

Report AIFM

Assicurazione di qualità in DWI



ASSOCIAZIONE ITALIANA DI
FISICA MEDICA

Report n° 12 (2016)

ISBN: 978-88-907973-6-1

Report AIFM

N.12 (2016)

Assicurazione di qualità in DWI

a cura del
Gruppo di Lavoro
Quantificazione e Interconfronti in RM



ISBN: 978-88-907973-6-1

Report AIFM

n.12 (2016)

Assicurazione di qualità in DWI

Autori

Giacomo Belli

Simone Busoni

Antonio Ciccarone

Angela Coniglio

Marco Esposito

Luca Fedeli

Christian Paolo Fulcheri

Marco Giannelli

Lorenzo Nicola Mazzoni

Luca Nocetti

Roberto Sghedoni

Roberto Tarducci

a cura del gruppo di lavoro AIFM

“Quantificazione e Interconfronti in RM”

Per contatti:

Simone Busoni – U.O. Fisica Sanitaria - AOU Careggi - Firenze

mail: busonis@aou-careggi.toscana.it

ISBN: 978-88-907973-6-1

La riproduzione della presente pubblicazione è consentita citando la fonte:

‘Assicurazione di Qualità in DWI’ a cura del Gruppo di Lavoro AIFM “Quantificazione e Interconfronti in RM”
– Report AIFM n. 12 (2016), ISBN 978-88-907973-6-1

Indice

1	Introduzione.....	4
2	Immagini di diffusione mediante RM.....	5
2.1	Elementi di base.....	5
2.2	Applicazioni cliniche.....	9
2.3	Hardware e sequenze.....	9
3	Protocollo per i controlli di qualità.....	11
3.1	Materiali e metodi.....	11
3.2	Analisi dei dati.....	14
3.3	Criteri da applicare.....	15
3.4	Periodicità.....	15
4	Discussione.....	17
5	Conclusioni.....	18
	Appendice: Interconfronto in DWI.....	19
	Riferimenti bibliografici.....	22

1 Introduzione

L'utilizzo della Risonanza Magnetica (RM) ad uso diagnostico è in crescente aumento, sia in ambito della diagnostica di base che della ricerca clinica. Fra le tecniche RM non convenzionali, vi è un ampio interesse per le immagini pesate in diffusione [1] (*DWI diffusion-weighted imaging*), sensibili al moto incoerente (moto browniano [2]) delle molecole d'acqua dovuto all'agitazione termica, per mezzo dell'applicazione di un gradiente di pesatura in diffusione (come inizialmente proposto da Stejskal e Tanner [19]) in sequenze veloci di acquisizione tipicamente di tipo eco planari (*echo planar imaging – EPI*). L'impiego di tali tecniche richiede competenze specifiche in termini di ottimizzazione delle sequenze di acquisizione e analisi dei dati quantitativi. Pertanto, le tecniche DWI rappresentano un importante campo di applicazione e sviluppo per la fisica medica. In particolare, a livello internazionale è in discussione la definizione di protocolli di garanzia della qualità (*quality assurance – QA*) per il confronto dei risultati ottenuti in centri differenti, che permettano di garantire un'adeguata valutazione dei parametri significativi e delle tolleranze permesse [3][4][5][6].

Lo scopo di questo report è di definire delle procedure specifiche per la garanzia della qualità nelle tecniche DWI, che comprendano anche l'identificazione di parametri quantitativi di riferimento misurabili tramite fantocci standard appositamente sviluppati.

2 Immagini di diffusione mediante RM

2.1 Elementi di base

La diffusione è un fenomeno di trasporto microscopico della materia conseguente al moto dovuto all'agitazione termica, delle molecole di un mezzo [16]. I tessuti biologici possono svolgere le loro funzioni vitali all'interno dell'intervallo di temperatura compreso fra 273 K e 315 K. In tali condizioni la maggior parte dei componenti biologici si presenta allo stato liquido o in soluzione acquosa. L'acqua rappresenta, inoltre, il 65%-90% in volume dei tessuti biologici, funge da mezzo di trasporto dei composti biochimici ed è elemento fondamentale di molte reazioni chimiche. I tessuti biologici, a livello microscopico, presentano una struttura eterogenea e sono suddivisi in molteplici compartimenti e strutture. Le membrane cellulari ed i vari organuli intracellulari modificano ed ostacolano la libera diffusione delle molecole di acqua. Misurazioni di mobilità delle molecole di acqua possono fornire, quindi, rilevanti informazioni sulla struttura dei tessuti e sulla presenza di eventuali alterazioni patologiche. Attualmente l'unica tecnica non invasiva per studi *in vivo* di diffusione protonica è rappresentata dalla RM [8]. Le rilevanti potenzialità delle immagini di diffusione mediante RM derivano dalla possibilità di sfruttare le molecole di acqua come tracciante endogeno per sondare a livello cellulare le strutture tissutali di interesse [9].

Il principio su cui si basano le tecniche di immagini realizzate mediante RM per studi di diffusione è l'effetto connesso al moto incoerente e casuale delle molecole [10]. Le immagini DWI possono essere ottenute inserendo, in opportune sequenze veloci di acquisizione (EPI [11]), un gradiente di pesatura in diffusione [12] prima della registrazione dell'eco di segnale (Figura 1). Il primo impulso di gradiente sfa i singoli momenti magnetici elementari mentre il secondo impulso tende a rifasarli.

Se il gradiente di diffusione di ampiezza G è applicato lungo la direzione z lo sfasamento netto (ϕ) di un singolo momento magnetico elementare risulta:

$$\phi = \gamma \cdot G \cdot \delta(z_1 - z_2) \quad (1)$$

dove γ è il rapporto giromagnetico del protone ($\gamma/2\pi = 42.58$ MHz/T), δ la durata temporale di ciascuno dei due impulsi di gradiente, z_1 e z_2 la posizione di una molecola di acqua durante l'applicazione rispettivamente del primo e del secondo impulso di gradiente.

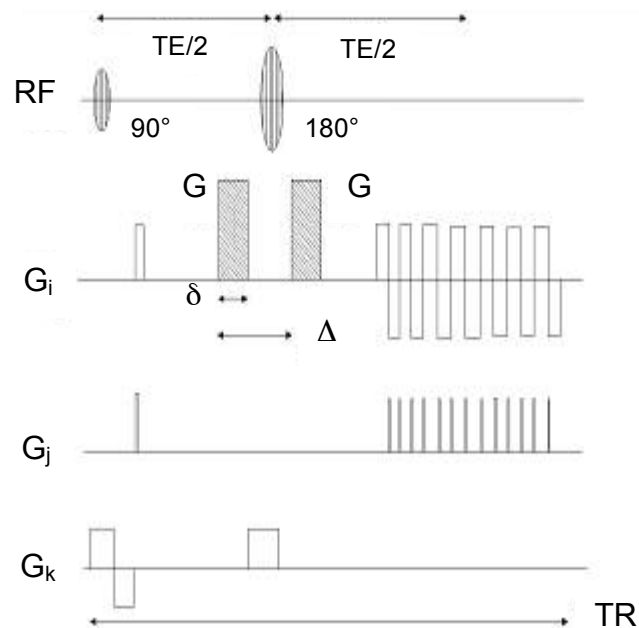


Figura 1: Sequenza a singolo eco EPI pesata in diffusione. G rappresenta l'ampiezza del gradiente di pesatura in diffusione, δ la durata temporale di ciascuno dei due impulsi di gradiente e Δ l'intervallo fra gli stessi. $G_{i,j,k}$ rappresentano i gradienti di formazione dell'immagine lungo i tre assi.

