

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA
IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TESI DI LAUREA
IN
LABORATORIO DI INGEGNERIA BIOMEDICA

**La Risonanza Magnetica per la
Valutazione della Funzionalità Renale in
Pazienti Affetti da Malattia Policistica**

CANDIDATO

Lucchi Sofia

RELATRICE:

Chiar.ma Prof. Corsi Cristiana

CORRELATORE
Ing. Turco Dario

Anno Accademico 2014/2015
Sessione II

Introduzione

Nella pratica clinica la funzionalità renale è valutata tramite la misurazione di creatininemia, che in modo indiretto permette un calcolo approssimativo del filtrato glomerulare (GFR). Questo metodo per calcolare il filtrato glomerulare ha molti limiti: è impreciso, non consente di valutare indipendentemente la funzionalità del rene destro e del rene sinistro.

L'imaging tradizionale con l'ecografia, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica nucleare (RM) permette una valutazione morfologica dei due reni, ma offre solo minime informazioni riguardo al loro stato funzionale. La medicina nucleare permette di studiare la funzionalità renale, ma la bassa risoluzione spaziale ne limita pesantemente le prestazioni.

La RM funzionale con l'utilizzo delle più recenti tecniche di acquisizione come il *diffusion weighted imaging* (DWI) apre la possibilità di effettuare una valutazione funzionale dei singoli reni e, associata alla acquisizione T2-pesata standard, offre la possibilità di ottenere uno studio onnicomprensivo, sia morfologico che funzionale, dei reni senza utilizzare alcun mezzo di contrasto esogeno e con un'eccellente risoluzione spaziale.

La MRI fornisce immagini ad elevata risoluzione, utili per discriminazioni anatomiche e funzionali e per l'individuazione di patologie, in un contesto di sicurezza per il paziente, non sottoposto a radiazioni ionizzanti. Le tecniche avanzate di MRI consentono di eseguire misure su scala microscopica legate a meccanismi biochimici e biofisici più complessi delle cellule stesse: ad esempio lo studio della diffusione per moto browniano delle molecole d'acqua nei tessuti. La misura della mobilità delle molecole d'acqua è un valido strumento per descrivere la struttura dei tessuti su scala microscopica.

Questa tecnica trattografica viene comunemente usata in ambito cerebrale per valutare la presenza e l'avanzamento di masse cerebrali al fine di pianificare l'intervento chirurgico. Negli ultimi anni è stata utilizzata anche per studi funzionali sui reni, in particolar modo per valutare la funzionalità renale di pazienti affetti da ipertensione nefrovascolare, stenosi dell'arteria renale e rene grinzoso.

Da poco la DWI è stata applicata anche per la valutazione della malattia policistica renale (ADPKD), una patologia genetica tra le più comuni nel mondo che ha un'incidenza di 1 su 1000 ed è la principale causa di insufficienza renale dell'adulto, e rappresenta inoltre la causa di terapia sostitutiva emodialitica nel 7-10% dei pazienti.

Il lavoro di tesi nasce proprio, dalla volontà di indagare una possibile relazione tra i parametri derivati dalle mappe di diffusione e le caratteristiche funzionali dei tessuti in pazienti affetti da ADPKD al fine di verificare se tali parametri possano essere predittivi dell'insorgenza delle cisti (e quindi di incremento di volume dei reni) per eventualmente programmare un intervento farmacologico.

L'interesse, per quello che ho svolto in questo elaborato, è nato principalmente dopo aver letto un articolo scientifico (figura1), riguardante appunto l'utilizzo della risonanza magnetica in diffusione su pazienti affetti da malattia policistica, e sapendo che era uno dei pochi studi effettuati su questo tipo di malati.

L'elaborato è suddiviso in capitoli: nel primo è presente una spiegazione generale della DWI con annesse le caratteristiche principali, i principi che ne stanno alla base, alcune applicazioni in ambito renale e i vantaggi e svantaggi di questa tecnica. Nel capitolo successivo è descritta la malattia policistica, nel terzo, invece, si affronta l'obiettivo principale della tesi: acquisizione di immagini e costruzione di mappe ADC al fine di controllare un eventuale correlazione nei valori relativi ad aree diverse del rene (zone dove sono presenti cisti e zone dove è presente parenchima).

Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of Infected Renal Cysts in a Patient with Polycystic Kidney Disease

Kentaro Ichioka, Ryoichi Saito, Yoshiyuki Matsui, and Akito Terai

A 28-year-old woman with polycystic kidney disease (PKD) presented with high fever and left back pain. Pyuria was found on urinalysis, but her condition could not be managed with antibiotic therapy alone. Infection of left renal cysts was suspected, and percutaneous drainage was needed. However, we were unable to discriminate between the infected cysts and numerous others on either ultrasonography or computed tomography. Thus, we performed diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI).

We used a 1.5-T scanner. The signal intensities of the corresponding Gd-enhanced T1-weighted images (Fig. 1a), T2-weighted images (Fig. 1b), and DWI (Fig. 1c) were noted. DWI with b-factor = 800 s/mm² was used for evaluation. Several cysts showed exclusively high-signal

intensities on DWI, and percutaneous drainage confirmed that the content of these was highly viscous pus.

A clinically important characteristic of DWI is that highly viscous fluids show as a high-signal intensity. DWI has been widely used in neuroimaging,¹ but this characteristic feature can also be used in urological organs, particularly for the differentiation of abscesses from non-infected fluid.^{2,3} DWI has potential as an imaging modality for distinguishing infected renal cysts from noninfected ones, especially in cases of PKD.

References

1. Ebner T, Tanaka C, Umeda M, et al: Discrimination of brain abscess from necrotic or cystic tumor by diffusion-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Imaging* 14: 1113-1116, 1996.
2. Chan JHM, Tsa EYK, Luk SH, et al: MR diffusion-weighted imaging of kidney: differentiation between hydronephrosis and pyonephrosis. *Clin Imaging* 25: 110-115, 2001.
3. Verweijvel G, Vandekerckhve V, Gelin G, et al: Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal infection: preliminary results. *JRI-ETR* 83: 100-103, 2002.

From the Department of Urology, Kansai Central Hospital, Chiyama, Japan.
 Reprints requests: Kentaro Ichioka, M.D., Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54, Syogoin-Kawachimachi, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507, Japan. E-mail: ichiokak@img.0318.nu
 Submitted: March 15, 2007; accepted (with revision): September 20, 2007

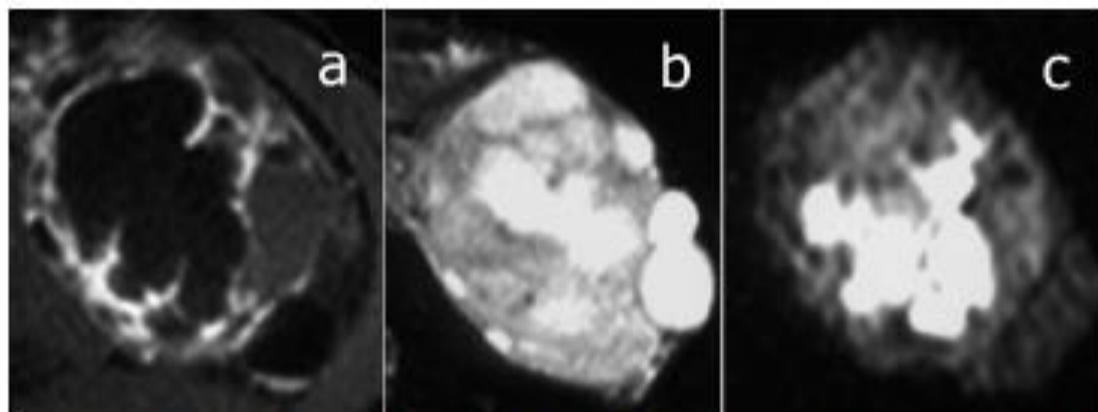


Figure 1. (a) Gadolinium-enhanced coronal T1-weighted MRI showing multiple renal cysts. (b) Coronal fat-saturated T2-weighted MRI showing the low-signal intensity cysts. (c) Diffusion-weighted MRI showing several cysts with remarkably high signal intensities, indicating that the contents of these are more viscous than those of other cysts.

Figura 1. Articolo scientifico riguardante l'uso della risonanza magnetica in diffusione su pazienti affetti da malattia policistica.

Indice

1.Risonanza Magnetica e DWI.....	7
1.RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE	7
1.1PRINCIPI FISICI	7
1.2 MODALITÁ D'ESAME	11
2.DWI (DIFFUSION WEIGHTED IMAGING)	12
2.1.PRINCIPI FISICI E BIOLOGICI	13
2.2.TECNICA	14
2.3 B-FACTOR.....	15
2.4 MAPPE ADC (Apparent Diffusion Coefficient)	17
2.5 ARTEFATTI.....	19
2.6 APPLICAZIONI	20
2.7 VANTAGGI E SVANTAGGI	22
2.8 ESEMPI DI IMMAGINI DI DIFFUSIONE	23
2.II Rene Policistico.....	25
1.COS'É IL RENE POLICISTICO.....	25
1.1GENERALITÁ	25
1.2 ANATOMIA PATOLOGICA	25
1.3 CLASSIFICAZIONE	26
2.CAUSE	27
2.1I GENI	27
2.2 EREDITARIETÁ DEL RENE POLICISTICO.....	28

2.3 SINTOMI E COMPLICAZIONI.....	28
3. DIAGNOSI	30
3.Analisi delle immagini DWI	32
1.INTRODUZIONE	33
2.MATERIALI E METODI.....	34
3.RISULTATI.....	40
4.Conclusioni.....	45
5.Bibliografia.....	46
6.Sitografia.....	47

1. Risonanza Magnetica e DWI

1. RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

1.1 PRINCIPI FISICI

La RM è una tecnica diagnostica utilizzata principalmente in campo medico per produrre immagini ad alta definizione di sezioni del corpo umano. La risonanza magnetica nucleare è un fenomeno fisico a cui sono soggetti alcuni nuclei atomici, in particolare quei nuclei atomici per i quali il numero quantico di spin è pari alla metà del numero quantico principale (n). Gli isotopi principali sono ^1H , ^{13}C , ^{31}P e sono detti nuclei marker per l'esame di risonanza magnetica nucleare. Tra questi marker riveste particolare importanza per l'imaging diagnostico l'idrogeno ^1H . Questo elemento si trova nella maggior parte dei composti organici e nelle molecole di acqua che costituiscono il 70% dei tessuti del nostro corpo.

Lo spin è la proprietà fisica di questi nuclei di ruotare naturalmente intorno al proprio asse, mossi da un momento di spin I rispetto al centro del proprio nucleo definito come segue:

$$I = \frac{n}{2} \times \frac{h}{2\pi}$$

n= numero quantico principale

h= costante di Planck

Segue perciò che, una volta scelto il nucleo atomico di riferimento (e quindi il valore di n), per esso il momento di spin è fisso. A tale momento di spin è associato un momento magnetico elementare μ , dipendente da esso:

$$\mu = \gamma I$$

γ =rapporto giromagnetico

Poiché anche il rapporto giromagnetico è caratteristico del nucleo in esame, lo diventa anche il momento magnetico elementare.

In assenza di un campo magnetico esterno, i nuclei ruotano attorno al proprio asse ma ciascuno ha l'asse di rotazione in una direzione diversa. Se invece applichiamo un campo magnetico esterno, gli assi di rotazione di questi nuclei si dispongono lungo le linee di flusso del campo magnetico in versi opposti: in verso parallelo e in verso antiparallelo.

Ma come si verifica esattamente il fenomeno della risonanza magnetica?

