



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



DIPARTIMENTO  
DI INGEGNERIA

**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“Metodi per la correzione dell'attenuazione e dell'assorbimento  
in sistemi integrati PET/MRI”**

**Relatore:**

Prof. Veronese Mattia

**Laureanda:**

Spoladore Elisa

**ANNO ACCADEMICO 2023 - 2024**

**Data di laurea 19/11/2024**



*A nonna Antonia,  
il cui affetto mi accompagnerà sempre.*



# ABSTRACT

I sistemi di imaging diagnostico integrati PET/MRI permettono l'acquisizione di immagini con informazioni sia di tipo anatomico che funzionale, sfruttando i vantaggi di entrambe le modalità. La PET presenta, però, il particolare problema dell'attenuazione e dell'assorbimento che i fotoni subiscono attraversando i tessuti, che risulta in una ricostruzione errata dell'immagine. La correzione si può svolgere con strategie basate su componenti aggiuntive installate nella PET, oppure sui dati della tomografia computerizzata (CT). Tuttavia, esse non sono compatibili con la strumentazione della risonanza magnetica e con il forte campo magnetico che utilizza, per cui risultano difficilmente implementabili. Per la correzione dell'attenuazione nei sistemi integrati PET/MRI, si è dunque reso necessario lo sviluppo di metodologie basate sulla risonanza magnetica quali, in particolare, i metodi per registrazione di immagini, la segmentazione delle immagini MR (pesate in T1 o da sequenze specifiche), e i metodi di deep learning. Sono stati inoltre proposti e valutati dei metodi che utilizzano i dati di emissione della PET, per sfruttare le informazioni di attenuazione intrinsecamente contenute nel segnale acquisito. In questo elaborato verrà introdotto il problema dell'attenuazione e verranno discusse e confrontate le caratteristiche dei vari metodi, con l'obiettivo di individuare uno standard per la correzione dell'attenuazione ad oggi riconosciuto per i sistemi PET/MRI.



# Indice

<b>Introduzione</b> .....	4
<b>1. L'attenuazione nella PET</b> .....	6
<b>2. La correzione dell'attenuazione nei sistemi PET e PET/CT</b> .....	9
<b>3. Problematiche specifiche nella correzione dell'attenuazione con la risonanza magnetica</b> .....	12
<b>4. Metodi per la correzione dell'attenuazione nei sistemi PET/MRI</b> .....	16
<b>4.1 Metodi basati sulla risonanza magnetica</b> .....	17
<b>4.1.1 Metodi basati sulla registrazione di immagini MR: l'utilizzo dei template e degli atlanti</b> .....	17
<b>4.1.2 Segmentazione diretta di immagini MR pesate su T<sub>1</sub></b> .....	20
<b>4.1.3 Segmentazione di immagini MR da sequenze UTE e ZTE</b> .....	23
<b>4.1.4 Metodi che utilizzano il deep learning</b> .....	26
<b>4.2 Metodi basati sui dati acquisiti dalla PET</b> .....	30
<b>4.3 Metodi forniti dai produttori principali</b> .....	35
<b>5. Discussioni</b> .....	40
<b>6. Conclusioni</b> .....	45
<b>Bibliografia</b> .....	46

# Introduzione

I sistemi di imaging clinico-diagnostico rappresentano una tecnica non invasiva indispensabile per l'identificazione di determinate patologie interne al paziente: permettendo al medico di acquisire un'immagine computerizzata del corpo in una particolare sezione di interesse, e riducendo dunque la necessità della chirurgia, permettono una diagnosi e un'osservazione più semplici e veloci, con un importante aiuto nel determinare l'entità e la localizzazione del problema.

Particolarmente vantaggioso si è rivelato l'utilizzo integrato di più sistemi di imaging, quali la PET/CT, che utilizza la tomografia a emissione di positroni accoppiata alla tomografia computerizzata, e la PET/MRI, che alla tomografia a emissione di positroni accoppia la risonanza magnetica. Le immagini multimodali che si possono ottenere da questi sistemi godono dell'unione delle informazioni rispettivamente rilevate dalle singole tecniche, soprattutto nell'associazione di un'immagine anatomica dettagliata, tipicamente ricavata dalla CT o dalla MRI, all'immagine funzionale e metabolica prodotta dalla PET.

La convenienza dell'utilizzo dei sistemi integrati è dunque evidente, ma il successo della metodica dipende fortemente dalla correzione di problemi ed errori che possono insorgere durante l'acquisizione del segnale e la ricostruzione dell'immagine. Uno dei principali problemi riscontrati per la PET è, in particolare, l'attenuazione o l'assorbimento che i fotoni subiscono attraverso i tessuti: si tratta di un errore che impedisce alla strumentazione una corretta captazione dei fotoni emessi dai traccianti, intaccando l'immagine prodotta sia a livello qualitativo che quantitativo.

Per correggere l'attenuazione sono tradizionalmente conosciuti due metodi: il primo basato sull'utilizzo di una particolare sorgente emissiva aggiunta alla PET, nel caso della tecnica usata a sé stante, il secondo basato sul ricavo di una mappa di attenuazione dalle informazioni della tomografia computerizzata nei sistemi PET/CT. Nel caso dei sistemi PET/MRI, non è possibile ricorrere a questi due approcci in quanto la configurazione, particolarmente chiusa e compatta, della strumentazione e il forte campo magnetico che impiega impediscono l'installazione di una sorgente PET ausiliaria o di un dispositivo CT integrativo [1]. Inoltre, il segnale elaborato dalla tomografia computerizzata dipende dall'attenuazione che i fotoni, seppur per diversi valori energetici rispetto alla PET, subiscono attraverso i tessuti, mentre il segnale utilizzato dalla risonanza magnetica rispecchia il tempo di rilassamento dei nuclei di idrogeno nei diversi tessuti in seguito all'impulso magnetico indotto sul corpo. La tecnica CT, dall'idea sufficientemente simile alla PET, può dunque essere facilmente impiegata per correggere

l'attenuazione nei sistemi PET/CT, mentre per i sistemi PET/MRI l'utilizzo della risonanza magnetica non rappresenta una soluzione dall'applicazione banale.

L'importanza di rendere questa tecnologia il più efficace possibile rimane però indiscussa: sebbene nella realtà clinica risulti più affermato l'uso dei sistemi PET/CT, per alcuni pazienti essi potrebbero non rappresentare l'alternativa migliore: la PET/MRI infatti fornisce, tra i vari vantaggi, un'immagine con un ottimo contrasto relativo ai tessuti molli (migliore di quelle visualizzabili con la tomografia computerizzata, più adatta invece per individuare lesioni ossee) e la possibilità di un'esposizione della persona a livelli di radiazione decisamente più bassi rispetto a quelli necessari per le tecniche radiologiche. Nel caso di un paziente che riscontri lesioni a livello degli organi, oppure che debba limitare la dose di radiazioni a cui sottoporsi (se ad esempio fosse già stato frequentemente sottoposto a esami radiologici), la disponibilità di una tecnica come la PET/MRI si rivela di grande supporto.

Il problema dell'attenuazione in questi sistemi è stato dunque oggetto di numerosi studi, portando alla proposta di diversi metodi per avvicinarsi a una correzione ottimale. Che si tratti di metodologie sviluppate e fornite direttamente dai venditori di questi sistemi, o approcci studiati in ambienti di ricerca distaccati, possono essere ripartiti nelle seguenti classificazioni:

- Metodi basati sulla MRI, che possono essere:
  - basati sulla registrazione di immagini MR su template o atlanti;
  - basati sulla segmentazione diretta di immagini MRI pesate in T1 o da precise sequenze;
  - basati sul deep learning;
- Metodi che utilizzano i dati di emissione della PET.

In seguito, verrà dunque fornita una panoramica del problema dell'attenuazione nei sistemi integrati, per poi approfondire la descrizione e comparazione delle diverse classi di approcci tramite la loro storia nella ricerca: si valuteranno i punti di forza e le limitazioni di ognuna e si evidenzierà, infine, quali metodi risultano i più utilizzati attualmente nella pratica clinica.

# 1. L'attenuazione nella PET

L'idea di base della tomografia a emissione di positroni prevede l'iniezione nel paziente di una molecola tracciante radioattiva, che viene trasportata dal flusso sanguigno in tutto il corpo e che si leghi in particolar modo alle lesioni presenti. Il decadimento  $\beta^+$  degli atomi radioattivi scelti per questo utilizzo comporta l'emissione di un positrone che, incontrando un elettrone nelle vicinanze dell'evento radioattivo, vi si annichila emettendo due fotoni  $\gamma$ , ciascuno con un'energia di 511 keV. Essi vengono emessi in direzioni opposte, lungo una stessa retta che viene definita LOR ("line of response"). I rivelatori della PET, circondando verticalmente il corpo disteso sul lettino, captano i fotoni emessi da un decadimento: se rivelatori diametralmente opposti ricevono un fotone ciascuno e in un lasso temporale quasi istantaneo, viene accettato l'avvenimento di un decadimento lungo la LOR che li unisce grazie alla collimazione elettronica. Un sistema informatico utilizza dunque l'insieme delle LOR riconosciute per costruire un'immagine funzionale, evidenziando la perfusione sanguigna e, soprattutto, la posizione e l'intensità delle eventuali anomalie biologiche.

Perché l'immagine risulti corretta sia a livello qualitativo che quantitativo, oltre ad essere ricostruita, deve attraversare una serie di correzioni per neutralizzare gli eventuali errori che possono accompagnare la scansione, come ad esempio nei casi del tempo morto o di coincidenze random o scatter. Una delle correzioni più ostiche riguarda l'attenuazione dei fotoni attraverso i tessuti: dopo l'emissione dei raggi  $\gamma$ , questi instaurano interazioni fotoelettriche con le molecole che incontrano attraversando lo spessore del corpo del paziente. In questo modo, vanno incontro a totale assorbimento o effetti di scattering, che deviano la traiettoria e causano possibili perdite di energia.

Matematicamente, l'attenuazione dei fotoni attraverso un determinato tessuto è descritta dalla seguente equazione esponenziale:

$$I = I_0 \exp \left[ - \int_S \mu(s) ds \right]$$

Dove  $I$  è il flusso di fotoni incidente a un certo tessuto e  $I_0$  il flusso trasmesso, entrambi definiti come numero di fotoni per unità di area. Il differenziale  $ds$  è lo spessore del tessuto incontrato dai fotoni lungo il percorso  $S$  che compiono per attraversare il corpo, mentre la probabilità che, attraversando questo spessore, i fotoni interagiscano con la materia è riassunta nel coefficiente di attenuazione  $\mu$ , espresso in  $\text{cm}^{-1}$  e dipendente dalla densità elettronica del tessuto in esame [2]. In Fig. 2 viene fornita una rappresentazione schematica dell'effetto.

L'entità dell'attenuazione risulta dunque aumentare esponenzialmente con lo spessore del tessuto o dell'organo e con la densità elettronica: quest'ultima caratteristica presenta valori alti in particolare nei tessuti ossei, che dunque bloccano una maggiore quantità di fotoni. Al contrario, nei polmoni e nelle cavità vuote risulta molto bassa e il flusso vi può scorrere instaurando un numero molto minore interazioni.

Dal punto di vista pratico, l'attenuazione provoca conseguenze non indifferenti sull'immagine prodotta: a livello qualitativo, può nascondere dettagli rilevanti o mostrarne di inesistenti (ad esempio rispetto al segnale che giunge attraverso i polmoni mantenendo un'alta energia, per via della bassa attenuazione del tessuto invece che per la densità del tracciante in quel punto), e deviare così l'interpretazione del caso medico, mentre possono sorgere dati sostanzialmente errati dalla valutazione quantitativa dell'immagine. In Fig. 3 viene schematizzato l'effetto sulle immagini dell'attenuazione, della correzione dell'attenuazione con una mappa apposita, e di una successiva correzione per lo scatter che rimodula le sovrastime del segnale. Per essere considerate affidabili, le immagini PET devono dunque obbligatoriamente essere sottoposte alla correzione di questo tipo di artefatti, che avviene tramite la costruzione e l'utilizzo di una mappa di attenuazione riferita alla sezione osservata. In essa sono raccolte le informazioni relative alla distribuzione spaziale dei diversi tessuti e dei corrispondenti coefficienti di attenuazione, e il suo scopo è di sommarsi all'immagine PET non corretta per approssimare e recuperare, almeno in parte, l'informazione che avrebbe fornito il segnale senza l'effetto di attenuazione. A questo punto, a meno della necessità di altre correzioni, l'immagine dovrebbe risultare sufficientemente corretta e clinicamente affidabile. In Fig. 1 viene fornito un paragone tra un'immagine del cervello soggetta ad attenuazione, e la stessa immagine dopo la correzione.

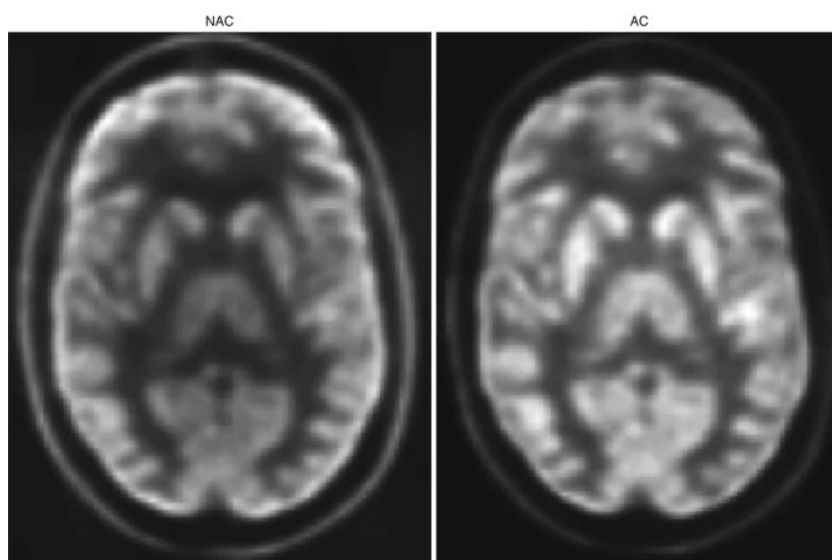


Figura 1: da [3], confronto fra un'immagine del cervello ricavata da un segnale attenuato, e la stessa immagine corretta per l'attenuazione.

Come precedentemente evidenziato, la correzione dell'attenuazione deve considerare con attenzione gli effetti provocati dalle ossa e dai polmoni, che presentano capacità attenuanti con valori limite. Un'altra importante attenzione deve essere posta al fatto che, se la mappa di attenuazione viene prodotta in un secondo momento rispetto all'esame principale, possono sorgere artefatti di movimento non indifferenti, per cui la corrispondenza spaziale dei tessuti fra l'immagine PET non corretta e la mappa risulta compromessa.

Esistono diversi metodi per ricavare la mappa di attenuazione da utilizzare per la correzione dell'immagine, a seconda del sistema di imaging singolo o integrato che viene utilizzato. In generale, vengono distinti i metodi utilizzati nei sistemi PET, nei PET/CT e nei PET/MRI: nel paragrafo seguente verrà fornita una panoramica dei primi due insiemi di metodi, con lo scopo di fornire un riferimento alla valutazione degli approcci sviluppati per i sistemi PET/MRI, che verranno meglio approfonditi.

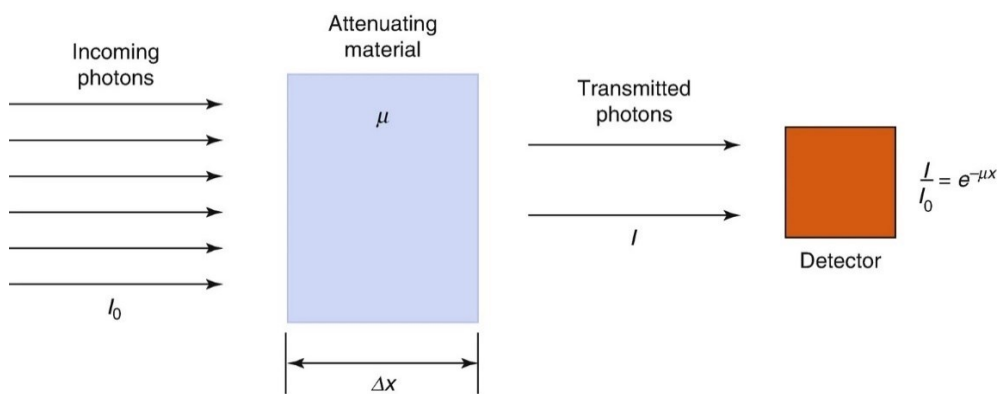


Figura 2. Schema illustrativo dell'attenuazione lineare dei fotoni nell'imaging PET: si evidenzia come l'assorbimento di parte dei fotoni nel tessuto attenuante provoca una perdita di segnale. Immagine da [3]

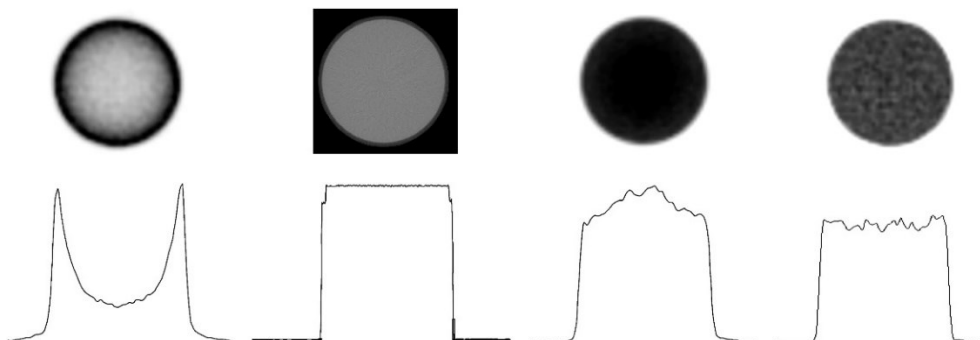


Figura 3: da [2], in ordine, la rappresentazione della sottostima del segnale, della mappa di attenuazione, della correzione dell'attenuazione e della correzione dello scatter.

