



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FOGGIA

TESI DI DOTTORATO

**Le nuove sequenze quantitative in risonanza magnetica cardiaca
per lo studio delle malattie del miocardio in pazienti con
extrasistoli ventricolari.**

Tutor

Prof.ssa Teresa Santantonio

Dottoranda

Dott.ssa Grazia Casavecchia

Co-tutor

Prof. Natale Daniele Brunetti

Anno accademico 2022-2023

INDICE

INTRODUZIONE	5
1. PRINCIPI DI RISONANZA MAGNETICA	7
1.1 INTRODUZIONE ALLA RISONANZA MAGNETICA	7
1.2 RILASSAMENTO LONGITUDINALE T1 E RILASSAMENTO TRASVERSALE T2.....	9
1.3 DENSITÀ PROTONICA	11
1.4 RICOSTRUZIONE SPAZIALE DEL SEGNALE E FORMAZIONE DELL'IMMAGINE	13
1.5 SELEZIONE DELLO STRATO	14
1.6 IDENTIFICAZIONE DEL SEGNALE NEL PIANO.....	14
1.7 STRUMENTAZIONE RM	15
1.8 CONTROINDICAZIONI	18
2. LA RISONANZA MAGNETICA CARDIACA	20
2.1 SISTEMA DI GATING.....	20
2.1.1 <i>Gating cardiaco</i>	20
2.1.2 <i>Gating respiratorio</i>	21
2.2 ESECUZIONE CARDIO-RM	22
2.3 PIANI DI SCANSIONE.....	23
2.4 SEQUENZE CARDIO-RM	25
2.4.1 <i>Sequenze non-contrastografiche</i>	25
2.4.2 <i>Sequenze contrastografiche</i>	28
3. IL MAPPING CARDIACO	31
3.1 SEQUENZE PER LO STUDIO DEL MAPPING CARDIACO.....	31
3.1.1 <i>T1 mapping</i>	32
3.1.2 <i>T2 mapping</i>	34
3.1.3 <i>Applicazioni cliniche</i>	35
4. Cardio-RM ,extrasistoli e cardiomiopatie	38

5. STUDIO SPERIMENTALE	40
5.1 POPOLAZIONE DI STUDIO	41
5.2 ANALISI DEI DATI	42
5.3 DISCUSSIONE	47
5.4 CoNCLUSIONI	48
BIBLIOGRAFIA	49

INTRODUZIONE

La Risonanza Magnetica è una tecnica di diagnostica per immagini che utilizza l'applicazione di un campo magnetico ad elevata intensità.

Il recente ruolo diagnostico della RM è legato ai vantaggi di essere una metodica non invasiva, priva di radiazioni ionizzanti, multiplanare e multiparametrica, cioè in grado di fornire immagini nei tre piani dello spazio e di evidenziare le differenze di segnale all'interno di un organo o tessuto, impiegando diverse sequenze d'immagine e/o somministrando mezzi di contrasto paramagnetici (1).

La Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC) è considerata ad oggi uno dei più completi strumenti diagnostici in ambito cardiologico, consentendo la valutazione non solo morfo-volumetrica, ma anche funzionale e cinetica delle camere cardiache (2). Durante un periodo di svariati decenni, la Cardio-RM si è evoluta fornendoci immagini sempre più raffinate che permettono di valutare globalmente l'apparato cardiovascolare, con ottimi risultati in termini di sensibilità e specificità. Inoltre, grazie all'ampia disponibilità di dati raccolti, il suo ruolo non si esaurisce nella diagnosi, ma risulta fondamentale anche nella valutazione prognostica dei principali quadri patologici.

Caratteristiche di spicco, che rendono di fatto la Risonanza Magnetica Cardiaca indispensabile completamento dell'esame ecografico, sono:

- ♦ la multiplanarietà, che permette di ottenere piani di scansione adatti allo studio delle camere cardiache e dei grossi vasi;
- ♦ l'elevata risoluzione di contrasto;
- ♦ l'elevata risoluzione temporale, utile nella valutazione dinamica del movimento cardiaco, resa possibile dall'impiego di sequenze «dedicate» (3).

Di recente introduzione risulta essere lo studio del Mapping.

L'innovazione rispetto all'utilizzo delle sequenze tradizionali è data dalla capacità di misurare il valore assoluto dei tempi di rilassamento T1 e T2 consentendo una valutazione quantitativa, e non più solo qualitativa, delle immagini RM. Con tali sequenze è possibile visualizzare e parametrare aree di edema, necrosi e fibrosi miocardica senza l'ausilio del mezzo di contrasto. Inoltre, l'analisi del T1 Mapping prima e dopo la

somministrazione ev del mezzo di contrasto paramagnetico, consente la stima del Volume Extracellulare, parametro che correla bene con l'aumento dello spazio extracellulare in svariate patologie cardiache (1).

L'obiettivo di questo lavoro è dimostrare le potenzialità delle metodiche di Mapping comparate con l'LGE che rappresenta il gold standard nella valutazione della necrosi/fibrosi miocardica nel rilevare patologie cardiache misconosciute in pazienti con extrasistolia ventricolare e cuore sano alle metodiche di imaging di I livello.

Capitolo 1

1. PRINCIPI DI RISONANZA MAGNETICA

Nel 1952 Felix Bloch ed Edward Purcell ricevettero il premio Nobel per la fisica, a seguito degli studi condotti nel 1946 in cui scoprirono il fenomeno della risonanza (4). Il fisico Wolfgang Pauli aveva ipotizzato già negli anni '20 che alcuni nuclei fossero dotati di un momento angolare, cui si associava un momento magnetico. Nel corso del secolo scorso diversi studi sono stati essenziali per l'evoluzione della tecnica, tra di essi, quelli di Paul Lauterbur, che nel 1973 scoprì l'importanza dei gradienti applicati ai campi magnetici al fine di ottenere delle immagini, sfruttando gli effetti biologici degli stessi. Peter Mansfield introdusse variazioni più forti in campi magnetici più potenti, riuscendo a migliorare ulteriormente la tecnica e ad acquisire immagini più dettagliate (5).

1.1 INTRODUZIONE ALLA RISONANZA MAGNETICA

Il fenomeno di risonanza si verifica nel momento in cui alcuni nuclei atomici, immersi in un campo magnetico statico, vengono esposti a un secondo campo magnetico oscillante (5).

Alla base del fenomeno vi è un moto di rotazione delle particelle attorno al proprio asse, denominato *spin*. Lo *spin* è associato a un momento di dipolo magnetico, che rende di fatto i nuclei suscettibili a campi magnetici esterni, orientandosi di conseguenza. Inoltre, gli stessi nuclei possono essere fonte di piccoli campi magnetici ed influenzare il comportamento di altri nuclei vicini e del campo magnetico principale.

La risonanza è possibile per nuclei con *spin* non nullo, in cui sia il numero dei protoni che dei neutroni non sia pari. L'idrogeno, il cui nucleo è costituito da un unico protone, è l'elemento ideale per la produzione e la restituzione di una quantità maggiore di segnale, grazie alla dotazione di un momento dipolare magnetico più intenso rispetto ad altri elementi ed alla sua abbondanza nel corpo umano, in quanto presente sia nelle molecole di H₂O che nei gruppi metilenici delle catene di acidi grassi (6).

In assenza di un campo magnetico statico (CMS), i protoni sono orientati in maniera caotica in tutte le direzioni dello spazio e la magnetizzazione risultante sarà nulla.

Quando un gruppo di protoni è immerso in un CMS, i singoli *spin* sono forzati ad orientarsi nella direzione del campo magnetico, allineandosi parallelamente o antiparallelamente ad esso, stati definiti rispettivamente «stato up» e «stato down». La magnetizzazione risultante non sarà più nulla, ma sarà rappresentata da un vettore che avrà la stessa direzione del CMS, verso parallelo o antiparallelo ed intensità pari alla somma algebrica dell'intensità dei singoli vettori magnetici (7) [figura 1.1].

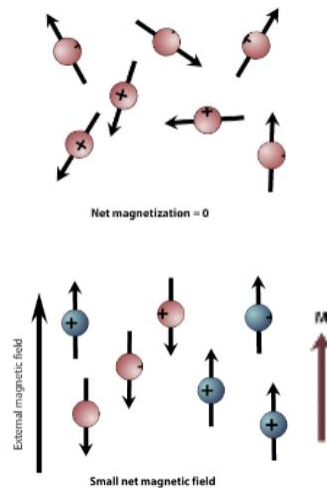


Figura 1.1 – Sopra è rappresentato l'orientamento casuale degli spin. Sotto è rappresentato l'orientazione degli spin prodotta dal CMS.

I due orientamenti non hanno lo stesso valore energetico, bensì quello antiparallelo ha un'energia superiore rispetto al parallelo, per opporsi all'azione di allineamento esercitata dal campo esterno. La conseguenza diretta è la prevalenza numerica dei protoni che si dispongono nello stato energetico inferiore, dunque parallelamente al CMS, ed il verso parallelo del vettore di magnetizzazione risultante.

L'azione del campo magnetico non produce soltanto l'orientamento dei nuclei nella direzione del campo stesso, ma ne induce un movimento complesso, roteante su una superficie conica, attorno ad un asse coincidente con quello del CMS, denominato «movimento di precessione».

La frequenza di Larmor corrisponde alla frequenza del moto di precessione ed è direttamente proporzionale all'intensità del campo magnetico principale applicato ed alla costante giromagnetica. Quest'ultimo è un numero adimensionale che descrive una caratteristica intrinseca di un nucleo in un determinato ambiente ed è perciò variabile a seconda dell'atomo preso in esame.

Il fenomeno di risonanza viene sfruttato sollecitando gli atomi dotati di *spin* ed immersi in un CMS con onde elettromagnetiche a una frequenza che corrisponde a quella di Larmor, che determina il disallineamento ed il cambio di direzione dei moti dei protoni. A seguito dell'impulso di radiofrequenza, infatti, i nuclei si troveranno a un livello energetico maggiore, riducendo la componente parallela al campo esterno ed aumentando quella sul piano trasversale, ed in coerenza di fase nel moto di precessione (7).

Terminato l'impulso di radiofrequenza, il sistema di spin tende al ritorno alla loro posizione di equilibrio inducendo un rilascio di energia che viene rilevata da una bobina. Il tempo che i protoni impiegano nel ritornare al loro stato iniziale è detto «tempo di rilassamento», fondamentale nella produzione di immagini diagnostiche (6).

1.2 RILASSAMENTO LONGITUDINALE T1 E RILASSAMENTO TRASVERSALE T2

La costante di tempo T1, «tempo di rilassamento longitudinale» o «tempo di rilassamento spin-reticolo», definisce il ripristino della posizione di equilibrio dei protoni, parallela al CMS, dalla loro posizione ribaltata sul piano trasversale. Nel riallinearsi i protoni scambiano energia con l'ambiente molecolare circostante. Diversi fattori che condizionano la velocità del rilassamento, come il tipo di tessuto, quantità di acqua presente, intensità del campo magnetico. L'andamento del recupero della Magnetizzazione Macroscopica (MM) segue una curva esponenziale che cresce nel tempo [figura 1.2].

Secondo le leggi matematiche, si definisce il T1 come il tempo necessario a recuperare il 63% della MM longitudinale.

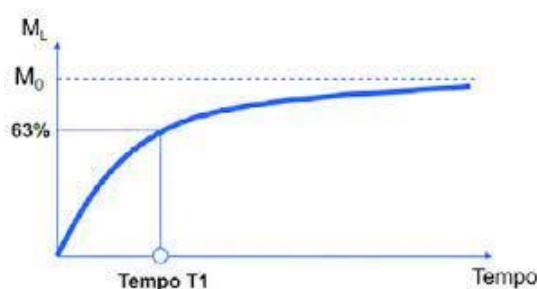


Figura 1.1 – Curva esponenziale del recupero della Magnetizzazione Macroscopica longitudinale.

Il «tempo di rilassamento trasversale» o «tempo di rilassamento spin-spin» o T2 si riferisce alla perdita della coerenza di fase assunta dai protoni. Il tempo di rilassamento trasversale T2 è condizionato dall'interazione tra i campi magnetici generati da spin

adiacenti e, contrariamente a quanto accadeva nel tempo di rilassamento T1, non sarà influenzata dall'intensità del campo magnetico statico e non porta a variazioni d'energia del sistema.

Indispensabile sarà individuare il Tempo di Echo (TE) in cui effettuare la misurazione della magnetizzazione residua. Il TE è un parametro di acquisizione, che indica dopo quanto tempo dal termine della stimolazione viene acquisito il segnale. A parità di quantità di magnetizzazione trasversale e di tempo di echo, i tessuti con T2 maggiore avranno perso una minore quantità di MMT e produrranno un segnale più intenso. Al contrario, con TE troppo brevi, i tessuti non avranno tempo per creare una differenza apprezzabile di segnale. Perciò, sarà necessario utilizzare un TE lungo (6).

La perdita della MM segue una curva esponenziale che decresce nel tempo [figura 1.3].

Secondo le leggi matematiche, si definisce T2 il tempo necessario alla MM trasversale per ridursi del 63% del suo valore iniziale.

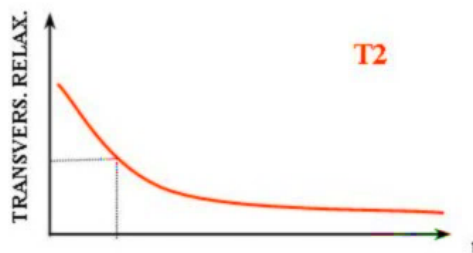


Figura 1.3 – Curva esponenziale della perdita della Magnetizzazione Macroscopica Trasversale.

