

## Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications

### *Il parametro “diffusione” in risonanza magnetica: le applicazioni in ambito extra-neurologico*

S. Colagrande<sup>1</sup> • S.F. Carbone<sup>2</sup> • L.M. Carusi<sup>1</sup> • M. Cova<sup>3</sup> • N. Villari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sezione di Radiodiagnostica, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università degli Studi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi, Viale Morgagni 85, I-50134 Firenze, Italy

<sup>2</sup>Sezione di Radiodiagnostica, Università degli Studi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Policlinico le Scotte, Siena, Italy

<sup>3</sup>Unità Clinica Operativa di Radiologia, Università degli Studi, Ospedale di Cattinara, Trieste, Italy

Correspondence to: S. Colagrande, Tel. +39-055-4377673, Fax: +39-055-431970, e-mail: s.colagrande@dfc.unifi.it

Received: 23 June 2005 / Accepted: 23 July 2005 / Published online: 11 April 2006

#### Abstract

Diffusion-weighted (Dw) imaging has for a number of years been a diagnostic tool in the field of neuroradiology, yet only since the end of the 1990s, with the introduction of echoplanar imaging (EPI) and the use of sequences capable of performing diffusion studies during a single breath hold, has it found diagnostic applications at the level of the abdomen. The inherent sensitivity to motion and the magnetic susceptibility of Dw sequences nonetheless still create problems in the study of the abdomen due to artefacts caused by the heartbeat and intestinal peristalsis, as well as the presence of various parenchymal-gas interfaces. With regard to focal liver lesions, a review of the literature reveals that Dw imaging is able to differentiate lesions with high water content (cysts and angiomas) from solid lesions. With regard to the latter, although there are differences between benign forms [focal nodular hyperplasia (FNH), adenoma] and malignant forms [metastasis, hepatocellular carcinoma (HCC)] in their apparent diffusion coefficient (ADC) in the average values for histological type, there is a significant overlap in values when lesions are assessed individually, with the consequent problem of their correct identification. One promising aspect is the possibility of quantifying the degree of fibrosis in patients with chronic liver disease and cirrhosis given that the deposit of collagen fibres “restricts” the motion of water molecules and therefore reduces ADC values. However, even in this field, studies can only be considered preliminary and far from real clinical applications. The retroperitoneum is less affected by motion artefacts and similarly deserves the attention of Dw imaging. Here it is possible to differentiate mucin-producing tumours of the pancreas from pseudocystic forms on the basis of ADC values even though the limited spatial resolution of Dw imaging does not enable the identification of small lesions. Dw imaging may be applied to the study of the kidney to differentiate hydronephrosis from pyonephrosis and with regard to tumours, solid from pseudocystic forms. In addition, given that renal parenchyma has significantly variable ADC values on the basis of the anatomic section and physiological conditions, the possibility of assessing functional alterations is currently being studied. Indeed, a good correlation has been found between ADC values and glomerular filtration rate. With regard to musculoskeletal applications, the absence of

#### Riassunto

In ambito neuroradiologico, l'imaging pesato in diffusione può essere considerato una realtà diagnostica da vari anni, mentre a livello addominale, soltanto verso la fine degli anni '90, quindi con l'introduzione delle tecniche eco-planari (EPI), si sono rese disponibili sequenze tali da consentire studi di diffusione a “respiro sospeso”. L'intrinseca sensibilità al movimento e alla suscettività magnetica delle sequenze “diffusione-pesate” (Diffusion-weighted, Dw) rende tuttavia problematico, ancora oggi, lo studio dell'addome superiore, per gli artefatti secondari all'attività cardiaca e alla peristalsi intestinale, nonché per la presenza di varie interfacce parenchimi-gas. Per quanto riguarda la patologia epatica focale, una revisione della letteratura indica che l'imaging Dw permette di differenziare le lesioni ad elevato contenuto acquoso (cisti ed angiomi) da quelle solide. Fra queste ultime, pur esistendo differenze di “coefficiente apparente di diffusione” (ADC), nei valori medi per tipo istologico, fra forme benigne (FNH, adenoma) e maligne (metastasi, HCC), si rileva anche un'ampia sovrapposizione di valori fra le lesioni valutate singolarmente, con conseguenti problemi in termini di caratterizzazione. Interessanti le possibilità di quantificare il grado di fibrosi nei pazienti con epatopatia cronica e cirrosi, dal momento che la deposizione di fibre collagene, “restringendo” i movimenti molecolari dell'acqua, comporta una riduzione dei valori di ADC; anche in questo settore, gli studi sono tuttavia da considerare preliminari, lontani da una reale applicazione in ambito clinico. Nel retroperitoneo, distretto meno interessato da artefatti da movimento, altrettanto degna d'attenzione risulta la possibilità di differenziare fra neoplasie pancreatiche mucinose e forme pseudocistiche, in funzione dei valori di ADC, anche se la limitata risoluzione spaziale propria delle immagini Dw, non permette il rilievo di lesioni di piccole dimensioni. Le prospettive applicative a livello del rene indicano la possibilità di differenziare l'idronefrosi dalla pionefrosi e, tra le masse tumorali, le forme solide da quelle cistiche. Inoltre, dal momento che il parenchima renale presenta valori di ADC molto variabili in funzione della porzione anatomica e delle condizioni fisiologiche, è allo studio la possibilità di valutare le alterazioni della funzione; ad oggi è stata riscontrata una buona correlazione tra i valori di ADC e l'entità del filtrato glomerulare. Per quanto

motion artefacts in the regions studied has enabled the development of sequences less sensitive to magnetic susceptibility and with greater spatial resolution than EPI. Attempts have therefore been made to use Dw imaging in the characterization of soft-tissue tumours although the findings so far have been disputed. Greater agreement has been found regarding sensitivity of the technique in assessing response of these tumours to chemotherapy: tumour necrosis is thought to increase ADC whereas the persistence of vital neoplastic tissue tends to lower it. One of the most promising applications of Dw imaging is without doubt the assessment of vertebral collapse where a high ADC has been shown to be associated with an osteoporotic cause and a low ADC with a neoplastic cause. Nonetheless, even here, a moderate overlap between ADC values of the two types has been encountered. Dw imaging has also been used in the assessment of bone marrow cellularity: areas of tightly packed cells show a higher ADC value than hypocellular areas. In particular, no significant difference in ADC is noted between normal hypercellular bone marrow and hypercellular bone marrow secondary to lymphomatous infiltration whereas this difference is significant between hypocellular, normocellular and haematopoietic hypercellular bone marrow. With regard to the study of joints, the limited structure dimensions, particularly cartilage, creates technical difficulties related to spatial resolution and an adequate signal-to-noise ratio, problems that can only be solved by further technological developments. Lastly, a significant difference in ADC values between degenerative and inflammatory effusion has been found, a fact that may be explained as the result of the activity of hyaluronidase present in inflammatory forms, which causes a reduction in the concentration of hyaluronic acid with a consequent decrease in viscosity.

**Key words** Diffusion-weighted imaging • MRI • ADC • Abdomen • Liver • Focal liver lesions • Hepatic fibrosis • Hepatic cirrhosis • Pancreas • Kidney • Soft tissue • Bone • Bone marrow • Joints

## Introduction

Recent technological advances in magnetic resonance (MR) equipment has led to the development of commercial devices with increasing performance, both with regard to intensity/uniformity of the magnetic field and gradient characteristics, making possible studies with advanced techniques, such as the assessment of the diffusion parameter (D). The main field of application of the earliest studies in molecular diffusion was neuroradiological [1], where diffusion-weighted (Dw) sequences play an important part in the diagnosis of cerebral ischaemia in the hyperacute phase (0–6 h). At the same time, other applications were developed regarding both the characterization of brain tumours (with the possibility of differentiating the cystic/oedematous lesions from solid forms) and more recently the assessment of demyelinating diseases.

From applications limited to neuroradiology, steps have progressively been taken in other body regions, such as the abdomen [2–4] and musculoskeletal system [5–7] both in adults and paediatric patients. This interest is justified by the potential of DW imaging to qualitatively and quantitatively assess molecular motion on the basis of microstructural organization of the region being studied.

*riguarda le applicazioni in ambito muscolo-scheletrico, l'immobilità dei distretti esaminati ha consentito di sviluppare sequenze meno sensibili alla suscettibilità magnetica e con maggiore risoluzione spaziale rispetto alle EPI. Si è così tentato di utilizzare l'imaging Dw nella caratterizzazione delle neoplasie dei tessuti molli, anche se con risultati per il momento controversi. Maggiore accordo vi è invece sulla sensibilità di tale tecnica nella valutazione della risposta di questi tumori alla chemioterapia: la necrosi tissutale determinerebbe, infatti, un aumento dell'ADC, diminuito viceversa al permanere di tessuto neoplastico vitale. Una delle applicazioni più promettenti dell'imaging Dw è senza dubbio la valutazione dei crolli vertebrali, nei quali si è dimostrato un ADC elevato ove la causa sia porotica e ridotto ove neoplastica; anche in questo caso si riscontra tuttavia un discreto overlap fra gli ADC delle due popolazioni. Altro impiego da ricordare è quello relativo alla valutazione della cellularità midollare: le aree ad elevato stipamento mostrano un ADC maggiore rispetto a quelle ipocellulari. In particolare non si rileva significativa differenza di ADC tra il midollo ipercellulare normale e quello secondario ad infiltrazione linfomatosa, mentre tale differenza è significativa tra il midollo ipocellulare, quello normocellulare e l'ipercellulare emopoietico. In ambito articolare, le ridotte dimensioni delle strutture di interesse e in particolare delle cartilagini, determinano difficoltà tecniche inerenti la risoluzione spaziale ed un adeguato rapporto S/R, problemi che impongono ulteriori sviluppi della tecnologia. È stata riscontrata infine una significativa differenza tra ADC dei versamenti di natura degenerativa ed infiammatoria, dato spiegato come il prodotto dell'attività della ialuronidasi presente nelle forme infiammatorie, che determina una riduzione della concentrazione dell'acido ialuronico con conseguente decremento della viscosità.*

**Parole chiave** Diffusione • RM • ADC • Addome • Fegato • Lesioni focali epatiche • Fibrosi epatica • Cirrosi epatica • Pancreas • Rene • Tessuti molli • Osso • Midollo osseo • Articolazioni

## Introduzione

*I recenti avanzamenti tecnologici nel settore delle apparecchiature a risonanza magnetica (RM) hanno portato allo sviluppo di macchine commerciali con prestazioni sempre più elevate, sia per quanto riguarda l'intensità/omogeneità di campo magnetico, che le caratteristiche dei gradienti, rendendo possibili studi con tecniche avanzate, come la valutazione del parametro diffusione (D). I primi studi sulla diffusione molecolare hanno avuto come principale campo d'applicazione l'ambito neuroradiologico [1], ove le sequenze "diffusione-pesate" (Diffusion-weighted, Dw) rappresentano un momento importante nella diagnostica dell'ischemia cerebrale in fase iperacuta (0–6 ore). Parallelamente, sono state sviluppate altre applicazioni riguardanti sia la caratterizzazione delle lesioni neoplastiche encefaliche (con la possibilità di differenziare le forme cistiche/edematose dalle solide) sia, più di recente, la valutazione delle malattie demielinizzanti.*

*Da tali applicazioni circoscritte all'ambito neuroradiologico si è progressivamente passati allo studio di altri distretti corporei, come l'addome [2–4] e l'apparato muscolo scheletrico [5–7] sia nell'adulto che nel piccolo paziente. Tale interesse risulta giustificato dalle potenzialità dell'ima-*

The aim of this article is to present the current level of knowledge regarding acquisition of Dw images of the abdomen and musculoskeletal system, together with comments on paediatric disease.

## Technical note

For the fundamentals of Dw imaging regarding physics and technical and semiotic aspects, the reader is referred to an earlier work [8]. The following summary is limited to the main technical problems related to the region being studied.

In the abdomen the study of the diffusion parameter became possible with the development of ultrafast sequences. This enabled the entire acquisition to be made in a single breath hold, thus eliminating respiratory artefacts and reducing those resulting from vascular pulsation and intestinal peristalsis, which lower the signal-to-noise ratio (SNR) and create difficulties for quantitative analysis.

Those ultrafast sequences were echoplanar imaging (EPI) sequences, which, thanks to acquisition of around 30–60 ms per image, reduce artefacts due to macroscopic physiological motion.

The high acquisition speed, however, does have its limits, especially with regard to spatial resolution. Those limits have hampered the use of these sequences to obtain T2-weighted images in the study of the abdomen and naturally have an effect in the study of diffusion, particularly with regard to high sensitivity to magnetic susceptibility artefacts caused by the interface between tissue and air/gas (Fig. 1).

It should also be borne in mind that with the exception of the kidney, there is no need to distinguish between isotropic and anisotropic acquisitions in the abdomen, as is required in neuroradiology. The abdominal organs and their relative focal lesions do not possess a characteristic structural organization like the fibres of white matter.

The sequences adopted for the study of the abdomen, therefore, are very similar to those used for the study of ischaemic disease in the brain.

Technically speaking, based on our experience and in line with other studies on the subject [2–4], the MR examination should be performed with a high-field superconductive magnet (1.5 T) equipped with 23–30 mT/m intensity gradients, a slew rate of 150 mT/m per second and phased-array surface coils. All sequences are acquired in breath hold to reduce respiratory artefacts.

After a preliminary conventional study with T1- and T2-weighted sequences, Dw images are acquired using a variation of the spin-echo sequence (Stejskal and Tanner sequence) performed with the single-shot echoplanar technique (SE-EPI-SSh).

This entails a classic spin-echo sequence characterized by two successive radiofrequency impulses at 90° and 180°, to which two additional gradients known as motion-probing gradients (MPGs) equal in breadth and duration but opposite in direction are added immediately before and after the 180° impulse.

The amount of weighting in diffusion of the sequence is

*ging Dw nella valutazione quali-quantitativa del movimento molecolare in funzione dell'organizzazione microstrutturale del distretto esaminato.*

*Scopo di questa rassegna è quello di presentare le principali esperienze maturate con l'acquisizione in diffusione in ambito addominale e muscolo-scheletrico, compresi alcuni cenni sulla patologia pediatrica.*

## Note di tecnica

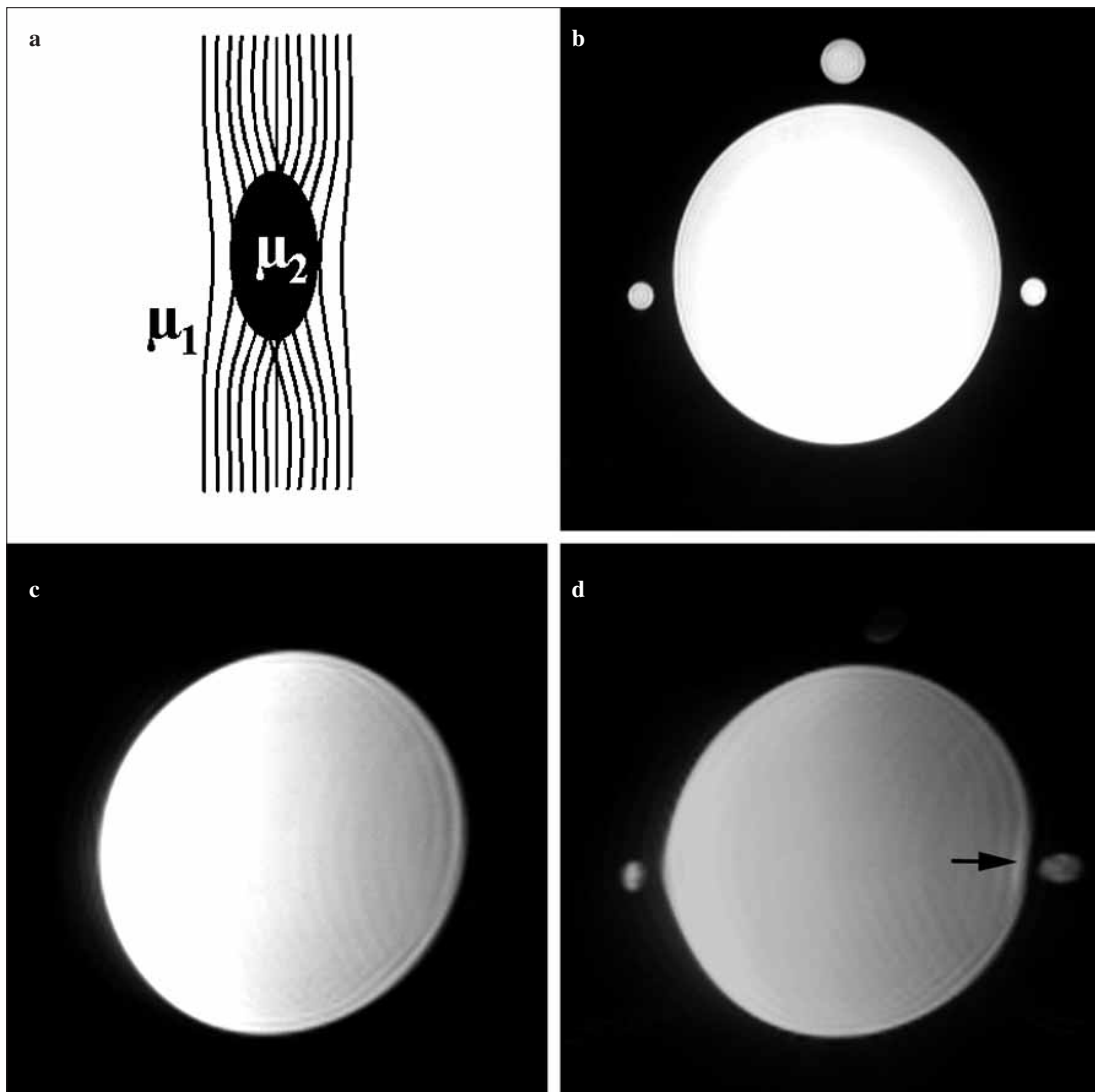
*Per quanto riguarda i fondamenti dell'imaging Dw dal punto di vista fisico, tecnico e semeiotico si rimanda ad una precedente nota [8]. Di seguito ci limitiamo a ricordare i principali problemi di natura tecnica, in funzione del distretto da esaminare.*

*A livello addominale lo studio del parametro diffusione è stato permesso dallo sviluppo di sequenze ultraveloci che consentono l'intera acquisizione in una singola apnea, in modo da eliminare gli artefatti respiratori e ridurre quelli secondari a pulsatilità vascolare e peristalsi intestinale, che diminuiscono il rapporto segnale/rumore (S/R) e rendono problematica l'analisi quantitativa. Tali sequenze ultraveloci sono rappresentate dalle sequenze eco-planari (Echo-Planar Imaging, EPI) che, grazie a tempi di acquisizione dell'ordine di 30–60 ms per immagine, riducono gli artefatti dovuti ai movimenti fisiologici macroscopici. L'elevata velocità di acquisizione comporta tuttavia alcuni limiti, essenzialmente in termini di risoluzione spaziale. Tali limiti, che hanno impedito l'utilizzazione di queste sequenze per ottenere immagini T2 pesate nello studio dell'addome, si risentono naturalmente anche negli studi di diffusione, soprattutto nella grande sensibilità agli artefatti da suscettibilità magnetica, dovuti all'interfaccia fra tessuti e aria/gas (Fig. 1).*

*È inoltre da ricordare che a livello addominale, con l'eccezione del rene, non è necessario fare distinzione tra acquisizioni isotrope ed anisotrope, come viceversa avviene in ambito neuroradiologico. Gli organi addominali e le relative lesioni focali non hanno, infatti, ordinamento strutturale caratteristico, come le fibre della sostanza bianca. Pertanto le sequenze adottate in ambito addominale possono essere assimilate a quelle che si utilizzano per lo studio delle malattie ischemiche encefaliche.*

*Dal punto di vista tecnico, sulla base della nostra esperienza ed in accordo con quanto riportato dagli autori che si sono occupati dell'argomento [2–4], è necessario eseguire l'esame RM con un magnete superconduttivo ad alto campo (1,5 T), dotato di gradienti di intensità pari a 23–30 mT/m e slew rate di 150 mT/m/s, e con bobine di superficie del tipo phased-array. Tutte le sequenze sono acquisite a respiro sospeso (breath-hold, bh) per ridurre gli artefatti secondari ai movimenti respiratori.*

*Dopo un preliminare studio tradizionale tramite sequenze T1 e T2-pesate, vengono acquisite le immagini Dw, avvalendosi di una variante della sequenza Spin Eco (sequenza di Stejskal e Tanner) assunta con tecnica eco-planare del tipo single-shot (SE-EPI-SSh): sullo schema di una classica Spin Eco, caratterizzata da due impulsi di radiofrequenza in suc-*



**Fig. 1a-d** Difference in magnetic permeability, magnetic field deviation and image deformation. **a** Field lines in the air ( $\mu_1$ ) and in the context of the object immersed in the magnetic field ( $\mu_2$ ) with the consequent deviation of the magnetic field itself. **b** Single-shot echoplanar (SE-EPI) image with  $b=0$  of a cylindrical phantom containing water; three smaller cylinders containing ultrasound gel are placed around it. **c** Note deformation of the cylinder in the SE-EPI image "weighted" in diffusion ( $b=800$  s/mm<sup>2</sup>) without the presence of the cylinders, which already shows the sequence sensitivity to magnetic susceptibility. **d** After repositioning the cylinders, this finding was more noticeable at the level of the interface between the cylinder of water and the cylinder of gel (black arrow) as a focal deformation of the phantom outline in the direction of the phase-code gradient.

