



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO di MEDICINA – DIMED
Direttore: Prof. Paolo Simioni

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

Sede di Padova

Direttore: Prof. Roberto Stramare

TESI DI LAUREA

**Studio dell’albero bronchiale mediante TC nei pazienti
trapiantati per fibrosi cistica**

Relatore: Dott.ssa Chiara Giraudò

Correlatore: Dott.ssa Giulia Fichera

Laureando: Nicolò Manao

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

1. RIASSUNTO

2. INTRODUZIONE

2.1.1 Fibrosi Cistica

2.1.1.1 Epidemiologia

2.1.1.2 Eziologia e Patogenesi

2.1.1.3 Diagnosi

2.1.1.4 Manifestazioni cliniche

2.1.1.5 Trattamento

2.2 Radiografia del torace

2.2.1 Principi Fisici

2.2.2 Esecuzione della radiografia

2.2.3 Radiografia del torace nei pazienti con fibrosi cistica

2.3 Tomografia computerizzata

2.3.1 Nozioni storiche

2.3.2 Componenti TC e principi di funzionamento

2.3.3 TC del torace

2.3.4 Indicazione TC torace in pazienti affetti da fibrosi cistica

3. SCOPO DELLO STUDIO

4. MATERIALI E METODI

4.1 Popolazione

4.2 Analisi statistiche

5. DISCUSSIONE

6. CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

1. RIASSUNTO

Scopo dello studio: Valutare le caratteristiche dell'albero bronchiale alla TC durante il follow-up in pazienti trapiantati di polmone per fibrosi cistica.

Materiali e metodi: Pazienti trapiantati di polmone per fibrosi cistica nel nostro centro terziario e sottoposti a follow-up di routine mediante HRCT nell'intervallo temporale 2014-2022 sono stati inclusi in questo studio retrospettivo. Attraverso il plugin chest imaging platform del software open source 3D Slicer è stata eseguita l'analisi di un ramo bronchiale in ciascun lobo a due intervalli temporali. Sono state quindi estratte le seguenti variabili: raggio interno ed esterno, densità vascolare, spessore della parete bronchiale, diametro interno ed esterno. Il t-test è stato applicato per valutare se vi fossero differenze tra i due intervalli temporali, applicando $p < 0,05$ come livello soglia.

Risultati: 61 pazienti hanno soddisfatto i criteri di inclusione (33 femmine; età media $31,9 \pm 10,3$ anni). Il follow-up a 2 anni è risultato disponibile per 33 pazienti. Sono emersi un aumento statisticamente significativo del perimetro bronchiale interno nella lingula ($1,7 \pm 0,6$ mm vs $2,1 \pm 1,1$ mm, $p = 0,045$) e un aumento dello spessore delle pareti bronchiali nel lobo medio ($1,6 \pm 0,2$ mm vs $1,7 \pm 0,3$ mm, $p = 0,028$), nel lobo superiore destro ($1,6 \pm 0,1$ mm vs $1,7 \pm 0,2$ mm, $p = 0,040$) e nel lobo inferiore sinistro ($1,7 \pm 0,2$ mm vs $1,9 \pm 0,3$ mm, $p = 0,016$). Non sono risultate altre differenze statisticamente significative ($p > 0,05$).

Conclusioni: Il metodo applicato ha dimostrato che nei pazienti trapiantati di fibrosi cistica durante il follow-up si verificano un aumento dello spessore delle pareti bronchiali e un ampliamento dei bronchi in specifiche aree.

1. ABSTRACT

Purpose: To assess by HRCT bronchial changes in patients transplanted for cystic fibrosis.

Materials and Methods: Patients who underwent lung transplant for cystic fibrosis in our tertiary center from January 2014 to January 2022 and had at least two HRCT scans of follow-up were included in this retrospective study. Using the open-source software 3D Slicer, a semi-automatic segmentation of one bronchus and its adjacent vessel in each pulmonary lobe were assessed at both time points and the following variables were extracted: bronchial inner and outer radius (mm), wall thickness (mm), inner and outer diameter (mm), A/V ratio, and vessel intensity (HU). The paired samples t-test was applied to compare all variables at the two time points (the applied significance level was $p<0.05$).

Results: Sixty-one patients (33 females; 31.9 ± 10.3 years) matched the inclusion criteria. The first and second HRCT after the transplant were performed, respectively, within two (mean \pm SD, 16 ± 10.9 months) and four years (mean \pm SD, 57.1 ± 6 months) from the transplant.

Statistically significant increase in the inner bronchial radius in the lower segment of the lingula (1.7 ± 0.6 mm vs 2.1 ± 1.1 mm, $p=0.045$) and bronchial thickening in the medial segment of the middle lobe (1.6 ± 0.2 mm vs 1.7 ± 0.3 mm, $p=0.028$), in the anterior segment of the left upper lobe (1.6 ± 0.1 mm vs 1.7 ± 0.2 mm, $p=0.040$) and in the left lower lobe (1.7 ± 0.2 mm vs 1.9 ± 0.3 mm, $p=0.016$) occurred. There were no other statistically significant differences ($p>0.05$ for each variable).

Conclusion: Patients transplanted for cystic fibrosis during follow-up develop bilateral bronchial wall thickening and increase of the inner bronchial radius in the lingula.

2. INTRODUZIONE

2.1 Fibrosi Cistica

2.1.1 Epidemiologia

La fibrosi cistica (FC) è la patologia genetica autosomica recessiva che risulta avere il maggior tasso di mortalità all'interno della popolazione caucasica (6). Fino agli anni '70 e '80, vigeva la forte convinzione che la FC fosse una malattia di interesse esclusivo delle popolazioni caucasiche. Negli anni a seguire, però, grazie a studi più approfonditi ci si rese conto che, seppur con minor frequenza, la malattia colpiva anche popolazioni di altre etnie.

Nel febbraio 2022 è stata pubblicata un'indagine sulla rivista *Journal of Cystic Fibrosis*. Gli studi effettuati da Farrel M.P. (3) affermano che, comprendendo nella ricerca 94 paesi di tutto il mondo, le persone affette da FC sono stimate in 162.428 (in un range che oscilla tra le 144.606 e le 186.620). Sul totale, l'Europa conta 47.650 pazienti (Fig.2). All'interno dell'Unione Europea la prevalenza è stimata in 0.840 su 10.000, mentre in Italia è di 0.872 su 10.000.

L'età media dei pazienti colpiti in Italia nel 2020, secondo il report effettuato sul RIFC (Registro Italiano della Fibrosi Cistica) è di 22,4 anni. Questi dati sono stati calcolati su 29 Centri FC italiani, escludendo dal calcolo finale solo quelli della Regione Sardegna. Dallo studio è emerso anche che il 51,5% circa dei soggetti è di sesso maschile. (5)

Confrontando il report del 2020 con quelli degli anni precedenti, si può inoltre affermare che l'età media dei pazienti affetti da FC sta aumentando di anno in anno dimostrando una maggiore sopravvivenza(31).

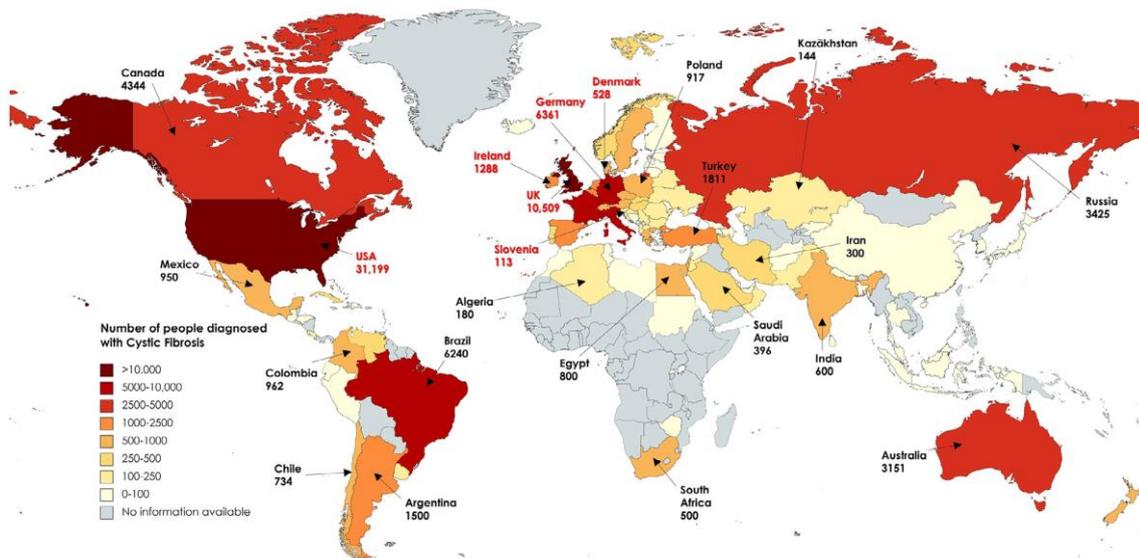


Fig.2: Mappa d'incidenza della FC nel mondo. Guo J., Garratt A., Hill A.: *Worldwide Rates of Diagnosis and Effective Treatment for Cystic Fibrosis*, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.009>.

2.1.2 Eziologia e patogenesi

La FC è strettamente legata alla genetica. La causa scatenante la malattia, infatti, è da ricondurre al malfunzionamento del gene CFTR (“*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*”), localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7 (8). Questo, nei soggetti affetti da FC, non è in grado di sintetizzare correttamente la proteina omonima CFTR, la quale ha un ruolo fondamentale nella regolazione del trasporto transmembrana del cloro, al quale segue quello dell'acqua (Fig.3). Di conseguenza i soggetti malati presentano delle anomalie nello scambio di molecole d'acqua tra l'interno e l'esterno delle cellule epiteliali delle ghiandole mucose. (22, 26)

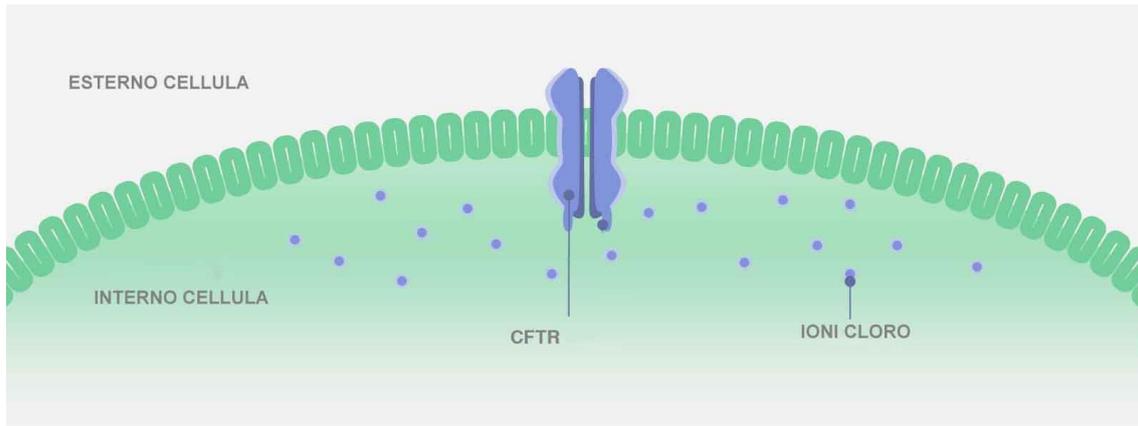


Fig.3: Rappresentazione del canale di trasporto trans-membrana corrispondente alla proteina CFTR. Gli ioni cloro, in assenza di patologia, sono trasportati in modo da regolare gli scambi elettrolitici tra l'interno e l'esterno della cellula. *DNA Express, Definizione di CFTR, 2020 <https://www.dnaexpress.it/glossario/cftr/>.*

Il gene CFTR può essere interessato da più di 2000 mutazioni, tra le quali la più comune è la “p.Phe508del”, prima nota come “F508del” (29, 30). Essendo una malattia autosomica recessiva, affinché un soggetto sia effettivamente malato è necessario che entrambi gli alleli del gene CFTR siano coinvolti. Dunque, nei soggetti affetti entrambi i genitori sono portatori sani di mutazione, avendo un solo allele coinvolto. La probabilità che da una coppia portatrice nasca un soggetto affetto da FC è di 1 su 4 (29).

L'organo che risente maggiormente del malfunzionamento della proteina CFTR è in assoluto il polmone. Il deficit nel trasporto trans-membrana di acqua, infatti, comporta l'accumulo di muco molto denso all'interno delle vie aeree. Ciò causa una significativa riduzione della clearance muco-ciliare, con conseguente comparsa frequente di infezioni batteriche e deficit nella funzione ventilatoria (6). Nei casi più severi, il quadro sfocia in un'insufficienza respiratoria che rappresenta la più comune causa di morte nei soggetti affetti da FC. (2, 6)

Anche il pancreas risente di problematiche associate alla presenza di secrezioni mucose molto dense. Quest'organo, nei soggetti malati, presenta spesso deficit nel rilascio degli enzimi digestivi. Ciò comporta difficoltà nella digestione del cibo, problemi nell'assorbimento dei nutrienti e calo ponderale.

