

Risonanza Magnetica Nucleare

www.fisiokinesiterapia.biz

Cosa e' la risonanza magnetica nucleare (NMR)?

Fenomeno fisico che coinvolge i nuclei atomici, con energie in gioco talmente basse che il segnale viene rivelato in competizione con il rumore termico;

**Fornisce informazioni alle scale:
nucleare – atomica – molecolare –macroscopica;**

A seconda di come viene realizzato può avere applicazioni diverse: la più nota al grande pubblico è la possibilità di ottenere immagini dell'interno del corpo umano (tomografia)

1946	MR phenomenon - Bloch & Purcell
1952	Nobel Prize - Bloch & Purcell
1950 -70	NMR developed as analytical tool
1972	Computerized Tomography
1973	Backprojection MRI - Lauterbur
1975	Fourier Imaging - Ernst
1980	MRI demonstrated - Edelstein
1986	Gradient Echo Imaging
	NMR Microscope
1988	Angiography - Dumoulin
1989	Echo-Planar Imaging
1991	Nobel Prize - Ernst
2003	Nobel Prize - Mansfield , Lauterbur

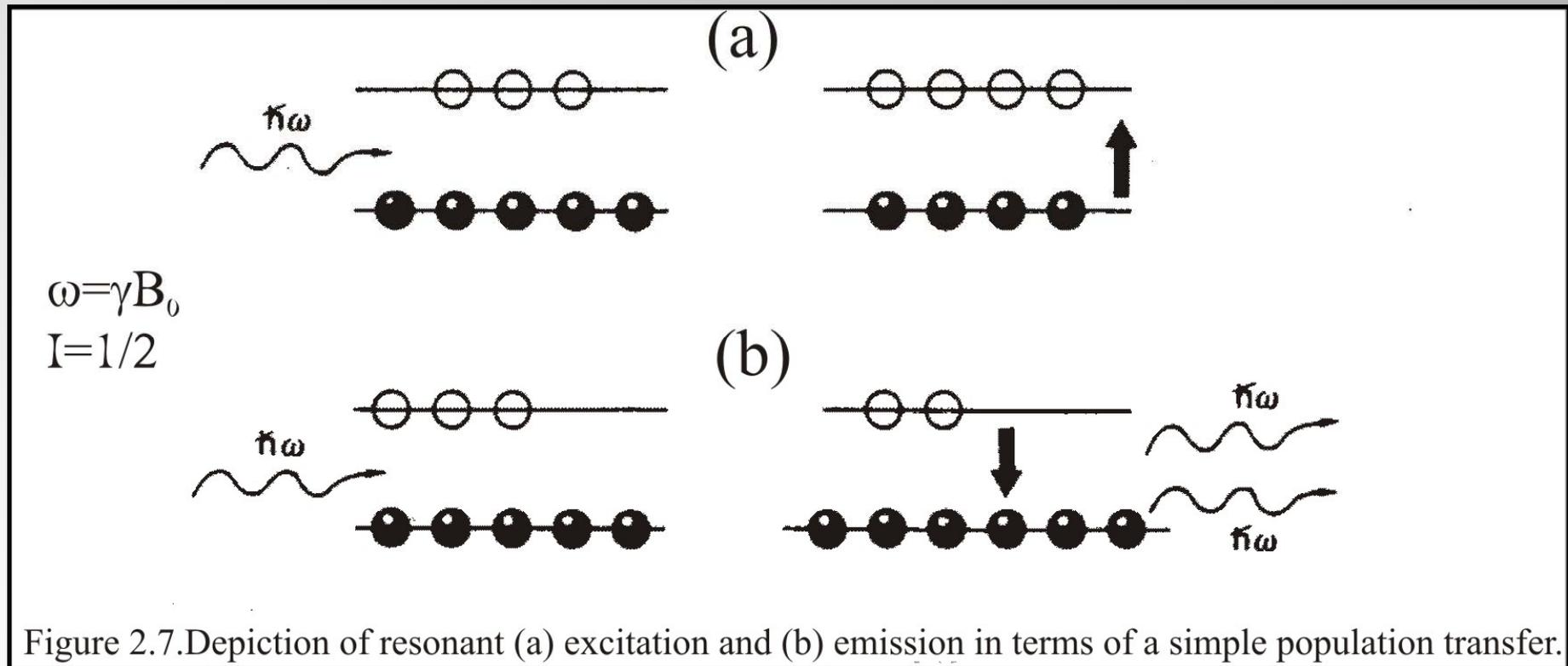
RISONANZA

Un sistema fisico è in condizione di risonanza quando le condizioni sono tali da determinare il massimo trasferimento di potenza (energia/unità di tempo) al sistema stesso.

ENERGIA



In un sistema caratterizzato da una velocità angolare propria ω_0 , sollecitato alla velocità angolare ω , si parla di risonanza quando l'ampiezza dell'oscillazione presenta un picco molto pronunciato per $\omega = \omega_0$.



**I nuclei sono in grado di ASSORBIRE ENERGIA
 se si inviano onde elm di frequenza $\omega = \omega_0 = \gamma B_0$
 (frequenza di Larmor)**

MAGNETICA

magnete



NUCLEARE

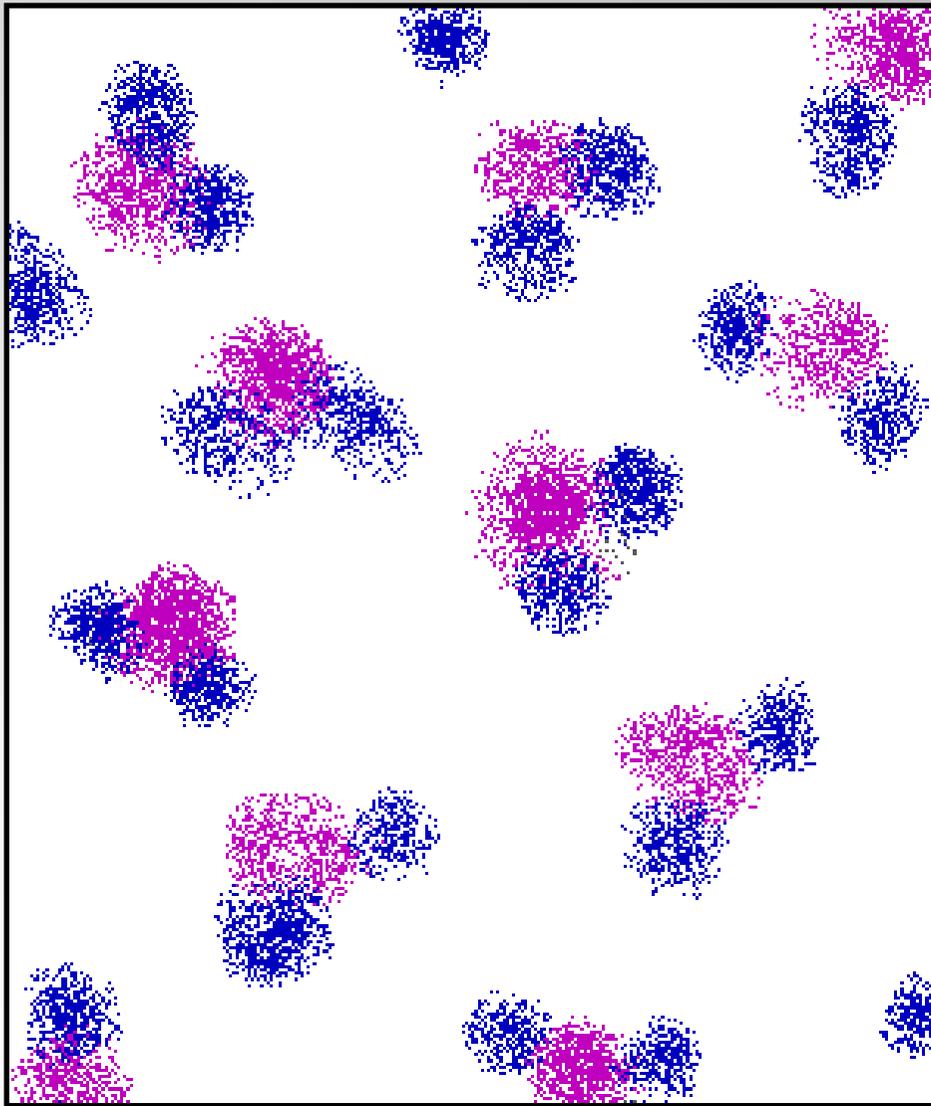
Molti nuclei possiedono momento angolare di *spin*; lo spin **I** è **un operatore quantomeccanico**.

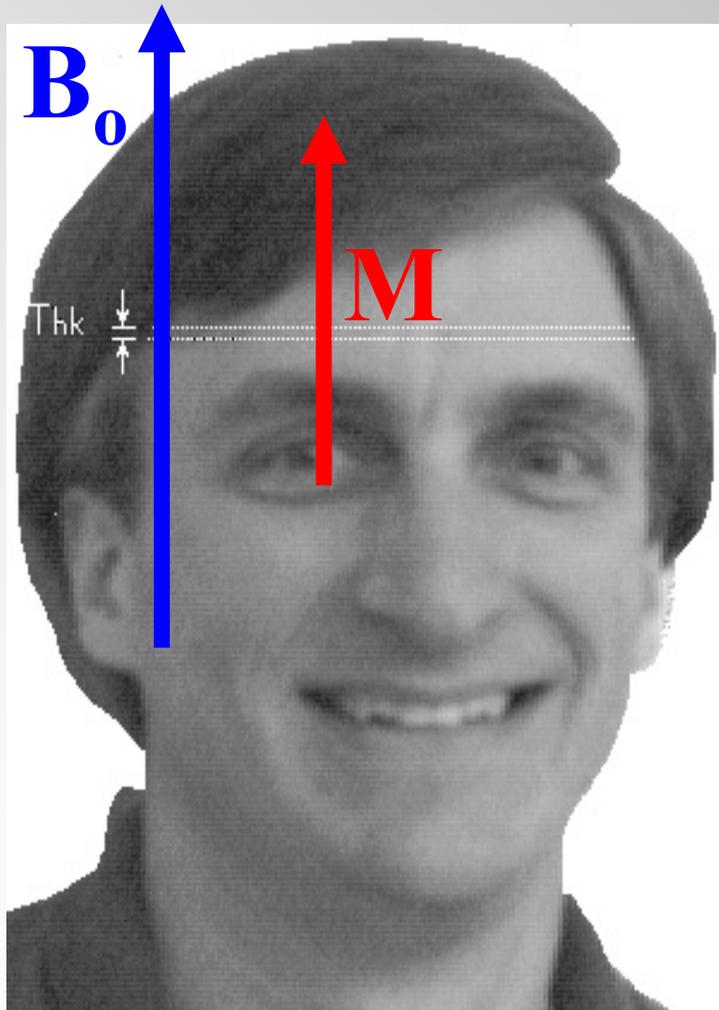
Se hanno spin, sono dotati anche di **momento magnetico**, che è proporzionale allo spin **I** del nucleo

$$\mu = \gamma (h/2\pi) \mathbf{I}$$

γ é il rapporto giromagnetico, che **caratterizza** il nucleo

Il nucleo ^1H della molecola di H_2O





I nuclei ^1H danno luogo ad una magnetizzazione netta nella direzione e verso di B_0