**Fig. 1a-d** Differenza di permeabilità magnetica, deviazione del campo magnetico e deformazione delle immagini. **a** Schema delle linee di campo nell'aria ( $\mu_1$ ) e nel contesto dell'oggetto immerso in tale campo magnetico ( $\mu_2$ ) con conseguente deviazione del campo magnetico stesso. **b** Immagine SE-EPI con valore di  $b=0$  di un fantoccio cilindrico contenente acqua; tre cilindri più piccoli contenenti gel ecografico sono stati disposti perifericamente. **c** Notare la deformazione del cilindro nella immagine SE-EPI "pesata" in diffusione ( $b=800$  s/mm<sup>2</sup>) senza la presenza dei cilindri, che già evidenzia la sensibilità della sequenza alla suscettibilità magnetica. **d** Dopo riposizionamento dei cilindri tale reperto è più accentuato a livello dell'interfaccia tra cilindro di acqua e cilindro di gel (freccia nera) come deformazione focale del profilo del fantoccio nella direzione della codifica di fase.

defined by the factor  $b$  [expressed in seconds per millimetre squared (s/mm<sup>2</sup>)], which summarizes gradient characteristics according to the formula

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

where  $\gamma$  is the gyromagnetic constant,  $G$  and  $\delta$  are the breadth and the duration of the diffusion gradients, respectively, and  $\Delta$  is the time interval between their application [8]. The sequence is generally repeated for various  $b$  values, with the consequent acquisition for each section of image differently weighted in  $D$ . Diffusion produces a reduction in

cessione a  $90^\circ$  e  $180^\circ$ , vengono applicati, immediatamente prima e dopo l'impulso a  $180^\circ$ , due gradienti aggiuntivi uguali per ampiezza e durata, ma contrari per verso, detti gradienti di diffusione (Motion Probing Gradients, MPGs). L'entità della pesatura in diffusione della sequenza è definita dal fattore  $b$  (espresso in s/mm<sup>2</sup>), che riassume le caratteristiche dei gradienti, secondo la formula:

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

dove  $\gamma$  è la costante giromagnetica,  $G$  e  $\delta$  sono rispettiva-

signal intensity given by

$$S=S_0e^{-b \times ADC}$$

where  $S$  is signal intensity in pixels after the application of diffusion gradients for a given  $b$  value,  $S_0$  the signal intensity when  $b$  equals 0 whereas  $ADC$  is the apparent diffusion coefficient [expressed in millimetres squared per second ( $\text{mm}^2/\text{s}$ )].  $ADC$  is usually measured by linear regression analysis with the following formula:

$$ADC=\ln(S_0/S)/b$$

The other parameters of the sequence generally used are: TR 1,800–5,000 ms,  $60 < TE < 120$ , matrix  $128 \times 128$ –256, number of measurements 1, indicative band width 2,080 Hz/pixel, number of sections acquired 12–20, slice thickness 5–8 mm, and field of view (FOV) variable based on the build of the patient.

Chemical-shift artefacts are reduced by systematically using fat presaturation. In addition, where possible the use of parallel imaging can be an advantage, a technique capable of reducing acquisition time or increasing the matrix and therefore the spatial resolution without altering the acquisition time and without significant loss in image quality (sensitivity encoding, SENSE) [9].

In the postprocessing phase, the various  $Dw$  images are used to obtain the respective  $ADC$  maps on which quantitative analysis of the signal is performed by positioning a region of interest (ROI) on the structure being studied.

As we shall see, the choice of the  $b$  value and therefore the degree of weighting in diffusion is a problem that cannot be overlooked and for which no solution has yet been found. Various studies using different  $b$  values have yielded different results. Of these, we would like to draw particular attention to the significant differences reported in the literature between  $ADC$  values of the normal and cirrhotic liver as well as focal hepatic lesions. In the retroperitoneum, the problems linked to respiratory, cardiac and peristaltic motion are less noticeable. The current tendency is to use a superconductive magnet with a field intensity of 1.5 T, gradients of 30 mT/m, slew rate of 150 mT/m per second and a 4-channel phased-array coil [10].  $DW$  images are acquired using an SE-EPI-SSh sequence (TR=2,883, TE=61, flip angle=90°, FOV variable, matrix=128x256), with  $b$  values of 0 and 500  $\text{s}/\text{mm}^2$  (acquisitions can, however, be made with higher values). In addition, parallel imaging is used.

In the musculoskeletal system, limitations induced by involuntary motion are less perceptible or even entirely imperceptible. Various sequences have been proposed to reduce sensitivity to magnetic susceptibility typical of EPI and improve spatial resolution in acquisitions that require an FOV smaller than those used for the abdomen.

The first attempts were made with conventional spin-echo sequences, which have a high SNR and very low magnetic susceptibility, but acquisition times were calculated in minutes, with a consequent increase in sensitivity to motion artefacts [1].

mente l'ampiezza e la durata dei gradienti di diffusione e  $\Delta$  è l'intervallo di tempo intercorrente fra la loro applicazione [5]. La sequenza viene generalmente ripetuta per differenti valori di fattore  $b$  ( $b$ -value) con conseguente acquisizione per ogni sezione di immagini diversamente pesate in  $D$ . La diffusione produce una riduzione dell'intensità di segnale in ogni pixel data da:

$$S=S_0e^{-b \times ADC}$$

dove  $S$  rappresenta l'intensità di segnale nel pixel dopo l'applicazione dei gradienti di diffusione per un dato valore di  $b$ ,  $S_0$  l'intensità di segnale con  $b$  pari a 0, mentre  $ADC$  è il "coefficiente di diffusione apparente" (espresso in  $\text{mm}^2/\text{s}$ ). L' $ADC$  viene di solito misurato per mezzo dell'analisi della regressione lineare calcolata sulla base della seguente formula:

$$ADC=\ln(S_0/S)/b$$

Gli altri parametri della sequenza generalmente utilizzati sono i seguenti: TR 1800–5000 ms,  $60 < TE < 120$  ms, matrice  $128 \times 128$ –256, numero di misure 1, ampiezza di banda indicativa 2080 Hz/pixel, numero di sezioni acquisite 12–20, spessore di strato 5–8 mm, FOV variabile in funzione della corporatura del paziente. Per ridurre gli artefatti da 'chemical-shift' viene usato sistematicamente un impulso di pre-saturazione del grasso. Inoltre, ove disponibile, può essere vantaggioso utilizzare una tecnica di acquisizione parallela delle immagini (parallel imaging) che consente di ridurre il tempo di acquisizione o, alternativamente, di aumentare la matrice e quindi la risoluzione spaziale a parità di tempo di acquisizione, senza significativo degrado della qualità delle immagini (Sensitivity Encoding, SENSE) [9]. In fase di post-processing, dalle varie acquisizioni diversamente pesate in diffusione vengono ottenute le rispettive mappe  $ADC$  sulle quali è possibile eseguire l'analisi quantitativa del segnale posizionando una regione di interesse (region of interest, ROI) sulla struttura in esame.

Come vedremo, la scelta del valore di  $b$  e quindi il grado di pesatura in diffusione è un problema non trascurabile e non ancora risolto; se osserviamo la letteratura riguardante l'argomento, infatti, vari autori utilizzando valori diversi di  $b$ , sono giunti a risultati non sovrapponibili. Fra tutti vogliamo ricordare le notevoli differenze riportate in letteratura fra i valori di  $ADC$  del fegato normale e cirrotico, nonché delle lesioni focali epatiche.

In ambito retroperitoneale i problemi legati ai movimenti respiratori, cardiaci e peristaltici si rendono meno evidenti. Attualmente la tendenza è quella di utilizzare un magnete superconduttivo con intensità di campo di 1,5 T, gradienti pari a 30 mT/m, velocità di raggiungimento del picco di 150 mT/m/s, con l'impiego di una bobina phased-array a 4 canali [10]. Le immagini di diffusione vengono acquisite utilizzando una sequenza SE-EPI-SSh (TR=2883, TE=61, flip angle=90°, FOV variabile, matrice=128x256), con valori di  $b$  pari a 0 e a 500  $\text{s}/\text{mm}^2$  (è comunque possibile acquisire con più alti valori di  $b$ ); viene impiegata inoltre una tecnica di acquisizione parallela delle immagini.

**Table 1** Summary of results of most cited studies. Number of patients studied, b value (in descending order) and ADC values of the main focal hepatic lesions reported in studies cited in the text. ADC is expressed in  $\text{mm}^2/\text{s}$  ( $\times 10^{-3}$ )

	Ichikawa [15]	Müller [26]	Taouli [4]	Kim [18]	Yamada [17]	Namimoto [16]
Patients, n	46	19	66	126	78	51
b value, $\text{s}/\text{mm}^2$	<55	328–454	<400–500	<410–<850	30–1,100	30–1,200
ADC normal liver	2.28	1.39	1.83–1.51	1.02–1.20	0.87	0.69
ADC cirrhotic liver	1.96	0.90–1.20	1.37–1.09	0.88–1.11	0.84	0.60
ADC cysts	-	3.90–5.30	3.63–2.89	2.91–3.03	3.01	3.05
ADC angioma	5.39	2.00–2.80	2.95–2.84	2.04–2.10	1.56	1.95
ADC FNH	-	-	1.75–1.64	-	-	-
ADC hepatocarcinoma	3.84	1.70	1.33–1.39	0.97–1.28	1.10	0.99
ADC metastasis	2.85	1.20	0.94–0.85	1.06–1.11	1.26	1.15

ADC, apparent diffusion coefficient; FNH, focal nodular hyperplasia

**Tabella 1** Tavola sinottica dei risultati dei maggiori riferimenti bibliografici. Numero di pazienti studiati, valori di fattore b utilizzati (in ordine crescente) e valori di ADC delle principali lesioni focali epatiche riportati dagli autori citati nel testo. ADC espresso in  $\text{mm}^2/\text{s}$  ( $\times 10^{-3}$ )

	Ichikawa [15]	Müller [26]	Taouli [4]	Kim [18]	Yamada [17]	Namimoto [16]
Pazienti, n	46	19	66	126	78	51
b value, $\text{s}/\text{mm}^2$	<55	328–454	<400–500	<410–<850	30–1100	30–1200
ADC fegato normale	2,28	1,39	1,83–1,51	1,02–1,20	0,87	0,69
ADC fegato cirrotico	1,96	0,90–1,20	1,37–1,09	0,88–1,11	0,84	0,60
ADC cisti	-	3,90–5,30	3,63–2,89	2,91–3,03	3,01	3,05
ADC angioma	5,39	2,00–2,80	2,95–2,84	2,04–2,10	1,56	1,95
ADC FNH	-	-	1,75–1,64	-	-	-
ADC epatocarcinoma	3,84	1,70	1,33–1,39	0,97–1,28	1,10	0,99
ADC metastasi	2,85	1,20	0,94–0,85	1,06–1,11	1,26	1,15

ADC, apparent diffusion coefficient; FNH, focal nodular hyperplasia

To solve this problem, some studies used single-shot multiecho sequences [rapid acquisition with relaxation enhancement (RARE) or half-Fourier-acquired single-shot turbo spin-echo (HASTE)] although the findings to date are limited [11]. Other sequences commonly reported in the literature, especially for the study of cartilage, are based on steady-state free precession (SSFP).

These sequences have relatively short acquisition times although they are not directly comparable with EPI-Dw sequences, as well as a high SNR. However, performing quantitative assessments of diffusion is not a simple matter: the b value in this type of sequence, required to calculate ADC, is not clearly definable without knowing the T1 and T2 relaxation times [12].

Most studies in the literature, however, reveal that currently, the most commonly used sequences are SE-EPI-SSH [13], with a configuration not unlike that presented above with regard to the study of the abdomen and retroperitoneum. The use of dedicated coils, a slice thickness of 4–6 mm, FOV relative to the segment being studied and a matrix of 128x128–256 are obviously required.

The most important parameter is still the b value, which, as noted earlier, determines the real “weighting” in diffusion of the sequence. The most common b values reported vary between 300 and 1,000  $\text{s}/\text{mm}^2$  based on the MR device being used, the minimum requirements of which were mentioned above.

*In campo muscolo-scheletrico le limitazioni indotte dai movimenti involontari sono ancor meno o per nulla percepibili. In letteratura sono state proposte sequenze di vario tipo al fine di ridurre la sensibilità alla suscettibilità magnetica, propria della tecnica EPI, e di migliorare la risoluzione spaziale in acquisizioni che necessitano di FOV inferiori a quelli usati per l'addome.*

*I primi tentativi sono stati effettuati con sequenze Spin Eco convenzionali, che presentano elevato rapporto S/R e scarsa suscettibilità magnetica, ma tempi di acquisizione calcolabili in minuti, con incremento conseguente della sensibilità agli artefatti da movimento [1]. Per ovviare a tale inconveniente sono state pertanto usate da alcuni autori sequenze single-shot multi-eco (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement, RARE, o Half-Fourier Acquired Single-shot Turbo spin-Eco, HASTE), anche se i dati in proposito sono ancora scarsi [11]. Altre sequenze frequentemente riportate in letteratura, soprattutto nella valutazione delle cartilagini, sono quelle basate sulla 'steady-state free precession' (SSFP): esse presentano tempi di acquisizione relativamente brevi, anche se non sovrapponibili a quelli delle EPI-DW, ed elevato rapporto S/R. Non è tuttavia semplice eseguire valutazioni quantitative della diffusione; in questo tipo di sequenze, infatti, il valore del fattore b, necessario per il computo dell'ADC, non è chiaramente definibile senza conoscere i tempi di rilassamento T1 e T2 [12].*

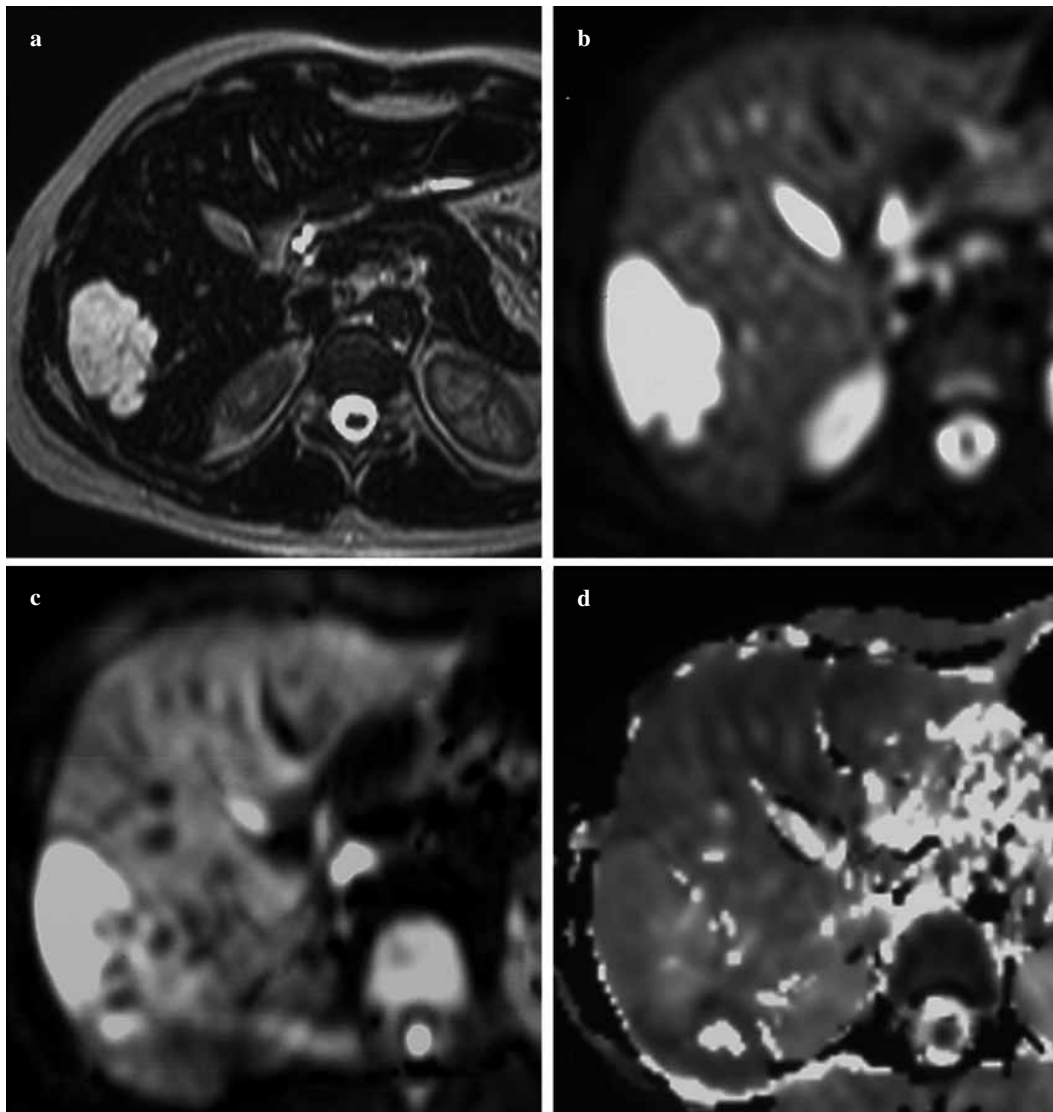
*Attualmente, come si evince dalla maggior parte degli*

### Abdominal applications

The abdominal organs have distinctive and considerably varied characteristics, as their ADC values show [14]. For example, the spleen has a low ADC, which indicates reduced motility of water molecules, whereas the renal cortex has extremely high ADC values. Clinical usefulness of abdominal Dw images is not yet clear although there are potential applications in the study of the liver, pancreas and kidneys. One of the promising applications in the study of the liver involves characterization of focal hepatic lesions following the demonstration of differences in mean ADC values measured in hepatocellular carcinoma (HCC), metastases and hepatic angiomas

*studi presenti in letteratura, vengono utilizzate sequenze SE-EPI-SSH [13], configurate in modo non dissimile da quanto già riportato in precedenza a proposito del distretto addominale e retroperitoneale.*

*È ovviamente necessario l'utilizzo di bobine dedicate, spessore di strato compreso tra 4 e 6 mm, FOV relativo al segmento in esame e matrice 128x128–256. Il parametro più importante resta comunque il valore di b, che, come precedentemente rilevato, determina la reale "pesatura" in diffusione della sequenza: i valori di fattore b, più frequentemente riportati, variano tra 300 e 1000 s/mm<sup>2</sup>, in funzione anche del sistema RM a disposizione i cui requisiti di minima sono stati ricordati.*



**Fig. 2a-d** Angioma in the VI–VII hepatic segment. **a** Turbo spin echo (TSE) T2-weighted image (TE=320 ms) showing formation of high signal intensity. **b,c** In diffusion-weighted (DW) images with  $b=0$  and  $1,000 \text{ s/mm}^2$ , the signal remains high even with elevated weighting in diffusion. **d** Apparent diffusion coefficient (ADC) map: ADC map of the lesion is  $1.9 \pm 0.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

**Fig. 2a-d** Angioma nel VI-VII segmento epatico. **a** Immagine TSE T2 pesata (TE=320 ms) che mostra formazione ad elevata intensità di segnale. **b,c** Nelle immagini DW con  $b=0$  e  $1000 \text{ s/mm}^2$  il segnale permane alto anche con elevata pesatura in diffusione. **d** Mappa ADC: il valore di ADC della lesione risulta pari a  $1,9 \pm 0,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

(Fig. 2), which are all higher than those of hepatic parenchyma. Ichikawa et al. [15] studied 74 hepatic lesions (48 HCC, 15 metastases and 11 angiomas) (Table 1) using the sequences and the protocol mentioned above [15], with some minor variations.