I soggetti affetti da FC infine possono essere infertili e soffrire di diarrea cronica, con una significativa riduzione della qualità di vita. (8, 22)

2.1.3 Diagnosi

Il gold standard per la diagnosi di FC è lo “sweat test”, in cui si vanno a misurare quantitativamente gli elettroliti presenti nel sudore, in particolare il sodio e il cloro (7). Questi sono prodotti all’interno delle ghiandole sudoripare, nella regione detta porzione convoluta. Mentre il sudore scorre all’interno del dotto escretore della ghiandola per poi essere secreto, gran parte degli ioni sodio e cloro vengono riassorbiti rendendo la soluzione ipotonica. Nei soggetti malati, a causa del deficit di funzionamento della proteina CFTR, gli elettroliti non vengono riassorbiti, e il sudore risulta essere secreto come soluzione ipertonica. Una elevata presenza di elettroliti e, in particolare, di ioni cloro nella secrezione sudoripara di un soggetto permette quindi la diagnosi di FC (Fig.4). (22, 7)

Lo sweat test viene sfruttato in pazienti pediatrici o adulti, che abbiano già un sospetto di FC, ma non viene applicato come screening sui neonati. (7)

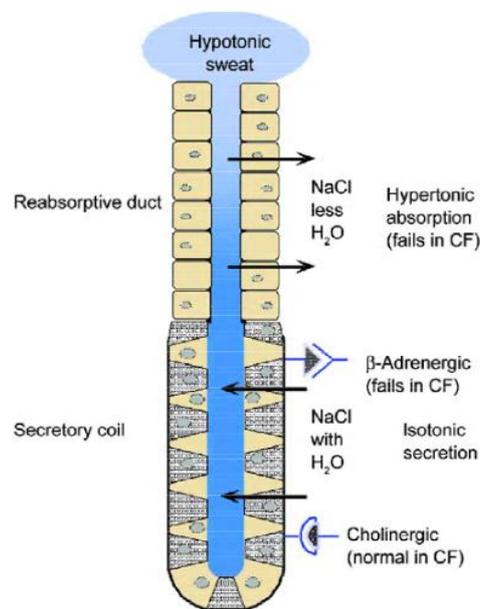


Fig.4: Rappresentazione semplificata di una ghiandola sudoripara, con riferimento al canale CFTR malfunzionante nei soggetti affetti da FC. Il mancato funzionamento del canale CFTR comporta un ridotto assorbimento di ioni cloro e sodio, risultando in una secrezione di sudore ricca di NaCl. Il sudore risulta avere una concentrazione di NaCl dalle tre alle cinque volte superiore rispetto alla fisiologia. *Quinton P.: Too much salt, too little soda: Cystic fibrosis, Acta Physiologica Sinica, 2007, https://www.researchgate.net/publication/6138684_Too_much_salt_too_little_soda_Cystic_fibrosis/references.*

Tra gli screening neonatali troviamo il dosaggio del tripsinogeno immunoreattivo (IRT), che risulta essere sopra il range fisiologico in caso di positività, e che viene ricercato nel sangue prelevato dal neonato tra i due e i quattro giorni dalla nascita. Seppur le cause fisiopatologiche dell'ipertripsinemia non siano totalmente comprese, si pensa che nei soggetti affetti da FC il tripsinogeno prodotto dal pancreas, a causa dell'ostruzione dei dotti pancreatici, resti intrappolato al suo interno e non riesca a raggiungere l'intestino dove viene normalmente convertito in tripsina, accumulandosi quindi nel torrente ematico dove risulta in concentrazioni eccessive. Sempre tra gli screening neonatali troviamo infine test genomici utili alla ricerca delle più comuni mutazioni genetiche associate alla FC. (2, 8)

2.1.4 Manifestazioni cliniche

Tra le tipiche manifestazioni cliniche della FC troviamo ricorrenti infezioni polmonari e, sul piano gastro-intestinale, l'insorgenza di steatorrea, ovvero la presenza di grassi non digeriti nelle feci. Comune è inoltre la malnutrizione, causa di problemi nel corretto sviluppo dell'organismo.

I polmoni sono gli organi maggiormente colpiti. Le tipiche secrezioni dense di chi è affetto da FC comportano la presenza di muco particolarmente denso a livello polmonare. Questo, proprio per l'elevata densità che lo caratterizza, causa una significativa diminuzione della clearance muco-ciliare (6). Il muco, dunque, resta intrappolato nelle vie aeree, diventando un perfetto ambiente per l'insorgenza di infezioni croniche ed infiammazioni (2, 6). Oltre a ciò, le vie aeree minori tendono ad ostruirsi, e il tutto sfocia in molti casi in bronchiectasie, ovvero dilatazioni permanenti di rami bronchiali con presenza di inspessimento delle pareti, interessanti uno o più segmenti polmonari. Sinusiti, polipi nasali, bronchiti, polmoniti e asma sono comuni (31).

Il deficit o la totale assenza del canale di trasporto degli ioni cloro associato al gene CFTR però comporta disagi non solo a livello polmonare, ma colpisce anche altri organi.

A livello pancreatico si presentano deficit di funzionalità nella componente esocrina, utile in fisiologia alla digestione degli alimenti attraverso il rilascio degli enzimi pancreatici nell'intestino tenue. Ciò comporta il non completo assorbimento di grassi, proteine e carboidrati, cui seguono i problemi di malnutrizioni citati precedentemente. Inoltre, la carenza di insulina, che si presenta nelle condizioni di malattia più severe a causa dell'interessamento patologico della componente endocrina del pancreas, comporta l'insorgenza del diabete di tipo secondario CFRD ("cystic fibrosis-related diabetes"). Comune è anche l'insorgenza di pancreatiti.

Le dense secrezioni nel tratto gastro-intestinale, principalmente nei pazienti pediatrici, comportano una progressiva ostruzione intestinale, in quanto aderiscono alle mucose e riducono il diametro del canale digerente. Nei neonati affetti da FC, il meconio (le loro prime feci) risulta disidratato e denso, e può esso stesso determinare l'ostruzione del tratto terminale dell'intestino. Il quadro se non trattato può complicarsi, portando a prolasso rettale, perforazione intestinale e peritonite (8, 22).

Nei neonati, inoltre, l'interessamento del fegato può comportare colestasi e ostruzione dei dotti biliari, con ittero prolungato. Deficit di vitamina K possono comportare malattia emorragica (22). Oltre il 98% degli uomini colpiti da FC, infine, sono sterili (2) (Fig.5).

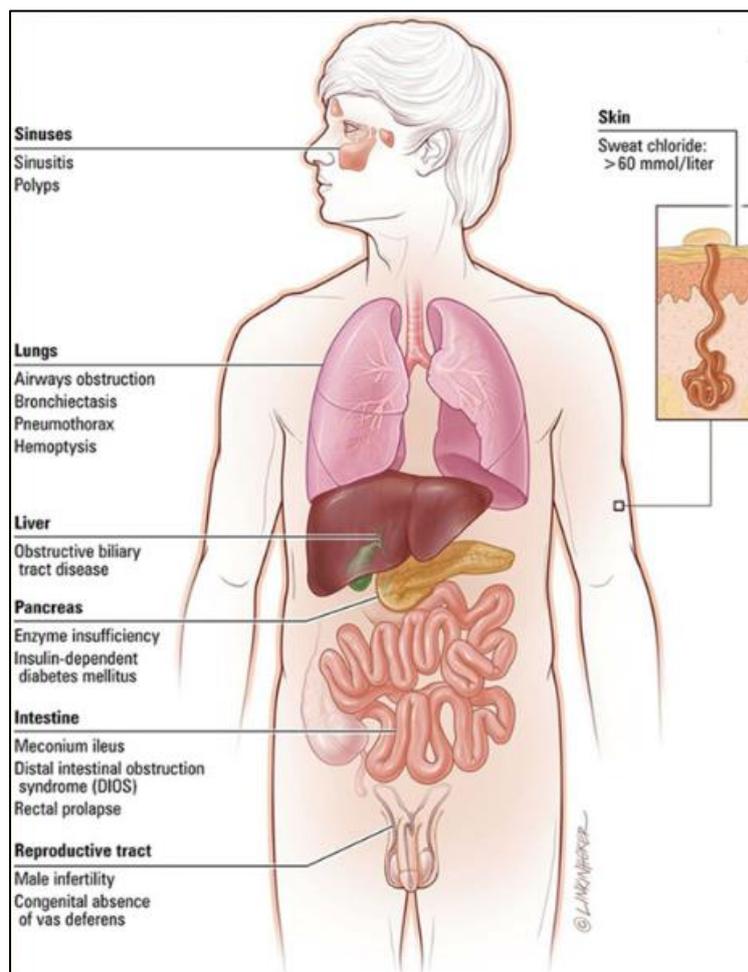


Fig. 5: Manifestazioni cliniche più comuni nei pazienti affetti da FC. Dickinson M.K., Collaco M.J.: *Cystic Fibrosis*, *Pediatrics in review*, 2021, <https://doi.org/10.1542/pir.2019-0212>.

2.1.5 Trattamento

Tra i trattamenti più comuni, negli stadi meno avanzati di malattia, si trovano particolari farmaci che se inalati sono in grado di ridurre la densità del muco all'interno delle vie aeree, facilitando la ventilazione e riducendo il rischio di infezioni. Allo stesso fine, vengono spesso utilizzati dispositivi meccanici in grado di estrarre il muco intrappolato. Antibiotici possono essere prescritti al fine di controllare le infezioni causate dal mancato riciclo di muco, nei casi più severi somministrati per via intravenosa (2).

Per quanto concerne invece i disagi associati alla presenza di muco denso nel pancreas, i soggetti malati spesso sono costretti a seguire diete iper-caloriche, integrando farmacologicamente gli enzimi pancreatici che non sono rilasciati in maniera fisiologica. (22)

Nel 2011 sono entrati in commercio dei particolari farmaci, i “CFTR modulators” (2). Questi vanno ad intervenire sulla causa primaria di tutte le morbosità della FC, ovvero sulle proteine CFTR (22). I soggetti che assumono questa nuova categoria di farmaci presentano miglioramenti negli scambi elettrolitici tra l’ambiente intra-cellulare ed extra-cellulare. Ne consegue un miglioramento nella funzione ventilatoria e un significativo aumento di peso, portando all’innalzamento della qualità di vita del paziente, una riduzione del numero di infezioni e ad un aumento dell’aspettativa di vita (30).

Nei casi più severi, i pazienti devono essere sottoposti ad un trapianto di polmone bilaterale come intervento salvavita. (2)

2.2 Radiografia del torace

2.2.1 Principi Fisici

I raggi X sono stati scoperti nel 1895 dal fisico tedesco Wilhelm Conrad Röntgen, durante lo svolgimento di esperimenti sulla conduzione dell'elettricità attraverso i gas. Grazie a questa scoperta, W.C. Röntgen fu premiato con il premio Nobel per la fisica nel 1901 (16).

Nelle diagnostiche di radiologia, i raggi X sono prodotti dal tubo radiogeno, un dispositivo il cui funzionamento sarà descritto dettagliatamente nel paragrafo 2.3.2.

All'interno del tubo radiogeno viene generata per effetto termoionico una nube elettronica, la quale viene accelerata da una differenza di potenziale verso un componente del tubo chiamato anodo. Sull'anodo, detto in gergo "target", gli elettroni incidono, e la loro energia cinetica viene convertita in calore per il 99%, e in radiazione X per il restante 1%.

Nel dettaglio, la generazione della radiazione x avviene grazie all'effetto Bremsstrahlung che si verifica nell'interazione tra gli elettroni e l'anodo. Durante questo processo fisico, un elettrone accelerato verso il target si avvicina ad un nucleo atomico dal quale viene attratto, essendo l'elettrone una carica negativa e il nucleo carico positivamente. A causa dell'attrazione dunque l'elettrone orbita parzialmente attorno al nucleo, cambiando la sua traiettoria e perdendo energia cinetica. L'energia cinetica persa viene convertita in un fotone x, la cui energia dipende dall'angolo con il quale l'elettrone ha cambiato direzione orbitando attorno all'atomo. La radiazione generata da questo fenomeno fisico è anche detta radiazione di frenamento, in quanto appunto gli elettroni vengono parzialmente frenati dall'interazione con i nuclei atomici degli atomi del target. L'effetto Bremsstrahlung contribuisce alla generazione della radiazione X che rappresenta la porzione di spettro energetico continuo (16).

Lo spettro in uscita, però, si compone anche di picchi di energia, che rappresentano la produzione di radiazione X sotto forma di radiazione caratteristica. Questo fenomeno fisico non avviene spesso quanto l'effetto Bremsstrahlung, ma è comunque presente. In questo caso l'elettrone accelerato verso l'anodo va a collidere con un elettrone dell'anodo stesso, che si trova sull'orbitale K. La collisione comporta il trasferimento dell'energia dall'elettrone incidente all'elettrone dell'orbitale K, che viene quindi espulso. La lacuna che si viene a creare, quindi, viene colmata dal trasferimento di un elettrone appartenente

ad un orbitale più esterno. Il dislivello energetico presente tra i due orbitali tra i quali è avvenuto lo scambio di elettroni viene dunque convertita in un fotone x con pari energia (Fig.6). (1, 16)

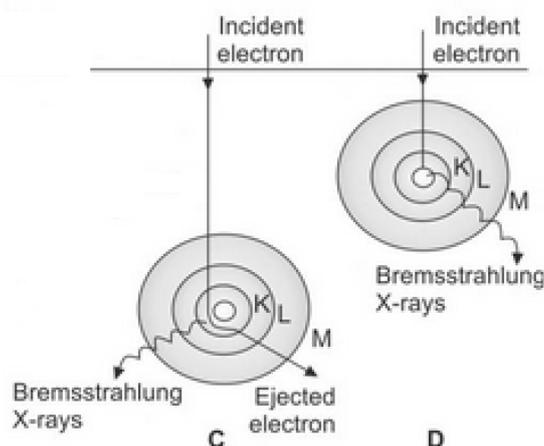


Fig.6: Interazione degli elettroni con il target. (C) Effetto Bremsstrahlung; (D) Radiazione caratteristica. *Thayalan K., Ravichandran R.: The Physics of Radiology and Imaging, Jaypee Brothers Medical Publisher (P) LTD, 2014, <https://books.google.it/books?id=JLrTAAwAAQBAJ&pg=PR1&dq=physics%20of%20radiology%20and%20imaging&lr&hl=it&pg=PR3#v=onepage&q=physics%20of%20radiology%20and%20imaging&f=false>*

Una volta generato il fascio radiogeno, questo viene indirizzato verso il distretto anatomico da studiare, in modo da poter estrapolare le informazioni dalle quali verranno ricostruite le immagini.