Innanzitutto definiamo la magnetizzazione del sistema reticolo, cioè il vettore somma algebrica di tutti i momenti magnetici elementari di tutti i nuclei soggetti a spin che lo compongono:

$$M = \sum \mu_i$$

Poiché in generale i nuclei a spin parallelo sono maggiori di quelli a spin antiparallelo, il vettore magnetizzazione è sempre positivo e con verso e direzione identici a quelli del campo magnetico complessivo applicato al sistema. Consideriamo ora anche un sistema di assi cartesiani, orientato in modo che l'asse z coincida in verso positivo e direzione al campo magnetico e al vettore magnetizzazione: così facendo, i nuclei del sistema ruotano intorno all'asse z. Se ora applichiamo un campo magnetico orientato perpendicolarmente a quello già presente, e cioè interamente sul piano xy, e lo facciamo ruotare attorno all'asse z a frequenza pari a quella di risonanza, il vettore campo magnetico complessivo, e con esso il vettore magnetizzazione, si defletteranno dall'asse z verso il piano xy di un certo angolo.

Cosa avviene fisicamente? Avviene che i nuclei continuano a girare sul loro asse, che però ha iniziato a sua volta a ruotare attorno all'asse z a frequenza pari alla frequenza di risonanza (figura 1.1).

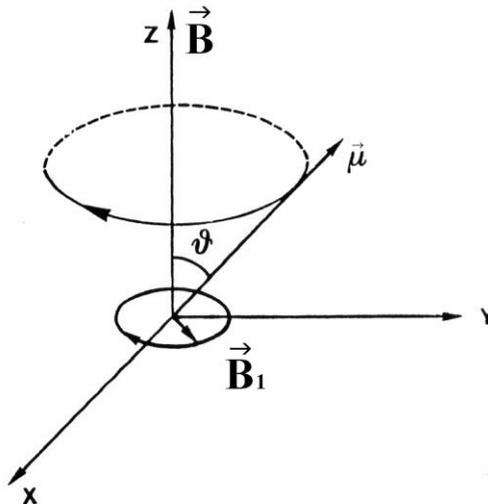


Figura 1.1

Una volta che il secondo campo magnetico cessa di essere applicato al sistema, il vettore magnetizzazione, e così gli assi di rotazione dei vari nuclei, avranno raggiunto una certa inclinazione rispetto all'asse z e ritorneranno in allineamento con esso, entro un certo tempo, rilasciando energia.

Per quanto riguarda gli **impulsi a radiofrequenze utilizzati**, essi sono generati e ricevuti da un sistema di una o più bobine magnetiche e ne esistono di svariati tipi in base alle diverse esigenze diagnostiche e tecniche, distinguibili per numero di impulsi, angolo imposto alla magnetizzazione, durata, tempo impulso-eco e altri parametri. Le principali sequenze sono le seguenti:
la sequenza **FID** (Free Induction Decay) e la sequenza **SE** (Spin Echo).

1. Sequenza **FID** (Free Induction Decay) (figura 1.2) consiste nell'inviare un impulso che porti il sistema di spin ad inclinare il proprio vettore magnetizzazione di 90° rispetto alla verticale (impulso di ribaltamento); una volta raggiunta tale inclinazione, l'impulso cessa e, poiché essa è la posizione energeticamente più "scomoda" per i nuclei per ruotare attorno ai propri assi, essi iniziano a cedere rapidamente energia per ritornare

alla posizione iniziale, generando così immediatamente un'eco di intensità sempre meno apprezzabile. Poiché l'eco viene generata subito e dura poco, la bobina non riesce a commutare dalla posizione di trasmissione a quella di ricezione in tempo per registrare l'eco, che viene di fatto persa (abbagliamento del ricevitore).

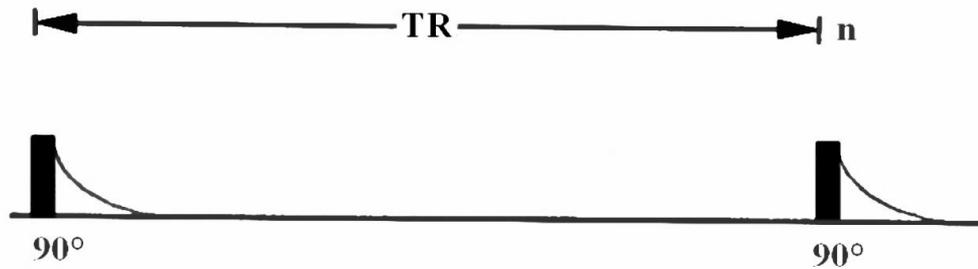


Figura 1.2

- Sequenza **SE** (Spin Echo) (figura 1.3) ovvia a tale problema. Consiste anch'essa nell'invio di un primo impulso di ribaltamento e, non appena l'eco da esso generata cessa, viene inviato un impulso che porta la magnetizzazione a inclinarsi a 180° rispetto alla verticale (impulso di inversione). Poiché il campo magnetico non è perfettamente omogeneo, nell'istante in cui è inviato l'impulso di inversione non tutti i nuclei si troveranno a ruotare su un asse ad inclinazione nulla rispetto alla verticale, anzi, parecchi saranno ancora in fase di "risalita" e, all'inversione, si troveranno ad un'inclinazione superiore ai 180° .

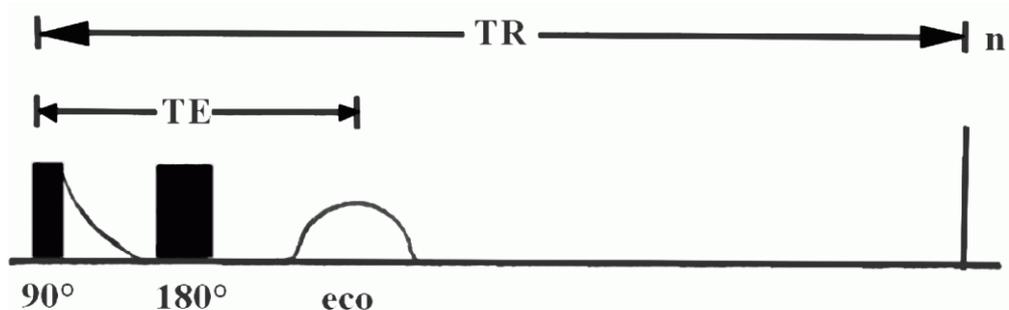


Figura1.3

Per quanto riguarda l'eco di risonanza magnetica, esso è un segnale multi parametrico, nella fattispecie dipendente dalla densità degli atomi marker scelti ,dal tempo di rilassamento spin-reticolo (T_1) e dal tempo di rilassamento spin-spin (T_2).

1.2 MODALITÀ D'ESAME

L'esame di risonanza magnetica ha un prerequisito fondamentale: il paziente non deve avere sul proprio corpo o all'interno di esso alcun oggetto di natura ferromagnetica, che subirebbe inevitabilmente una mobilitazione per lo più imprevedibile nel corso dell'esame

Una volta eseguite queste operazioni preliminari, viene calibrata la potenza dei segnali RF che si useranno in base al peso del paziente, si scelgono i parametri di interesse dell'analisi (d , T_1 , T_2) e in base a quali di essi si sono scelti si calibrano i relativi parametri dei segnali di scansione (TR, TE). Infine vengono acquisiti i dati e viene effettuata la ricostruzione d'immagine tramite array processor.



Figura 1.4 Struttura dove il lettino porta paziente entra in un gantry a forma di anello.

2.DWI (DIFFUSION WEIGHTED IMAGING)

L'imaging di risonanza magnetica pesata in diffusione (DWI) permette di quantificare in vivo gli effetti della perfusione e della diffusione capillare attraverso i suoi movimenti termici casuali delle molecole d'acqua (moti browniani). Dalle immagini DWI è quindi possibile calcolare il coefficiente di diffusione apparente (ADC) che fornisce informazioni numeriche utili a differenziare i tessuti normali e anormali e a caratterizzarli.

Ormai da alcuni anni la DWI fa parte delle acquisizioni normalmente utilizzate in neuroimaging, dove trova come maggiore applicazione l'individuazione precoce di aree ischemiche. Il tipo di sequenze per la DWI in ambito neurologico non è adeguato per l'imaging dell'addome in quanto richiedono l'immobilità delle zone anatomiche oggetto di studio per un periodo di tempo troppo lungo. Recenti avanzamenti tecnici, con la progettazione di sequenze più rapide, hanno però permesso di applicare la DWI anche allo studio dell'addome. Le sequenze ecoplanari, infatti, limitano il tempo di acquisizione delle immagini a pochi secondi, permettendo tale acquisizione durante una sospensione del respiro da parte del paziente.

Negli ultimi anni diversi studi hanno esplorato il potenziale utilizzo dell'imaging pesato in diffusione per l'individuazione e la caratterizzazione delle lesioni focali epatiche, per la valutazione delle patologie epatiche croniche, e per la caratterizzazione delle lesioni tumorali renali.

Alcuni gruppi di ricerca invece hanno indagato e stanno indagando la possibilità di valutare la funzionalità renale tramite DWI.

2.1 PRINCIPI FISICI E BIOLOGICI

La DWI esamina il movimento casuale delle molecole d'acqua dovuto all'agitazione termica (moto browniano). Questo movimento non vincolato è chiamato 'diffusione libera'.

Il movimento dell'acqua nei tessuti biologici è meno casuale in quanto modificato e limitato dalle interazioni con membrane cellulari e macromolecole.

Nei tessuti biologici il segnale DWI deriva dal movimento dell'acqua nello spazio:

- intracellulare;
- extracellulare;
- intravascolare (in questo spazio, a causa del flusso sanguigno, le molecole di acqua percorrono una distanza maggiore rispetto a quelle degli altri due compartimenti). Il contributo della diffusione intravascolare alla formazione del segnale DWI varierà a seconda dei tessuti e in relazione al grado di vascolarizzazione. Nei tessuti ben vascolarizzati il contributo della diffusione intravascolare al segnale RM può avere un peso preponderante.

Il grado di restrizione alla diffusione dell'acqua è inversamente correlato alla densità cellulare e all'integrità delle membrane. Il movimento dell'acqua è più ristretto nei tessuti con alta densità cellulare (tumore) e impermeabilità delle membrane. Nei tessuti a bassa densità cellulare o con deterioramento delle membrane il movimento dell'acqua è meno vincolato. Quindi ricapitolando; se è presente alta densità cellulare la diffusione è ridotta, se invece è presente bassa densità cellulare la diffusione è alta.

Nei tumori eterogenei, nelle porzioni cistiche o necrotiche la mobilità delle molecole d'acqua è meno ristretta.

Nelle porzioni più solide e cellulate del tumore la mobilità delle molecole di acqua è più ristretta.

2.2 TECNICA

Lo studio della diffusione in Risonanza Magnetica sfrutta l'effetto IVIM (Intra Voxel Incoherent Motion). Nelle tecniche MRI per studi di diffusione vengono utilizzate sequenze EPI (Echo Planar Imaging) veloci pesate in diffusione mediante l'applicazione di un gradiente bipolare di Stejskal-Tanner (figura 2.1). L'effetto della pesatura in diffusione è un'attenuazione di segnale nelle regioni a maggiore diffusione. Ciò è legato allo sfasamento dei singoli spin elementari durante il loro moto in presenza del gradiente di diffusione.

L'idea è quella di utilizzare un gradiente bipolare come quello di figura 2.1 (sequenza di Stejskal Tanner): in pratica si tratta di una sequenza Spin-Echo cui si aggiungono due gradienti di campo magnetico, di ampiezza G , intervallati dall'impulso a 180° . Il tempo di applicazione di ogni gradiente è pari a δ , mentre il tempo che intercorre tra le applicazioni dei due gradienti è Δ . I due gradienti, detti 'gradienti di diffusione', per distinguerli da gradienti utilizzati per altre funzioni, hanno lo scopo di marcare magneticamente gli spin.