## 2. La correzione dell'attenuazione nei sistemi PET e PET/CT

Storicamente, nei sistemi PET “puri”, la correzione dell'attenuazione veniva operata integrando nella strumentazione una barra emettitrice di positroni che ruotava intorno al soggetto disteso: i fotoni a 511 keV trasmessi dal sistema (generati da decadimenti  $\beta$  all'interno della barra) attraversavano il corpo e la scansione prodotta permetteva di determinare l'attenuazione subita dai raggi. In un primo caso, le barre sorgenti potevano trasmettere due fotoni imitando un evento di coincidenza esterno al corpo, e l'attenuazione poteva essere ricavata dal confronto delle due scintillazioni che colpivano rivelatori opposti: uno dei due veniva raggiunto dal fotone che aveva attraversato unicamente l'aria, mentre l'altro riceveva il fotone attenuato che aveva attraversato il corpo. In un secondo caso, la barra sorgente si trovava in corrispondenza di un determinato rivelatore ed emetteva fotoni singoli che, attraversando il corpo (o l'aria, per determinate inclinazioni del raggio), giungevano con diverse attenuazioni agli altri rivelatori, lungo le LOR che li collegavano alla posizione della sorgente. Questo metodo si basava sulla correzione dell'immagine PET con dei fattori di correzione dell'attenuazione (ACF, “attenuation correction factor”), che venivano ricavati dividendo il segnale di una trasmissione “a vuoto” per il segnale di una trasmissione attraverso il soggetto. Gli svantaggi principali sono i lunghi tempi di acquisizione e un'immagine finale dalla bassa risoluzione e soggetta a rumore: l'effetto di quest'ultimo può essere parzialmente limitato con l'accortezza di sottoporre le scansioni delle due trasmissioni a un filtraggio passa-basso, prima del calcolo degli ACF [2].

Al giorno d'oggi, i sistemi PET vengono soprattutto utilizzati nei sistemi di imaging integrati che possono offrire alternative più immediate e dalla migliore risoluzione con l'utilizzo della strumentazione già prevista dalla tecnica ibrida, per cui questo metodo risulta ormai obsoleto. Continua comunque a trovare applicazione in piccole tecnologie PET per la medicina veterinaria [1].

I sistemi ibridi ad oggi più diffusi sono gli scanner PET/CT: l'utilizzo della tomografia computerizzata fornisce un notevole vantaggio metodologico in quanto il segnale che analizza è basato sull'attenuazione subita dai raggi X (fotoni a energia minore rispetto a quelli prodotti dagli eventi di annichilazione, con intervalli di 100 eV-100 keV), il che la rende adatta a fornire informazioni sulla capacità attenuante di diversi tessuti.

La relazione tra l'attenuazione dei tessuti riscontrata dai raggi X e dai raggi  $\gamma$  non è però unica e una mappa di attenuazione valida per la PET non è immediatamente scalabile dai valori della

CT: l'attenuazione e l'assorbimento dei fotoni a minore energia risultano maggiormente dipendenti dal numero atomico delle particelle con cui interagiscono, per cui i raggi X vengono assorbiti con probabilità molto maggiore dalle strutture ossee, dagli impianti metallici e da eventuali agenti di contrasto rispetto all'assorbimento che può avvenire nei tessuti molli [4]. La conversione delle mappe a bassa energia per ricavare mappe ad alta energia risulta perciò non del tutto banale, a causa delle differenti proprietà di attenuazione tra i fotoni con un ampio intervallo di basse energie e i fotoni con un valore fisso di energia a 511keV [3].

Un altro elemento di complicazione deriva dall'acquisizione consecutiva e non contemporanea delle immagini PET e CT: i movimenti del paziente anche involontari, come la respirazione, possono indurre artefatti di movimento tra le immagini, ovvero esse possono presentare una diversa distribuzione spaziale delle informazioni anatomicamente corrispondenti. Questo effetto è tra i più marcati soprattutto per l'addome e il torace nelle tecniche di corpo intero, e può produrre errori significativi nelle misure quantitative se non gestito.

In generale, la mappa di attenuazione per correggere la PET prodotta con l'utilizzo della CT rimane comunque, ad oggi, la migliore ricavabile per le applicazioni cliniche, data l'ottima risoluzione che fornisce. Viene ricavata sottoponendo la mappa iniziale (ovvero le unità di Hounsfield, che descrivono in termini relativi quanto attenuante è un tessuto per i raggi X) misurata dalla CT (a basse dosi di radiazioni e precedentemente calibrata alla risoluzione della PET) a una conversione tramite una trasformata lineare a tratti. In seguito, la mappa ricavata viene proiettata anteriormente per ricavare i fattori di correzione dell'attenuazione necessari a compensare gli eventuali artefatti.

I metodi tradizionali per correggere l'attenuazione nella PET, come la correzione per trasmissione di fotoni ad alta energia da radionuclidi o tramite una tomografia computerizzata aggiuntiva (Fig. 4) sopra descritti, non sono facilmente implementabili nei sistemi integrati PET/MRI per due fondamentali ragioni: la strumentazione della risonanza magnetica circonda il paziente in modo particolarmente stretto e chiuso e non c'è fisicamente lo spazio necessario per aggiungere aste di trasmissione o dispositivi CT, e il forte campo magnetico che viene applicato potrebbe compromettere il corretto funzionamento della strumentazione aggiuntiva. Si rivela dunque necessario indagare metodi alternativi per correggere l'attenuazione della PET nei sistemi PET/MRI che si basano, invece, sulla risonanza magnetica o sull'emissione.

Nei capitoli successivi verranno descritti i principali problemi e complicazioni che sorgono nella ricerca di una soluzione per questo caso, e si approfondiranno poi le classi di metodi ad oggi più studiate ed utilizzate.

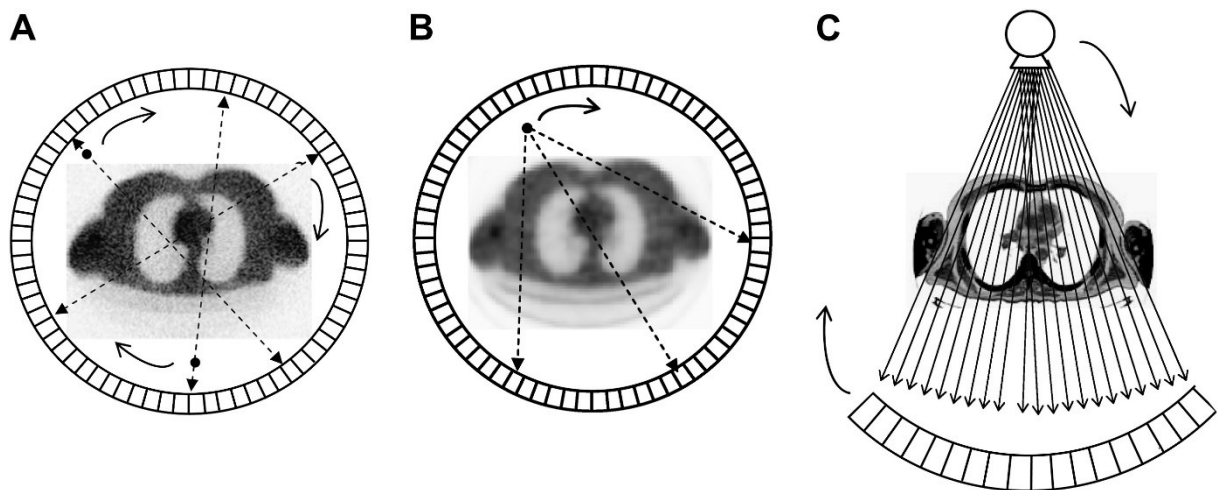


Figura 4: da [2], rappresentazione del funzionamento delle sorgenti a trasmissione: A) sorgenti emmissive rotanti che simulano coincidenze esterne; B) sorgenti emmissive fisse che simulano coincidenze tra una posizione fissa e i rivelatori opposti; C) trasmissione di raggi X con la CT.

### **3. Problematiche specifiche nella correzione dell'attenuazione con la risonanza magnetica**

La prima difficoltà ingegneristica che caratterizza l'utilizzo della risonanza magnetica per correggere l'attenuazione nella PET sta nel diverso tipo di segnale che utilizzano le due tecniche: mentre la PET ricava le immagini grazie alla captazione dei fotoni emessi dal corpo, la risonanza magnetica si basa sulla misura dei tempi di rilassamento degli spin negli ioni idrogeno, precedentemente magnetizzati da un forte impulso magnetico fornito. In sostanza, i segnali osservati dalla PET dipendono dalla densità elettronica dei tessuti, mentre quelli osservati dalla risonanza dipendono dalla densità protonica e i due valori possono essere molto diversi in uno stesso tessuto, come per esempio nelle ossa. Se nei sistemi PET/CT l'idea della conversione del segnale è relativamente intuitiva, nei sistemi PET/MRI trovare un metodo per validare nella PET i dati di attenuazione raccolti con la risonanza non è altrettanto banale.

Il tessuto osseo, in particolare, presenta nella risonanza magnetica un tempo di rilassamento  $T_2^*$  molto breve, nell'ordine del millisecondo. Questo lo rende sostanzialmente invisibile nelle immagini ottenute con sequenze convenzionali, ed è estremamente difficile distinguerlo dalle cavità con aria, che risultano anch'esse invisibili (Fig. 7). Nonostante queste due zone appaiano allo stesso modo con la risonanza magnetica, presentano rispettivamente i coefficienti di attenuazione lineare più alti e più bassi fra tutti i tessuti: una mancata distinzione causerebbe dunque gravi errori nell'immagine PET corretta. Inoltre, essendo l'osso invisibile alla MRI, può essere compromessa anche la distinzione dei contorni di un tessuto adiacente. Le zone più difficili in cui distinguere le ossa da altri tessuti sono la testa, il bacino, la colonna vertebrale, le estremità e le parti posteriori dei polmoni [5].

I polmoni rappresentano di per sé un'altra zona difficile da rilevare: come per le ossa, presentano un tempo di rilassamento  $T_2^*$  molto breve, ma anche una bassissima densità protonica e l'induzione certa di artefatti di movimento, a causa della respirazione. Come già accennato, infatti, qualsiasi tipo di movimento nel soggetto, volontario o involontario, può provocare artefatti per cui le immagini che si raccolgono dalla PET e dalla risonanza potrebbero presentare un grado di disallineamento reciproco: questo può accadere con la respirazione, ma anche col movimento fisiologico degli organi. Fortunatamente, esistono metodi basati sulla risonanza magnetica che aiutano a compensare questi errori. Tornando al caso specifico del

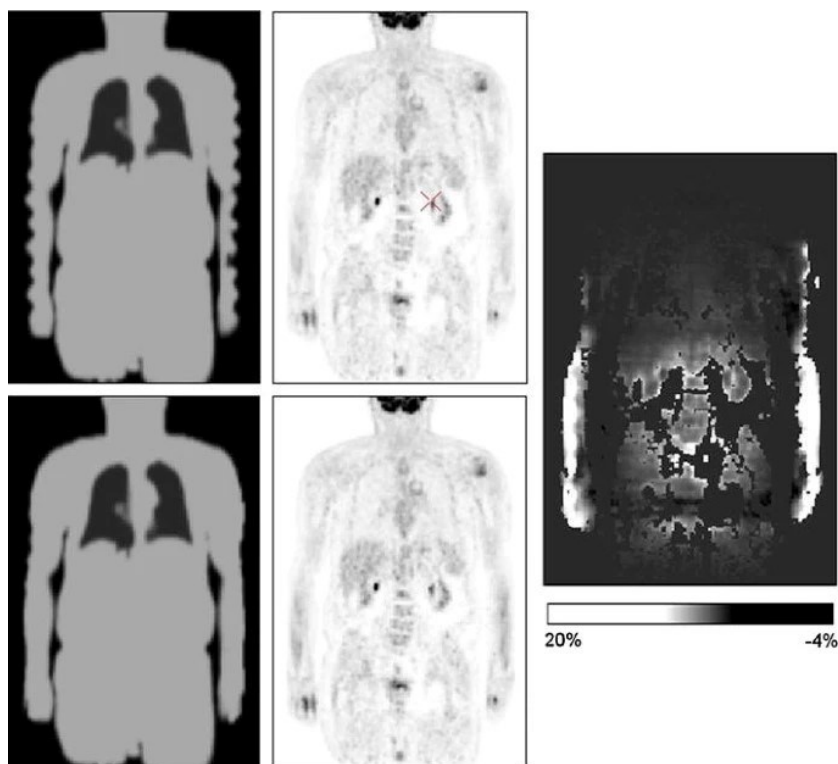
tessuto polmonare, c'è inoltre un certo margine entro cui la sua densità varia nello stesso soggetto o tra pazienti diversi durante la respirazione e in presenza di determinate patologie, causando variazioni del segnale captato a livello di questo tessuto.

Possono insorgere anche errori nella classificazione di determinati tessuti a causa della perfusione sanguigna, degli artefatti, di una bassa qualità dell'immagine o di un'inadeguatezza degli algoritmi. I tessuti più confusi a causa di questi errori sono i polmoni, l'aria, il fegato, lo stomaco, i tessuti molli e l'aorta. In aggiunta, variazioni delle intensità relative misurate a livello del tessuto adiposo e dell'acqua possono contribuire a invertirli nella loro classificazione, che avviene proprio per soglie di intensità.

Un altro tipo di errore nasce nelle zone in cui la concentrazione di un radiotracciante ad alta specificità sia molto diversa tra l'interno di un organo e il tessuto molle circostante. In esse, gli algoritmi per la correzione delle coincidenze scatter possono applicare correzioni eccessive: questo causa artefatti ad alone, per cui il risultato è un'immagine dell'organo con bordi caratterizzati da un'alta intensità fittizia del segnale. L'effetto degli artefatti ad alone può comunque essere minimizzato modificando gli algoritmi per ridurre la soglia massima della correzione, ed è un'operazione rilevante in quanto la correzione dello scatter è utile per rimodulare eventuali sovrastime dell'attività del tracciante nelle mappe di attenuazione.

Anche oggetti estranei come impianti chirurgici, ortopedici e protesici possono causare errori: distorcendo localmente il campo magnetico, provocano artefatti di suscettibilità nella risonanza magnetica che vengono registrati nella mappa di attenuazione come vuoti di segnale. Per compensarli li si possono "riempire" di tessuto molle o di una stima del loro coefficiente di attenuazione (ricavato dalla ricostruzione simbiotica dell'attività e dell'attenuazione con uno specifico algoritmo).

Passando ai problemi legati all'hardware, le dimensioni limitate della risonanza magnetica possono far sì che le regioni confinanti del FOV (field of view, "campo visivo") presentino delle distorsioni date dalla disomogeneità del campo magnetico  $B_0$  o dalla non linearità del campo gradiente. Le mappe derivanti dalla MR risultano quindi troncate o incomplete sui bordi, e questo può portare a errori nella quantificazione del segnale nella PET. In Fig. 5 si nota la differenza tra la correzione eseguita con una mappa con artefatti di troncamento e con una mappa corretta per il troncamento.



*Figura 5: in alto a sinistra si mostra una mappa di attenuazione non corretta per il troncamento, mentre in basso a sinistra la stessa mappa corretta per il troncamento con un metodo basato sui dati di emissione della PET. Alla loro destra, le corrispondenti immagini PET corrette per l'attenuazione. A destra, la rappresentazione delle differenze relative tra le immagini, maggiori sulle braccia e sui contorni degli organi. Immagine da [1].*

Un altro problema dato dalla strumentazione riguarda le bobine a radiofrequenza della risonanza: per poter essere posizionate il più vicino possibile al corpo, sono inserite nel FOV della PET e, insieme al lettino, possono provocare un'ulteriore attenuazione nei fotoni a 511 keV prima che raggiungano i sensori. Per ovviare al problema, oltre a un design adeguato della bobina, i produttori dei sistemi PET/MRI forniscono una mappa di attenuazione della stessa e del lettino (ottenuta, ad esempio, per trasmissione (Fig. 8) o con la CT) che, sommandosi automaticamente alla mappa del soggetto, completa la mappa finale per la correzione.

In ultima osservazione, anche i lunghi tempi di acquisizione dei dati della MR rappresentano un fattore di cui tenere conto, soprattutto in relazione al disagio del paziente che vi si sottopone.

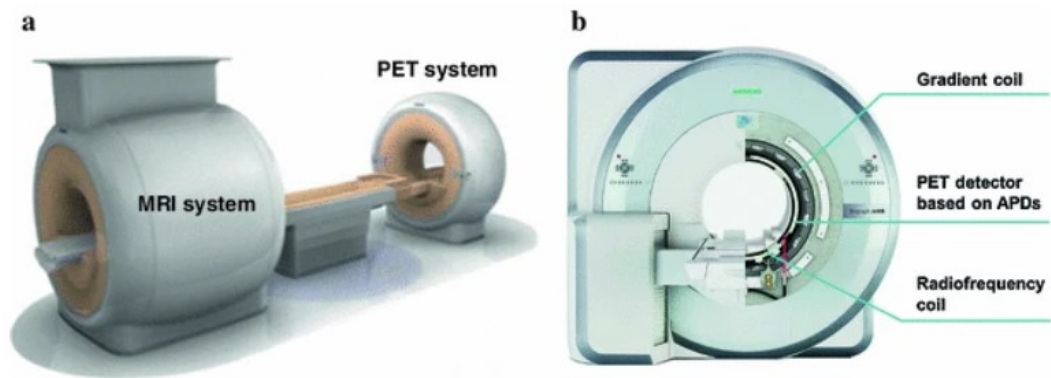


Figura 6: le due configurazioni possibili della strumentazione per i sistemi PET/MRI, sequenziali (a sinistra) e integrati (a destra). Per i sistemi integrati si nota come lo spazio per il passaggio del paziente è notevolmente limitato dalla presenza bobine a radiofrequenza, rendendo difficili ulteriori integrazioni hardware. Immagine da [1].