Quando il fascio di fotoni X attraversa un oggetto, avvengono con una data probabilità delle interazioni tra i fotoni X e gli atomi dell'oggetto attraversato. Queste interazioni determinano l'assorbimento di parte del fascio X, e in particolare vengono assorbiti quei fotoni che vanno ad incidere contro strutture anatomiche ad alta densità, come per definizione le strutture ossee. Sono proprio queste interazioni con la materia che, in base alla sua densità nei diversi punti dello spazio, determinano la formazione dell'immagine in termini contrastografici, in quanto le differenze di contrasto sono date dal diverso valore quantitativo di fotoni in arrivo al rivelatore. Dove sono presenti strutture a bassa densità come l'aria i fotoni arriveranno al detettore, mentre al contrario in corrispondenza di strutture ad alta densità i fotoni saranno assorbiti e non verranno dunque rilevati. La diversa attenuazione del fascio nei diversi punti di un oggetto attraversato è descritta dalla

legge $N(X) = N_0 e^{-\mu x}$, dove $N(X)$ corrisponde all'intensità del fascio emergente, N_0 all'intensità del fascio incidente, x allo spessore dell'oggetto attraversato e μ al coefficiente di attenuazione lineare (1, 16).

Le interazioni tra la radiazione e la materia avvengono secondo tre fenomeni (19). L'effetto fotoelettrico è il fenomeno fisico per cui, quando un fotone X interagisce con un elettrone dell'orbitale K, gli cede tutta la sua energia. L'elettrone dunque viene espulso dall'orbitale, ove va a crearsi una lacuna. La lacuna sarà colmata da un elettrone di un orbitale più esterno, e il salto energetico tra i due orbitali interessati sarà convertito in un fotone X con energia caratteristica o in un elettrone di Auger. Il fotone X, invece, cedendo tutta la sua energia risulterà completamente assorbito, e non verrà dunque rilevato dal detettore (1, 16, 19).

L'effetto Compton consta in un fenomeno fisico secondo cui, quando un fotone interagisce con la materia, subisce un cambio di traiettoria con conseguente perdita di energia cinetica, ma non viene completamente assorbito (19). Ciò accade quando il fotone interagisce con un elettrone caratterizzato da una bassa energia di legame. Il risultato dell'interazione è l'emissione dell'elettrone cui è stata ceduta parte dell'energia del fotone, che a questo punto cambia direzione di propagazione e viene dunque definito un fotone Compton. Questo fotone, se nonostante il cambio di direzione inciderà ugualmente sul detettore, determinerà un deterioramento dell'immagine, in quanto risulterà in un segnale localizzato erroneamente nello spazio. (16, 19) Per ridurre il cosiddetto scattering Compton, nelle diagnostiche di radiologia tradizionale vengono utilizzate le griglie anti-diffusione, il cui fine è appunto andare ad assorbire i fotoni Compton prima che raggiungano il rivelatore di immagini. Lo scattering Compton è il fenomeno che determina anche la produzione di radiazioni diffuse, che ha un forte impatto negativo in termini radioprotezionistici, sia per il paziente che per gli operatori esposti.

La produzione di coppie è il terzo ed ultimo fenomeno che avviene durante l'interazione tra la radiazione e la materia, ma risulta assente alle energie impiegate nella radiologia tradizionale e dai tomografi TC. (16, 17, 9)

Il verificarsi di un fenomeno piuttosto di un altro dipende da due variabili principali, ovvero l'energia del fotone incidente e il numero atomico Z del materiale attraversato. In particolare, in caso di fotoni a basse energie si verifica con maggior probabilità l'effetto

fotoelettrico, alle alte energie la produzione di coppie e infine ad energie intermedie l'effetto Compton.

Per quanto riguarda il numero atomico Z , invece, quando questo risulta avere un valore basso è favorito l'effetto Compton, mentre a numeri atomici elevati corrisponde una maggior probabilità che si verifichi l'effetto fotoelettrico (Fig.7). (19)

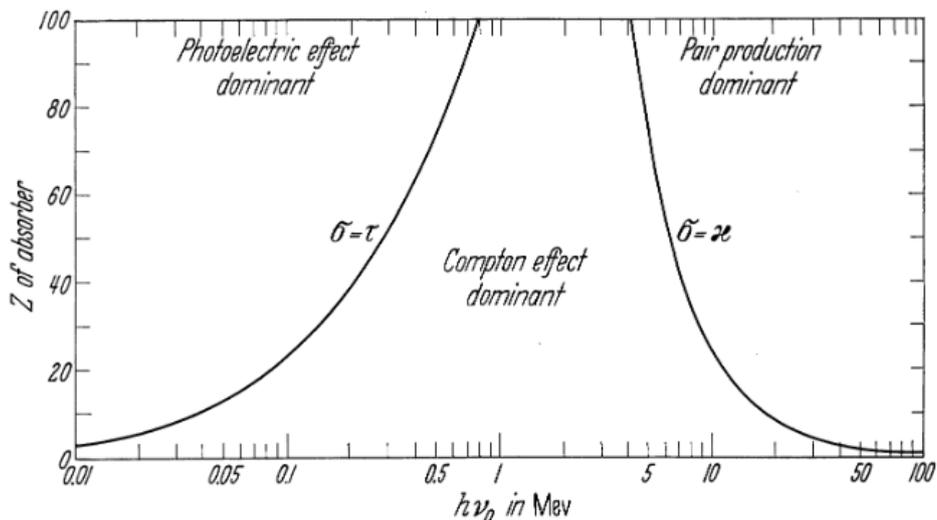


Fig.7: Schema rappresentativo delle diverse regioni di probabilità dell'avvenire di effetto fotoelettrico, Compton e produzione di coppie, al variare dell'energia utilizzata e del numero atomico del materiale attraversato. *Evans D.R.: Compton Effect, Corpuscles and Radiation in Matter II, Encyclopedia of Physics, 1958, https://doi.org/10.1007/978-3-642-45898-9_6.*

I rilevatori di immagine permettono di studiare le informazioni fornite dal diverso assorbimento del fascio radiogeno nei diversi punti dello spazio per ottenere le immagini radiologiche, oggi digitali ma un tempo analogiche.

La pellicola radiografica rappresenta un sistema ormai obsoleto di rilevazione. Questa è composta da un'emulsione ricca di granuli di alogenuro d'argento, le cui dimensioni sono nell'ordine del micrometro. Quando i granuli vengono colpiti da fotoni X avviene l'emissione di elettroni, cui segue una cascata di eventi che porta gli atomi di argento ad aggregarsi in piccoli gruppi rendendo sensibili i cristalli di alogenuri d'argento. In questo modo si forma un'immagine latente, che però non è visibile prima della procedura di sviluppo della pellicola. Durante questa procedura, grazie a particolari reazioni chimiche,

i sali d'argento colpiti da fotoni X vengono ridotti ad argento metallico, che risulta nero. Ecco perché, come avviene anche nella visualizzazione delle più innovative immagini digitali, le strutture radiotrasparenti come i polmoni appaiono nere (17).

La pellicola non viene più utilizzata, fatto salvo per poche eccezioni, in quanto comporta problemi a livello di archiviazione delle immagini. Ciononostante, in termini di qualità d'immagine, presenta dei vantaggi rispetto ai più moderni detectori digitali, grazie alla curva caratteristica non lineare che la rappresenta, e alla conseguente maggior capacità di sopportare sovraesposizioni e sottoesposizioni.

La radiografia computerizzata (CR) rappresenta il primo passo verso la radiologia digitale, con grossi vantaggi dal punto di vista dell'archiviazione delle immagini e della post-elaborazione. Questi sistemi di rilevazione sono rappresentati dall'imaging plate, una spessa lastra flessibile rivestita da cristalli di fosforo. Quando i fotoni X incidono sul piano sensibile, si va a creare una coppia elettrone-lacuna attraverso l'effetto fotoelettrico. Gli elettroni liberati vengono quindi intrappolati, e si crea così un'immagine latente che rimane leggibile per diverse ore. Le trappole per elettroni attivate rappresentano la localizzazione spaziale degli eventi di interazione tra i fotoni X e il piano sensibile. (20, 17)

Uno svantaggio della radiografia computerizzata è la necessità di utilizzare un apposito lettore per trasformare l'immagine latente in un segnale digitale, processo che permetterà in conclusione di visualizzare l'immagine radiologica a monitor. Il processo di lettura sfrutta un fascio laser la cui lunghezza d'onda oscilla tra 0 632 nm e i 680 nm (17), che è in grado di liberare gli elettroni dalle trappole senza sovrascrivere l'immagine. L'energia immagazzinata nelle trappole, quando colpita dal fascio laser, decade emettendo luce visibile. La luce viene convertita quindi in un segnale elettrico, a sua volta convertito in un segnale digitale da un convertitore analogico-digitale. Il processo di lettura ha una tempistica media di un minuto. (17, 20)

La radiografia digitale (DR) rappresenta il sistema maggiormente all'avanguardia di rilevazione radiologica. L'innovazione è rappresentata dal fatto che, non necessitando di una vera cassetta, può acquisire, elaborare e trasmettere l'immagine direttamente a monitor, senza l'ausilio di dispositivi esterni.

Questi sistemi sono costituiti da flat panels, rappresentati da una matrice di elementi rilevatori. In particolare, sfruttano il silicio amorfo idrogenato come semiconduttore.

Nei flat panel a conversione indiretta, quando un fotone X colpisce lo strato di scintillatore, viene prodotta luce visibile. Dei fotodiodi quindi raccolgono la luce e la convertono in cariche elettriche, ovvero elettroni. Si formano così delle coppie elettrone-lacuna. La carica prodotta viene infine amplificata e trasformata in tensione elettrica, perciò in un segnale che viene digitalizzato dal convertitore analogico-digitale.

Nei sistemi a conversione diretta non viene sfruttato uno scintillatore per generare un segnale luminoso quando un fotone X incide, ma l'evento genera direttamente una carica elettrica grazie ad uno strato di fotoconduttore. Il grande vantaggio rispetto ai flat panel a conversione indiretta è l'assenza di diffusione laterale delle cariche, che conferisce a questi sistema una risoluzione spaziale elevatissima (Fig.8). (17, 20)

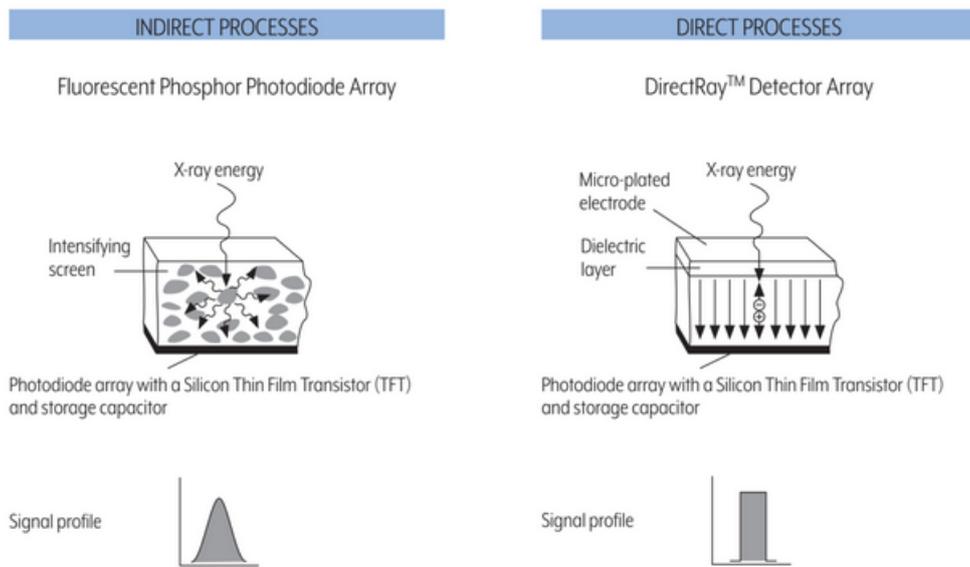


Fig.8: Schema di funzionamento di un detettore DR a conversione indiretta (dx) e diretta (sn). *Torricelli P.: Manuale di Diagnostica per Immagini per Tecnici Sanitari di Radiologia Medica, Società Editrice Esculapio s.r.l., 2023, https://books.google.it/books?id=RcDSEAAAQBAJ&dq=interazione+radiazione+materia+radiologia+medica&lr=lang_it&hl=it&source=gbs_navlinks_s*

2.2.2 Esecuzione della radiografia

La radiografia del torace rappresenta sicuramente uno degli esami diagnostici più eseguiti nelle radiologie. Si tratta di un esame la cui esecuzione risulta spesso semplice, ma che necessita di una lunga serie di accortezze tecniche utili ad ottenere delle immagini che possano dare informazioni non solo sui polmoni, ma anche su molte altre strutture presenti a livello mediastinico. Una radiografia del torace permette al medico radiologo di ottenere importanti informazioni sui polmoni e sull'albero bronchiale, ma anche sul cuore, sui grandi vasi ed eventualmente sull'interessamento patologico delle strutture linfonodali mediastiniche.