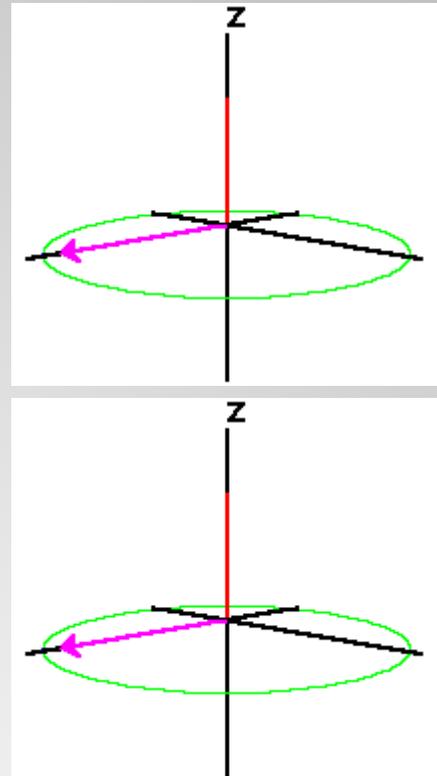
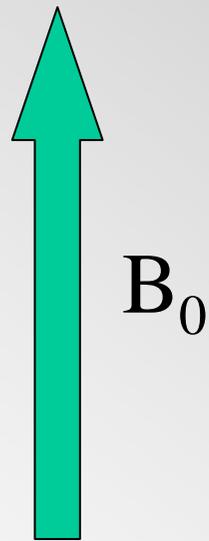
Joseph P. Hornak, The Basics of MRI

<http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/>

Nuclei che possono essere impiegati

Nuclei	Unpaired Protons	Unpaired Neutrons	Spin	$\gamma/2\pi$ (MHz/T)
^1H	1	0	1/2	42.58
^2H	1	1	1	6.54
^{31}P	1	0	1/2	17.25
^{23}Na	1	0	3/2	11.27
^{14}N	1	1	1	3.08
^{13}C	0	1	1/2	10.71
^{19}F	1	0	1/2	40.08

Impulsi a radiofrequenza



Impulso 90°

Impulso 180°

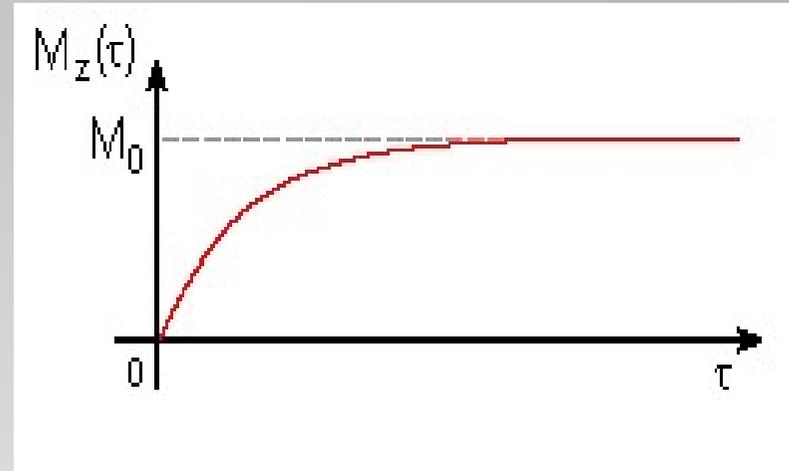
Se la durata è opportuna, l'angolo di flip è di 90°.

Una durata doppia (sperimentalmente non lo è mai esattamente) determina una nutazione di 180°.

Rilassamento longitudinale e trasversale

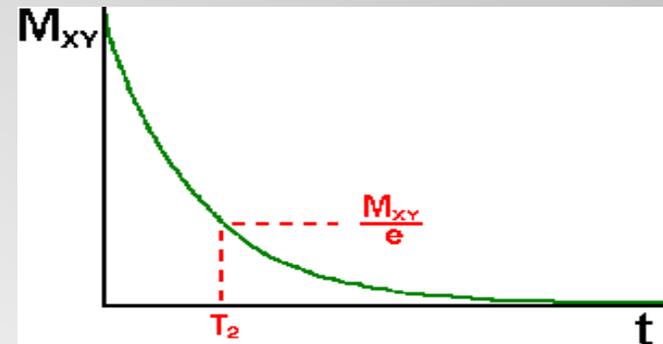
Longitudinale (Saturation Recovery)

$$M_z(t) = M_z(0) (1 - \exp(-t/T_1))$$



Trasversale (Spin Echo)

$$M_{x,y}(t) = M_{x,y}(0) \exp(-t/T_2)$$



$$T_2 \leq T_1$$

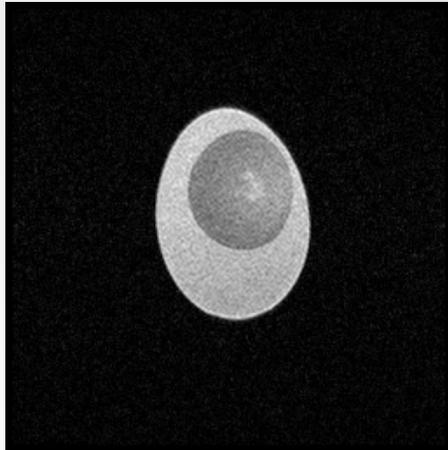
Università di Bologna

Lab MRPM



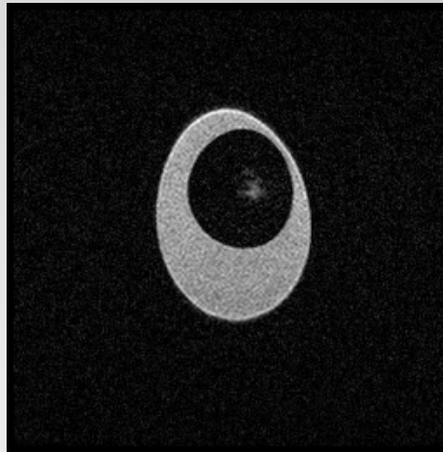
Immagini SPIN-ECO (SE)

TE = 10ms
TR = 1000ms



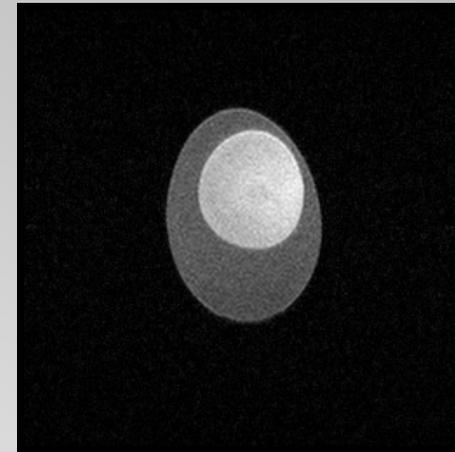
**Immagine
in densità protonica**

TE = 100ms
TR = 1000ms



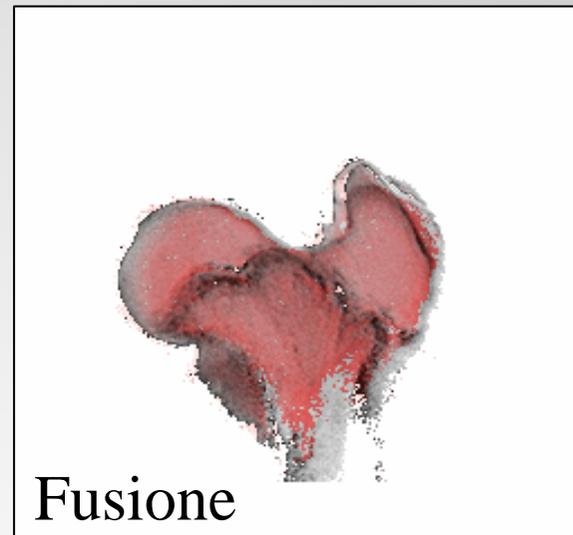
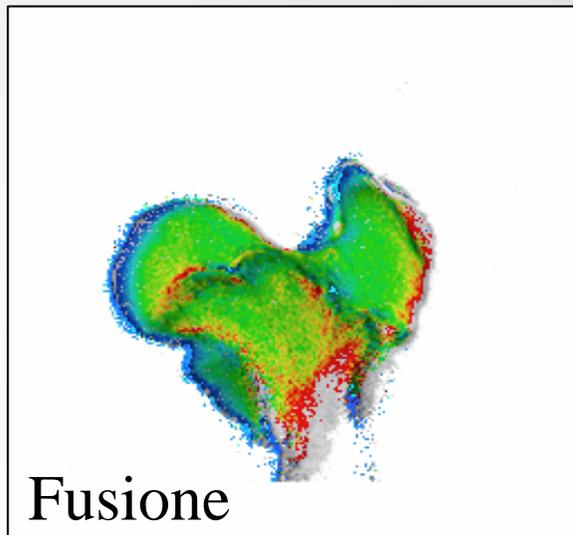
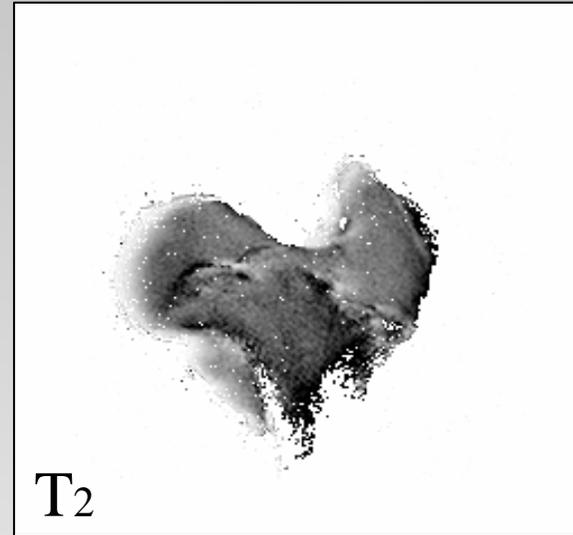
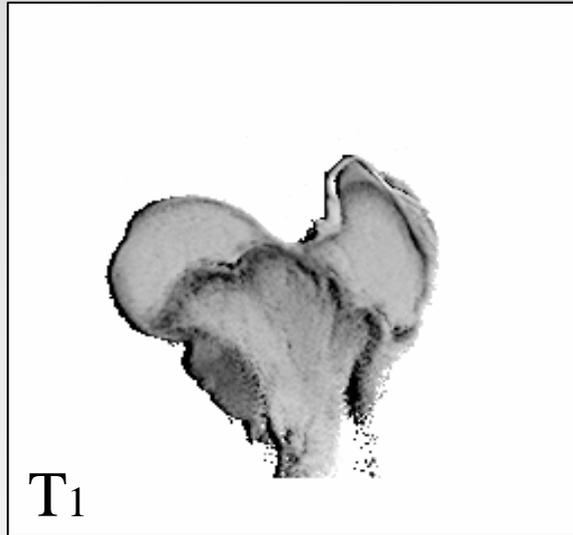
**Immagine
pesata in T_2**

