del setto ventricolare (VSD), ostruzione del deflusso del ventricolo destro, aorta dominante e ipertrofia del ventricolo destro. Senza correzione chirurgica l'aspettativa di vita è inferiore al 50% all'età di sei anni. Le principali correzioni chirurgiche comprendono la chiusura del VSD, resezione dell'ostruzione causata dal muscolo infundibolare e liberazione della stenosi dell'arteria polmonare. Eventualmente per correggere stenosi importanti dell'arteria polmonare è possibile ricorrere alla ricostruzione con patch.

In pazienti con TOF corretta è comune la presenza di alterazioni anatomiche ed emodinamiche residue, prevalentemente stenosi polmonare e rigurgito ematico polmonare. Questi difetti si associano a un'elevata incidenza di dilatazione del ventricolo destro, che può degenerare in disfunzione del ventricolo e arresto cardiaco. Il decorso della patologia è fortemente correlato al sovraccarico del volume ematico del ventricolo destro, acinesia o discinesia della parete di deflusso del ventricolo destro e blocco di branca del ventricolo destro che possono portare a dilatazione del ventricolo.

La prognosi a lungo termine per pazienti con TOF corretta è migliorata considerevolmente negli ultimi ottant'anni; tuttavia, rimane inferiore alla media con una sopravvivenza pari a 85% a 40 anni. Diventa fondamentale quindi un ottimo percorso di follow-up postoperatorio per poter intervenire tempestivamente in caso di necessità, spesso è necessaria la sostituzione della valvola polmonare per evitare l'insufficienza ventricolare. Il protocollo standard di follow-up prevede il monitoraggio del volume eietto dal cuore, i volumi del ventricolo destro e la frazione di rigurgito polmonare. Inizialmente il follow-up era eseguito con controlli ecocardiografici,

successivamente l'impiego della risonanza magnetica con sequenze di flusso bidimensionali ha ricoperto un ruolo sempre più rilevante. Con l'introduzione della sequenza 4D-Flow nel follow-up di pazienti TOF è possibile avere una panoramica migliore, grazie all'acquisizione volumetrica, del flusso ematico e di come esso si distribuisce nelle camere cardiache e nei vasi, potendo studiare in modo più agevole e preciso le variazioni dalle condizioni fisiologiche causate dalle alterazioni morfologiche dell'organo. Inoltre, in pazienti TOF con anatomia fortemente alterata l'impiego della sequenza 4D-Flow permette un calcolo più affidabile e vicino ai valori reali dei parametri soprariportati.

- **Volume sistolico**

Il volume sistolico viene calcolato come differenza tra il flusso anterogrado e retrogrado a livello dell'aorta per ciascun battito cardiaco. In numerosi studi (38,39,40,41) è stata riscontrata un'ottima congruenza tra i dati rilevati con sequenze 2D e con la sequenza 4D-Flow. Contrariamente negli studi di Giese et al (42) è stata riscontrata una sottostima del valore di  $2.5 \pm 8.4$  ml rispetto alla sequenza 2D, suggerendo che la presenza di flussi ematici molto complessi e turbolenti possano portare a una riduzione del rapporto segnale rumore e quindi alterare il corretto calcolo dei parametri.

- **Frazione di rigurgito**

La frazione di rigurgito è espressa come il rapporto tra la quantità di flusso retrogrado e il volume ematico eietto dal ventricolo. Questo parametro è

fondamentale per lo studio di pazienti affetti da TOF poiché è associato insufficienza della valvola polmonare. Inoltre, la presenza di flussi vorticosi fanno sì che flussi retrogradi e anterogradi si verificano contemporaneamente. Negli studi di Van Der Hulst et al (40) sono state riscontrate significative differenze nei dati calcolati con sequenza 2D e sequenza 4D, con i valori calcolati con sequenza 4D-Flow più vicini a quelli stimati con calcoli planimetrici (volume eietto dal ventricolo destro meno il volume eietto dal ventricolo sinistro).