L'esame prevede nello standard l'esecuzione di due proiezioni ortogonali tra loro, una postero-anteriore e una latero-laterale. L'ortogonalità tra le proiezioni è fondamentale come in ogni esame radiologico tradizionale, in quanto permette di ottenere informazioni sulla tridimensionalità delle strutture altrimenti perse per i limiti fisici delle radiografie, che vengono proiettate su piani bidimensionali. Il motivo per cui si preferisce una proiezioni postero-anteriore ad una antero-posteriore è che così si evita l'ingrandimento dell'ombra cardiaca, in quanto il cuore e i grandi vasi risultano più vicini al detettore, e il fascio incidente ha meno spazio per divergere dopo aver attraversato l'oggetto esaminato.

Dopo aver verificato l'identità del paziente, ed aver escluso la possibilità di stato di gravidanza in pazienti donne in età fertile, prima dell'esecuzione dell'esame vero e proprio è opportuno che il medico radiologo o il tecnico di radiologia medica raccolga un'approfondita anamnesi dal paziente. In particolare vanno indagate tutte quelle situazioni che potrebbero sfociare in segni radiologici particolari, facendo sospettare la presenza di patologia. Dunque va chiesto al paziente se è un fumatore o se lo è stato, se ha o ha mai avuto patologie polmonari come la tubercolosi, se presenta febbre o se ha subito grossi interventi chirurgici in quel distretto anatomico.

Il paziente viene fatto spogliare di tutto ciò che può creare artefatti nel distretto da studiare, come catenine, orecchini, reggiseno, piercing o indumenti con bottoni. L'ideale è spogliare completamente il paziente e fornirgli un camice in cotone, evitando quindi con certezza di dover ripetere l'esposizione per la presenza di artefatti.

La proiezione postero-anteriore viene eseguita con il paziente in stazione eretta. La porzione anteriore del torace è poggiata al piano sensibile. Le mani del paziente sono portate sui fianchi, e i gomiti vengono spinti in avanti, così da eliminare la sovrapposizione delle scapole con i campi polmonari come da criterio di correttezza. Inoltre, le spalle sono spinte verso il basso, per portare le clavicole al di sotto degli apici polmonari. Il capo del paziente è leggermente iper-esteso, per evitare che il mento si sovrapponga alle strutture polmonari.

Con il paziente in posizione, l'altezza del piano sensibile viene regolata in modo che il limite superiore si proietti 4-5 cm sopra le spalle, così che gli apici polmonari non vengano esclusi dal radiogramma. Il raggio incidente è perpendicolare al piano sensibile, ed incide medialmente sulla linea che congiunge gli angoli inferiori delle scapole. Effettuato il centramento, si procede a collimare il fascio avendo cura di non escludere anatomia di interesse ma al contempo evitare di esporre anatomia che non è necessaria allo studio. La distanza fuoco-film ("DFD") è di 180 cm per ridurre al massimo l'ingrandimento geometrico. Il carico impostato è di circa 120 kV considerando l'elevata densità delle strutture mediastiniche e 3 mAs, per compensare l'alto kilovoltaggio, compromesso permesso dall'alto contrasto intrinseco del distretto toracico, dove sono presenti molte interfacce aria-tessuti. L'esposizione avviene al termine di una profonda apnea inspiratoria, della quale è opportuno informare il paziente precedentemente, descrivendogli come si svolgerà l'esame al fine di ottenere una migliore collaborazione e, di conseguenza, un miglior risultato radiologico.

Una corretta radiografia rispetta tutti quelli che sono i criteri di correttezza. In particolare, sarà opportuno avere una visualizzazione completa dei campi polmonari, dagli apici ai seni costofrenici, con assenza di rotazione constatabile attraverso una buona simmetria tra le articolazioni sterno-claveari e con le scapole che si proiettano al di fuori di essi. L'apnea inspiratoria deve essere rispettata nei limiti della clinica del paziente, ed è confermato dalla proiezione delle basi polmonari al di sotto della settima costa anteriormente o della nona posteriormente. Anche il carico utilizzato deve essere ottimale, con assenza di sovraesposizioni e sottoesposizioni. A conferma di una buona esposizione, saranno visualizzabili sia le ombre ilari che la colonna vertebrale posteriormente al mediastino.

In alcuni casi, come nella valutazione del torace per sospetto PNX, sarà opportuno eseguire una seconda proiezione postero-anteriore in espirio.

La proiezioni latero-laterale prevede il posizionamento del paziente in stazione eretta. Il fianco sinistro è poggiato sul piano sensibile, in modo che non ci sia ingrandimento dell'ombra cardiaca grazie al minor spazio che intercorre tra il cuore e il rilevatore. È fondamentale che non vi sia rotazione del busto, dunque il piano sagittale mediano (PSM) deve essere perfettamente parallelo al piano sensibile. Le braccia del paziente sono sopra la testa, con le mani che tengono i gomiti, al fine di evitare la sovrapposizione dell'omero sui campi polmonari. Il capo è leggermente iper-esteso. In caso di pazienti particolarmente longilinei, può essere opportuno far piegare il paziente in avanti, in modo che le basi polmonari posteriormente si alzino e non vengano escluse dal radiogramma.

Il raggio incidente è perpendicolare al piano sensibile ed incide sulla linea ascellare media all'altezza dell'angolo inferiore della scapola. Una volta centrato il tubo, è importante collimare il fascio a fini radioprotezionistici. La DFF è di 180 cm, e il carico impostato è di circa 120 kV e 6 mAs. L'esposizione avviene al termine di una profonda apnea inspiratoria.

I criteri di correttezza prevedono che tutti i campi polmonari siano rappresentati, con assenza di rotazioni dimostrabile, in pazienti non scoliotici, dalla sovrapposizione delle coste e degli ili polmonari. L'esposizione deve essere corretta, e non devono essere presenti artefatti che possano sovrapporsi e nascondere segni di patologia. L'apnea inspiratoria deve essere rispettata.

In caso di pazienti allettati, la radiografia del torace può essere eseguita in proiezione antero-posteriore, posizionando la cassetta sul dorso del paziente nel letto stesso, con il paziente in posizione di decubito supino, all'interno della diagnostica di radiologia ma anche, utilizzando apparecchi portatili, nelle unità operative dove è ricoverato il paziente, come ad esempio nelle terapie intensive.

Anche in questa tecnica d'esame è fondamentale rimuovere dal torace del paziente tutto ciò che può creare artefatti.

Quando possibile, è da preferire la posizione semi-seduta. In questo modo, infatti, la forza di gravità agisce in modo più simile a quanto accade in ortostatismo sulle strutture del torace, rendendo il radiogramma più rappresentativo di una situazione “standard”.

Il paziente viene posizionato in modo tale che le braccia siano lungo i fianchi e il PSM sia perfettamente perpendicolare al piano sensibile. Il detettore viene posto sulla schiena del paziente, coperto da un'apposita pellicola protettiva in caso di rischio biologico che spesso si presenta nei pazienti allettati. La distanza fuoco-film deve essere la maggiore possibile, considerando i limiti che possono essere intrinseci alle geometrie della stanza in cui si sta eseguendo l'esame. Il raggio incidente deve essere perpendicolare al piano sensibile per evitare la sproiezione delle strutture. Il raggio incide a livello mediano, sul punto di mezzo della linea che congiunge xifoide e giugulo (Fig.9).

L'esposizione avviene al termine di una profonda inspirazione, che deve essere proporzionata alla clinica del paziente.

I criteri di correttezza sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli della proiezione PA descritta precedentemente, analogamente al carico da impostare, ma devono essere ponderati considerando le complicanze di salute che può presentare un paziente allettato. (20, 21)



Fig.9: Rappresentazione grafica del corretto posizionamento del paziente nell'esecuzione di una radiografia del torace a letto. *Papa A.: Torace: Apparato respiratorio nei malati gravi, in posizione seduto o in decubito dorsale, s.d., http://alessandropapa.altervista.org/torace_al_letto.htm.*

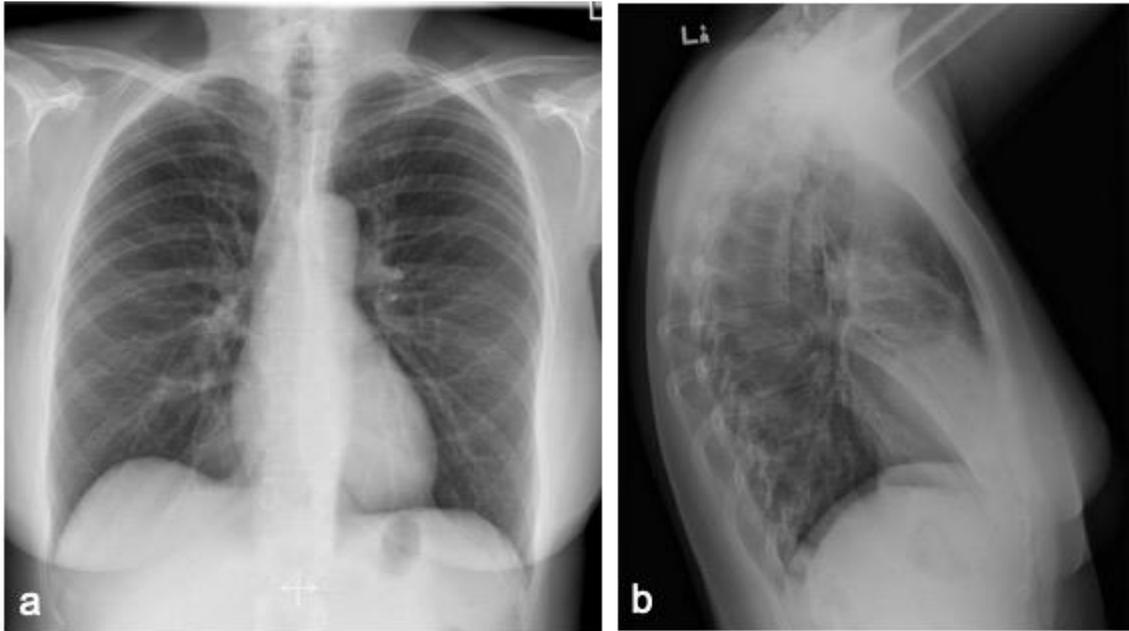


Fig.10: Radiografia in proiezione postero-anteriore (a) e latero-laterale (b). Nella proiezione latero-laterale è visibile il segno della silhouette, indice di presenza di polmonite a livello del lobo medio destro. *Kruger G.: Silhouette sign of Felson: right middle lobe pneumonia, Case study, Radiopaedia.org, 2013, <https://doi.org/10.53347/rID-21938>.*

2.2.3 Radiografia del torace nei pazienti con fibrosi cistica

La radiografia del torace, nella valutazione dei pazienti affetti da FC e in particolare con sospetta o conclamata bronchiectasia, risulta poco utilizzata, in quanto sormontata dalla tomografia computerizzata.

Nonostante ciò, può essere molto utile nella valutazione delle complicanze polmonari associate alla bronchiectasia, grazie ai bassi costi, le basse dosi di radiazioni somministrate e la rapidità d'esecuzione che caratterizzano la radiologia tradizionale.

Esistono diversi scoring systems radiologici utilizzati nella valutazione del parenchima polmonare in pazienti affetti da FC, tra i quali i più utilizzati sono quelli di Chrispin-Norman e di Brasfield. (24, 25)

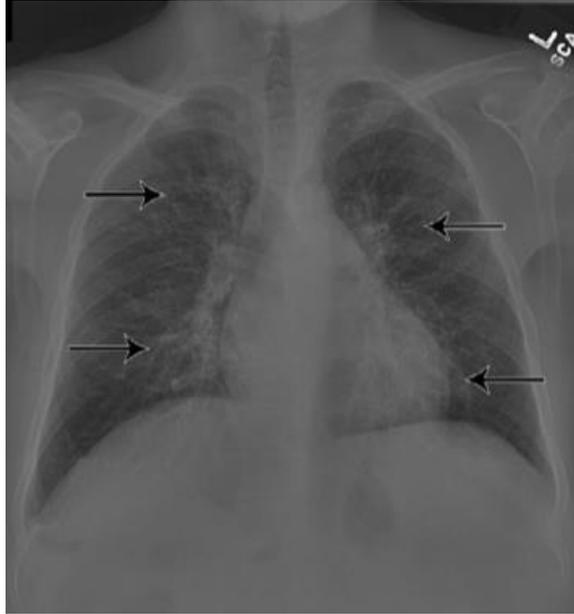


Fig.11: Radiografia del torace in proiezione antero-posteriore di un paziente maschio di anni 14 affetto da FC. Le frecce nere segnalano zone di bronchiectasia. Zucker E.J., Barnes Z.A., et al.: *Deep Learning to Automate Brasfield Chest Radiographic Scoring for Cystic Fibrosis*, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.04.016>.

2.3 Tomografia computerizzata

2.3.1 Nozioni storiche

La tomografia assiale computerizzata viene introdotta a cavallo tra gli anni '60 e '70, come evoluzione della "stratigrafia assiale". Quest'ultima fu sviluppata dal Professor Vallebona intorno agli anni '40, e rese subito evidente i vantaggi che si sarebbero potuti ottenere in ambito medico potendo studiare il corpo umano su piani radiologici diversi da quelli tradizionali. (1)

Fu il premio Nobel per la medicina, Sir Godfrey Hounsfield, a introdurre il tomografo TC in ambito medico nel 1972, permettendo uno studio più approfondito dell'encefalo. L'anatomia di questo, infatti, risultava molto difficile da studiare con le tecniche di radiologia tradizionale, essendo una struttura a densità minore rispetto alla teca cranica che lo avvolge. La tomografia computerizzata invece, grazie allo studio di un punto da diverse proiezioni e angolazioni, permetteva una ricostruzione sul piano assiale eliminando la proiezione delle strutture ossee sull'encefalo.

Dalla sua introduzione ad oggi, la TAC (oggi TC, in quanto non più limitata alla sola acquisizione di fette assiali distinte, ma di interi volumi poi ricostruiti) ha visto il susseguirsi di quattro generazioni diverse.