La magnetizzazione macroscopica trasversale (MMT) non può persistere qualora sia ripristinata la magnetizzazione macroscopica longitudinale (MML). Al contrario, il recupero della MML perdura anche quando MMT sia nulla. Da ciò si evince che il T2 di un determinato tessuto sarà minore o uguale rispetto al T1 (7).

Dal punto di vista biologico, il T1 dipende dalla coincidenza della frequenza dei moti molecolari nell'ambiente circostante con la frequenza di precessione dei protoni; pertanto, l'acqua libera e i fluidi acquosi, in cui è grande distribuzione delle frequenze molecolari, avranno valori alti, come pure le strutture solide cristalline in cui i legami rigidi ostacolano l'interazione energetica. Il suo valore risulta, invece, essere più basso nelle strutture a viscosità intermedia, come parenchimi, le soluzioni proteiche e i tessuti adiposi, in cui il moto di precessione è simile alla loro velocità di movimento.

Il valore del T2, al contrario, è determinato dalla libertà di movimento delle molecole che lo contengono. Il suo valore è elevato nell'acqua libera e nei fluidi acquosi, ma decresce con l'aumento dei soluti, con l'aumento della viscosità dei fluidi, dei legami dell'acqua, raggiungendo valori minimi per i solidi cristallini. Per tal ragione l'utilizzo delle sequenze pesate in T2 è efficace nella valutazione dello stato dei legami dell'acqua nei sistemi biologici.

In conclusione, le sequenze pesate in T1 risultano essere più imprecise rispetto a quelle pesate in T2, ma consentono una maggiore differenziazione tra strutture con densità simile, come quelle capsulari, parenchimatose, adipose o di sostegno (5).

1.3 DENSITÀ PROTONICA

La densità protonica ρ è definita come il numero di protoni di idrogeno risonanti per unità di volume. È specifica per ogni tessuto e da essa dipende l'intensità del segnale rilevato, di cui è in rapporto di proporzionalità diretta.

La densità protonica ρ è determinata dalla risultante dei momenti magnetici degli atomi di idrogeno, pertanto risulta essere indipendente dai legami chimico-fisici o dal contenuto d'acqua. L'utilizzo di questo parametro permette di ottenere informazioni di carattere prevalentemente morfologico e meno funzionale.

L'acquisizione delle immagini trova indicazione soprattutto nel completamento dello studio encefalico e nell'individuazione di malattie articolari e di lesioni muscoloscheletriche. Il segnale sarà scarso per strutture quali l'osso, l'acqua e per i liquidi limpidi che appariranno scuri, mentre nei tessuti a più alto contenuto cellulare il segnale sarà più elevato e le immagini rappresentate più chiare. Perciò, risulta essere una metodica utile nell'individuare tumori ad alta cellularità.

A livello grafico, le immagini T1 pesate risulteranno essere simili a immagini pesate in densità protonica. Quest'ultime, però, essendo dotate di minore resa di contrasto, risultano essere più adatte per una valutazione morfologica complessiva.

Per una corretta interpretazione delle immagini sarà necessario, dunque, tenere in considerazione diversi aspetti del segnale di risonanza, determinato dal sovrapporsi dei

diversi parametri di rilassamento longitudinale (T1), rilassamento trasversale (T2) e densità protonica (ρ).

[Figura 1.4]:

- ◆ I liquidi limpidi immobili possiedono T1 lungo ipointenso, ma un T2 lungo iperintenso, risultando neri in T1 e bianchi in T2;
- ◆ L'osso compatto possiede T1 lungo ipointenso e T2 breve ipointenso, risultando nero sia in T1 che in T2;
- ◆ I parenchimi possiedono valori intermedi di intensità in T1 e T2 dipendente dal contenuto idrico, ma segnale iperintenso in densità protonica;
- ◆ Il grasso possiede T1 breve iperintenso, ma T2 breve ipointenso, risultando bianco in T1 e nero in T2;
- ◆ I tessuti patologici vengono individuati in maniera indiretta grazie all'aumento del loro contenuto idrico dovuto alla presenza di aree di necrosi e/o edema. Possiedono T2 iperintenso con echi tardivi. Molte neoplasie risulteranno essere più chiare rispetto al tessuto corrispondente privo di lesione. L'utilizzo di tecniche per immagini deve avvalersi di segni, dello studio delle caratteristiche anatomiche e la presenza di reperti obiettivi, nonché del riconoscimento di diversi segnali RM rispetto all'organo in fase fisiologica, per poter effettuare una diagnosi tumorale (6).

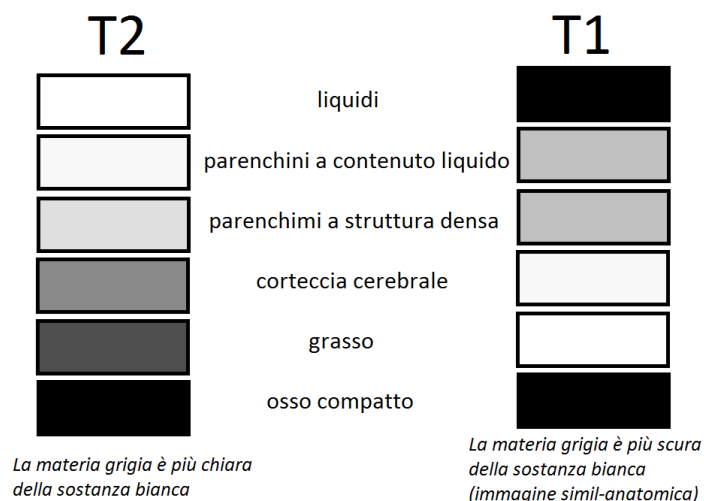


Figura 1.4 – Aspetto delle immagini RM di strutture differenti.

1.4 RICOSTRUZIONE SPAZIALE DEL SEGNALE E FORMAZIONE DELL'IMMAGINE

Il segnale di risonanza è un segnale complesso formato da onde radio sovrapposte e composte tra loro, in assenza di informazione spaziale intrinseca. Alla base del processo vi sono le bobine, una per ogni piano geometrico, capaci di raccogliere il segnale di RM.

In queste bobine, il campo magnetico subirà delle modificazioni lineari della sua intensità dette «gradienti». I gradienti modificano la frequenza o la fase di precessione dei nuclei in maniera diversa da punto a punto.

Deriva, quindi, che il segnale ricevuto da un punto sarà sempre differente rispetto a quello proveniente da un altro. Perciò, si potrà stabilire da quale punto dello spazio il segnale sarà derivato.

La codifica di tale segnale è resa possibile servendoci del metodo della trasformata di Fourier per le due dimensioni, che permette di scomporre un segnale generico in una somma di sinusoidi, onde più semplici (armoniche), con frequenze, ampiezze e fasi diverse, ma note. L'intensità di segnale sarà la variante discriminante per la formazione dell'immagine.

L'immagine si compone di voxel (Volume Element), ovvero, l'unità elementare costituita dallo spessore della sezione e dell'area di un pixel. Ciascun pixel si compone di due coordinate: la frequenza e la fase (7).

I voxel vengono riconosciuti dall'apparecchio, assegnati a un punto del piano e convertiti in un proporzionale valore di luminosità. Segnali più intensi corrisponderanno a intensità luminose maggiori tendenti al bianco, al contrario, segnali poco intensi corrisponderanno a intensità luminose minori rappresentate da scale di grigi e dal nero. La maggiore intensità luminosa nelle immagini T1 pesate corrisponderà a un T1 breve, mentre nelle T2 pesate corrisponderà a un T2 lungo.

Nella risonanza magnetica esiste un'ampia scala di grigi, superiore a quella rappresentata sul monitor. Da ciò ne consegue che, qualora dovessimo attribuire a tutti i segnali RM una densità ottica proporzionale alla loro intensità, si otterrebbe un'immagine illeggibile, grigia e con poco contrasto.

Questa difficoltà è superata grazie alla scelta di un'adeguata finestra corrispondente all'intervallo della scala dell'intensità di segnale. La posizione della finestra determinerà la tipologia delle strutture visualizzate. L'ampiezza della finestra determinerà il contrasto: corrispondenza tra variazioni d'intensità di segnale e variazioni d'intensità luminosa. Da una finestra più stretta si avrà un contrasto più elevato (6-7).

1.5 SELEZIONE DELLO STRATO

Sovrapponendo al campo magnetico principale un gradiente avente la direzione dell'asse z longitudinale, sarà possibile distinguere diverse sezioni assiali, nelle quali i nuclei sono caratterizzati da una frequenza di precessione unica rispetto a quella di altri strati.

Per porre i nuclei della sezione prescelta in risonanza sarà necessario un impulso RF con frequenza identica a quella di precessione dei nuclei della sezione presa in esame. In questo modo, al termine dell'impulso RF, il segnale captato dalla bobina proverrà da quello strato. Lo spessore della sezione dipenderà dal gradiente e dall'ampiezza della banda RF di eccitazione. Un gradiente molto marcato e l'utilizzo di onde radio a banda stretta permetteranno la lettura di strati sottili.

Il processo viene chiamato «eccitazione selettiva» ed è responsabile della multiplanarità della risonanza magnetica; infatti in questo modo sarà possibile programmare l'acquisizione spaziale del segnale e, modificando l'angolazione del sistema di assi cartesiani di riferimento, si potranno effettuare scansioni in diversi piani orientati nello spazio (7).

1.6 IDENTIFICAZIONE DEL SEGNALE NEL PIANO

Una volta definito lo strato da esaminare e il suo spessore, sarà necessario individuare la posizione di ciascun segnale nel piano. L'utilizzo di due ulteriori gradienti di codifica, posti lungo gli assi x e y, permette una valutazione precisa della posizione degli spin nello spazio.

La «codifica di frequenza», il cui gradiente ha la direzione dell'asse x, consente di codificare la frequenza di precessione dei nuclei lungo tale asse, e dunque localizzarli come era già avvenuto per l'asse z.

La «codifica di fase», invece, ci permette di individuare la provenienza di ciascun segnale lungo l'asse y, utilizzando un gradiente applicato per breve tempo all'inizio del processo di rilassamento, al termine del quale tutti i nuclei posti sull'asse y ritorneranno alla loro frequenza di precessione originale. Questo breve periodo di modifica della frequenza di risonanza determinerà la perdita della coerenza di fase nella precessione dei nuclei, in cui, quelli sottoposti a un campo magnetico più intenso, accelereranno il loro momento di precessione rispetto ai nuclei sottoposti a un campo magnetico principale a cui non viene sommato il gradiente. Si otterrà, di fatto, una modifica programmata delle fasi di precessioni.

Ricordiamo, inoltre, che il gradiente di codifica di frequenza è applicato nel momento di raccolta del segnale, permettendo di identificare in un unico momento la posizione di tutti i nuclei lungo l'asse x. Al contrario, il gradiente di codifica di fase deve essere applicato ripetutamente tanto più sarà elevata la risoluzione spaziale dell'immagine o la sua dimensione, allungando i tempi di acquisizione della stessa (8).

1.7 STRUMENTAZIONE RM

Per poter eseguire al meglio gli esami di RM, oltre che la strumentazione, sarà necessario installare dispositivi di protezione ambientale che serviranno a eliminare le interferenze radioelettriche provenienti dal mondo esterno.

Un'unità di risonanza magnetica si compone di diversi elementi di seguito elencati [figura 1.5].

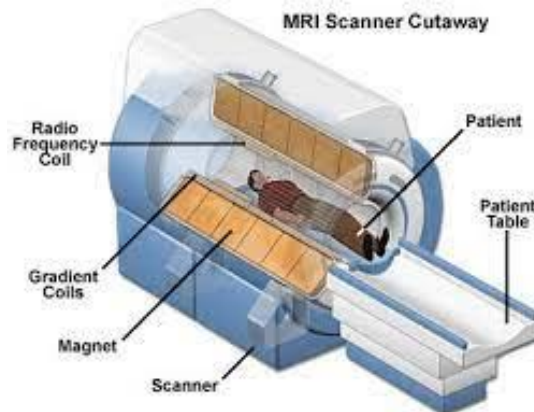


Figura 1.5 – Strumentazione Risonanza Magnetica.

Il magnete è la componente principale dello scanner. La sua funzione è quella di generare un campo magnetico statico e omogeneo, determinando la polarizzazione degli *spin* protonici. Esso può essere:

- ◆ Resistivo, in cui il campo magnetico principale è ottenuto all'interno di un solenoide. Questi elettromagneti, seppur aventi un costo di gestione e realizzazione abbastanza ridotto, necessitano di circolazione di corrente elettrica continua per mantenere attivo il CMS. Il magnete resistivo, inoltre, presenta un ulteriore svantaggio: l'intensità di campo limitata (8).
- ◆ Superconduttivo, in cui una bobina viene realizzata in condizioni di superconduttività, ottenendo la circolazione permanente di una corrente senza necessità di alimentazione continua. Il solenoide, infatti, viene immerso in un ambiente refrigerato da gas criogeni, raggiungendo temperature prossime allo zero assoluto. Ciò determina l'azzeramento della resistenza elettrica del metallo. Si otterrà un campo magnetico con ottima stabilità e di intensità particolarmente elevata. Sono i magneti più utilizzati negli scanner moderni.
- ◆ Permanente, costituito da leghe ferromagnetiche precedentemente magnetizzate da una forte scarica elettrica e capaci di mantenere tale magnetizzazione per un tempo indefinito. Il campo generato sarà omogeneo ed elevato, i costi di manutenzione ridotti dopo l'installazione, ma presenta lo svantaggio di essere ingombrante

Le bobine di gradiente hanno la funzione di generare campi magnetici che variano linearmente d'intensità lungo una direzione. Sono uniformi rispetto alle altre due

direzioni, permettendo la selezione dello strato e la localizzazione del segnale RM di risposta.