Sommando i contributi di tutte le molecole all'interno del voxel di interesse si ha:

$$\frac{S}{S_0} = \sum_j e^{i\phi_j} \quad (2)$$

dove S e S_0 corrispondono rispettivamente al segnale rilevato in presenza ed in assenza del gradiente di pesatura in diffusione. L'effetto netto che si registra è un'attenuazione di segnale nelle regioni a maggiore diffusione molecolare lungo la direzione del gradiente di pesatura in diffusione. Il moto browniano delle molecole comporta, infatti, uno sfasamento incoerente di ogni singolo momento magnetico elementare.

Per una descrizione completa e quantitativa dei processi diffusivi e dei relativi effetti in RM, considerando processi di diffusione Gaussiana, è possibile utilizzare l'equazione di Bloch per mezzi diffusivi [13]:

$$\frac{\partial \mathbf{M}}{\partial t} = \gamma \cdot \mathbf{M} \times \mathbf{B} - \begin{pmatrix} \frac{1}{T_2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{T_2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{T_1} \end{pmatrix} \mathbf{M} + M_e \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1/T_1 \end{pmatrix} + \nabla \cdot (\underline{\mathbf{D}} \cdot \nabla \mathbf{M}) \quad (3)$$

dove $\mathbf{M} = (M_x, M_y, M_z)$ rappresenta la magnetizzazione, M_e il modulo della magnetizzazione di equilibrio, $\mathbf{B} = (0, 0, B)$ il campo di induzione magnetica, T_1 e T_2 i tempi di rilassamento longitudinale e trasversale, $\underline{\mathbf{D}}$ il tensore simmetrico di diffusione.

La soluzione generale di tale equazione è data da:

$$\mathbf{M}(t) = \mathbf{M}_0(t) \exp\left(-\int_0^t \mathbf{k}(u)^T \underline{\mathbf{D}} \mathbf{k}(u) du\right) \quad (4)$$

dove \mathbf{M}_0 è la magnetizzazione in assenza di processi diffusivi e $\mathbf{k}(t)$ corrisponde a:

$$\mathbf{k}(t) = \gamma \int_0^t \mathbf{G}(\tau) d\tau \quad (5)$$

dove tutti i gradienti (\mathbf{G}) di formazione dell'immagine e di diffusione applicati dopo un eventuale impulso RF a 180° si intendono invertiti di segno. Relativamente ad un mezzo isotropo la diffusione è la stessa in tutte le direzioni ed il tensore di diffusione è rappresentato da una matrice diagonale con gli elementi sulla diagonale pari al coefficiente di diffusione (D). In questo caso particolare si ottiene che l'attenuazione di segnale (S/S_0) di un'immagine pesata in diffusione risulta pari a:

$$\frac{S}{S_0} = e^{-b \cdot D} \quad (6)$$

dove:

$$b = \int_0^{TE} \mathbf{k}(\tau) \cdot \mathbf{k}(\tau) d\tau \quad (7)$$

con TE pari al tempo di eco della sequenza. Il parametro b è denominato b -value (o semplicemente b) e quantifica il grado di pesatura in diffusione di una sequenza di acquisizione. L'unità di misura è s/mm^2 .

Vari indici quantitativi di diffusione [14][15] (*apparent diffusion coefficient* (ADC), *mean diffusivity* (MD), *fractional anisotropy* (FA)) si sono dimostrati utili *bio-marker* in numerose applicazioni cliniche sia in ambito neuroradiologico sia nel caso di immagini dell'addome e del torace (prostata, mammella, fegato). In particolare, le misure quantitative di diffusione non richiedono la somministrazione di alcun mezzo di contrasto.

L'ADC, il più semplice indice di diffusione che esprime il coefficiente di diffusione lungo una specifica direzione, può essere stimato, per singolo *voxel*, acquisendo ed elaborando un'immagine pesata in diffusione (S_b) e la corrispondente immagine non pesata in diffusione (S_0):

$$S_b/S_0 = \exp(-b \cdot ADC) \quad (8)$$

Il b dipende solo dalle caratteristiche del gradiente di diffusione applicato in termini di ampiezza (G), durata temporale dello stesso (δ) e dal tempo che intercorre tra i due impulsi di gradiente (Δ). In particolare, nel caso di un gradiente di diffusione di forma (temporale) rettangolare, risulta $b = \gamma^2 \delta^2 (\Delta - 1/3\delta) G^2$. Per un fissato valore di b , l'effettiva realizzazione della sequenza DWI (in termini di ampiezza, tempi e forma del gradiente di pesatura in diffusione) può variare a seconda del modello e del produttore dello scanner RM.

In letteratura, per i controlli di qualità delle immagini in diffusione in RM, è stato proposto l'uso di fantocci specifici, al fine di poter considerare dei limiti di tolleranza sui parametri misurati, indipendentemente dallo scanner utilizzato [20][21][22][23]. Studi recenti hanno evidenziato l'importanza di sviluppare un fantoccio appropriato per un controllo di qualità in DWI: sono stati proposti fantocci composti da vari materiali (al fine di riprodurre le proprietà di diffusione dei tessuti) e varie strategie per tenere sotto controllo la temperatura (il coefficiente di diffusione dell'acqua varia di circa il 2.7% per variazione di 1 °C della temperatura) [3][24][25][26][27].

Il valori di b ottimali da impiegare variano in funzione dello specifico distretto anatomico oggetto di studio per via del diverso effetto che ha la diffusione nei diversi tessuti.

Ad esempio, per l'encefalo è consolidato l'impiego di b dell'ordine di $1000 s/mm^2$, mentre valori minori e maggiori di b sono impiegati per studi del fegato [39] e della prostata [35], rispettivamente.

La corretta applicazione del gradiente di pesatura in diffusione e del b impostato è elemento imprescindibile per ottenere misure accurate degli indici di diffusione. Inoltre, l'accuratezza delle misure di diffusione può essere influenzata anche da altri fattori, fra cui l'effetto dei gradienti di creazione dell'immagine (prevalentemente a bassi b) [44] ed il rumore riciano delle immagini pesate in diffusione (prevalentemente ad alti b) [45].

In questo contesto diventa fondamentale adottare un protocollo per la valutazione della qualità della quantificazione in DWI, rigoroso ma che al tempo stesso risponda a criteri di semplicità e praticità al fine di garantire una larga diffusione. Il protocollo descritto in questo report, sviluppato nell'ambito dell'attività del gruppo di lavoro AIFM "Quantificazione e Interconfronti in RM", prevede l'utilizzo di un fantoccio standard e l'acquisizione di due serie di immagini DWI con diversi valori di b .

2.2 Applicazioni cliniche

Le tecniche DWI sono intrinsecamente quantitative e sono ampiamente utilizzate sia nella ricerca che nella pratica clinica. In ambito neuroradiologico, le tecniche DWI rappresentano il principale strumento diagnostico dell'ischemia cerebrale in fase acuta. Inoltre, queste tecniche trovano applicazioni nello studio delle malattie neurodegenerative (quali la malattia di Parkinson, Alzheimer e la sclerosi laterale amiotrofica), sclerosi multipla, epilessia, tumori, infezioni, traumi cranici [17][18][29][30][31]. Le tecniche di diffusione mediante RM trovano sempre più largo utilizzo anche nell'applicazione al torace e all'addome (tecniche *body*), in riferimento allo studio dei tumori, alla discriminazione fra lesioni maligne e benigne, al monitoraggio della risposta al trattamento chemioterapico e radioterapico [4][32][33][34][35][36][37].