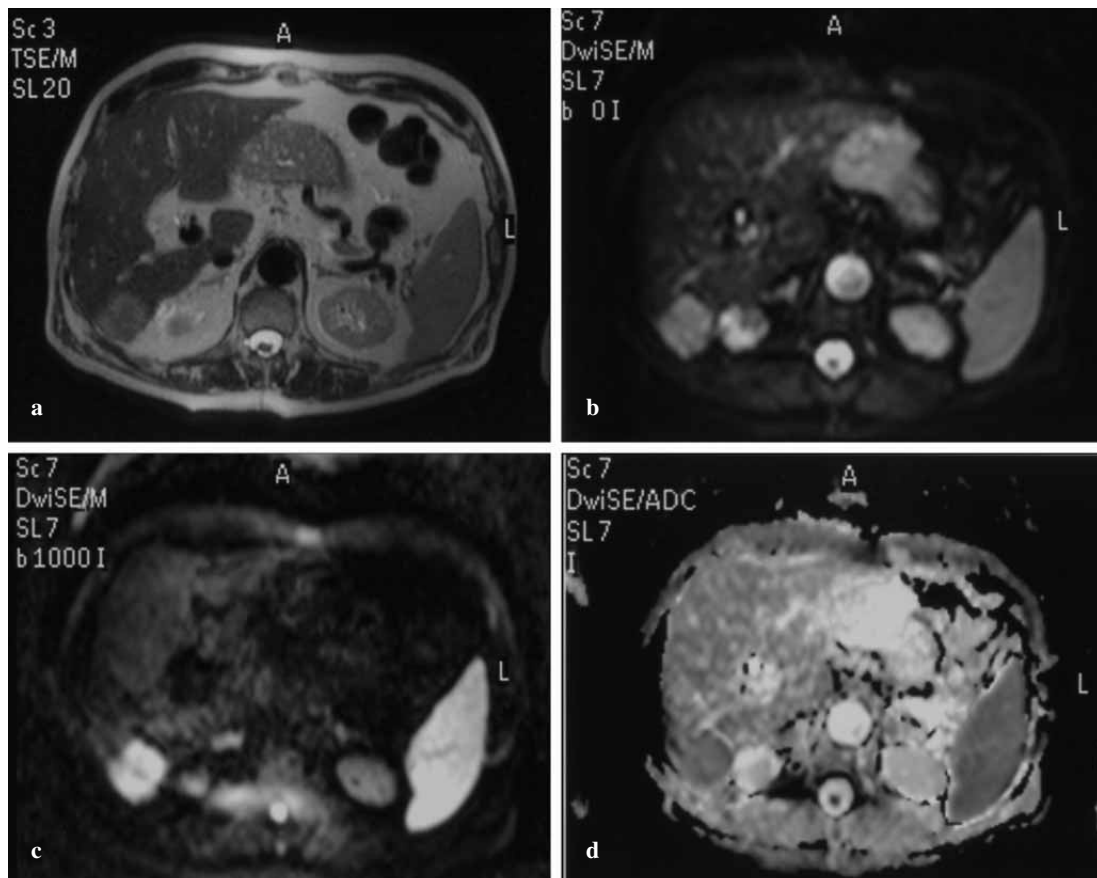
Since high  $b$  values ( $>400$  s/mm<sup>2</sup>) reduce the signal intensity of the liver with resulting poor image quality, the authors chose to use  $b$  values equal to 1.6, 16 and 55 s/mm<sup>2</sup>, thus obtaining three sets of differently weighted Dw images, even though with such low  $b$  values the image proves to be more influenced by phenomena of perfusion and T2 relaxation time (shine through) than by diffusion. All types of lesions (HCC, metastases and angiomas) showed mean ADC values higher than those of normal and cirrhotic liver except for some cases of metastases.

The mean ADC value of angiomas was the highest, followed by that of HCC and metastases (Table 1). The possibility of differentiating cysts and angiomas from malignant lesions (Figs. 3 and 4) has already been noted in another study [16]. These authors, however, obtained mean ADC values lower than those of Ichikawa et al. for a greater weighting in diffusion due to the use of high  $b$  values (30 and 1,200 s/mm<sup>2</sup>).

### Applicazioni in ambito addominale

*I diversi organi addominali presentano caratteristiche di diffusione peculiari, quanto mai variabili, come risulta dai valori dei loro ADC [14]. Ad esempio, la milza ha basso ADC, che sta ad indicare ridotta mobilità delle molecole di acqua, mentre la corticale renale presenta valori di ADC estremamente alti.*

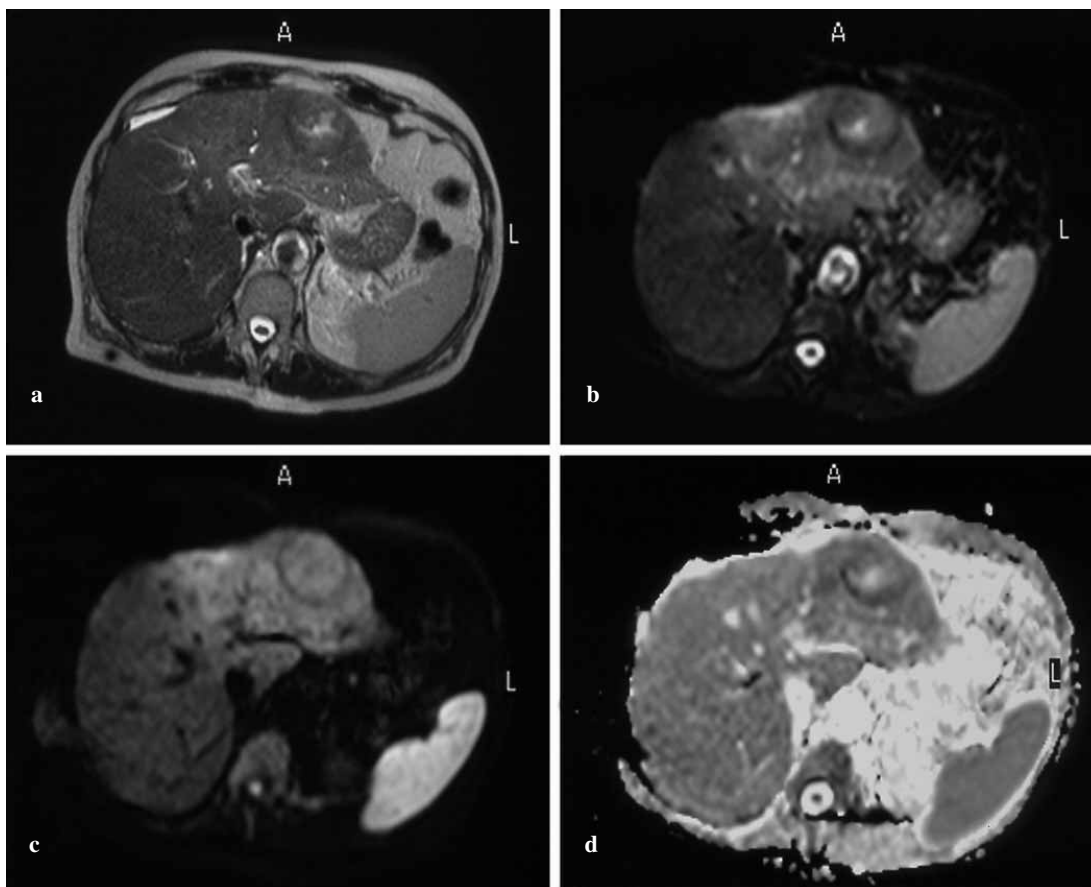
*L'utilità clinica delle immagini Dw a livello addominale non è ancora chiara, sebbene esistano potenziali applicazioni nello studio del fegato, del pancreas e dei reni. Le prospettive applicative in ambito epatico sono interessanti soprattutto per quanto riguarda la caratterizzazione delle lesioni focali epatiche, in seguito alla dimostrazione dell'esistenza di differenze nei valori medi di ADC rilevati nel carcinoma epatocellulare, nelle metastasi e negli angiomi epatici (Fig. 2), risultati tutti più alti di quello del parenchima epatico. Ichikawa et al. hanno studiato 74 lesioni epatiche (48 HCC, 15 metastasi ed 11 angiomi) (Tabella 1) avvalendosi, a parte piccole variazioni, delle sequenze e del protocollo ricordato nel paragrafo precedente [15]. Dal momento che alti valori di  $b$  ( $>400$  s/mm<sup>2</sup>) riducono l'intensità di segnale del fegato, con conseguente scarsa qualità dell'im-*



**Fig. 3a-d** Liver metastasis from primary adenocarcinoma in the sigmoid colon. **a** Turbo spin echo (TSE) T2-weighted image (TE=80 ms) showing a substituting lesion in the VI-VII segment. **b,c** Single-shot echoplanar diffusion-weighted (SE-EPI-Dw) images obtained with  $b=0$  and 1,000 s/mm<sup>2</sup>. **d** Apparent diffusion coefficient (ADC) map: ADC value of the hepatic metastasis is  $1.2\pm 40.12 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s.

**Fig. 3a-d** Metastasi epatica da adenocarcinoma del sigma. **a** Immagine TSE T2 pesata (TE=80 ms) che mostra lesione sostitutiva in corrispondenza del VI-VII segmento. **b,c** Immagini SE-EPI-Dw ottenute con  $b=0$  e 1000 s/mm<sup>2</sup>. **d** Mappa ADC: il valore di ADC della metastasi epatica risulta pari a  $1,24\pm 0,12 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s.





**Fig. 4a-d** Hepatocellular carcinoma in a cirrhotic patient. **a** Turbo spin echo (TSE) T2-weighted image (TE=80 ms) showing degenerative nodule of about 3 cm in diameter in the III hepatic segment, which has induced thrombosis in the portal branch of the left lobe. **b,c** Single-shot echoplanar diffusion-weighted (SE-EPI-Dw) images obtained with  $b=0$  and  $1,000 \text{ s/mm}^2$  in which the solid malignant lesion is clearly visible with a necrotic component at its centre; the surrounding parenchyma has a relatively hyperintense signal owing to reduced diffusion of water molecules induced by the thrombosis. **d** Apparent diffusion coefficient (ADC) map: ADC value of the hepatocarcinoma is  $1.13 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

**Fig. 4a-d** Carcinoma epatocellulare in paziente cirrotico. **a** Immagine TSE T2 pesata (TE=80 ms) nella quale si apprezza nodulo degenerativo del diametro di circa 3 cm nel III segmento epatico, inducente trombosi nella diramazione portale per il lobo sinistro. **b,c** Immagini SE-EPI-Dw ottenute con  $b=0$  e  $1000 \text{ s/mm}^2$  nelle quali si rende ben evidente la lesione solida maligna che presenta al centro una componente necrotica; il circostante parenchima presenta segnale relativamente iperintenso, in relazione alla diminuita diffusività protonica indotta dalla trombosi. **d** Mappa ADC: il valore di ADC dell'epatocarcinoma risulta pari a  $1,13 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

The problem of the correct choice of the  $b$  value therefore appears vital, and in those years, it was tackled most convincingly by Yamada et al. [17]. As mentioned above [8], the term intravoxel incoherent motion (IVIM) defines the microscopic translations that occur within the voxel. This microscopic motion in biological tissue includes not only molecular diffusion of water but also microcirculation of blood (perfusion).

Due to the random organization of the capillary network at the level of the voxel, even the microcirculation of blood can be considered incoherent motion. Therefore, ADC includes both the effects of “real” diffusion and perfusion (pseudodiffusion). This corresponds to the “true diffusion coefficient” ( $D$ ) only when diffusion is the only type of motion present (as occurs in a test tube containing distilled water). This explains why ADC values reported in in vivo tissue are often higher than those expected based on the  $b$  value used. Yamada et al. [17] performed a thorough analysis of the phenomenon, showing that ADC values calculated with-

imagine, tali autori hanno ritenuto di utilizzare valori di  $b$  pari a 1,6, 16 e  $55 \text{ s/mm}^2$  ottenendo tre set di immagini diversamente pesate in diffusione, anche se, con valori di  $b$  così bassi, l'immagine risulta maggiormente influenzata da fenomeni di perfusione e dal tempo di rilassamento T2 (shine through) piuttosto che dalla diffusione. Tutti i tipi di lesioni (HCC, metastasi ed angiomi) hanno evidenziato valori medi di ADC superiori a quelli del fegato normale e cirrotico a parte alcuni casi di metastasi; in particolare l'ADC medio degli angiomi è risultato il più alto, seguito da quelli dell'HCC e delle metastasi (Tabella 1). La possibilità di differenziare cisti ed angiomi dalle lesioni maligne (Figg. 3 e 4) era già stata sottolineata da altri [16]; questi autori hanno tuttavia ottenuto valori medi di ADC inferiori rispetto ad Ichikawa, per una maggiore pesatura in diffusione, grazie all'utilizzo di alti valori di fattore  $b$  (30 e  $1200 \text{ s/mm}^2$ ).

Il problema della corretta scelta dell'entità di  $b$  appare dunque cruciale ed è stato affrontato, sempre in quegli anni, in modo molto convincente da Yamada [17]. Come già ri-

out taking into account effects of perfusion proved of little use for differentiating hepatic lesions [17]. Examinations with low  $b$  values suffer significantly from T2 effects (shine through), and calculation of ADC on the maps obtained contains a significant amount of nondiffusional IVIM, often derived from perfusion.

It would therefore be fair to say that such examinations are little “weighted” in  $D$  and heavily “weighted” in T2 and perfusion, and the same authors suggest it is worthwhile assessing the effective  $D$  and the perfusion fraction  $f$  with multiple measurements and an increasing  $b$  value (up to  $1,100 \text{ s/mm}^2$ ) (Table 1).

It should be borne in mind, however, that measurements performed with  $b > 1,000 \text{ s/mm}^2$  provide low-quality images, with an unfavourable SNR and low spatial resolution. In addition, repeated measurements with increasing  $b$  values lengthens acquisition times, creating problems of repeatability, particularly with less-than-cooperative patients.

Other relevant considerations can be found in a thoroughly conducted study [18]. The authors made acquisitions with varying  $b$  values on a phantom containing two liquids with known ADC values (of course,  $\text{ADC} = D$  in these cases), namely, water ( $2.29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) and acetone ( $3.98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ).

The aim was to obtain a definite reference parameter for the measurements performed. The acquisitions demonstrate significant differences between normal and cirrhotic liver (Table 1) and between benign and malignant hepatic lesions. With a threshold of  $1.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  and a maximum  $b$  value  $< 846 \text{ s/mm}^2$ , a sensitivity of 98% and a specificity of 80% are achieved in differentiating malignant from benign lesions.

A revision of the subject was recently performed in a particularly interesting manner, both from the technical and conceptual point of view [4]. In most previous studies, ADC values were measured in one direction only, implicitly assuming that unlike the brain and kidneys, diffusion in the liver was isotropic.

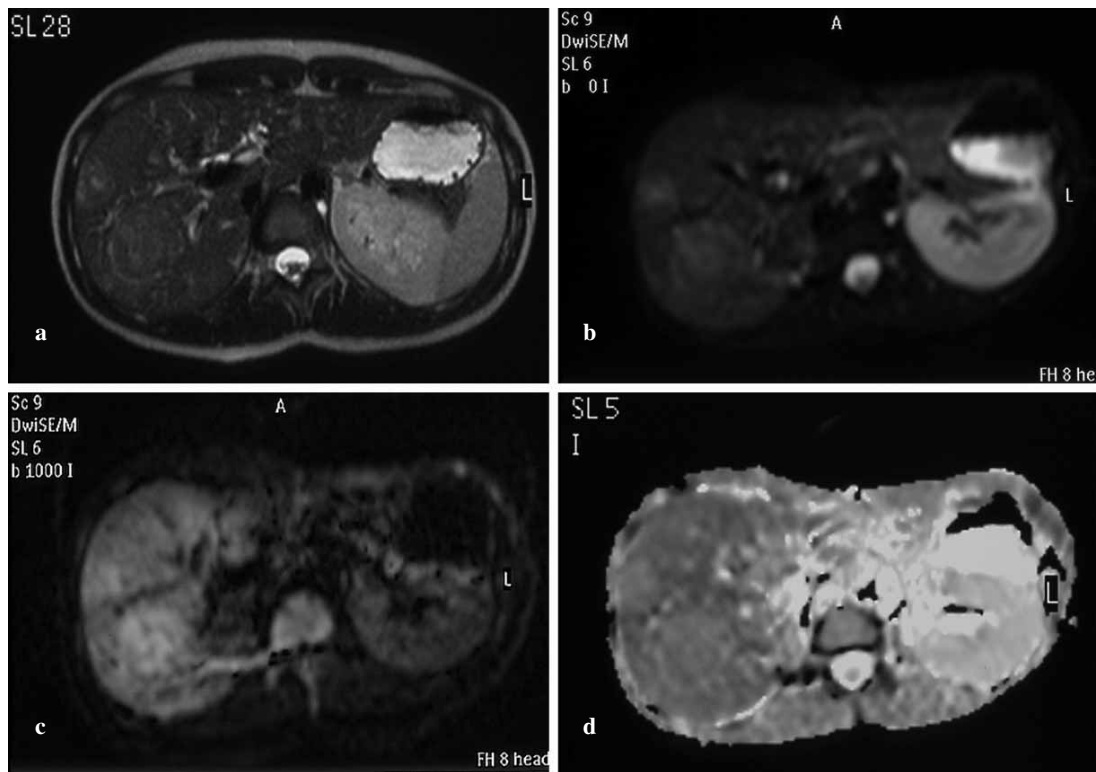
Moreover, ADC values of benign hepatocellular lesion, such as focal nodular hyperplasia (FNH) (Fig. 5) and adenoma had never been measured. The study involved 66 patients affected by 52 cystic, angiomatic, solid benign and malignant focal hepatic lesions with diameters between 1 and 15 cm (Table 1).