Le bobine ausiliari sono localizzate attorno al magnete principale. La loro funzione è quella di migliorare le caratteristiche del sistema stesso.

Le antenne sono elementi capaci di emettere gli impulsi di radiofrequenze che eccitano i nuclei, raccogliendo il segnale prodotto dalla risonanza degli spin. Vi sono antenne accessorie di superficie, poste in vicinanza alla regione da esaminare.

La console dell'operatore consente di gestire tutte le fasi dell'esami, dal controllo delle sequenze di acquisizione, alla rielaborazione dei dati di radiofrequenza fino alla ricostruzione dell'immagine.

Il tunnel di scansione è il dispositivo dove, su un tavolo porta paziente, l'esaminato è posto per l'esecuzione dell'esame. Non deve essere realizzato con materiali ferromagnetici, al fine di non influenzare il fenomeno di risonanza magnetica [figura 1.6].



Figura 1.6 – Tunnel di scansione e tavolo porta paziente.

Le protezioni elettromagnetiche sono indispensabili per evitare le interferenze radioelettriche esterne, eliminando i disturbi che il CM e le onde radio potrebbero determinare nell'ambiente. Le antenne riceventi sono sensibili alle onde radio, dunque gli apparecchi di risonanza magnetica devono essere opportunamente schermati da una gabbia di Faraday.

1.8 CONTROINDICAZIONI

La Risonanza Magnetica non è una metodica priva di rischi. Nonostante non vengano prodotte radiazioni ionizzanti, non possiamo escludere la presenza di rischio biologico.

I bersagli del campo magnetico variabile sono i tessuti conduttori, quali il cuore e l'encefalo, e il manifestarsi di correnti indotte potrebbero annullare quelle fisiologiche. Bersagli della radiazione a radiofrequenza sono le molecole polari dell'acqua tissutale.

Attualmente campi magnetici fino a 1.5-2 Tesla non sembrano indurre effetti dannosi rilevanti sugli organismi viventi. Campi magnetici superiori a 5 Tesla potrebbero indurre un modesto incremento della temperatura limitatamente alle zone del corpo esposte, mentre un'esposizione integrale potrebbe determinare vertigini, nausea e/o ipertensione.

Esistono, inoltre, delle situazioni in cui l'impiego dell'esame RM è fortemente sconsigliato. Le controindicazioni si distinguono in assolute e relative.

Nella prima categoria rientrano i pazienti portatori di pacemaker o impianti biomedicali dotati di circuiti elettronici, di protesi metalliche, clips vascolari, preparati metallici intracranici, di impianto cocleare fisso, di protesi del cristallino precedenti al 1950.

Nella seconda si fa riferimento a controindicazioni di cui non è documentata l'assoluta innocuità dell'esecuzione dell'esame e per cui si rimanda al medico competente la decisione ultima. Rientrano i pazienti con corpi estranei metallici (aghi, schegge, pallini da caccia ferromagnetici, etc.), mezzi di osteosintesi metallici (viti, placche), gravidanza al primo trimestre, gravi turbe della termoregolazione.

Inoltre, si fa riferimento a condizioni limitanti per il paziente, le quali possono inficiare il valore diagnostico dell'esame che potrebbero indurre la formazione di artefatti: apparecchi ortodontici, fili metallici di suture ossee, dispositivi intrauterini. Alcuni tipi di lacche, creme e cosmetici potrebbero essere anch'essi in grado di generare artefatti nell'immagine per il loro contenuto di particelle o pigmenti ferromagnetici. I tatuaggi cutanei potrebbero causare ustioni al paziente, soprattutto se colorati e particolarmente estesi.

Sarà dirimente considerare l'atteggiamento e il grado di collaborazione del paziente, l'obesità grave e l'eventuale claustrofobia.

Infine, ricordiamo che è severamente vietato introdurre oggetti magneto-sensibili, nonché oggetti metallici, nella sala di risonanza. I primi, come carte di credito e telefoni cellulari, verrebbero smagnetizzati, mentre i secondi potrebbero divenire mezzi molto pericolosi (9).

Capitolo 2

2. LA RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

La Risonanza Magnetica cardiaca è rapidamente emersa come una delle metodiche di prima scelta nella diagnostica cardiologica. La Cardio-RM è considerata il *gold standard* nella valutazione non invasiva dei volumi ventricolari destro e sinistro, e della frazione d'eiezione (9).

L'esame, inoltre, è in grado di fornire una risoluzione spaziale dettagliata per lo studio non solo del cuore, ma anche dei grossi vasi, servendosi di svariati piani di scansione e permette di caratterizzare il tessuto miocardico consentendo la diagnosi differenziale tra le diverse patologie cardiovascolari.

2.1 SISTEMA DI GATING

Nell'esecuzione dell'indagine di cardiorisonanza è necessario evitare la formazione di artefatti al fine di ottenere un esame attendibile, in particolare quelli da movimento cardio-respiratori.

2.1.1 Gating cardiaco

Gli artefatti di movimento che possono derivare dalla mancata sincronizzazione tra l'acquisizione delle immagini e l'attività contrattile del cuore sono di due tipi: il *blurring* e il *ghosting*. Il primo è evidente qualora il movimento avvenga nella direzione del gradiente di lettura, dando una sfocatura dell'immagine; mentre il secondo si presenta se il moto persegue nella direzione del gradiente di fase, manifestandosi con contorni ripetuti (10).

Per ovviare a tali artefatti sarà necessario sincronizzare gli impulsi di radiofrequenza con l'attività cardiaca, mediante l'utilizzo dell'elettrocardiogramma. Tale processo viene denominato «cardio-sincronizzazione» [figura 2.3].

La sincronizzazione può essere ottenuta in maniera prospettica o retrospettiva.

- ♦ Il gating prospettico consiste nella sincronizzazione diretta dell'onda R dell'ECG, che agisce da trigger per l'acquisizione delle immagini, con la partenza dell'impulso di radiofrequenza;
- ♦ Con il gating retrospettivo i dati sono acquisiti in maniera continuativa e in un secondo momento abbinati alla traccia elettrocardiografica registrata.

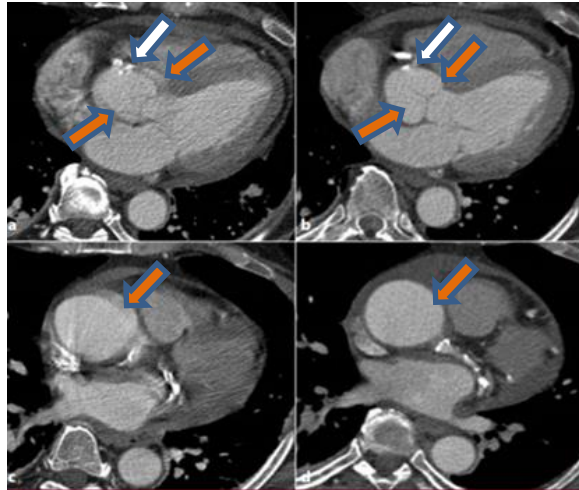


Figura 2.3 – Confronto tra immagini acquisite senza e con cardio-sincronizzazione (a, c) e (b, d). Regolarità dell'origine delle arterie coronarie (frece bianche). Artefatti da pulsazione aortica (frece arancioni).

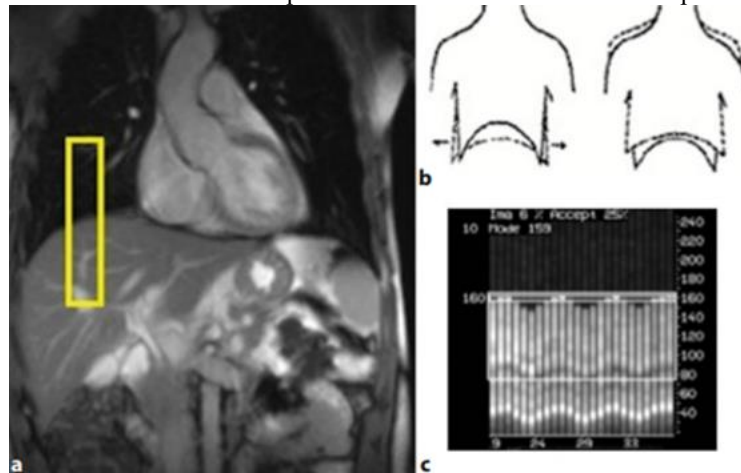
Nel gating prospettico il tempo di ripetizione è una percentuale dell'intervallo R-R, solitamente 80%. Da ciò deriva che, al fine di evitare di saltare un picco R in caso di variazione di frequenza cardiaca, alcune fasi del ciclo cardiaco possono non essere esplorate, come per esempio la tele-diastole e la sistole atriale (11).

2.1.2 Gating respiratorio

Le tecniche utilizzate per ovviare alla formazione di artefatti da movimento conseguenti la respirazione sono molto semplici. Esse prevedono acquisizioni delle immagini in tempi molto brevi di apnea espiratoria per 10-15 secondi, durante la quale il movimento del torace e la posizione del cuore rimangono fissi. Se il paziente sarà collaborante, le immagini risulteranno essere prive da artefatti [figura 2.4].

Al fine di migliorare i risultati dell'esame, il monitoraggio delle apnee avviene tramite un'apposita fascia espandibile, applicata intorno al torace, che rileva i movimenti.

Figura 2.4 – Corretto posizionamento del navigatore a livello dell'emidiaframma destro per evitare artefatti da movimenti respiratori



(rettangolo giallo). Il gating (a) monitora la normale escursione diaframmatica (10-20 mm) (b) ed esclude i dati ottenuti fuori da una predefinita finestra respiratoria di acquisizione (c).

2.2 ESECUZIONE CARDIO-RM

Prima di essere sottoposto ad un esame di cardio-RM, il paziente deve fornire al medico radiologo e/o cardiologo tutte le informazioni clinico-anamnestiche necessarie e deve essere informato da parte di quest'ultimo circa i rischi ed eventuali controindicazioni all'esecuzione dell'esame; il colloquio medico-paziente termina con la firma del consenso informato.

Il paziente deve essere a digiuno, rimuovere tutti gli oggetti metallici ed assumere la posizione supina sul lettino di preparazione, dove gli verranno applicati gli elettrodi per la sincronizzazione elettrocardiografica.

Oggi giorno vengono utilizzati sistemi a derivazioni multiple, in cui si posizionano quattro elettrodi amagnetici a livello toracico, in corrispondenza della derivazione migliore. Si ricerca, infatti, la derivazione in cui l'onda R di depolarizzazione ventricolare corrisponda alla tele-diastole e presenti voltaggio maggiore rispetto alle altre.

Grazie a ciò, il sistema recepisce l'onda R come il trigger per l'invio della radiofrequenza. Tanto più elevato sarà il segnale dell'onda R, tanto più precisa sarà la cardio-sincronizzazione (12).

Vengono fornite al paziente delle cuffie per limitare il fastidio derivato dal rumore dell'apparecchio di risonanza magnetica, così da facilitare la comunicazione con gli operatori. Dopo aver sincronizzato sia il gating cardiaco che quello respiratorio, viene applicata la bobina dedicata di superficie. Quest'ultima è posizionata sul torace con centratura mediale. Dopo di che, si potrà procedere all'esecuzione dell'indagine diagnostica.

Si inietterà un mezzo di contrasto paramagnetico a velocità elevata di 5 ml/sec, tramite un iniettore automatico. La quantità iniettata sarà pari a 0.05-0.1 mmol/kg di peso corporeo del paziente, seguita poi da un bolo di 15 ml di soluzione salina iniettato alla medesima velocità.

L'acquisizione e l'iniezione possono avvenire sia simultaneamente che essere intervallati da un breve periodo di circa cinque secondi.

2.3 PIANI DI SCANSIONE

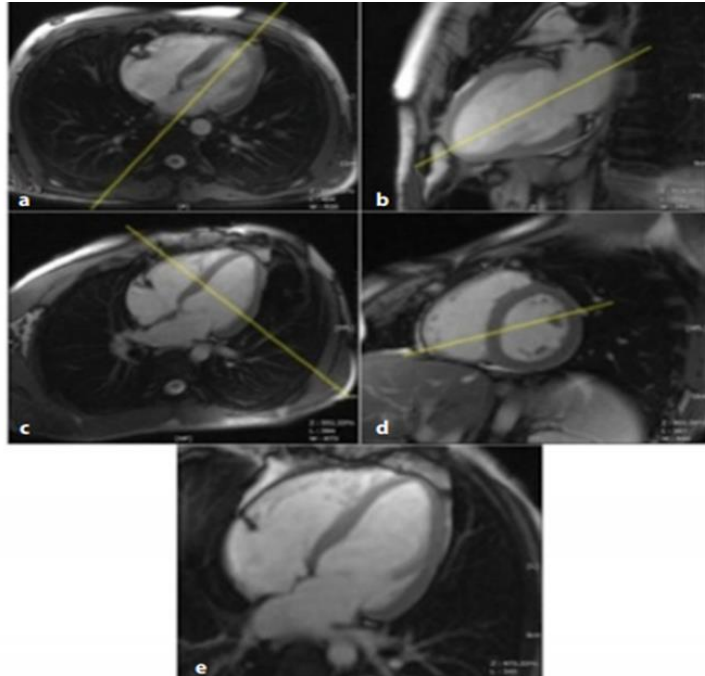
Il cuore non è allineato secondo gli assi del torace all'interno del mediastino. Esso, infatti, risulta essere orientato dall'altro in basso, da destra verso sinistra e da dietro in avanti, con una certa variabilità interindividuale. Di conseguenza, l'anatomia del cuore non si presta bene allo studio secondo i classici piani di scansione coronale, assiale e sagittale, ma saranno necessari piani obliqui, orientati secondo gli assi principali del cuore [figura 2.5].