La prima generazione TC consisteva in uno scanner a fascio altamente collimato, generato da un tubo radiogeno accoppiato a un singolo detettore. Questa coppia di elementi traslava in modo consono per misurare l'attenuazione del fascio in punti diversi equidistanti. Una volta completata la prima traslazione, il sistema tubo-detettore ruotava di un grado per ripetere il processo, fino a coprire un angolo di 180°-240°. Terminata la scansione, che prevedeva tempistiche molto lunghe considerando i tempi di circa cinque minuti per strato, il software di elaborazione necessitava di altri venti minuti circa per ricostruire le immagini.

La seconda generazione TC risulta più prestante rispetto alla prima grazie alla presenza di un numero maggiore di detettori, che vengono colpiti da un fascio a ventaglio. I tempi di scansione sono ridotti a circa trenta secondi per strato acquisito.

La terza generazione TC, ovvero quella comunemente in uso oggi, non necessita di alcun movimento di traslazione in quanto il grande numero di detettori (dai 500 ai 700 elementi)

permette di erogare un fascio a ventaglio che ricopre l'intero volume del paziente in quella fetta. Il sistema permette dunque di ridurre ulteriormente il tempo di scansione, che risulta nell'ordine dei 4-5 secondi per slice. Ciò comporta una minor dose erogata al paziente, oltre che un minor numero di artefatti da movimento che si traduce anch'esso in un vantaggio radioprotezionistico. Altra novità introdotta è rappresentata dai contatti striscianti, i quali permettono di acquisire interi volumi mentre il sistema tubo-detettori ruota in modo continuo e il lettino si muove lungo l'asse Z, dando vita alla moderna TC spirale. Questa tecnica, se associata ai nuovi tomografi multislice caratterizzati dalla presenza di più file di detettori lungo l'asse Z, permette di ridurre al minimo il tempo di acquisizione di interi distretti, o addirittura di acquisire un intero volume come quello cardiaco in una singola rotazione del sistema tubo-detettori. I vantaggi derivanti da queste innovazioni sono innumerevoli, tra i quali la riduzione della dose al paziente, la riduzione dei tempi di scansione, la possibilità di acquisire a spessori di fetta molto sottili (Fig.12).

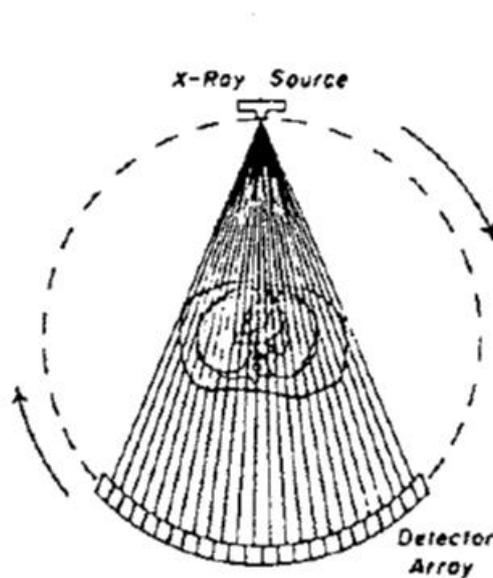


Fig.12: Schema di funzionamento di un tomografo di terza generazione. Il fascio a ventaglio ha ampiezza tale da ricoprire l'intero campo di misura in una data fetta. Il tubo radiogeno e i detettori ruotano dunque come un unico sistema, compiendo una rotazione completa di 360°. *Mudry K.M., Plonsey R., Bronzino D.J.: Biomedical Imaging: Principles and Applications in Engineering, CRC Press, 2003, <http://ndl.ethernet.edu.et/bitstream/123456789/4121/1/16.pdf#page=135>.*

Un'ultima generazione TC, la quarta, fu introdotta ma subito abbandonata. Il motivo è il grande dispendio economico dovuto alla sua componente innovativa, ovvero la presenza di detettori in tutta la circonferenza del gantry. Nonostante gli infinitesimi tempi di scansione pari a circa 1 secondo, il tomografo di quarta generazione non si insediò nelle radiologie, lasciando spazio ai tomografi di terza generazione. (1)

2.3.2 Componenti TC e principi di funzionamento

I tomografi TC sono composti da un complesso insieme di dispositivi hardware, che grazie agli elevati standard tecnologici permettono l'esecuzione di esami di qualità.

Il tubo radiogeno rappresenta forse l'elemento centrale di un tomografo TC. Questi dispositivi sono solitamente più prestanti dei tubi radiogeni tipicamente installati nelle sale diagnostiche di radiologia tradizionale, considerando la necessità di erogare il fascio radiogeno per tempi più lunghi in modo continuativo, fino a erogazioni di 30 secondi. (1, 10)

A livello strutturale il tubo radiogeno è composto da un'ampolla nella quale è generato il vuoto, solitamente costruita in vetro di borosilicato o in metallo per aumentarne la longevità (di circa 10000-40000 ore in una moderna TC multislice). Al suo interno sono presenti il catodo e l'anodo. Il primo è inserito all'interno di una coppa focalizzante, ed è composto da uno o due filamenti di tungsteno, nei quali viene fatta scorrere una corrente ad alto amperaggio, pari a circa 4-5 A (10). Per effetto termoionico quindi si viene a generare una nube elettronica. Questa viene accelerata verso l'anodo da una differenza di potenziale applicata tra catodo e anodo, che oscilla tra gli 80 e i 140 Kv (10) e viene guidata nel tragitto dal campo magnetico generato dalla coppa focalizzante. L'impatto con l'anodo comporta la conversione dell'energia cinetica in calore per il 99% e, grazie al verificarsi dell'effetto Bremsstrahlung, in radiazione X per il restante 1%, motivo per cui il processo è per definizione poco efficiente. Di conseguenza, le temperature raggiunte dall'anodo risultano molto elevate, e per questo i dispositivi devono avere un'alta capacità di dissipazione del calore. A tal fine, nella maggioranza dei tubi radiogeni l'anodo è rotante, in modo tale che il fascio di elettroni non vada a incidere sempre in un dato punto

dell'anodo causandone la craterizzazione. La velocità di rotazione dell'anodo varia tra le 3500 e le 10000 rotazioni per minuto (10) (Fig.13).

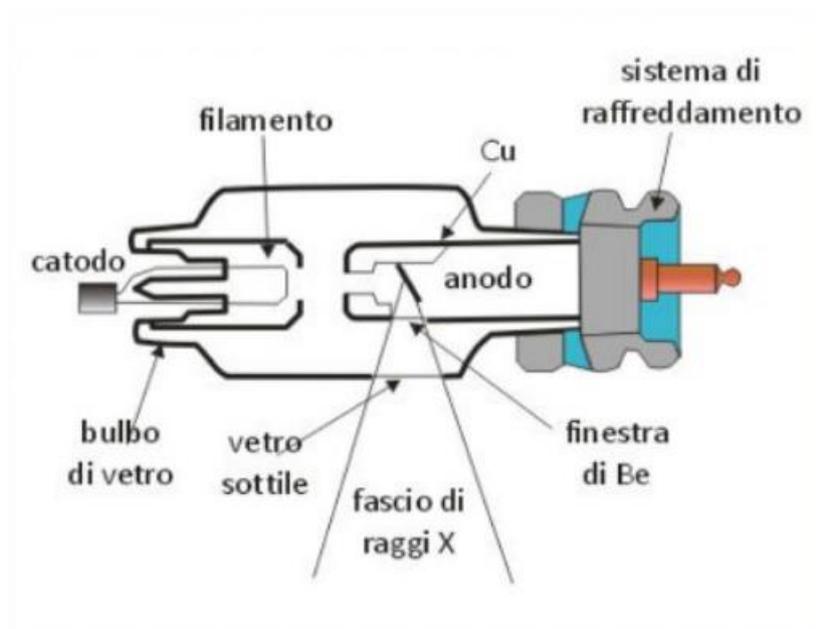


Fig.13: Rappresentazione grafica di un tubo radiogeno. La produzione di fotoni x per effetto Bremsstrahlung avviene in realtà verso ogni direzione dello spazio. Questa però viene completamente schermata dal tubo radiogeno stesso, fatta eccezione, grazie alla presenza di vetro sottile, per la componente generata in direzione del paziente. *Brigida M.: Nota, i Tubi Radiogeni, Xrayconsult, s.d., <https://www.xrayconsult.it/nota-tr.html>.*

Il tubo radiogeno presenta infine i collimatori, dispositivi che permettono di aumentare o diminuire l'ampiezza del fascio erogato, in base alla dimensione del paziente in esame e del distretto anatomico da studiare. La collimazione del fascio ha grandi vantaggi dal punto di vista radioprotezionistico e della qualità d'immagine (10, 12).

Il gantry rappresenta lo scheletro del tomografo TC, e ne contiene la maggior parte dei componenti del sistema hardware. Il suo diametro è comunemente di circa 70 cm, ma solo una parte corrispondente a circa 50 cm viene campionata durante la scansione. Questa zona limitata di gantry corrisponde allo SFOV, ovvero il *sampling field of view*. All'interno del gantry è presente un particolare sistema di conduzione dell'elettricità la cui tecnologia è definita *slip ring*. Questo consta in un sistema di contatti striscianti, che a differenza dei classici cavi permettono una rotazione continua a 360° degli elementi posizionati internamente al gantry. I cavi, infatti, andrebbero ad avvolgersi su sé stessi rendendo impossibile l'esecuzione di scansioni con tecnica volumetrica.

I dispositivi di filtraggio sono di due tipi: i *flat filter* e i *bowtie filters*. I *flat filters* sono dispositivi in metallo, solitamente rame o alluminio, che permettono di rendere il fascio radiogeno il più omogeneo possibile in termini energetici, assorbendo la componente del fascio a più bassa energia. Lo scopo è quello di fare in modo che l'assorbimento dei fotoni, da cui dipenderà la formazione dell'immagine, dipenda solo ed esclusivamente dalle caratteristiche di attenuazione dei tessuti attraversati, come presupposto dalla legge di Lambert-Beer. Inoltre, l'applicazione dei *flat filters* ha vantaggi anche da un punto di vista radioprotezionistico, in quanto vanno ad eliminare la componente del fascio a più bassa energia, che non contribuirebbe alla formazione dell'immagine, ma aumenterebbe comunque la dose assorbita.

I *bowtie filters*, o filtri conformazionali, sono dispositivi costituiti solitamente da materiali con un basso numero atomico ma un'elevata densità, come il teflon. Lo scopo di questi filtri è quello di modulare il fascio considerando il diverso spessore anatomico che dovrà attraversare al centro del corpo di un paziente e alla periferia, per semplici ragioni anatomiche. Il vantaggio che si ottiene utilizzando questi dispositivi riguarda la qualità dell'immagine, essendo infatti utili a ridurre il rumore in quest'ultima. (10)

I detectori permettono la formazione dell'immagine. Il meccanismo di acquisizione del segnale è rappresentato dal processo di conversione dell'energia dei fotoni uscenti dall'oggetto esaminato in segnali elettrici, dai quali poi il software andrà a ricostruire l'immagine. Grazie alla caratteristica conformazione curva, permettono una riduzione dello scattering, con vantaggi sul piano della radioprotezione e della qualità di immagine, e consentono una collimazione del fascio ottimale.

Gli ormai datati detectori allo stato gassoso sono stati oggi sostituiti dai più efficienti detectori allo stato solido. Il cristallo di scintillazione che li caratterizza, quando colpito da un fotone X, ne determina la conversione in un fotone luminoso. Il fotone luminoso quindi, dopo esser stato amplificato dal foto-amplificatore, viene trasformato in un elettrone dal fotodiodo. Proprio questo segnale elettrico viene infine campionato e convertito in un segnale digitale dal convertitore ADC, per consentire in conclusione la formazione dell'immagine. (1, 10, 17)

2.3.3 TC del torace

La TC, in linea generale, supera qualitativamente la radiologia tradizionale in quanto permette di evitare la sovrapposizione tra strutture diverse.

Una qualunque radiografia, infatti, prevede di proiettare una struttura tridimensionale su un piano bidimensionale, imponendo dei limiti a livello di utilità clinica.