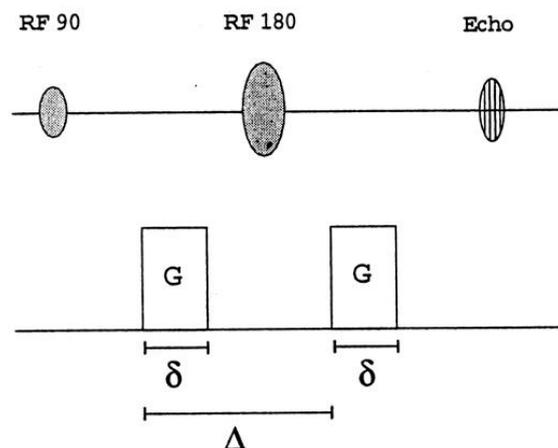


Figura 1.5 Sequenza di Stejskal – Tanner con i due gradienti di diffusione, G , applicati per un intervallo di tempo pari a δ e distanziati a loro volta di un intervallo Δ .

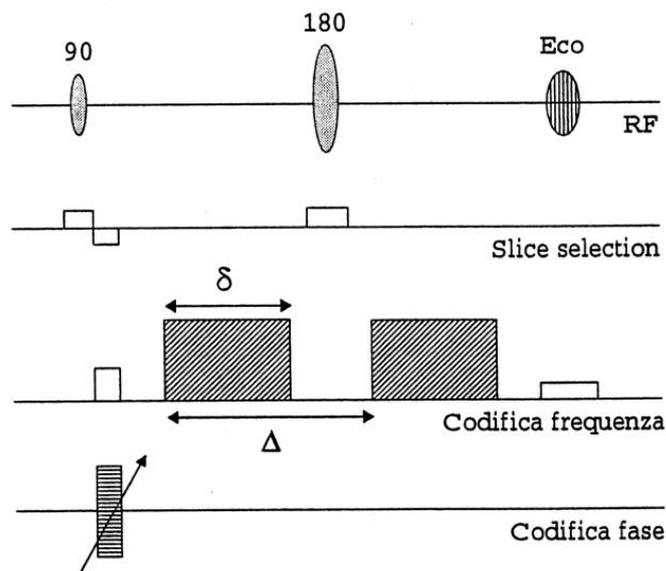


Figura 1.6 Sequenza Spin - Echo accoppiata con una sequenza di Stejskal - Tanner pesata in diffusione lungo l'asse di codifica in frequenza

2.3 B-FACTOR

Le immagini pesate in diffusione vengono denominate DWI (*Diffusion Weighted Images*). Nelle DWI le zone a maggiore diffusione appaiono ipointense. Il contrasto dell'immagine rivela *qualitativamente* l'entità dei processi diffusivi all'interno delle regioni esaminate.

Il parametro che quantifica il grado di pesatura in diffusione di una DWI viene indicato con *b-factor*. Questo è determinato dallo schema dei gradienti usato nella sequenza SE in RM che prevede l'applicazione, tra due impulsi di radiofrequenza a 90° e a 180°, di due gradienti di campo magnetico. Il b- factor viene calcolato in questo modo:

$$b = (\gamma G \delta)^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

γ = fattore giromagnetico

G= ampiezza del gradiente di diffusione

Δ = tempo che intercorre tra l'applicazione dei due gradienti

δ = tempo di applicazione di ogni gradiente

La sensibilità delle sequenze DWI al movimento dell'acqua può essere variata cambiando:

1. l'ampiezza del gradiente;
2. la sua durata;
3. l'intervallo fra i due gradienti;

Nelle apparecchiature RM di uso clinico questa sensibilità è facilmente modulabile agendo sul parametro "b" che è proporzionale ai tre fattori.

CARATTERISTICHE DEL B-VALUE:

- misurato in s/mm^2 ;
- descrive la sensibilità dell'impulso di diffusione;
- all'aumentare del b-value aumenta la sensibilità e quindi la pesatura in diffusione ma si abbassa il rapporto segnale-rumore. Saranno necessari:
 1. bassi valori di b (circa $50-100 s/mm^2$) per rilevare molecole di acqua con un'alta mobilità o con una grande distanza percorsa;
 2. alti valori di b (circa $1000 s/mm^2$) per rilevare molecole di acqua con scarsa mobilità o con minime distanze percorse;
- normalmente il valore utilizzato è 1000. Tale valore di b consente di minimizzare l'influenza sul segnale di micromovimenti più rapidi della diffusione, come la perfusione e la circolazione dei liquidi cefalorachidiano.

Le sequenze DWI prevedono l'utilizzo almeno di due diversi valori di "b", uno basso (compreso tra 0 e $50 s/mm^2$) ed uno più alto (maggiore di $400 s/mm^2$).

Per le informazioni numeriche sulla diffusività di un tessuto o lesione il software del tomografo RM è in grado di calcolare automaticamente per ogni pixel il coefficiente di diffusione apparente fornendo una mappa ADC.

2.4 MAPPE ADC (Apparent Diffusion Coefficient)

I processi diffusivi all'interno dei tessuti biologici risultano molto complessi. La diffusione, infatti, può essere ristretta, ostacolata o anisotropa. Per questo motivo nei tessuti biologici si parla di coefficiente di diffusione apparente ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*), che viene usato per descrivere quantitativamente i risultati dell'imaging in vivo.

In fase di post-processing, vengono ottenute automaticamente delle mappe di diffusione, applicando la relazione di Le Bihan modificata per il calcolo del coefficiente apparente di diffusione ADC pixel-per-pixel :

$$ADC \left(\frac{mm^2}{s} \right) = \left(\frac{1}{b} \right) \ln \left(\frac{S1}{S0} \right)$$

dove:

b= fattore di diffusione

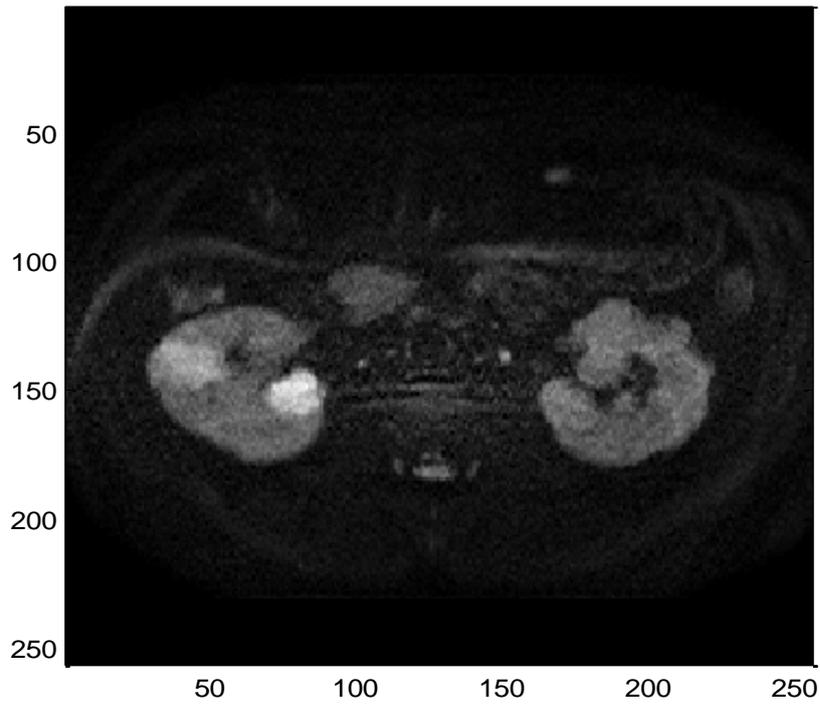
S0= intensità di segnale per b=0

S1= intensità di segnale dopo l'applicazione di un gradiente di diffusione

La maggior parte degli studi che vengono effettuati non utilizza bassi valori di b in quanto è noto che le variazioni di segnale rilevate per bassi valori sono dovute all'effetto della perfusione più che della diffusione. Le Bihan ha dimostrato che il flusso nei capillari ha un effetto simile a quello della diffusione per bassi valori di b, e che questi due diversi effetti possono essere almeno parzialmente distinti e quantificati se sono utilizzati sia bassi che alti valori di b.

Le immagini di diffusione appaiono con lo stesso contrasto delle T2-pesate perché si utilizza un TR estremamente lungo (ordine sei secondi) e un TE intorno ai 75-100ms.

(a)



(b)

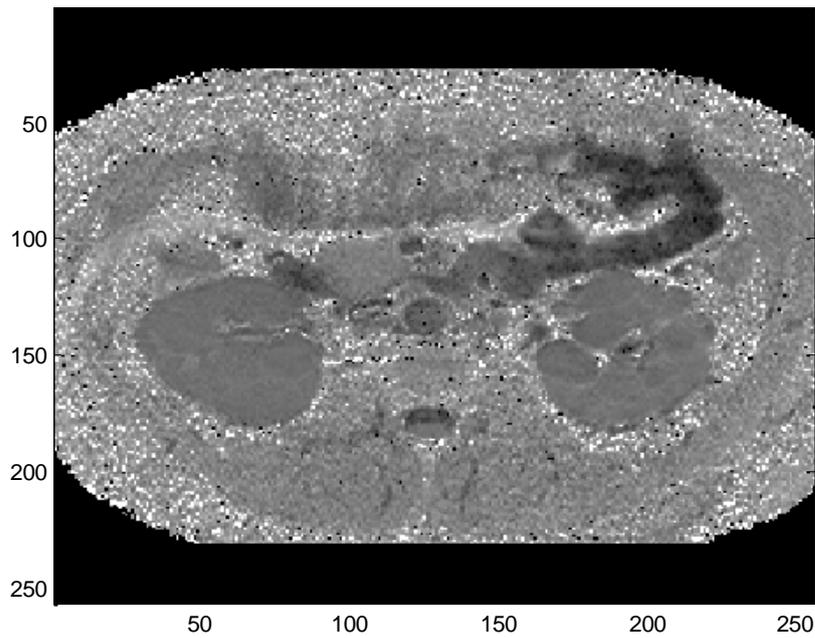


Figura 1.7 (a) immagine pesata in diffusione per $b= 500 \text{ sec/mm}^2$; **(b) mappa ADC**. Entrambe le immagini si riferiscono ad un'unica slice di uno stesso paziente (TR=1780 ms, TE= 96,96 ms, spessore slice= 8mm, campo magnetico=1,5T, 29slice).

Qualitativamente le mappe ADC appaiono come il negativo delle DWI, al contrario delle DWI, non risentono di alcuna pesatura T2 residua e contengono una precisa informazione quantitativa relativa ai processi diffusivi.

2.5 ARTEFATTI

Operando in tal modo l'immagine risultante è sensibile non solo ai movimenti microscopici di diffusione molecolare nella zona di indagine, ma anche a movimenti fisiologici come il ciclo cardiaco ed il flusso cerebro-spinale. Ne segue che non solo il paziente dovrebbe essere praticamente immobilizzato, ma l'intero complesso hardware utilizzato richiederebbe la massima stabilità in modo da evitare che l'immagine sia affetta da artefatti causati da tali movimenti, che, distribuiti lungo la direzione del gradiente di fase, renderebbero problematica la normale visualizzazione di immagini DWI.

Gli artefatti più comuni sono:

- *artefatti da chemical shift*: è un errore nel posizionamento spaziale del segnale codificato dovuto alla differenza di frequenza tra acqua e grasso. Si verifica a causa della differente frequenza di precessione dei protoni di idrogeno nell'acqua e nei grassi causando un errore di codifica;
- *artefatti da suscettività magnetica*: a causa dell'elevata durata del periodo di campionamento, le sequenze EPI sono molto sensibili agli effetti dovuti alle disomogeneità di campo.
- *artefatti da presenza di materiale ferromagnetico (ghosting)*: imperfezioni negli impulsi generati dai gradienti, correnti parassite non perfettamente eliminate possono generare errori nel posizionamento delle righe generando dei duplicati dell'immagine. Per ridurli al massimo è importante una elevata precisione nella calibrazione dell'apparecchiatura

Alcuni di questi problemi possono essere completamente evitati mediante l'utilizzo di sequenze ultraveloci e di un hardware sofisticato. Quest'ultimo è costituito da bobine per la generazione dei gradienti di campo magnetico schermate e fornite di guide per le alte correnti di dispersione, oppure da bobine di piccolo diametro. Tali correnti, situate, nelle strutture conducenti circostanti e causate da disomogeneità di campo magnetico, possono seriamente compromettere l'interpretabilità dell'immagine: infatti correnti parassite con piccole costanti di tempo vanno a contrastare l'efficacia di qualsiasi tipo di sequenza ultrarapida.