Assessment was also extended to the normal and cirrhotic parenchyma. Two  $D_w$  sequences were acquired in breath hold using single-shot EPI with fat presaturation pulses. The study showed there is no statistically significant difference between ADC values (of normal parenchyma, cirrhotic parenchyma and focal hepatic lesions) measured in the three directions, unlike in the brain and kidneys. Therefore, the liver has an isotropic diffusion pattern, probably due to its random structural organization, and the adoption of multidirectional diffusion gradient – i.e. along the three directions in space – is therefore not required. The study also showed that the measurements of ADC values are all the more accurate the greater the number of  $b$  values used along the direction of the selection of the slice (four increasing  $b$  values: 0, 134, 267 and  $400 \text{ s/mm}^2$ ).

*cordato [8], il termine ‘intravoxel incoherent motion’ (IVIM) definisce le microscopiche traslazioni che si verificano all’interno del voxel; questi movimenti microscopici nei tessuti biologici includono, oltre alla diffusione molecolare dell’acqua, anche la microcircolazione del sangue (perfusion). A causa dell’organizzazione casuale della rete capillare a livello del voxel, infatti, anche la microcircolazione del sangue può essere considerata un movimento incoerente. Pertanto, l’ADC include tanto gli effetti della diffusione propriamente detta o vera, quanto quelli della perfusione (pseudodiffusione); corrisponde al “coefficiente di diffusione vero” ( $D$ ) soltanto quando la diffusione è l’unico tipo di movimento presente (come avviene nella provetta contenente acqua distillata). Questo spiega come, nei tessuti in vivo, i valori di ADC riportati siano spesso più alti di quanto atteso in funzione del valore di  $b$  utilizzato. Yamada ha effettuato un’analisi approfondita del fenomeno, dimostrando che i valori di ADC, calcolati senza tener conto degli effetti della perfusione, risultano poco utili per differenziare le lesioni epatiche [17]. La valutazione con bassi valori di fattore  $b$  risente infatti fortemente degli effetti del T2 (shine through) ed il calcolo dell’ADC sulle mappe così ottenute contiene una quota importante di IVIM non diffusionali, specie derivanti da perfusione: si potrebbe dunque affermare che queste valutazioni sono poco ‘pesate’ in  $D$  e molto in T2 e in perfusione, mentre secondo gli stessi autori è viceversa utile valutare la  $D$  effettiva e la frazione di perfusione  $f$  tramite multiple misure con  $b$  crescenti (fino a  $1100 \text{ s/mm}^2$ ) (Tabella 1). È tuttavia da ricordare che le misure con  $b > 1000 \text{ s/mm}^2$  comportano immagini di bassa qualità con rapporto S/R sfavorevole e bassa risoluzione spaziale; inoltre, le misure ripetute a  $b$  crescenti allungano i tempi di acquisizione con problemi di ripetibilità, in particolare in pazienti non completamente collaboranti.*

*Altre considerazioni interessanti si possono trovare in un lavoro condotto in modo molto rigoroso [18]: questi autori hanno provato acquisizioni a vari  $b$ , sempre con presenza di un fantoccio contenente due liquidi con valori noti di ADC (naturalmente in questi casi  $\text{ADC} = D$ ), ovvero acqua ( $2,29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) e acetone ( $3,98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ); questo al fine di ottenere un parametro di riferimento certo per le misure effettuate. Essi hanno dimostrato differenze significative fra il fegato normale e quello cirrotico (Tabella 1) e fra lesioni epatiche benigne e maligne; ponendo un valore soglia a  $1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  con  $b$  massimo  $< 846 \text{ s/mm}^2$ , essi hanno ottenuto una sensibilità del 98% ed una specificità del 80% nel differenziare le lesioni maligne dalle benigne.*

*Recentemente è stata operata una revisione della materia in modo particolarmente interessante, sia dal punto di vista tecnico che concettuale [4]. Nella maggior parte dei lavori precedenti, i valori di ADC venivano misurati in una sola direzione, assumendo implicitamente che, a differenza dell’encefalo e del rene, la diffusione a livello epatico fosse isotropica. Inoltre, non erano mai stati misurati i valori di ADC di lesioni epatocellulari benigne quali FNH (Fig. 5) ed adenoma. Questo studio ha coinvolto 66 pazienti portatori di 52 lesioni focali epatiche cistiche, angiomatiche, solide benigne e maligne con diametri compresi fra 1 e 15 cm (Tabella 1); la valutazione è stata estesa anche ai parenchimi normale e*



**Fig. 5a-d** Nodules of focal nodular hyperplasia in the VII–VIII segment. **a** Turbo spin echo (TSE) T2-weighted image (TE=80 ms) showing two nodular formations substantially isointense to the surrounding parenchyma. **b,c** In the single-shot echoplanar diffusion-weighted (SE-EPI-Dw) images obtained with  $b=0$  and  $1,000 \text{ s/mm}^2$ , lesions are identifiable. **d** Apparent diffusion coefficient (ADC) map: ADC value of the largest lesion is  $1.5 \pm 0.07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

**Fig. 5a-d** Noduli di iperplasia nodulare focale nel VII-VIII segmento. **a** Immagine TSE T2 pesata (TE=80 ms) nella quale si apprezzano due formazioni nodulari sostanzialmente isointense al circostante parenchima. **b,c** Nelle scansioni SE-EPI-Dw ottenute con  $b=0$  e  $1000 \text{ s/mm}^2$  le lesioni risultano percepibili. **d** Mappa ADC: il valore di ADC della lesione di maggiori dimensioni risulta pari a  $1,5 \pm 0,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

Lastly the study showed that malignant lesions (HCC and metastases) have the lowest ADC values, benign hepatocellular lesions have intermediate ADC values whereas angiomas and cysts have the highest ADC values. Lesions with ADC greater than  $2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  are benign whereas those with values less than  $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  are malignant. Lesions with ADC between  $1$  and  $2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  may be either benign or malignant, with a considerable amount of overlap.

This fact tends to invalidate, at least in part, the usefulness of Dw images for characterizing focal hepatic lesions if the possibility of differentiating cysts and angiomas is excluded. In fact, hepatic cysts have the highest ADC values owing to their fluid content, with unrestricted movement of water molecules, whereas angiomas have high ADC values owing to their rich vascular component.

To summarize, a number of significant limitations to Dw images need to be recognized with reference to the sequences used.

The SE-EPI-SSH has limited spatial resolution and low SNR and therefore cannot be used to assess lesions with a diameter less than 1 cm. Several studies suggest the possibility that new fast sequences will improve image quality and reduce artefacts associated with echoplanar acquisitions [19].

In addition, the use of magnets with a 3T field intensity could improve the signal in diffusion [20]. Moreover, if on the one hand very high  $b$  values reduce image quality, then the mid-range values usually used ( $300\text{--}500 \text{ s/mm}^2$ ) lead to

cirrotico. Sono state acquisite due sequenze Dw a respiro sospeso, utilizzando la tecnica EPI single-shot con impulso di presaturazione del grasso. Questi autori dimostrano che non esistono differenze statisticamente significative fra i valori di ADC (del parenchima epatico normale, cirrotico e delle lesioni focali epatiche) misurati nelle tre direzioni, al contrario di quanto avviene nell'encefalo e nel rene. Pertanto, il fegato ha un pattern di diffusione isotropico, probabilmente per la sua organizzazione strutturale casuale, e non risulta quindi necessaria l'adozione di gradienti di diffusione multi-direzionali, ovvero lungo le tre direzioni dello spazio. Si dimostra inoltre che le misure dei valori di ADC sono tanto più accurate, quanti più valori di  $b$  vengono utilizzati lungo la direzione della selezione dello strato (quattro valori di  $b$  crescenti:  $0, 134, 267$  e  $400 \text{ s/mm}^2$ ). È infine risultato che le lesioni maligne (HCC e metastasi) presentano i più bassi valori di ADC, le epatocellulari benigne valori di ADC intermedi, mentre angiomi e cisti i valori di ADC più alti. Più precisamente le lesioni con ADC superiore a  $2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  risultano benigne, mentre quelle con valori inferiori a  $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , maligne. Le lesioni con ADC compresi tra  $1$  e  $2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  possono essere sia benigne che maligne, con ampio overlap tra loro. Questo fatto inficia dunque, almeno in parte, l'utilità delle immagini Dw nella caratterizzazione delle lesioni focali epatiche, se si esclude la possibilità di differenziare cisti ed angiomi. Le cisti epatiche presentano infatti i più alti valori di ADC per il loro contenuto fluido,

the risk of overestimating the values due to inclusion of the perfusion fraction  $f$ . Lastly, there appears to be a clear overlap between ADC values of benign and malignant lesions (Figs. 2–5), which could be an intrinsic limitation that technological advances may not be able to overcome.

With regard to diffuse liver disease, several studies have encountered ADC values lower in cirrhotic liver than normal liver [2, 4, 15, 16].

This finding is attributable to the progressive accumulation of extracellular fibrillar matrix (mainly type I and type II collagen), which characterize chronic liver disease of any aetiology and is most completely expressed in cirrhosis (chronic sclerogenous liver disease), which is distinct from the formation of regenerative nodules surrounded by fibrotic septa, which profoundly change the hepatic parenchyma. The interstitial deposit of collagen fibres within the lobule modifies the content and motility of water molecules; this may be considered the expression of MR diffusion, probably causing a “restriction” of the movement of water molecules, which is evident by the reduction of ADC values with respect to healthy parenchyma. The possibility of noninvasively quantifying the degree of fibrosis (i.e. without the need for a liver biopsy) has recently led several researchers to assess the usefulness of Dw MR imaging in the diagnosis of cirrhosis and quantification of hepatic fibrosis in subjects suffering from chronic liver disease and cirrhosis.

One of the primary aims of the study was to determine whether it is possible to distinguish the varying degrees of fibrosis and inflammation in patients with chronic hepatitis C by acquiring Dw sequences with a single breath hold and five increasing  $b$  values (50–250  $s/mm^2$ ) applied along the three axes [21].

The study failed to find a correlation between ADC values and the degree of fibrosis/disease activity – assessed histologically with liver biopsy – suggesting that the tissue modification induced by hepatitis C cannot be quantified with Dw imaging.

The lower ADC values in the cirrhotic liver compared with the healthy liver was confirmed in a recent study [22] and appears clearer at high  $b$  values (600–800  $s/mm^2$ ) and with very long T2 sequences (5,000 vs. 3,500 ms). The same study also showed a correlation between serum levels of hyaluronic acid (a marker of hepatic fibrosis), the Child-Pugh classification and ADC values.

In the retroperitoneum and with regard to the pancreas, EPI-Dw sequences can be useful in differentiating mucin-producing tumours from other histological types [23, 24]. Using a maximum  $b$  value of 300  $s/mm^2$ , the mean ADC of viscous fluid (contained in both cystic cavities and the main pancreatic ducts) of mucin-producing tumours is substantially lower than that of serous tumours and cerebrospinal fluid but with values in the range of pancreatic pseudocysts. However, since the latter are not associated with the presence of viscous material within the duct of Wirsung, the calculation of ADC performed within the cystic lesion and the main pancreatic duct may be useful for differentiating pseudocysts (Wirsung with a relatively high signal, higher than the cystic lesion) from mucin-producing tumours (Wirsung with a relatively low signal, nonetheless the same as the cystic lesion

*con movimento delle molecole d'acqua non ristretto, mentre gli angiomi hanno alti valori di ADC per la ricca componente vascolare.*

*Riassumendo, bisogna ammettere alcuni importanti limiti delle immagini Dw, legate soprattutto alle sequenze utilizzate; le SE-EPI-SSH hanno infatti modesta risoluzione spaziale e basso rapporto S/R e pertanto non possono essere valutate lesioni sub-centimetriche. Alcuni studi suggeriscono la possibilità che le nuove sequenze rapide possano migliorare la qualità dell'immagine e ridurre gli artefatti correlati alle acquisizioni eco-planari [19]; inoltre, l'adozione di magneti con intensità di campo pari a 3T, potrebbe potenzialmente migliorare il segnale in diffusione [20]. Inoltre, se da un lato valori molto alti di fattore  $b$  comportano riduzione della qualità di immagine, i valori medi solitamente utilizzati (pari a 300–500  $s/mm^2$ ) comportano il rischio della sovrastima dei valori per inclusione della frazione di perfusione  $f$ . Infine appare evidente un ampio overlap dei valori di ADC fra lesioni benigne e maligne (Figg. 2–5), che potrebbe rappresentare un limite intrinseco, forse non superabile con l'evoluzione tecnologica.*

*Per quanto riguarda la patologia epatica diffusa, numerosi autori hanno riscontrato valori di ADC più bassi nel fegato cirrotico rispetto al fegato normale [2, 4, 15, 16]. Tale reperto è da ascrivere all'accumulo progressivo di matrice fibrillare extracellulare (prevalentemente collagene di tipo I e III) che caratterizza le epatopatie croniche di qualunque etiologia e che raggiunge il suo massimo grado di espressione nella cirrosi (epatopatia cronica sclerogena), contraddistinta dalla formazione di noduli rigenerativi, circondati da setti fibrotici, che sovvertono l'architettura del parenchima epatico. La deposizione interstiziale di fibre collagene nel contesto del lobulo epatico modifica il contenuto e la mobilità delle molecole di acqua, delle quali può essere considerata espressione la diffusione RM, determinando verosimilmente una 'restrizione' del movimento molecolare dell'acqua che si rende evidente con la riduzione dei valori di ADC rispetto al parenchima sano. La possibilità di quantificare in maniera non invasiva, senza cioè il ricorso alla biopsia epatica, il grado di fibrosi, ha spinto recentemente alcuni autori a valutare l'utilità dell'imaging RM pesato in diffusione nella diagnosi di cirrosi e nella quantificazione della fibrosi epatica nei soggetti affetti da epatopatia cronica e da cirrosi. In particolare, si è cercato di definire se sia possibile distinguere i vari gradi di fibrosi ed infiammazione nei pazienti con epatite cronica C, acquisendo sequenze Dw bh con cinque valori di fattore  $b$  crescenti, compresi tra 50 e 250  $s/mm^2$ , applicati lungo i tre assi [21]. Questi autori riferiscono di non aver trovato nessuna correlazione tra i valori di ADC e i gradi di fibrosi ed infiammazione/attività di malattia, determinati istologicamente tramite biopsia epatica, indicando che le modificazioni tissutali indotte dall'epatite C non sembrano poter essere quantificate con DwI. La riduzione dei valori di ADC nei pazienti cirrotici in confronto con i fegati normali viene confermata in un recente lavoro [22]; appare più netta ad alti valori di fattore  $b$  (600–800  $s/mm^2$ ) e con sequenze a TR molto lungo (5000 vs. 3500 ms). Gli stessi autori hanno rilevato inoltre una correlazione tra i livelli sierici di acido ialuronico (che rappresenta un marker*

signal). Unfortunately the limited spatial resolution obtained with EPI sequences precludes assessment of small masses. Therefore, small peripheral mucin-producing tumours (situated near the peripheral ductal branches) cannot be visualized.

The kidney is a good candidate for Dw imaging given the relative hypomotility of water molecules within the organ. Recent studies [25–29] report ADC values of normal renal parenchyma to be higher than those of other abdominal parenchyma in relation to high blood flow and function of fluid transportation performed by the kidney.

The first mean ADC value of normal renal parenchyma reported in the literature was  $3.54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  [26]. The same study also assessed ADC value in patients initially dehydrated and then rehydrated, measuring mean values higher by around 25% in conditions of hydration than in dehydration ( $3.56$  vs.  $2.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , respectively) [27]. ADC values of the kidney are also influenced by variations in the degree of perfusion [30]. An experimental study on animals assessed the effect of intravenous administration of high-viscosity nonionic contrast material on flow in the renal cortex and medulla, showing that following administration, there is a transitory reduction in ADC values both in the cortex and medulla.

This is explained by a reduction in perfusion induced by the contrast material itself. ADC values measured also vary according to where the measurements are made. The ADC of the cortex is usually lower than that of the medulla ( $2.55$  vs.  $2.84 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , respectively), as reported in studies on healthy volunteers [28, 29] and animals [30].

This finding has been confirmed by another study [25] that measured ADC values at the upper pole, lower pole and central portion of the kidney using b values varying from 317 to  $932 \text{ s}/\text{mm}^2$ .

It was shown that the higher b values obtained significantly lower ADC values ( $1.36$ – $1.51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) at all levels studied. Furthermore, the central portion of the kidney was least affected by perfusion. The study showed an ADC value at the upper pole significantly higher than at the central portion using low b values whereas no significant differences were obtained with high b values.

This is explained by anisotropic diffusion in that structures in the polar regions are oriented parallel to the gradients whereas in the central portion, they are perpendicular. Furthermore, there is a greater amount of cortex than medulla in the renal poles, and it should be borne in mind that blood flow in the cortex is about ten times greater than in the medulla. High ADC values at the poles are therefore justified by the greater perfusion, an effect noted when low b values are used whereas with high b values, that effect is almost entirely eliminated [25]. In fact, it has already been mentioned that as b increases, the weighting in D increases, and the effects secondary to nondiffusional IVIM, such as perfusion, are almost entirely eliminated.