2.3 Hardware e sequenze

Una caratteristica importante delle tecniche DWI è quella di essere implementate su quasi tutti i tomografi attualmente in commercio. Tuttavia, per effettuare acquisizioni utili a misure quantitative di diffusione (dalla più semplice stima dell'ADC fino alla stima di parametri derivanti da modelli più complessi gaussiani e non), è necessario poter ottenere immagini pesate in diffusione ($0 < b < 3000 \text{ s/mm}^2$) lungo un numero possibilmente elevato (consigliato > 32) di direzioni. Inoltre, il segnale DWI e la misura degli indici di diffusione sono influenzati da molti fattori che dipendono dalle prestazioni del tomografo utilizzato, in termini di SNR, uniformità spaziale dei gradienti di pesatura in diffusione e sensibilità delle bobine a radiofrequenza.

È importante sottolineare come, a parità di parametri impostati, su tomografi diversi si possano ottenere risultati differenti per le acquisizioni DWI a seconda di come è implementata, sia a livello hardware che software, la sequenza. Scanner con caratteristiche tecniche simili (quali intensità del campo statico di induzione magnetica, intensità massima e *slew-rate* dei gradienti), possono produrre risultati non confrontabili degli indici di diffusione. Ad esempio sistemi di gradienti con identica *slew-rate* ed intensità massima, ma diverso sistema di compensazione per le *eddy currents*, possono presentare artefatti o alterazioni di segnale nelle immagini DWI a parità di sequenza, con conseguente diverso grado di accuratezza nelle successive stime quantitative degli indici di diffusione. Analizzare preventivamente tali problematiche a questo livello di dettaglio richiede accesso ad informazioni su hardware, software, disegno della sequenza, che non sono di solito disponibili all'utilizzatore finale e va oltre gli scopi di questo report. Per quanto riguarda la scelta della sequenza da utilizzare per acquisizioni DWI, è necessario definire la grandezza che si intende misurare sia nella pratica clinica sia nell'esecuzione dei controlli di qualità. La scelta del singolo b o dei vari b per applicazioni cliniche dipende dall'organo che si vuole studiare e dal tipo di modello di diffusione che si vuole utilizzare per le successive stime quantitative. Al riguardo esiste una vasta letteratura; per quanto riguarda il DWI *body*, si segnala la recente pubblicazione di Rosenkrantz et al. [38].

Alla luce di ciò appare utile definire ed applicare un protocollo di controllo di qualità in DWI che permetta di monitorare l'impatto di questi effetti sull'accuratezza delle misure di diffusione. In particolare, il protocollo illustrato si propone di valutare l'accuratezza e la riproducibilità di alcuni parametri di base stimabili con DWI, senza bisogno di entrare nei dettagli relativi al disegno della sequenza, in modo da fornire uno strumento che sia utilizzabile in qualsiasi centro.

3 Protocollo per i controlli di qualità

3.1 Materiali e metodi

Il fantoccio proposto nel presente protocollo è costituito da:

- contenitore di plastica cilindrico del diametro di circa 10 cm e altezza 15 cm
- soluzione acquosa 2 mM di NiCl_2 esaidrato + 0.5 g/l di NaN_3 .

Il protocollo prevede l'esecuzione di due tipologie di serie di acquisizione DWI, che differiscono tra loro per l'intervallo dei valori di b . Le serie sono state nominate DWI_l (valore massimo di $b=1000 \text{ s/mm}^2$, incremento di b di 100 s/mm^2) e DWI_h (valore massimo di $b=3000 \text{ s/mm}^2$, incremento di b di 500 s/mm^2).

Queste due serie sono state selezionate per valutare le prestazioni del tomografo RM in condizioni il più possibile simili a quelle cliniche. In particolare, nella sequenza DWI_l è stato indicato un minore incremento del valore di b perché a bassi b ($< 300 \text{ s/mm}^2$) le variazioni del segnale DWI possono essere impiegate per una stima della perfusione mediante il modello IVIM (*Intravoxel incoherent motion*) [39][40][41].

In entrambe le serie, DWI_l e DWI_h , i gradienti di diffusione devono essere applicati in sequenza lungo le tre principali direzioni ortogonali del tomografo (x , y , z). Tutte le acquisizioni devono essere effettuate nel piano assiale utilizzando la bobina a radiofrequenza per la testa. Non deve essere impiegata alcuna tecnica di acquisizione in parallelo ed i parametri da utilizzare sono riportati in Tabella 1.

Si riportano di seguito le indicazioni da seguire per una ottimale esecuzione del protocollo.

Preparazione

- Lasciare il fantoccio all'interno della sala magnete il tempo sufficiente a raggiungere un buon equilibrio termico (per praticità si consiglia di depositarlo in sala magnete il giorno prima dell'inizio delle misure).
- Posizionare il fantoccio possibilmente al centro della bobina ed effettuare il centraggio in modo che il centro del fantoccio si venga a trovare all'isocentro dello scanner.
- Attendere almeno 10 minuti (30 minuti ottimale) una volta posizionato il fantoccio.

- Registrare la temperatura in prossimità del fantoccio all'inizio e alla fine dell'acquisizione. Se possibile misurare direttamente la temperatura del liquido con un termometro.



Posizionamento del fantoccio all'interno della bobina.

Fantoccio utilizzato per il controllo di qualità in DWI.

Protocollo di acquisizione	
Orientamento	Assiale
Numero di fette	1
Spessore della fetta (mm)	5
Tempo di ripetizione (ms)	3500
Tempo di eco (ms)	Minimo
Campo di vista (mm ²)	200x200
Matrice di acquisizione (fase x frequenza)	96x96
Fattore di EPI	96
Numero di medie	2
Direzione di fase	AP
<i>Half Fourier</i>	100%
<i>b</i> per la sequenza DWI _i (s/mm ²)	0, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000
<i>b</i> per la sequenza DWI _n (s/mm ²)	0, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000

Tabella 1: Parametri di acquisizione previsti nel protocollo.

Acquisizione

- Eseguire una scout di localizzazione.
- Eseguire, se previsto dal sistema, una scansione di calibrazione della bobina (se multicanale).
- Effettuare le seguenti acquisizioni DWI-EPI *single-shot* multi-b con le pesature in diffusione riportate di seguito:
 - b da 0 a 1000 s/mm^2 con passi di 100 s/mm^2 (DWI_l)
 - b da 0 a 3000 s/mm^2 con passi di 500 s/mm^2 , in alternativa passo di 250 s/mm^2 (DWI_h)

seguendo le indicazioni qui riportate:

- non impiegare tecniche di *imaging* parallelo,
- massima intensità gradienti di pesatura in diffusione (se disponibile),
- campionamento del 100% delle codifiche di fase,
- codifica di fase lungo direzione AP,
- TE = 70 ms oppure minimo possibile (importante: il TE deve essere uguale nelle due acquisizioni DWI multi- b),
- nel caso di fantoccio contenente acqua pura distillata o con T_1 non noto TR = 3500 ms (come nel caso del fantoccio proposto in questo protocollo),
- nel caso di fantoccio con T_1 noto TR $\geq 4 \cdot T_1$,
- campo di vista (diametro) $\approx 130\%$ diametro fantoccio,
- matrice acquisizione = 96x96 (o più simile possibile),
- ricostruire le immagini mantenendo la risoluzione originaria (senza interpolazione),
- spessore di strato = 5 mm,
- numero di strati = 1,
- numero di medie (misure) = 2,
- piano di acquisizione assiale, col singolo strato posizionato al centro del fantoccio e all'isocentro.