TE = 10ms
TR = 200ms



**Immagine
pesata in T_1**

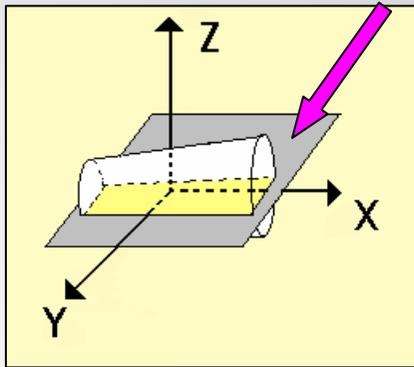
MAPPE T₁, T₂ e LORO FUSIONE



Studio del tessuto osseo e dell'osteoporosi mediante NMR

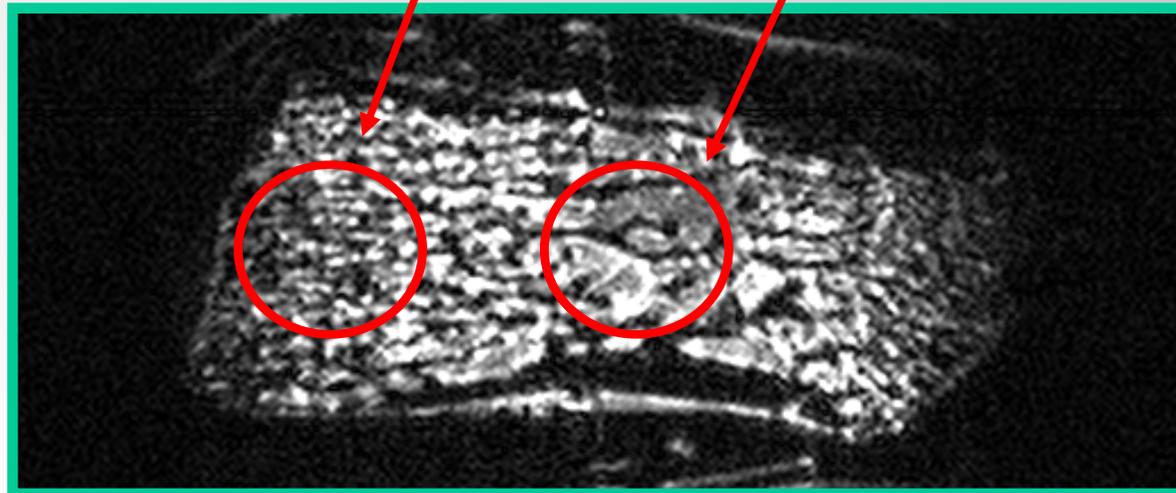
- Con la risonanza magnetica per immagini ad alta risoluzione spaziale è possibile ottenere immagini di sezioni interne di strutture anatomiche.
- In figura è mostrata un'immagine mMRI di una vertebra di ratto. Il voxel ha dimensioni $20 \times 20 \times 20 \mu\text{m}^3$.
- È evidente la diversa dimensione e spaziatura delle trabecole tra zona periferica e zona centrale.

μ MRI - Sezione Coronale Centrale



regione
periferica

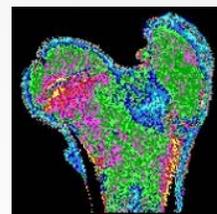
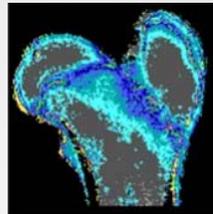
regione centrale



Combinazione delle immagini

- Analogamente l'immagine di T₁/T₂ mostrata nella figura sotto, permette di evidenziare caratteristiche biomorfologiche non chiaramente visibili nelle immagini di partenza.

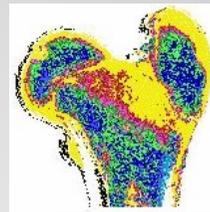
Mappa in T₁



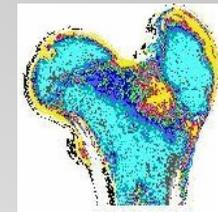
Mappa in T₂



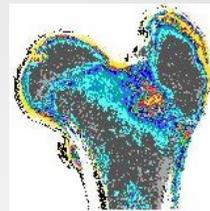
MAPPE IN T₁/T₂



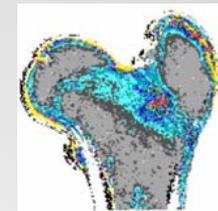
T₁/T₂ max: 5.0
Step: 0.4



T₁/T₂ max: 10.0
Step: 0.7



T₁/T₂ max: 15.0
Step: 1.1

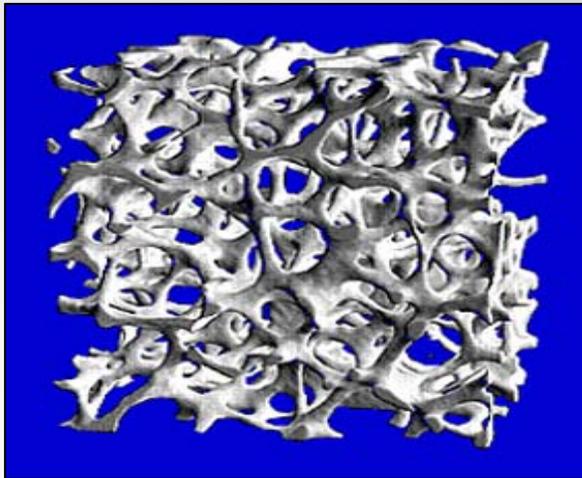


T₁/T₂ max: 20.0
Step: 1.4

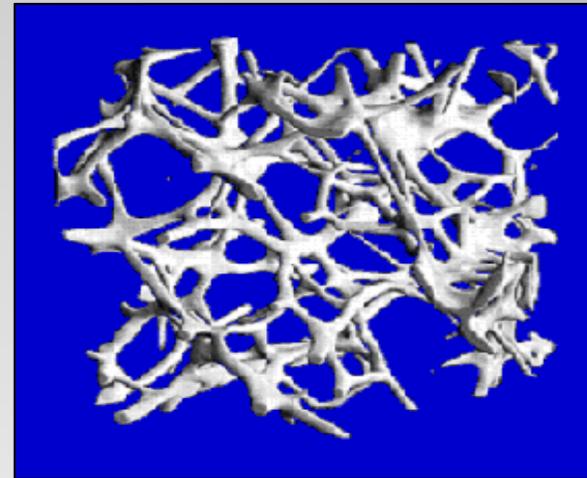


Studio del tessuto osseo e dell'osteoporosi mediante NMR

Osso normale

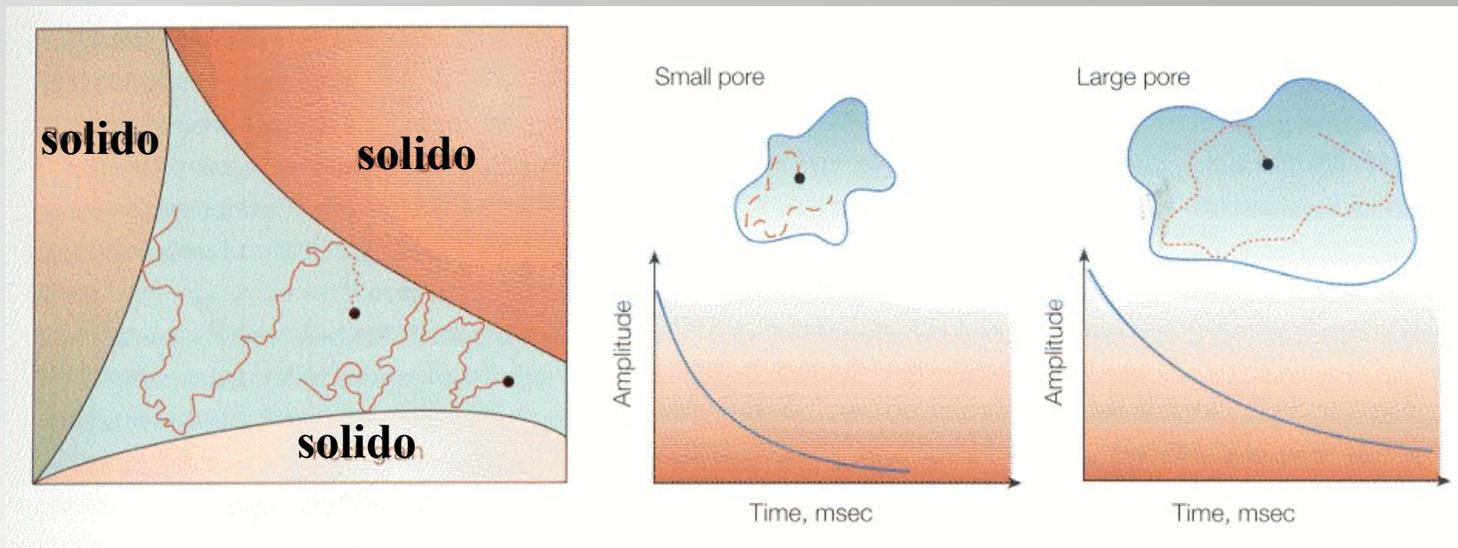


Osso osteoporotico



- L'osteoporosi porta ad una caduta delle trabecole con cambiamento dell'architettura.