Un ulteriore parametro fondamentale per il follow-up di pazienti TOF corretti è la frazione di rigurgito della valvola tricuspide, poiché associato a un peggioramento del quadro clinico e un aumento del rischio di morte. La quantità di rigurgito a livello della valvola tricuspide è fondamentale per deciderne la sostituzione. Il calcolo della frazione di rigurgito è complicato dalla presenza di alterazioni geometriche e di struttura della valvola tricuspide che modificano a loro volta il decorso del flusso ematico. Sia negli studi di Van Der Hulst e di Driessen et al (40,43) è stata rilevata un'importante sovrastima del flusso totale eietto dal cuore e una sottostima significativa della frazione di rigurgito con l'acquisizione 2D. Acquisendo i dati con sequenza 4D il 39% dei soggetti esaminati è stato classificato diversamente di almeno un grado.

- **Velocità di picco del flusso**

Gli studi di Hsiao et al (44) hanno dimostrato come ci sia un'ottima congruenza tra la velocità del flusso ematico a livello aortico e polmonare rilevate con sequenza 2D e 4D-Flow, con differenze di circa 1-2%. Tuttavia, Nordmeyer et al (41) riportano una migliore correlazione tra i dati 4D-Flow e quelli rilevati con ecocardiografia. L'impiego di sequenze 2D-Flow

sottostimava ampiamente la velocità di picco del flusso aortico e polmonare. Lo studio suggerisce una migliore quantificazione del parametro della sequenza 4D grazie all'acquisizione di dati volumetrici estesi a tutto il vaso.

In conclusione, la sequenza 4D-Flow dimostra importanti vantaggi nello studio e nell'attribuzione del livello di gravità della patologia rispetto alla sequenza bidimensionale, nella quale si riscontra un'importante incongruenza tra i dati acquisiti; verosimilmente dovuta alla variazione del piano di studio nelle diverse acquisizioni a respiro trattenuto (45,41).

L'impiego della sequenza 4D risulta molto importante anche per l'analisi delle arterie polmonari e del flusso ematico al loro interno, le quali sono difficilmente visualizzabili in ecocardiografia e nelle quali la presenza di turbolenze focali e l'anatomia alterata compromettono l'accuratezza dei dati rilevati. La quantificazione della frazione di rigurgito della valvola polmonare e tricuspide ricopre un ruolo fondamentale nel followup di pazienti affetti da TOF, per intervenire tempestivamente in caso di necessità di sostituirle. La sequenza 4D-Flow dimostra nuovamente un'accuratezza maggiore nel calcolo della frazione di rigurgito, specialmente a livello della valvola tricuspide. Inoltre, un funzionamento non fisiologico delle valvole può portare a un aumento delle sollecitazioni a cui la parete del vaso sanguigno è sottoposta, che può portare a complicazioni tardive in età adulta. Lo studio anatomico e funzionale della valvola tricuspide può essere importante anche per la pianificazione dell'intervento chirurgico, per valutare se il paziente può beneficiare di anuloplastica tricuspideale.

## 5 CONCLUSIONI

La sequenza RMN 4D-Flow ha recentemente guadagnato molta popolarità nella comunità medica e scientifica grazie agli sviluppi tecnologici e di software utili all'analisi dei dati acquisiti. La sequenza fornisce la valutazione emodinamica di tutto il volume acquisito, consentendo anche la possibilità di retro ricostruire i dati, ricoprendo un ruolo fondamentale per lo studio del cuore e dei vasi sanguigni. Inoltre, la possibilità di adattare i suoi principi di funzionamento a qualsiasi distretto anatomico la rende particolarmente utile nella routine diagnostica.