It should be borne in mind that the findings presented so far refer to studies published in the last 10 years obtained with different devices (some commercially available, others dedicated to experimental studies) and using different examination techniques (different b values, hydrated and dehy-

*di fibrosi epatica), la classificazione di Child-Pugh ed i valori di ADC.*

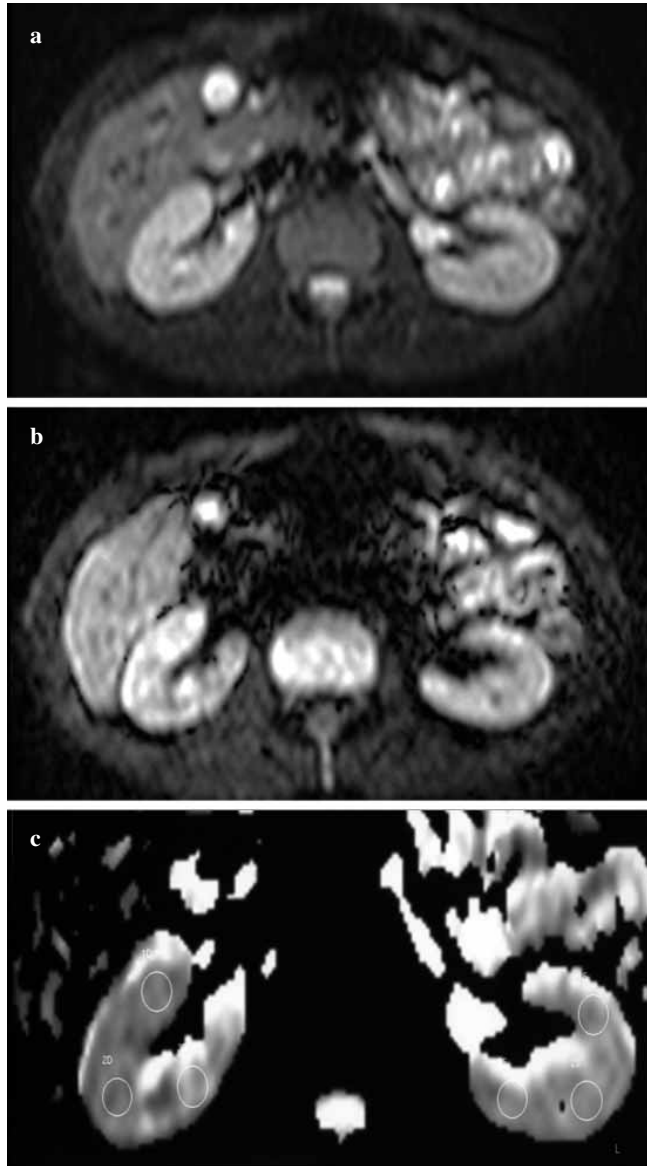
*In ambito retroperitoneale, per quel che riguarda il pancreas, le EPI-Dw possono essere utili per differenziare i tumori mucinosi dalle altre varietà istologiche [23, 24]. Usando un fattore di diffusione b massimo pari a  $300 \text{ s}/\text{mm}^2$ , l'ADC medio del fluido viscoso (contenuto sia nelle cavità cistiche che nei dotti pancreatici principali) dei tumori mucinosi è risultato sostanzialmente più basso di quello dei tumori sierosi e del liquido cerebrospinale, ma con valori prossimi a quelli delle pseudocisti pancreatiche. Tuttavia, dal momento che queste ultime non sono associate alla presenza di materiale viscoso all'interno del Wirsung, il calcolo dell'ADC effettuato all'interno della lesione cistica e del dotto principale potrebbe essere utile per differenziare le pseudocisti (Wirsung con segnale relativamente elevato, maggiore della lesione cistica) dai tumori mucinosi (Wirsung con segnale relativamente ridotto, comunque uguale a quello della lesione cistica). Sfortunatamente la limitata risoluzione spaziale ottenuta con le sequenze EPI preclude la valutazione di masse di ridotte dimensioni. Pertanto piccoli tumori mucinosi periferici (localizzati in prossimità dei rami duttali periferici) non possono essere apprezzati.*

*Il rene si presta ad essere studiato con l'imaging in D per l'ipomobilità relativa alla sede. Nella letteratura recente sono riportati valori di ADC del parenchima renale normale [25–29] superiori a quelli degli altri parenchimi addominali, in relazione all'elevato flusso sanguigno e alla funzione di trasporto di fluidi del rene. Il primo valore medio di ADC del parenchima renale normale riportato in letteratura è pari a circa  $3,54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  [26]. Gli stessi autori hanno poi valutato l'ADC in pazienti inizialmente disidratati e poi reidratati, documentando valori medi più alti di circa il 25% nelle condizioni di idratazione rispetto a quelle di disidratazione (rispettivamente  $3,56$  vs.  $2,88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) [27].*

*I valori di ADC del rene risultano influenzati anche dalle variazioni del grado di perfusione [30]: uno studio sperimentale su animali ha valutato l'effetto della somministrazione per via endovenosa di mezzo di contrasto (Mdc) non ionico ad elevata viscosità, sul flusso della corticale e della midollare del rene, dimostrando che a seguito della somministrazione del Mdc si assiste ad una transitoria riduzione dei valori di ADC, sia nella corticale che nella midollare; questo dato viene spiegato dalla riduzione della perfusione indotta dal Mdc stesso. I valori di ADC misurati risultano inoltre diversi in funzione della zona del rilievo. Solitamente l'ADC della corticale è minore rispetto a quello della midollare (rispettivamente  $2,55$  vs.  $2,84 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ), come si può evincere da studi condotti su volontari sani [28, 29] e nell'animale da esperimento [30]. Questo dato è confermato da altri autori [25] che hanno misurato i valori di ADC al polo superiore, inferiore e in sede mesorenale, utilizzando diversi valori di b, compresi tra 317 e  $932 \text{ s}/\text{mm}^2$ . È risultato che, a tutti i livelli indagati, utilizzando b elevati si ottengono valori di ADC significativamente più bassi ( $1,36$ – $1,51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ). Inoltre, la regione centrale del rene è quella che risente meno dell'effetto della perfusione: gli stessi hanno infatti dimostrato un valore di ADC a livello del polo superiore significativamente più elevato di quello misu-*

drated patients, different ROIs). These factors partly explain the considerable differences in the results obtained.

In a recent study [10] that measured ADC in three 1-cm-diameter regions in each kidney (within the normal renal parenchyma, the detected renal lesions and the collecting system if dilated) (Fig. 6), for a total of 60 measurements, the calculated mean ADC was  $2.41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  with a  $b$  value of  $500 \text{ s}/\text{mm}^2$ . It should be pointed out that in this study, the ROI was positioned in the central portion at the level of the cortical-medullary junction and not selectively in the cortex and medulla due to the limited spatial resolution of EPI and the albeit limited presence of motion artefacts.



**Fig. 6a-c** Normal kidneys in a young male adult. **a,b** Single-shot echoplanar diffusion-weighted (SE-EPI-DW) images obtained with  $b=0$  and  $500 \text{ s}/\text{mm}^2$ . **c** Apparent diffusion coefficient (ADC) map: ADC value measured at the middle portion of the right kidney is  $2.29 \pm 0.13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

**Fig. 6a-c** Reni normali in giovane adulto maschio. **a,b** Immagini SE-EPI-DW ottenute con  $b=0$  e  $500 \text{ s}/\text{mm}^2$ . **c** Mappa ADC: il valore di ADC misurato nella regione mediana del rene destro è  $2,29 \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

rato nella porzione centrale, utilizzando valori bassi di  $b$ , mentre non si sono ottenute differenze significative con  $b$  elevati. Questo può essere spiegato dalla diffusione anisotropica, in quanto nelle regioni polari le strutture renali sono orientate in modo parallelo alla direzione dei gradienti, mentre in regione mesorenale risultano perpendicolari. Inoltre, a livello dei poli renali esiste prevalenza della corticale rispetto alla midollare e deve essere ricordato che il flusso ematico nella corticale è circa 10 volte superiore rispetto a quello nella midollare. Gli alti valori di ADC ai poli sono pertanto giustificati dalla maggior perfusione, effetto che si risente quando si utilizzano valori bassi di fattore  $b$ , mentre quando si utilizzano valori di  $b$  elevati tale contributo è pressoché totalmente eliminato [25]. Infatti è già stato ricordato che all'incremento del fattore  $b$ , aumenta la pesatura in  $D$  e si riducono gli effetti secondari ai cosiddetti IVIM non diffusionali, quali la perfusione.

È importante sottolineare che i dati fin qui riportati fanno riferimento a lavori pubblicati negli ultimi 10 anni ottenuti con differenti apparecchiature (alcune disponibili in commercio, altre dedicate solo a studi sperimentali) ed utilizzando tecniche d'esame diverse (diversi valori di  $b$ , pazienti idratati o disidratati, differente sede di posizionamento della ROI). Tali fattori possono in parte spiegare la notevole diversità di risultati ottenuti. In una valutazione recentemente effettuata [10], misurando l'ADC in 3 regioni del diametro di 1 cm in ciascun rene (in sede mesorenale a livello del labbro anteriore, posteriore e in sede intermedia a livello della giunzione cortico-medollare) (Fig. 6), per un totale di 60 misurazioni, si sono riscontrati valori medi di ADC pari a circa  $2,41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  per  $b$  pari a  $500 \text{ s}/\text{mm}^2$ . Da sottolineare che, in tale studio, la ROI è stata posizionata in sede mesorenale a livello della giunzione cortico-medollare e non selettivamente a sede midollare e corticale in quanto, come già evidenziato da altri autori [25], risulta difficile posizionare la ROI separatamente nelle due sedi, a causa della scarsa risoluzione spaziale delle EPI e della presenza, seppur modesta, di artefatti da movimento.

Le potenzialità dell'imaging in diffusione sono state valutate anche in varie situazioni patologiche, quali le alterazioni della funzione, le infezioni renali, la idro/pionefrosi e le masse tumorali [10, 25–32].

Nello studio della funzione renale [27, 29] si è dimostrata una buona correlazione tra i valori di ADC e l'entità del filtrato glomerulare (GFR) [29]. L'imaging in diffusione potrebbe pertanto rappresentare un metodo nuovo e non invasivo per valutare l'insufficienza renale acuta (IRA) e cronica (IRC), e il parenchima in pazienti con stenosi dell'arteria renale (RAS). Nella IRC i valori di ADC risultano ridotti, rispetto al rene sano, sia nella corticale che nella midollare, a seguito della perdita di nefroni, con conseguente riduzione della mobilità dell'acqua. Nell'IRA i valori di ADC sono più bassi rispetto al rene normale sia nella corticale che nella midollare, ma più alti rispetto a quelli misurati nell'IRC. Si è ipotizzato che la riduzione dei valori di ADC sia secondaria all'ischemia renale e all'edema intracellulare a cui consegue, a sua volta, la riduzione del movimento delle molecole d'acqua. Nella RAS, si ha una riduzione dei valori di ADC, rispetto al rene sano, in quanto si ha una diminuzione della



**Fig. 7a-d** Hydronephrosis of the right kidney. **a** Turbo spin echo (TSE) T2-weighted coronal image: hyperintensity of the dilated pelvis. **b** Single-shot echoplanar diffusion-weighted (SE-EPI-Dw) image obtained with  $b=0$  s/mm<sup>2</sup>: hyperintensity of the pelvis. **c** SE-EPI-Dw image obtained with  $b=500$  s/mm<sup>2</sup>: the pelvis has a low signal indicative of increased diffusion. **d** Apparent diffusion coefficient (ADC) map: ADC value measured at the level of the hydronephrotic pelvis is  $3.14 \pm 0.24 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s.

**Fig. 7a-d** Idronefrosi del rene destro. **a** Immagine coronale TSE T2 pesata: iperintensità della pelvi dilatata. **b** Immagine SE-EPI-Dw ottenuta con  $b=0$  s/mm<sup>2</sup>: iperintensità della pelvi. **c** Immagine SE-EPI-Dw ottenuta con  $b=500$  s/mm<sup>2</sup>. La pelvi presenta un segnale basso indicativo di una diffusività aumentata. **d** Mappa ADC: il valore di ADC misurato a livello della pelvi idronefrotica è pari a  $3,14 \pm 0,24 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s.

The potential of Dw imaging has also been assessed in a variety of pathological situations, such as functional alterations, kidney infections, hydro/pyonephrosis and tumours [10, 25–32]. The study of kidney function has shown a good correlation between ADC values and glomerular filtration rate [29]. Dw imaging might therefore be a useful noninvasive technique for assessing acute and chronic kidney failure and the parenchyma in patients with renal artery stenosis. ADC values in chronic kidney failure are lower than those in the normal kidney, both in the cortex and medulla, owing to loss of nephrons and the consequent reduction in water motility.

ADC values in acute kidney failure are lower than those in the normal kidney, both in the cortex and medulla, but higher than those measured in chronic kidney failure. It is thought that reduction in ADC values is secondary to renal ischaemia and intracellular oedema, which in turn lead to reduction in the motion of water molecules. ADC values in renal artery stenosis are lower than those in the normal kidney due to reduction in perfusion, which is particularly evident in

perfusione particolarmente evidente a livello corticale [25]. Altri autori confermano valori di ADC significativamente minori sia nel parenchima dei pazienti con insufficienza renale acuta e cronica, che a livello della corticale dei reni con stenosi dell'arteria renale [28]. Le flogosi sembrano determinare riduzione dei valori di ADC: questo è riscontrato sia nei casi di pielonefrite, che di ascesso o cisti renale ascessualizzata [10, 31]. Nella diagnosi differenziale fra idronefrosi (Fig. 7) e pionefrosi, è stato evidenziato che, nelle immagini Dw, la pelvi dei reni idronefrotici è ipointensa, mentre quella dei reni pionefrotici è iperintensa (con valori di ADC rispettivamente di circa  $2,98$  e  $0,64 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) [32]. Infatti nei reni pionefrotici il sistema collettore è ripieno di materiale purulento a elevate viscosità e cellularità con conseguente riduzione della diffusibilità, elevato segnale in Dw e bassi valori di ADC.

L'imaging in D potrebbe infine assumere un ruolo nella valutazione delle masse renali: si è evidenziata una netta differenza nei valori di ADC delle lesioni cistiche e di quelle solide ( $3,65$  vs.  $1,55 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s con  $b$  pari a  $500$  s/mm<sup>2</sup>)

the cortex [25]. Another study has confirmed significantly lower ADC values both in the parenchyma of patients with acute and chronic kidney failure and in the renal cortex in patients with renal artery stenosis [28]. Inflammation appears to reduce ADC values; this has been found in cases of pyelonephritis and renal abscess or abscessed renal cysts [10, 31]. In the differential diagnosis between hydronephrosis (Fig. 7) and pyonephrosis, the pelvis of hydronephrotic kidneys is hypointense in Dw images whereas the pelvis in pyonephrotic kidneys is hyperintense (with ADC values approximately  $2.98$  and  $0.64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , respectively) [32]. In fact, in the pyonephrotic kidney, the collecting system is full of high viscosity and high cellularity purulent material, which produces reduction in diffusion, high DW signal and low ADC values.

Dw imaging may also play a part in the assessment of kidney masses. There is a clear difference in ADC values of cystic and solid lesions ( $3.65$  vs.  $1.55 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , respectively, with a b value of  $500 \text{ s}/\text{mm}^2$ ). It should be noted that the tumours studied were on average smaller than 3 cm and therefore had a relatively homogenous structure. This characteristic justifies the clear cutoff found in ADC values of renal cysts and tumours (Figs. 8 and 9). Further studies, however, are required to determine the possible differences in ADC values between cystic and/or necrotic renal tumours and complex renal cysts.

The use of Dw sequences for the study of thoracoabdominal districts in paediatric patients is often hindered by motion artefacts secondary to free-breathing acquisitions in the case of uncooperative or sedated patients. A recent study examined the abdomen of eight paediatric patients with no clinical/humoural evidence of diffuse disease of the abdominal parenchyma (SE-EPI-SSH with b set to 300, 600 and  $800 \text{ s}/\text{mm}^2$ ) [33]. Assessment of ADC values revealed a clear decrease in SNR with increasing b value (Fig. 10). Values obtained with maximum b value were in line with those reported in the literature in adult patients with sequences acquired in breath hold or with respiratory triggering [16, 18, 34]. If these findings are confirmed by further studies, the possibility of performing Dw imaging in paediatric and sedated patients would have significant developments in the multimodal approach to abdominal paediatric disease. Using a similar sequence to the one described above, a low value of ADC was found in neuroblastomas ( $1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ), suggestive of restricted diffusion [35]. The study justifies this figure by suggesting that cellular barriers in a tissue characterized by significantly high cellular density with a high nucleus/cytoplasm ratio has a limiting effect on water molecule diffusion. This ADC value seems to have been confirmed in another study carried out on seven neuroblastomas (Fig. 11) [33].

The field of paediatric kidney/urinary tract disease could draw significant advantages from a technique capable of providing information regarding kidney function in shorter times although the certain use of Dw imaging in this sense has not yet been established [36]. The study of kidney diseases caused by reflux or stenosis of the pyeloureteral junction might also benefit from Dw imaging if the existence of a correlation between parenchymal ADC and biohumoural pa-

[10]. *Va sottolineato che i tumori presi in esame presentavano dimensioni mediamente inferiori a 3 cm e quindi struttura relativamente omogenea. Questa caratteristica può giustificare il netto 'cut off' riscontrato tra i valori di ADC delle cisti e dei tumori renali (Figg. 8 e 9). Sono tuttavia necessari ulteriori studi, per determinare le possibili differenze nei valori di ADC tra i tumori renali cistici e/o necrotici e le cisti renali complesse.*

*L'uso delle sequenze Dw per lo studio dei distretti toraco-addominali in pediatria è frequentemente gravato da artefatti da movimento secondari ad acquisizioni a respiro libero in caso di pazienti poco collaboranti o sedati. In una recente esperienza è stato studiato l'addome di otto piccoli pazienti senza evidenza clinico-umorale di patologia diffusa a carico dei parenchimi addominali (SE-EPI-SSH con b pari a 300, 600 e  $800 \text{ s}/\text{mm}^2$ ) [33]; la valutazione dell'ADC ha evidenziato un netto decremento del rapporto S/R all'aumentare del valore di b (Fig. 10). I valori ottenuti con b massimo sono risultati sovrapponibili a quelli riportati in letteratura in pazienti adulti con sequenze acquisite a respiro sospeso o con trigger respiratorio [16, 18, 34]. Se questi risultati saranno confermati da ulteriori studi, la possibilità di realizzare DwI nei pazienti pediatrici e sedati potrebbe avere significativi sviluppi nell'approccio multimodale alla patologia addominale pediatrica. Utilizzando una sequenza analoga a quella descritta precedentemente, è stato riscontrato un basso valore di ADC nei neuroblastomi ( $1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ), secondo un quadro di 'diffusione ristretta' [35]. Per giustificare tale dato, gli autori, hanno ipotizzato l'effetto limitante, sulla diffusività protonica, delle barriere cellulari, in un tessuto caratterizzato da una notevole densità cellulare, ad alto rapporto nucleo/citoplasma. Questi valori di ADC sembrerebbero confermati da una ulteriore esperienza condotta su 7 neuroblastomi (Fig. 11) [33].*

*Nell'ambito della patologia nefro-urinaria pediatrica, significativi potrebbero essere i vantaggi di una tecnica capace di fornire informazioni inerenti la funzione renale in tempi ridotti, anche se un sicuro utilizzo del DwI in questo senso non è ancora stato stabilito [36]. Anche le nefropatie da reflusso o da stenosi del giunto pielo-ureterale potrebbero giovare del DwI, se fosse confermata l'esistenza di una correlazione tra ADC parenchimale e parametri bioumorali di funzionalità renale [28].*

## Applicazioni in ambito muscolo-scheletrico

*Negli ultimi anni sono state proposte tecniche avanzate di acquisizione RM [37] tra le quali la diffusione, in particolare nell'ambito dei tessuti molli [38], del midollo osseo [7] e delle articolazioni (versamento e cartilagine) [6, 39].*

*Per quanto riguarda i tessuti molli, non esistono univoci valori di normalità di ADC: la letteratura riporta valori trascurabili di D per le strutture adipose e fibrose e conferma condizioni di diffusione anisotropica a livello muscolare (Fig. 12), dovuta all'orientamento delle fibre [40]. Ahvenjarvi et al. hanno valutato con sequenze in D del tipo SE-EPI-SSH le modificazioni dell'ADC in risposta all'esercizio*





**Fig. 8a-d** Cysts of the left kidney. **a** Turbo spin echo (TSE) T2-weighted coronal image. The cystic lesion is markedly hyperintense. **b,c** Single-shot echoplanar diffusion-weighted (SE-EPI-Dw) images obtained with  $b=0$  and  $500 \text{ s/mm}^2$ . Markedly hyperintense cyst with  $b=0$  appears isointense to renal parenchyma with increased weighting in diffusion ( $b=500 \text{ s/mm}^2$ ); had the image been obtained with  $b=1,000 \text{ s/mm}^2$ , the cyst would have had a low signal. **d** Apparent diffusion coefficient (ADC) map: ADC value measured at the level of the cyst is  $3.01 \pm 0.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

**Fig. 8a-d** Cisti del rene di sinistra. **a** Immagine coronale TSE T2 pesata. La lesione cistica risulta marcatamente iperintensa. **b,c** Immagini SE-EPI-Dw ottenute con  $b=0$  e  $500 \text{ s/mm}^2$ . La cisti, marcatamente iperintensa a  $b=0$ , risulta isointensa al parenchima renale all'aumentare del peso in diffusione ( $b=500 \text{ s/mm}^2$ ); ove fosse stato acquisito  $b=1000$  la cisti sarebbe risultata a basso segnale. **d** Mappa ADC: il valore di ADC misurato a livello della cisti è  $3,01 \pm 0,16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

rameters of renal function is confirmed [28].