effetto di superficie



$$\frac{1}{T_1} \approx \rho_1 \frac{S}{V}$$

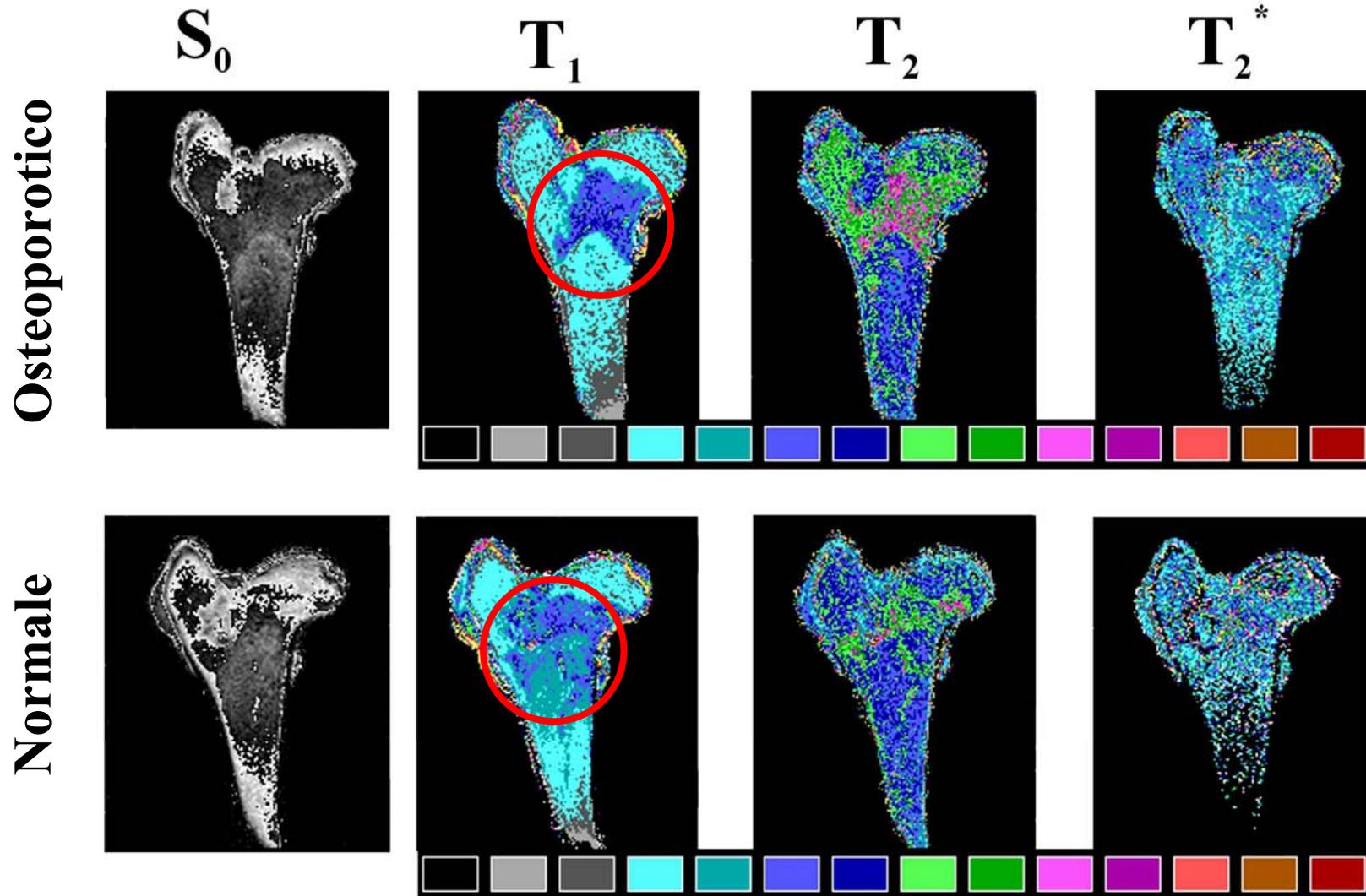
**Alta probabilità
di collisione
(basso V/S)**

**Rilassamento
veloce**

**Bassa probabilità
Di collisione
(alto V/S)**

**Rilassamento
lento**

Se le premesse sono corrette, ci aspettiamo che nel tessuto osteoporotico in corrispondenza della degenerazione osteoporotica si abbia un aumento dei tempi di rilassamento...

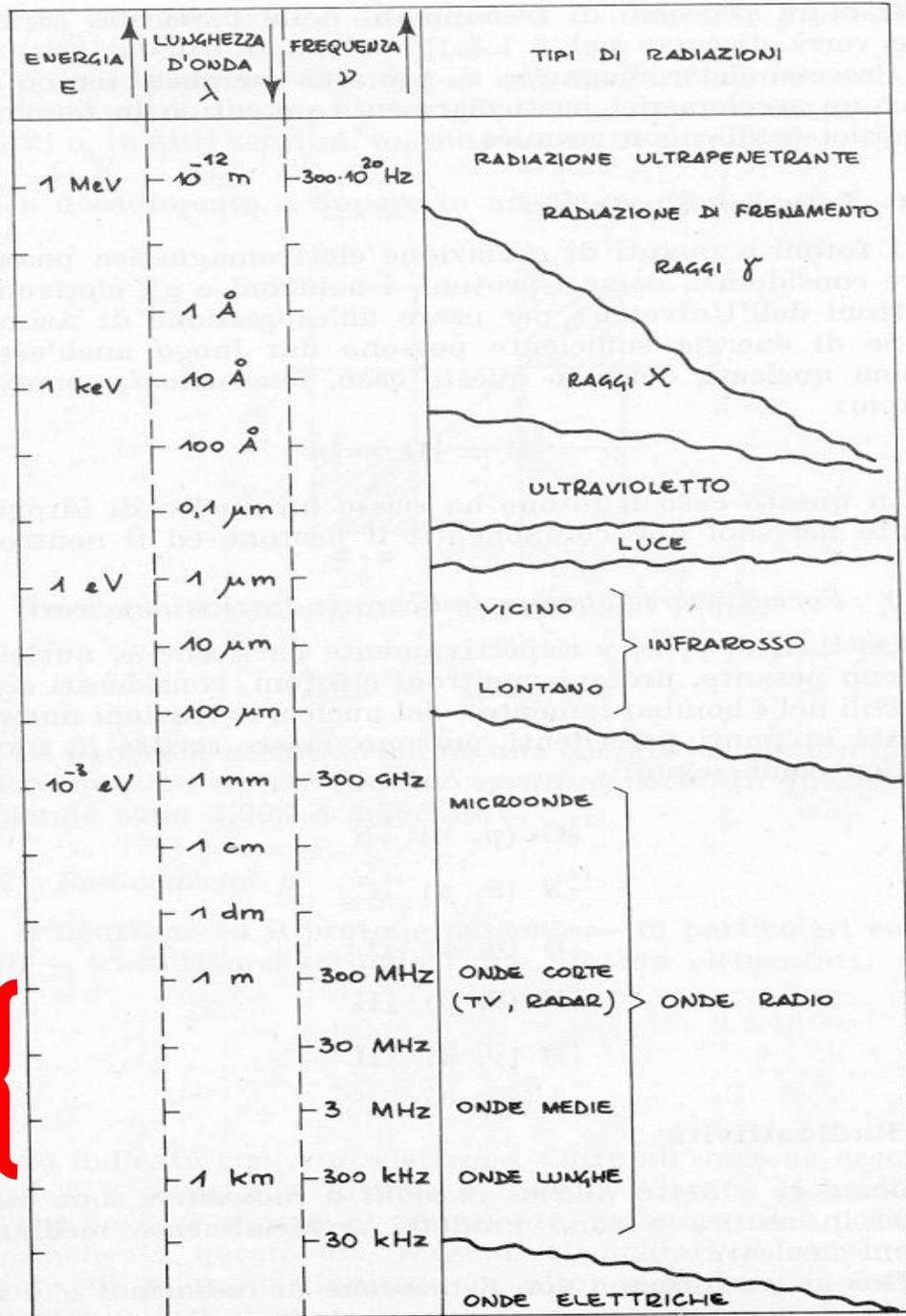


Ricerca svolta al Dipartimento di Fisica dell'Università di Bologna in collaborazione con il Servizio di Chirurgia Sperimentale, Istituto di Ricerca Codivilla-Putti, IOR, Bologna.