La tomografia computerizzata, al contrario, studia l'attenuazione del fascio radiogeno da diverse proiezioni grazie alla rotazione di 360° del sistema tubo-detettori attorno al paziente. Un complesso software, dunque, integra le diverse proiezioni di studio dell'oggetto per ottenere un'immagine in sezione, nella quale dunque viene meno il problema della sovrapposizione dell'anatomia di interesse. Le immagini in sezione, poi, possono essere ricostruite su piani arbitrari, come quello sagittale o coronale nelle ricostruzioni multiplanari (MPR), ma, grazie ad algoritmi di ricostruzione più complessi, si possono ottenere anche immagini tridimensionali, come nel caso delle ricostruzioni volume rendering (VR) (Fig.14). (1)

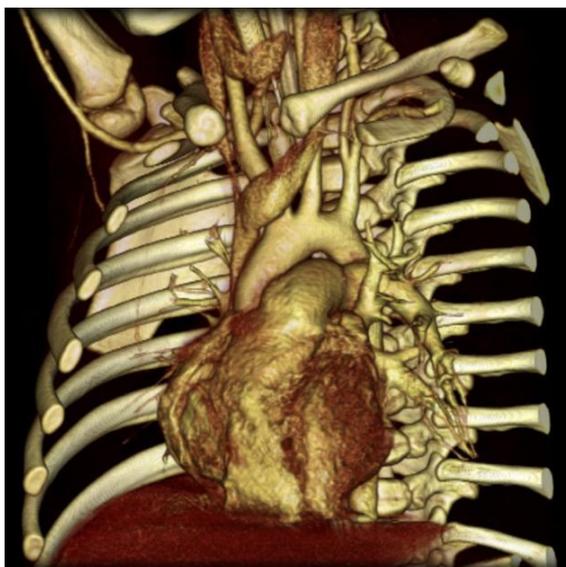


Fig.14: Ricostruzione volume rendering di una scansione TC del torace. *Gaillard F.: Normal mediastinal anatomy: CT volume rendering. Case study, Radiopaedia.org, 2010, <https://doi.org/10.53347/rID-8535>.*

Per l'esecuzione di una TC del torace non è prevista nessuna particolare preparazione. Solo nel caso in cui il medico radiologo reputi necessaria la somministrazione del mezzo di contrasto, è opportuno che il paziente sia a digiuno da almeno sei ore, onde evitare problematiche legate ad una eventuale reazione allergica. In questo caso, infatti, il rischio sarebbe quello di inalazione vista la posizione supina, con possibile insorgenza di polmoniti ab ingestis. Una volta identificato il paziente e fatto firmare il modulo del consenso informato da quest'ultimo e dal medico radiologo di riferimento, si può procedere a far spogliare il paziente di tutto ciò che può creare artefatti, come collane, orecchini o indumenti con cerniere. Per evitare con ogni probabilità il rischio di artefatti, è utile lasciare il paziente a torso nudo, fornendogli eventualmente un camice monouso del reparto. È buona norma poi, come per ogni indagine radiologica, comunicare con il paziente, informandolo sull'esecuzione dell'esame e mettendolo a suo agio. Nel caso di somministrazione di mezzo di contrasto, è molto importante informare il paziente in merito alle sensazioni di calore o di gusto metallico in bocca che potrebbero presentarsi. In questo modo si rende il paziente più collaborante, permettendoci di ottenere un esame migliore. Inoltre, è consigliabile fornire i comandi come l'inizio dell'apnea in modo manuale, attraverso l'apposito interfono, in quanto le voci preimpostate del tomografo potrebbero creare disagio nel paziente. Il paziente a questo punto viene posizionato supino, con il capo leggermente esteso e le braccia portate sopra la testa, per evitare artefatti da indurimento del fascio dovuti alla presenza delle braccia lungo i fianchi. Il paziente deve essere per quanto possibile comodo, in modo da evitare movimenti volontari o meno durante la scansione. A tal fine è utile posizionare un supporto per le braccia. Nel caso di pazienti che non dovessero essere in grado di portare una o entrambe le braccia sopra la testa, l'esame viene eseguito con uno o entrambi gli arti lungo i fianchi, comportando piccoli problemi a livello di software di ricostruzione e di artefatti, ma permettendo comunque di portare a termine l'indagine. Il laser assiale viene posizionato a livello del giugulo se l'acquisizione del topogramma avviene in senso cranio-caudale, come avviene nella maggior parte dei casi. Il laser sagittale è posizionato sul piano sagittale mediano del paziente, quello coronale a livello della linea ascellare media. Alla consolle di comando vengono per prima cosa acquisiti due topogrammi, uno in antero-posteriore (AP) e uno in latero-laterale, per assicurarsi di acquisire tutta l'anatomia di

interesse senza escludere i seni costo-frenici, spesso non visibili nello scout AP a causa della sovrapposizione con il diaframma. Su questi viene impostata la vera e propria acquisizione, che nell'indagine del torace standard prevede l'acquisizione di tutto il volume polmonare. Si sfrutta solitamente la tecnica spirale. È consigliabile acquisire in senso caudo-craniale, in quanto nel caso in cui il paziente non riuscisse a trattenere l'apnea per tutta l'acquisizione l'escursione degli apici polmonari risulta minore, inficiando meno sulla qualità delle immagini. In alcune particolari indagini, come in caso di sospetto pnx non valutabile alla radiografia, viene effettuata una seconda acquisizione in apnea espiratoria, avendo cura di ridurre il FOV di acquisizione a fini radioprotezionistici. Nel protocollo standard, terminata l'acquisizione, vengono effettuate le ricostruzioni necessarie. Di norma si ricostruisce una prima serie per valutare il mediastino, utilizzando un filtro smooth che valorizza la risoluzione di contrasto e una finestra che ha come ampiezza W 400 HU e come centro C 40 HU. Gli spessori impostati sono di circa 2 mm. Una seconda serie è ricostruita per valutare il parenchima polmonare, con un kernel sharp utile a valorizzare la risoluzione spaziale e una finestra che ha come ampiezza W 2000 HU e come centro C -700 HU. Sono impostati spessori inferiori rispetto alla ricostruzione per mediastino, di circa 1 mm. (1, 10, 17)

Per TC del torace ad alta risoluzione (HRCT) si intende un particolare protocollo che prevede l'acquisizione del volume di interesse a spessori molto sottili, fino a 0,625 mm. Lo scopo di una collimazione così elevata è quello di poter studiare dettagliatamente il parenchima polmonare, ed è indicata in caso di enfisema polmonare, bronchiectasie e in generale per la valutazione di malattie dell'interstizio polmonare. Viene sfruttata anche nella valutazione dei pazienti affetti da FC, prevalentemente in ambito di follow-up. Le ricostruzioni prevedono l'utilizzo di kernel edge-enhancement associati a finestre per parenchima polmonare. Gli spessori di ricostruzione sono leggermente superiori a quelli di acquisizione. Non è mai prevista la somministrazione di mezzo di contrasto (Fig.15 e Fig.16). (1, 15)

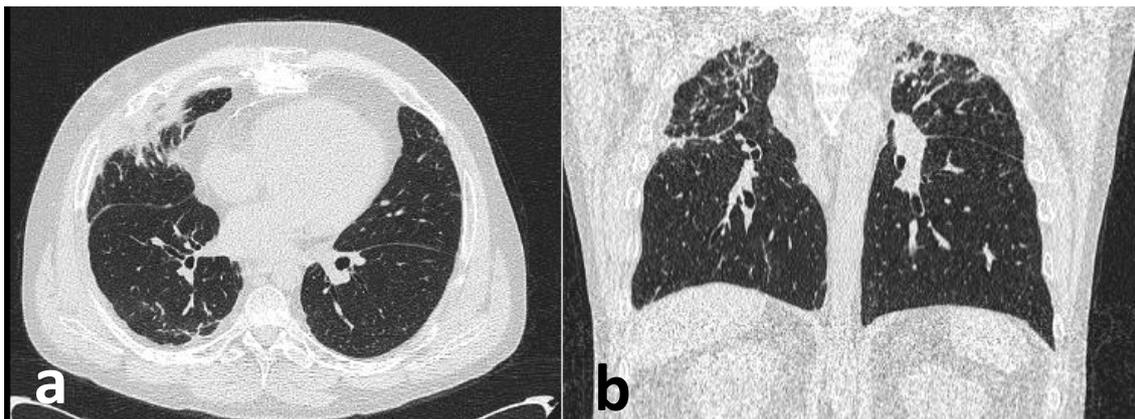


Fig.15: Scansione assiale (a) e coronale (b) di HRCT post-trapianto eseguita in uomo di 36 anni (alla data del trapianto) affetto da FC. Scansione eseguita 2 anni e 2 mesi post-trapianto.

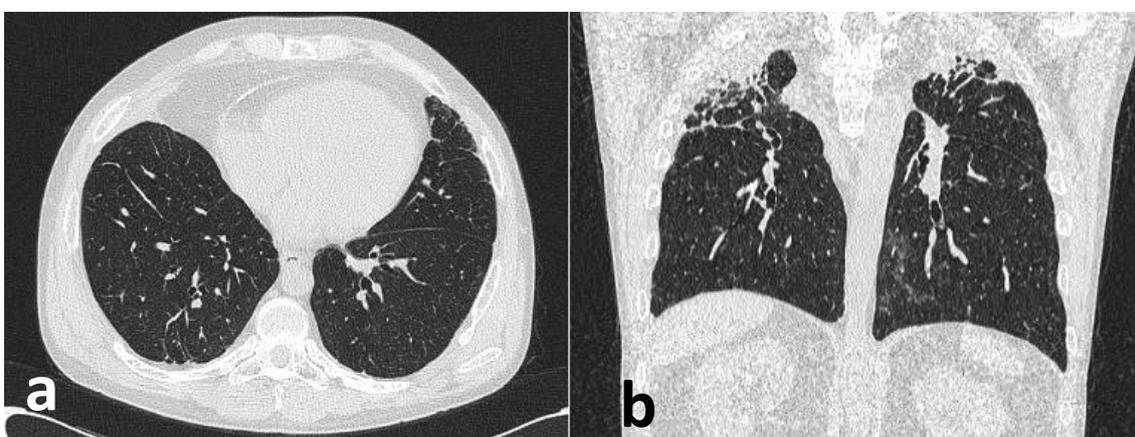


Fig.16: Scansione assiale (a) e coronale (b) di HRCT post-trapianto eseguita in uomo di 36 anni (alla data del trapianto) affetto da FC. Scansione eseguita a 4 anni dal trapianto. Confronto con paziente fig.15.

2.3.4 Indicazione TC torace in pazienti affetti da fibrosi cistica

Alla nascita, i pazienti affetti da FC presentano una struttura polmonare normale. Nonostante ciò, lo stato di infezione cronica si presenta molto presto, causando velocemente un cambiamento strutturale del polmone, indice di patologia. Il più evidente segno di danno polmonare è rappresentato dalla presenza di bronchiectasie. Fino ai primi anni '90, la spirometria e la radiografia del torace rappresentavano le principali vie di monitoraggio della progressione di malattia. Oggi, invece, grazie alle nuove e prestanti tecnologie TC, la tomografia computerizzata è diventata il gold standard per la diagnosi delle bronchiectasie. Inoltre, la validità della metodica le ha consentito di divenire un

punto di riferimento anche durante il follow-up di questi pazienti, cui in molti centri viene eseguita una scansione TC del torace ogni 2-3 anni. Sempre la TC viene sfruttata per diagnosticare precocemente i danni polmonari che si presentano in pazienti pediatrici cui è stata diagnosticata la FC attraverso gli esami di screening neonatale.

Come anticipato, la TC è considerato il gold standard per la diagnosi di bronchiectasia. Questo cambiamento irreversibile delle vie aeree è radiologicamente associato alla presenza di vie aeree il cui diametro, visualizzato solitamente su una sezione assiale del polmone in una scansione ad alta risoluzioni, è maggiore del vaso arterioso adiacente.

Oltre alla diagnosi di bronchiectasia, la TC del torace nei pazienti affetti da FC è indicata anche nella ricerca di patologia a carico delle vie aeree minori. La scansione più indicata è l'HRCT in espirio. In presenza di patologia, alla TC risulteranno delle aree a minor attenuazione con zone in cui l'aria resta intrappolata. Questo pattern caratteristico prende il nome di "pattern a mosaico" (Fig.17).



Fig.17: Danno polmonare severo visualizzabile all'HRCT in diversi pattern radiologici. Le frecce nere segnalano zone di bronchiectasia, quelle bianche di ipodensità associata ad air-trapping. (a) Quadro di bronchiectasia predominante; (b) Quadro misto di bronchiectasia ed air-trapping; (c) Quadro di air-trapping predominante. *Tiddens H.A.W.M., Rosenow T., What did we learn from two decades of chest computed tomography in cystic fibrosis?, Pediatric Radiology, 2014, <https://doi.org/10.1007/s00247-014-2964-6>*

La TC è in grado poi di visualizzare altre anomalie caratteristiche come l'ispessimento della parete delle vie aeree maggiori e le raccolte di muco intrappolato in esse. Più raramente, la tomografia computerizzata permette di fare diagnosi di atelettasia, ascessi, consolidamento parenchimale. Attraverso acquisizioni cine-TC, è possibile anche studiare il lume di trachea e bronchi. (23)

Su un piano radioprotezionistico, eseguire scansioni TC di follow-up con cadenza biennale comporta un'elevata dose di radiazioni ionizzanti. Diversi studi hanno comunque dimostrato che, utilizzando tomografi di ultima generazione e applicando i protocolli di ricostruzione iterativa, la dose può essere ridotta fino ad equivalere all'esposizione dovuta a quattro radiogrammi del torace eseguiti ogni due anni. È compito del TSRM ottimizzare al massimo i protocolli utilizzati, in linea con il principio di ALARA (as low as reasonable possible), riducendo la dose somministrata al paziente al minimo necessario per ottenere delle immagini diagnostiche. (24)

3. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è stato di valutare le caratteristiche dell'albero bronchiale alla TC del torace durante il follow-up in pazienti trapiantati di polmone per FC.

4. MATERIALI E METODI

4.1 Popolazione

Pazienti trapiantati di polmone per FC nel nostro centro terziario e sottoposti a follow-up di routine mediante HRCT entro due anni dal trapianto e/o nell'arco temporale tra due e cinque anni tra il 2014 ed il 2022 sono stati inclusi in questo studio retrospettivo.

Utilizzando un open source software (3D Slicer) dopo installazione dell'estensione Chest Imaging Platform (Fig.18), è stata eseguita l'analisi semi-automatica di un ramo bronchiale in ciascun lobo a due intervalli temporali.