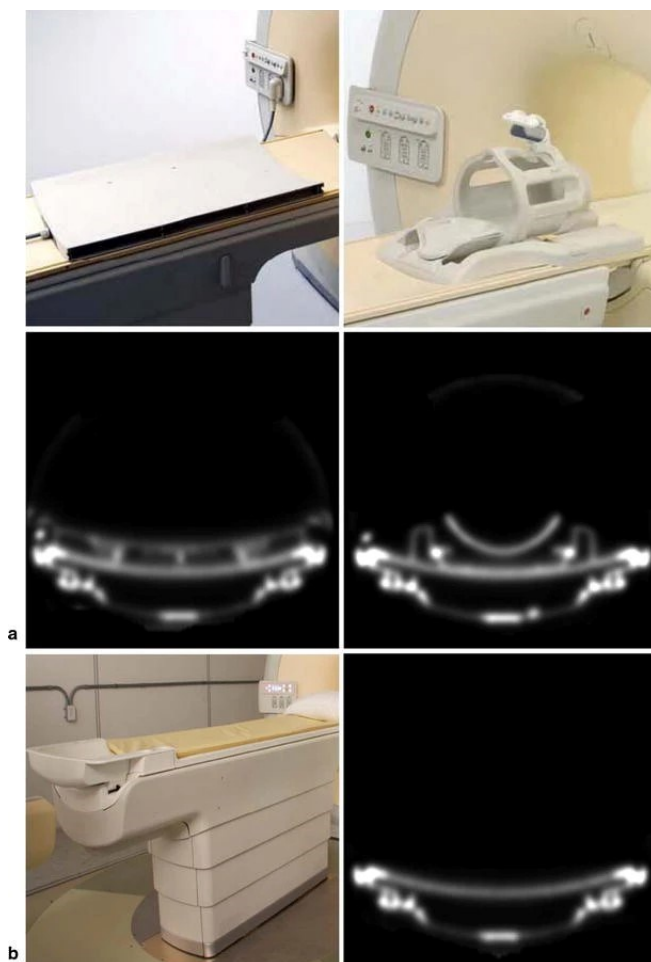


Figura 8: esempio di mappe generate con il metodo della trasmissione di fotoni per le bobine del tronco e della testa (a), e per il lettino (b). Immagine da [1].

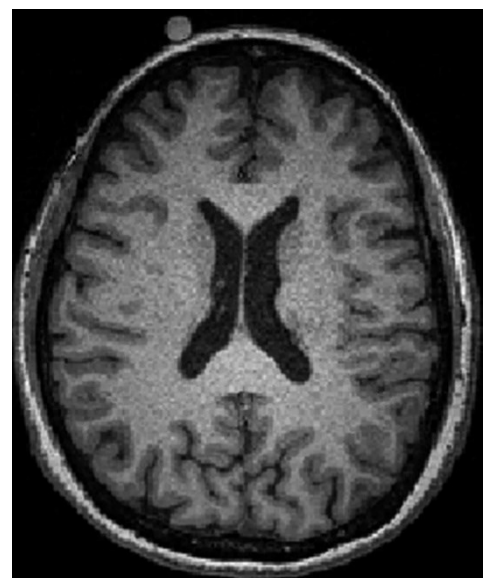


Figura7: Immagine MR pesata in T1 del cervello, in cui il tessuto osseo non è distinguibile dai seni nasali. Immagine da [3].

## 4. Metodi per la correzione dell'attenuazione nei sistemi PET/MRI

Sulla base delle complicazioni evidenziate nel precedente capitolo, un generico metodo per correggere l'attenuazione nei sistemi PET/MRI dovrebbe idealmente rispettare ognuna delle seguenti caratteristiche:

- Produzione di una mappa di attenuazione sufficientemente accurata e dettagliata che sia in grado di:
  - Distinguere correttamente i tessuti;
  - Derivare correttamente i coefficienti di attenuazione paziente-specifici per determinati tessuti critici (ad esempio per i polmoni);
  - Contenere i dati di attenuazione per l'intero spessore del corpo, senza troncamenti;
  - Contenere i dati di attenuazione riferiti alle bobine a radiofrequenza, al lettino e ai dispositivi di immobilizzazione;
  - Allinearsi correttamente alle immagini della PET.
- L'acquisizione della mappa deve potersi eseguire senza interferenze con l'acquisizione delle immagini della PET e della MR, in particolare:
  - Senza allungare in modo significativo il tempo di svolgimento dell'intero esame;
  - Senza compromettere la qualità delle immagini.
- L'eventuale strumentazione aggiuntiva deve essere pratica da implementare nel sistema PET/MRI: deve essere abbastanza piccola da poter essere integrata all'interno della MR, oppure essere integrata all'esterno.

Nella pratica, nessuno tra i metodi ad oggi sviluppati e utilizzati riesce a soddisfare tutte le condizioni [6].

Nelle sezioni seguenti verranno descritti i vari metodi disponibili per correggere l'attenuazione nei sistemi PET/MRI, dividendo la presentazione nelle tipologie basate sulla risonanza magnetica e quella basata sui soli dati di emissione della PET.

## 4.1 Metodi basati sulla risonanza magnetica

### 4.1.1 Metodi basati sulla registrazione di immagini MR: l'utilizzo dei template e degli atlanti

Questi metodi aspirano a generare una mappa di attenuazione sulla base di dati di riferimento raccolti tra la popolazione sfruttando, in particolare, la registrazione delle immagini specifiche del paziente su questi riferimenti (con registrazione viene inteso il processo per ricavare la trasformazione che associa i dati dell'immagine in input a quelli del riferimento [7]). In questo modo, delle mappe di attenuazione generiche possono essere adattate al singolo paziente per correggere l'attenuazione nella PET su di esso eseguita. I riferimenti utilizzati in questa macrocategoria sono, in particolare, i template e gli atlanti.

Un template è sostanzialmente una mappa di attenuazione di riferimento generata sulla media dei dati di trasmissione disponibili, tra la popolazione, per la sezione di interesse.

I metodi che utilizzano i template furono inizialmente proposti nel 2005 da Montandon e Zaidi per correggere le immagini dei singoli tomografi PET, in modo da offrire un'alternativa più veloce alla correzione con acquisizioni a trasmissione contemporanee alla PET.

Questi metodi vennero in seguito adattati all'applicazione per la PET/MRI, per cui vengono generati un template della mappa di attenuazione dai database disponibili, e un template della risonanza magnetica dai dati registrati in contemporanea a quelli di trasmissione. Dopo aver adattato il template misurato con la risonanza all'immagine specifica della MR con una registrazione non lineare, la stessa operazione viene svolta sul template di attenuazione in modo da calibrarlo all'immagine PET ricavata. La mappa di attenuazione che ne risulta è personalizzata sul paziente e, dopo l'integrazione della mappa specifica per le bobine a radiofrequenza e del lettino, può essere applicata all'immagine PET per correggerla.

Il primo metodo proposto per la PET/MRI fu presentato per le immagini cerebrali da Rota Kops et al. nel 2007 [8]: nel loro studio, il template della mappa di attenuazione fu prodotto da scansioni a trasmissione di 10 soggetti sani, mentre il template era rappresentato da un'immagine MR media pesata in T1. L'adattamento del template MR all'immagine MR risultò un processo più accurato dell'originale basato sulla singola PET, grazie alla risoluzione migliore che forniscono le immagini acquisite con la risonanza magnetica.

Le immagini PET ricostruite dai test, svolti su un campione di 30 pazienti, sono state valutate calcolando gli errori relativi in diverse sezioni di interesse della testa, i cui valori non superavano in media il 5%.

Gli atlanti, in modo simile, sono dei database che mappano la zona del corpo d'interesse, costruiti sui dati accoppiati fra MR e CT di soggetti sani, e disponibili nella popolazione.

I metodi che li utilizzano sfruttano un algoritmo per generare la mappa di attenuazione del paziente da un atlante MR/CT e dalle sue immagini MR (vengono tipicamente usate immagini da sequenze pesate in T1, per il buon contrasto che forniscono), e si compongono generalmente di due fasi: nella prima, l'immagine MR del paziente viene registrata ed allineata all'atlante; nella seconda, se ne utilizza il risultato in un algoritmo per la generazione di una mappa di attenuazione personalizzata.

In particolare, lo step della registrazione dell'immagine prevede prima di tutto di trasformare linearmente (con traslazione, rotazione, allungamento o scalatura) l'immagine originale MR per farla corrispondere geometricamente all'atlante. Dopo che la trasformazione è stata completata, le immagini vi vengono registrate non linearmente e si può passare alla costruzione della mappa.

Uno di questi metodi fu proposto da Hofmann et al. [9] (Fig. 9): nel loro studio si otteneva un'immagine MR pesata in T1 del cervello del paziente e un insieme di 17 atlanti, comprendenti dati su immagini MR pesate in T1 e dati CT ad alta dose, co-registrati. Per prima cosa, le immagini MR degli atlanti vennero registrate con l'immagine MR del paziente (ed eventuali imperfezioni locali della registrazione corrette applicando direttamente i dati MR del paziente). Usando poi le stesse trasformazioni nelle corrispondenti immagini CT degli atlanti, e ricavandone una media pesata su ogni voxel del volume, ottennero una mappa pseudo-CT utilizzabile come mappa per correggere l'attenuazione nella PET. Il peso di ogni voxel nella media veniva calcolato considerando la zona ad esso circostante, con cui si stimava il coefficiente di correzione per l'attenuazione più adatto ad esservi assegnato.

La differenza media relativa era del 3.2%, calcolata rispetto ai dati disponibili della correzione eseguita con la CT in 10 volumi cerebrali di interesse.

In un secondo studio ([10]), il metodo fu adattato all'applicazione su corpo intero cambiando il metodo di registrazione, il riconoscimento dei pattern e aggiungendo ulteriori step per l'elaborazione. Questa versione venne confrontata con il metodo della segmentazione dei tessuti rispetto a cui si rivelò migliore: i successi più evidenti furono l'insensibilità del metodo agli artefatti dovuti agli impianti metallici e al troncamento, e l'integrazione del tessuto osseo

nella mappa. Significativi errori quantitativi sono però stati calcolati risultando del 10% o più: il caso peggiore è stato notato sui polmoni, dove l'errore medio relativo era del 14%.

È importante evidenziare che gli atlanti non possono mappare le zone patologiche come, ad esempio, i tumori, dato che gli atlanti vengono generalmente prodotti sui dati di soggetti sani. La fase computazionale di riconoscimento dei pattern nei tessuti può, però, riempire l'eventuale regione patologica con il coefficiente di attenuazione del tessuto molle considerando i voxel della zona come un'estensione dello stesso [10].

Il limite principale di questi metodi sta, però, nella notevole difficoltà computazionale, che impone una durata di circa 30 minuti per concludere il processo di registrazione per il cervello. Una volta ottenuta la pseudo-CT, la si può convertire ai valori di correzione per l'attenuazione con gli stessi metodi di mappatura lineare a tratti che si usano per la PET/CT.

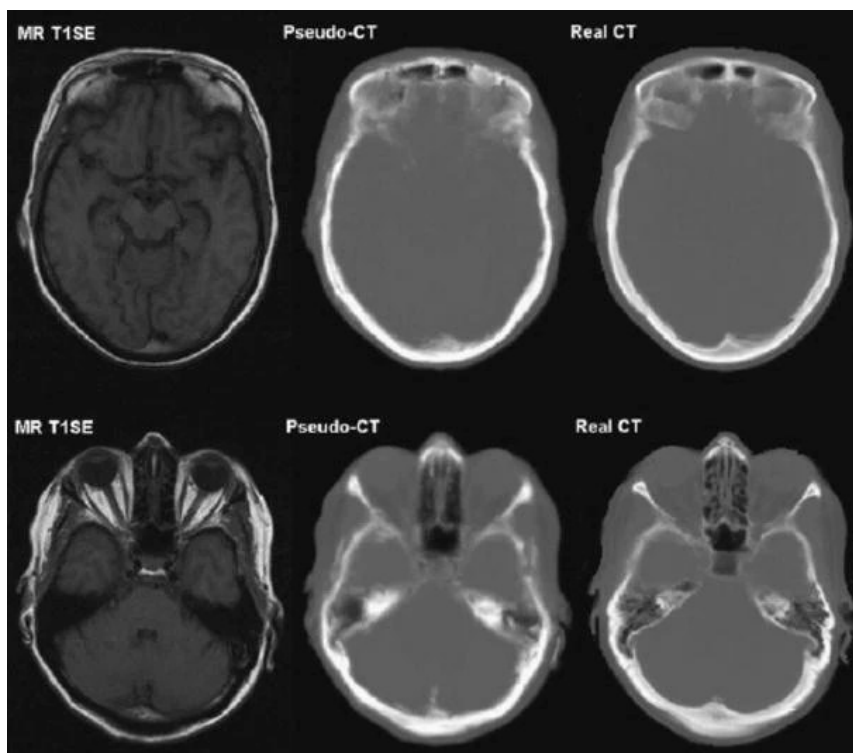


Figura 9: rappresentazione del metodo di Hofmann et al., che utilizza gli atlanti e il riconoscimento dei pattern. Da sinistra a destra si osservano le immagini MR pesate in T1 del paziente, le immagini pseudo-CT da esse derivate, e le vere immagini CT con cui sono state paragonate. Immagine da [6].

#### 4.1.2 Segmentazione diretta di immagini MR pesate su T<sub>1</sub>

I metodi basati sulla registrazione permettono di ovviare al problema dell'incompatibilità del segnale MRI con l'attenuazione nella PET ma, utilizzando su un singolo paziente una media di riferimenti di altri individui, potrebbero non risultare adatti alla correzione del segnale in distretti anatomici che siano particolarmente variabili da persona a persona. Da qui nasce dunque la preferenza, su questo aspetto, di metodi che mirano a produrre una mappa di attenuazione direttamente dall'immagine MR del paziente: il principio di base per questi approcci coinvolge la segmentazione e la classificazione dei diversi tessuti, a cui poi si associa il corrispondente fattore di correzione dell'attenuazione. Dato che il processo può a tratti risultare impreciso (relativamente, ad esempio, alle interfacce tra gli organi e le ossa), molti dei metodi esistenti basati sulla segmentazione prevedono l'integrazione di una preventiva conoscenza dell'anatomia del paziente per correggere le eventuali imprecisioni.

Sono inoltre spesso aggiunti degli step di pre e post elaborazione, con operazioni di chiusura ed apertura morfologica, l'applicazione di soglie di intensità per diversi tessuti e di criteri di dimensione per identificare determinati voxel e l'utilizzo di modelli deformabili, ad esempio del polmone, per facilitare il riconoscimento e la segmentazione di un distretto.

Le immagini MR utilizzate per questi metodi sono le immagini pesate in T<sub>1</sub>, ottenute da sequenze convenzionali. Esse sono caratterizzate da un limite nella distinzione tra il tessuto osseo e l'aria, che hanno proprietà di attenuazione molto diverse tra loro: una distinzione sbagliata o imprecisa può, ad esempio, provocare errori nella separazione e rappresentazione delle ossa del cranio e della materia grigia nelle immagini del cervello, per cui è necessario tenere conto di questa caratteristica nello sviluppo dei metodi di segmentazione.

Uno dei primi studi fu svolto da Zaidi et al. [11], il cui approccio di segmentazione si basava sull'utilizzo del fuzzy clustering (una tecnica di analisi dei dati che prevede il raggruppamento di punti dati in cluster, per cui un punto può appartenere con diversi gradi a più cluster mantenendo l'incertezza probabilistica dell'informazione): l'obiettivo era segmentare l'immagine T<sub>1</sub> della testa in teschio, cervello, aria, seni paranasali e derma, ed assegnarci i corrispondenti coefficienti di attenuazione ricavandoli dal rapporto 44 dell'ICRU.

In uno studio successivo si paragonò questo metodo alla correzione operata dai metodi di registrazione negli atlanti e dai metodi di emissione (che verranno descritti nel prossimo capitolo): questo metodo fornì risultati simili a quelli della correzione standard operata con la CT. La segmentazione del tessuto osseo, però, richiede per questo metodo un intervento

manuale (basato sull'operazione di chiusura morfologica, per cui vengono aggiunte le informazioni anatomiche e morfologiche del paziente già conosciute) che preclude a questo metodo la possibilità di un'applicazione totalmente automatica.

I metodi di segmentazione diretta sono stati sviluppati anche per le applicazioni di corpo intero, ma molti di questi non considerano l'osso perché non è visibile né distinguibile nelle immagini. Uno degli studi che presentò questi metodi è di Schulz et al. [12], che miravano soprattutto ai brevi tempi di acquisizione e alla robustezza del loro metodo. Proposero la segmentazione nelle tre classi aria, polmone e tessuto molle di immagini di corpo intero (Fig. 10), a sequenza gradient-echo 3D pesata in T1 e a respirazione libera (dal tempo di acquisizione di circa 3.5min/120cm), ricavate di 15 individui, e con l'utilizzo di istogrammi Laplaciani si stabilivano le soglie di intensità per l'immagine (utili per definire il contorno del paziente e per la classificazione del polmone). Questo studio paragonò la correzione con CT, la correzione con segmentazione di immagini CT e la correzione proposta da questo metodo con la segmentazione di immagini MR: in generale, l'affidabilità diagnostica fornita dalle immagini PET risultanti appariva inalterata rispetto alla tecnica CT. Gli errori di entità maggiore furono identificati come sottostime dell'attività del tracciante a livello delle lesioni ossee, con valori circa del 3%: questo dato sottolinea l'importanza di considerare il tessuto osseo nella segmentazione per la correzione dell'attenuazione, per evitare gli errori quantitativi misurabili per l'attività del radiotracciante nei casi in cui il tessuto osseo viene ignorato. Altri studi hanno inoltre indagato come anche l'assegnazione di valori di attenuazione costanti al tessuto osseo portino ad errori quantitativi, dato che l'attenuazione nelle ossa può variare dipendentemente dalla densità locale del tessuto.