**... è proprio quello che
abbiamo osservato nelle
immagini ottenute mediante
ARTOSCAN su femori di
pecora osteoporotica. I tempi di
rilassamento T_1 , T_2 e T_2^* sono
effettivamente più alti per il
campione osteoporotico.**

Spettro delle onde elettromagnetiche

$$E = h \nu = (h/2\pi) \omega$$



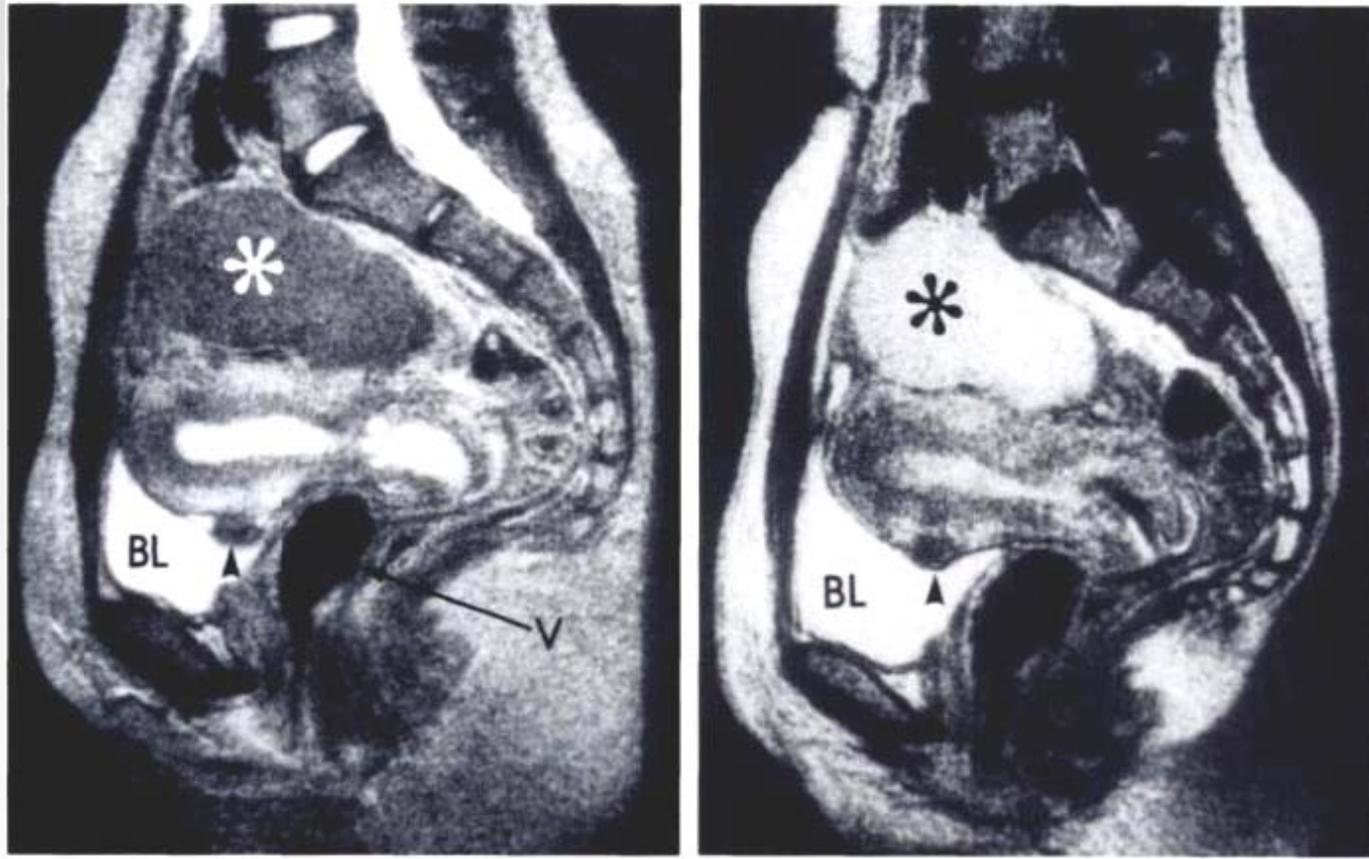
MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI)



MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI)



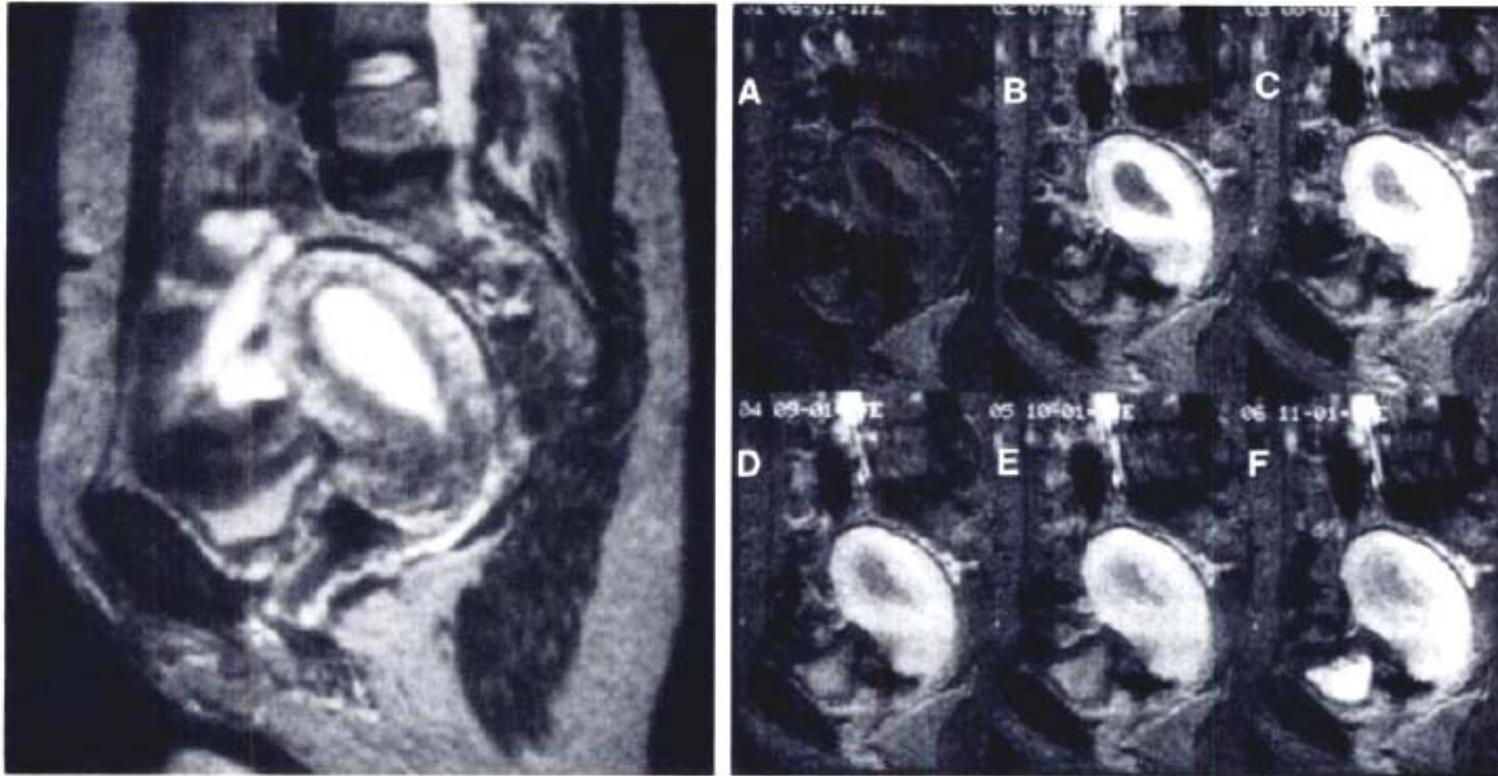
Esempio 1



Utero normale in una donna di 42 anni. La visualizzazione dell'utero è analoga nell'immagine pesata in T_1 (SE 600/20) con uso del mezzo di contrasto (a **destra**) e in quella senza m.d.c. pesata in T_2 (SE 2000/80)

*=cisti endometriale, puntatore = leiomioma, BL = vescica urinaria

Esempio 2



a.

b.

Utero normale in una donna di 46 anni. **a)** immagine sagittale pesata in T_2 senza m.d.c.(SE 2000/80).**b)** immagini sagittali con studio dinamico ottenute prima (A) e 15 (B), 30(C), 45(D), 60(E), e 75(F) secondi dopo l'iniezione del m.d.c. Nella prima, il miometrio è uniformemente irrorato dal m.d.c.

Chemical Shift Imaging (CSI)

È una tecnica di imaging molecolare:
dà la distribuzione spaziale dei metaboliti
rilevabili con l'NMR

È uno strumento per lo studio della biochimica in
vivo

Chemical Shift Imaging (CSI)

- Con la spettroscopia *localizzata in vivo* può essere rivelato il segnale di ^1H , ^{31}P , ^{13}C
- ^1H è il più sensibile e abbondante nucleo per l'NMR
- ^{31}P MRS è usata per lo studio del metabolismo energetico
- ^{13}C MRS è usata per lo studio del metabolismo del glucosio

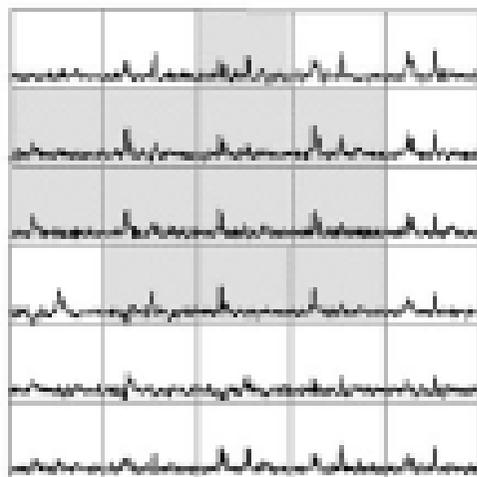
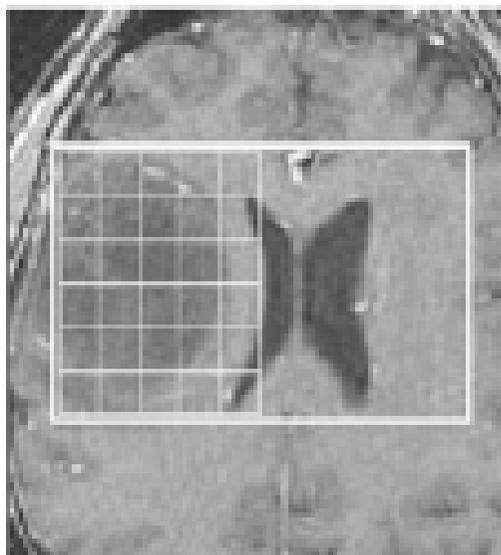
^1H -MRS tumori cerebrali

L' MRI fornisce un ottimo contrasto nei tessuti ma non è molto sensibile né specifica per definire tipo e grado di tumore.