I piani utilizzati per lo studio del cuore sono quattro:

- ◆ Asse lungo verticale due camere;
- ◆ Asse corto del ventricolo sinistro;
- ◆ Asse lungo orizzontale quattro camere;
- ◆ Asse per il tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

Essi seguono l'orientamento del cuore ed il suo asse perpendicolare.

Figura 2.5 – Piano assiale (a), asse lungo verticale (b), asse lungo orizzontale (c), asse corto (d), asse lungo orizzontale quattro camere vera (e).



Il tessuto miocardico, visualizzato secondo questi convenzionali piani di acquisizione, viene suddiviso in 17 segmenti, utilizzando come criterio la distribuzione territoriale della vascolarizzazione coronarica [figura 2.6].

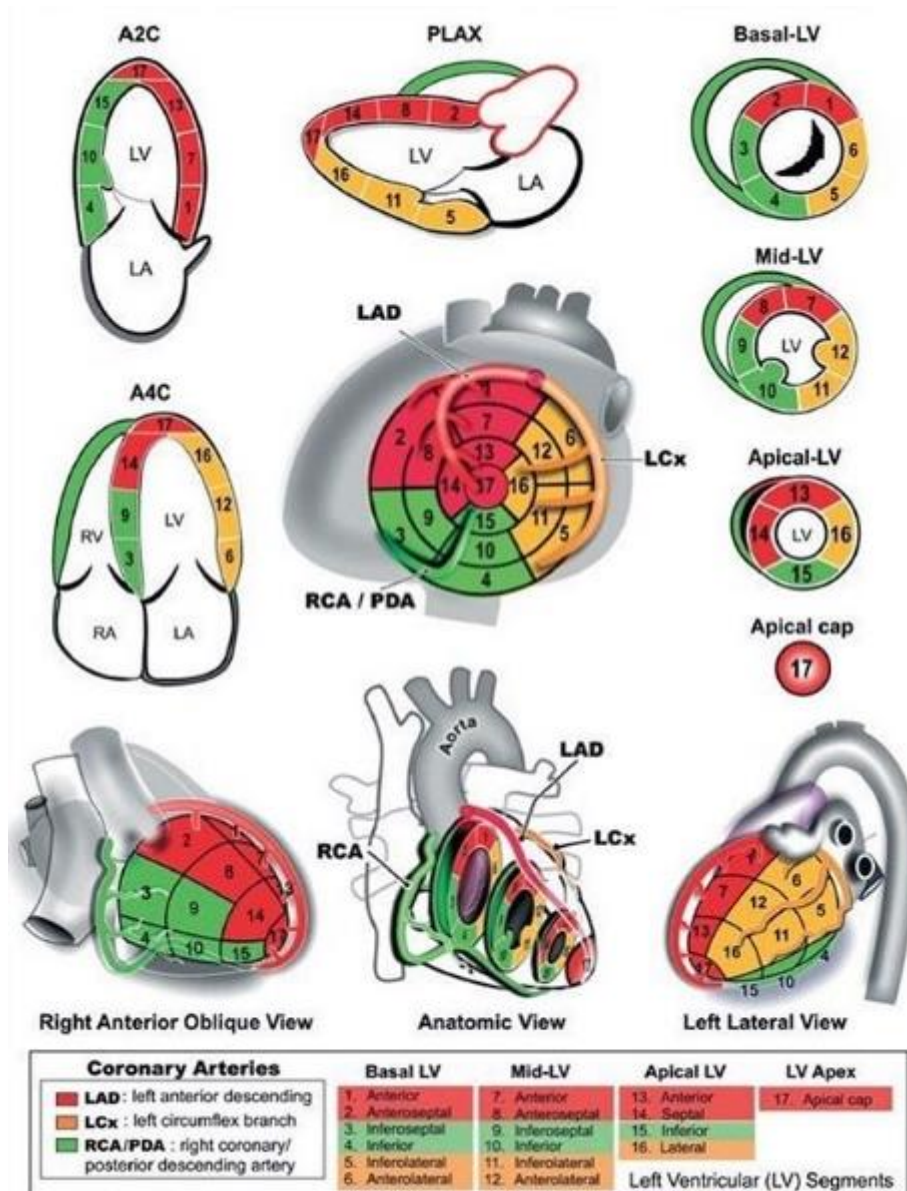


Figura 2.6 – Modello a 17 segmenti cardiaci.

2.4 SEQUENZE CARDIO-RM

In risonanza magnetica esistono differenti sequenze che ci permettono di affrontare lo studio del cuore, in base al quesito diagnostico.

2.4.1 Sequenze non-contrastografiche

I due gruppi fondamentali di sequenze non-contrastografiche sono distinte in base all'intensità di segnale assunta dal sangue circolante e sono definite a «sangue nero» o Black Blood (BL), utilizzate nello studio morfologico del cuore, ed a «sangue bianco» o Bright Blood (BR), utilizzate nello studio della funzionalità cardiaca.

Le Black Blood (BL) sono sequenze in grado di annullare il segnale del sangue circolante, che apparirà dunque nero. Senza l'interferenza del segnale del sangue circolante, si avrà un'ottima risoluzione spaziale, grazie al contrasto tra il muscolo cardiaco, il tessuto adiposo e le strutture adiacenti [figura 2.7].

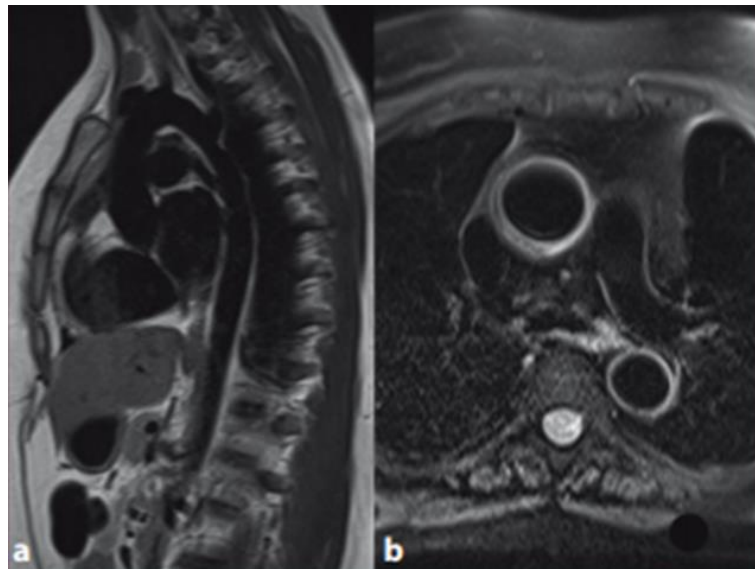


Figura 2.7 – Sequenze Black Blood. Piano sagittale obliquo TSE T1 pesato passante per l'aorta (a). Piano assiale STIR T2 pesato (b).

Si potranno distinguere:

- ◆ Il tessuto adiposo che genera un segnale iperintenso;
- ◆ Il miocardio che genera un segnale a intensità intermedia;
- ◆ Il pericardio che genera un segnale ipointenso ed appare come una sottile banda scura interposta tra il tessuto adiposo sub-epicardico e il tessuto adiposo paracardiaco.

La più utilizzata tra le BL è la IR Multi-Shot Fast Spin Echo (IR-FSE). Le Spin Echo (SE) tradizionali sono state abbandonate, a causa della qualità mediocre delle immagini, dei lunghi tempi di acquisizione e della presenza di artefatti da movimento respiratorio. Le Fast Spin Echo, invece, sono sequenze molto più rapide, con tempi di acquisizione tra i cinque e i dieci secondi per strato, a seconda della frequenza cardiaca e della matrice utilizzata, grazie alla segmentazione del K-spazio, ovvero codificando più linee del K-spazio per battito cardiaco.

Ciò rende possibile l'esecuzione in apnea, eliminando completamente gli artefatti da movimento respiratorio

Si possono ottenere anche immagini T2-pesate con soppressione del grasso (STIR), in modo da accentuare la risoluzione di contrasto. Di norma, trovano grande utilizzo nell'identificazione di edema miocardico e vengono comunemente indicate come sequenze «edema-weighted»(13).

Le Bright Blood (BR) sono sequenze in cui il sangue ha un'altissima intensità di segnale, risultante iperintenso e brillante rispetto alle strutture anatomiche circostanti. Nonostante il contrasto intrinseco sia inferiore rispetto alle immagini a sangue nero, questa sequenza è ottimale nella valutazione della funzione cardiaca [figura 2.8].

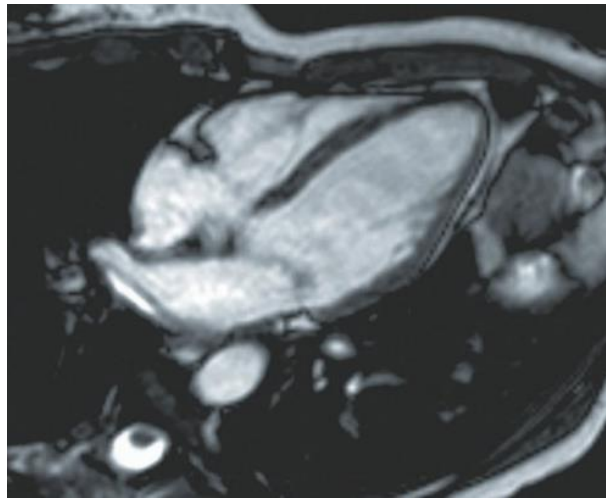


Figura 2.8 – Immagine SSFP, asse lungo quattro camere. Sangue e liquor risultano entrambi omogeneamente iperintensi.

Le CINE-RMN rappresentano il principale utilizzo delle sequenze a sangue bianco, tramite l'acquisizione di immagini multiple (da dodici a ventiquattro) di un singolo strato in diverse fasi del ciclo cardiaco, a partire dal tempo 0 rispetto al picco R, ottenendo sequenze dinamiche espressive della contrattilità cardiaca.

Le sequenze più utilizzate per la valutazione della funzione cardiaca sono le Steady-State Free Precession (SSFP). Per *steady state* si intende il mantenimento dell'equilibrio tra magnetizzazione longitudinale e trasversale, durante il quale il campo magnetico è esposto a numerosi impulsi di radiofrequenza. Il segnale ricavato è strettamente dipendente dalle proprietà intrinseche del tessuto basandosi sul rapporto T2/T1. Rispetto alle sequenze Gradient Echo (GE) precedentemente utilizzate, le SSFP permettono di meglio definire le componenti muscolari e di ottimizzare la brillantezza del segnale del flusso anche nei piani paralleli alla direzione del flusso stesso (13).

Le Phase Contrast (PC) sono sequenze di tipo angiografico che hanno la capacità di discriminare i protoni liberi ed in movimento da quelli legati. Vengono pertanto utilizzate per lo studio dei flussi valvolari, degli shunt, delle stenosi vascolari e, indirettamente, dei gradienti pressori.

2.4.2 Sequenze contrastografiche

I mezzi di contrasto paramagnetici sono utilizzati nello studio della perfusione miocardica, della caratterizzazione tissutale delle masse cardiache e nella valutazione dell'accumulo tardivo, indicativo di necrosi o fibrosi cardiaca (13).

Per lo studio della perfusione vengono utilizzate rapide sequenze pesate in T1 come la Fast Gradient Echo (FGE), che permettono l'acquisizione di un minimo di tre strati nell'ambito di un singolo ciclo cardiaco. Il numero delle sezioni ottenibili per ogni battito cardiaco è inversamente proporzionale alla frequenza: più è bassa, tanto maggiore sarà il numero di sezioni ottenibili per battito. Esse vengono acquisite nel piano di scansione asse corto, nella pratica standard, a livello sotto-mitralico, papillare e parapuntale. Tale valutazione permette di identificare difetti di perfusione nel territorio di distribuzione del ramo coronarico occluso [figura 2.9].

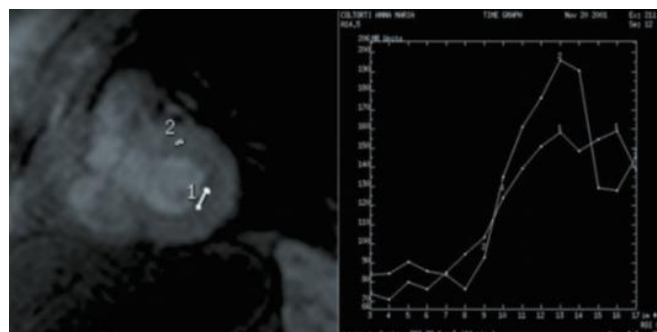


Figura 2.9 – Valutazione quantitativa imaging perfusionale. Relative curve di enhancement. La comparazione di curve stress-rest permette il calcolo della riserva coronarica.