In una prima fase devono essere acquisite 6 serie di immagini, una per ciascuna direzione di applicazione del gradiente di pesatura in diffusione, per entrambe le sequenze (DWI_l e DWI_h). La seconda fase consiste nell'applicazione della sequenza DWI_l ripetuta per cinque volte, a distanza di un minuto, per valutare la riproducibilità a breve termine.

Il tempo di acquisizione è di circa 7 e 5 minuti rispettivamente per ciascuna serie DWI_l e DWI_h .

3.2 Analisi dei dati

Il calcolo dell'ADC viene effettuato a partire dalle immagini pesate in diffusione relative all'applicazione dei gradienti in direzione x, y, z. Può essere utile, se disponibile, salvare l'immagine "traccia" (media geometrica del segnale delle singole immagini pesate in diffusione lungo x, y e z).

Ogni serie di immagini deve essere analizzata come segue:

- individuare una regione di interesse circolare (ROI), contenente circa 300-400 pixel, al centro del fantoccio, avendo cura di verificare che nella regione di analisi non vi siano artefatti da ghost di Nyquist (artefatto caratteristico delle sequenze EPI che si manifesta come un artefatto simile al *phase-folding*). Ad esempio se è presente una forte disomogeneità di segnale in una direzione, scegliere una ROI ellittica con l'asse minore diretto lungo la direzione di disomogeneità);
- misurare il valore medio del segnale DWI all'interno della suddetta ROI;
- ripetere la misura per tutti i valori di b della serie;
- per ciascun set di dati, stimare l'ADC con un fit mono esponenziale del segnale DWI per i vari b utilizzati in ciascuna sequenza (6 fit di ADC);
- calcolare l'ADC medio come media dell'ADC stimato per ciascuno dei tre assi $ADC=(ADC_x+ADC_y+ADC_z)/3$, per ciascuna delle due serie, DWI_l e DWI_h . Di seguito i valori medi di ADC stimati con bassi e alti b sono chiamati rispettivamente ADC_l e ADC_h .

Considerato che il coefficiente di diffusione varia con la temperatura [24], i valori di ADC alla temperatura T devono essere normalizzati ad una temperatura di riferimento in modo da rimuovere le variazioni (non del tutto trascurabili) dovute alla temperatura stessa. Nel presente protocollo la temperatura di riferimento (T_0) adottata è 20°C. La normalizzazione dei dati può essere effettuata assumendo l'ipotesi di dipendenza lineare dell'ADC dalla temperatura nell'intervallo 18-24°C e considerando come temperatura del fantoccio la media tra le temperature misurate prima e dopo ciascuna acquisizione. Il valore sperimentale del coefficiente di variazione con la temperatura, C_T , risulta essere di $57.6 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/(\text{°C s})$ [57].

$$ADC(T_0)=ADC(T) - C_T(T- T_0)$$

Al fine di studiare la dipendenza dell'ADC con il b , calcolare l'ADC_b per ogni acquisizione a diverso b della sequenza DWI_l:

$$ADC_b=1/b \ln(S_0/S_b)$$

Calcolare il massimo della differenza percentuale fra ADC_b e ADC_l al variare di b .

A titolo di esempio in Figura 2 è riportato un report con i risultati del controllo di qualità. In particolare nelle figure sono riportate le intensità di segnale lungo le tre direzioni (x, y, z) al variare del b per le due acquisizioni DWI_l (in alto a sinistra) e DWI_h (in basso a sinistra) e il fit mono esponenziale per ciascuna direzione; le altre figure rappresentano, sempre per ciascuna direzione e ciascuna acquisizione, lo scarto in percentuale tra il fit e i valori misurati (DWI_l in alto a destra) e DWI_h (in basso a destra). La miglior stima dell'ADC è stata determinata come media tra quelli stimati lungo le tre direzioni con la sequenza a bassi b . Sotto sono riportati i valori di ADC stimati dal fit per ciascuna direzione e ciascuna sequenza, il valor medio e il valore riportato a 20°C. Nella tabella "Differenze Miglior stime ADC riportate a T=20°C" sono riportate le stime di ADC e quella dell'acqua, riportate a 20°C.

3.3 Criteri da applicare

Per quanto riguarda la valutazione dell'ADC descritta, non vengono fornite tolleranze specifiche, essendo queste ultime anche funzione delle applicazioni cliniche o di ricerca per le quali viene utilizzata la metodica. Un indice di qualità è desumibile dai risultati dell'interconfronto riportati in Appendice che ha visto l'applicazione del protocollo su 34 tomografi di diversi produttori.

Il protocollo descritto può essere utilizzato anche per determinare una linea di base al fine di valutare la stabilità temporale della risposta del singolo tomografo RM.

3.4 Periodicità

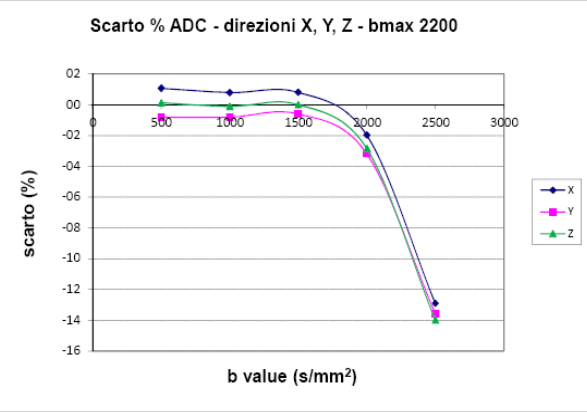
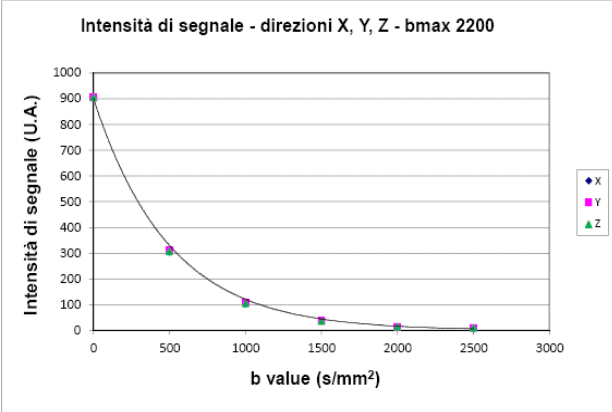
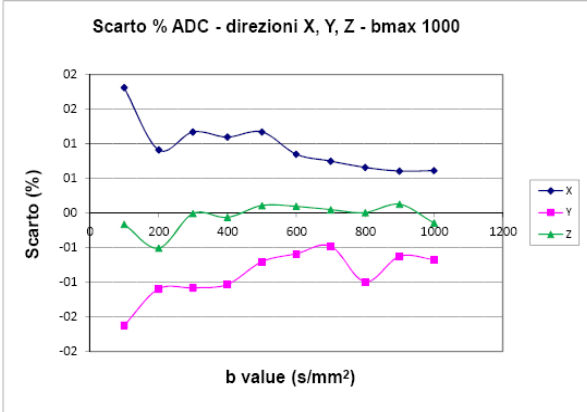
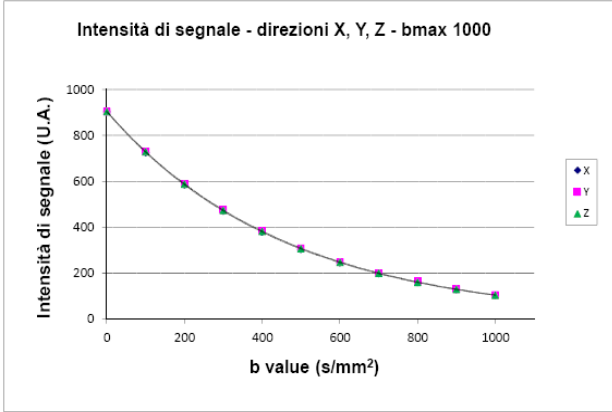
Riguardo alla frequenza con la quale ripetere il controllo di qualità in DWI, si suggerisce di seguire almeno la periodicità individuata nei protocolli di garanzia della qualità dell'imaging previsti dall'Esperto Responsabile (generalmente semestrali), aumentando la frequenza nel caso che il tomografo sia utilizzato in studi di tipo trasversale o a maggior ragione longitudinale (frequenza suggerita: mensile).