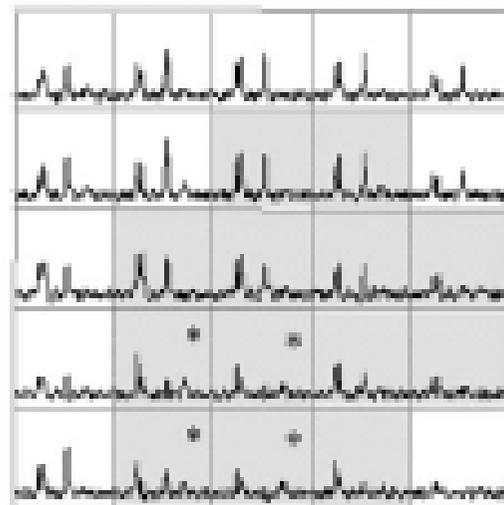
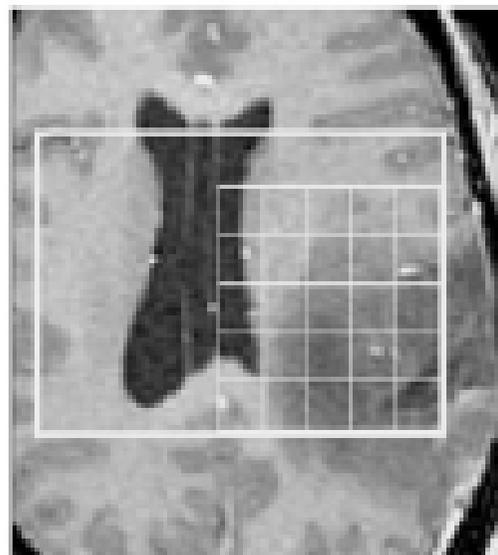
Tumore, necrosi, edema e effetti della terapia su di essi sono difficilmente distinguibili dall' MRI convenzionale.

L' MRSI risulta utile nelle diagnosi per:

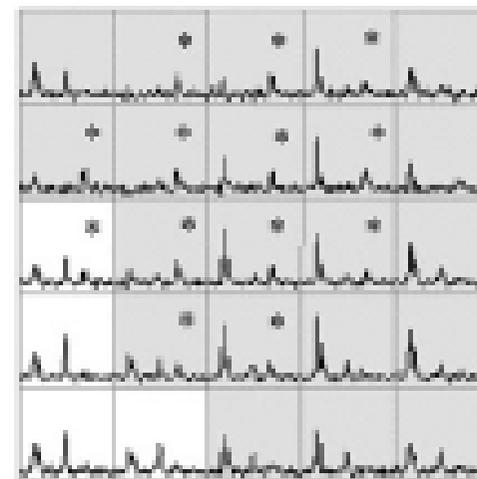
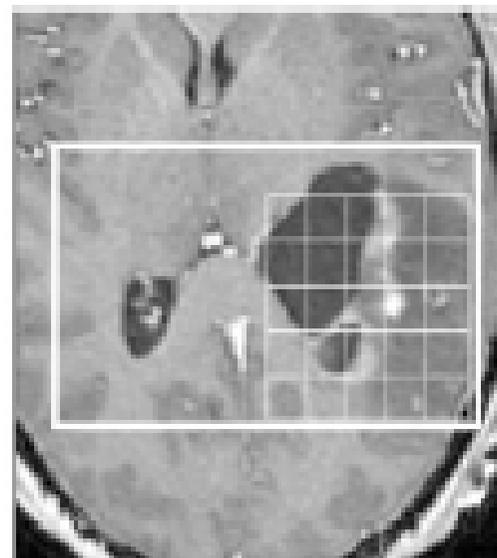
- Differenziare il tipo di tumore
- Differenziare il grado di tumore
- Valutare la risposta alla terapia



Grado 2



Grado 3



Grado 4

fMRI

- Functional Magnetic Resonance Imaging
- Non studia l'anatomia ma la funzionalità di un organo, in particolare del cervello
- Cominciamo chiedendoci quali fenomeni fisici legati all'attività cerebrale possiamo visualizzare con le normali tecniche NMR e in particolare MRI

Attività Neuronale

- Neuroni collegati tra di loro mediante sinapsi
- Le sinapsi agiscono tramite neurotrasmettitori (glutammato)
- Durata delle “scariche”: pochi ms
- Localizzazione fisica dell’assone: pochi μm per ogni sinapse (circa 10^{15} sinapsi in una persona adulta)

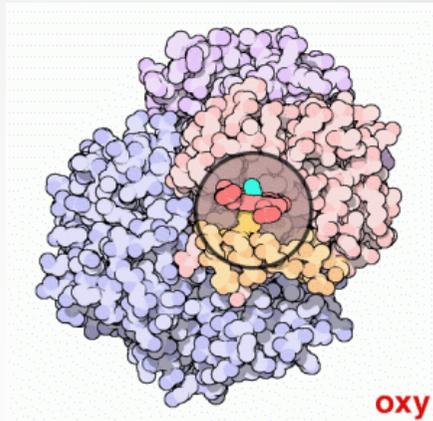
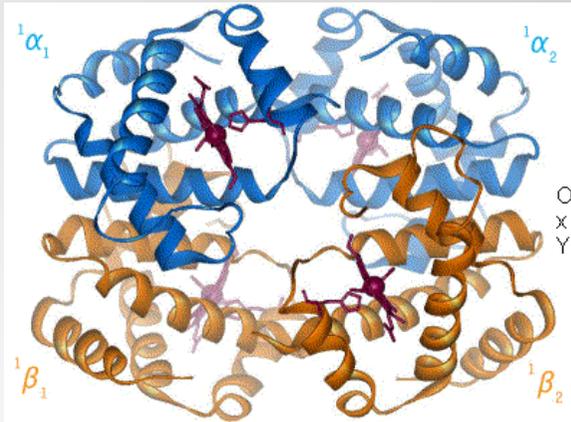
Attività Neuronale

- Richieste:
 - Sequenze brevissime
 - Risoluzione spaziale altissima
 - Bassissimo rumore
 - Quantitativo di dati “umano”
 - Costo ragionevole
- Realtà
 - Sequenze lunghe
 - Risoluzione spaziale limitata
 - Rapporto S/N
 - Quantitativo di dati elevato
 - Costo....
- Non appare ragionevole studiare l'attività neuronale in sé con tecniche NMR

Metabolismo Cerebrale

- Il cervello per funzionare richiede glucosio e O_2
→ Glicolisi aerobia (97%) ed anaerobia (3%)
trasforma il glucosio in ATP, che può quindi essere bruciato dal cervello
- Se in seguito a uno stimolo una zona del cervello consuma una notevole quantità di ATP, allora la zona si può considerare “attivata”

Emoglobina (Hb)



- $\text{Hb} + \text{O}_2$: Ossiemoglobina (HbO_2)
- $\text{Hb} - \text{O}_2$: Desossiemoglobina (Hb)
- Il legame/distacco dell'ossigeno produce variazioni conformazionali che cambiano le proprietà magnetiche dell'emoglobina

Ossi- e Desossi-emoglobina

- Quando l'O₂ è legato all'Hb (HbO₂), tutti e 6 gli elettroni del Fe²⁺ sono appaiati e si trovano nello stato di minore energia (“low-spin state”) → HbO₂ diamagnetica
- Quando l'O₂ si stacca dall'Hb (Hb), gli elettroni del Fe²⁺ sono spaiati e si trovano in uno stato di energia maggiore (“high spin state”) → Hb paramagnetica

Effetto Paradosso

- Ci si attende una riduzione del segnale se il cervello consuma l'ossigeno del sangue
- Questo effetto non solo non si verifica, anzi paradossalmente si verifica il contrario
- Ad un aumento del metabolismo viene associato un aumento del segnale NMR
- L'aumento del metabolismo cerebrale porta anche a vasodilatazione e quindi ad un aumento del flusso sanguigno
- L'aumento di flusso sanguigno diventa molto maggiore dell'aumento del consumo di O_2

Segnale BOLD

- Blood Oxygen Level Dependent
- Il segnale BOLD è una misura indiretta dell'attività neuronale
- Non viene misurata l'attività neuronale per se, ma le conseguenze metaboliche di tale attività (risposta emodinamica)
- Il segnale è generato dalla diluizione della desossiemoglobina nel sangue refluo di capillari e venule

Segnale BOLD

- Stimolazione (visiva, uditiva, tattile) e variazioni di segnale BOLD in aree specifiche del cervello (aree eloquenti)
- Gli stimoli e le risposte devono essere riproducibili nello stesso soggetto in tempi diversi, e da soggetto a soggetto
- Si confronta il segnale del cervello stimolato con quello del cervello a riposo

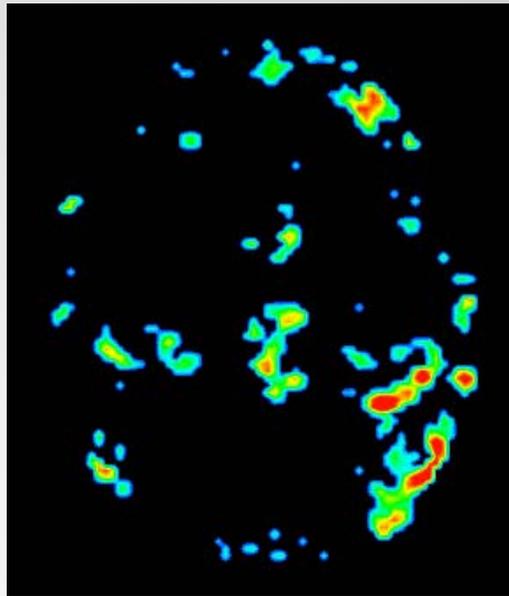
Segnale BOLD

- Il tempo ideale di alternanza stimolo/riposo è di solito 30 secondi circa
- Durante tutto il periodo di attività e di riposo vengono acquisite continuamente immagini RM
- E' pertanto necessario sovrapporre le immagini BOLD a immagini anatomiche del cervello

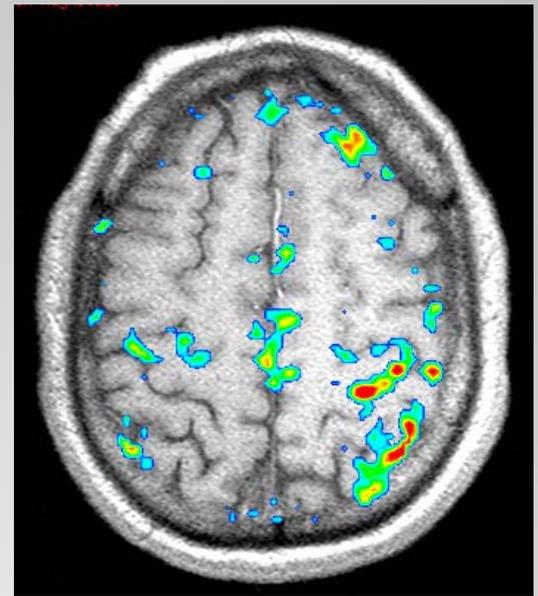
Segnale BOLD + immagine anatomica 2D



+



=



Brain Voyager

- Programma fondamentalmente per ricerca medica, poco adatto alla diagnostica e alla clinica quotidiana
- **<http://www.brainvoyager.com/>**
- E' possibile scaricare liberamente BrainVoyager 2000 Demo Version 4.8 e BrainTutor

NMR E DIFFUSIONE MOLECOLARE NEI TESSUTI BIOLOGICI

Misure riguardanti la **mobilità** delle **molecole d'acqua** possono fornire rilevanti informazioni sulla struttura dei tessuti e sulla presenza di eventuali alterazioni di tipo patologico

NMR è l'unico fenomeno fisico totalmente non invasivo che permette di eseguire studi di diffusione molecolare a livello cellulare

LEGGE DI FICK PER LA DIFFUSIONE

In 3D il vettore flusso molecolare ed il vettore ∇C non sono più orientati l'uno opposto all'altro

$$\mathbf{J} = -\mathbf{D}\nabla C$$

ove \mathbf{D} è il tensore diffusione (matrice 3x3).