Ciò che porta ad utilizzare sequenze di questo tipo è il grande vantaggio che risulta dall'acquisizione di oltre 10 immagini complete al secondo e dalla grande accuratezza con cui è possibile ricavare da esse le mappe ADC. Con una convenzionale sequenza EPI ogni immagine è acquisita in un periodo di 25-100ms . L'utilizzo di sequenze ultraveloci implica che anche che il tempo δ di applicazione dei gradienti di diffusione non sia superiore a 40-50 ms. Da ciò deduciamo che, per ottenere valori di b-value elevati e consistenti attenuazioni di segnale anche nelle zone a bassa diffusività, sono necessari gradienti di diffusione di notevole intensità.

2.6 APPLICAZIONI

La DWI viene usata per valutare:

1. *Insufficienza renale*: diversi studi hanno dimostrato che valori di ADC della corticale e della midollare renale sono più bassi nei pazienti affetti da insufficienza renale sia acuto che cronica rispetto ai valori di ADC della corticale e della midollare di volontari sani. Ad esempio, Bozgeyit et al., hanno dimostrato che in uno stesso paziente un rene ostruito non funzionante ha valori di ADC più bassi del rene controlaterale normalmente funzionante. Queste differenze

nei valori di ADC più bassi tra rene patologico e rene sano sono presenti sia con acquisizioni DWI con alti valori di b sia con acquisizioni con bassi valori di b ; questo dato è molto importante in quanto suggerisce che le informazioni sulla perfusione capillare e sulla diffusione possono entrambe essere utilizzate per caratterizzare la funzionalità renale tramite il calcolo dell'ADC. È stata inoltre dimostrata una correlazione tra i valori di ADC della midollare e della corticale renali con valori di creatinemia e di GFR. Esiste una generale concordanza nei dati sperimentali dei diversi gruppi di ricercatori nell'evidenziare il potenziale ruolo del calcolo dei valori di ADC renali nella valutazione della funzionalità renale.

2. *Rene trapiantato*: in uno studio su animale sui ratti i valori di ADC della midollare e della corticale renale di un rene trapiantato sono risultati più bassi rispetto ai valori di ADC dei reni nativi. La riduzione di ADC è stata attribuita alla perdita dell'innervazione autonoma. Nel rene trapiantato, così come nel rene nativo, i valori di ADC della corticale e della midollare renale dimostrano una buona correlazione con i livelli di creatinemia. La DWI ha quindi la potenzialità di valutare la funzionalità del rene trapiantato senza la necessità di somministrare del mezzo di contrasto.

3. *Stenosi dell'arteria renale*: Powers et al., hanno dimostrato in un modello animale canino che la DWI con utilizzo di multipli valori di b può essere utilizzata per misurare cambiamenti della perfusione renale. La porzione di ADC dovuta alla componente perfusionale può essere calcolata mediante acquisizioni DWI che utilizzano multipli valori di b , senza la necessità di iniettare alcun mezzo di contrasto esogeno; questa possibilità può potenzialmente essere

utile nella valutazione delle stenosi delle arterie renali. Yildirim et al, hanno dimostrato che i reni di pazienti affetti da severa stenosi dell'arteria renale (RAS) hanno valori di ADC più bassi rispetto ai valori di ADC dei reni di volontari sani. I valori di ADC quindi possono essere utilizzati per differenziare pazienti non affetti o con minima RAS da pazienti affetti da moderata o severa RAS senza somministrazione di mezzo di contrasto.

4. *Lesioni espansive renali*: la DWI può essere usata per differenziare i carcinomi renali dagli oncocitomi.

2.7 VANTAGGI E SVANTAGGI

Tra i vantaggi c'è il fatto che la DWI ha la potenzialità di valutare separatamente la funzionalità dei due reni senza l'utilizzo di mezzi di contrasto esogeni. Vista la rapidità della sequenza di acquisizione, questa può essere aggiunta ai protocolli clinici d'esame senza un rilevante incremento dei tempi di scansione o disagio per i pazienti.

Tra gli svantaggi abbiamo la mancanza di consenso riguardo ai valori di b da utilizzare nelle sequenze DWI, il che rende difficile confrontare i valori di ADC ottenuti nei diversi studi e quindi di generare dei valori di ADC di riferimento da usare come cut-off per differenziare malato da sano. Inoltre, la precisione e l'accuratezza nella misurazione dei valori di ADC ottenuti da diversi apparecchi di risonanza necessita di ulteriore validazione.

2.8 ESEMPI DI IMMAGINI DI DIFFUSIONE

L'immagine sotto riportata (figura 1.8) fa riferimento ad un unico piano di acquisizione di uno stesso paziente. Si riescono a individuare due zone una a destra e una a sinistra dell'immagine che corrispondono rispettivamente al rene destro e al rene sinistro. Questi sono facili da notare per la presenza di grandi cisti. Questa immagine, infatti, è relativa a un paziente affetto da malattia policistica; una patologia che è caratterizzata dalla insorgenza di grossi cisti.

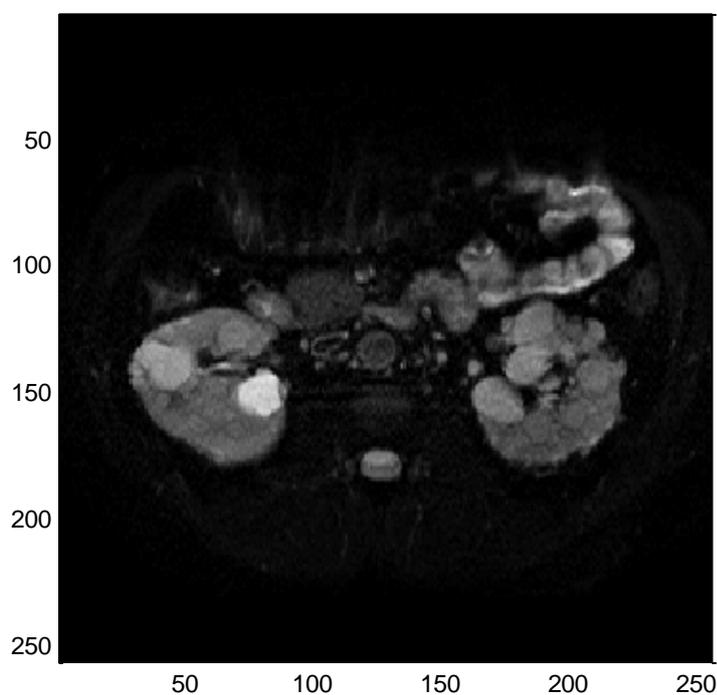
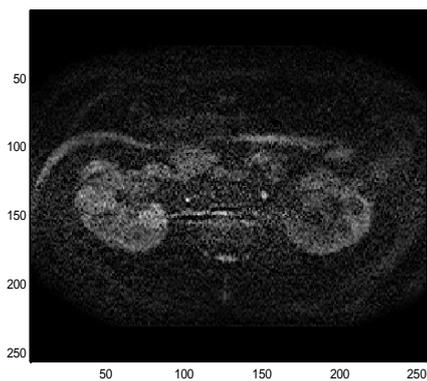
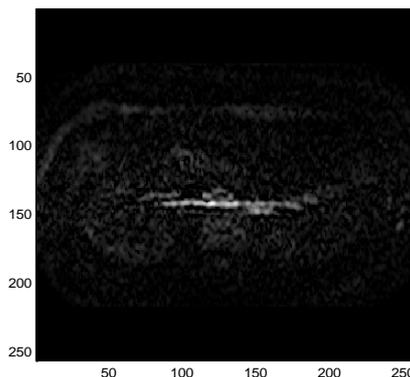


Figura 1.8 Immagine anatomica ($b=0$; $TR=1780$ ms, $TE= 96,96$ ms, spessore slice= 8 mm, campo magnetico= $1,5T$)

Scelta una direzione di applicazione dei gradienti di diffusione, vediamo le immagini DWI relative a tale slice ottenute per alcuni valori di b-value.

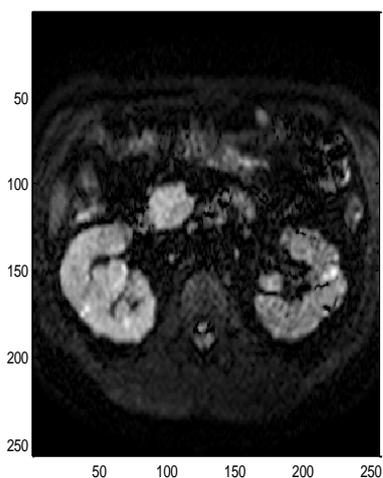


b= 900 sec/mm²

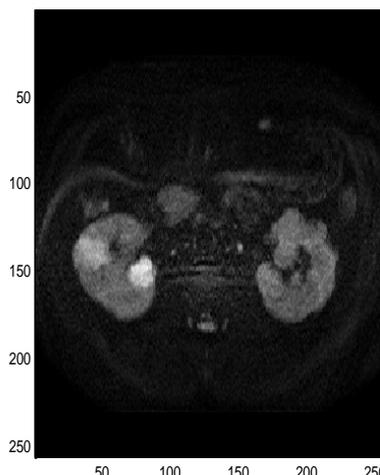


b= 1500 sec/mm²

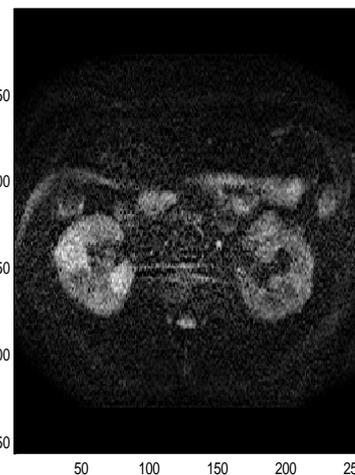
Figura 1.9 Immagini pesate in diffusione lungo una direzione a vari b value.
(TR=1780ms, TE= 96,96 ms, spessore slice= 8mm, campo magnetico=1,5T).



b= 300 sec/mm²



b= 500 sec/mm²



b=700 sec/mm²

In DWI le zone in cui si ha una prevalenza di moti diffusivi appaiono ipointense, mentre le zone a minor diffusione risultano iperintense. Tutto questo trova conferma nella notevole ipointensità delle cisti, dove al loro interno le molecole di acqua diffondono liberamente.

É importante sottolineare come mediante immagini pesate in diffusione sia possibile evidenziare alcune patologie con sufficiente accuratezza e in maniera non invasiva

2. Il Rene Policistico

1. COS'É IL RENE POLICISTICO

1.1 GENERALITÀ

Il rene policistico dell'adulto (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD) è una malattia ereditaria caratterizzata dalla comparsa di numerose cisti renali, cioè cavità piene di liquido rivestite da una matrice cellulare. Queste, in alcuni casi, sono presenti anche in altri organi (fegato e pancreas).

Le cisti, solitamente sono in numero molto elevato, compromettono la funzionalità renale, determinando una condizione patologica chiamata insufficienza renale, in alcuni casi affrontabile solo con dialisi e trapianto renale.

Purtroppo non esiste alcuna terapia specifica, ma adottare determinate contromisure può allungare la vita del paziente.

1.2 ANATOMIA PATOLOGICA

Le cisti sono delle sacche rivestite da epitelio renale e contenenti liquido. In caso di rene policistico, la loro presenza aumenta il peso e le dimensioni dell'organo (anche di tre o quattro volte rispetto alla misura normale). Il medico può accorgersi di queste alterazioni anatomiche mediante palpazione delle zone corrispondenti ai reni.