Un'altra difficoltà riscontrata con i metodi di segmentazione di corpo intero sta nella distinzione tra l'acqua e il tessuto adiposo, dato che l'attenuazione del grasso è diversa rispetto agli organi. In relazione a questo problema, Martinez-Moller et al. proposero una nuova tecnica basata sulle sequenze Dixon [13] (di cui oggi risulta più popolare la versione Dixon-VIBE, "volume interpolated breath-hold exam", che si esegue quando il paziente trattiene il respiro), che sfrutta il fatto che i protoni dell'acqua e del grasso sono caratterizzati da diverse frequenze di Larmor. In particolare, per ricavare le immagini usarono la sequenza Dixon a due punti, che necessita solo di pochi secondi per posizione del lettino e, fornendo immagini separate per l'acqua e il grasso, si rivelano adatte a segmentare le immagini di corpo intero in polmoni, tessuto adiposo, tessuto molle e sfondo (Fig. 12). Sulle immagini così prodotte poterono quindi applicare un nuovo filtro per il tessuto molle e il tessuto adiposo. Anche in questo studio si premetteva di ignorare la segmentazione dell'osso, il cui artefatto fu corretto con l'associazione di coefficienti

costanti noti in letteratura, mentre alle zone rimaste senza classificazione veniva assegnato il tessuto polmonare. Gli errori massimi riscontrati per la correzione dell'attenuazione ignorando l'osso raggiungevano il 13%, confermando la necessità di metodi in grado di rilevare l'osso corticale.

Un ulteriore studio ha sottolineato, in particolare, l'importanza dell'utilizzo di più classi di tessuti per la segmentazione delle immagini, paragonando le correzioni dell'attenuazione derivate dall'uso di diverse mappe che classificavano un diverso numero di tessuti. I risultati sottolineano un'accuratezza maggiore per le mappe con più classificazioni, e viene ribadita la necessità della segmentazione dell'osso per analisi quantitative più accurate [14].

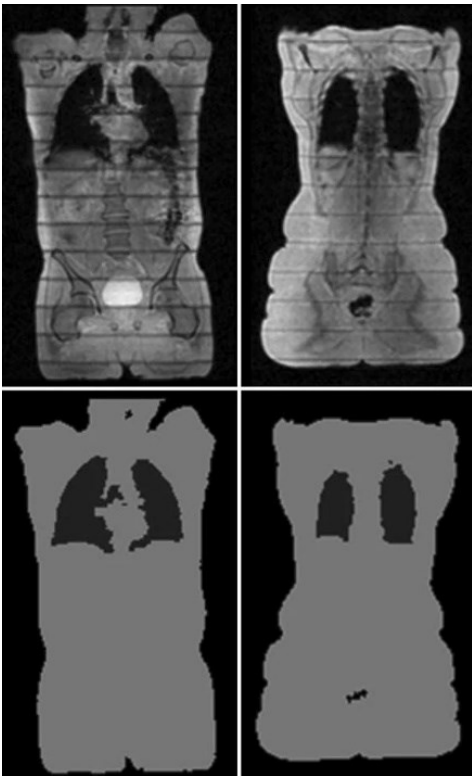


Figura 10: immagini MR di due pazienti e relativa mappa di attenuazione con segmentazione in tre classi, secondo lo studio di Schulz et al.: l'aria è segnata in nero, i polmoni in grigio scuro e il tessuto molle in grigio chiaro. Immagine da [12].

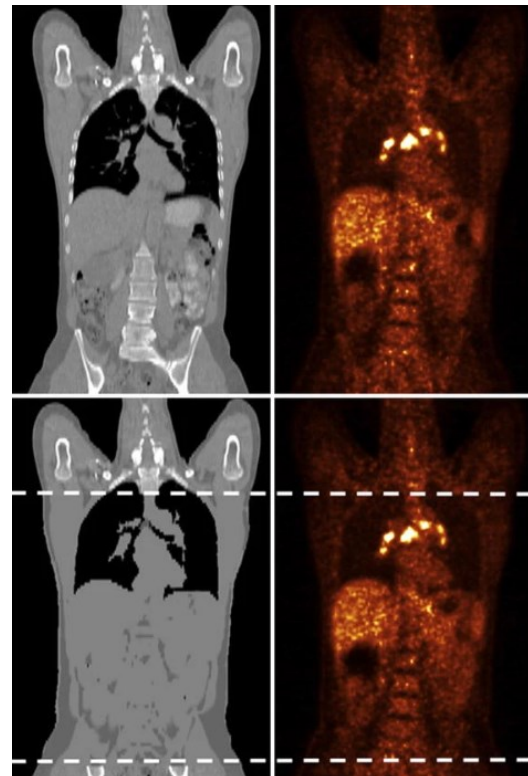


Figura 11: confronto fra la correzione per CT (in alto, con la mappa a sinistra e l'immagine corretta a destra), e la correzione per segmentazione (in basso, tra le linee tratteggiate), dallo studio di Martinez-Moller et al., in cui è evidente l'errore di segmentazione sotto al polmone sinistro. Immagine da [13].

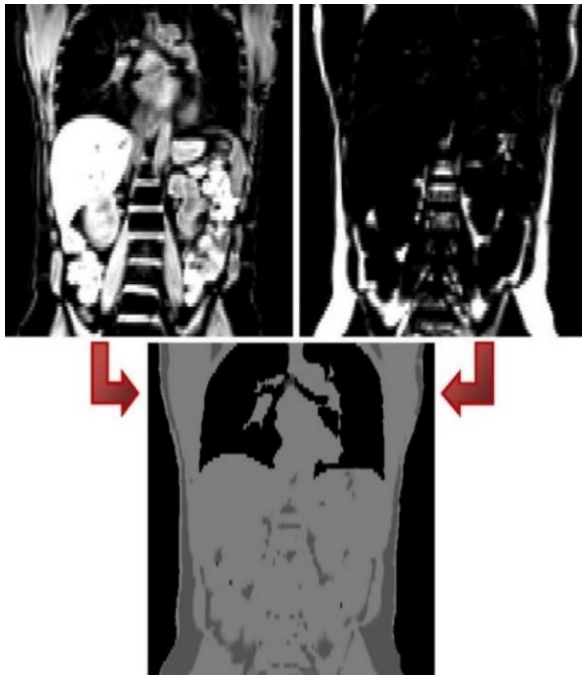


Figura 12: generazione della mappa di attenuazione con la segmentazione basata sulla sequenza Dixon a due punti, di Martinez-Moller et al. [13]: in alto a destra, l'immagine MR dell'acqua, a sinistra del grasso, e sotto la mappa di attenuazione con la segmentazione del polmone, del tessuto adiposo, del tessuto molle e dello sfondo. Immagine da [13].

#### 4.1.3 Segmentazione di immagini MR da sequenze UTE e ZTE

Nella segmentazione delle convenzionali immagini MR pesate in T1, il tessuto osseo non è visibile e distinguibile dalle cavità e dai polmoni per via della bassissima intensità del segnale che viene captata, data dal breve tempo di rilassamento spin-spin T2 che li caratterizza.

Una soluzione per migliorare il metodo della segmentazione prevede che si usino immagini da sequenze UTE (ultra-short echo time) o ZTE (zero echo time): questo tipo di sequenze permette di raccogliere anche il segnale immediatamente successivo all'eccitazione magnetica, comprendendo quindi i segnali di breve durata non visualizzabili con le sequenze convenzionali. In particolare, permettono la visualizzazione dei tendini, dei legamenti, dell'osso corticale e del tessuto polmonare: l'ambizione del loro utilizzo è dunque di poter direttamente visualizzare tutti i distretti anatomici rilevanti per l'attenuazione, senza la necessità di ricorrere a una preventiva conoscenza anatomica del soggetto.

Il metodo di base prevede che le immagini da sequenze UTE vengano acquisite con due tempi di eco (in questo caso, la sequenza è detta DUTE): dopo la stimolazione a radiofrequenza, viene prodotta la prima immagine dal FID misurato con un tempo di eco TE di 50-150  $\mu$ s, seguita poi da un'acquisizione ad eco gradiente dopo alcuni ms. I tessuti con breve T2 sono visibili solo nella prima acquisizione, mentre i tessuti molli in entrambe e le cavità in nessuna delle due.

Catana et al. utilizzarono la sequenza DUTE per segmentare l'aria e l'osso nella testa: usarono una segmentazione basata sull'intensità del segnale per identificare le zone con aria, tessuto molle e osso corticale ed assegnarono ad esse i corrispondenti coefficienti di attenuazione noti dalla letteratura.

Il metodo della segmentazione, però, usa soglie empiriche per distinguere vari tipi di tessuti, che potrebbero variare tra gli scanner e i pazienti. Questo problema potrebbe essere affrontato con gli istogrammi Laplaciani proposti da Schulz et al. [4], [12].

Keereman et al. [15] proposero un approccio DUTE quantitativo meno dipendente dalla MR, per cui le immagini dei due tempi di eco servivano a stimare la distribuzione spaziale del parametro  $R_2^*$  (ovvero  $1/T_2^*$ ) con sottrazione logaritmica delle due immagini a TE1 e TE2. Nelle mappe prodotte da questa operazione, l'osso risulta avere un alto  $R_2^*$  mentre il tessuto molle risulta averne un valore basso. Nelle zone con segnale assente, invece, la mappa  $R_2^*$  esibisce rumore. Questa mappa è usata in un approccio di segmentazione combinato: l'immagine FID filtrata vi è usata come "maschera" per identificare le zone con tessuto molle ed osseo, e per rimuovervi le zone rumorose. Due filtri quantitativi sono poi applicati per segmentare l'osso e il tessuto molle ed infine vengono assegnati ai tessuti segmentati i corrispondenti coefficienti di attenuazione (Fig. 13). In particolare, l'utilizzo della mappa  $R_2^*$  permette di riconoscere la variazione della densità ossea nel soggetto e, di conseguenza, la determinazione di coefficienti di attenuazione per l'osso non più costanti, ma continui. Con questo metodo furono misurati, rispetto alla correzione con la CT, una differenza media relativa del 5% circa, e massima del 20-40%, senza grosse differenze visibili sull'immagine PET ricostruita.

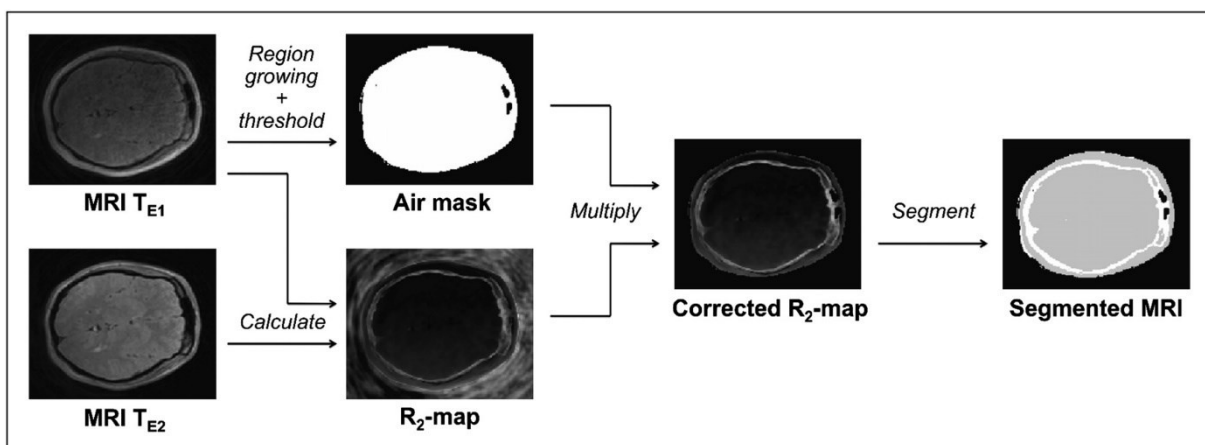


Figura 13: procedura schematica del metodo di Keerman et al., immagine da [15]

Un metodo che combina l'utilizzo delle sequenze UTE e Dixon è poi stato proposto da Berker et al.[16] e da Han et al.[17]: questa combinazione permette di identificare l'osso corticale, il tessuto adiposo, l'aria e i tessuti molli grazie alla post elaborazione delle immagini. L'acquisizione avviene con tre tempi di eco (la sequenza così applicata viene definita UTIL), di cui il primo fornisce il FID, e gli altri tempi di eco, più lunghi, la sottrazione (segnali fuori fase) e la somma (segnali in fase) di acqua e tessuto adiposo. L'elaborazione della magnitudine e delle fasi dei segnali dalle tre immagini in input permette di produrre la mappa di attenuazione: in particolare, il confronto dell'immagine UTE (data dal FID del primo eco) e di una delle immagini successive fornisce la distinzione tra l'osso e l'aria, mentre la scomposizione Dixon utilizza le tre immagini per distinguere il tessuto adiposo dall'acqua e verificarne le frazioni per ogni voxel. All'immagine segmentata vengono infine associati i coefficienti di attenuazione per ogni tessuto classificato [4].

Questo metodo fu testato su testa e collo dei pazienti per confronto con la correzione basata sulla CT. L'errore medio relativo che ne derivò fu tra il -4,8% e il 7,6%, dimostrandosi più accurato della correzione che non prevedeva la separazione tra acqua e grasso, che invece produceva un errore dell'11,4%, e della correzione che ignorava la segmentazione dell'osso, il cui errore era del -14,1%.

I metodi con sequenze UTE hanno dunque dimostrato un'ottima performance nella distinzione dei tessuti ossei corticali dai molli e dall'aria ma, dato che visualizzano anche i tendini e i legamenti, rimane la possibilità che questi possano essere segmentati erroneamente come tessuto osseo.

Per la rilevazione dell'osso nelle immagini, in alternativa alla sequenza UTE, può essere usata la sequenza ZTE che pesa le immagini sulla densità protonica. Questa sequenza utilizza impulsi a radiofrequenza applicati durante i gradienti già in lettura, portando alle seguenti complicazioni: l'ampiezza della banda di eccitazione dell'impulso deve superare l'ampiezza di banda dell'immagine, e la presenza del tempo morto (dato dal tempo necessario al passaggio fra la trasmissione dell'impulso alla ricezione del segnale [18]) fa sì che vengano perse informazioni all'inizio della lettura, che devono poi essere stimate nella ricostruzione.

Un metodo in particolare che utilizza le sequenze ZTE è denominato WASPI (“water-and fat-suppressed proton projection imaging”) [4]: questo metodo permette di ricavare valori continui dei coefficienti di attenuazione per le ossa, inibendo il segnale del grasso e dell'acqua e rilevando invece le variazioni della densità protonica nel tessuto osseo. Le sue limitazioni sono date soprattutto dalla sensibilità degli impulsi utilizzati agli effetti di anti-risonanza e alle

interfacce tra l'aria e i tessuti, che portano alla separazione errata di parte del segnale delle ossa e dunque a una classificazione sbagliata. Alternativamente, la sequenza ZTE è anche stata proposta in accoppiamento al metodo della Dixon a due punti (uno studio che presentò questo metodo ibrido è di Leynes et al. [19]) per classificare l'osso, l'aria, i polmoni e i tessuti molli, ma per questa idea bisogna sottolineare la necessità di ottenere due scansioni da cui poi produrre una mappa ibrida: gli step manuali che vi intercorrono, infatti, limitano l'automazione del processo e l'applicabilità clinica. I risultati, comunque, confermano una migliore correzione dell'attenuazione, anche a livello delle lesioni ossee, con questo metodo rispetto al solo utilizzo della sequenza Dixon, per la quale le variazioni della densità ossea non sono rilevate.

#### **4.1.4 Metodi che utilizzano il deep learning**

Negli anni, l'avvento dell'intelligenza artificiale ha portato a numerosi studi e ricerche per la sua implementazione in molti campi, tra cui anche quello biomedico: per correggere l'attenuazione nei sistemi PET/MRI sono infatti stati proposti, già agli inizi di questi studi, dei metodi che utilizzavano del tutto o in parte il machine learning (alcuni di questi sono già stati descritti nelle sezioni precedenti, come Hofmann et al. [9], [10] e Zaidi et al. [11]). Essi fanno uso di algoritmi di clustering dal basso costo computazionale (come il riconoscimento dei pattern, i modelli di miscela gaussiana, le macchine a vettori di supporto o la foresta casuale), ma il loro limite principale sta nella limitata automazione: i metodi di machine learning hanno infatti bisogno di essere istruiti con l'acquisizione manuale di una certa quantità di dati dalle immagini da fornire in input all'algoritmo, e possono risultare di difficile applicazione clinica per questo motivo. Sono dunque recentemente state proposte molte alternative basate sull'utilizzo del deep learning: si tratta di una sottocategoria del machine learning, computazionalmente più elaborata, in cui gli algoritmi utilizzano reti neurali artificiali per auto-istruirsi e correggersi, rendendo il metodo indipendente dall'utente.

In generale, il deep learning consiste nello stabilire una rete neurale e istruire un algoritmo ad usarla per predire un'immagine finale da un'immagine in input, tramite una ricostruzione iterativa che applica i dati iniziali a tutti i livelli neurali, fino alla predizione finale: questa viene quindi valutata da una funzione specifica, che ne verifica le perdite e le trasmette ai processi di ricostruzione stessi, che ripetono la procedura finché le perdite sono minimizzate. Un algoritmo per il deep learning si costruisce in tre passaggi fondamentali: il primo, l'istruzione del programma con le immagini in input e target nascondendo parte dei dati iniziali di un database,

il secondo, la convalida della performance insieme alla messa a punto degli iperparametri (che rappresentano la configurazione utilizzata per il processo di apprendimento del programma), e il terzo, il test con dati esterni. Una volta prodotto e istruito un algoritmo per correggere l'attenuazione nei sistemi PET/MRI, questo è in grado di identificare nell'immagine MR in input le caratteristiche che possono associarla a un'immagine CT, che riesce a prevedere e riprodurre e da cui si può ottenere una mappa di attenuazione molto accurata [20].