Mentre il coefficiente di diffusione scalare D mette in relazione le intensità dei vettori flusso e gradiente della concentrazione, il tensore di diffusione \mathbf{D} mette in relazione sia le intensità che le orientazioni

AUTODIFFUSIONE NEI TESSUTI BIOLOGICI

Le molecole d'acqua sono soggette al moto browniano e se il mezzo è omogeneo isotropo ed infinito, in un tempo t saranno soggette a diffusione isotropa: spostamento quadratico medio in direzione x

$$\langle x^2 \rangle = (2Dt)$$

In acqua libera $D = 3 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} = 3 \mu\text{m}^2/\text{ms}$

Materia grigia cerebrale $D = 0.76 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} = 0.76 \mu\text{m}^2/\text{ms}$

Materia bianca cerebrale $D = (0.3-1.1)10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} = (0.3-1.1)\mu\text{m}^2/\text{ms}$

AUTODIFFUSIONE NEI TESSUTI BIOLOGICI

In presenza di barriere totalmente o parzialmente impermeabili, la diffusione può:

-apparire ridotta (ristretta)

-divenire anisotropa e mostrare un diverso D lungo diverse direzioni

- Diffusion Weighted Imaging (DWI)**
- Mappe ADC**
- Diffusion Tensor Imaging (DTI)**

L'EQUAZIONE DI BLOCH TORREY

- Le equazioni di Bloch sono state estese nel 1956 da Torrey per includere il fenomeno della diffusione molecolare.

DIFFUSIONE ISOTROPA

Dopo l'impulso a 90° , la magnetizzazione traversa M_{xy} , in presenza di gradiente di campo magnetico $G(t)$ evolve:

$$M_{xy} = M_0 \cdot e^{\frac{-t}{T_2}} \cdot e^{-bD}$$

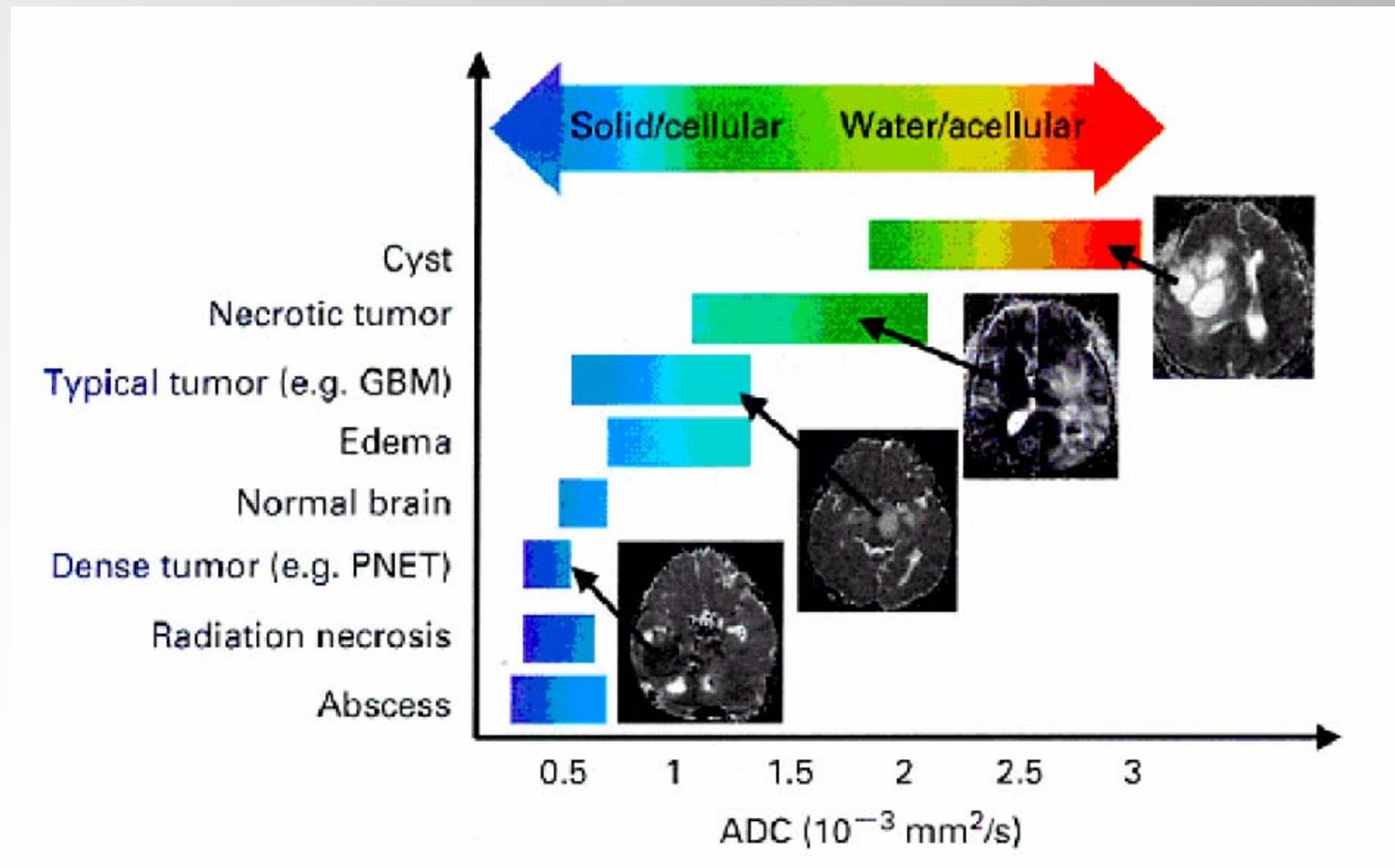
$$b = \gamma^2 \cdot \delta^2 \cdot (\Delta - \delta / 3) \cdot G^2$$

Termine che determina una riduzione di segnale, che dipende così dal parametro b

Sequenze con gradienti più intensi (e con una salita più rapida), di durata maggiore e più spaziate (per consentire alla diffusione di agire per un tempo più lungo) determinano un effetto maggiore della diffusione sull'immagine.

In ciascun voxel si può avere un comportamento medio, la diffusione può essere ristretta, possono esserci gradienti interni, dovuti a differenze di suscettibilità magnetica, che si aggiungono e sono incontrollabili. Si parla pertanto di

Apparent Diffusion Coefficient – ADC

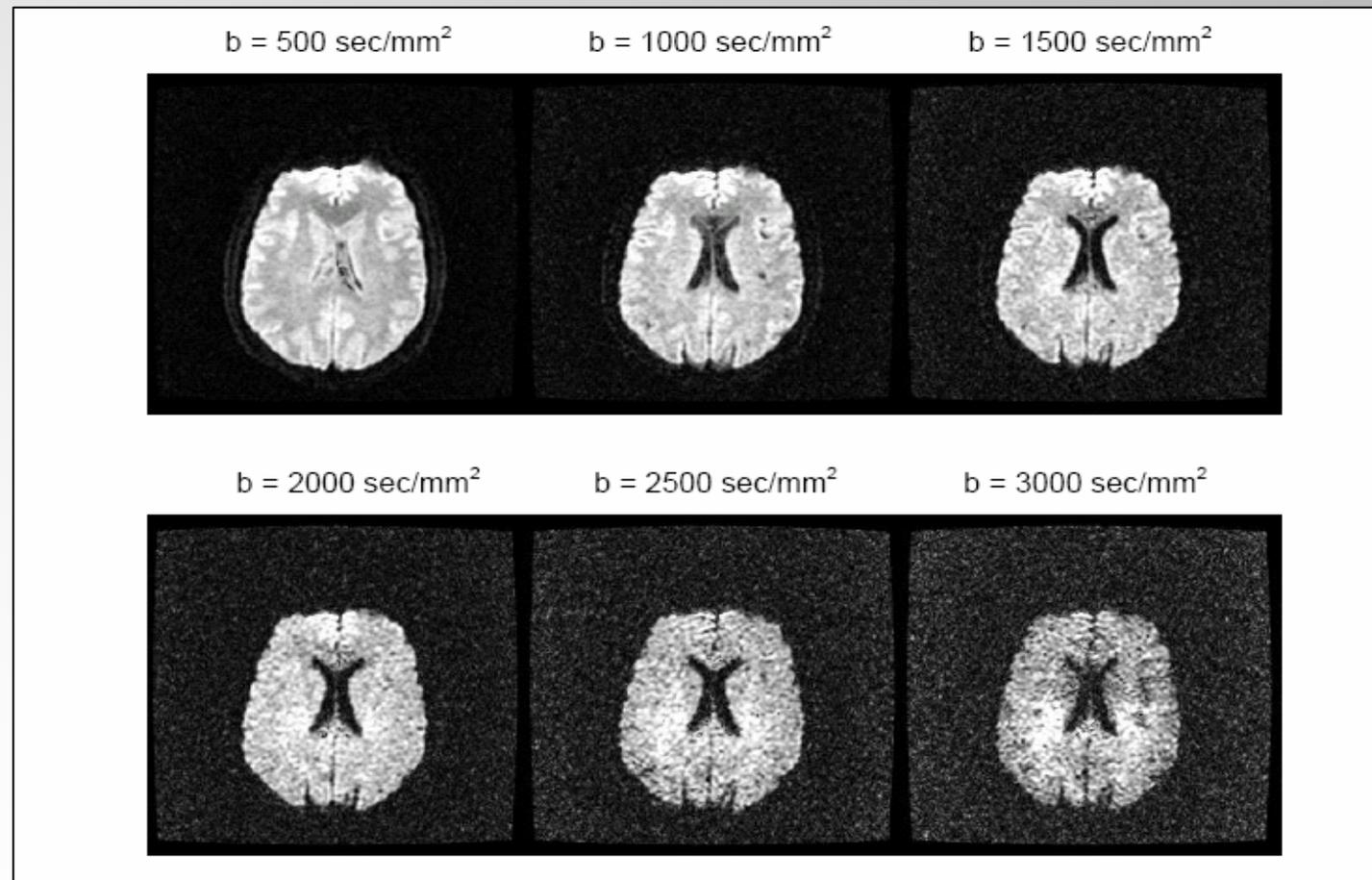


IMMAGINI DWI 1

- REGIONI ALTO ADC (diffusione rapida): ipointense
- REGIONI BASSO ADC (diffusione lenta): iperintense

b value elevato (gradienti più intensi, durata maggiore):