Risultati singolo scanner

I valori di ADC sono riportati in $10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, i valori di b value in s/mm^2

Azienda: _____ Marca e modello: _____



Valori riportati			
Temperatura media	21.2	°C	Miglior stima ADC
			2160

Risultati fit					
Sequenza	ADC - X	ADC - Y	ADC - Z	ADC medio	Media riscalata a T = 20°C
b max 1000	2172	2147	2161	2160	2092
b max 3000	2023	2000	2002	2008	1940

Differenze Miglior stime ADC riscalate a T = 20°C		
ADC medio fit b max 1000	Miglior stima riportata	ADC water*
2092	2092	2023

*Valore di riferimento da PS Tofts et al, MRM 43:368-374 (2000)

Figura 2: Esempio di report del QA con il protocollo proposto.

4 Discussione

Tra le applicazioni non convenzionali in RM una di quelle che ha trovato maggiore diffusione è sicuramente quella delle immagini DWI, che essendo una tecnica intrinsecamente quantitativa richiede un'accurata valutazione delle prestazioni del tomografo. In particolare il segnale può essere affetto da una non corretta calibrazione dei gradienti di pesatura in diffusione, unitamente a fenomeni di non-linearità e non-uniformità spaziale degli stessi. Ciò può impattare considerevolmente sul grado di accuratezza nella stima degli indici di diffusione. Si evidenzia che a livello nazionale ed internazionale non è ancora definito un protocollo specifico e condiviso per la valutazione della qualità nelle tecniche quantitative di diffusione in RM, nonostante il crescente interesse su questo tema, imprescindibile per quanto concerne la concreta realizzazione di studi clinici multicentrici.

In questo report si propone un protocollo per la valutazione della riproducibilità della misura dell'indice di diffusione. Il protocollo è stato strutturato in modo da essere facilmente implementato su ogni scanner RM utilizzando misure in fantoccio. In letteratura sono stati proposti differenti tipi di fantoccio, basati su specifiche caratteristiche come l'affinità con il tessuto umano [26][27][49], una debole dipendenza delle proprietà dalla temperatura [3][39] o un'elevata sensibilità a variazioni di ADC nei controlli di qualità [50]. Tuttavia, considerato che la semplicità è un elemento chiave di un protocollo perché possa essere applicato in ogni centro, in questo protocollo è stato suggerito l'impiego di un fantoccio contenente una soluzione acquosa di sali paramagnetici.

Nel protocollo proposto, si misura non solo la media dell'ADC, ma anche l'ADC lungo tre direzioni ortogonali, utilizzando un ampio intervallo di b (da 100 a 3000 s/mm²), al fine di poter evidenziare un'eventuale non corretta calibrazione dei singoli gradienti di pesatura in diffusione. In generale, i tessuti presentano sempre un grado più o meno elevato di anisotropia. Pertanto, la pratica di effettuare misure di diffusione lungo una sola direzione può risultare non adeguata.

Eventuali variazioni fra il b nominale e quello effettivamente applicato possono impattare in maniera rilevante sull'accuratezza della misura degli indici di diffusione. Considerando che teoricamente il decadimento del segnale DWI con il b è di tipo mono esponenziale nel caso di un fantoccio ad acqua [35], le differenze tra l'ADC₁ e l'ADC_b possono in parte essere ricondotte a differenze tra il valore nominale e quello effettivo di b . Le più alte differenze in genere si riscontrano per valori bassi di b (100 s/mm²), dove l'accoppiamento tra i gradienti di formazione delle immagini e quelli di diffusione è più rilevante [17]. Questo

influenza l'attendibilità della misura di ADC e può contribuire a spiegare la vasta variabilità riportata in letteratura [23][42].

Il limite principale del protocollo proposto è legato alle dimensioni ridotte del fantoccio. Ciò non consente un'adeguata valutazione dell'uniformità spaziale delle mappe di ADC [3], elemento di particolare importanza nelle tecniche *body* dove vengono impiegati campi di vista di ampie dimensioni e si potrebbe avere una variabilità spaziale non trascurabile nel grado di accuratezza della stima degli indici di diffusione. Questo limite può essere superato utilizzando un fantoccio sferico con la caratteristica di avere un volume tale da permettere di studiare anche l'accuratezza dell'ADC fuori dall'isocentro. Il protocollo proposto potrebbe essere migliorato, in accordo con quanto fatto in altri studi [46][53], includendo anche acquisizioni di DTI. Un'ultima limitazione di questo protocollo è che non è stata specificamente considerata l'influenza né dell'ampiezza dei gradienti né dello *slew rate* nella sequenza di acquisizione. Ad esempio, un elevato *slew rate* dei gradienti di diffusione nella sequenza di acquisizione induce delle correnti parassite (*eddy currents*) che, se non adeguatamente compensate [55][56], possono influire sull'accuratezza della misura degli indici di diffusione.

5 Conclusioni

In futuro gli indici di diffusione potranno essere largamente adottati come *bio-marker* negli studi clinici di routine. Tuttavia, ciò richiede che l'accuratezza delle misure di diffusione effettuate sia sufficientemente elevata ed indipendente dallo scanner RM. Pertanto, l'impiego di un protocollo specifico per la garanzia della qualità nella tecniche quantitative DWI è fortemente consigliato.

Il protocollo proposto, la cui applicabilità su larga scala è stata validata da uno studio di interconfronto multicentrico, fornisce indicazioni pratiche ai fisici sanitari coinvolti nelle procedure di messa a punto di adeguate procedure sia di acquisizione che di garanzia della qualità nella metodica di DWI, con un'attenzione particolare per quanto riguarda l'analisi del dato quantitativo e la valutazione della relativa incertezza a supporto dello specialista in radiodiagnostica.

Viene così accolto anche quanto auspicato per le tecniche di alta specializzazione in RM dall'INAIL, nella sua pubblicazione "Indicazioni operative dell'Inail per la gestione della sicurezza e della qualità in Risonanza Magnetica" [7].