La grandezza delle cisti è variabile: possono misurare qualche decina di millimetri fino ad arrivare anche a 4-5 centimetri. Invadono le zone occupate dal glomerulo e dai tubuli prossimali e distali. Inoltre, oltre ad occupare entrambi i reni, possono essere svariate decine, anche un centinaio.

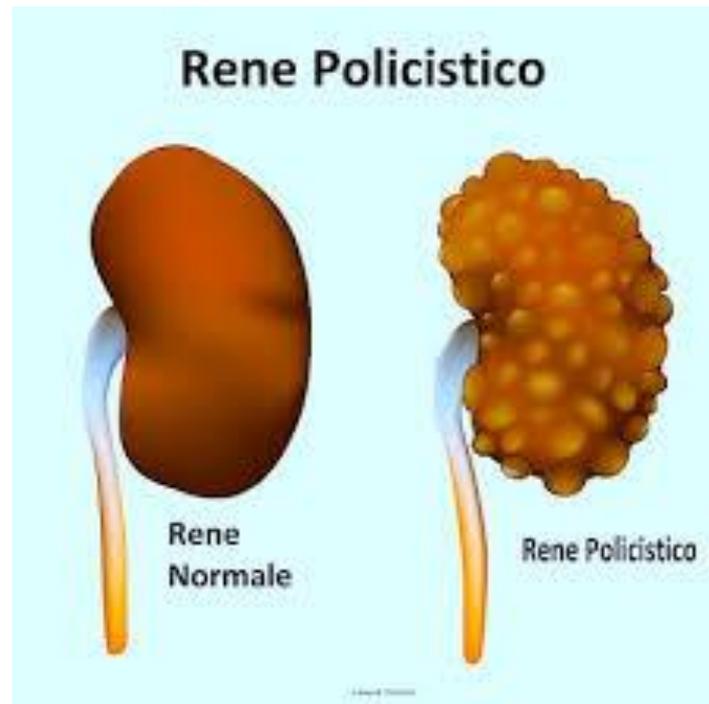


Figura 2.1. A sinistra un rene sano, a destra un rene policistico (caratterizzato dalla presenza di numerose cisti).

1.3 CLASSIFICAZIONE

Il rene policistico è una malattia genetica. In base al gene coinvolto si distinguono due forme:

- rene policistico autosomico dominante (ADPKD): è presente dalla nascita ma si manifesta con i sintomi in età adulta, a partire dai 30-40 anni;
- rene policistico autosomico recessivo (ARPKD): si manifesta nei primi mesi di vita. Spesso il bambino muore dopo il parto o entro il primo anno di vita.

2 CAUSE

A causare il rene policistico è una mutazione genetica.

La forma dominante (ADPKD) può essere causata da due geni diversi: PKD 1 (risiede nel cromosoma 16) e PKD 2 (risiede nel cromosoma 4).

La forma recessiva (ARPKD) è causata da un solo gene: PKH D1 (risiede nel cromosoma 6).

2.1 I GENI

I geni PKD 1, PKD 2, PKH D1 codificano per delle proteine chiamate policistine. Le policistine compongono un canale per il passaggio dello ione calcio attraverso le membrane cellulari. Lo ione calcio è, per la cellula, un importante messaggero di segnali. In altre parole, il calcio, quando entra in una cellula, dà il via a numerosi cambiamenti cellulari. Quando le policistine sono mutate, il canale non funziona in modo adeguato ed il segnale indotto dal calcio viene alterato. Tutto ciò si traduce nella formazione delle cisti.

Forma	Gene	Posizione	Numero di casi
Dominante	PKD 1	Cromosoma 16	1 ogni 1.000 individui (85% PKD 1, 15% PKD2)
	PKD 2	Cromosoma 4	
Recessivo	PKHD 1	Cromosoma 6	1 ogni 20.000 individui

2.2 EREDITARIETÀ DEL RENE POLICISTICO

Ogni gene del DNA umano è presente in due copie. Una copia proviene dalla madre, una copia dal padre. Tali copie si chiamano alleli.

In tutte le malattie ereditarie autosomiche dominanti è sufficiente che un allele sia mutato perché il gene non funzioni. L'allele mutato, infatti, ha più potere di quello sano (dominanza). Per la trasmissione dell'allele basta un solo genitore con un allele mutato.

Viceversa, in tutte le malattie ereditarie autosomiche recessive entrambi gli alleli devono essere mutati perché si manifesti la patologia. L'allele mutato, infatti, ha meno potere di quello sano e la sua presenza in singola copia non ha alcun effetto (recessività). Per la trasmissione di queste malattie, bisogna che entrambi i genitori siano portatori di un allele mutato cioè siano portatori sani.

2.3 SINTOMI E COMPLICAZIONI

Le diverse fasi, iniziale e tardiva, della malattia sono caratterizzate dai seguenti sintomi:

Sintomo	Fase
Dolore addominale e/o addome gonfio	Iniziale
Dolore lombare	
Sangue nelle urine (ematuria)	Iniziale e Tardiva
Proteine nel sangue (proteinuria)	
Dolore a uno o a entrambi i reni	Tardiva
Calcoli renali	
Ipertensione	
Infezioni renali	
Infezioni urinarie	

Il dolore nelle zone corrispondenti ai due reni è dovuto al loro ingrandimento, che comprime le parti anatomiche circostanti.

Una diagnosi tardiva e la mancata cura di questi sintomi possono complicare il quadro patologico del paziente affetto da rene policistico.

Le complicazioni più gravi sono:

- *Insufficienza renale.* È la più comune. Le principali funzioni dei reni che vengono compromesse sono:
 - eliminazione, con le urine, dei prodotti di rifiuto presenti nel sangue;
 - riassorbimento, dai fluidi corporei, delle sostanze ancora utili, come aminoacidi, sodio, potassio, glucosio o cloro;
 - produzione di eritropoietina.
- *Iperensione cronica*
- *Cisti in altre parti del corpo*
- *Aneurisma cerebrale*
- *Dolore cronico ai reni*
- *Problemi in gravidanza*

Il danno renale può essere più o meno profondo. Il test di valutazione della filtrazione glomerulare, infatti, consente di valutare lo stadio di insufficienza renale. Sono stati distinti 5 stadi, dal meno al più grave:

Stadio	Sintomi	Età
1	Non ancora evidenti	30-40 anni
2		
3		
4	Stanchezza, poco appetito, perdita di peso, prurito, crampi muscolari, piedi gonfi, pallore dovuto ad anemia.	50-70 anni
5		

L'ultimo stadio richiede trattamenti terapeutici come la dialisi ed il trapianto renale.

3. DIAGNOSI

Conoscere la storia familiare di un individuo può essere utile per una diagnosi precoce, anche in assenza di sintomi evidenti.

La palpazione delle due aree corrispondenti ai reni rappresenta un altro test attendibile: una superficie irregolare di entrambe è indicativa della malattia.

Per una diagnosi completa e sicura si possono eseguire i seguenti test:

- Ecografia ai reni: non è invasivo, mostra l'aumento di volume dei reni e la presenza di cisti contenenti liquido;
- TAC e Risonanza magnetica nucleare: forniscono maggiore dettaglio sulle condizioni dei reni. La TAC è un esame invasivo poiché fa uso di radiazioni ionizzanti;
- Esame delle urine: la presenza di sangue e proteine nelle urine è tipica in pazienti affetti da rene policistico;
- Esami del sangue: sono utili per misurare la concentrazione di eritropoietina (EPO) prodotta dai reni. L'insufficienza renale, dovuto al rene policistico, determina un calo di produzione di EPO e di conseguenza il paziente è affetto da anemia.

Ad oggi, non esistono ancora trattamenti specifici per fermare la formazione e la crescita delle cisti. Inoltre, i medici concordano sul fatto che l'intervento chirurgico è pericoloso. Sia il trapianto di reni che lo svuotamento delle cisti sono operazioni delicate, rischiose e non sempre risolutive. Si ricorre ad esse solo in casi estremi. Tuttavia, esistono diversi approcci terapeutici utili ad alleviare determinati sintomi o rallentarne l'inevitabile progressione.

Non tutti coloro che sono affetti da rene policistico ADPKD sono consapevoli di essere ammalati, poiché la patologia rimane asintomatica fino ai 30-40 anni di vita.

Coloro che hanno alle spalle una storia familiare di rene policistico dovrebbero sottoporsi ai dovuti controlli. Nei più giovani, in cui le cisti non sono ancora

evidenti all'esame ecografico, è possibile effettuare un particolare test genetico per conoscere se il gene PKD per la policistina è mutato o meno.

Fino a quando non si manifestano i primi sintomi, gli individui con rene policistico non necessitano di trattamenti. Tuttavia, per fronteggiare al meglio i futuri danni renali, è bene effettuare controlli periodici. È consigliato, infatti, eseguire una volta all'anno:

- un esame ecografico dei reni;
- la misurazione della pressione sanguigna;
- un esame del sangue;
- un controllo delle funzioni renali.

3. Analisi delle immagini DWI

Scopo. La risonanza magnetica (RM) in diffusione (Diffusion Weighted imaging DWI) permette di ottenere dati quantitativi sul movimento dei protoni liberi in acqua mediante la valutazione di alcuni parametri tra cui il coefficiente di diffusione apparente (Apparent Diffusion Coefficient ADC). Questo parametro potrebbe essere usato per differenziare i diversi tipi di tessuti (cisti di diverso tipo, parenchima sano, parenchima non più funzionante, ...) e stabilire il danno renale.

Lo scopo del presente lavoro è quello di valutare la correlazione tra il valore di ADC e il tessuto renale al fine di verificare la potenziale capacità di questo parametro di offrire informazioni funzionali e poter predire l'insorgenza di cisti e quindi l'aumento di volume del rene.

Materiali e Metodi. 11 pazienti di cui 2 donne e 9 uomini (età compresa tra i 55 e i 75 anni) sono stati sottoposti a esame RM con sistema ad alto campo 1,5T. Tutti i pazienti erano affetti da malattia policistica.

Il protocollo prevedeva l'utilizzo di una sequenza SE-EPI pesata in diffusione, le immagini sono state acquisite per diversi valori di b-value (500 s/mm², 700 s/mm², 900 s/mm², e 1500 s/mm²).

Risultati. Osservando i valori di ADC (coefficiente di diffusione apparente) ottenuti per diversi valori di b e in due differenti regioni del rene, corrispondenti a cisti e parenchima, si sono riscontrati valori diversi. Indipendentemente dal b-value, le cisti hanno un valore di ADC minore rispetto al valore di ADC delle zone parenchimali. Al crescere del b-value, tali valori diventano più piccoli.

Conclusioni. La DWI permette di ottenere valori di ADC in grado di discriminare tessuti.

1.INTRODUZIONE

Il rene policistico dell'adulto (ADPKD) è una delle malattie genetiche più comuni con un'incidenza di 1 su 1000 ed è la principale causa genetica di insufficienza renale dell'adulto. È una malattia a penetranza completa (cioè tutti i soggetti che hanno ereditato l'alterazione genetica prima o poi si ammaleranno) ed espressività variabile. Quest'ultima caratteristica è particolarmente marcata in questa patologia dal momento che può insorgere dall'età pediatrica fino agli 80 anni. Di conseguenza è particolarmente difficile individuare i soggetti portatori di alterazione genetica dal momento che, in molti casi, essi sono asintomatici fino ad età avanzata.

Nel mondo, l'ADPKD oltre ad essere la più comune forma di malattia cistica rappresenta anche la causa di terapia sostitutiva emodialitica nel 7-10% dei pazienti.

L'approccio terapeutico deve quindi fare seguito alla corretta identificazione dei pazienti a rischio e all'individuazione di procedure di valutazione della risposta terapeutica che siano scarsamente invasive, relativamente semplici e ripetibili.

Negli ultimi anni, sono stati compiuti studi per indagare le potenzialità delle tecniche di imaging e soprattutto della risonanza magnetica (RM) nella valutazione del danno renale.