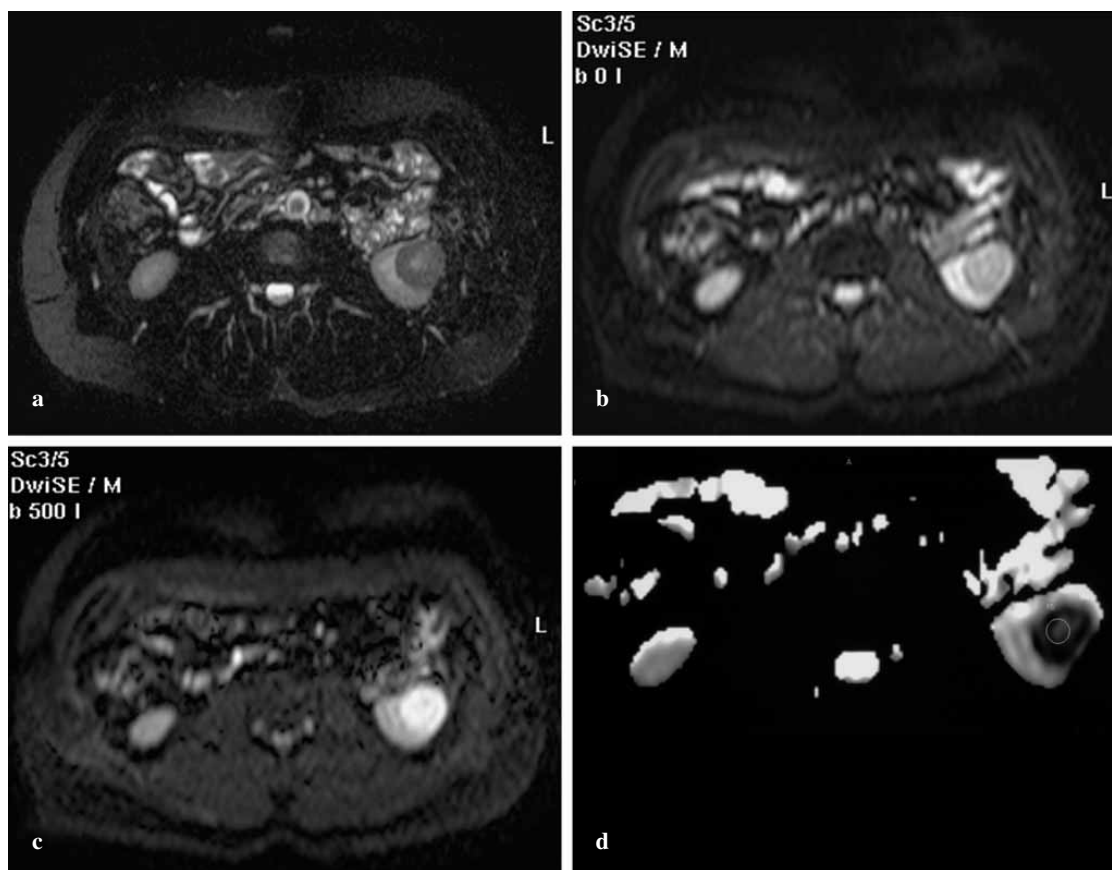
### Musculoskeletal applications

In recent years, a number of advanced MR acquisition techniques have been proposed [37], including Dw imaging sequences, particularly for the study of soft tissue [38], bone marrow [7] and joints (effusion and cartilage) [6, 39].

With regard to soft tissue, there are no unequivocally normal ADC values. The literature reports insignificant D values for adipose and fibrous structures and confirms conditions of anisotropic diffusion in the muscles (Fig. 12) owing to fibre orientation [40]. Ahvenjarvi et al. [5] used SE-EPI-SSH sequences to assess changes in ADC in response to physical exercise showing an increase in ADC under exertion probably due to an increase in microcirculation (pseu-

fisico, dimostrando un aumento di tale parametro in condizioni di stress fisico, probabilmente in relazione ad un aumento della microcircolazione (pseudodiffusione), oltre che della componente extra-cellulare [5].

Anche in questo distretto ha suscitato interesse la possibilità di discriminare le lesioni benigne dalle maligne. Alcuni autori riportano un valore medio di ADC significativamente maggiore nelle lesioni benigne ( $1,71 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ), rispetto alle maligne ( $1,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) [38]. Questi risultati sono tuttavia contraddetti da una recente pubblicazione in cui, basandosi su una limitata casistica (29 lesioni, di cui 16 benigne e 13 maligne), non si è riscontrata una significativa differenza tra questi due gruppi; infatti le lesioni benigne hanno presentato un ADC compreso tra  $1$  e  $2,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , mentre le maligne fra  $0,9$  e  $2,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  [41]. Altri ancora giungono a conclusioni intermedie: in una casistica più ampia (60 lesioni), utilizzando  $b=1000 \text{ s/mm}^2$ , è stato rilevato come solo nel caso di lesioni mixomatose il DwI non per-



**Fig. 9a-d** Well-differentiated oncocytic carcinoma of the left kidney. **a** Turbo spin echo (TSE) T2-weighted axial image with fat suppression: the lesion is inhomogeneously hypointense. **b** Single-shot echoplanar diffusion-weighted (SE-EPI-Dw) image obtained with  $b=0$  s/mm<sup>2</sup>: the lesion is moderately hypointense. **c** SE-EPI-DW image obtained with  $b=500$  s/mm<sup>2</sup>: the lesion is homogenous and markedly hyperintense. **d** Apparent diffusion coefficient (ADC) map: ADC value measured at the level of the tumour is  $0.8 \pm 0.2 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s.

**Fig. 9a-d** Carcinoma a cellule oncocitiche ben differenziato del rene sinistro. **a** Immagine assiale TSE T2 pesata, con soppressione del grasso: la lesione è disomogeneamente ipointensa. **b** Immagine SE-EPI-Dw ottenuta con  $b=0$  s/mm<sup>2</sup>. La lesione è moderatamente ipointensa. **c** Immagine SE-EPI-Dw ottenuta con  $b=500$  s/mm<sup>2</sup>. La lesione risulta omogenea e marcatamente iperintensa. **d** Mappa ADC: il valore di ADC misurato a livello della neoplasia è  $0,8 \pm 0,2 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s.

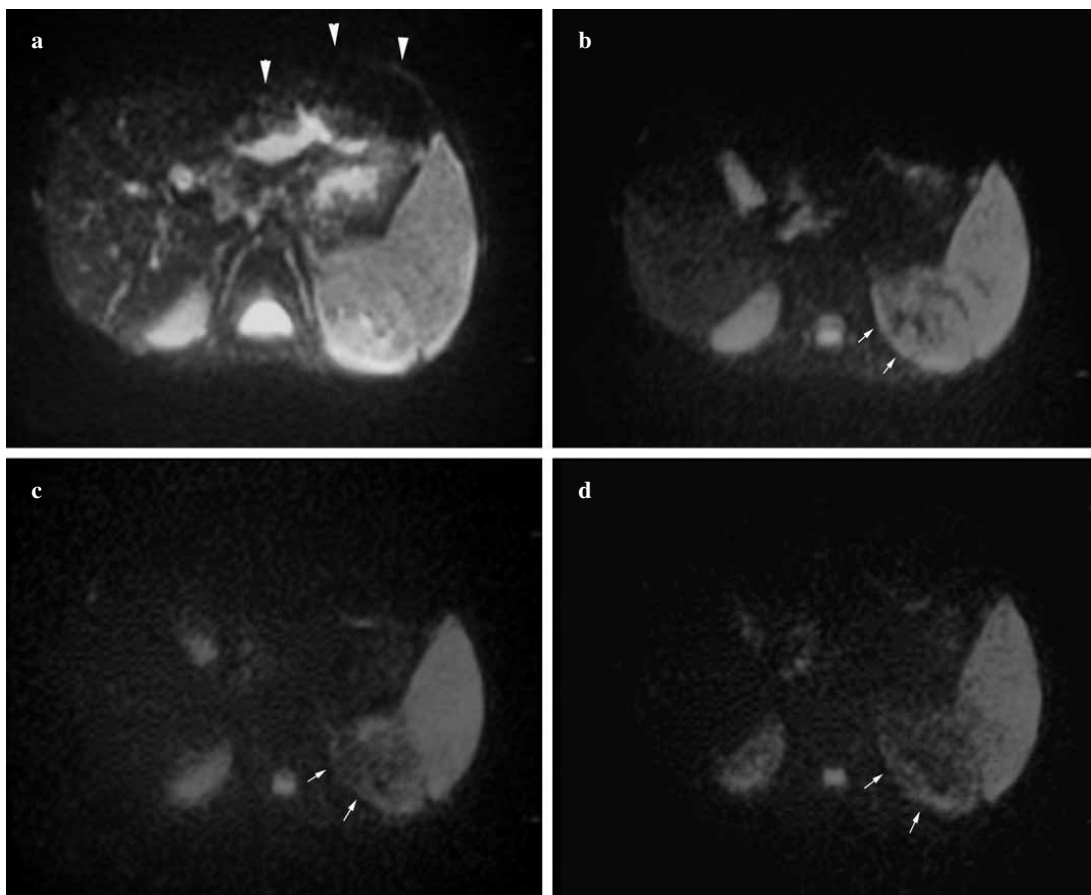
dodiffusion) as well as the extracellular component [5].

The possibility of differentiating benign from malignant lesions has also been advanced in this region. One study [38] reports a mean ADC value significantly higher in benign lesions ( $1.71 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) than in malignant lesions ( $1.08 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s). These findings have nonetheless been contradicted by a more recent study [41] performed on a limited case series (29 lesions, of which 16 were benign and 13 malignant) and which found no significant difference between these two groups: ADC for benign lesions ranged from 1 to  $2.9 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s while the value for malignant lesions ranged from 0.9 to  $2.3 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s. Yet another study [42] came to an intermediate conclusion: based on a larger case series (60 lesions) and using a  $b$  value of 1,000 s/mm<sup>2</sup>, Dw imaging was unable to successfully differentiate myxomatous lesions only whereas it was particularly effective in differentiating cartilaginous lesions. With regard to the high ADC value of benign lesions, it has been emphasised that the high values found in soft tissue angiomas is due to a significant component of pseudodiffusion, or “sloshing effect” (perfusion, i.e. nondiffusional IVIM) produced by blood flow within the lesion [43].

metta una significativa distinzione tra tumori benigni e maligni, mentre tale differenziazione sarebbe particolarmente significativa nelle lesioni cartilaginee [42]. È infine da ricordare, a proposito dell’elevato valore di ADC delle lesioni benigne, che è stato sottolineato come gli alti valori riscontrati negli angiomi dei tessuti molli siano dovuti ad una significativa componente di pseudodiffusione o “sloshing effect” (perfusion ovvero IVIM non diffusionali), prodotta dal flusso ematico all’interno della lesione [43].

Se la caratterizzazione tumorale non ha offerto finora dati univoci, vi è maggiore accordo sull’efficacia del DwI nel follow-up post-chemio e radioterapia. Secondo alcuni studi il DwI sarebbe infatti in grado di caratterizzare i tessuti neoplastici e di differenziare le aree di necrosi (ad elevato ADC) dai residui tumorali (a basso ADC) [44, 45]. Sono stati inoltre riscontrati valori di ADC significativamente superiori ( $p < 0,0019$ ) nell’edema dei tessuti muscolari perilesionali e negli igromi, rispetto alle recidive tumorali [46].

La RM presenta un’elevata sensibilità nella valutazione delle alterazioni ossee, che nella maggior parte dei casi determinano una riduzione del segnale nelle sequenze T1 ed un aumento in quelle T2-pesate; la specificità della metodica



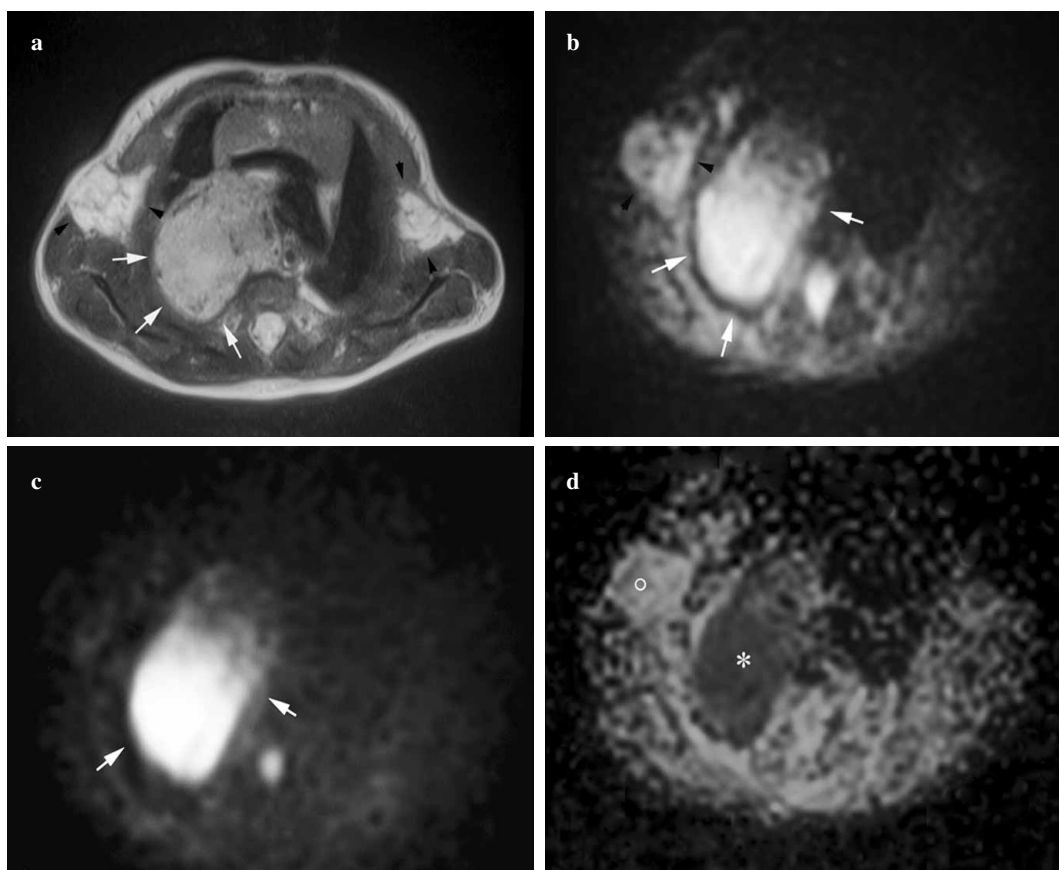
**Fig. 10a-d** Increase in  $b$  values and decrease in signal. **a** Single-shot echoplanar diffusion-weighted (SE-EPI-Dw) image with  $b=0$   $s/mm^2$ . **b-d** Images with increasing  $b$  value (300, 600, 800  $s/mm^2$ ). Typical magnetic susceptibility artefact at the level of the gastric bulla (white arrowhead). Progressive signal reduction of parenchymal organs with increasing  $b$  value, best appreciated at renal parenchyma level (white arrows) owing to increased diffusion of water molecules.

**Fig. 10a-d** Aumento dei valori di  $b$  e diminuzione del segnale. **a** Immagine SE-EPI-Dw con  $b=0$   $s/mm^2$ . **b-d** Immagini a  $b$  crescenti pari a 300, 600, 800  $s/mm^2$ . Tipico artefatto da suscettibilità magnetica a livello della bolla gastrica (punte di freccia bianche). Progressivo calo del segnale degli organi parenchimali all'aumentare di  $b$ , più evidente a livello del parenchima renale (freccie bianche), in relazione alla maggior diffusività protonica.

While findings regarding tumour differentiation have not been unequivocal to date, there is greater consensus regarding the effectiveness of Dw imaging in postchemotherapy and radiotherapy follow-up. Studies have shown that Dw imaging is capable of characterizing neoplastic tissue and differentiating areas of necrosis (high ADC) from tumour residue (low ADC) [44, 45]. In addition, significantly higher ADC values have been found ( $p<0.0019$ ) in the oedema of perilesional muscular tissue and in hygromas than in relapsed tumour [46].

MR has high sensitivity in assessment of bone alterations, which in most cases cause a signal decrease in T1 and an increase in T2 although its specificity in distinguishing oedema from inflammation or tumours is low. Assessment of normal ADC values in bone obviously refers to bone marrow, given the absence of diffusion in the compact component of bone. Values reported in the literature vary according to intrinsic factors (yellow marrow has a lower “diffusible” water component than red marrow) and technical factors, such as sequences and, above all,  $b$  values used. Normal bone marrow has an ADC value lower than  $0.5 \times 10^{-3}$   $mm^2/s$ , with values

nel distinguere l'edema dalla flogosi o dalle lesioni tumorali è tuttavia bassa. La valutazione dei valori di normalità di ADC nell'osso si riferisce ovviamente al midollo osseo, data la intuitiva assenza di diffusione nella componente ossea compatta. I valori riportati in letteratura variano in relazione a fattori intrinseci (il midollo giallo ha una componente di acqua “diffusibile” inferiore al midollo rosso) e a fattori tecnici, come le sequenze utilizzate e soprattutto i valori di  $b$  adottati. Il midollo osseo normale presenta un ADC inferiore a  $0,5 \times 10^{-3}$   $mm^2/s$ , con valori compresi tra 0,15 e  $0,35 \times 10^{-3}$   $mm^2/s$  [47–49]; in particolare il midollo rosso avrebbe un ADC superiore rispetto al midollo giallo [47]. Valori di ADC più elevati sono stati rilevati da Nonomura et al. che hanno valutato il midollo a livello della cresta iliaca, distinguendo tre gradi di normalità midollare: ipocellulare ( $0,31$   $mm^2/s$ ), normocellulare ( $0,82$   $mm^2/s$ ) e ipercellulare ( $1,29$   $mm^2/s$ ), quest'ultimo presente nei bambini [7]. Tali elevati valori potrebbero essere spiegati dai bassi valori di  $b$  utilizzati nello studio (30–300  $s/mm^2$ ). In altra casistica infatti, l'ADC calcolato con  $b=800$   $s/mm^2$  su una popolazione di 15 bambini di età inferiore a 5 anni (quindi con midollo



**Fig. 11a-d** Thoracic neuroblastoma in a 14-month-old child. **a** Turbo spin echo (TSE) T2-weighted axial image showing moderately hyperintense homogenous mass (white arrows) originating from the posterior mediastinum; some axillary lymphonodal packets are also present (black arrowheads). **b** Single-shot echo-planar diffusion-weighted (SE-EPI-Dw) sequence with fat signal suppression and  $b=0$  (TR 6,890, TE 95, EPI factor 88) confirms the presence of the formation described and the right axillary lymphonodal packet; both appear with elevated signal intensity. **c** With the application of a diffusion gradient of  $800 \text{ s/mm}^2$ , there is a significant loss of axillary lymph node signal but not of the mediastinal mass, which maintains high signal intensity. **d** Apparent diffusion coefficient (ADC) map: high lymph node signal as a consequence of high diffusion ( $^\circ$ ) at that level, most likely due to colliquative phenomena. In contrast, the tumour signal has low ADC (\*), probably produced by high cellularity of the lesion; the tumour therefore is characterized by low ADC but has a high signal in Dw.