Le reti neurali più utilizzate nelle applicazioni di deep learning sono quelle convoluzionali, dette CNN. Esse comprendono anche la categoria delle reti interamente convoluzionali, FCN, più popolari per la segmentazione in quanto legano i vari livelli dell'algoritmo con operazioni soprattutto di convoluzione, limitando il numero di parametri e velocizzando l'apprendimento.

L'architettura degli algoritmi che le utilizzano consiste in una codifica delle immagini in input nelle loro caratteristiche, e in una seguente decodifica dove, da queste caratteristiche, si predice l'immagine finale. L'algoritmo più utilizzato è attualmente lo U-Net, inizialmente ideato per la segmentazione delle immagini MR con un processo che permette il recupero delle informazioni spaziali perdute [21].

Una rete che invece fa uso sia delle CNN che delle FCN in modo combinato è la rete generativa avversaria, GAN, in cui la rete FCN predice la pseudo-CT, mentre la rete CNN la riconosce e discrimina da una vera immagine CT ([20], [22]).

In relazione ai metodi di deep learning per correggere l'attenuazione, una delle prime implementazioni fu proposta da Han [23] e testata in 18 soggetti con tumore cerebrale: un CNN 2D istruito a generare immagini pseudo-CT da immagini MR pesate in T1, che risultò paragonabile alle vere immagini CT. Gli errori maggiori si misurarono ai bordi dell'osso e sulle cavità, a causa dei forti gradienti alle interfacce dei tessuti e una registrazione imprecisa del database per l'istruzione. Questo metodo forniva una mappa a valori costanti e risultò comunque quantitativamente migliore rispetto al solo uso degli atlanti.

Uno studio di Gong et al. [24] sfruttò invece le sequenze Dixon, comunemente acquisite nella pratica clinica per correggere l'attenuazione, per istruire un algoritmo standard U-Net alla produzione di mappe di attenuazione a valori continui. Con opportune modifiche e la disponibilità di immagini ZTE, la mappa finale può risultare ancora migliore ma, in generale, entrambi i metodi superano le performance dei metodi classici e forniti dai venditori, con errori relativi minori del 3% in tutte le zone cerebrali.

Un altro studio di confronto con dati ZTE fu di Blanc-Durand et al. [25], che presentò un U-Net 3D che produceva una mappa di attenuazione migliore sia del metodo per atlanti, sia del

metodo standard per segmentazione con sequenze ZTE (Fig. 14). Una menzione particolare va poi rivolta allo studio di Ladefoged et al. [26], che presentò a sua volta un algoritmo U-Net testandolo sui pazienti oncologici pediatrici (che presentano dunque una morfologia e fisiologia diversa della testa e del cervello rispetto ad un adulto) ed ottenendo mappe di attenuazione clinicamente performanti e migliori di quelle fornite dalla segmentazione di sequenze UTE.

Gli input delle sequenze Dixon e delle immagini ZTE vennero poi usati da Leynes et al. [27] per istruire un CNN su un algoritmo U-Net per applicazioni sul bacino (Fig. 15), ottenendo anche per questa zona una mappa di attenuazione migliore rispetto al metodo per segmentazione. Questo metodo, però, induce a un tempo aggiuntivo di acquisizione di più di 2 minuti per via delle sequenze che utilizza: un'alternativa per ovviare al problema è fornita da Torrado-Carvajal et al. [28] in un metodo che utilizza solo le sequenze Dixon in 4 input (acqua, grasso, immagini Dixon-VIBE in fase e Dixon-VIBE in controfase). Gli errori relativi sul pube risultavano circa del 3%.

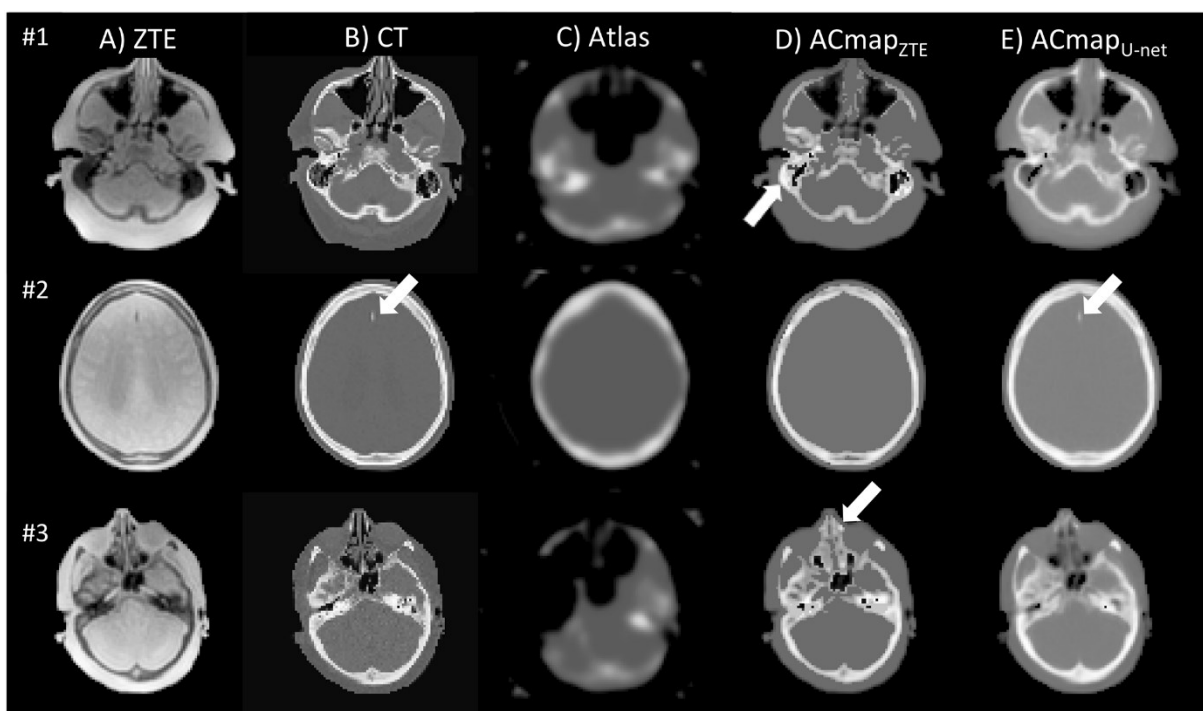


Figura 14: immagine dallo studio comparativo di Blanc-Durand et al. [25]. Da sinistra a destra sono rappresentate, per le indagini su tre pazienti distribuiti sulle tre righe, le immagini ZTE, le immagini CT originali come riferimento, la mappa di attenuazione ottenuta con il metodo per atlanti, la mappa ottenuta dalla segmentazione dell'immagine ZTE, e la mappa calcolata con l'algoritmo U-Net. Si può notare come la segmentazione dell'immagine ZTE si avvicini alla mappa CT, ma presenti delle sovrastime del segnale, mentre la mappa ricavata dall'algoritmo U-Net è l'unica a rilevare la calcificazione di un meningioma nel secondo paziente.

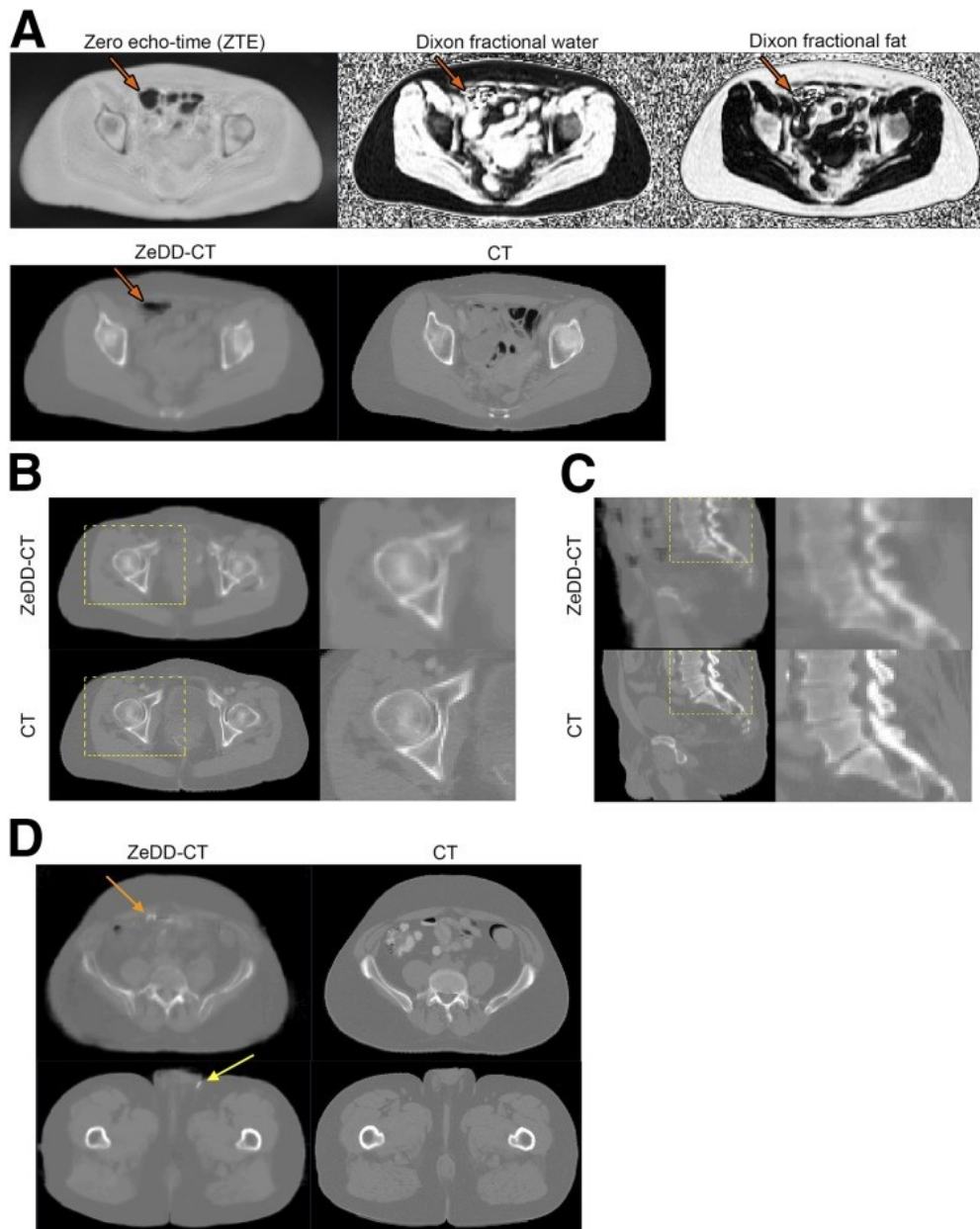


Figura 15: Immagini ricavate dallo studio di Leynes et al. [27] sul loro metodo di deep learning ZeDD-CT. In A si riportano le immagini MR e la rispettiva mappa calcolata dal metodo, e la mappa CT di riferimento: le frecce indicano zone d'aria nell'intestino che sono state rilevate anche nella mappa ZeDD-CT, che risultano diverse da quelle visibili nella mappa CT per via delle acquisizioni svolte in momenti differenti. In B viene evidenziato il paragone fra le due mappe per la qualità della segmentazione dell'osso, mentre in C si notano piccoli artefatti che segmentano erroneamente l'osso in corrispondenza di una zona d'aria e di un ripiegamento della pelle, nella mappa calcolata con l'algoritmo.

Una interessante possibilità sollevata dai metodi di deep learning è la correzione dell'attenuazione basata direttamente sulle immagini PET non corrette, invece che sulla risonanza magnetica: gli errori sul cervello furono minori del 2% nello studio di Liu et al. [29]. Questi metodi però presentano il problema dell'overfitting, ovvero la tendenza a un eccessivo adattamento ai dati utilizzati per l'allenamento. Una soluzione venne presentata per il cervello da Goodfellow et al. con un algoritmo GAD, che risultava correggere bene anche gli artefatti di movimento e il rumore.

Un'ulteriore idea introdotta dal deep learning sta nel correggere l'attenuazione direttamente sull'immagine PET, senza la generazione intermedia di una mappa di attenuazione: per questo metodo bisogna però considerare che, dato che la mappa serve solitamente a correggere anche lo scatter, questo dovrebbe a sua volta essere corretto sull'immagine se la mappa non viene prodotta [5]. Yang et al. [30] presentarono un primo studio sul cervello in questo senso, in cui utilizzavano un CNN basato sull'U-Net e allenato con tre immagini 2D in input, che produceva una differenza relativa rispetto a un approccio CT circa del 4% in tutti i distretti anatomici e in tutti i soggetti, e una variazione del 15%. Quest'ultima è maggiore rispetto alle variazioni prodotte dai metodi MR, ma ulteriori studi e miglioramenti di questi algoritmi potrebbero fornire metodi per correggere l'attenuazione alternativi sia alla CT che alla MR, ed applicabili anche in tomografi PET singoli senza necessità di ricorrere alle informazioni anatomiche e alla registrazione di immagini: infatti, un altro studio pubblicato in seguito da Bortolin et al. [31] presenta un CNN per la correzione combinata dell'attenuazione e dello scatter nel cervello con risultati migliori del metodo della segmentazione, confermando il potenziale clinico di questi metodi. Tra i limiti più importanti di questa categoria, si notano comunque la dipendenza dal tracciante e la necessità di database per l'allenamento molto grandi per il riconoscimento delle lesioni e dei distretti con possibili variazioni morfologiche tra i pazienti.

## **4.2 Metodi basati sui dati acquisiti dalla PET**

I metodi descritti nelle sezioni precedenti per correggere l'attenuazione dei fotoni attraverso i tessuti considerano questo fenomeno solamente come un artefatto da correggere. Esso però, per sua stessa natura, fa sì che il segnale raccolto dalla PET trasporti intrinsecamente delle informazioni sulle proprietà attenuanti dei tessuti: in questo capitolo verranno dunque descritti i metodi per la correzione dell'attenuazione che ambiscono al solo utilizzo dei dati acquisiti dalla strumentazione della PET, in modo da riuscire a correggere l'immagine contemporaneamente alla sua ricostruzione e senza la necessità di registrarvi una mappa di attenuazione.

Questi metodi, non utilizzando i dispositivi integrati come la CT o la MR, possono risultare molto versatili ed essere usati nelle scansioni ibride, come anche nella PET a sé stante.

Innanzitutto, è utile fare una distinzione tra due tipologie di segnale che possono raggiungere gli scanner della PET:

- i dati di emissione sono acquisiti dai decadimenti che avvengono all'interno del corpo del soggetto, e quelli da cui l'immagine funzionale della PET dev'essere ricostruita;
- i dati di trasmissione sono quelli acquisiti da un decadimento radioattivo avvenuto in una sorgente apposita esterna al corpo, il cui utilizzo può aiutare a stabilire l'attenuazione di tutti i tessuti e della strumentazione nel FOV (Fig. 4).

### **Metodi per trasmissione con radionuclidi**

Come descritto nel Capitolo 2, l'utilizzo di una sorgente a trasmissione è un'idea consolidata e può fornire il vantaggio del calcolo immediato dei coefficienti di attenuazione per i fotoni a 511 keV, e rilevare i coefficienti per l'attenuazione indotta dalla strumentazione inserita nel FOV. Presenta però alcuni svantaggi importanti nei sistemi PET/MRI, quali la difficile installazione a causa del poco spazio e del campo magnetico, un'esposizione del paziente a una radioattività maggiore, e la produzione di immagini rumorose e dalla bassa risoluzione spaziale per via della limitata velocità di acquisizione della PET. Inoltre, se la trasmissione e l'emissione vengono acquisite sequenzialmente, si allunga il tempo totale dell'esame [32]. Quest'ultimo problema può essere affrontato con un'acquisizione simultanea, applicabile però solo nei dispositivi TOF-PET (che raccolgono informazioni sul "time of flight"). Essi risultano infatti indispensabili per discriminare il segnale di trasmissione da quello di emissione grazie al "tempo di volo" dei fotoni, se la distanza della sorgente esterna dal corpo è sufficiente, oltre che per fornire immagini con un buon SNR ("signal to noise ratio"). In particolare, ne fu verificata la possibilità in una simulazione di Mollet et al. [33], in cui veniva installata una sorgente di trasmissione statica a forma di anello in uno di questi sistemi. Contestualmente, si dimostrò anche che una sorgente di questo tipo avrebbe potuto semplificare l'installazione e l'utilizzo della trasmissione nella PET, permettendo la simultanea acquisizione dei segnali di emissione e di trasmissione. Una soluzione alternativa per la geometria della sorgente è presentata nello studio di Watson et al. [34], che utilizzano delle aste fisse come sorgenti esterne: questo metodo, oltre a semplificarne l'integrazione, risulta anche migliorare gli effetti degli artefatti di tempo morto, di contaminazione incrociata tra i segnali di trasmissione e di emissione, e di crosstalk. I dati di trasmissione ricavati sono stati poi integrati in una mappa di attenuazione ricavata dalla MR grazie a un algoritmo MLAA (che verrà meglio introdotto nella prossima sezione).

Un'ulteriore idea di particolare interesse per implementare la trasmissione nei tomografi PET/MRI riguarda lo sfruttamento dell'isotopo radioattivo Lu-176 già intrinsecamente presente nei cristalli scintillatori che compongono i sensori della PET [11]: lo studio di Rothfuss et al. [35] dimostrò infatti che i raggi  $\gamma$  prodotti dal decadimento  $\beta$  dell'isotopo potevano essere captati contemporaneamente al segnale di emissione negli scanner TOF. La potenzialità di questo approccio viene confermata nel più recente studio di Teimoorisichani et al. [36], che presentano risultati notevoli con errori medi del segnale del 3,32% nell'accoppiamento di questo approccio all'algoritmo TOF-MLAA per la produzione della mappa di attenuazione.