Appendice: Interconfronto in DWI

Il protocollo descritto è stato utilizzato nell'interconfronto multicentrico per l'immagini in diffusione realizzato dal Gruppo di Lavoro AIFM "Quantificazione ed interconfronti in RM". A questo interconfronto hanno partecipato 26 centri per un totale di 34 scanner con campo magnetico statico da 1.0 T, 1.5 T e 3.0 T. I risultati ottenuti sono stati recentemente pubblicati sulla rivista *Journal of Magnetic Resonance Imaging* [57] e possono essere impiegati come valori di riferimento per le misure effettuate utilizzando lo specifico fantoccio descritto in questo protocollo.

La dipendenza del coefficiente di diffusione della soluzione del fantoccio standard dalla temperatura è stata misurata sperimentalmente utilizzando una sequenza DOSY su uno spettrometro RM a 60 MHz (Bruker, Billerica, MA), acquisendo il valore per cinque differenti temperature nel intervallo 18-22°C. Questo è stato fatto per valutare se il drogaggio della soluzione del fantoccio potesse aver alterato i valori della diffusività rispetto a quelli presenti in letteratura [24]. La variazione misurata sperimentalmente dell'ADC del fantoccio con la temperatura è stata di $57.6 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}/^\circ\text{C}$.

Nell'interconfronto è stato eseguito un t-test per campioni indipendenti al fine di individuare eventuali effetti dell'intensità di campo magnetico su ADC_i e ADC_h , oltre ad un'analisi della varianza (ANOVA) della misura dell' ADC_i per individuare possibili differenze tra diversi produttori di scanner RM. Inoltre, è stato effettuato un test di correlazione lineare (test di Pearson) per individuare eventuali associazioni tra variazioni dell' ADC_i e il numero di canali riceventi. Infine, è stata valutata la riproducibilità a breve termine delle misure di diffusione, considerando la massima variazione percentuale tra le cinque misure dell' ADC_i .

	ADC_i ($10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$)	ADC_h ($10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$)
Media	2022	1805
Deviazione standard	71	151
Intervallo	1875 - 2217	1466 - 2050

Tabella 2: sintesi dei risultati della misura dell'ADC.

In Tabella 2 è riportata una sintesi dei principali risultati ottenuti. Il t-test non ha mostrato alcuna differenza significativa per l' ADC_i tra gli scanner a 3T e 1.5T, mentre è stata trovata una differenza statisticamente significativa dell' ADC_h ($p = 0.002$). In Figura 3 è riportata la

stima dell'ADC_i per ciascuno scanner RM, mentre in Figura 4 è riportato l'ADC_i lungo le tre direzioni ortogonali (x, y, z). La massima differenza dei valori di ADC_i, lungo le varie direzioni è maggiore del 4% per quattro scanner su 34. Il test ANOVA non ha mostrato nessuna differenza significativa della misura di ADC_i tra i vari produttori. Il test di Pearson non ha evidenziato alcuna significativa correlazione ($p = 0.16$) tra l'accuratezza dell'ADC_i ed il numero di canali della bobina ricevente. In Figura 5 è riportata la massima differenza tra l'ADC_b e l'ADC_i. Tale differenza risulta maggiore del 5% solo per tre scanner RM, mentre per tutti gli scanner è minore del 4%. I risultati della riproducibilità a breve termine sono riportati in Figura 6. In particolare, il valore assoluto della massima deviazione tra le cinque stime dell'ADC è sempre <1.5% e per un solo scanner RM è <2.5%.

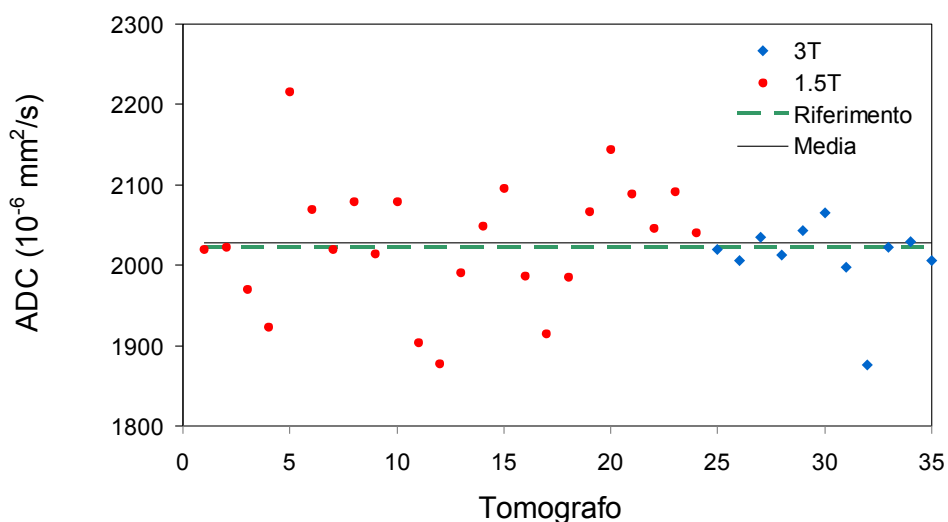


Figura 3: stima dell'ADC dall'acquisizione DWI_i. I valori sono riscaldati a 20°C.

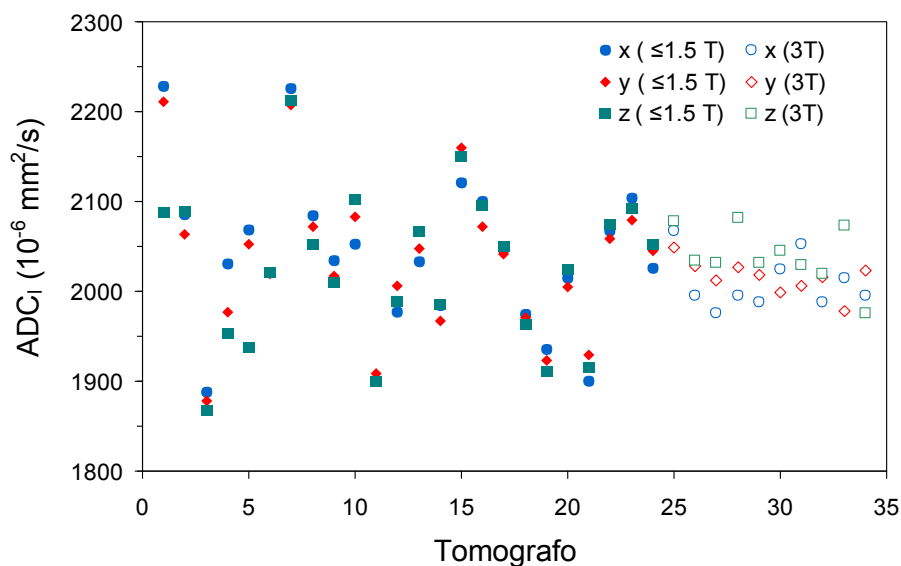


Figura 4: stima dell'ADC lungo le tre direzioni, dalla sequenza DWI_i.