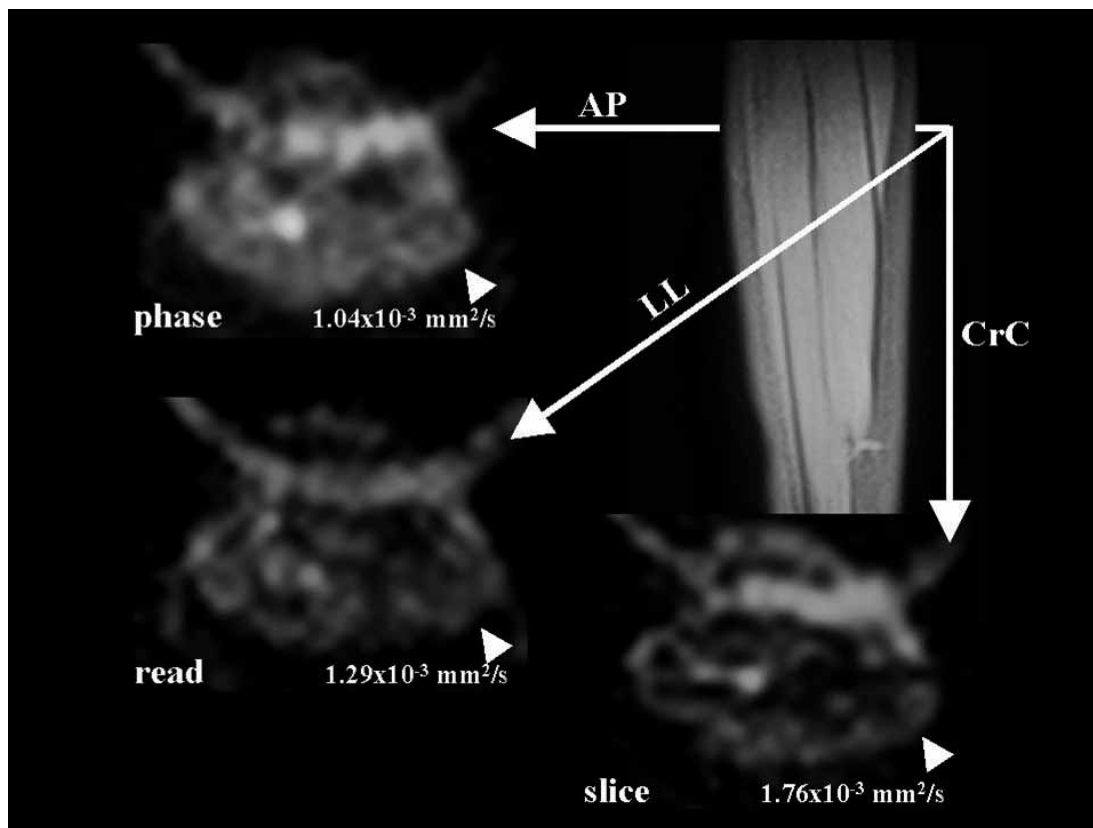
**Fig. 11a-d** Neuroblastoma toracico in bambino di 14 mesi. **a** Immagine TSE T2 sul piano assiale che mostra una massa omogenea e modicamente iperintensa (freccie bianche) che origina dal mediastino posteriore; sono presenti anche dei pacchetti linfonodali ascellari (punte di freccia nere). **b** La sequenza SE-EPI-Dw con soppressione del grasso a  $b=0$  (TR 6890, TE 95, EPI factor 88) conferma la presenza della formazione descritta e del pacchetto linfonodale ascellare destro; entrambe appaiono ad elevata intensità di segnale. **c** Con l'applicazione di un gradiente di diffusione di  $800 \text{ s/mm}^2$  si ottiene una notevole perdita di segnale dei linfonodi ascellari, ma non della massa mediastinica che mantiene elevata intensità di segnale. **d** Mappa ADC: alto segnale dei linfonodi conseguente ad alta diffusività ( $^\circ$ ) a tale livello, verosimilmente per fenomeni colliquativi. Il segnale della lesione tumorale presenta viceversa basso ADC (\*) prodotto probabilmente dall'elevata cellularità di questa neoplasia; la neoplasia è caratterizzata dunque da basso ADC, ma presenta elevato segnale in Dw.

between  $0.15$  and  $0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  [47–49], while red marrow appears to have a higher ADC value than yellow [47]. The highest ADC values were found by Nonomura et al. [7], who assessed marrow at the level of the iliac crest, distinguishing three degrees of marrow normality: hypocellular ( $0.31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ), normocellular ( $0.82 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) and hypercellular ( $1.29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ), the last of which was measured in paediatric patients. These high levels may be explained by the low  $b$  values used ( $30\text{--}300 \text{ s/mm}^2$ ). Indeed, in another case series, ADC calculated with  $b=800 \text{ s/mm}^2$  on a population of 15 paediatric patients under 5 years of age (i.e. with nearly ubiquitous hypercellular marrow) was lower, with a value of  $0.57 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (Fig. 13) [50].

In theory, any condition that increases the extracellular space should increase ADC value, which, in contrast, decreases in the presence of hypercellularity (due to an increase

ipercellulare pressoché ubiquitario) è risultato inferiore, con valori di  $0,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (Fig. 13) [50].

In teoria, qualsiasi condizione di aumento dello spazio extra-cellulare dovrebbe determinare un incremento dell'ADC, che viceversa diminuisce in condizioni di ipercellularità (per aumento del numero delle cellule e quindi delle membrane per unità di volume, con conseguente situazione di "diffusione ristretta"). Su questo presupposto si è basata la valutazione con DwI dei crolli vertebrali, nel tentativo di distinguere quelli su base osteoporotica da quelli "secondari", soprattutto qualora sia presente edema dell'intero soma e/o dei peduncoli vertebrali [51]. Numerosi lavori hanno valutato il DwI nella caratterizzazione dei cedimenti vertebrali, ottenendo in alcuni casi anche una quantificazione dell'ADC del soma ceduto. In un campione di 102 fratture, si è riscontrata una specificità del 91% nella diagnosi di crol-



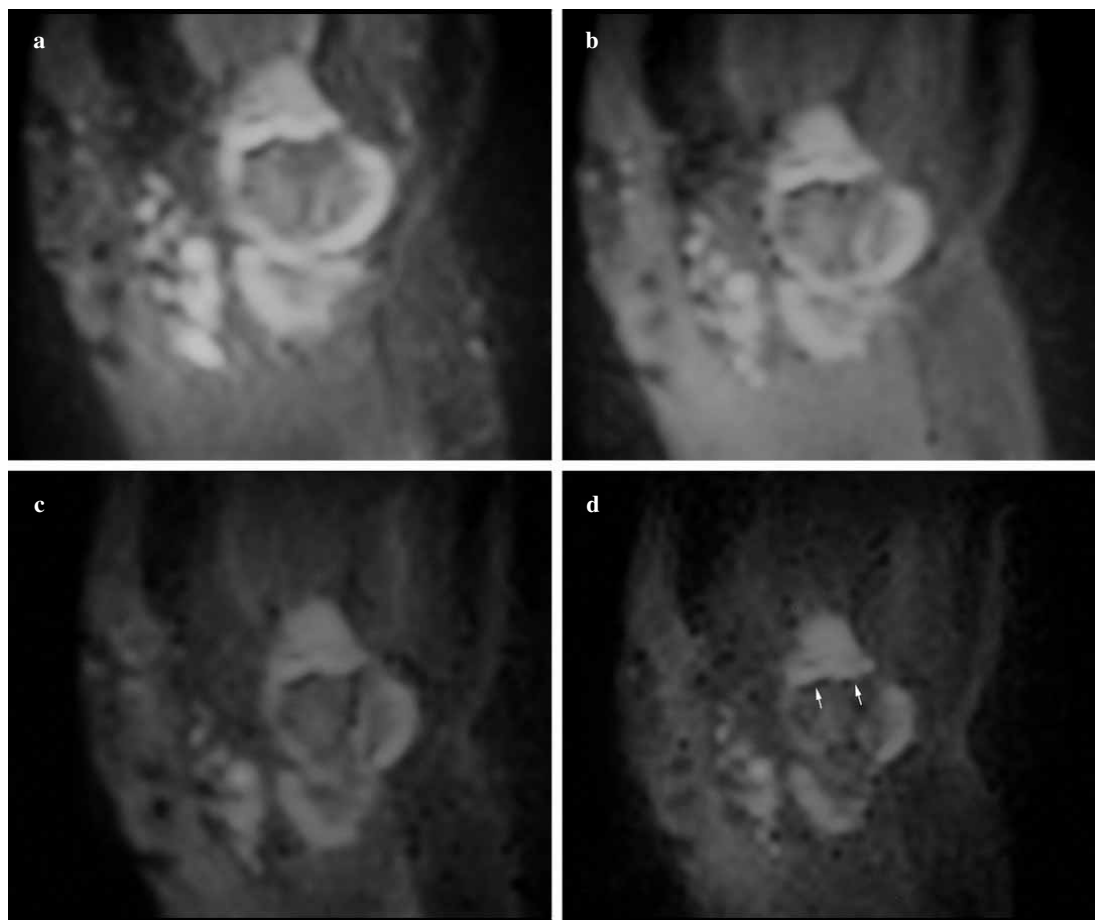
**Fig. 12** Muscular anisotropy. Acquisition of single-shot echoplanar diffusion-weighted (SE-EPI-Dw) images using orthogonal diffusion gradients oriented along the anteroposterior axis (AP, corresponding to the phase code), laterolateral (LL, corresponding to the read code) and craniocaudal (CrC, corresponding to the slice selection) direction, respectively. Axial DW slice image, obtained along the longitudinal axis of the soleus muscle and the lateral belly of the triceps sura, shows greater hypointensity (white arrowhead) than shown by Dw images acquired along the other two directions in space. This is due to the greater diffusion in that direction, as the apparent diffusion coefficient (ADC) value under each image demonstrates.

**Fig. 12** Anisotropia muscolare. Acquisizione di immagini SE-EPI-Dw utilizzando gradienti di diffusione orientati rispettivamente lungo l'asse antero-posteriore (AP, corrispondente alla codifica di fase: phase), latero-laterale (LL, corrispondente alla codifica di lettura: read) e lungo la direzione cranio-caudale (CrC, corrispondente alla selezione di strato: slice), tra loro ortogonali. L'immagine Dw-slice assiale, ottenuta lungo l'asse longitudinale del muscolo soleo e del ventre laterale del tricipite della sura, mostra una ipointensità (testa di freccia bianca) maggiore rispetto a quanto mostrato dalle immagini Dw acquisite lungo le altre due direzioni dello spazio, in relazione ad una maggiore diffusione in tale direzione, testimoniata dal valore dell'ADC riportato sotto ciascuna immagine.

in the number of cells and therefore membranes per unit of volume, with consequent “restricted diffusion”). This is the basis for using Dw imaging to assess vertebral collapse in the attempt to distinguish those due to osteoporosis and those “secondary” in nature, especially when oedema is present in the entire vertebral body and/or peduncles [51]. Numerous studies have assessed the capabilities of Dw imaging to characterize vertebral collapse, in some cases even obtaining a quantification of ADC of the collapsed vertebral body. In a sample of 102 fractures, a specificity of 91% was calculated in the diagnosis of “secondary” collapse [52]. When assessed with the same sequence, vertebral collapse due to osteoporosis tends to have a hypointense signal in Dw sequences (i.e. high diffusion – high ADC) while vertebral collapse due to metastasis has a hyperintense signal in Dw (low diffusion – low ADC) [53]. Bearing in mind that SE-EPI-SSH sequences enable ADC to be quantified, in the case series with similar and, for the most, part high b values (880–1,000 s/mm<sup>2</sup>), calculated ADC value ranges from 1.61 to 1.94x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s in osteoporotic collapse and from 0.69 to 0.82x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s in

lo “secondario” [52]. Il crollo vertebrale su base osteoporotica tende inoltre, se valutato con la stessa sequenza, a presentare ipointensità di segnale nelle sequenze Dw (ossia elevata diffusione – alto ADC), mentre il cedimento vertebrale secondario a metastasi presenta iperintensità di segnale nelle Dw (bassa diffusione – basso ADC) [53]. Ricordando che le sequenze SE-EPI-SSH permettono di quantificare l'ADC, nelle casistiche con b sovrapponibili e tendenzialmente elevati (880–1000 s/mm<sup>2</sup>), tale valore varia tra 1,61 e 1,94 nei crolli osteoporotici e tra 0,69 e 0,82x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s in quelli su base sostitutiva [49, 54].

Infine, Castillo et al. riportano dati contraddittori rispetto a quanto fin qui descritto [55], anche se in tale studio erano presenti ben 9/15 metastasi sclerotiche note, nelle quali la scarsa presenza di protoni diffusibili determina un basso segnale sia nell'immagine di riferimento (b=0) che nell'immagine Dw; il rischio di falsi negativi nelle lesioni ripetitive osteosclerotiche è stato riportato anche da altri autori [49]. Bisogna inoltre sottolineare come tale limite è in parte legato all'utilizzo, negli studi citati, di sequenze che



**Fig. 13a-d** Normal marrow in the knee of an 8-year-old child. **a** Single-shot echoplanar diffusion-weighted (SE-EPI-Dw) image with fat signal suppression in the sagittal plane with  $b=0$   $s/mm^2$ . **b-d** Images with increasing  $b$  value (300, 600, 800  $s/mm^2$ ). Signal-to-noise ratio progressively decreases as  $b$  increases. Marked hypointensity of the marrow almost remains the same while the hyperintense fissure of the metaphysis at the level of both femur (white arrows) and tibia is evident.

*Fig. 13a-d* Midollo normale in ginocchio di bambino di 8 anni. *a* Immagine SE-EPI-Dw con soppressione del grasso sul piano sagittale con  $b=0$   $s/mm^2$ . *b-d* Immagini a  $b$  crescenti pari a 300, 600, 800  $s/mm^2$ . Il rapporto segnale/rumore diminuisce progressivamente all'aumentare di  $b$ . Permane pressoché invariata la marcata ipointensità del midollo mentre è evidente la rima iperintensa della metafisi sia a livello femorale (frecche bianche) che tibiale.

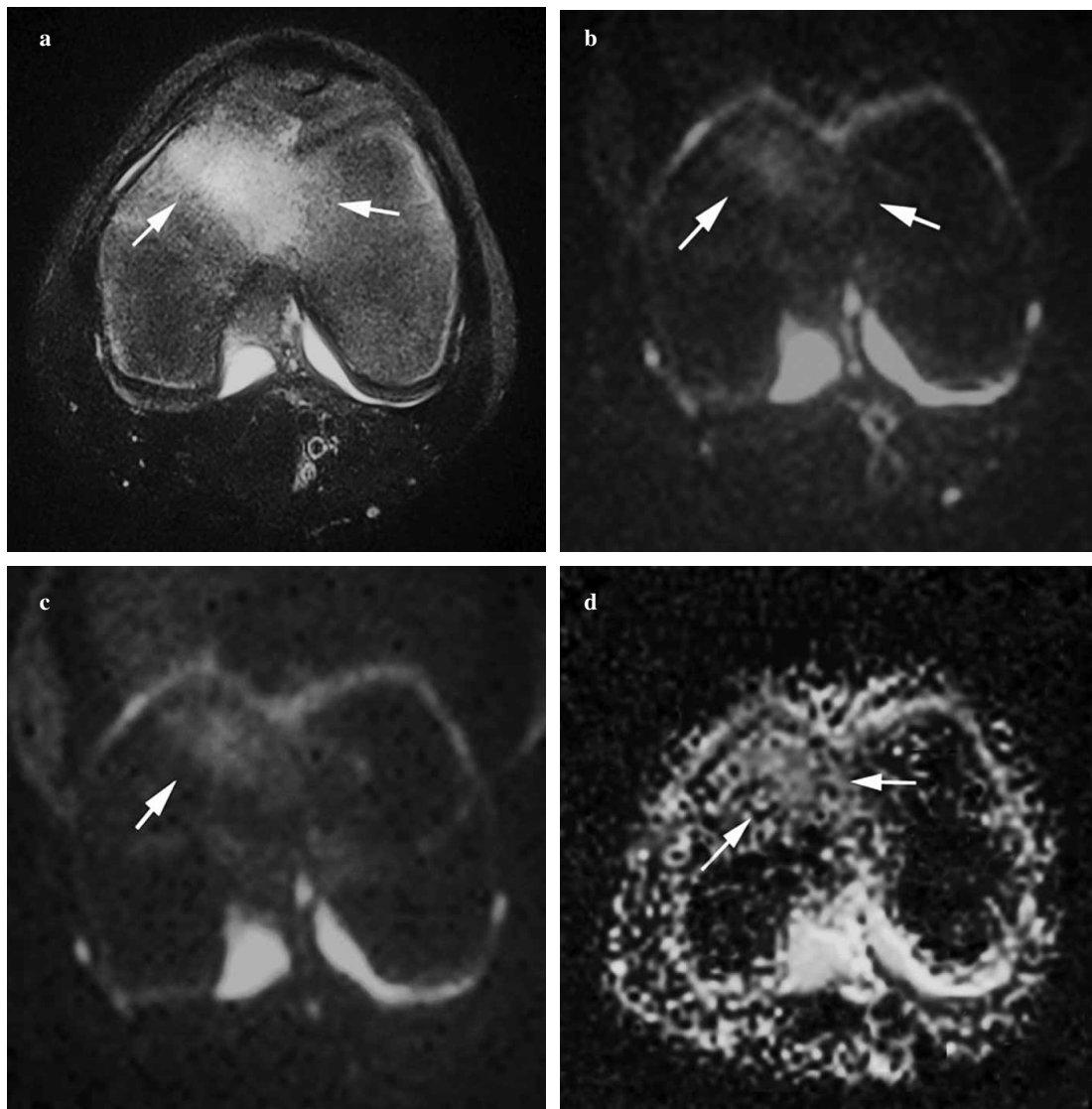
those due to other causes [49, 54].

Castillo et al. [55], however, report findings contradictory to the above even though in the study there were as many as 9/15 known sclerotic metastases, in which the limited presence of diffusible water molecules produces a low signal in both reference images ( $b=0$ ) and Dw images. The risk of false negatives in repetitive osteoporotic lesions has also been emphasized in another study [49]. It should also be borne in mind that this limitation is, in part, linked to the use of sequences in the studies mentioned that do not enable calculation of ADC.