Informazioni di tipo emodinamico possono essere ottenute anche con l'impiego di sequenze 2D-Flow, le quali richiedono tempi di acquisizione limitati a un singolo respiro trattenuto, potendo risultare sufficiente per svariati quesiti clinici. Tuttavia, la sequenza 4D-Flow consente la valutazione del flusso ematico in qualsiasi punto del volume acquisito, a discapito però del tempo di acquisizione che è compreso tra i cinque e i venti minuti. Inoltre, la sequenza 4D, acquisendo un volume, consente un posizionamento del volume di acquisizione più facile e ripetibile rispetto ai piani di acquisizione impiegati nella sequenza 2D. Questa caratteristica potrebbe risultare particolarmente utile nello studio di patologie cardiache congenite, dove con sequenze 2D devono essere posizionati svariati piani difficilmente ripetibili in caso di follow-up, specialmente in pazienti pediatrici soggetti a una crescita repentina e spesso a difficoltà a mantenere il respiro durante l'acquisizione con sequenze 2D. L'impiego di sequenze MRN può essere poi utile in caso di pazienti pediatrici per evitare l'esposizione a radiazioni ionizzanti e quindi, poter monitorare più frequentemente l'evoluzione della patologia.

La sequenza 4D-Flow però presenta dei limiti importanti che rendono difficile la sua applicazione su larga scala nella routine diagnostica.

Innanzitutto, richiede un tempo di acquisizione dai cinque ai venti minuti a seconda del distretto indagato, poco praticabile nella routine ospedaliera. Recenti sviluppi hanno permesso di ridurre i tempi di acquisizione grazie all'immaging parallelo multidimensionale e tecniche di campionamento, come l'acquisizione radiale e l'impiego della tecnica di sensing, abbassando il tempo necessario di circa il 60%. Un ulteriore limite della tecnica 4D è il basso rapporto segnale rumore, specialmente quando vengono indagati vasi sanguigni di diametro limitato a causa dell'elevata risoluzione spaziale necessaria per visualizzarli correttamente. Grazie all'uso di mezzi di contrasto che si legano all'albumina è possibile aumentare il segnale prodotto a livello dei piccoli vasi sanguigni, migliorando il rapporto segnale rumore ottenuto.

Un ulteriore sviluppo della sequenza 4D-Flow di interesse per la comunità medica è la tecnica multiVenc. Questa tecnica consiste nell'acquisizione dello stesso volume con due, o più, velocità di encoding differenti, come già affrontato nel secondo capitolo. Impiegando velocità di encoding differenti è possibile analizzare flussi ad alta velocità senza la comparsa di artefatti da aliasing, mentre impiegando velocità più basse consente di ottenere un migliore rapporto segnale rumore con flussi a bassa velocità. La combinazione dei dati acquisiti con velocità differenti consente quindi di avere un'ottimale rappresentazione dei flussi indipendentemente dalla loro velocità, utile per studi di distretti dove sono presenti flussi con velocità molto diverse come il fegato e il cuore.

Infine, è opportuno che vengano istituiti dei protocolli comuni sia per l'acquisizione sia per l'elaborazione dei dati in modo da consentire la comparabilità di dati acquisiti con macchinari o in sedi diverse. Non vi è ancora un numero sufficiente di studi per stabilire se i dati acquisiti con macchinari differenti e con sequenze programmate da fornitori differenti siano confrontabili, caratteristica essenziale per l'applicazione clinica della sequenza su larga scala. Inoltre, non sono stati introdotti protocolli standard

per la codifica in colori dei dati ottenuti, impossibilitando il confronto diretto tra mappe dei vettori di velocità ottenute con software di elaborazione differenti.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. 4D Flow Imaging: Current Status to Future Clinical Applications. Michael Markl, Susanne Schnell, Alex J. Barker
2. 4D-Flow MRI: Technique and Applications. Alexandra Sträter, Armin Huber, Jan Rudolph
3. Temporally Resolved 3D Phase-Contrast Imaging. Lars Wigstrom, Lars Sjoqvist, Bengt Wranne
4. Concomitant Gradient Terms in Phase Contrast MR: Analysis and Correction. Matt A. Bernstein, Xiaohong Joe Zhou, Jason A. Polzin
5. Congenital Heart Disease Assessment With 4D Flow MRI. Shreyas S. Vasanawala, Kate Hanneman, Marcus T. Alley
6. Generalized Reconstruction by Inversion of Coupled Systems (GRICS) Applied to Free-Breathing MRI. Freddy Odille, Pierre-André Vuissoz, Pierre-Yves Marie
7. Generalized Reconstruction of Phase Contrast MRI: Analysis and Correction of the Effect of Gradient Field Distortions. Michael Markl, R. Bammer, M.T. Alley
8. 4D Flow MRI. Michael Mark, Alex Frydrychowicz, Sebastian Kozerke
9. Matrix Description of General Motion Correction Applied to Multishot Images. P. G. Batchelor, D. Atkinson, P. Irarrazaval
10. Semiautomated Method for Noise Reduction and Background Phase Error Correction in MR Phase Velocity Data. Peter G. Walker, Gregory B. Cranney, Markus B. Scheidegger
11. Materiale didattico "Tecniche RM". Dott. Marco Pizzi
12. Tesi di laurea "il ruolo del Tecnico di Radiologia Medica in Risonanza Magnetica Funzionale". Mario Coriasco
13. Matrix description of general motion correction applied to multishot images. Batchelor P.G., Atkinson D., Irarrazaval P.