- effetto maggiore della diffusione
- diminuzione del rapporto S/N



MAPPE ADC

$$M_{xy} = M_0 \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} \cdot e^{-bD}$$

Analisi di tipo quantitativo possono invece essere ottenute mediante l'utilizzo delle mappe ADC in cui, ad ogni pixel dell'immagine è associato il coefficiente ADC del corrispondente voxel della slice di acquisizione.

Le immagini consentono di classificare le varie strutture ed eventuali lesioni in funzione del relativo valore di ADC.

La loro realizzazione prevede l'acquisizione di una serie di immagini di diffusione ed una loro successiva elaborazione software.

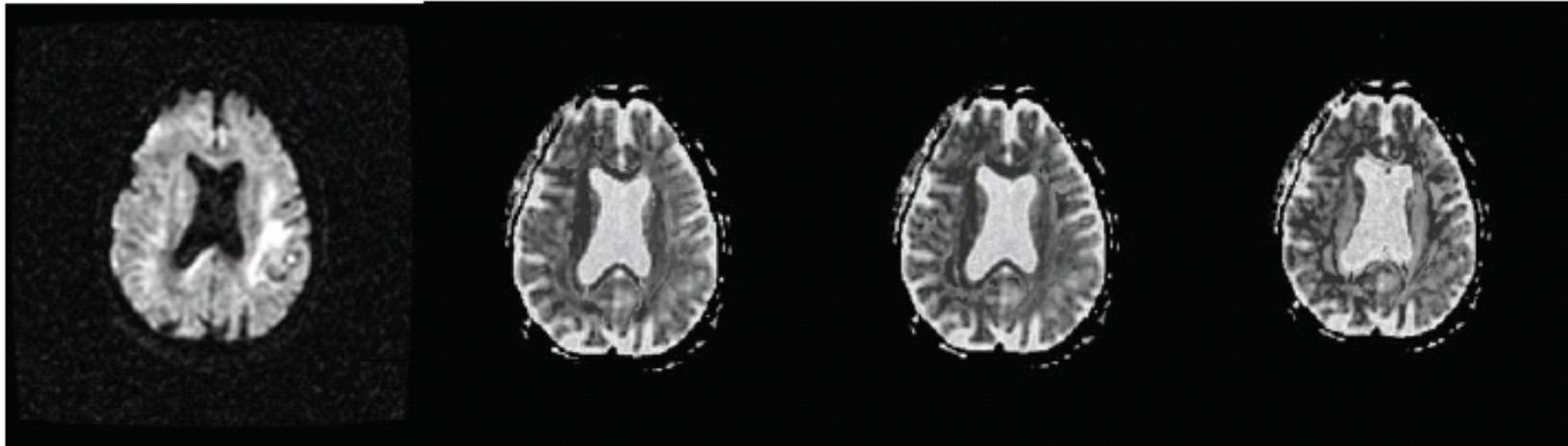
Le mappe ADC risultano il 'negativo' delle immagini DWI: le zone a maggior diffusione risultano iperintense, mentre le zone a bassa diffusione appaiono ipointense.

DWI (b = 1000 sec/mm²)

ADC (X)

ADC (Y)

ADC (Z)



IMPIEGO CLINICO

SETTORI DI INTERESSE:

Sviluppo cerebrale, sclerosi multipla, infezioni, masse intracraniche (non solo neoplasie)

In particolare, utilizzo DWI in **clinica di neoplasie cerebrali**, dove è utilizzata:

-in fase di **diagnosi**, per una valutazione non invasiva della densità di cellule tumorali e della loro eterogeneità (tumori solidi e tumori cistici) (mappe ADC);

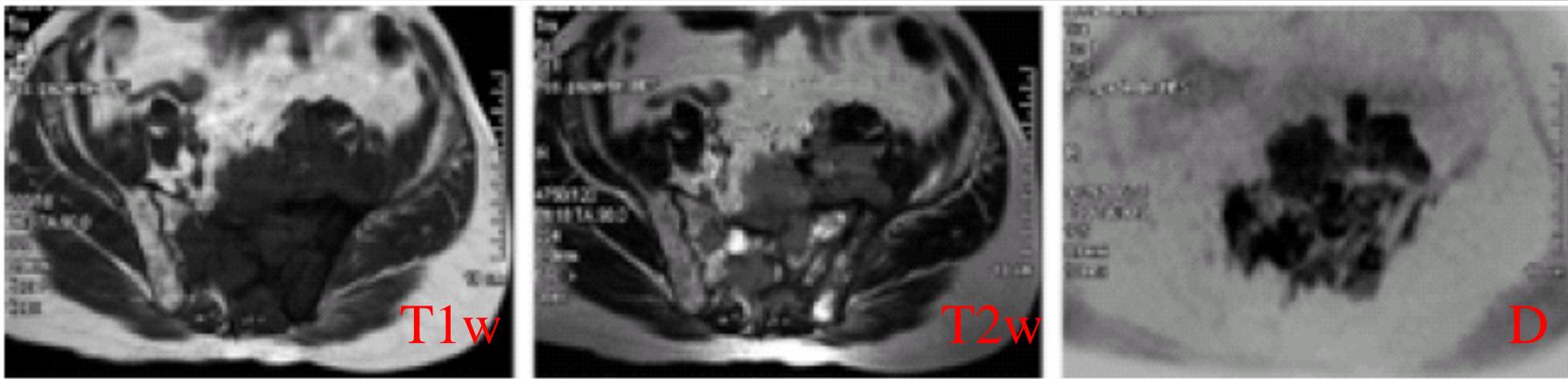
-in fase di **trattamento chirurgico** favorendo la localizzazione delle fibre della materia bianca cerebrale interessate dal tumore e delle infiltrazioni in tratti di fibre (DTI);

-in fase di **monitoraggio post-terapia** l'imaging ADC visualizza e rivela recidive o necrosi da radiazione.

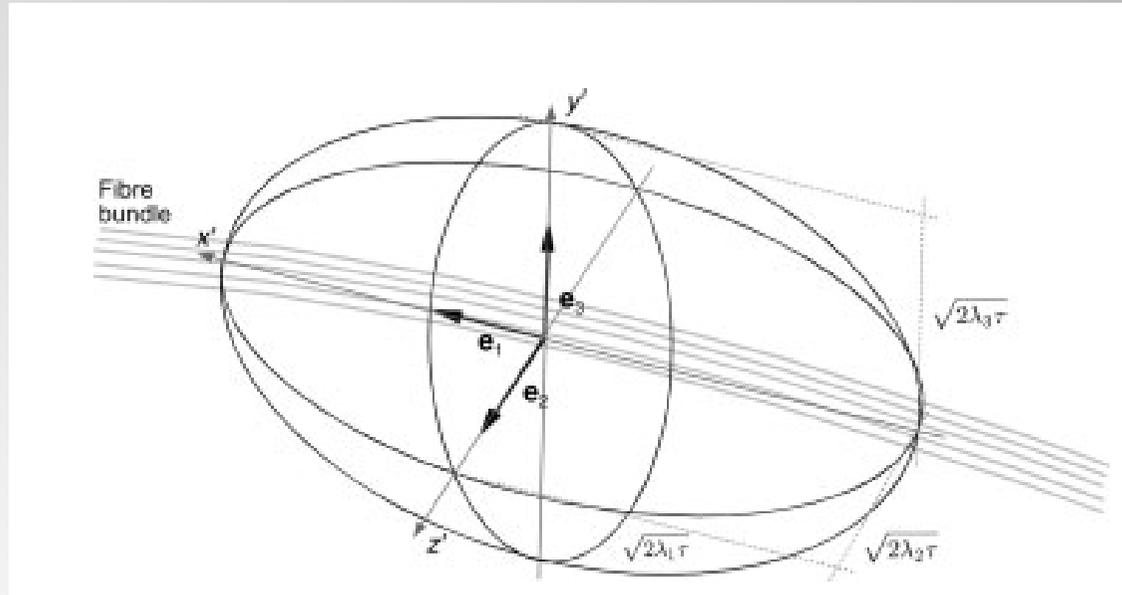
IMPIEGO CLINICO

Paziente affetto da una diffusione retroperitoneale ed al sacro di un tumore prostatico invasivo.

Nelle immagini T1w e T2w si osserva la profonda alterazione del segnale del sacro, ipointenso in entrambe le sequenze a cui si aggiunge la proliferazione esuberante anteriore mediana e sinistra della neoplasia che invade le parti molli. Nell'immagine T2 si ha una migliore contrasto intrinseco tra le strutture. L'immagine di diffusione sembra corrispondere in modo più preciso alla topografia della massa neoplastica.



FIBER TRACTOGRAPHY (FT-MRI)



FT ricostruisce le traiettorie delle fibre in tessuti molli fibrosi partendo da un seed voxel e tracciando le traiettorie voxel per voxel usando una stima della orientazione locale della fibra determinata dall'autovettore principale in ogni voxel

FIBER TRACTOGRAPHY (FT-MRI)



FIBER TRACTOGRAPHY (FT-MRI)