### **Metodi per sola emissione**

Passando alla trattazione dei dati di emissione della PET, i metodi che li utilizzano direttamente per stimare l'attenuazione possono essere limitati dalla distribuzione non uniforme del tracciante nel corpo (che rende meno visibili alcune zone), dall'invisibilità della strumentazione nel FOV perché non emissiva, e dalla complicata correzione dello scatter che potrebbe causare crosstalk tra le stime dell'attività e dell'attenuazione [32].

Questi metodi possono essere di tre tipologie [6]: la segmentazione diretta dell'immagine nei voxel che presentano attenuazione costante (descritto nella sezione 4.1.2), il calcolo dei coefficienti di attenuazione dalla ricostruzione simultanea dell'attività del tracciante e dell'attenuazione, e l'utilizzo di condizioni di coerenza per ricostruire l'attenuazione.

Un primo studio che tentò di ricostruire l'attenuazione dai dati di emissione è di Censor et al. [37] e rientra nella seconda tipologia: vi si utilizzò una ricostruzione iterativa alternata per ricavare l'immagine e i coefficienti per correggerla, utilizzando solo i dati di emissione.

Nuyts et al. [38] seguirono con uno studio in cui implementarono la stessa idea utilizzando algoritmi ML ("Maximum Likelihood") e MLAA ("Maximum Likelihood reconstruction of Attenuation and Activity"), che rappresenta oggi il programma più utilizzato per l'esecuzione di questi metodi: l'idea di base su cui è costruito è l'alternanza dell'iterazione per la ricostruzione dell'immagine e dell'iterazione per la ricostruzione e l'aggiornamento della mappa di attenuazione (basandosi sulla natura statistica dei dati di emissione e sulla preventiva conoscenza della capacità attenuante dei tessuti). In particolare, durante un'iterazione dell'immagine, la mappa viene mantenuta costante alla propria ultima iterazione. Durante un'iterazione della mappa, allo stesso modo, l'immagine viene mantenuta costante al proprio ultimo aggiornamento [20].

Questo studio [38] rivelò scarsi risultati a causa del crosstalk tra i dati dell'immagine e della mappa, della mancanza delle informazioni di attenuazione dalle LOR senza coincidenze misurate, e le statistiche di conteggio che ricavano il rumore nelle mappe dell'attività e dell'attenuazione [11]. L'immagine ricostruita e corretta con la mappa generata in parallelo risultava infatti particolarmente rumorosa. Per migliorare gli effetti del crosstalk e del rumore, vennero aggiunti degli step statistici alla stima dell'attenuazione.

Oltre a questi problemi, lo studio evidenziò anche come i soli dati di emissione non sono in grado di determinare i fattori per la correzione dell'attenuazione. Una simulazione successiva con un fantoccio digitale di un busto umano mostrò che invece, aggiungendo all'algoritmo i dati del TOF, si poteva produrre un sinogramma di attenuazione a meno di un fattore di scala dipendente dalla posizione, mentre la mappa dell'attività risultava scalata di una costante ([11], [39]).

Con un algoritmo MLACF ("Maximun Likelihood of Activity distribution and Attenuation correction factors") fu poi possibile ricavare i fattori di correzione senza la ricostruzione di una mappa, grazie anche all'uso della conoscenza della distribuzione del tracciante per correggere i fattori di scala (Rezaei et al. [40]).

Bal et al. studiarono dunque sul cervello la performance dell'algoritmo MLACF in 57 sistemi PET/CT, ottenendo una ricostruzione fondamentalmente paragonabile a un'immagine corretta con la tomografia computerizzata [11].

Se ricostruire in contemporanea le mappe di attività e di attenuazione può portare ad effetti di crosstalk, una strategia per evitarli consiste nell'acquisizione della sola mappa di attenuazione: questo avviene attraverso l'imposizione di un insieme di condizioni matematiche di coerenza ai dati di emissione che, se le rispettano, vengono utilizzati per stimare la distribuzione dell'attenuazione.

Più che in autonomia, i metodi per condizioni di coerenza applicati ai sistemi TOF-PET/MRI risultano particolarmente utili a migliorare l'accuratezza delle mappe di attenuazione stimate dalla risonanza magnetica. Possono, infatti, aiutare nella ricostruzione dei coefficienti di attenuazione relativi ai voxel già segmentati, riducendo il numero di risultati possibili e stabilizzando così il metodo di correzione (Salomon et al. [41]). Questo approccio venne testato su 5 pazienti sottoposti all'esame in un dispositivo PET/MRI sequenziale (ovvero con gli scanner separati), e paragonato a una mappa di attenuazione CT: i risultati fornirono differenze medie assolute minori del 20% nei polmoni, e minori del 2% del tessuto adiposo, nel sangue e nel tessuto muscolare.

Un notevole vantaggio dell'approccio per condizioni di coerenza sta nell'indipendenza da informazioni anatomiche preventivamente acquisite, per cui risulta applicabile a più pazienti senza risentire delle loro eventuali differenze anatomiche. Alcuni svantaggi riguardano invece, in particolare, l'uso di sequenze convenzionali per le immagini anatomiche MR e la configurazione dell'hardware: tessuti diversi possono infatti trasmettere un segnale localmente disomogeneo (ad esempio le ossa del busto e i polmoni), può verificarsi un disallineamento tra le immagini in acquisizioni sequenziali, e possono verificarsi artefatti di troncamento per le dimensioni limitate del FOV della risonanza magnetica [6].

Quest'ultimo problema può essere migliorato grazie ai dati di emissione, che possono compensare il troncamento del segnale ai bordi del soggetto e i vuoti di segnale sui dispositivi metallici e sui polmoni [42] (Fig. 16).

In conclusione, il metodo proposto può garantire una correzione dell'attenuazione abbastanza solida dai dati TOF-PET e dalla segmentazione delle immagini MR, senza l'utilizzo della conoscenza anatomica specifica o dei coefficienti di attenuazione.

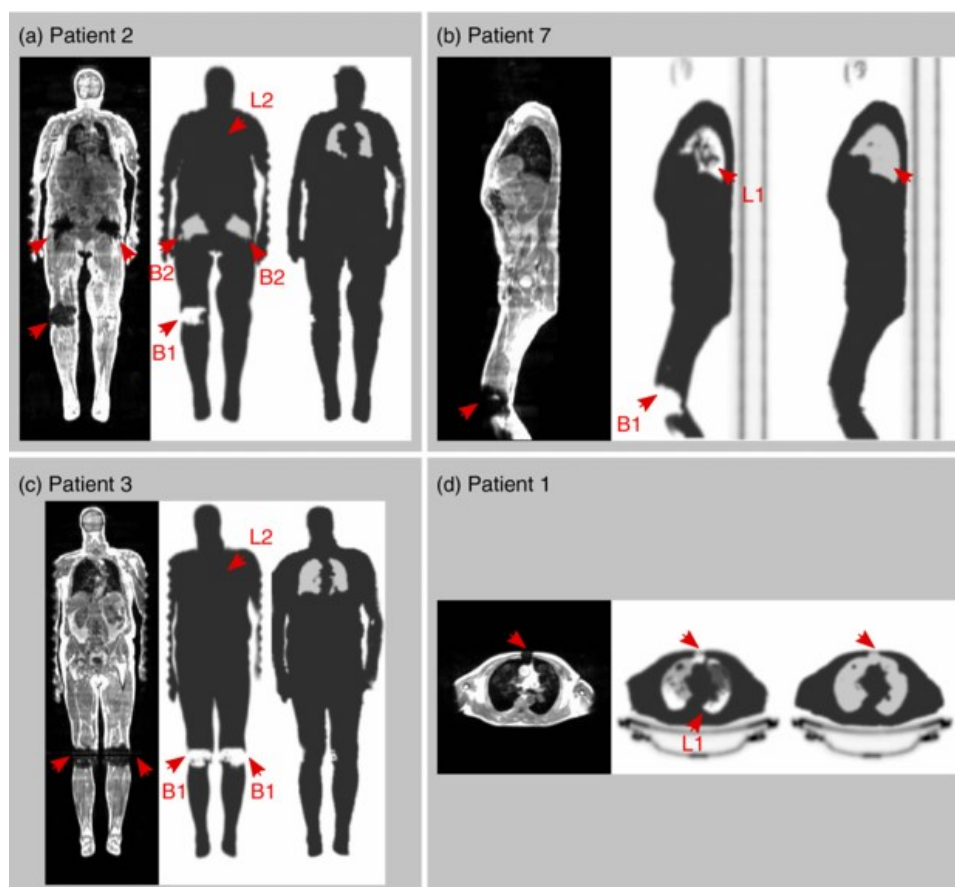


Figura 16: immagine dallo studio di Schramm et al. [42] per la correzione di artefatti metallici, del troncamento e dei vuoti di segnale con i dati di emissione della PET. Per ogni paziente viene mostrata l'immagine PET non corretta, una mappa di attenuazione errata per via degli artefatti e una mappa di attenuazione corretta.

## 4.3 Metodi forniti dai produttori principali

In questa sezione viene fornita una panoramica dei metodi, basati sulla risonanza magnetica, forniti da produttori e venditori dei sistemi integrati PET/MRI. Si tratta, in generale, di soluzioni il cui funzionamento è già stato descritto dal punto di vista della ricerca nelle sezioni precedenti, ma il focus di queste implementazioni sta in un'affidabilità diagnostica confermata e nella convenienza ingegneristica e pratica del loro utilizzo in un contesto clinico, anche affollato.

Alcune delle principali aziende fornitrici, a livello mondiale, dei sistemi di imaging integrato sono Philips Healthcare, Siemens Healthineers, General Electric Healthcare e United Imaging Healthcare. Le informazioni contenute in questa sezione sono state adattate da [5].

### Philips Healthcare

Per correggere l'attenuazione questa azienda fornisce, insieme al loro sistema TOF-PET/MRI Ingenuity (sequenziale, per il corpo intero), un approccio interamente automatico (descritto da Schulz et al., [12]) basato sulla segmentazione in tre classi di immagini da una sequenza turbo spin-echo pesata in T1 a respirazione libera, con una velocità di acquisizione di 24 secondi per posizione del lettino. Ad esso viene aggiunto un algoritmo di "stitching" per evitare che il calo del segnale sui contorni delle acquisizioni intacchi negativamente la mappa di attenuazione. Inoltre, il contorno del corpo e la segmentazione del polmone vengono determinati automaticamente, con una soglia ottenuta da un istogramma pesato sul rumore laplaciano e con un algoritmo di crescita regionale applicato a fette equidistanti. In particolare, i pixel corrispondenti al polmone vengono identificati con dei criteri di coerenza che devono rispettare: in seguito, l'intero polmone viene segmentato con un algoritmo di crescita regionale in tre dimensioni, e gli viene assegnato un coefficiente di attenuazione lineare predefinito di  $0.024 \text{ cm}^{-1}$  (diverso dal tessuto molle, a cui si assegna  $0.096 \text{ cm}^{-1}$ ).

Questo approccio, confrontato al metodo per trasmissione, presenta differenze medie relative minori del 10% in tutte le zone ad eccezione del cervelletto, del polmone e del mediastino: l'analisi quantitativa fornisce dunque risultati accettabili [43].

Per minimizzare gli artefatti di troncamento vengono prima identificate, sempre con un processo automatico, le zone a rischio, e il contorno del corpo viene stimato con i dati di emissione della PET non corretti per l'attenuazione. Infine, le zone poste fra il troncamento

della mappa di attenuazione e il contorno del corpo vengono riempite con i coefficienti del tessuto molle.

Dato che questo metodo può comunque ricostruire in modo impreciso il contorno del corpo troncato confondendovi lo sfondo, è stata proposta un'alternativa per cui si ottiene la correzione del troncamento su base statistica [5].

### **Siemens Healthineers**

Questa azienda, invece, con il suo scanner integrato Biograph mMR, fornisce un metodo per la correzione dell'attenuazione basato sulla segmentazione del corpo intero in 4 classi di tessuti (aria di sfondo, polmone, grasso e tessuto molle), utilizzando una sequenza Dixon-VIBE a due punti (dal tempo di acquisizione di 19 secondi per posizione) di cui solo i dati del torace sono acquisiti a respirazione trattenuta. Per ogni posizione del lettino vengono dunque generate sia immagini in fase e fuori fase, che immagini dell'acqua e del grasso con l'applicazione di opportune soglie. Un'analisi delle componenti connesse (ovvero un'analisi topologica dei dati) permette poi di distinguere il tessuto polmonare dalle cavità interne. Inoltre, per minimizzare gli errori nella classificazione dell'osso, del cuore e dell'aorta (che potrebbero essere confusi con l'aria), si utilizza un filtro di chiusura morfologica.

Ai diversi tessuti segmentati vengono dunque assegnati dei coefficienti di attenuazione lineare predeterminati (per l'aria 0, per il polmone 0.022, per il grasso 0.085, per i tessuti molli  $0.100 \text{ cm}^{-1}$ ) e, infine, vi si utilizza un filtro gaussiano 3D per generare la mappa di attenuazione che sarà combinata e completata con la mappa dell'hardware nel FOV.

Nella valutazione iniziale del metodo sono stati riscontrati errori maggiori per le lesioni ossee con variazioni medie dei SUVs (standard uptake values) dell'8%, le lesioni del collo (4%), e del polmone (2%) [13]. In seguito, fu proposto un altro metodo per ricavare la mappa della testa tramite la segmentazione di sequenze UTE, ma si tratta di un'idea ancora sotto studio e senza approvazione clinica [5].

Per gestire il problema del troncamento, si utilizzavano inizialmente le immagini PET non corrette per registrare manualmente una coppia di cilindri associati al tessuto molle, che approssimassero le braccia [44]. Veniva poi utilizzato un algoritmo MLAA modificato per ricostruire i dati mancanti, risultando nella diminuzione dell'errore nelle stime dei SUVs a meno del 5%. Dato che questa strategia è però dipendente dal tracciante utilizzato per la PET, è stato proposto un metodo alternativo basato sulla sequenza HUGE ("B0 homogenization using gradient enhancement") che permetteva di espandere il FOV in direzione trans-assiale a 60 cm,

e di identificare le disomogeneità del campo magnetico o le non linearità del gradiente: con questo metodo, i dati che derivano da questa sequenza e dalla Dixon-VIBE sono quindi registrati a formare una mappa di attenuazione più completa ed accurata. I risultati prodotti da questo approccio si dimostrano migliori rispetto al metodo basato sul solo algoritmo MLAA ([5], [45]).

Per il Biograph mMR è stato in seguito proposto un altro metodo, con un algoritmo basato sulla segmentazione per modelli, in modo da integrare informazioni sull'osso nella mappa di attenuazione ricavata con la sequenza Dixon. Il modello dell'osso utilizzato è stato ricavato offline con l'utilizzo di 200 immagini Dixon-VIBE e coppie di maschere relative alle strutture ossee principali del corpo [46]. Per ricavare la mappa di attenuazione di un nuovo soggetto si effettua una registrazione in due fasi, individuale per ogni osso, fra l'immagine del modello e l'immagine MR del paziente: nella prima fase, viene effettuata una registrazione per caratteristiche tra l'immagine fuori fase e l'immagine MR del grasso; nella seconda, si applica una registrazione basata sull'intensità (di maggiore precisione rispetto a una registrazione basata sulle caratteristiche) tra l'immagine in fase e l'immagine MR del grasso. Infine, il modello dell'osso corrispondente viene trasferito sui dati del soggetto per ottenere informazioni a valori continui sull'osso, che vengono combinate alla mappa di attenuazione stimata dalla Dixon.

Una prima valutazione del metodo fu eseguita su 20 persone e dimostrò la sua capacità nel ridurre gli errori sulle strutture ossee, misurate con la Dixon a 4 classi, dal -25% al -4.9%, mentre nei tessuti molli le performance risultarono paragonabili. Anche i risultati ottenuti per le scansioni della testa si mostrarono promettenti, ma si notò la presenza di errori in alcune regioni frontali probabilmente a causa della variabilità dello spessore dell'osso in quella zona ([5], [47]).

Inizialmente, questo metodo per modelli deteneva uno scarso valore clinico per via della bassa risoluzione delle immagini Dixon acquisite, ma dai test svolti sulle ultime implementazioni degli approcci per modelli e sequenze HUGE in decine pazienti oncologici, si è giunti a stabilirne l'affidabilità [48].

## **General Electric Healthcare**

Per lo scanner integrato TOF-PET/MRI Signa, GE propone un metodo per correggere l'attenuazione in cui i dati Dixon sono acquisiti usando array di bobine in radiofrequenza integrati e una sequenza Dixon LAVA-Flex ("liver-accelerated volume acquisition", che in una

singola acquisizione della durata di 18 secondi rileva le informazioni di grasso e acqua, in fase e fuori fase).

Per ogni posizione del letto, viene prima determinato il contorno del corpo e poi avviene la segmentazione dei tessuti con un approccio phase-field. Le immagini Dixon del grasso e dell'acqua servono poi ad assegnare valori di attenuazione continui in un range tra  $0.086$  e  $0.100 \text{ cm}^{-1}$  ai voxel del tessuto molle, mentre al polmone viene assegnato un coefficiente di  $0.0180 \text{ cm}^{-1}$ . La correzione del troncamento, invece, si esegue con le immagini TOF-PET non corrette per l'attenuazione. Con questo metodo sono stati calcolati bias dei SUVs massimi del 5.7% nel fegato e dell'1.5% nelle zone con bassa concentrazione di tracciante [49].

GE ha inoltre sviluppato un metodo, basato sugli atlanti, per ricavare la mappa di attenuazione della testa con l'utilizzo di dati acquisiti con la stessa sequenza LAVA-Flex. L'atlante del tessuto osseo, in particolare, si compone della media delle immagini CT di 50 soggetti, elaborate con opportune registrazioni.