14. Generalized reconstruction by inversion of coupled systems (GRICS) applied to free-breathing MRI. Odille F., Vuissoz P.A., Marie P.Y.
15. Semiautomated method for noise reduction and background phase error correction in MR phase velocity data. Walker P.G., Cranney G.B., Scheidegger M.B.
16. Concomitant gradient terms in phase contrast MR: analysis and correction. Bernstein MA, Zhou XJ, Polzin JA, et al
17. Generalized reconstruction of phase contrast MRI: analysis and correction of the effect of gradient field distortions. Markl M., Bammer R., Alley M.T., et al
18. Time-resolved three-dimensional magnetic resonance velocity mapping of cardiovascular flow paths in volunteers and patients with Fontan circulation. Markl M., Geiger J., Kilner P.J., et al
19. Comprehensive 4D velocity mapping of the heart and great vessels by cardiovascular magnetic resonance. Markl M., Kilner P.J., Ebbers T.
20. Aneurysm growth occurs at region of low wall shear stress: patient-specific correlation of hemodynamics and growth in a longitudinal study. Bousset L., Rayz V., McCulloch C., et al.
21. Le sequenze RM: tecniche fondamentali. Osvaldo Rampado, Mario Coriasco, Gianni Boris Bradac
22. Le basi del contrasto in RM. Mario Coriasco, Osvaldo Rampado, Gianni Boris Bradac
23. Neurovascular 4DFlow MRI (Phase Contrast MRA): emerging clinical applications. Patrick Turski, Andrew Scarano, Eric Hartman
24. Phase-Contrast MRI and Flow Quantification. Bernd Jung, Michael Markl.
25. Use of Multi-Velocity Encoding 4D Flow MRI to Improve Quantification of Flow Patterns in the Aorta. Fraser M. Callaghan, Rebecca Kozor, Andrew G. Sherrah

26. Helical and retrograde secondary flow patterns in the aortic arch studied by three-directional magnetic resonance velocity mapping. Kilner PJ, Yang GZ, Mohiaddin RH, Firmin DN, Longmore DB. Helical
27. Aortic hemodynamics in patients with and without repair of aortic coarctation: in vivo analysis by 4D flow-sensitive magnetic resonance imaging. Frydrychowicz A, Markl M, Hirtler D, et al.
28. Arch hypoplasia and aneurysm after aortic coarctation repair: Abnormal flow may be the link. Crook SES, Hope TA.
29. Asymmetric redirection of flow through the heart. Kilner PJ, Yang GZ, Wilkes AJ.
30. Visualization of flow patterns distal to aortic valve prostheses in humans using a fast approach for cine 3D velocity mapping. Kozerke S, Hasenkam JM, Pedersen EM.
31. Flow assessment through four heart valves simultaneously using 3-dimensional 3-directional velocity-encoded magnetic resonance imaging with retrospective valve tracking in healthy volunteers and patients with valvular regurgitation. Roes SD, Hammer S, van der Geest RJ, et al.
32. Mitral valve and tricuspid valve blood flow: accurate quantification with 3D velocity-encoded MR imaging with retrospective valve tracking. Westenberg JJ, Roes SD, Ajmone Marsan N, et al.
33. Pulmonary arterial hypertension: noninvasive detection with phase-contrast MR imaging. Sanz J., Kuschnir P., Rius T., et al
34. Magnetic resonance-derived 3-dimensional blood flow patterns in the main pulmonary artery as a marker of pulmonary hypertension and a measure of elevated mean pulmonary arterial pressure. Reiter G., Reiter U., Kovacs G., et al.
35. Time-resolved 3D quantitative flow MRI of the major intracranial vessels: initial experience and comparative evaluation at 1.5T and 3.0T in combination with parallel imaging. Bammer R., Hope T.A., Aksoy M.