Lo studio di perfusione miocardica è uno studio dinamico basato sulla visualizzazione della distribuzione nel tempo del bolo di mezzo di contrasto paramagnetico durante il primo passaggio a livello del microcircolo del miocardio e di conseguenza, un difetto di perfusione si manifesterà come una regione di mancato enhancement contrastografico (13).

Lo stress farmacologico indotto da agenti vasodilatatori quali adenosina e dobutamina consente di rivelare eventuali deficit di perfusione assenti a riposo, ma manifesti sotto sforzo (14).

Per lo studio dell'edema miocardico la tecnica comunemente utilizzata è la sequenza Short Tau Inversion Recovery (T2-STIR). Utilizzando una sequenza di impulsi Inversion Recovery (IR) si annulla il segnale di determinati elementi tissutali nel momento di passaggio della loro magnetizzazione da valori positivi a negativi, definito «Tempo di Inversione». Nello specifico si utilizzerà un tempo di inversione corto per la soppressione del segnale proveniente dal tessuto adiposo, mettendo in evidenza aree di edema (15).

Il limite maggiore di questa tecnica è dato dalla stasi del sangue a ridosso del subendocardio, che può imitare aree di edema. Inoltre, il movimento cardiaco e respiratorio determina disomogeneità del segnale miocardico.

Per lo studio dell'accumulo del mezzo di contrasto paramagnetico nel miocardio vengono impiegate sequenze Late Gadolinium Enhancement (LGE) o Delayed Enhancement (DE). Le più utilizzate sono le Fast Gradient Echo Inversion Recovery (FGE-IR).

Le sequenze, acquisite dopo circa dieci minuti dall'iniezione endovenosa del mezzo di contrasto in asse corto e in asse lungo, mostrano un notevole incremento del segnale in corrispondenza del tessuto patologico dovuto alla permanenza del mdc a livello della zona danneggiata e all'assenza di segnale in corrispondenza del miocardio vitale [figura 2.10].

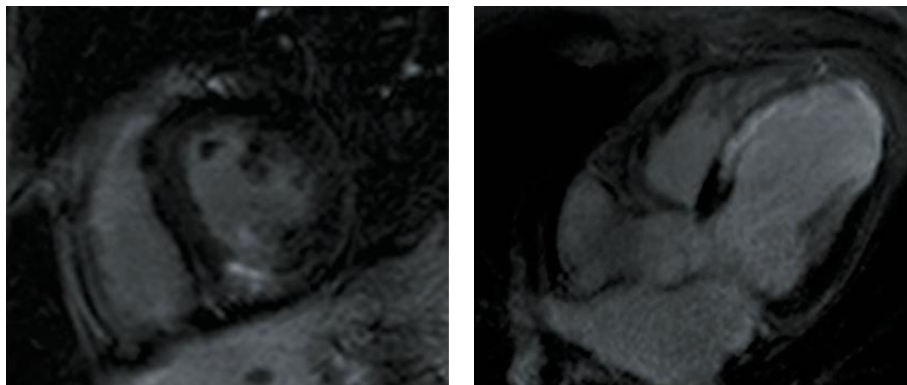


Figura 2.10 – Late enhancement. Sezione asse corto e sezione asse lungo quattro camere ventricolo sinistro. In regione puntale e infero-settale basale l'area infartuale interessa prevalentemente la zona sub-endocardica e, a livello medio-settale, la parete appare interessata a tutto spessore.

È necessario valutare e stabilire il corretto tempo di inversione (TI) da applicare alle FGE-IR. Il TI corrisponde al tempo necessario affinché la magnetizzazione

longitudinale del miocardio sano raggiunga il valore zero. Esso si ricava effettuando più misurazioni con TI differenti, in quanto varia da persona a persona (16).

Le sequenze Late Gadolinium Enhancement presentano diversi limiti: sono influenzate dalla diversa cinetica d'ingresso e di rilascio, rispettivamente *wash-in* e *wash-out*, del mezzo di contrasto nei compartimenti extracellulari, a loro volta dipendenti dalla vascolarizzazione del tessuto. Inoltre, l'attuale tecnica LGE presenta una risoluzione spaziale che non permette di identificare in maniera accurata aree di fibrosi interstiziale diffusa. Essa, infatti, può non essere riconosciuta per la mancata eterogeneità tra diverse aree del miocardio, soprattutto se il processo è di entità lieve o se vi è mancanza di miocardio sano come riferimento. Infine, non vi è concordanza sulle modalità di quantificazione della fibrosi miocardica nelle sequenze LGE, da ciò ne deriva l'eterogeneità dei dati descritti in letteratura.

Capitolo 3

3. IL MAPPING CARDIACO

L'intensità del segnale in Risonanza Magnetica è il risultato dell'influenza di più parametri. A seconda delle sequenze di acquisizione, è possibile ottenere immagini in funzione del tempo nel quale viene recuperata la magnetizzazione longitudinale, tempo di rilassamento (T1), o del tempo di decadimento della magnetizzazione trasversale, tempo di rilassamento (T2).

Tuttavia, le tecniche di Risonanza Magnetica Cardiaca tradizionale basate sull'acquisizione di immagini pesate in T1 e T2 permettono un tipo di valutazione meramente qualitativa.

La crescente esigenza di sviluppare criteri maggiormente obiettivi ed accurati sulle diverse patologie del muscolo cardiaco ha portato nel tempo, grazie ai più recenti sviluppi nell'imaging in risonanza magnetica, alla creazione di mappe parametriche quantitative dei tempi di rilassamento T1 e T2 (1).

3.1 SEQUENZE PER LO STUDIO DEL MAPPING CARDIACO

La creazione di mappe parametriche quantitative ha fin da subito dimostrato dei vantaggi indiscutibili. Il T2 mapping permette un'analisi quantitativa dell'edema miocardico, mentre l'utilizzo delle sequenze di T1 mapping è risultato particolarmente indicato nello studio quantitativo della fibrosi miocardica.

In considerazione dell'analisi quantitativa fornita, il mapping cardiaco potrebbe essere in grado di fornire informazioni prognostiche ed essere utilizzato nella valutazione dell'efficacia terapeutica.

Tuttavia, benché ad elevata sensibilità per danno miocardico, tali sequenze non sono esenti da possibili artefatti e *bias* nella misurazione del parametro di interesse, legati sia a caratteristiche del paziente, come la frequenza cardiaca, che all'acquisizione ed elaborazione delle sequenze stesse (1).

3.1.1 T1 mapping

Molteplici patologie determinano l'insorgenza di fibrosi miocardica, fattore prognostico negativo per aritmie e morte improvvisa. Nella RM l'utilizzo di sequenze tradizionali LGE attraverso l'annullamento del segnale nel miocardio sano esaltano la captazione del tessuto patologico. I grandi limiti di queste sequenze sono dati dalla bassa risoluzione spaziale e dall'incapacità di rilevare alterazioni fibrotiche lievi, ma solo se ben marcate. L'introduzione del T1 mapping risponde pertanto al bisogno di valutare aree di fibrosi miocardica interstiziale diffusa, altrimenti misconosciute (1).

Le sequenze per le mappe del T1 vengono acquisite sia prima che dopo la somministrazione del mezzo di contrasto [figura 3.1].

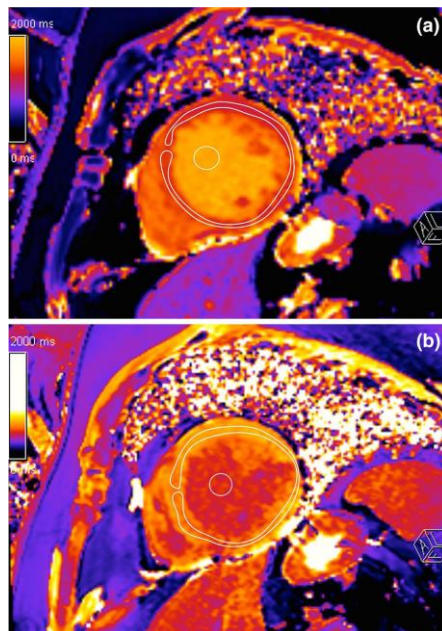


Figura 3.1 – Mappe T1 prima (a) e dopo (b) somministrazione del mdc.

Il gadolinio è un mdc extracellulare che si distribuisce in sede intravascolare ed interstiziale e determina accorciamento del T1 dei tessuti raggiunti. Il suo accumulo nelle aree di fibrosi è dovuto sia all'ampliamento dello spazio interstiziale, sia a un ritardo di *wash-out* causato dalla ridotta densità del capillare all'interno del miocardio fibrotico (1).

Ne deriva che, un voxel con valori di T1 che si discostano dal normale intervallo sarà considerato espressione di un miocardio alterato. Al seguito dell'analisi voxel per voxel, si otterrà un valore complessivo riferito ai vari segmenti cardiaci.

Esistono diverse sequenze capaci di fornire le mappe quantitative e sono variamente caratterizzate da vantaggi e limitazioni.

La Modified Lock-Locker Imaging (MOLLI) è la tecnica più frequentemente utilizzata, superamento delle sequenze Lock-Locker che necessitavano stazionarietà del tessuto in esame. La Lock-Locker Modificata (MOLLI) utilizza sequenze bSSFP-GE (Balanced Steady-State Free Precession Gradient Echo) in grado di acquisire immagini multiple durante la diastole in un numero di cicli cardiaci consecutivi. Lo schema MOLLI prevede l'acquisizione a respiro trattenuto di undici immagini di una medesima sezione con differente pesatura in T1. Includendo due pause da tre battiti cardiaci, in totale serviranno all'incirca diciassette battiti, durante i quali vi è la necessità di sostenere un'apnea prolungata [figura 3.2].

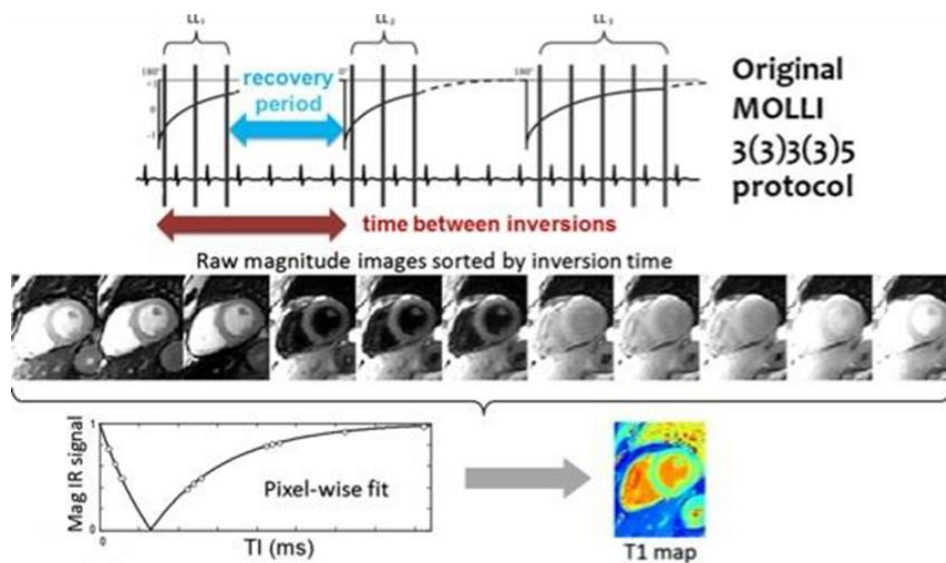


Figura 3.2 – Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI). La sequenza consiste in tre impulsi di inversione, seguiti da tre acquisizioni single-shot, in triggering con una fase cardiaca definita. L'acquisizione single-shot viene eseguita con una balance steady state free precession (b-SSFP).

Di contro, l'utilizzo di questo schermo si mostra svantaggioso nei pazienti che presentano elevati valori di frequenza cardiaca, in quanto l'intervallo di tempo sfruttato al fine dell'esame risulterebbe essere troppo esiguo (17).

Per ovviare alle problematiche di natura temporale, è stata introdotta la shMOLLI (short Modified Lock-Locker Imaging), basata sull'utilizzo di uno schema a nove battiti cardiaci, in sequenze intervallate da due pause di un battito. Tuttavia, a causa della brevità della durata del singolo battito di recupero, i tempi di T1 per la rivelazione del segnale potrebbero non essere completi, alterando il risultato finale.

Il segnale acquisito con sequenze MOLLI e shMOLLI viene rielaborato da software dedicati, per la creazione di mappe colorimetriche.

La SATuration recovery single-SHOT Acquisition (SASHA) consta nell'acquisizione di dieci immagini bSSFP a scatto singolo, ma sincronizzate con ECG in dieci battiti cardiaci consecutivi (34). L'impulso di inversione, a dispetto di quanto si faccia nella MOLLI, è stato abbandonato in favore dell'impulso di saturazione. Il vantaggio è dato dalla magnetizzazione longitudinale che risulterà in anticipo, in maniera del tutto indipendente dalla sua magnetizzazione precedente, non rendendo necessarie le pause cardiache e permettendo la stima di T1 indipendenti dalla frequenza cardiaca e dal periodo di apnea del paziente. D'altro canto, il segnale T1 risulterà meno preciso rispetto alle sequenze MOLLI, a causa del ridotto intervallo di recupero di saturazione (33). Inoltre, sempre a differenza delle MOLLI, ogni impulso di saturazione reimposta la magnetizzazione longitudinale a zero. Le immagini risultanti saranno indipendenti tra di loro e, di fatto, le sequenze SASHA saranno più specifiche, presentando minori *bias* da distorsioni, da trasferimento di magnetizzazione e da eterogeneità del campo magnetico.