In particolare, la tecnica di diffusione (Diffusion Weighted imaging DWI) consente attraverso l'utilizzo di sequenze particolarmente sensibili ai movimenti protonici, come le sequenze echo-planari single shot (SS-EPI), di misurare la capacità di diffusione dei protoni liberi in acqua nei compartimenti extracellulari. Tale misurazione è resa possibile utilizzando impulsi di gradienti di campo appropriati (nel presente studio sono stati utilizzati valori di b pari a 500 s/mm², 700 s/mm², 900 s/mm², e 1500 s/mm²). Tanto più vi è movimento protonico maggiore sarà il decremento di segnale, dal quale si può ottenere una vera e propria quantificazione del coefficiente di diffusione (Apparent Diffusion Coefficient ADC) misurabile in mm²/s.

Il limite di tali sequenze sta nel basso rapporto segnale-rumore, nella bassa risoluzione spaziale nonché nella necessità di utilizzare TE relativamente lunghi inoltre esse presentano un'elevata sensibilità agli effetti di "off-resonance", come inomogeneità di campo e chemical-shift (frequenti nell'imaging addominale).

A tale proposito, recenti esperienze hanno dimostrato la validità delle tecniche di imaging parallelo come il SENSitivity Encoding (SENSE) nel ridurre tali artefatti. Infatti questa tecnologia, basata sulla suddivisione del segnale proveniente dalla bobina, consente di ridurre il treno di echi di gradiente e di accelerare il riempimento del k-spazio; il conseguente aumento dell'ampiezza di banda per pixel lungo la direzione della codifica della fase e la riduzione del fattore EPI determinano un miglioramento netto della qualità dell'immagine.

Scopo del presente lavoro, effettuato utilizzando immagini DWI acquisite su pazienti affetti da malattia policistica, è quello di valutare il parametro ADC nel parenchima renale e in regioni dove sono presenti cisti al fine di trovare una correlazione tra i valori di ADC e la tipologia di tessuto. Tale fattore, infatti, essendo correlato alla particolare struttura del tessuto esaminato, può essere usato per rilevare e caratterizzare diverse anomalie.

2.MATERIALI E METODI

Nel periodo 2008-2010 sono stati esaminati con RM in diffusione 11 pazienti, tutti affetti da malattia policistica, presso l'Ospedale di Rimini.

Il protocollo di studio RM prevedeva l'utilizzo di un sistema ad alto campo 1,5T (Philips Medical System). In tutti i pazienti sono state usate sequenze Spin Echo (SE) con TR= 1780ms, TE compreso tra i 61-93.8 ms, flip angle 90° e spessore della fetta pari a 8mm. Le immagini sono state acquisite per diversi valori di b-factor: 500 s/mm², 700 s/mm², 900 s/mm², e 1500 s/mm².

La maggior parte del lavoro di tesi è avvenuto utilizzando Matlab e Sante Dicom Viewer. L'utilizzo di Matlab è servito per implementare il codice per il calcolo delle mappe ADC.

I passi eseguiti sono stati i seguenti:

- familiarizzare con i comandi per l'utilizzo di immagini DICOM (dicomread, dicominfo), di stringhe (strcat, strcmp) e per selezionare aree di interesse (imcrop).;
- per ogni paziente e per ogni valore di b-value, assegnare l'immagine S0 e S1 a delle variabili in modo tale da ottenere le mappe di diffusione calcolate applicando la relazione di Le Bihan modificata per il calcolo del coefficiente di diffusione apparente pixel-per-pixel:

$$ADC \left(\frac{mm^2}{s} \right) = \left(\frac{1}{b} \right) \ln \left(\frac{S1}{S0} \right)$$

dove b= fattore di diffusione, S0= intensità di segnale per b=0, S1= intensità di segnale dopo l'applicazione di un gradiente di diffusione.

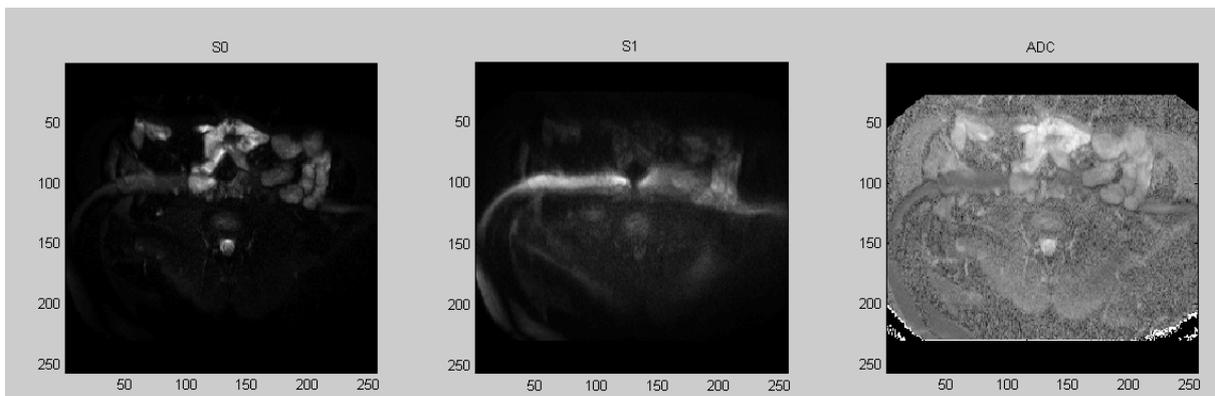


Figura 3.1 Le tre immagini rappresentate sono relative ad uno stesso paziente. La figura a sinistra è quella di riferimento acquisita con $b=0$ s/mm², quella al centro con $b=500$ s/mm² mentre quella a destra è la mappa ADC ottenuta con la relazione matematica sopra definita

- dopo aver individuato le regioni di interesse (ROI) con Sante Dicom Viewer, è stata posta manualmente una ROI in alcune cisti e in aree dove apparentemente era presente parenchima renale, nelle immagini SE-EPI di riferimento ($b=0$). Tali ROI poi sono state copiate e incollate elettronicamente nelle corrispondenti mappe ADC ottenendo il valore relativo alla ROI.

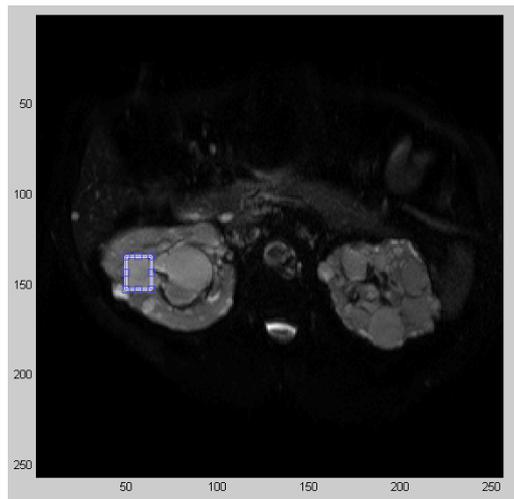


Figura 3.2 Selezione manuale di una ciste. L'immagine è quella di riferimento acquisita per $b=0$ s/mm².

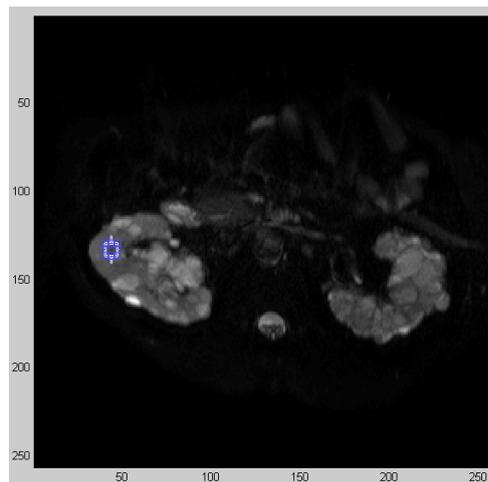


Figura 3.3.Selezione manuale di una ROI di parenchima renale. L'immagine è quella di riferimento acquisita per $b=0$ s/mm².

- è stato calcolato il valore medio delle ROI relativo ad una stessa area di interesse (la stessa area è stata selezionata in più fette consecutive) per tutti i pazienti e rispettivamente per tutti i valori di b-value.
- sono stati inseriti nel codice più cicli for al fine di avere una selezione automatica delle cartelle contenenti i DICOM relativi a ciascun paziente;
- utilizzando il comando 'save' si sono salvati tutti i risultati in dei file.mat, relativi a ogni paziente e a ogni valore di b);
- per ogni ROI è stata trovata la media e la deviazione standard dell' ADC (espresso in mm²/sec) ed è stata fatta una statistica utilizzando Excel.

I codici Matlab implementati e utilizzati sono i seguenti:

1. Codice per calcolare le mappe ADC

```
clear all, close all, clc %%pulisco ambiente di lavoro

folderlist=uigetdir2('C:\Users\Sofia\Desktop'); %%folderlist è una variabile che contiene al suo
interno gli indirizzi delle cartelle selezionate

test = {'500', '700', '900', '1500'};
for j=1:length(folderlist);
    j

    dcmpath= folderlist{j}; %%cartella che contiene i DICOM
    dcmlist = dir([dcmpath '/*.dcm']); %%ottengo la lista dei file contenuti in dcmpath

    dcmlist = {dcmlist.name}'; %%seleziono il campo dcmlist.name ( è l'unico che ci interessa )

    dcmlistS0 = dcmlist(1:2:end); %%costruisco matrice S0
    dcmlistS1 = dcmlist(2:2:end); %%costruisco matrice S1

    tic
    for i = 1:length(dcmlistS0);
        if i==1;
            info1 = dicominfo(strcat(dcmpath,'/',dcmlistS0{i}));
            btemp = info1.SeriesDescription;
            ID= info1.PatientID;
            for k = 1:size(test,1)

                check = strfind(btemp,test{k});
                if ~isempty(check)
                    b = test{k};
                end
            end
        end
    end

    S0(:, :, i) = double(dicomread(strcat(dcmpath,'/',dcmlistS0{i})));
```

```

S1(:,i) = double(dicomread(strcat(dcmppath,'/',dcmListS1{i})));
ADC(:,i) = (-1./str2num(b))*log(S1(:,i)./S0(:,i));
end
toc

idx = 1;
figure(1)
subplot(1,3,1), imagesc(S0(:,idx)), axis image, colormap gray, title('S0') %%visualizzo
S0
subplot(1,3,2), imagesc(S1(:,idx)), axis image, colormap gray, title('S1') %%visualizzo
S1
subplot(1,3,3), imagesc(ADC(:,idx)), axis image, colormap gray, title('ADC')
%%visualizzo ADC
nome = strcat(ID,'_B',b);
save(nome,'dcmList','S0','S1','ADC','b','nome'); %%salvo
end

```

2. Codice per selezionare le aree di interesse

```

%%
%load file.mat
j = 1;
for i=6:7(S0);
cisti.uno(j).fetta = i;
figure(1);
imagesc(S0(:,i)); axis image; colormap gray;%visualizzo una fetta dove c'è una cisti

[imm, rect]= imcrop; %individuo l'area di interesse con IMCROP
cisti.uno(j).rect=round(rect); %arrotondo per eccesso rect

I = ADC(:,i);
I2=imcrop(I,rect); %uso RECT per avere la stessa sottomatrice ma in ADC
cisti.uno(j).valmedio = mean2(I2(I2~=Inf))

j = j+1;

end

save(nome,'dcmList','S0','S1','ADC','b','nome', 'cisti'); %%salvo

%%
%load file.mat
j = 1;
for i=10:11(S0);
cisti.due(j).fetta = i;
figure(1);
imagesc(S0(:,i)); axis image; colormap gray;%visualizzo una fetta dove c'è una cisti

[imm, rect]= imcrop; %individuo l'area di interesse con IMCROP
cisti.due(j).rect=round(rect); %arrotondo per eccesso rect

I = ADC(:,i);
I2=imcrop(I,rect); %uso RECT per avere la stessa sottomatrice ma in ADC
cisti.due(j).valmedio = mean2(I2(I2~=Inf))

j = j+1;
end