36. Phase-contrast magnetic resonance imaging measurements in intracranial aneurysms in vivo of flow patterns, velocity fields, and wall shear stress: comparison with computational fluid dynamics. Bousset L., Rayz V., Martin A., et al.
37. Renal arteries: isotropic, high-spatial-resolution, unenhanced MR angiography with three-dimensional radial phase contrast. Francois C.J., Lum D.P., Johnson K.M., et al
38. Rapid pediatric cardiac assessment of flow and ventricular volume with compressed sensing parallel imaging volumetric cine phase-contrast MRI. Hsiao A, Lustig M, Alley MT, et al.
39. Flow-sensitive four-dimensional cine magnetic resonance imaging for offline blood flow quantification in multiple vessels: a validation study. Nordmeyer S, Riesenkamp E, Crelier G, et al.
40. Tetralogy of fallot: 3D velocity-encoded MR imaging for evaluation of right ventricular valve flow and diastolic function in patients after correction. van der Hulst AE, Westenberg JJM, Kroft LJM, et al.
41. Four-dimensional velocity-encoded magnetic resonance imaging improves blood flow quantification in patients with complex accelerated flow. Nordmeyer S, Riesenkamp E, Messroghli D, et al.
42. Towards highly accelerated Cartesian time-resolved 3D flow cardiovascular magnetic resonance in the clinical setting. Giese D, Wong J, Greil GF, Buehrer M.
43. Tricuspid flow and regurgitation in congenital heart disease and pulmonary hypertension: comparison of 4D flow cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. Driessen MMP, Schings MA, Sieswerda GT, et al.
44. Improved cardiovascular flow quantification with time-resolved volumetric phase-contrast MRI. Hsiao A, Alley MT, Massaband P.

45. 4D flow MRI versus conventional 2D for measuring pulmonary flow after tetralogy of Fallot repair. Sorni MA, Martins D, Ben Moussa N, et al.
46. Analisi della fluidodinamica in pazienti Fontan a partire da dati 4D flow MRI. Signorini G, Tirelli S.

## **7 SITOGRAFIA**

[https://www.researchgate.net/figure/Two-examples-of-systolic-3D-streamline-representation-of-4D-flow-MRI-data-in-patients\\_fig5\\_262382004](https://www.researchgate.net/figure/Two-examples-of-systolic-3D-streamline-representation-of-4D-flow-MRI-data-in-patients_fig5_262382004)

<https://www.mriquestions.com/gradient-echo.html>

<https://www.mriquestions.com/spin-echo.html>

## **8 RINGRAZIAMENTI**

Vorrei innanzitutto ringraziare il Dott. Marco Pizzi, relatore di questa tesi, per avermi sostenuto nella stesura di questo lavoro e per avermi trasmesso, durante gli anni di studio, la sua passione per la radiologia e, in particolar modo, la risonanza magnetica.

Un sentito ringraziamento anche alla Dott.ssa Elena Reffo, medico cardiologo pediatra, per avermi suggerito di affrontare la sequenza RMN 4D-Flow visto il mio desiderio di parlare delle patologie cardiache congenite.

A mamma e papà dico grazie per avermi sostenuto in ogni momento, per non avermi fatto arrendere di fronte alle difficoltà e avermi permesso di raggiungere questo importante traguardo.

Infine, a te nonno, va il mio grazie per aver creduto in me e avermi trasmesso ogni giorno il tuo orgoglio. Anche se non hai potuto essere presente a questo importante traguardo, so che sei sempre stato al mio fianco.