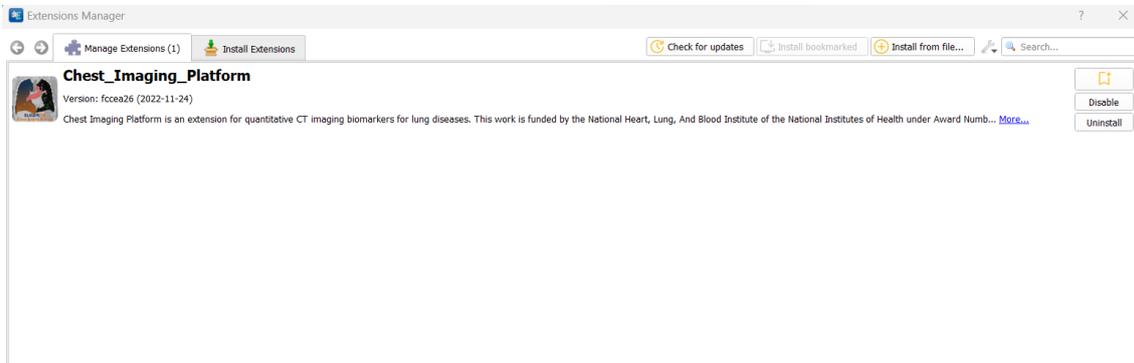


Fig.18: Estensione *Chest Imaging Platform* installata ed utilizzata per eseguire la segmentazione del parenchima polmonare.

Sono state quindi estratte le seguenti variabili: raggio interno ed esterno, densità vascolare, spessore della parete bronchiale, diametro interno ed esterno (Fig.19).

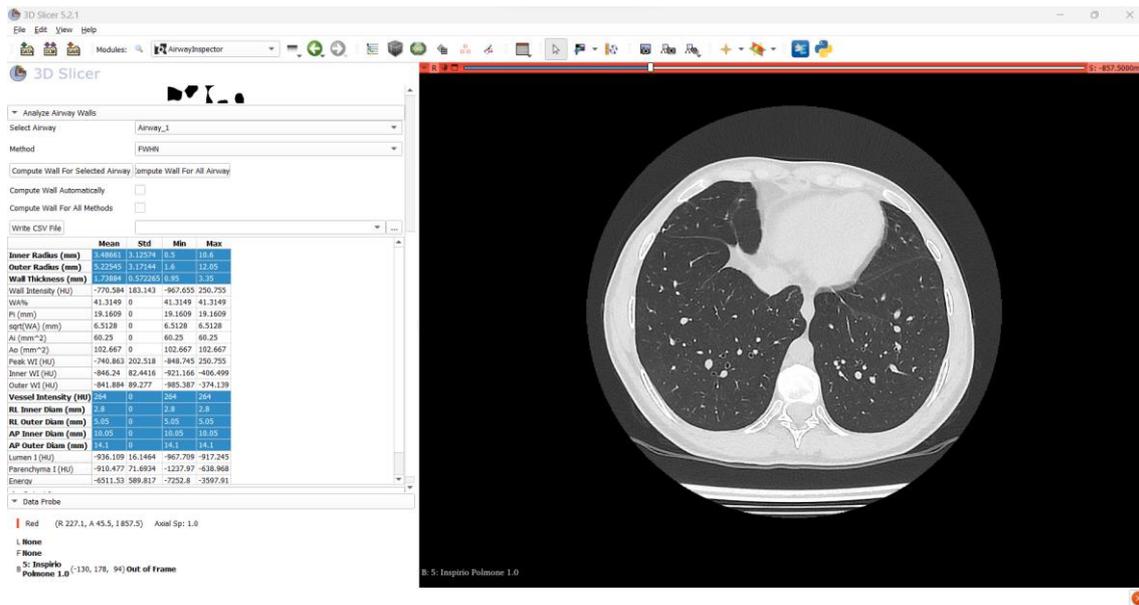


Fig.19: In evidenza (righe blu) le variabili estratte dalla segmentazione semi-automatica del parenchima polmonare.

Successivamente è stato estratto il parametro “A/V ratio”, che rapporta il diametro del bronco e quello del vaso ad esso associato nella stessa sezione assiale analizzata in precedenza (Fig.20 e 21).

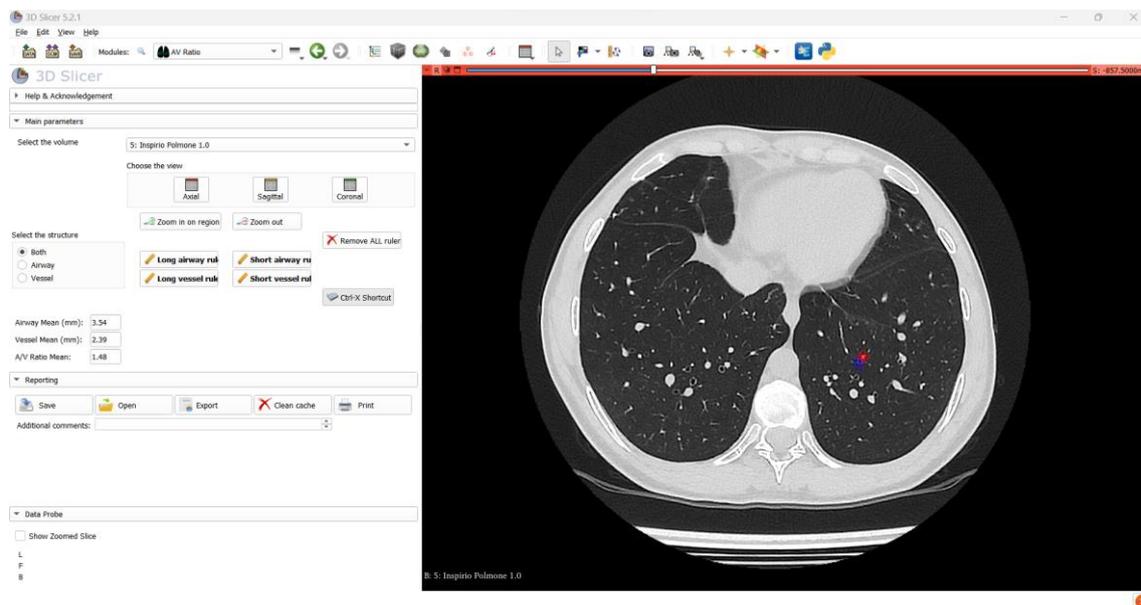


Fig.20: Segmentazione manuale per l'estrazione della variabile A/V ratio.

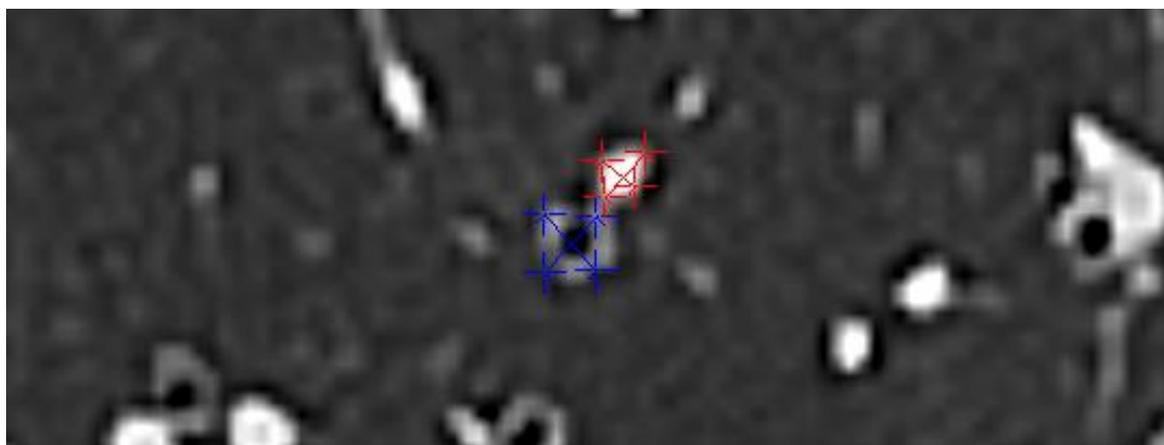


Fig.21: Particolare della segmentazione manuale per l'estrazione della variabile A/V ratio.

Per i soggetti che disponessero di una seconda scansione TC nell'intervallo tra due e cinque anni, le misure sono state effettuate sulla stessa via aerea della prima scansione TC a due anni.

4.2 Analisi Statistica

Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti sono state analizzate attraverso statistica descrittiva. In particolare è stata calcolata la media delle variabili esaminate alla prima TC post trapianto disponibile. Il t-test è stato applicato per valutare se vi fossero differenze tra i due intervalli temporali, applicando $p < 0,05$ come livello soglia.

Tutte le analisi sono state eseguite con SPSS (v.27, IBM SPSS Statistics, IBM Armonk, NY, USA).

5. RISULTATI

Tra i sessantasei pazienti identificati tramite ricerca nell'archivio informatico aziendale, 61 (32 femmine; età media di $31,9 \pm 10,3$ anni) sono stati inclusi nello studio. Trentatre dei quali risultavano (54,1%) deceduti al momento dell'inizio dello studio. Cinque pazienti sono stati esclusi a causa di indisponibilità di adeguate immagini TC (arco temporale non idoneo, esecuzione esame con somministrazione di mezzo di contrasto).

Ventotto pazienti (45,9%) hanno eseguito un esame TC di follow-up a circa 2 anni dal trapianto e nell'arco temporale compreso tra 2-5 anni. I restanti 33 presentavano una sola valutazione TC entro due anni.

I valori medi di ciascuna variabile nella prima TC dopo trapianto sono riportati nella Tabella 1. La seconda TC di controllo post-trapianto è stata eseguita in un intervallo tra 2 e 5 anni (media di 4,7 anni dal trapianto).

Il t-test ha dimostrato un aumento statisticamente significativo del perimetro interno nel segmento inferiore della lingula ($1,7 \pm 0,6$ mm vs $2,1 \pm 1,1$ mm $p=0,045$) ed un aumento dello spessore delle pareti bronchiali nel segmento mediale del lobo medio ($1,6 \pm 0,2$ mm vs $1,7 \pm 0,3$ mm, $p=0,028$), nel segmento anteriore del lobo superiore sinistro ($1,6 \pm 0,1$ mm vs $1,7 \pm 0,2$ mm, $p=0,040$) e nel lobo inferiore sinistro ($1,7 \pm 0,2$ mm vs $1,9 \pm 0,3$ mm, $p=0,016$) (Fig.22 e 23).

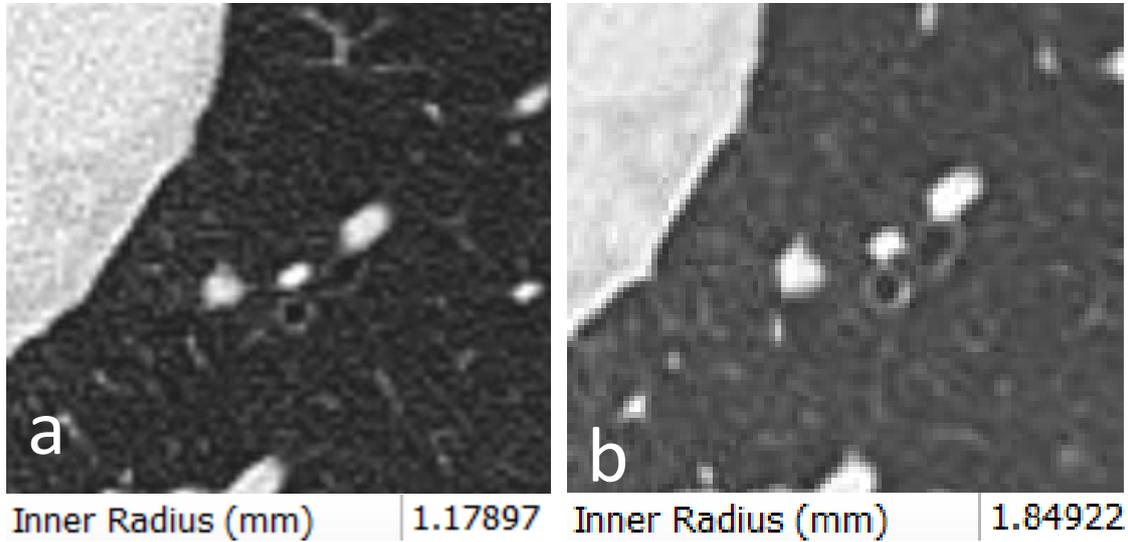


Fig.22: Paziente maschio di 36 anni. Le immagini mostrano l'incremento del perimetro interno (*inner radius*) della via aerea nel segmento inferiore della lingula ($p=0,045$). In a prima scansione TC eseguita a due anni ed in b seconda TC eseguita nell'intervallo tra due e cinque anni dal trapianto polmonare.

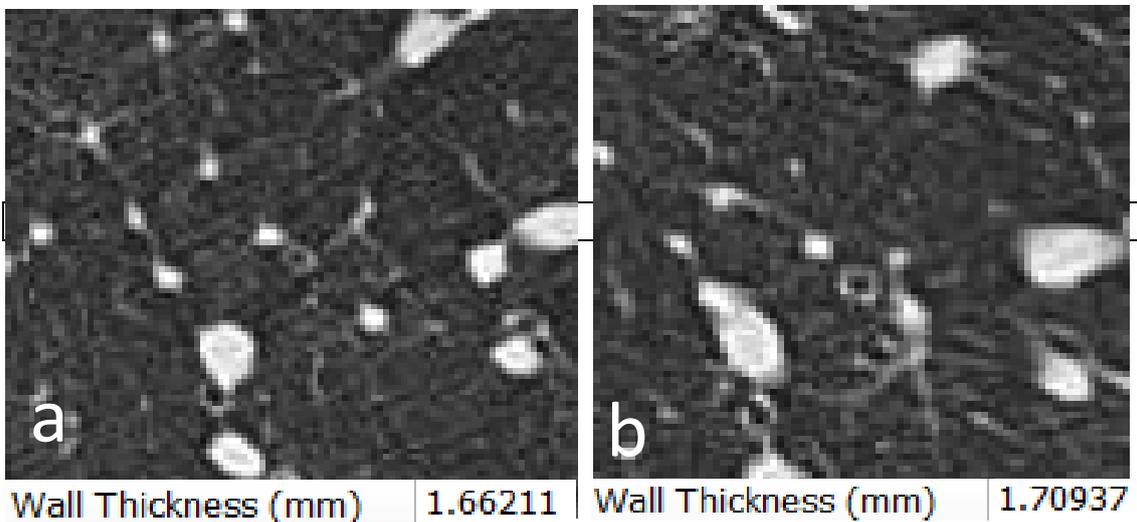


Fig.23: Paziente maschio di 26 anni. Le immagini dimostrano l'incremento dello spessore della parete bronchiale (*wall thickness*) della via aerea nel segmento basale posteriore del lobo inferiore sinistro, sede risultata statisticamente significativa ($p=0,016$). Confronto fra la prima scansione TC eseguita a due anni (a) e la seconda eseguita nell'intervallo tra due e cinque anni (b).