```

```

save(nome,'dcmlist','S0','S1','ADC','b','nome','cisti'); %%salvo

%%
%load file.mat
j = 1;
for i=5:7%(S0);
parenchima.uno(j).fetta = i;
figure(1);
imagesc(S0(:,i)); axis image; colormap gray;%visualizzo una fetta dove c'è parenchima

[imm, rect]= imcrop; %individuo l'area di interesse con IMCROP
parenchima.uno(j).rect=round(rect); %arrotondo per eccesso rect

I = ADC(:,i);
I2=imcrop(I,rect); %uso RECT per avere la stessa sottomatrice ma in ADC
parenchima.uno(j).valmedio = mean2(I2(I2~=Inf))

j = j+1;

end

save(nome,'dcmlist','S0','S1','ADC','b','nome','cisti','parenchima'); %%salvo

%%
%load file.mat
j = 1;
for i=7:9%(S0);
parenchima.due(j).fetta = i;
figure(1);
imagesc(S0(:,i)); axis image; colormap gray;%visualizzo una fetta dove c'è parenchima

[imm, rect]= imcrop; %individuo l'area di interesse con IMCROP
parenchima.due(j).rect=round(rect); %arrotondo per eccesso rect

I = ADC(:,i);
I2=imcrop(I,rect); %uso RECT per avere la stessa sottomatrice ma in ADC
parenchima.due(j).valmedio = mean2(I2(I2~=Inf))

j = j+1;

end

save(nome,'dcmlist','S0','S1','ADC','b','nome','cisti','parenchima'); %%salvo

```

3.RISULTATI

I valori medi e la deviazione standard del coefficiente di diffusione apparente (ADC) per ogni area di interesse (ciste e parenchima) e per ogni valore di b-value sono riportate nelle tabelle.

b=500													
PAZ.		FETTA	VALORE MEDIO DELLA ROI	MEDIA	DEV. ST	PAZ.		FETTA	VALORE MEDIO DELLA ROI	MEDIA	DEV. ST		
1	CISTI	1	5:	0,0043	0,004	18	CISTI	1	9:	0,0038	0,00315	0,000472582	
			6:	0,0037					10:	0,0032			
		11:	0,0036	0,003333	0,000251661			11:	0,0028				
		12:	0,0033		12:			0,0028					
	PARENCHIMA	1	4:	0,0031	0,0031		0,0001	PARENCHIMA	1	6:	0,0025	0,00232	0,000164317
			5:	0,0032			7:			0,0022			
		6:	0,003		8:		0,0022						
		11:	0,0028	0,002933	0,0001547		9:		0,0025				
		12:	0,003		10:		0,0022						
		13:	0,003		11:		0,0023						
2	CISTI	1	10:	0,0027	0,0027	0	24	CISTI	1	10:	0,0034	0,0032	0,0002
			11:	0,0027		11:				0,0031			
		13:	0,003	0,00295	0,000286675	12:			0,0024				
		14:	0,0029		13:	0,0031							
	PARENCHIMA	1	5:	0,0026	0,002533	0,0001547		PARENCHIMA	1	10:	0,0034	0,0032	0,0002
			6:	0,0024		11:				0,0031			
		7:	0,0026		12:	0,0024							
		8:	0,0027	0,00276	8,94427E-05	13:			0,0031				
		9:	0,0027		14:	0,0035							
		10:	0,0028		15:	0,003							
17	CISTI	1	6:	0,0045	0,0045	0	24	CISTI	1	10:	0,0034	0,0032	0,0002
			7:	0,0045		11:				0,0031			
		10:	0,0045	0,0045	0	12:			0,0024				
		11:	0,0045		13:	0,0031							
	PARENCHIMA	1	5:	0,0025	0,002667	0,000152753		PARENCHIMA	1	5:	0,0026	0,002525	0,00021736
			6:	0,0027		6:				0,0023			
		7:	0,0028		7:	0,0024							
		11:	0,0029	0,002667	7,07E-05	8:			0,0028				
		12:	0,0027		9:	0,0022			0,002475	0,000206155			
		13:	0,0027		10:	0,0022							
25	CISTI	1	14:	0,0028	0,00305	0,000310913	32	CISTI	1	12:	0,0042	0,0038	0,000618233
			15:	0,003		13:				0,003			
		16:	0,0029		14:	0,0035							
		17:	0,0035		15:	0,0045							
	PARENCHIMA	1	15:	0,0029	0,00288	0,000256255		PARENCHIMA	1	12:	0,0036	0,003361	0,000378534
			16:	0,0025		13:				0,0031			
		17:	0,0033		14:	0,0032							
		18:	0,0029		15:	0,003							
		19:	0,0029		16:	0,0028			0,002975	0,000125831			
		20:	0,0028		17:	0,003							
26	CISTI	1	5:	0,0041	0,00413	5,7735E-05	33	CISTI	1	4:	0,0027	0,003033	0,000305505
			6:	0,0042		5:				0,0033			
		7:	0,0041		6:	0,0031							
		14:	0,0047	0,00475	0,000129093	14:			0,0032	0,003175	0,000206155		
	PARENCHIMA	1	12:	0,0029	0,003	0,00034641		PARENCHIMA	1	11:	0,0027	0,003075	0,000386221
			13:	0,0029		12:				0,0028			
		14:	0,0027		13:	0,0028							
		15:	0,0035		14:	0,0029							
		17:	0,0033	0,00343	0,00023094	15:			0,0028	0,0027	0,000408248		
		18:	0,0037		16:	0,0021							
27	CISTI	1	6:	0,0039	0,00363	0,00023094	34	CISTI	1	7:	0,0037	0,0033	0,000360555
			7:	0,0035		8:				0,003			
		8:	0,0035		9:	0,0032							
		12:	0,003	0,0029	0,00011547	15:			0,003	0,00315	0,000173205		
	PARENCHIMA	1	13:	0,003		17:		0,0031					
			14:	0,0028		18:		0,0031					
		15:	0,0028		19:	0,003							
		17:	0,0026	0,00268	3,57427E-05	16:		0,0034					
		18:	0,0027		17:	0,0029							
		19:	0,0026		18:	0,0032		0,003133	0,00011547				

b=700							b=700							
PAZ.		FETTA	VALORE MEDIO DELLA ROI	MEDIA	DEVIAZIONE STANDARD		PAZ.		FETTA	VALORE MEDIO DELLA ROI	MEDIA	DEVIAZIONE STANDARD		
1	CISTI	1	5	0,003	0,00295	7,07E-05	18	CISTI	1	9	0,0028	0,00285	5,7735E-05	
			6	0,0029						10	0,0028			
			11	0,0027						11	0,0029			
			12	0,0031	0,00306667	0,000351188				12	0,0029			
			13	0,0034						16	0,0031	0,0029	0,000282843	
		4	0,0026					17	0,0027					
	PARENCHIMA	5	0,0027	0,0026	0,0001			PARENCHIMA	1	6	0,0022	0,00234		0,000357771
			6	0,0025						7	0,0022			
			11	0,0021						8	0,0019			
			12	0,0024	0,00246667	0,000404145				9	0,0028			
		13	0,0023				10		0,0026					
2	CISTI	1	10	0,0026	0,00255	7,07E-05	24	CISTI	1	10	0,0032	0,003	0,000178885	
			11	0,0025						11	0,0029			
			13	0,0027						12	0,003			
			14	0,0025	0,0026	8,16E-05				13	0,0027			
			15	0,0026						14	0,0031			
		16	0,0026					15	0,0031					
	PARENCHIMA	1	5	0,0022	0,00226667	5,77E-05		PARENCHIMA	1	5	0,0022	0,00228		0,00015
			6	0,0023						6	0,0022			
			7	0,0023						7	0,0025			
			8	0,0022						8	0,0022			
		9	0,0021				12		0,0023	0,00285	0,000301662			
CISTI	10	0,0024	0,0023	0,000141421		CISTI	2	11	0,0025					
		11	0,0024					12	0,0028					
		12	0,0024					13	0,0028					
		13	0,0024					14	0,0026					
		14	0,0024					15	0,0033					
PARENCHIMA	15	0,0022				PARENCHIMA	1	5	0,0022	0,00228		0,00015		
		6	0,0032	0,0032	0			6	0,0022					
		7	0,0032					7	0,0025					
		10	0,0027	0,0029	0,000262843			8	0,0022					
		11	0,0031					12	0,0023	0,00238	0,00015			
CISTI	1	5	0,0019	0,0022	0,000360555	CISTI	2	12	0,0023					
		6	0,0021					13	0,0023					
		7	0,0026					14	0,0023					
		8	0,0026	0,00223333	0,000321455			15	0,0026					
		9	0,002					16	0,0031					
25	CISTI	1	14	0,0031	0,0031	0,000432043	32	CISTI	1	12	0,0029	0,0034	0,00033665	
			15	0,0031						13	0,0036			
			16	0,0029						14	0,0036			
			17	0,0027						15	0,0035			
			18	0,0026	0,0027	0,000154319				12	0,0025	0,00293	0,000378534	
		16	0,0025					13	0,0031					
	PARENCHIMA	17	0,0025					PARENCHIMA	1	10	0,0021	0,00263		0,000221736
			18	0,0028						11	0,0024			
			19	0,0029						12	0,0025			
			20	0,0028						13	0,0023			
		16	0,0021	0,00222	0,000238747		14		0,0024					
CISTI	1	16	0,0025			CISTI	2	12	0,0025	0,0026		0,000141421		
		17	0,0025					13	0,0028					
		18	0,0024					14	0,0025					
		19	0,0022					15	0,0026					
		20	0,0019					17	0,0023	0,00287	0,000208167			
PARENCHIMA	1	17	0,0023	0,00233333	5,7735E-05	PARENCHIMA	1	4	0,0027	0,00287		0,000208167		
		18	0,0023					5	0,0028					
		19	0,0024					6	0,0031					
		20	0,0024					14	0,003	0,0031	0,000141421			
		17	0,0023	0,00233333	5,7735E-05			15	0,003					
26	CISTI	1	5	0,0037	0,00373333	5,7735E-05	33	CISTI	2	14	0,003	0,0031	0,000141421	
			6	0,0037						15	0,003			
			7	0,0038						16	0,0033			
			14	0,0037	0,003375	0,000183237				17	0,0031			
			15	0,0041						11	0,0033	0,00295	0,0003	
	PARENCHIMA	1	12	0,0026	0,00265	5,7735E-05		PARENCHIMA	1	12	0,0027			
			13	0,0027						13	0,0031			
			14	0,0026						14	0,0027			
			15	0,0027						15	0,0031	0,003	0,000316228	
			17	0,0027						16	0,0034			
CISTI	1	17	0,0027	0,0029	0,000173205	CISTI	2	17	0,0027					
		18	0,003					18	0,0028					
		19	0,003					17	0,0028					
		5	0,004	0,0039	0,000173205			18	0,0027					
		6	0,004					7	0,0023	0,00307	0,000152753			
27	CISTI	1	7	0,004	0,0039	0,000173205	34	CISTI	1	7	0,0023	0,00307	0,000152753	
			8	0,0037						8	0,0031			
			12	0,0031	0,003325	0,00025				9	0,0032			
			13	0,0034						15	0,0028	0,00293	3,57E-05	
			14	0,0036						16	0,003			
	PARENCHIMA	1	17	0,0023	0,0028	0,000355903		PARENCHIMA	1	15	0,0022	0,00243		0,000251661
			18	0,0028						16	0,0027			
			19	0,0031						17	0,0024			
			20	0,003						18	0,0025	0,00247	5,77E-05	
			17	0,0023	0,0025	0,000234392				19	0,0025			
CISTI	1	17	0,0023			CISTI	2	17	0,0023					
		18	0,0022					18	0,0022					
		19	0,0025					19	0,0025					
		20	0,0029					20	0,0024					
		17	0,0023	0,0025	0,000234392			15	0,0022	0,00243	0,000251661			