La SATuration Pulse Prepared Heart-rate independent Inversion REcovery (SAPPHIRE) è una tecnica proposta per combinare le proprietà indipendenti delle immagini fornite dal recupero di saturazione, con un intervallo dinamico più lungo rispetto al recupero di inversione. I valori di T1 prodotti saranno simili alle sequenze SASHA e avranno una precisione intermedia tra quest'ultima e MOLLI.

La Slice-Interleaved T1 (STONE) è una tecnica multistrato che prevede un'acquisizione molto simile alla MOLLI, con cinque immagini in un unico impulso di inversione. Poiché il segnale è acquisito in cinque sezioni differenti, la lettura dei segnali che ne deriva non sarà influenzata da precedenti immagini. Questo schema viene ripetuto più volte con un diverso orientamento e a respirazione libera. Essendo una tecnica multistrato permette di ampliare la copertura spaziale. Il limite del suo utilizzo è dato dall'incapacità di quantificare con precisione i valori T1 del sangue (18).

3.1.2 T2 mapping

Le sequenze T2 mapping sono state introdotte al fine di ottenere una stima quantitativa dei processi infiammatori focali e dell'edema nel tessuto miocardico, superando i limiti delle sequenze tradizionali.

La Steady-State Free Precession (SSFP) è la tecnica di maggior impiego, caratterizzata da pre-impulsi di preparazione che impartiscono il contrasto T2. Lo schema prevede l'acquisizione di tre immagini, ciascuna associata a tempi di preparazione diversi. Questi tempi vengono scelti in base al range di valori del T2 miocardico, tipicamente 0 ms, 24 ms e 55 ms. Al termine della elaborazione delle immagini, si otterrà una stima pixel per pixel della curva di decadimento T2, da cui generare mappe in grado di riflettere il quadro globale dell'edema a livello cardiaco [figura 3.3] (19).

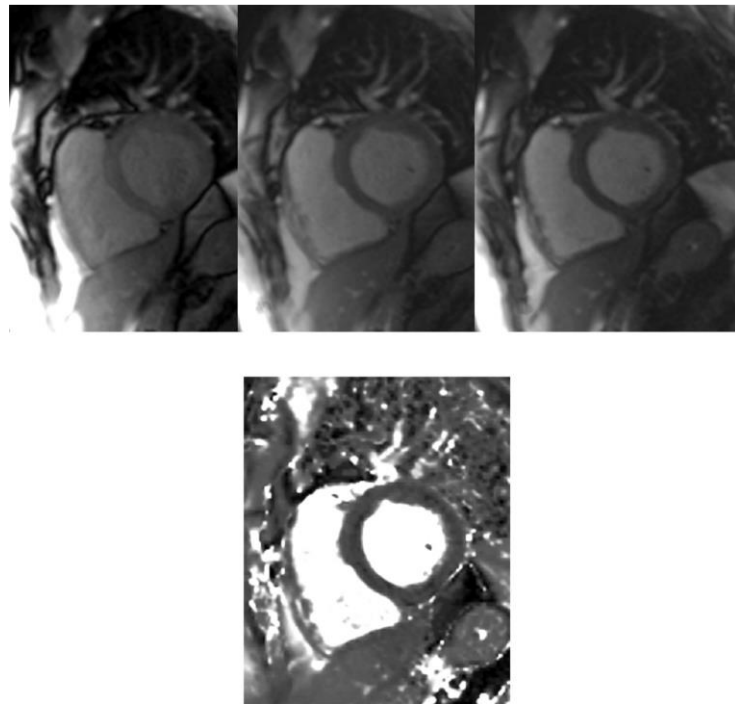


Figura 3.3 – Mappa del T2. Tre immagini acquisite con tempi di preparazione T2 di 0 ms, 24 ms e 55 ms (in alto). Ottenute nella stessa fase diastolica in un gap di due intervalli RR. Le immagini acquisite generano una mappa del T2 (in basso). I colori più chiari nella mappa corrispondono a valori più elevati del T2.

3.1.3 Applicazioni cliniche

Queste innovative sequenze per lo studio del mapping permettono una precisa caratterizzazione tissutale, essenziale ai fini diagnostici, terapeutici e prognostici.

Nelle sequenze T1 e T2 mapping le immagini vengono acquisite tramite una combinazione di piani di scansione [figura 3.4]:

- ◆ Tramite l'asse corto a livello basale, medio e apicale del ventricolo si potrà avere vista trasversale delle camere ventricolari;
- ◆ L'asse lungo a quattro camere avrà orientamento perpendicolare al setto;
- ◆ L'asse lungo a due camere sarà parallelo al setto.

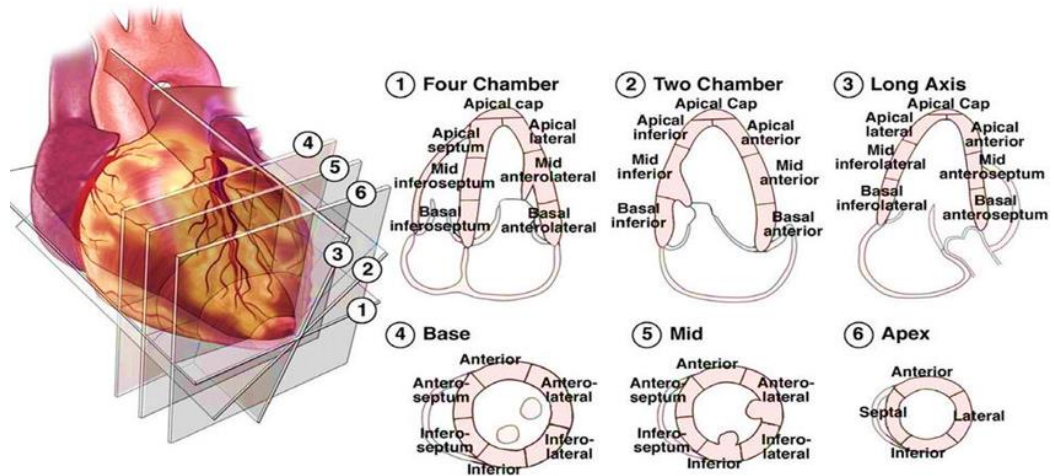


Figura 3.4 – Piani di scansioni e segmenti del ventricolo sinistro.

Le tecniche di T1 mapping possono essere utilizzate per il calcolo dello spazio interstiziale miocardico, o volume extracellulare (ECV). Misurando il T1 mapping nativo e T1 mapping dopo somministrazione del mezzo di contrasto sul sangue e sul miocardio, sarà possibile calcolare l'ECV tramite una formula matematica. Il gadolinio è il mezzo di contrasto utilizzato che, distribuendosi nello spazio extracellulare, ridurrà i tempi di rilassamento T1 in maniera proporzionale alle concentrazioni raggiunte. L'ECV può essere assimilato a un marker di rimodellamento miocardico, pertanto rappresenta un parametro utile per le valutazioni cliniche [figura 3.5].

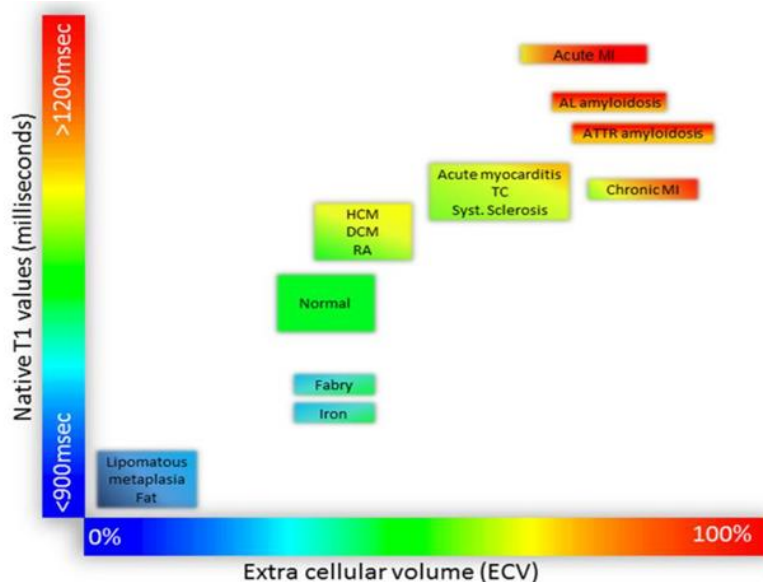


Figura 3.5 – ECV e T1 Mapping (18).

I valori dei soggetti sani sono $25,3 \pm 3,5\%$.

L'aumento dell'ECV si verifica nelle amiloidosi e nelle patologie caratterizzate da accumulo di collagene come le fibrosi miocardiche. Di contro, la riduzione dei valori di ECV può associarsi alla presenza di trombi o a metaplasia lipidica (18).

Di conseguenza, nelle situazioni di mancata compattazione miocardica conseguente a fibrosi (post-infartuale, a seguito di una cardiomiopatia, in caso di patologie infiltrative come l'amiloidosi) e di edema, il T1 mapping nativo ha dimostrato un allungamento dei suoi valori [figura 3.6], mentre il sovraccarico lipidico (comune nella malattia di Anderson-Fabry o nella metaplasia lipomatosa) e patologie da accumulo di ferro determinano un accorciamento dei valori del suo intervallo.

Il T2 mapping è risultato essere un prezioso strumento diagnostico, evidenziando la presenza di edema del miocardio in segmenti dove non erano stati riscontrati con LGE. Inoltre, si ipotizza anche un suo possibile ruolo come marker precoce di rigetto acuto post-trapianto cardiaco.

Sfruttando quindi il T1 nativo che riflette l'ECV ed il T2 che invece correla con l'edema è possibile fare diagnosi differenziale nei pazienti con diverse patologie cardiache [figura 3.7].

3.1.4 RMC: extrasistolia e le cardiomiopatie

La RMC è in grado di caratterizzare dal punto di vista morfo- funzionale la stragrande maggioranza delle CMP di interesse clinico. Nessun singolo strumento diagnostico possiede la versatilità, la robustezza, la semplicità, l'immediatezza dell'informazione, la precisione e soprattutto l'applicabilità clinica della RMC. In un recente documento di consenso sulla RMC, l'impiego nelle CMP è considerato appropriato sia per identificare l'etiologia di una cardiopatia da causa sconosciuta associata a scompenso cardiaco sia per meglio valutare pazienti con cardiopatie sospette ma non caratterizzate (20-21). La RMC può identificare cardiopatia misconosciute ad esempio, in presenza di extrasistolia ventricolare apparentemente benigna in pazienti con esame ecocardiografico nella norma o in presenza di una disfunzione ventricolare sinistra di origine incerta tant'è che ormai ha un ruolo centrale nelle recenti Linee Guida ESC. Grazie alla combinazione di aspetti morfo-funzionali e, alla presenza di specifici pattern di *delayed enhancement* dopo mezzo di contrasto e soprattutto con l'introduzione delle nuove sequenze di Mapping, la RMC può individuare con elevato grado di accuratezza la CMP dilatativa primitiva, la CMP ipertrofica, l'amiloidosi, la M. di A. Fabry ed altre forme restrittive, la CMP del ventricolo destro, ed altre malattie che possono determinare un danno miocardico non ischemico come le miocarditi.

Oltre alla diagnosi delle cardiopatie, nel corso degli anni la RMC ha dimostrato di possedere un significativo ruolo prognostico (22). Accanto alla riconosciuta rilevanza di marker e fattori identificabili anche con altre metodiche, è stata soprattutto la possibilità di dimostrare la presenza e misurare l'estensione dello *scarring* miocardico a sancire il ruolo prognostico della RMC [23]. Di particolare rilevanza risulta la presenza e l'entità di fibrosi miocardica, non solo valutata tradizionalmente, che occupa ampia parte della ricerca clinica. L'utilizzo delle nuove sequenze di mapping permette la raccolta di misure quantitative e precise di patologiche quantità di collagene in modo da ampliare sia il valore diagnostico che prognostico della RMC in molte condizioni patologiche e nella fattispecie nelle CMP [24]. La RMC ha ormai dimostrato di poter identificare correttamente senza necessità di conferma biptica molte cardiomiopatie di comune osservazione. Inoltre molte delle informazioni che oggi la RMC può offrire posseggono valore prognostico indipendente. La disponibilità di informazioni anatomo-funzionali più precise può orientare la diagnosi o addirittura identificare correttamente l'etiologia di una cardiomiopatia modificando sostanzialmente l'iter terapeutico e la stratificazione prognostica dei pazienti.