Per generare la mappa di attenuazione di un nuovo soggetto, si uniscono alle immagini LAVA-Flex in fase le informazioni sul tessuto osseo, che vengono integrate con una registrazione in due step tra l'immagine MR e i dati del cranio ricavati dall'atlante. Questa trasformazione viene applicata anche all'atlante non segmentato per ottenere, mediante delle soglie di intensità, il contorno della testa, il tessuto molle e le cavità. Combinando le informazioni delle ossa e del tessuto molle si ottiene quindi una pseudo-CT, che viene poi convertita in una mappa di attenuazione. Un test su 13 soggetti mostrò per questo metodo dei bias ridotti allo 0.2% rispetto all'approccio per CT [50].

## **United Imaging Healthcare**

Questa azienda associa alla sua proposta più recente di PET/MRI uPMR 790 un metodo per la correzione dell'attenuazione che utilizza una sequenza Dixon 3D (anche utilizzata per ricavare le immagini pesate in T1 per la diagnostica) di cui si raccolgono i dati tramite delle bobine per la testa e il collo, per il corpo e per la colonna vertebrale. La velocità di acquisizione sull'addome è di 70 secondi per posizione del lettino, mentre per altre regioni è di 35 secondi per posizione.

La mappa di attenuazione viene ottenuta segmentando in 4 classi di tessuto le immagini in fase e fuori fase utilizzando un algoritmo U-Net. Nel caso di scansioni del corpo, queste immagini vengono prima usate per calcolare le immagini di sola acqua e solo grasso, e solo dopo vengono

segmentate in aria, tessuto molle, grasso, polmone e osso (Fig. 17): la segmentazione del polmone, in particolare, si avvale di un U-Net del tutto automatico e che quindi non necessita di input manuali, mentre con un'altra rete neurale, chiamata ResNet, si ricavano anche le componenti a valori continui delle ossa. I coefficienti di attenuazione lineare utilizzati sono, in  $\text{cm}^{-1}$ , 0.02 per il polmone, 0.080 per il grasso, 0.096 per il tessuto molle e 0.161 per le ossa [5].

Le mappe di attenuazione dei componenti hardware rigidi (il lettino e le bobine per la testa e per la colonna vertebrale) presenti nel FOV sono calcolate tramite delle scansioni a trasmissione CT e vengono aggiunte alla mappa del paziente per una correzione più completa. Vengono invece ignorati i componenti hardware flessibili di superficie, come l'array di bobine per il corpo [51].

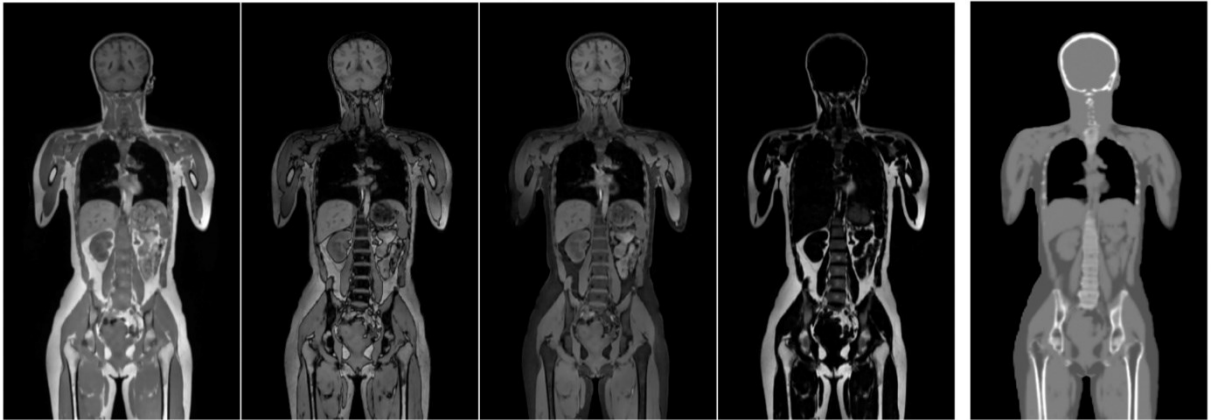


Figura 17: immagini in fase, fuori fase, di sola acqua, di solo grasso e la mappa di attenuazione corrispondente calcolata con l'algoritmo U-Net. Immagine da [5], fornita da United Imaging.

## 5. Discussioni

Le caratteristiche fondamentali che definiscono l'applicabilità clinica dei metodi per correggere l'attenuazione, nei sistemi PET/MRI, si identificano nella robustezza (ossia la capacità dello stesso di non produrre, in nessuna occasione, errori che compromettano la diagnosi, anche se possono incorrere eventuali errori meno rilevanti), nella facilità di implementazione, nella generalizzabilità tra i pazienti e tra i radiotraccianti, nella riproducibilità e nell'indipendenza dall'utente e dalla zona scansionata. Dovrebbero inoltre fornire risultati paragonabili alla correzione con la CT, considerata ad oggi lo standard consolidato per la correzione dell'attenuazione nella PET.

Seguendo le pubblicazioni che, nella storia della ricerca, hanno testato e proposto diverse alternative per correggere l'attenuazione nei sistemi PET/MRI, si evince come nessuna di esse sia ancora riuscita ad eguagliare completamente la correzione che si ottiene, invece, dal metodo standard con la tomografia computerizzata.

Si possono comunque notare i grandi progressi che gli studi eseguiti in questo campo hanno permesso di raggiungere, sviluppando livelli di accuratezza e di applicabilità dei metodi che, sebbene non risultino ancora perfetti, si sono rivelati sempre migliori.

Si propone, di seguito, una discussione sui principali aspetti che caratterizzano ogni metodo rispetto agli altri e che ne giustificano, in particolare, l'interesse e la rilevanza che hanno ricevuto o meno in ambito clinico-diagnostico. Una panoramica schematica e comparativa dei vari approcci viene fornita nella Tabella 1.

I metodi di registrazione semi-automatici basati sui template e sugli atlanti permettono di inglobare le informazioni anatomiche di un campione della popolazione nelle mappe di attenuazione individuali del paziente, e possono essere integrati alla segmentazione e ad algoritmi per il riconoscimento dei pattern per ottenere informazioni locali aggiuntive laddove la registrazione non risulti efficiente. Il tempo di acquisizione non viene allungato oltre il necessario per l'esame, ma la difficoltà computazionale richiesta dalla registrazione fa sì che i tempi di elaborazione superino la mezz'ora, finanche a impiegare alcune ore per il corpo intero. In aggiunta, non è solidamente verificata la performance di questi metodi nei pazienti che presentano patologie nel corpo intero, o variabilità anatomiche date da condizioni come il sesso, l'età o l'etnia: vi è dunque la necessità di effettuare più prove ed aggiornamenti su questi metodi, puntando all'utilizzo dei dati di un campione della popolazione che sia il più ampio ed inclusivo possibile. Dati i lunghi tempi richiesti dalla registrazione degli atlanti, è probabile che non

verranno consolidati ulteriormente nella clinica: l'utilità degli studi potrà efficacemente presentarsi, però, nel miglioramento dei metodi di deep learning, che utilizzano gli atlanti per l'addestramento degli algoritmi.

I metodi per segmentazione di sequenze convenzionali consistono in algoritmi semi-automatici che dividono e classificano i voxel che compongono l'immagine MR, a ognuno di cui viene assegnato un coefficiente di attenuazione (conosciuto o stimato) per ricavarne una mappa. Forniscono il notevole vantaggio del maggiore riconoscimento delle variabilità anatomiche rispetto agli atlanti (essendo basati direttamente sull'immagine del paziente in esame), non necessitano di allungare i tempi di acquisizione e la loro elaborazione risulta abbastanza breve. Il limite principale che presentano è la difficoltà a visualizzare i tessuti con i tempi di rilassamento spin-spin più corti, per cui impongono la conoscenza delle informazioni anatomiche del paziente per ricavare una stima della distribuzione e dei contorni di questi tessuti. Inoltre, non tengono conto della variabilità della densità (e quindi dell'attenuazione) in uno stesso tessuto, introducendo il rischio di stime parzialmente errate, e sono soggetti ad artefatti metallici e di troncamento che possono essere solo in parte alleviati.

Una valida integrazione ai metodi di segmentazione viene fornita dalle sequenze Dixon, che permettono la separazione del tessuto adiposo dall'acqua e dai tessuti molli grazie alle diverse frequenze di Larmor in questi tessuti. Il loro utilizzo permette una maggiore precisione dei dati anatomici ricavati localmente e, dunque, una mappa più accurata, senza allungare eccessivamente i tempi di acquisizione. Non risolvono, però, la mancata visualizzazione e distinzione del tessuto osseo, delle cavità e dei polmoni. Nonostante questo, le promettenti performance fornite dai metodi con sequenze Dixon e l'esecuzione di studi al momento sufficienti a determinarne stabilità ed accuratezza nella diagnostica, hanno fatto sì che venissero implementati in ambito clinico tramite le proposte dei venditori dei sistemi PET/MRI.

La segmentazione con sequenze UTE o ZTE affronta, invece, il problema della visualizzazione ossea e, unita all'uso delle sequenze Dixon, permette di ricavare il segnale dal tessuto osseo, dalle cavità, dai polmoni, dal tessuto adiposo e dal tessuto molle. Con alcuni metodi si riesce, inoltre, a rilevare le variazioni di densità di tessuti come le ossa e i polmoni, a cui si associano coefficienti di attenuazione continui. L'acquisizione e l'elaborazione di immagini da queste sequenze richiede, però, un tempo aggiuntivo di qualche minuto, per cui potrebbero risultare più impegnative nelle applicazioni di corpo intero. I risultati derivati da questi approcci ne sottolineano comunque le grandi potenzialità, ma non sono ancora stati studiati e testati a sufficienza per l'impiego clinico.

Tabella 1: Schema riassuntivo e comparativo dei diversi metodi, esposti in questo elaborato, per correggere l'attenuazione nei sistemi PET/MRI. Per ognuno viene fornita una descrizione sommaria, e un elenco di vantaggi e svantaggi più rilevanti.

<b>Metodo AC per PET/MRI</b>	<b>Descrizione</b>	<b>Vantaggi</b>	<b>Svantaggi</b>	<b>Forniti dai venditori</b>
<b>Template/atlanti</b>	Associa dei riferimenti anatomici MR/CT all'immagine target MR per ricavare la mappa, si può associare al riconoscimento dei pattern	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coefficienti di attenuazione continui</li> <li>- Non allunga le acquisizioni</li> <li>- Indipendenza dalla PET</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variabilità anatomica e patologie non rilevabili: poco adattabile al corpo intero</li> <li>- Possibili errori di registrazione</li> <li>- Database diversi per pazienti pediatrici</li> <li>- Elaborazione molto lunga</li> </ul>	Sì (GE Signa)
<b>Segmentazione di immagini pesate in T1</b>	Suddivisione in voxel dell'immagine e riconoscimento del tessuto per voxel	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adattabile anche al corpo intero</li> <li>- Dati locali e individuali</li> <li>- Rapidità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ignora le ossa</li> <li>- Coefficienti di attenuazione costanti: ignora densità variabili</li> </ul>	Sì
<b>Segmentazione con sequenza Dixon</b>	Sfrutta soglie di frequenza per distinguere l'acqua e i tessuti molli dal tessuto adiposo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dati anatomici locali</li> <li>- Separazione acqua e grasso</li> <li>- Rapido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ignora le ossa</li> <li>- Coefficienti di attenuazione costanti: ignora densità variabili</li> </ul>	Sì
<b>Segmentazione con sequenze UTE / ZTE</b>	Le sequenze apposite permettono di visualizzare i tessuti dai segnali più brevi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Visualizzazione di ossa, aria e polmoni</li> <li>- Coefficienti di attenuazione continui</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lunghi tempi di acquisizione: meno adatto al corpo intero</li> </ul>	No
<b>Deep learning</b>	Utilizza algoritmi automatici addestrati a classificare i tessuti e ad assegnarvi un coefficiente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Automazione completa dopo l'addestramento e gli input iniziali</li> <li>- Accuratezza</li> <li>- Bassa sensibilità agli artefatti metallici e di troncamento</li> <li>- Indipendenza dal tracciante se l'input è con i dati della MR</li> <li>- Elevata rapidità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Possibili errori durante l'addestramento</li> <li>- Necessità di addestramento diverse per dati pediatrici</li> <li>- Necessità di database molto forniti per l'addestramento</li> </ul>	No (con eccezione recente di UI)
<b>Trasmissione con radionuclidi</b>	Ricava la mappa di attenuazione dalla scansione a trasmissione con fotoni a 511 keV, da sorgenti esterne al corpo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coefficienti di attenuazione per fotoni a 511 keV</li> <li>- Non allunga il tempo di acquisizione</li> <li>- Integrazione dell'attenuazione dell'hardware</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Difficoltà di implementazione</li> <li>- Dose radioattiva maggiore</li> <li>- Crosstalk in indagini non TOF</li> <li>- Mappe con rumore</li> <li>- Possibili errori di registrazione</li> </ul>	No (ma utilizzato per la mappa dell'hardware)
<b>Dati di emissione</b>	Elabora una mappa di attenuazione utilizzando i dati delle immagini PET, può combinarsi ai metodi per trasmissione	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coefficienti di attenuazione per fotoni a 511 keV</li> <li>- Non allunga il tempo di acquisizione</li> <li>- Accurato per lesioni del tessuto molle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Difficoltà a vedere ossa, cavità e polmoni</li> <li>- Scalatura del segnale</li> <li>- Crosstalk tra attività e attenuazione</li> <li>- Necessità di indagini TOF</li> </ul>	No (eccezione per la correzione del troncamento, nel Siemens mMR)

I metodi che utilizzano il deep learning rappresentano il più recente interesse nella ricerca per la correzione dell'attenuazione, grazie al vantaggio universalmente ambito della totale automazione del processo. Essi, infatti, dopo l'addestramento nel momento dello sviluppo dell'algoritmo e l'input di immagini MR o PET nel momento della correzione, sono in grado di ricavare iterativamente una mappa di attenuazione accurata in pochi secondi, o pochi minuti a seconda dell'applicazione. Inoltre, presentano una bassa sensibilità agli artefatti metallici e di troncamento, che sono in grado di correggere, e risultano performanti anche per le scansioni di corpo intero. In generale, la possibilità di un approccio rapido, accurato ed indipendente dal controllo e dall'interazione dell'utente lascia intendere che, con ulteriori studi e progressi nel loro sviluppo, questi metodi soppianteranno quelli semi-automatici e giungeranno a rappresentare la prima scelta in ambito clinico nel prossimo futuro. Attualmente, rimane la necessità di indagini più approfondite sul comportamento e sull'addestramento di questi algoritmi, che dovranno essere istruiti su database più ampi e su raccolte di dati anche pediatrici, e testati in molteplici situazioni.

I metodi legati all'utilizzo dei dati della PET rappresentano poi una categoria già introdotta da tempo per la correzione dell'attenuazione, con il metodo della tecnologia a trasmissione con radionuclidi per il calcolo di una mappa direttamente applicabile all'immagine PET. I metodi per trasmissione possono risultare i più intuitivi per risolvere il problema dell'attenuazione, dato l'utilizzo di fotoni a 511 keV e l'inclusione dell'attenuazione dell'hardware nella mappa, ma presentano i difetti del possibile crosstalk tra i dati di emissione e trasmissione, della dose maggiore di radiazioni e della difficoltà di implementazione fisica nei sistemi PET/MRI integrati. Considerate le difficoltà, questi metodi non hanno trovato vere e proprie applicazioni cliniche nella correzione completa, ma risultano utili per ricavare una mappa di attenuazione dell'hardware nel FOV della PET, da aggiungere alla mappa del paziente durante la correzione dell'immagine.

I metodi che utilizzano i soli dati di emissione rappresentano invece un tentativo di ricavare le informazioni di attenuazione intrinsecamente contenute nel segnale, sfruttando delle condizioni di coerenza o degli algoritmi iterativi che ricostruiscono, alternativamente, la mappa di attenuazione e l'immagine. Il processo produce, però, delle mappe scalate, rumorose e imprecise nella rappresentazione delle ossa, delle cavità e dei polmoni, e può essere applicato solo nei sistemi TOF-PET. Nonostante siano state proposte alcune strategie per limitare o correggere questi problemi, i metodi per dati di emissione non hanno preso piede come protagonisti nella correzione dell'attenuazione in ambito clinico. Tuttavia, possono risultare utili per integrare alcune informazioni di attenuazione mancanti nel metodo della segmentazione, e per correggere eventuali artefatti metallici e di troncamento.

Con queste riflessioni si può affermare che, attualmente, nessun metodo proposto per correggere l'attenuazione nei sistemi PET/MRI è stato sufficientemente studiato e riconosciuto rispetto agli altri in modo tale da poter essere ufficialmente definito il metodo standard: la ricerca dovrà tentare di approfondire, aggiornare e adattare le varie proposte a diversi tipi di applicazioni diagnostiche, in cui sarà determinante il coinvolgimento di gruppi più estesi e categorie diverse di pazienti. Dalle proposte dei venditori si può comunque evincere l'attuale ruolo preponderante dei metodi di segmentazione con le sequenze Dixon, mentre gli ultimi interessi nella ricerca lasciano intuire che i metodi del deep learning stanno attirando e attireranno, nel prossimo futuro, un'attenzione sempre maggiore.

In ultima analisi si sottolinea come, evidenziando i vantaggi e le limitazioni di ogni metodo tramite degli studi comparativi, si possa ispirare la realizzazione di nuovi metodi composti da più idee sinergiche: delle nuove proposte potrebbero essere pensate, e valutate, per sfruttare in combinazione i vantaggi di approcci diversi e compensarne le limitazioni. Non è dunque da escludere che un futuro standard nella correzione dell'attenuazione nei sistemi PET/MRI non possa realizzarsi nell'ibridazione di più metodi, o in proposte totalmente nuove.