b=900														
PAZ.		FETTA	VALORE MEDIO DELLA ROI	MEDIA	DEV.ST	PAZ.		FETTA	VALORE MEDIO DELLA ROI	MEDIA	DEV.ST			
1	CISTI	1	5	0,0029	0,0029	0	18	CISTI	1	9	0,0025	0,002725	0,000221736	
			6	0,0029										
			11	0,003										
		2	12	0,0028	0,00286667	0,00011547			PARENCHIMA	1	6	0,0022	0,00202	0,000130384
			13	0,0028										
	16	0,0025												
	PARENCHIMA	1	4	0,0024	0,00236667	5,77E-05		2		15	0,0027	0,0026	0,000141421	
			5	0,0024										
			6	0,0023										
		2	11	0,0021	0,00223333	2,31E-04		1	7	0,0021	0,0019	0,000163299		
12			0,0021											
2	CISTI	1	10	0,0025	0,0025	0	24	CISTI	1	10	0,0028	0,002917	0,000116905	
			11	0,0025										
			13	0,0025										
		2	14	0,0025	0,00255	0,0001			PARENCHIMA	2	9	0,0018	0,002	0,000163299
			15	0,0025										
	16	0,0027												
	PARENCHIMA	1	5	0,0019	0,00203333	0,00011547		1		11	0,0031	0,0029	0,000116905	
			6	0,0021										
			7	0,0021										
		2	8	0,0021	0,00224	0,00016733		2	11	0,0022	0,002683	0,000263944		
10			0,0022											
17	CISTI	1	5	0,0029	0,003	0,00014142	24	CISTI	1	10	0,0028	0,002917	0,000116905	
			7	0,0031										
			11	0,0032										
		2	12	0,0034	0,0033	0,00014142			PARENCHIMA	2	11	0,0022	0,002683	0,000263944
			13	0,0025										
	14	0,0029												
	PARENCHIMA	1	5	0,0018	0,00193333	0,00023094		1		5	0,0021	0,002125	5E-05	
			6	0,0018										
			7	0,0022										
		2	7	0,002	0,00193333	0,00011547		2	12	0,0019	0,00215	0,000238048		
8			0,0018											
25	CISTI	1	14	0,0023	0,00275	0,00033166	32	CISTI	1	12	0,0024	0,00296	0,00038622	
			15	0,0031										
			16	0,0028										
		2	15	0,0023	0,00251667	0,00027869			PARENCHIMA	1	10	0,0025	0,00263	0,00011547
			16	0,0025										
	17	0,0029												
	PARENCHIMA	1	16	0,0021	0,00208	4,4721E-05		2		12	0,0026	0,00258	5E-05	
			17	0,0021										
			18	0,0021										
		2	17	0,002	0,00213333	0,00011547		33						
18			0,0022											
26	CISTI	1	5	0,0034	0,00336667	5,7735E-05	34	CISTI	1	7	0,0028	0,0029	0,0001	
			6	0,0034										
			7	0,0033										
		2	14	0,00345	0,0036125	0,00011815			PARENCHIMA	1	15	0,0024	0,00233	5,7735E-05
			15	0,0037										
	16	0,0037												
	PARENCHIMA	1	12	0,0025	0,002575	3,5743E-05		2		18	0,0022	0,00233	0,00011547	
			13	0,0026										
			14	0,0021										
		2	17	0,0024	0,00253333	0,00011547		33						
18			0,0026											
27	CISTI	1	6	0,0029	0,0032	0,00036056	34	CISTI	1	7	0,0028	0,0029	0,0001	
			7	0,0036										
			8	0,0031										
		2	12	0,003	0,003	0,0003559			PARENCHIMA	1	15	0,0024	0,00233	5,7735E-05
			13	0,0028										
	14	0,0027												
	PARENCHIMA	1	17	0,0022	0,002575	0,00045		2		18	0,0022	0,00233	0,00011547	
			18	0,0022										
			19	0,0031										
		2	20	0,0028	0,0022	0,0003559		33						
17			0,002											
18	0,0018													
19	0,0025													
20	0,0025													

b=1500																
PAZ.		FETTA	VALORE MEDIO DELLA ROI	MEDIA	DEV.ST	PAZ.		FETTA	VALORE MEDIO DELLA ROI	MEDIA	DEV.ST					
1	CISTI	1	5	0,0025	0,00245	26	CISTI	1	5	0,0026	0,002567	5,7735E-05				
			6	0,0024					6	0,0025						
			11	0,0024					7	0,0026						
		2	12	0,0023				0,00236667	5,77E-05	2			14	0,0029		
			13	0,0024									15	0,0028		
			4	0,0018									16	0,0026		
	PARENCHIMA	1	5	0,0015	0,00166667		0,000152753	PARENCHIMA	1	12	0,0023		0,002175	0,00015		
			6	0,0017						13	0,0021					
			11	0,0016						14	0,0023					
		2	12	0,0017					0,00176667	0,000208167	2				15	0,002
			13	0,002											17	0,0029
			17	0,0018											18	0,0021
			18	0,0021											19	0,0021
2																
17	CISTI	1	6	0,0023	0,002225	27	CISTI	1	12	0,0023	0,002125	0,00012583				
			7	0,0026					13	0,002						
			8	0,0022					14	0,0021						
		2	9	0,0018				0,00235	7,07107E-05	2			15	0,0021		
			11	0,0024									12	0,0025		
			12	0,0023									13	0,0023		
	PARENCHIMA	1	1	0,0019	0,00178		0,0019	32	PARENCHIMA	1	10		0,0019	0,001825	0,00017078	
			2	0,0018							11		0,0016			
			3	0,0017							12		0,0018			
		2	4	0,0018					0,00172	0,000130384	2		13			0,002
			5	0,0017									14			0,0021
			5	0,0015									12			0,002
			6	0,0018									13			0,002
			7	0,0018									14			0,0021
			8	0,0018									15			0,002
3	0,0017															
18																
24						33										
25						34										

Considerando le tabelle sopra riportate, con i valori ottenuti per tutte le cisti e per tutte le zone dove è stato rilevato parenchima, di tutti i pazienti, è stata fatta una media dei valori ottenuti in modo da visualizzare in maniera più chiara i valori (tabella sottostante).

b (sec/mm ²)		ADC (mm ² /s)	
		Valore medio	Deviazione standard
500	Ciste	0,00345	0,0002
	Parenchima	0,00276	0,00012
700	Ciste	0,00289	0,00019
	Parenchima	0,00245	0,00022
900	Ciste	0,0029613	0,000178
	Parenchima	0,002248	0,000153
1500	Ciste	0,0023979	0,0001318
	Parenchima	0,0018792	0,000351

Osservando i risultati, è evidente una certa sistematicità che si ripete nei valori medi di ADC per zone in cui sono presenti cisti e aree in cui è visibile parenchima. Il valore medio del coefficiente di diffusione apparente in regioni dove sono state selezionate cisti ha un valore attorno a $0,002925 \text{ mm}^2/\text{sec}$ mentre nelle zone dove è presente parenchima il valore si aggira attorno a $0,002334 \text{ mm}^2/\text{sec}$. Indipendentemente dal b-value, le cisti hanno un valore di ADC minore rispetto al valore di ADC delle zone parenchimali. Al crescere del b-value, i valori di ADC diminuiscono, a fronte di una migliore valutazione delle dinamiche di diffusione rispetto a quelle perfusionali.

4. Conclusioni

In questo elaborato di tesi dopo una parte introduttiva sulle finalità del lavoro, sulle caratteristiche principali della DWI e della malattia policistica, è stata sviluppata la parte riguardante l'elaborazione delle immagini di risonanza magnetica in diffusione relative a diversi pazienti e acquisite per diversi valori di b-value per estrarre i valori di coefficiente di diffusione apparente.

A tale scopo, per ogni paziente e per ogni valore del b-value, si sono calcolate le mappe di diffusione su cui sono state selezionate manualmente più regioni di interesse, in modo tale da ottenere dei valori medi di ADC e verificare se questo parametro potesse essere usato per caratterizzare diverse regioni renali.

Dai risultati ottenuti si evince che le cisti hanno un valore di ADC minore rispetto al valore di ADC delle zone parenchimali e al crescere del b-value, i valori di ADC diminuiscono riuscendo meglio a caratterizzare il contributo dei fenomeni di diffusione rispetto alla perfusione renale. Potenzialmente quindi, in base al valore di ADC potrebbe essere possibile differenziare tessuto cistico e parenchimale.

Per confermare questi risultati preliminari sarà necessario aumentare il numero di pazienti analizzati in modo da confermare i valori di soglia individuati per cisti e parenchima; se confermati, si procederà con ulteriori test tesi alla caratterizzazione anche dei diversi tipi di cisti e di tessuti, avendo dal referto di anatomia patologica e dalle analisi biochimiche, l'informazione sulla vera tipologia del tessuto e delle cisti.

5. Bibliografia

1. Kentaro Ichioka, Ryoichi, Yoshiyuki Matsuri, Akito Terai. '**Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of Infected Renal Cysts in a Patient with Polycystic Kidney Disease**'. Department of Urology ,Kurashiki Central Hospital, Okayama, Japan.2007.
2. Göya C, Hamidi C, Bozkurt Y, Yavuz A, Kaday S, Gümüş H, Türkçü G, Hattapoğlu S, Bilici A. '**The Role of Apparent Diffusion Coefficient Quantification in Differentiating Benign and Malignant Renal Masses by 3 Tesla Magnetic Resonance Imaging**'. Department of Radiology, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakır, Turkey. Giugno 2015.
3. Gaudio C, Clementi V, Busato F, Corcioni B, Orrei MG, Ferramosca E, Fabbri E, Berardi P, Santoro A, Golfieti R. '**Diffusion tensor imaging and tractography of the kidneys: assessment of chronic parenchymal diseases**'. Radiology Unit, Department of Digestive Diseases and Internal Medicine, University of Bologna. Giugno 2013 (PubMed)
4. S.F. Carbone, E.Gaggioli, V.Ricci, F.Mazzei, M.A. Mazzei, L.Volterrani. '**La risonanza magnetica in diffusione nella valutazione della funzionalità renale: studio preliminare**'. Radiologia Universitaria, Azienda Ospedaliero-Senese, Policlinico S.Maria alle Scotte (Siena). Dicembre 2015.
5. L. Mannelli, M.Valentino, G.Laffi, D.J.Lomas, E.E.Sigmund, E.Raz, Hersh Chandarana. '**RISONANZA MAGNETICA FUNZIONARE DEI RENI**'. Department of Radiology, New York University Langone Medical Centre.
6. Wen-juan Wang, Margaret H. Pui, Yan Guo,Xiao-shu Hu, Huan-jun Wang, Donh Yang.'**MR Diffusion Tensor Imaging of Normal Kidneys**'.

Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, China.2013

7. P. Hagmann, L.Jonasson, P.Maeder, J.P.Thiran, V.J.Wedeen,R Meuli. **‘Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalat Diffusion- weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond’**. Department of Radiology, Lausanne University Hospital, Switzerland.2006
8. B.Taouli, R.K.Thakur, L.Mannelli, J.S.Babb, S. Kim, E.M.Hecht, V.S.Lee, G.M.Israel. **‘Renal Lesions: Characterization with Diffusion-weighted Imaging versus Contrast-enhanced MR Imaging’**. Department of Radiology, New York University Langone Medical Centre. 2008.
9. P.Soyer, M.Kanematsu, B.Taouli, D.M.Koh, R.Manfredi, V.Vilgrain, C.Hoeffel, B.Guiu.’ **ADC normalization: A promising research track for diffusion-weighted MR imaging of the abdomen’**. Department of body and interventional imaging, Hôspital lariboisière, Paris.
10. Guido Valli, Giuseppe Coppini. **BIOIMMAGINI** Pàtron Editore, Bologna 2002.
11. Joseph V.Hajnal, Derek L.G.Hill, David J.Hawkins. **Medical Image Registration**. Edited by Michael R.Neuman.

6.Sitografia

1. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
2. [It.wikipedia.org](http://it.wikipedia.org)