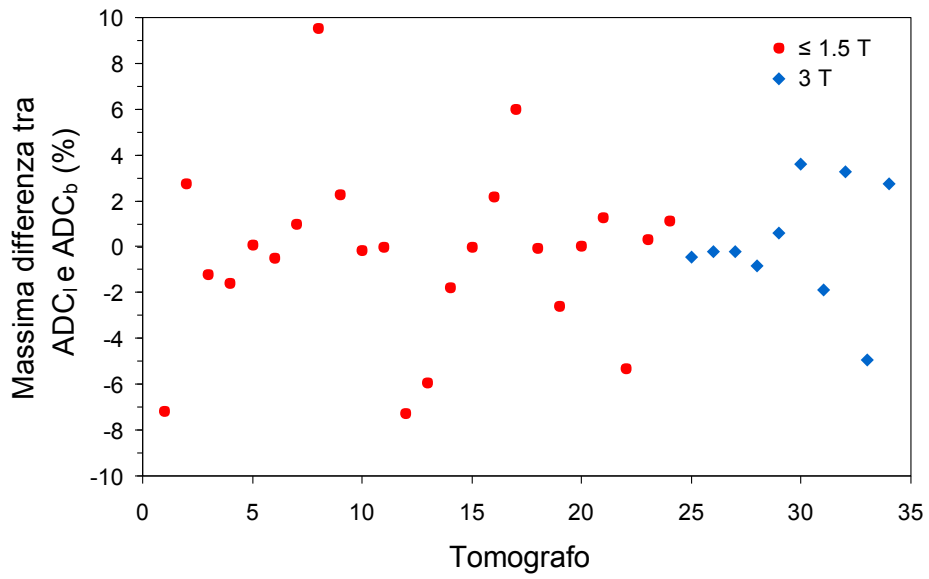


Figura 5 massima differenza in percentuale tra la valutazione dell'ADC (utilizzando la sequenza DWI_I) e quella stimata utilizzando ciascun *b*.

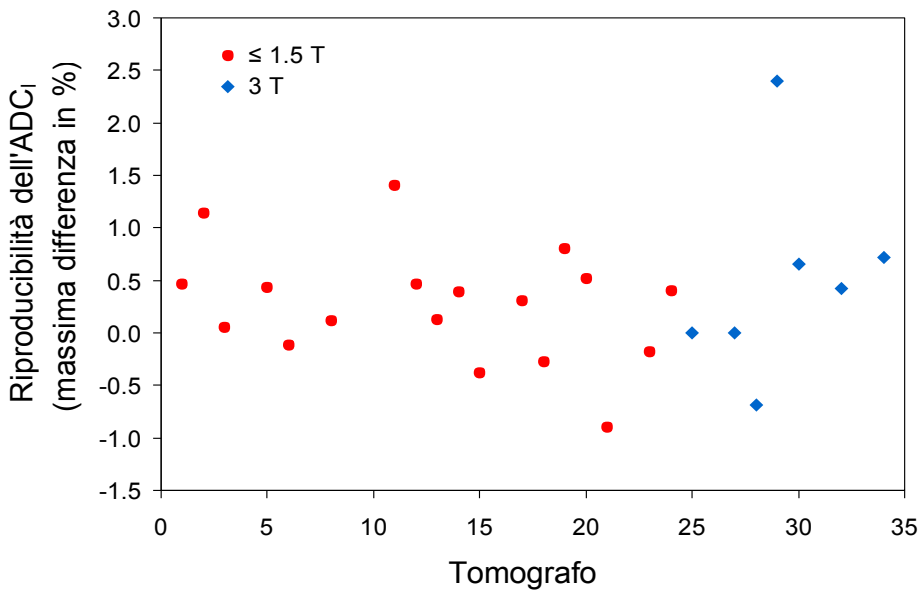


Figura 6: riproducibilità a breve termine: massima differenza in percentuale tra le cinque stime di ADC dalla sequenza DWI_I.

Riferimenti bibliografici

- [1] Jones DK. Diffusion MRI: Theory, methods, and applications. 2010: Oxford University Press.
- [2] Einstein A and R Fürth. Investigations on the theory of Brownian movement. 1956, New York, N.Y.: Dover Publications.
- [3] Malyarenko D, et al; Multi-system Repeatability and Reproducibility of Apparent Diffusion Coefficient Measurement Using an Ice-Water Phantom J Magn Reson Imaging, 37:1238–1246 (2013).
- [4] Padhani AR, et al; Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations Neoplasia, 11:102–125 (2009).
- [5] Chenevert TL, et al; Diffusion Coefficient Measurement Using a Temperature-Controlled Fluid for Quality Control in Multicenter Studies JMRI, 34:983–987 (2011).
- [6] AAPM REPORT n. 100; Acceptance Testing and Quality Assurance Procedures for Magnetic Resonance Imaging Facilities (2010).
- [7] INAIL; Indicazioni operative dell'Inail per la gestione della sicurezza e della qualità in Risonanza Magnetica (2015).
- [8] D. Le Bihan. Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging. Applications to functional MRI. Raven – Press (1995).
- [9] Le Bihan D; Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI; Nat Rev Neurosci: 2003 Jun;4(6):469-80.
- [10] P.J. Basser, J. Mattiello, D. Le Bihan. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin-echo. J Magn Reson B 1994; 103: 247-254.
- [11] R. Turner, M.K. Stehling, F. Schmitt. Echo Planar Imaging: theory, technique and application. Springer (1998).
- [12] E. Stejskal, J.E. Tanner. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time dependent field gradient. J Chem Phys 1954; 42: 288-292.

-
- [13] H.C. Torrey. Bloch equations with diffusion terms. *Physical Review* 1956; 104: 563-565.
- [14] P.J. Basser, D.K. Jones. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis. *NMR Biomed* 2002; 15: 456-467.
- [15] D. Le Bihan, J.F. Mangin, C. Poupon, C.A. Clark, S. Pappata, N. Molko, H. Chabriet. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 534-546.
- [16] A. Einstein. Investigations on the theory of Brownian motion. Furthe & Cowper (1956).
- [17] Schaefer PW, Grant PE, Gonzales RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000;217:331–345.
- [18] Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *Am J Roentgenol* 2007;188:1622–1635.
- [19] Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin-echo in the presence of a time dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965;42:288–292.
- [20] Tiepel SJ, Reuter S, Stieltjes B, et al. Multicenter stability of diffusion tensor imaging measures: a European clinical and physical phantom study. *Psychiatry Res* 011;194:363–371.
- [21] Sasaki M, Yamada K, Watanabe Y, et al. Variability in absolute apparent diffusion coefficient values across different platforms may be substantial: a multivendor, multi-institutional comparison study. *Radiology* 2008;249:624–630.
- [22] Zhu T, Hu R, Qiu X, Taylor M, et al. Quantification of accuracy and precision of multi-center DTI measurements: a diffusion phantom and human brain study. *Neuroimage* 2011;56:1398–1411.
- [23] Colagrande S, Pasquinelli F, Mazzoni LN, Belli G, Virgili GJ. MR-diffusion weighted imaging of healthy liver parenchyma: repeatability and reproducibility of apparent diffusion coefficient measurement. *Magn Reson Imaging* 2010;31:912–920.