Non sono emerse altre differenze statisticamente significative per ciascuna variabile in ciascuna sede ($p>0,05$) (Tabella 1).

Tabella 1: Misurazioni bronchiali.

Variabile	sede	Media (\pm DS) HRCT 1 (n 61)	Media (\pm DS) HRCT 1 vs HRCT 2 (n 28)	P
Perimetro interno (mm)	Segmento anteriore del lobo superiore destro	1,5	1,6 (\pm 0,6) vs 1,7 (\pm 0,6)	0,346
	Segmento mediale del lobo medio	1,7	1,8 (\pm 0,7) vs 2 (\pm 0,9)	0,324
	Segmento basale posteriore del lobo inferiore destro	1,4	1,6 (\pm 0,7) vs 1,6 (\pm 0,6)	0,908
	Segmento anteriore del lobo superiore sinistro	1,6	1,6 (\pm 0,5) vs 1,7 (\pm 0,6)	0,510
Perimetro esterno (mm)	Segmento inferiore della lingula	1,6	1,7 (\pm 0,6) vs 2,1 (\pm 1,1)	0,045
	Segmento basale posteriore del lobo inferiore sinistro	1,5	1,7 (\pm 0,5) vs 1,8 (\pm 0,7)	0,259
	Segmento anteriore del lobo superiore destro	3,1	3,1 (\pm 0,6) vs 3,4 (\pm 0,6)	0,184
	Segmento mediale del lobo medio	3,4	3,4 (\pm 0,8) vs 3,7 (\pm 0,9)	0,156
Spessore della parete bronchiale (mm)	Segmento basale posterior del lobo inferiore destro	3,1	3,2 (\pm 0,8) vs 3,3 (\pm 0,7)	0,801
	Segmento anteriore del lobo superiore sinistro	3,5	3,3 (\pm 0,6) vs 3,3 (\pm 0,7)	0,990
	Segmento inferiore della lingula	3,8	3,3 (\pm 0,8) vs 3,6 (\pm 1,2)	0,214
	Segmento basale posteriore del lobo inferiore sinistro	3,2	3,4 (\pm 0,5) vs 3,6 (\pm 0,8)	0,073
Spessore della parete bronchiale (mm)	Segmento anteriore del lobo superiore destro	1,7	1,6 (\pm 0,2) vs 1,7 (\pm 0,2)	0,101
	Segmento mediale del lobo medio	1,6	1,6 (\pm 0,2) vs 1,7 (\pm 0,3)	0,028
	Segmento basale posteriore del lobo inferiore destro	1,6	1,6 (\pm 0,2) vs 1,7 (\pm 0,2)	0,370
	Segmento anteriore del lobo superiore sinistro	1,7	1,6 (\pm 0,1) vs 1,7 (\pm 0,2)	0,040
Spessore della parete bronchiale (mm)	Segmento inferiore della lingula	1,7	1,6 (\pm 0,3) vs 1,7 (\pm 0,3)	0,826
	Segmento basale posteriore del lobo inferiore sinistro	1,8	1,7 (\pm 0,2) vs 1,9 (\pm 0,3)	0,016

6. DISCUSSIONE

In letteratura non risultano presenti studi specifici che abbiano verificato l'eventuale correlazione tra il trapianto polmonare in pazienti affetti da FC ed insorgenza di bronchiectasie post-trapianto.

Lo studio proposto dimostra come, nei pazienti affetti da FC sottoposti a trapianto polmonare, vi sia un aumento dello spessore delle pareti bronchiali e un ampliamento dei bronchi in specifiche aree, dimostrabili alle HRCT di follow-up eseguite a due anni e nell'intervallo tra due e cinque anni.

Dalle analisi effettuate risulta infatti che una sede molto coinvolta risulta essere il segmento inferiore della lingula. Inoltre, si riconosce un aumento dello spessore delle pareti bronchiali anche nel segmento mediale del lobo medio, nel segmento anteriore del lobo superiore sinistro e nel lobo inferiore sinistro.

Diversi studi sono stati effettuati per valutare l'efficacia terapeutica del trapianto polmonare in questo gruppo di pazienti. Uno studio retrospettivo effettuato da Meachery et al (32) su un campione di 176 pazienti adulti e pediatrici analizzati retrospettivamente ha dimostrato come il trapianto polmonare sia un'importante trattamento salvavita. Infatti, la sopravvivenza ad un anno dal trapianto corrispondeva all'82% del campione, quella a tre anni al 70%, quella a cinque anni al 62% e la sopravvivenza a 10 anni al 51%. Durante lo studio, però, è risultato evidente anche che il trapianto polmonare comporti delle gravi complicanze, potendo portare anche alla morte del paziente. In particolare, il 39% dei pazienti risulta deceduto alla data dello studio. Le cause di morte sono riconducibili nella maggior parte dei casi a bronchioliti obliteranti (51%). Frequenti sono anche i decessi riconducibili a sepsi e/o infezioni locali.

Meno frequentemente, la causa di morte post-trapianto è stata identificata in insufficienza respiratoria, problematiche direttamente correlate all'innesto, sindrome da distress respiratorio acuto, malattie linfoproliferative, complicanze neurologiche. Molto raramente si sono verificati decessi per arresto cardiaco, ipertensione portale e deiscenza anastomotica bronchiale.

La tomografia computerizzata, e in particolare le scansioni HRCT, permette di effettuare un approfondito follow-up dei pazienti trapiantati. La causa principale di morte post-trapianto, ovvero le bronchioliti obliteranti, possono essere diagnosticate precocemente attraverso la TC, permettendo un intervento tempestivo cui consegue un aumento della sopravvivenza, come dimostrato dallo studio proposto da De Jong, Dodd, Coxson, et al (33) che analizza la prima TC post-trapianto e la TC di follow-up ad un anno dal trapianto di 38 pazienti, per valutare se le scansioni TC permettano una diagnosi precoce di bronchiolite obliterante rispetto ai tradizionali test di spirometria FEV1.

7. CONCLUSIONI

Il metodo applicato ha dimostrato che pazienti affetti da FC sottoposti a trapianto polmonare durante il follow-up sviluppano un aumento dello spessore delle pareti bronchiali e un ampliamento dei bronchi in specifiche aree.

BIBLIOGRAFIA

1. Cei L. et al.: Tecniche di Tomografia Computerizzata e di Risonanza Magnetica, s.l., Società Editrice Universo s.r.l., 2011.
2. Tori M.E., Konstan W.M.: What is Cystic Fibrosis?, JAMA, American Medical Association 2022, <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23280>.
3. Farrell M.F., The Prevalence of Cystic Fibrosis in the European Union, Journal of Cystic Fibrosis 7, 2008, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.007>.
4. DNA Express, Definizione di CFTR, 2020 <https://www.dnaexpress.it/glossario/cftr/>.
5. Campagna G., Amato A., Majo F., et al.: Registro italiano Fibrosi Cistica (RIFC): Rapporto 2019-2020, Epidemiologia & Prevenzione 46, 2022 <https://doi.org/10.19191/EP22.4S2.060>.
6. Gramegna A., Buonpensiero P., Retucci M.: Raccomandazioni Italiane sulla Pneumologia Riabilitativa: Evidenze scientifiche e messaggi clinico-pratici, Documento AIPOITS/ARIR, Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio, 2022, <https://doi.org/10.36166/2531-4920-suppl.1-37-2022-07>.
7. De Boeck K., Vermeulen F., Dupont L.: The diagnosis of cystic fibrosis, La Presse Médicale, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.04.010>.
8. Mishra A., Greaves R., Massie J.: The Relevance of Sweat Testing for the Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Genomic Era, The Clinical biochemist Reviews, 2005, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1320177/>.
9. Toda H.: X-Ray CT: Hardware and Software Techniques, Springer Nature, 2021, <https://doi.org/10.1007/978-981-16-0590-1>.
10. Faggioni L., Paolicchi F., Neri E.: Elementi di Tomografia Computerizzata, Springer Milan, 2010, <https://doi.org/10.1007/978-88-470-1697-2>.
11. Mudry K.M., Plonsey R., Bronzino D.J.: Biomedical Imaging: Principles and Applications in Engineering, CRC Press, 2003, <http://ndl.ethernet.edu.et/bitstream/123456789/4121/1/16.pdf#page=135>
12. Brigida M.: Nota, i Tubi Radiogeni, Xrayconsult, s.d., <https://www.xrayconsult.it/nota-tr.html>.
13. Kruger G.: Silhouette sign of Felson: right middle lobe pneumonia, Case study, Radiopaedia.org, 2013, <https://doi.org/10.53347/rID-21938>.
14. Whiting P., Singatullina N., Rosser J.H.: Computed Tomography of the Chest: I. Basic Principles, British Journal of Anaesthesia, 2015, <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mku063>.
15. Carlicchi E., Caminati A., Harari S., et al.: La diagnosi radiologica delle interstiziopatie polmonari fibrosanti: Novità e controversie, Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio, 2020, <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A026>.
16. Thayalan K., Ravichandran R.: The Physics of Radiology and Imaging, Jaypee Brothers Medical Publisher (P) LTD, 2014, <https://books.google.it/books?id=JLrTAAwAAQBAJ&lpg=PR1&dq=physics%20of%20radiology%20and%20imaging&lr=it&pg=PR3#v=onepage&q=physics%20of%20radiology%20and%20imaging&f=false>.
17. Torricelli P.: Manuale di Diagnostica per Immagini per Tecnici Sanitari di Radiologia Medica, Società Editrice Esculapio s.r.l., 2023, https://books.google.it/books?id=RcDSEAAAQBAJ&dq=interazione+radiazione+materia+radiologia+medica&lr=lang_it&hl=it&source=gbs_navlinks_s.

18. DeWerd L.A., Wagner L.K.: Characteristics of Radiation Detectors for Diagnostic Radiology, Applied Radiation and Isotopes, 1999, [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(98\)00044-X](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(98)00044-X).
19. Evans D.R.: Compton Effect, Corpuscles and Radiation in Matter II, Encyclopedia of Physics, 1958, https://doi.org/10.1007/978-3-642-45898-9_6.
20. Mazzuccato F., Giovagnoni A. et al.: Manuale di tecnica, metodologia e anatomia radiografica tradizionali, s.l., Piccin Nuova Libreria S.p.A., 2019.
21. Papa A.: Torace: Apparato respiratorio nei malati gravi, in posizione seduto o in decubito dorsale, s.d., http://alessandropapa.altervista.org/torace_al_letto.htm.
22. Dickinson M.K., Collaco M.J.: Cystic Fibrosis, Pediatrics in review, 2021, <https://doi.org/10.1542/pir.2019-0212>.
23. Tiddens H.A.W.M., Rosenow T., What did we learn from two decades of chest computed tomography in cystic fibrosis?, Pediatric Radiology, 2014, <https://doi.org/10.1007/s00247-014-2964-6>
24. Murphy P.K., Maher M.K., O'Connor J.O.: Imaging of Cystic Fibrosis and Pediatric Bronchiectasis, AJR:206, 2016, <https://doi.org/10.2214/AJR.15.14437>.
25. Zucker E.J., Barnes Z.A., et al.: Deep Learning to Automate Brasfield Chest Radiographic Scoring for Cystic Fibrosis, Journal of Cystic Fibrosis, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.04.016>.
26. Quinton P.: Too much salt, too little soda: Cystic fibrosis, Acta Physiologica Sinica, 2007, https://www.researchgate.net/publication/6138684_Too_much_salt_too_little_soda_Cystic_fibrosis/references
27. Guo J., Garratt A., Hill A.: Worldwide Rates of Diagnosis and Effective Treatment for Cystic Fibrosis, Journal of Cystic Fibrosis, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.009>.
28. Gaillard F.: Normal mediastinal anatomy: CT volume rendering, Case study, Radiopaedia.org, 2010, <https://doi.org/10.53347/rID-8535>.
29. Férec C., Scotet V.: Genetics of Cystic Fibrosis: Basics, Archives de Pédiatrie, 2020, [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(20\)30043-9](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(20)30043-9).
30. Clancy J.P., Cotton C.U., et al.: CFTR Modulator Theratyping: Current Status, Gaps and Future Directions, Journal of Cystic Fibrosis, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.05.004>.
31. Grosse S.D., Boyle C.A., Botkin J.R., et al.: Newborn Screening for Cystic Fibrosis: Evaluation of Benefits and Risks and Recommendations for State Newborn Screening Programs, The Journal of Pediatrics, 2005, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.09.004>.
32. Meachery G., De Soyza A., Nicholson A., et al.: Outcomes of Lung Transplantation for Cystic Fibrosis in a Large UK Cohort, Thorax, 2008, <https://doi.org/10.1136/thx.2007.092056>.
33. De Jong P.A., Dodd J.D., Coxson H.O., et al.: Bronchiolitis Obliterans Following Lung Transplantation: Early Detection Using Computed Tomographic Scanning, Thorax, 2006, <https://doi.org/10.1136/thx.2005.053249>.