## 6. Conclusioni

La correzione dell'attenuazione nella PET è tra le operazioni più importanti da svolgere per ottenere un'immagine affidabile per il suo scopo diagnostico: nei sistemi PET e PET/CT si può eseguire tramite i dati di attenuazione della tomografia computerizzata o con scansioni a trasmissione con radionuclidi, ottenendo una mappa di attenuazione particolarmente accurata. Per eseguirla, invece, nei sistemi di imaging integrati PET/MRI non è generalmente possibile applicare queste idee, e sono invece stati proposti più metodi, basati sulla risonanza magnetica o sui dati di emissione della PET, per cercare di ottenere risultati di correzione paragonabili al metodo per CT. Tra di essi, i metodi più forniti ed utilizzati nella diagnostica risultano essere ad oggi i metodi per segmentazione semi-automatici con sequenze Dixon, che permettono di ottenere ottime classificazioni dei tessuti molli con margini di errore relativamente bassi. I metodi per segmentazione di sequenze specifiche potranno però fornire, con ulteriori studi e ricerca, una risorsa preziosa da integrare per la classificazione delle ossa, dei polmoni e delle cavità. I metodi che utilizzano i template e gli atlanti, d'altro canto, non risultano ampiamente applicati, ma il loro sviluppo può rivelarsi importante per determinare un'alternativa più accurata della segmentazione nella visualizzazione delle ossa, fornendo allo stesso tempo una base migliore di addestramento per gli algoritmi automatici. I metodi di deep learning, infine, pur non essendo ancora ampiamente distribuiti, stanno attirando la maggiore attenzione in ambito di ricerca: se ne deriva l'intuizione che possano giungere a costituire il prossimo metodo standard per correggere l'attenuazione, in quanto l'accuratezza delle mappe, la velocità e l'autonomia che li caratterizzano sono tra gli aspetti più richiesti in ambito applicativo. Gli studi e il paragone fra i diversi metodi proposti potranno inoltre suggerire, in futuro, lo sviluppo di nuovi approcci che sappiano sfruttare in sinergia più idee per sfruttarne i vantaggi e compensarne le limitazioni, in modo da ottenere una correzione sempre migliore.

# Bibliografia

- [1] G. Wagenknecht, H.-J. Kaiser, F. M. Mottaghy, e H. Herzog, «MRI for attenuation correction in PET: methods and challenges», *Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med.*, vol. 26, fasc. 1, pp. 99–113, feb. 2013, doi: 10.1007/s10334-012-0353-4.
- [2] H. Zaidi, M.-L. Montandon, e A. Alavi, «Advances in Attenuation Correction Techniques in PET», *PET Clin.*, vol. 2, fasc. 2, pp. 191–217, apr. 2007, doi: 10.1016/j.cpet.2007.12.002.
- [3] M. Serrano-Sosa, A. M. Franceschi, e C. Huang, «Attenuation Correction and Quantitative PET Analysis», in *Hybrid PET/MR Neuroimaging*, A. M. Franceschi e D. Franceschi, A c. di, Cham: Springer International Publishing, 2022, pp. 17–25. doi: 10.1007/978-3-030-82367-2\_3.
- [4] T. Schaeffter e V. Schulz, «MR-Based Attenuation Correction in PET–MRI», in *MRI of Short- and Ultrashort-T2 Tissues*, J. Du e G. M. Bydder, A c. di, Cham: Springer International Publishing, 2023, pp. 561–573. doi: 10.1007/978-3-031-35197-6\_45.
- [5] C. Catana, «Attenuation correction for human PET/MRI studies», *Phys. Med. Biol.*, vol. 65, fasc. 23, p. 23TR02, dic. 2020, doi: 10.1088/1361-6560/abb0f8.
- [6] V. Keereman, P. Mollet, Y. Berker, V. Schulz, e S. Vandenberghe, «Challenges and current methods for attenuation correction in PET/MR», *Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med.*, vol. 26, fasc. 1, pp. 81–98, feb. 2013, doi: 10.1007/s10334-012-0334-7.
- [7] M. Cabezas, A. Oliver, X. Lladó, J. Freixenet, e M. Bach Cuadra, «A review of atlas-based segmentation for magnetic resonance brain images», *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 104, fasc. 3, pp. e158–e177, dic. 2011, doi: 10.1016/j.cmpb.2011.07.015.
- [8] E. R. Kops *et al.*, «Attenuation Correction of the Cerebellum in PET/MR Data», *IEEE Trans. Radiat. Plasma Med. Sci.*, vol. 8, fasc. 6, pp. 618–631, lug. 2024, doi: 10.1109/TRPMS.2024.3370252.
- [9] M. Hofmann *et al.*, «MRI-Based Attenuation Correction for PET/MRI: A Novel Approach Combining Pattern Recognition and Atlas Registration», *J. Nucl. Med.*, vol. 49, fasc. 11, pp. 1875–1883, nov. 2008, doi: 10.2967/jnumed.107.049353.
- [10] M. Hofmann *et al.*, «MRI-Based Attenuation Correction for Whole-Body PET/MRI: Quantitative Evaluation of Segmentation- and Atlas-Based Methods», *J. Nucl. Med.*, vol. 52, fasc. 9, pp. 1392–1399, set. 2011, doi: 10.2967/jnumed.110.078949.
- [11] H. Zaidi, M.-L. Montandon, e D. O. Slosman, «Magnetic resonance imaging-guided attenuation and scatter corrections in three-dimensional brain positron emission tomography», *Med. Phys.*, vol. 30, fasc. 5, pp. 937–948, apr. 2003, doi: 10.1118/1.1569270.
- [12] V. Schulz *et al.*, «Automatic, three-segment, MR-based attenuation correction for whole-body PET/MR data», *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 38, fasc. 1, pp. 138–152, gen. 2011, doi: 10.1007/s00259-010-1603-1.
- [13] A. Martinez-Möller *et al.*, «Tissue Classification as a Potential Approach for Attenuation Correction in Whole-Body PET/MRI: Evaluation with PET/CT Data», *J. Nucl. Med.*, vol. 50, fasc. 4, pp. 520–526, apr. 2009, doi: 10.2967/jnumed.108.054726.
- [14] A. Akbarzadeh, M. R. Ay, A. Ahmadian, N. Riahi Alam, e H. Zaidi, «Impact of using different tissue classes on the accuracy of MR-based attenuation correction in PET-MRI», in *2011 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, Valencia, Spain: IEEE, ott. 2011, pp. 2524–2530. doi: 10.1109/NSSMIC.2011.6152682.
- [15] V. Keereman, Y. Fierens, T. Broux, Y. De Deene, M. Lonneux, e S. Vandenberghe, «MRI-Based Attenuation Correction for PET/MRI Using Ultrashort Echo Time Sequences», *J. Nucl. Med.*, vol. 51, fasc. 5, pp. 812–818, mag. 2010, doi: 10.2967/jnumed.109.065425.
- [16] Y. Berker *et al.*, «MRI-Based Attenuation Correction for Hybrid PET/MRI Systems: A 4-Class Tissue Segmentation Technique Using a Combined Ultrashort-Echo-Time/Dixon MRI Sequence», *J. Nucl. Med.*, vol. 53, fasc. 5, pp. 796–804, mag. 2012, doi: 10.2967/jnumed.111.092577.

- [17] P. K. Han *et al.*, «MR-based PET attenuation correction using a combined ultrashort echo time/multi-echo Dixon acquisition», *Med. Phys.*, vol. 47, fasc. 7, pp. 3064–3077, lug. 2020, doi: 10.1002/mp.14180.
- [18] M. Weiger e K. P. Pruessmann, «Zero Echo Time (ZTE) MRI», in *MRI of Short- and Ultrashort-T2 Tissues*, J. Du e G. M. Bydder, A c. di, Cham: Springer International Publishing, 2023, pp. 53–66. doi: 10.1007/978-3-031-35197-6\_5.
- [19] A. P. Leynes *et al.*, «Hybrid ZTE /Dixon MR -based attenuation correction for quantitative uptake estimation of pelvic lesions in PET / MRI», *Med. Phys.*, vol. 44, fasc. 3, pp. 902–913, mar. 2017, doi: 10.1002/mp.12122.
- [20] G. Krokos, J. MacKewn, J. Dunn, e P. Marsden, «A review of PET attenuation correction methods for PET-MR», *EJNMMI Phys.*, vol. 10, fasc. 1, p. 52, set. 2023, doi: 10.1186/s40658-023-00569-0.
- [21] O. Ronneberger, P. Fischer, e T. Brox, «U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation», 18 maggio 2015, *arXiv*: arXiv:1505.04597. Consultato: 30 ottobre 2024. [Online]. Disponibile su: <http://arxiv.org/abs/1505.04597>
- [22] D. Nie *et al.*, «Medical Image Synthesis with Context-Aware Generative Adversarial Networks», in *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2017*, vol. 10435, M. Descoteaux, L. Maier-Hein, A. Franz, P. Jannin, D. L. Collins, e S. Duchesne, A c. di, in *Lecture Notes in Computer Science*, vol. 10435. , Cham: Springer International Publishing, 2017, pp. 417–425. doi: 10.1007/978-3-319-66179-7\_48.
- [23] X. Han, «MR-based synthetic CT generation using a deep convolutional neural network method», *Med. Phys.*, vol. 44, fasc. 4, pp. 1408–1419, apr. 2017, doi: 10.1002/mp.12155.
- [24] K. Gong, J. Yang, K. Kim, G. El Fakhri, Y. Seo, e Q. Li, «Attenuation correction for brain PET imaging using deep neural network based on Dixon and ZTE MR images», *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, fasc. 12, p. 125011, giu. 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aac763.
- [25] P. Blanc-Durand *et al.*, «Attenuation correction using 3D deep convolutional neural network for brain 18F-FDG PET/MR: Comparison with Atlas, ZTE and CT based attenuation correction», *PLOS ONE*, vol. 14, fasc. 10, p. e0223141, ott. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0223141.
- [26] C. N. Ladefoged, L. Marner, A. Hindsholm, I. Law, L. Højgaard, e F. L. Andersen, «Deep Learning Based Attenuation Correction of PET/MRI in Pediatric Brain Tumor Patients: Evaluation in a Clinical Setting», *Front. Neurosci.*, vol. 12, p. 1005, gen. 2019, doi: 10.3389/fnins.2018.01005.
- [27] A. P. Leynes *et al.*, «Zero-Echo-Time and Dixon Deep Pseudo-CT (ZeDD CT): Direct Generation of Pseudo-CT Images for Pelvic PET/MRI Attenuation Correction Using Deep Convolutional Neural Networks with Multiparametric MRI», *J. Nucl. Med.*, vol. 59, fasc. 5, pp. 852–858, mag. 2018, doi: 10.2967/jnumed.117.198051.
- [28] A. Torrado-Carvajal *et al.*, «Dixon-VIBE Deep Learning (DIVIDE) Pseudo-CT Synthesis for Pelvis PET/MR Attenuation Correction», *J. Nucl. Med.*, vol. 60, fasc. 3, pp. 429–435, mar. 2019, doi: 10.2967/jnumed.118.209288.
- [29] F. Liu, H. Jang, R. Kijowski, G. Zhao, T. Bradshaw, e A. B. McMillan, «A deep learning approach for 18F-FDG PET attenuation correction», *EJNMMI Phys.*, vol. 5, fasc. 1, p. 24, dic. 2018, doi: 10.1186/s40658-018-0225-8.
- [30] J. Yang, D. Park, G. T. Gullberg, e Y. Seo, «Joint correction of attenuation and scatter in image space using deep convolutional neural networks for dedicated brain <sup>18</sup>F-FDG PET», *Phys. Med. Biol.*, vol. 64, fasc. 7, p. 075019, apr. 2019, doi: 10.1088/1361-6560/ab0606.
- [31] K. Bortolin, H. Arabi, e H. Zaidi, «Deep learning-guided attenuation and scatter correction without using anatomical images in brain PET/MRI», in *2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*, Manchester, United Kingdom: IEEE, ott. 2019, pp. 1–3. doi: 10.1109/NSS/MIC42101.2019.9059943.
- [32] S. Vandenberghe e P. K. Marsden, «PET-MRI: a review of challenges and solutions in the development of integrated multimodality imaging», *Phys. Med. Biol.*, vol. 60, fasc. 4, pp. R115–R154, feb. 2015, doi: 10.1088/0031-9155/60/4/R115.

- [33] P. Mollet, V. Keereman, E. Clementel, e S. Vandenberghe, «Simultaneous MR-Compatible Emission and Transmission Imaging for PET Using Time-of-Flight Information», *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 31, fasc. 9, pp. 1734–1742, set. 2012, doi: 10.1109/TMI.2012.2198831.
- [34] C. C. Watson, L. Eriksson, e A. Kolb, «Physics and applications of positron beams in an integrated PET/MR», *Phys. Med. Biol.*, vol. 58, fasc. 3, pp. L1–L12, feb. 2013, doi: 10.1088/0031-9155/58/3/L1.
- [35] H. Rothfuss *et al.*, «LSO background radiation as a transmission source using time of flight», *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, fasc. 18, pp. 5483–5500, set. 2014, doi: 10.1088/0031-9155/59/18/5483.
- [36] M. Teimoorisichani *et al.*, «A Method for PET Attenuation Correction Using Background Radiation in PET/MRI», in *2022 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*, Italy: IEEE, nov. 2022, pp. 1–3. doi: 10.1109/NSS/MIC44845.2022.10399209.
- [37] Y. Censor, D. E. Gustafson, A. Lent, e H. Tuy, «A New Approach to the Emission Computerized Tomography Problem: Simultaneous Calculation of Attenuation and Activity Coefficients», *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 26, fasc. 2, pp. 2775–2779, apr. 1979, doi: 10.1109/TNS.1979.4330535.
- [38] J. Nuyts, P. Dupont, S. Stroobants, R. Binninck, L. Mortelmans, e P. Suetens, «Simultaneous maximum a posteriori reconstruction of attenuation and activity distributions from emission sinograms», *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 18, fasc. 5, pp. 393–403, mag. 1999, doi: 10.1109/42.774167.
- [39] A. Rezaei *et al.*, «Simultaneous Reconstruction of Activity and Attenuation in Time-of-Flight PET», *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 31, fasc. 12, pp. 2224–2233, dic. 2012, doi: 10.1109/TMI.2012.2212719.
- [40] A. Rezaei, M. Defrise, e J. Nuyts, «ML-Reconstruction for TOF-PET With Simultaneous Estimation of the Attenuation Factors», *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 33, fasc. 7, pp. 1563–1572, lug. 2014, doi: 10.1109/TMI.2014.2318175.
- [41] A. Salomon, A. Goedicke, B. Schweizer, T. Aach, e V. Schulz, «Simultaneous Reconstruction of Activity and Attenuation for PET/MR», *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 30, fasc. 3, pp. 804–813, mar. 2011, doi: 10.1109/TMI.2010.2095464.
- [42] G. Schramm *et al.*, «Evaluation and automatic correction of metal-implant-induced artifacts in MR-based attenuation correction in whole-body PET/MR imaging», *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, fasc. 11, pp. 2713–2726, giu. 2014, doi: 10.1088/0031-9155/59/11/2713.
- [43] G. Schramm *et al.*, «Quantitative accuracy of attenuation correction in the Philips Ingenuity TF whole-body PET/MR system: a direct comparison with transmission-based attenuation correction», *Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med.*, vol. 26, fasc. 1, pp. 115–126, feb. 2013, doi: 10.1007/s10334-012-0328-5.
- [44] G. Delso, A. Martinez-Möller, R. A. Bundschuh, S. G. Nekolla, e S. I. Ziegler, «The effect of limited MR field of view in MR/PET attenuation correction», *Med. Phys.*, vol. 37, fasc. 6Part1, pp. 2804–2812, giu. 2010, doi: 10.1118/1.3431576.
- [45] M. E. Lindemann, M. Oehmigen, J. O. Blumhagen, M. Gratz, e H. H. Quick, «MR -based truncation and attenuation correction in integrated PET / MR hybrid imaging using HUGE with continuous table motion», *Med. Phys.*, vol. 44, fasc. 9, pp. 4559–4572, set. 2017, doi: 10.1002/mp.12449.
- [46] D. H. Paulus *et al.*, «Whole-Body PET/MR Imaging: Quantitative Evaluation of a Novel Model-Based MR Attenuation Correction Method Including Bone», *J. Nucl. Med.*, vol. 56, fasc. 7, pp. 1061–1066, lug. 2015, doi: 10.2967/jnumed.115.156000.
- [47] T. Koesters *et al.*, «Dixon Sequence with Superimposed Model-Based Bone Compartment Provides Highly Accurate PET/MR Attenuation Correction of the Brain», *J. Nucl. Med.*, vol. 57, fasc. 6, pp. 918–924, giu. 2016, doi: 10.2967/jnumed.115.166967.
- [48] M. Oehmigen *et al.*, «Impact of improved attenuation correction featuring a bone atlas and truncation correction on PET quantification in whole-body PET/MR», *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 45, fasc. 4, pp. 642–653, apr. 2018, doi: 10.1007/s00259-017-3864-4.

- [49]S. D. Wollenweber *et al.*, «Comparison of 4-Class and Continuous Fat/Water Methods for Whole-Body, MR-Based PET Attenuation Correction», *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 60, fasc. 5, pp. 3391–3398, ott. 2013, doi: 10.1109/TNS.2013.2278759.
- [50]S. D. Wollenweber *et al.*, «Evaluation of an Atlas-Based PET Head Attenuation Correction Using PET/CT & MR Patient Data», *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 60, fasc. 5, pp. 3383–3390, ott. 2013, doi: 10.1109/TNS.2013.2273417.
- [51]G. Liu *et al.*, «Validation of MR-Based Attenuation Correction of a Newly Released Whole-Body Simultaneous PET/MR System», *BioMed Res. Int.*, vol. 2019, pp. 1–10, nov. 2019, doi: 10.1155/2019/8213215.