-
- [24] Tofts PS, Lloyd D, Clark CA, Barker GJ, Parker GJ, McConville P, Baldock C, Pope JM; Test liquids for quantitative MRI measurements of self-diffusion coefficient in vivo; *Magn Reson Med*. 2000 Mar;43(3):368-374.
- [25] Chenevert TL, Craig JG, Ivancevic MK, et al. Diffusion coefficient measurement using temperature controlled fluid for quality control in multi-center studies. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:983–987.
- [26] Lavdas I, Behan KC, Papadaki A, McRobbie DW, Aboagye EO. A phantom for diffusion-weighted MRI (DW-MRI). *J Magn Reson Imaging* 2013;38:173–179.
- [27] Matsuya R, Kuroda M, Matsumoto Y, et al. A new phantom using polyethylene glycol as an apparent diffusion coefficient standard for MR imaging. *Int J Oncol* 2009;35:893–900.
- [28] Alexander DC, Barker GJ; Optimal imaging parameters for fiber-orientation estimation in diffusion MRI; *Neuroimage* 2005 Aug 15;27(2):357-67.
- [29] Mascalchi M, M Filippi, R Floris, C Fonda, R Gasparotti, and N Villari. Diffusion-weighted MR of the brain: methodology and clinical application. *Radiol Med* 2005;109(3):155-97.
- [30] de Carvalho Rangel C, LC Hygino Cruz, Jr., TC Takayassu, EL Gasparetto, and RC Domingues. Diffusion MR imaging in central nervous system. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2011;19(1):23-53.
- [31] Goveas J, L O'Dwyer, M Mascalchi, M Cosottini, S Diciotti, S De Santis, et al. Diffusion-MRI in neurodegenerative disorders. *Magn Reson Imaging* 2015;33(7):853-76.
- [32] Koh D-M and HC Thoeny. *Diffusion-weighted MR imaging: applications in the body*. 2010: Springer Science & Business Media.
- [33] Marini C, Iaconi C, Giannelli M, Cilotti A, Moretti M, Bartolozzi C; Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion; *Eur Radiol*. 2007 Oct;17(10):2646-55. Epub 2007 Mar 14.
- [34] Iaconi C, Giannelli M, Marini C, Cilotti A, Moretti M, Viacava P, Picano E, Michelotti A, Caramella D; The role of mean diffusivity (MD) as a predictive index of the response to

chemotherapy in locally advanced breast cancer: a preliminary study; *Eur Radiol*. 2010 Feb;20(2):303-8. doi: 10.1007/s00330-009-1550-z. Epub 2009 Sep 17.

- [35]Mazzoni LN, Lucarini S, Chiti S, Busoni S, Gori C, Menchi I; Diffusion-weighted signal models in healthy and cancerous peripheral prostate tissues: comparison of outcomes obtained at different b-values; *J Magn Reson Imaging*. 2014 Mar;39(3):512-8. doi: 10.1002/jmri.24184. Epub 2013 May 30.
- [36]Rosenkrantz AB, Ream JM, Nolan P, Rusinek H, Deng FM, Taneja SS; Prostate Cancer: Utility of Whole-Lesion Apparent Diffusion Coefficient Metrics for Prediction of Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy; *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Dec;205(6):1208-14. doi: 10.2214/AJR.15.14482.
- [37]Rosenkrantz AB, Mussi TC, Spieler B, Melamed J, Taneja SS, Huang WC; High-grade bladder cancer: association of the apparent diffusion coefficient with metastatic disease: preliminary results; *J Magn Reson Imaging*. 2012 Jun;35(6):1478-83. doi: 10.1002/jmri.23590. Epub 2012 Jan 26.
- [38]A.B. Rosenkrantz, A.R. Padhani, T.L. Chenevert, D.M. Koh, F. De Keyzer, B. Taouli, D. Le Bihan; Body diffusion kurtosis imaging: Basic principles, applications, and considerations for clinical practice; *J Magn Reson Imaging*. 2015 Nov;42(5):1190-202. doi: 10.1002/jmri.24985. Epub 2015 Jun 26.
- [39]Chiaradia M, Baranes L, Van Nhieu JT, et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) MR imaging of colorectal liver metastases: are we only looking at tumor necrosis? *J Magn Reson Imaging* 2014;39:317–325.
- [40]Le Bihan D ; Intravoxel incoherent motion perfusion MR imaging: a wake-up call; *Radiology*. 2008 Dec;249(3):748-52. doi: 10.1148/radiol.2493081301.
- [41]Le Bihan D, Turner R; The capillary network: a link between IVIM and classical perfusion; *Magn Reson Med*. 1992 Sep;27(1):171-8. Review.
- [42]Chen X, Li WL, Zhang YL, Wu Q, Guo YM, et al. (2010) Meta-analysis of quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesions. *BMC Cancer* 10: 693.
- [43]Tan ET, Marinelli L, Sperl JI, Menzel MI, Hardy CJ. Multi-directional anisotropy from diffusion orientation distribution functions. *J Magn Reson Imaging* 2015;41:841–850.

-
- [44]Mattiello J, Basser PJ, LeBihan D. Analytical expression for the b-matrix in NMR diffusion imaging and spectroscopy. *J Magn Reson A* 1994;108:131–141.
- [45]Jones DK, Basser PJ. "Squashing peanuts and smashing pumpkins": how noise distorts diffusion-weighted MR data. *Magn Reson Med* 2004;52:979–93.
- [46]Giannelli M, Sghedoni R, Iaconi C, et al. MR scanner systems should be adequately characterized in diffusion-MRI of the breast. *PLoS One* 2014;9:e86280.
- [47]Jones DK. Precision and accuracy in diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging* 2010;21:87–99.
- [48]De Santis S, Evans CJ, Jones DK. RAPID: a routine assurance pipeline for imaging of diffusion. *Magn Reson Med* 2013;70:490–496.
- [49]Laubach HJ, Jakob PM, Loevblad KO, et al. A phantom for diffusion weighted imaging of acute stroke. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:1349–1354.
- [50]Delakis I, Moore EM, Leach MO, De Wilde JP. Developing a quality control protocol for diffusion imaging on a clinical MRI system. *Phys Med Biol* 2004;49:1409–1422.
- [51]Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire JL, Fan B, Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 2003;226:71–78.
- [52]Abou-El-Ghar ME, El-Assmy A, Refaie HF, El-Diasty T. Bladder cancer: diagnosis with diffusion-weighted MR imaging in patients with gross hematuria. *Radiology* 2009;251:415–421.
- [53]Giannelli M, Belmonte G, Toschi N, et al. Technical note: DTI measurements of fractional anisotropy and mean diffusivity at 1.5T: comparison of two radiofrequency head coils with different functional designs and sensitivities. *Med Phys* 2011;38:3205–3211.
- [54]Newitt DC, Tan ET, Wilmes LJ, et al. Gradient nonlinearity correction to improve apparent diffusion coefficient accuracy and standardization in the American College of Radiology imaging network 6698 breast cancer trial. *J Magn Reson Imaging* 2015 doi:10.1002/jmri.24883 [Epub ahead of print].

-
- [55]Bodammer N, Kaufmann J, Kanowski M, Tempelmann C. Eddy current correction in diffusion-weighted imaging using pairs of images acquired with opposite diffusion gradient polarity. *Magn Reson Med* 2004;51:188–193.
- [56]Embleton KV, Haroon HA, Morris DM, Ralph MA, Parker GJ. Distortion correction for diffusion-weighted MRI tractography and fMRI in the temporal lobes. *Hum Brain Mapp* 2010;31:1570–1587.
- [57]Belli G, Busoni S, Ciccarone A, Coniglio A, Esposito M, Giannelli M, Mazzoni LN, Nocetti L, Sghedoni R, Tarducci R, Zatelli G, et al. Italian Association of Physics in Medicine (AIFM) Working Group on MR Intercomparison. Quality assurance multicenter comparison of different MR scanners for quantitative diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2016;43(1):213-219.