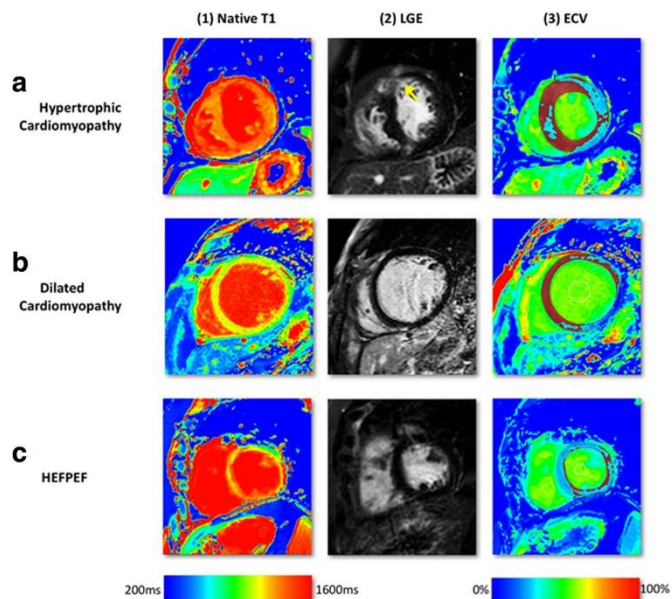


Figura 3.6 – Confronto di immagini tra T1 mapping, LGE e ECV per patologie differenti: cardiomiopatia ipertrofica (a), cardiomiopatia dilatativa (b), scompenso cardiaco con frazione d’ eiezione conservata.

a) nella cardiomiopatia ipertrofica vi è un LGE transmurale interessante la parete anteriore; Il T1 nativo diffusamente aumentato e le mappe di ECV mostrano un ECV più elevato all’interno e intorno all’LGE.

b) nella cardiomiopatia dilatativa si evince assenza di LGE ma aumento dei valori di T1 nativi a livello del setto e aumento dell’ECV.

c) nello scompenso cardiaco a frazione preservata si evince assenza di LGE, T1 mapping nativo (> 1000) ed ECV aumentati.

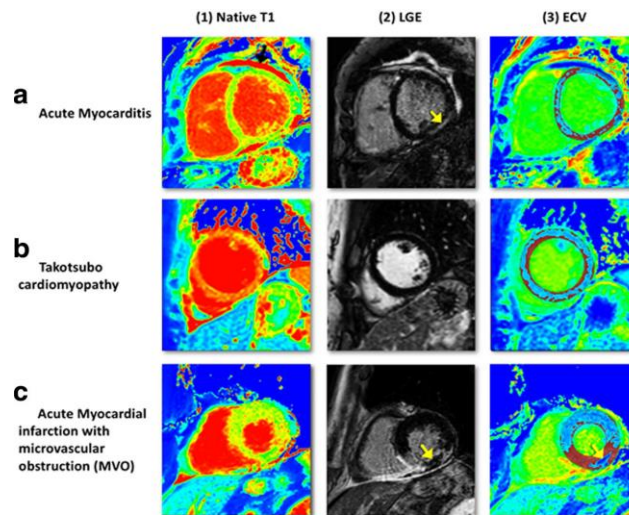


Figura 3.7 – Confronto di immagini tra T1 mapping, LGE e ECV per patologie differenti: miocardite acuta (a), cardiomiopatia di Takotsubo (b), infarto acuto del miocardio della parete inferiore (c).

a) Miocardite acuta: valori di T1 nativi più alti nella parete infero-laterale del ventricolo sinistro concordante con LGE nella parete infero-laterale media. La mappa ECV dimostra uno spazio extracellulare diffuso.

b) Cardiomiopatia di Tako-Tsubo: valori di T1 nativi diffusamente aumentati, assenza di LGE focale ed ECV diffusamente aumentato.

c) Infarto miocardico acuto della parete inferiore: i valori di T1 nativo sono aumentati nel miocardio a rischio ma anche nel miocardio remoto. Nelle sequenze di studio di LGE si vede bene l'infarto inferiore (LGE transmurale) con ostruzione microvascolare. L'ECV è elevato nella zona dell'infarto ma basso nell'ostruzione microvascolare perchè quest'area non assume contrasto.

Capitolo 5

4. STUDIO SPERIMENTALE

In Risonanza Magnetica Cardiaca le sequenze per lo studio del Late Gadolinium Enhancement sono attualmente considerate il gold standard per la determinazione non invasiva della presenza di necrosi e fibrosi miocardica, tramite la valutazione degli accumuli extracellulari del mezzo di contrasto.

Tuttavia, vi sono dei limiti nell'utilizzo di tale metodica rappresentati dalla bassa risoluzione spaziale, dall'annullamento del segnale del miocardio normale per esaltare il patologico e la conseguente impossibilità di evidenziare fibrosi interstiziali diffuse soprattutto lievi e dalla somministrazione del mezzo di contrasto in pazienti con insufficienza renale severa.

L'obiettivo del nostro studio è confrontare la sensibilità e la specificità delle sequenze tradizionali PSIR-TFE per la valutazione dell'edema, della necrosi e della fibrosi miocardica con le nuove sequenze per lo studio del Mapping, dimostrando la superiorità di quest'ultime nella diagnosi e nel management dei soggetti con extrasistolia ventricolare. In particolare, analizzeremo le sequenze T1 Native e T2 per lo studio del Mapping, sequenze che senza l'utilizzo del mezzo di contrasto paramagnetico ev sono in grado di evidenziare e quantificare la presenza di edema, necrosi e fibrosi miocardica.

5.1 POPOLAZIONE DI STUDIO

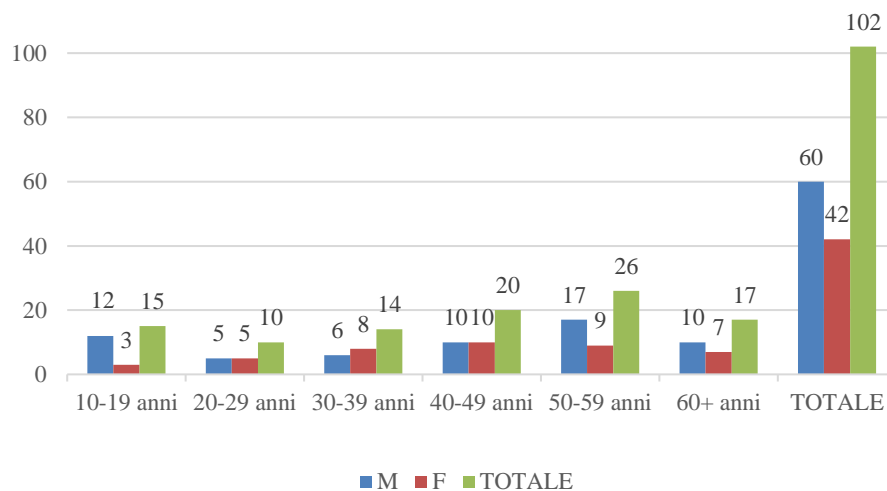
Sono stati arruolati nello studio 102 pazienti, di età compresa tra gli 11 e i 79 anni, 60 uomini e 42 donne, sottoposti a Risonanza Magnetica Cardiaca per extrasistolia ventricolare.

Le indagini diagnostiche sono state condotte in un arco temporale compreso tra Luglio 2019 e Dicembre 2022 presso l'UOC di Radiodiagnostica Universitaria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Riuniti di Foggia.

Dalle analisi preliminari è stato possibile suddividere la popolazione di riferimento per sesso e fasce di età.

I 102 pazienti sono stati così suddivisi:

- ◆ 15 pazienti di età compresa tra i 10 e 19 anni, di cui 12 uomini e 3 donne;
- ◆ 10 pazienti di età compresa tra i 20 e 29 anni, di cui 5 uomini e 5 donne;
- ◆ 14 pazienti di età compresa tra i 30 e 39 anni di cui 6 uomini e 8 donne;
- ◆ 20 pazienti di età compresa tra i 40 e 49 anni, di cui 10 uomini e 10 donne;
- ◆ 26 pazienti di età compresa tra i 50 e 59 anni, di cui 17 uomini e 9 donne;
- ◆ 17 pazienti di età superiore ai 60 anni, di cui 10 uomini e 7 donne.



Lo studio di Risonanza Magnetica cardiaca è stato eseguito con apparecchio Philips Achieva D-Stream 1.5 Tesla, gating cardiaco e respiratorio, sequenze di localizzazione nei piani ortogonali, sequenze CINE-balanced-SSFP orientamento 2, 3, 4 camere ed asse corto; sequenze morfologiche STIR-T2-BB in asse corto e 4 camere; sequenze T1-TSE in 4 camere, dinamiche T1-TFE in asse corto durante la somministrazione del mdc paramagnetico per lo studio del “First pass”; T1-SPIR in 4 camere per lo studio dell’Early Enhancement, PSIR-TFE in asse corto e 4 camere per lo studio del “late enhancement”, Q-flow-bh (Phase Contrast) per lo studio dei flussi, sequenza T1 Native (MOLLI), T2 e T1 post contrasto per lo studio del Mapping.

5.2 ANALISI DEI DATI

L’obiettivo dello studio è stato quello di confrontare le classiche tecniche di riferimento, ovvero le sequenze PSIR-TFE per lo studio del “Late Gadolinium Enhancement” con le più moderne tecniche di T1 e T2 mapping, con lo scopo di

individuare quali fossero i vantaggi e i limiti di queste sequenze più recenti rispetto alle metodiche tradizionali.

I pazienti risultati positivi alle sequenze PSIR-TFE LGE sono stati 46 (44,1 %), di cui 32 uomini e 14 donne. 56 (55,9 %) invece sono i pazienti risultati negativi, 28 uomini e 28 donne.

	10-19 anni	20-29 anni	30-39 anni	40-49 anni	50-59 anni	60+ anni	TOTALE
PSIR-TFE +	4	5	6	6	15	10	46 (44,1%)
PSIR-TFE -	11	5	8	14	11	7	56 (55,9%)
TOTALE	15	10	14	20	26	17	102

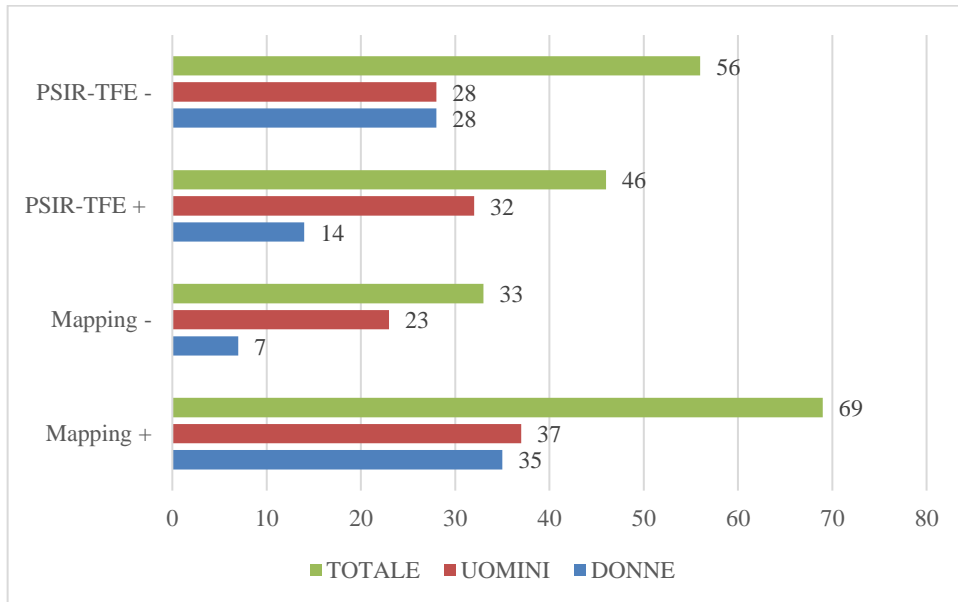
DONNE	PSIR-TFE +	PSIR-TFE -	TOTALE (%)	UOMINI	PSIR-TFE +	PSIR-TFE -	TOTALE (%)
10-19	-	3	2,9%	10-19	4	8	11,8%
20-29	1	4	4,9%	20-29	4	1	4,9%
30-39	2	6	7,8%	30-39	4	2	5,9%
40-49	4	6	9,8%	40-49	2	8	9,8%
50-59	3	6	8,8%	50-59	12	5	16,7%
60+	4	3	6,8%	60+	6	4	9,8%
TOTALE	14	28	41,2%	TOTALE	32	28	58,8%

I pazienti risultati positivi alle sequenze del Mapping sono stati 69 (67,6%), 37 uomini e 32 donne; 33 (32,4%), invece, i pazienti risultati negativi, di cui 23 uomini e 10 donne.

	10-19 anni	20-29 anni	30-39 anni	40-49 anni	50-59 anni	60+ anni	TOTALE
Mapping +	12	5	9	14	20	9	69 (67,6%)
Mapping -	3	5	5	6	6	8	33 (32,4%)
TOTALE	15	10	14	20	26	17	102 (100%)

DONNE	Mapping +	Mapping -	TOTALE (%)	UOMINI	Mapping +	Mapping -	TOTALE (%)
10-19	2	1	2,9%	10-19	10	2	11,8%
20-29	1	4	4,9%	20-29	4	1	4,9%
30-39	6	2	6,7%	30-39	3	3	5,9%
40-49	9	1	9,8%	40-49	5	5	9,8%
50-59	8	1	8,8%	50-59	12	5	16,7%
60+	6	1	6,7%	60+	3	7	9,8%
TOTALE	32	10	41,1%	TOTALE	37	23	58,9%

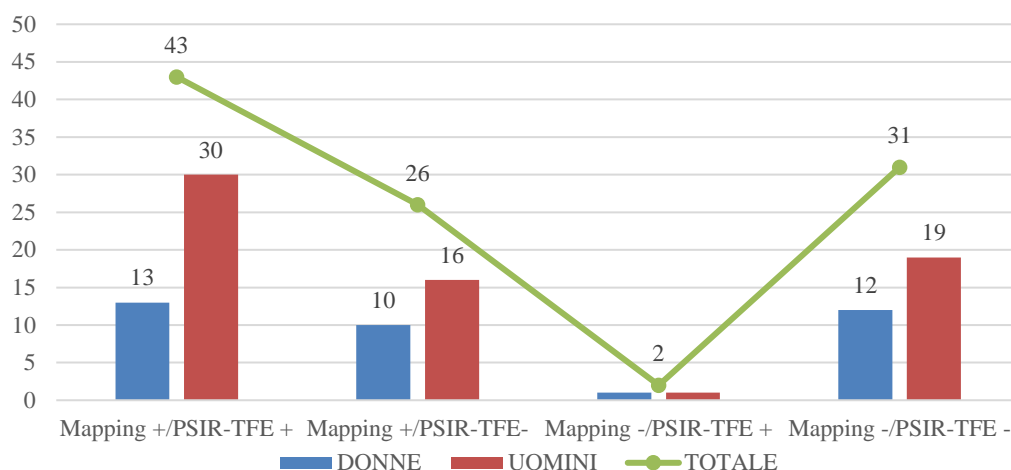
Si nota come ci sia una maggiore positività alle sequenze per lo studio del Mapping rispetto alle sequenze tradizionali, determinando maggior correlazione di quest'ultime nell'individuazione della malattia del miocardio determinante l'extrasistolia ventricolare.



Combinando i risultati delle analisi preliminari è stato possibile suddividere la popolazione di studio in quattro gruppi:

- ◆ Pazienti nei quali si è riscontrata la presenza di alterazioni di segnale caratteristiche per le alterazioni del miocardio sia nelle sequenze per lo studio del Mapping che alle PSIR-TFE.
- ◆ Pazienti nei quali si è riscontrata la presenza di alterazioni di segnale caratteristiche per le alterazioni del miocardio solo nelle sequenze per lo studio del Mapping, ma non alle PSIR-TFE.
- ◆ Pazienti nei quali si è riscontrata la presenza di alterazioni di segnale caratteristiche per le alterazioni del miocardio solo nelle sequenze PSIR-TFE.
- ◆ Pazienti nei quali non si è riscontrata la presenza di alterazioni di segnale sia nelle sequenze per lo studio del Mapping che alle PSIR-TFE.

	DONNE	UOMINI	TOTALE
Mapping +/PSIR-TFE +	13	30	43 (42,2%)
Mapping +/PSIR-TFE-	10	16	26 (25,5%)
Mapping -/PSIR-TFE +	1	1	2 (1,9%)
Mapping -/PSIR-TFE -	12	19	31 (30,4%)



La combinazione più rappresentativa nella popolazione è quella in cui si riscontra alterazione di segnale alle sequenze Mapping, ma non alle PSIR-TFE (25,5%).

Al contrario, nessun paziente ha presentato alterazione di segnale alle sequenze PSIR-TFE, ma non a quelle per lo studio del Mapping.

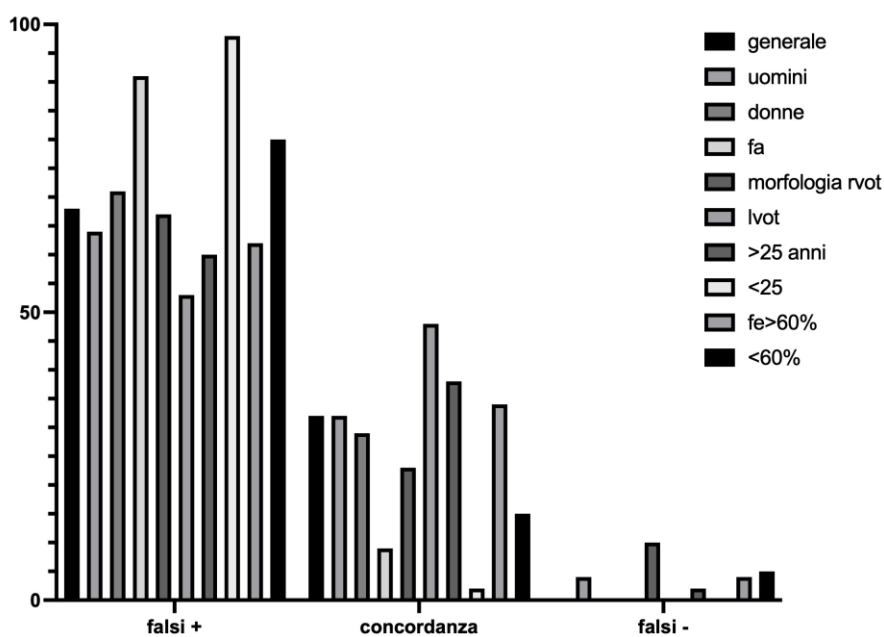
È doveroso far notare che tutti i 43 (42,2%) pazienti positivi alle sequenze PSIR-TFE sono risultati positivi anche alle sequenze del Mapping.

Con ciò si vuole sottolineare la superiorità delle sequenze per lo studio del Mapping, rispetto alle sequenze tradizioni PSIR-TFE LGE, nella correlazione con l'extrasistolia ventricolare.

E' stata riscontrata una scarsa correlazione tra le sequenze PSIR-TFE e l'origine delle extrasistoli, in quanto solo il 50% di tali soggetti presentano aumento del segnale nelle zone interessate.

Paziente	Origine focus ectopico	Corrispondenza PSIR-TSE LGE	Corrispondenza Mapping
#1	RVOT	NO	SI
#2	LVOT/valvole aortiche	SI	SI
#3	LVOT	NO	SI
#4	LVOT	SI	SI
#5	RVOT	NO	SI
#6	LVOT	SI	SI
		50%	100%

Da questo studio si evince che le sequenze Mapping superano di gran lunga, in termini di sensibilità le sequenze tradizionali PSIR-TFE in particolare nei pazienti con fibrillazione atriale, extrasistolia ventricolare con morfologia tratto di efflusso ventricolare destro, in pazienti con età inferiore a 25 anni e frazione di eiezione inferiore al 60% con significatività statistica $p < 0.05$ (test chi quadro).



5.3 DISCUSSIONE

Sulla base dei risultati emersi dagli esami eseguiti con Risonanza Magnetica Cardiaca è importante sottolineare la comprovata superiorità delle nuove sequenze di Mapping rispetto alle più tradizionali PSIR-TFE.

Le sequenze di Mapping hanno dimostrato una maggiore sensibilità 'nella diagnosi di malattie del miocardio in pazienti extrasistolia ventricolare. Di fatto, i pazienti positivi alle nuove sequenze sono risultati essere il 67,7%, inglobando tutti i soggetti risultati positivi alle sequenze tradizionali PSIR-TFE (42%).

È bene ricordare che, oltre la dimostrata superiore sensibilità rispetto alle sequenze tradizionali PSIR-TFE, l'utilizzo delle sequenze per lo studio del Mapping ha, inoltre, dei risvolti pratici. Con il solo utilizzo delle tecniche T1 mapping nativo e T2 mapping si evita la somministrazione del mezzo di contrasto paramagnetico, accorciando di conseguenza i tempi per l'acquisizione delle immagini. Al contrario, il gadolinio, mezzo di contrasto utilizzato nelle sequenze PSIR-TFE per lo studio "Late Gadolinium Enhancement", è oggi indispensabile per la valutazione della presenza di necrosi e/o fibrosi miocardica.

Questo studio evidenzia come un numero cospicuo di soggetti con extrasistoli ventricolari nasconde alterazioni miocardiche minute, potenzialmente responsabili di questi battiti prematuri, e che una parte di questi ha un rischio non indifferente di sviluppare aritmie pericolose per la vita.

Dunque, le più moderne sequenze per lo studio del Mapping consentono in maniera estremamente sensibile di evidenziare l'estensione delle lesioni miocardiche.

5.4 CONCLUSIONI

Accanto all'evidenza dei vantaggi relativi all'applicazione di queste nuove sequenze, si sta assistendo ad una forte evoluzione, in termini tecnologici, delle sequenze Mapping applicabili nella pratica clinica e caratterizzata da spiccata affidabilità sul piano della sicurezza dei risultati.

Questi progressi potranno condurre ad un miglioramento del percorso diagnostico, ad una miglior prognosi e ad un miglior monitoraggio della terapia nei pazienti con cardiomiopatie. Sarà, quindi, fondamentale per il futuro accrescere l'esperienza e incentivare l'utilizzo di queste tecniche all'avanguardia con l'obiettivo di raggiungere risultati sempre più ambiziosi nell'ambito della diagnostica per immagini.

BIBLIOGRAFIA

1. *T1 e T2 mapping: nuove prospettive in risonanza magnetica cardiaca*. Carlo Tessa, Jacopo Del Meglio, Luca Salvatori, Giancarlo Casolo. 15(11), 2014, G Ital Cardiol.
2. *Diagnostic and prognostic role of cardiac magnetic resonance in acute myocarditis*. Chrysanthos Grigoratos, Gianluca Di Bella, Giovanni Donato Aquaro. 2018, Heart failure Reviews
3. G. Cittadini, G. Mariani, R. Corvò, F. Sardanelli. *Diagnostica per immagini e radioterapia*. s.l. : Edra, 2015.
4. Cei. *Tecniche di Tomografia Computerizzata e di Risonanza Magnetica nella Diagnostica per Immagini*. Roma : Società Editrice Universo, 2011.
5. F. Balducci, G. aringhieri, i. Del Seppia, S. Meli. *Principi fisici e formazione del segnale in risonanza magnetica*. 2018.
6. Hornak. *Le basi dell'imaging a risonanza magnetica*. 29 Marzo 2011.
7. Villari, Biti, Fava, Giordano, Beomonte Zobel. *Diagnostica per Immagini, Medicina Nucleare e radioterapia*. s.l. : Piccin, 2011.
8. *Cardiovascular magnetic resonance techniques for tissue characterization after acute myocardial injury*. A. Demirkiran, H. Everaars, R.P. Amier, et al. 20(7), 2019, Eur Heart J Cardiovasc Imaging, p. 723–34.
9. *Protocols Society For Cardiovascular Magnetic Resonance: Board Of Trustees Task Force on Standardized Protocols*. C.M. Kramer, J. Barkhausen, D.S. Flamm, R.J. Kim, Nage
10. *Analysis of Myocardial Perfusion MRI*. Jerosch-Herold, Seethamraju, Swingen et al. 19, 2004, J MagnResonImaging, p. 758-770.

11. *T2-STIR preparation for single-shot cardiovascular magnetic resonance myocardial edema imaging*. Yanjie Zhu, Dan Yang, Lixian Zou, Yucheng Chen, Xin Liu and Yiu-Cho Chung. 2019, Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.

12. H.S. Thomsen, J.A. Webb. *Contrast Media Safety Issues and Esur Guidelines*. s.l. : Springer, 2009.

13. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols:2020 update Christopher M.Kramer , Jorg Barkhausen, chiara Bucciarelli-Ducci Scott D.Flamm, Raymond J.Kim , Eike Nagel journal of cardiovascular Magnetic Resonance 2020

14. *Analysis of Myocardial Perfusion MRI*. Jerosch-Herold, Seethamraju, Swingen et al. 19, 2004, J MagnResonImaging, p. 758-770.

15. *T2-STIR preparation for single-shot cardiovascular magnetic resonance myocardial edema imaging*. Yanjie Zhu, Dan Yang, Lixian Zou, Yucheng Chen, Xin Liu and Yiu-Cho Chung. 2019, Journal of Cardiovascular Magnetic Reso

14. *Cardiac T1 Mapping: techniques and applications*. E. Aherne, K. Chow, & J. Carr. 2019, Journal of Magnetic Resonance Imaging.

15. *Analysis of Myocardial Perfusion MRI*. Jerosch-Herold, Seethamraju, Swingen et al. 19, 2004, J MagnResonImaging, p. 758-770.

16. *T2-STIR preparation for single-shot cardiovascular magnetic resonance myocardial edema imaging*. Yanjie Zhu, Dan Yang, Lixian Zou, Yucheng Chen, Xin Liu and Yiu-Cho Chung. 2019, Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.

17 *Cardiac T1 Mapping: techniques and applications*. E. Aherne, K. Chow, & J. Carr. 2019, Journal of Magnetic Resonance Imaging.

18. *Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review*. Philip Haaf, Pankaj Garg, Daniel R. Messroghli, David A. Broadbent, John P. Greenwood and Sven Plein. 18, 2016, Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, p. 89.

19. *Role of T1 Mapping as a complementary tool to T2* for non invasive cardiac iron overload assessment*. Torlasco, Cassinerio, Roghi, Faini, Capecchi, Abdel-Gadir, Giannattasio, Parati, Moon, Cappellini, Pedrotti. 13(2), 2018, PLoS One.

20. *Role of Imaging in Cardiomyopathies* V.Castiglione,A.Aimo, G.Todiere, A.Barison, I.Fabiani, G.Panichella, D.Genovesi, L.Bonino, Clemente.F.Cademartiri, A.Giannoni, C.Passino, M.Emdin, G.Vergaro.CFR 2023.

21. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010

22. Flett AS, Westwood MA, Davies LC, Mathur A, Moon JC. *The prognostic implications of cardiovascular magnetic resonance*. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009

23. Leong DP, Madsen PL, Selvanayagam JB. *Non-invasive evaluation of myocardial fibrosis: implications for the clinician*. *Heart* 2010;

24. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, et al. *Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping*. *J Am Coll Cardiol* 2008.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio mio marito, i miei splendidi figli e la mia mamma per avermi sempre supportato ...vi devo tutto...