We have already noted that ADC of bone marrow may vary in healthy subjects on the basis of the degree of adipose involution. This would justify the higher ADC value in haematopoietic marrow in the paediatric population, particularly those under 5 years of age, when both axial and appendicular skeletons (with the exception of phalanges) are hypercellular [56]. Dw imaging is able to distinguish those different characteristics of the marrow [7] since areas of high cellularity have a higher ADC value than hypocellular areas.

non permettono il calcolo dell'ADC.

Abbiamo già accennato in precedenza a come l'ADC midollare possa variare nei soggetti sani in funzione del grado di involuzione adiposa; tale dato giustificherebbe il valore più alto di questo indice nel midollo ematopoietico e nella popolazione infantile, in special modo al di sotto dei 5 anni, quando sia lo scheletro assile che quello appendicolare (ad eccezione delle falangi) è ipercellulare [56]. Il DwI permette di distinguere tali differenti caratteristiche del midollo [7], presentando le aree ad elevata cellularità un ADC maggiore rispetto a quelle ipocellulari. In particolare è stato dimostrato come non vi sia una significativa differenza di ADC tra il normale midollo ipercellulare e quello con ipercellularità secondaria ad infiltrazione linfomatosa, mentre tale differenza è significativa tra il midollo ipocellulare, quello normocellulare e l'ipercellulare emopoietico [7]. L'infiltrazione linfomatosa è stata valutata anche in un altro studio, che ha evidenziato una maggiore specificità del DwI rispetto alle sequenze T1-T2 pesate (92,5% vs. 77% e 91% rispettivamente), ma anche una minore sensibilità rispetto alla SE T1



**Fig. 14a-d** Posttraumatic medullary oedema in the femoral condyle. **a** Turbo spin echo (TSE) T2-weighted image with fat signal suppression showing hyperintensity of bone marrow (white arrows). **b** Single-shot echoplanar diffusion-weighted (SE-EPI-DW) image with  $b=0$   $s/mm^2$ . **c** SE-EPI-DW image with  $b=800$   $s/mm^2$ : with increased weighting in diffusion, the oedematous area remains hyperintense. **d** Apparent diffusion coefficient (ADC) map: oedematous area shows higher ADC value than surrounding bone marrow.

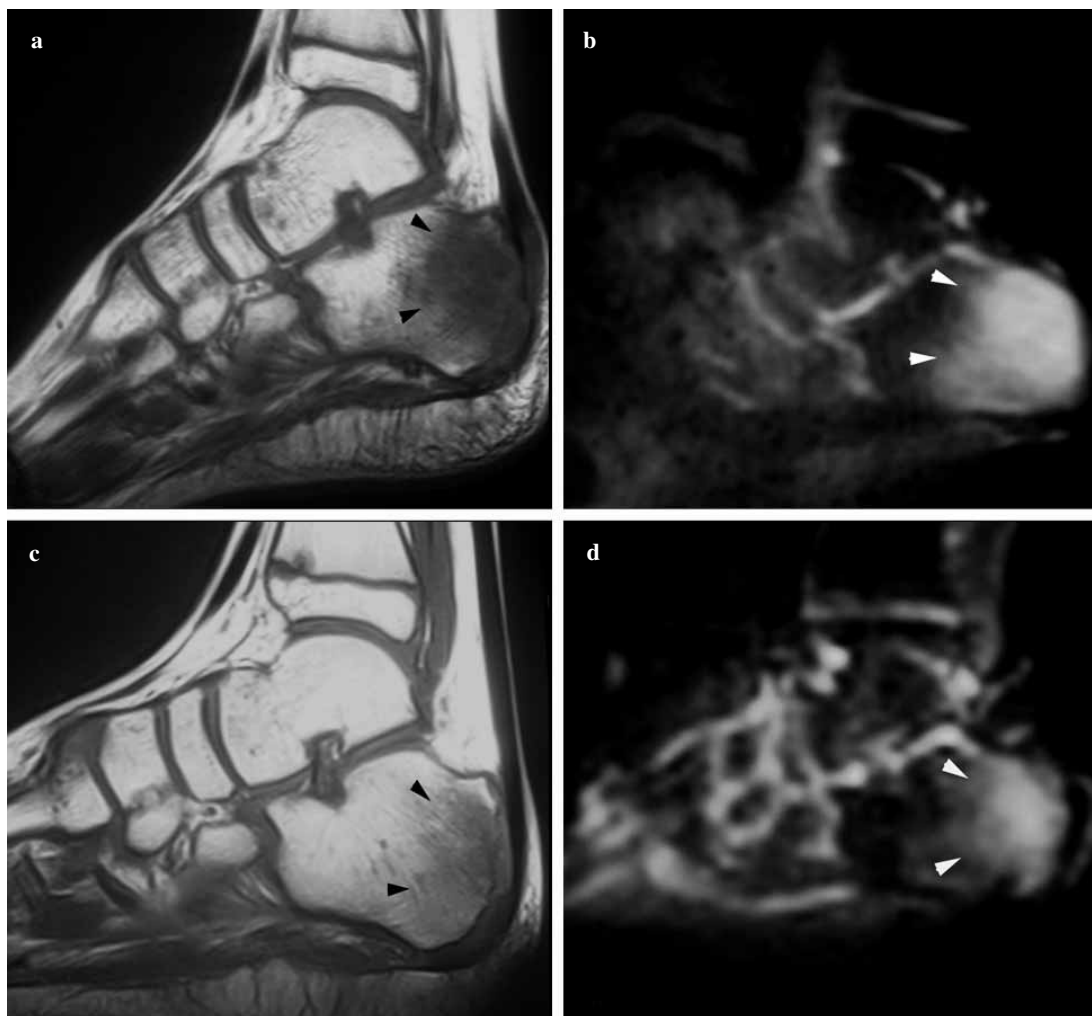
**Fig. 14a-d** Edema midollare post-traumatico in condilo femorale. **a** Immagine TSE T2 con soppressione del grasso, dove si rileva iperintensità della midollare ossea (frecche bianche). **b** Immagine SE-EPI-DW con  $b=0$   $s/mm^2$ . **c** Immagine SE-EPI-DW con  $b=800$   $s/mm^2$ : all'aumentare della pesatura in diffusione l'area edematosa permane iperintensa. **d** Mappa ADC: l'area edematosa presenta ADC superiore a quello del circostante midollo osseo.

It has been shown that there is no significant difference in ADC between normal hypercellular marrow and marrow with hypercellularity resulting from lymphomatous infiltration while the difference is significant between hypocellular marrow, normocellular marrow and hypercellular haematopoietic marrow [7]. Lymphomatous infiltration was assessed in another study that showed higher specificity of DW imaging than T1- and T2-weighted sequences (92.5% vs. 77% and 91%, respectively) although a lower sensitivity than SE T1 (77% vs. 92%) [57].

All the above clearly suggests that any alteration to the extracellular compartment and the cellularity of bone marrow can be measured as a change in proton diffusion. In 15 patients with knee injury and using a  $b$  value of  $950$   $s/mm^2$ , a

(77% vs. 92%) [57].

Per quanto fin qui detto, risulta evidente che qualsiasi alterazione del compartimento extracellulare e della cellularità del midollo osseo può essere evidenziata come modificazione della diffusibilità protonica. In 15 pazienti con trauma del ginocchio, utilizzando un fattore  $b$  di  $950$   $s/mm^2$ , si è riscontrato un significativo aumento dell'ADC nelle aree corrispondenti ad edema midollare (valore medio  $0,82 \times 10^{-3}$   $mm^2/s$ ) rispetto a quello misurato nel midollo indenne ( $0,15 \times 10^{-3}$   $mm^2/s$ ) (Fig. 14) [47, 50]. Tali valori sono in linea con quanto riportato da Baur [11]: utilizzando  $b$  di  $750$   $s/mm^2$ , vengono riferiti valori di ADC pari a circa  $1,37$  e  $0,95 \times 10^{-3}$   $mm^2/s$  in caso di edema midollare e metastasi, rispettivamente. Non vi sono valutazioni cliniche relative



**Fig. 15a-d** Calcaneal osteomyelitis. **a** In the single-shot echoplanar (SE) T1-weighted image at the time of diagnosis, an extensive area of bone marrow hypointensity at the level of the posterior portion of the ankle is evident (*black arrowhead*). **b** Single-shot echoplanar diffusion-weighted (SE-EPI-Dw) image obtained with  $b=300$  s/mm<sup>2</sup>: diffuse medullary hyperintensity (*white arrowheads*). **c** At 1-month follow-up, signal change appears reduced in the SE T1-weighted image. **d** Dw acquisition shows a similar reduction in the area of increased signal.

**Fig. 15a-c** Osteomielite calcaneare. **a** Nella SE T1 pesata al momento della diagnosi è evidente una estesa area di ipointensità della midollare ossea a livello della porzione posteriore del calcagno (*punte di freccia nere*). **b** Immagine SE-EPI-Dw ottenuta con  $b=300$  s/mm<sup>2</sup>: diffusa iperintensità midollare (*punte di freccia bianche*). **c** Nel controllo dopo 1 mese l'alterazione di segnale appare ridotta nell'immagine SE T1 pesata. **d** L'acquisizione Dw mostra analogo riduzione dell'area di aumentato segnale.

significantly higher ADC value was found in areas corresponding to medullary oedema (mean value  $0.82 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) compared with healthy marrow ( $0.14 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) (Fig. 14) [47, 50]. These values are in line with the findings of Baur [11]. Using a  $b$  value of 750 s/mm<sup>2</sup>, ADC values of 1.37 and  $0.95 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s were calculated for medullary oedema and metastasis, respectively. There have been no clinical studies regarding the use of Dw imaging in bone tumours, with the exception of the above-mentioned work on vertebral metastasis and the relatively few studies regarding lymphomatous infiltration. However, thanks to a number of experimental studies, including the above-mentioned study by Lang et al. [44], we know that ADC can be a sensitive indicator of the response of those tumours to treatment (given the progressive increase in ADC in the necrotic component). In a study performed on patients affected by vertebral metastasis and in a time interval ranging from 1 to 6 months following radio-

*all'utilizzo del DwI nelle neoplasie ossee, ad eccezione di quanto già riportato a proposito delle metastasi vertebrali e dei pochi lavori sulla valutazione dell'infiltrazione linfomatosa. Grazie ad alcuni studi sperimentali, tra cui quello già citato di Lang et al. [44], sappiamo tuttavia che l'ADC può essere un sensibile indicatore della risposta di tali neoplasie ai trattamenti (dato il progressivo aumento dell'ADC della componente necrotica). In uno studio condotto su pazienti affetti da metastasi vertebrali, in un intervallo di tempo compreso tra 1 e 6 mesi dopo terapia radiante, gli autori [58] hanno riscontrato, sulle immagini Dw, una iperintensità di segnale delle metastasi nella valutazione pre-terapeutica, in relazione ai bassi valori di ADC delle lesioni ripetitive ( $0,78 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s). Nelle successive indagini in corso di terapia si è evidenziata progressiva perdita di segnale, per l'aumento di diffusività causato dall'incremento dell'acqua extra-cellulare e dalla diminuzione della componente cellu-*



therapy, Byun et al. [58] found in Dw images a hyperintense signal of the metastasis in the pretreatment assessment in relation to the low ADC values of repetitive lesions ( $0.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ). Examinations performed during therapy revealed progressive loss of signal owing to the increase in diffusivity caused by the increase in extracellular water and the decrease in the cellular component ( $1.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ). These changes first appeared 1 month after the beginning of therapy, which, if confirmed, would place Dw imaging at a distinct advantage over bone scintigraphy, which cannot be performed prior to 6 months due to the false hyperfixation produced in that period by bone repair. In the same way, using a b value of  $1,000 \text{ s}/\text{mm}^2$ , an ADC value was shown at the peak effectiveness of treatment to be about three times higher than the value when treatment began [59].

Cartilaginous structures have the potential to be well assessed by Dw imaging thanks to their high water content [39]. One study established a correlation between loss of proteoglycans, which occurs in degenerative processes, and increase in cartilaginous ADC [60]. However, only in recent years and thanks to the development of new acquisition techniques have targeted studies been performed in this respect. The technical limitation regards the short T2 of cartilage, which necessitates Dw sequences with a relatively low TE and appropriate spatial resolution. In this sense, the SE-EPI-SSh sequences, despite having a very short TE, are unable to provide high resolution images while SSFP sequences, as stated above, have the disadvantage of not enabling the calculation of ADC. For these reasons, early studies of joints were performed on samples of cartilage and often with dedicated devices. A steady-state DW sequence has recently been used with an “echo navigator” to reduce motion artefacts and increase spatial resolution. The patellar cartilage showed a progressive reduction in signal intensity with an increasing b value while the signal for synovial fluid was totally absent due to high diffusion [61]. This finding appears to vary in relation to the nature of the effusion: a significant difference between ADC of effusion of a degenerative and inflammatory nature was found ( $2.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  and  $3.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , respectively) [6].

The authors of the study explain this finding as the result of hyaluronidase activity present in inflammatory forms, which causes reduction in hyaluronic acid concentration, with a consequent decrease in viscosity.

The dependence of Dw images on diffusivity of water molecules and the possibility of quantifying their movement therefore hold great promise for increasing the global ability of MR to distinguish benign from malignant lesions. In some cases, as in assessment of vertebral fractures and follow-up of soft tissue tumours or lymphomas undergoing adjuvant treatment, a large number of studies have been published, and the preliminary results obtained to date appear encouraging. Work done to date regarding use of Dw imaging to assess cartilage, although limited to *in vitro* studies, seems to offer developments in the near future in line with technological progress in hardware (coils with a higher SNR) and software (new sequences) in response to clinical and therapeutic needs of increasingly “molecular” imaging techniques. Nonetheless, an increase in spatial resolution will be re-

quire ( $1.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ). Tali modificazioni sono comparse un mese dopo l'inizio della terapia e questo rappresenterebbe, se confermato da altri studi, un vantaggio rispetto alla scintigrafia ossea, che non può essere eseguita prima di 6 mesi a causa della falsa ipercaptazione prodotta in tale periodo dall'attività osteoriparativa. Allo stesso modo, si è dimostrato, utilizzando  $b=1000 \text{ s}/\text{mm}^2$ , un aumento dell'ADC di circa 3 volte rispetto al valore di partenza nella fase di massima efficacia terapeutica [59].

Le strutture cartilaginee sono potenzialmente ben valutabili con DwI, a causa del loro contenuto idrico [39]: alcuni autori hanno stabilito una correlazione tra la perdita di proteoglicani che avviene nei processi degenerativi e l'aumento dell'ADC cartilagineo [60]. Tuttavia solo negli ultimi anni, grazie allo sviluppo di nuove tecniche di acquisizione in D, sono stati fatti studi mirati in questo ambito. Il limite tecnico è costituito dal breve T2 delle cartilagini che rende necessarie sequenze pesate in diffusione con TE relativamente basso e risoluzione spaziale adeguata. In questo senso le sequenze SE-EPI-SSh, pur con TE brevissimo, non consentono immagini ad elevata risoluzione, mentre quelle SSFP presentano, come accennato in precedenza, lo svantaggio di non permettere il calcolo dell'ADC. Per questi motivi i primi studi in ambito articolare sono stati effettuati su campioni di cartilagine, spesso con apparecchi dedicati. È stata recentemente utilizzata una sequenza steady-state Dw a cui è stato applicato un “eco-navigatore” per ridurre gli artefatti da movimento ed aumentare la risoluzione spaziale: la cartilagine rotulea ha presentato progressiva riduzione dell'intensità di segnale all'aumentare del valore di b, mentre il liquido sinoviale è risultato completamente privo di segnale per l'elevata diffusione [61]. Tale reperto sembra variare in relazione alla natura del versamento: è stata riscontrata una significativa differenza tra ADC dei versamenti di natura degenerativa ed infiammatoria (rispettivamente  $2,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  e  $3,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) [6]. Questo dato è stato spiegato dagli autori come il prodotto dell'attività della ialuronidasi presente nelle forme infiammatorie, che determina una riduzione della concentrazione dell'acido ialuronico con conseguente decremento della viscosità.

La dipendenza dell'immagine Dw dalla diffusività dei protoni dell'acqua e la possibilità di quantificarne il movimento risulta quindi molto promettente nell'aumentare la capacità globale della RM nel distinguere le lesioni benigne da quelle maligne.

In alcuni casi, come nella valutazione delle fratture vertebrali e nel follow-up delle neoplasie dei tessuti molli o dei linfomi in corso di terapia adiuvante, la letteratura offre un'ampia casistica ed i risultati preliminari ottenuti ad oggi sembrano incoraggianti. Quanto riportato nella valutazione con DWI delle cartilagini, sebbene limitato a studi *in vitro*, sembra poter avere sviluppo nel prossimo futuro parallelamente ai progressi tecnologici sia nel campo del hardware (bobine di quadratura a più elevato S/R) che del software (nuove sequenze), rispondendo alle esigenze cliniche e terapeutiche di un imaging sempre più “molecolare”. Sarà comunque necessario aumentare la risoluzione spaziale ed eliminare l'influenza del flusso capillare sulla genesi del segnale di diffusione, in modo da poter stabilire valori di ADC

quired along with elimination of the effects of capillary flow on the genesis of the diffusion signal to establish reliable ADC values that are reproducible in the various districts and individual pathologies. Dw sequences also need to be validated on a broad number of cases in an attempt to define sequences and b values that guarantee optimal results in the musculoskeletal district.

Recently, a number of studies were performed on animals using a diffusion sequence with steady-state sequential acquisitions known as "line scan", both before and after induction of femoral ischaemia [62]. The study showed a variation of ADC values in the epiphysis characterized by an initial reduction (-26% in the first 3 h) followed by progressive increase (+27% after 5 h; +75% after 96 h). These findings are suggestive of early cytotoxic oedema, which would justify the initial restricted diffusion and consequent cellular lysis, which, in contrast, would tend to increase water molecule diffusion.

These findings may have a significant impact in paediatrics regarding treatment of Legg-Calvé-Perthes disease, in which knowledge of the extension of ischaemia and its duration is vital for establishing the most appropriate treatment. The results seem to confirm anecdotal evidence: medullary oedema with a mean ADC of  $1.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  compared with a normal value of  $0.56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  [50]. An increase in diffusion is also identifiable in osteomyelitis, mostly likely due to hyperaemia, an increase in extracellular space and presence of necrotic foci. However, Dw imaging does not appear to be able to differentiate between an increase in ADC present in inflammatory foci and an increase due to medullary oedema and osteochondritis [63]. In some cases of osteomyelitis, a mean ADC of  $1.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  was found [50]. The same study also noted in a limited number of cases a significant reduction in ADC after a cycle of antibiotics (Fig. 15). Considering the extremely short duration of Dw sequences (about 30 s with SE-EPI sequences) and the peculiarity of paediatric imaging, this finding may suggest the use of Dw imaging in follow-up of bone marrow inflammation in general and osteomyelitis in particular.

*affidabili e riproducibili nei vari distretti e nelle singole patologie. Appare necessaria la validazione delle sequenze Dw su più ampie casistiche, nel tentativo di definire le sequenze ed i valori di b che garantiscano i migliori risultati nel distretto muscolo-scheletrico.*

*Recentemente sono stati condotti alcuni studi su animali, utilizzando una sequenza di diffusione ad acquisizioni sequenziali in steady-state, nota come "line-scan", prima e dopo induzione di ischemia femorale [62]. Gli autori hanno riscontrato nell'epifisi una variazione dei valori di ADC caratterizzata da una iniziale diminuzione (-26% nelle prime 3 ore), seguita da un progressivo aumento (+27% dopo 6 ore, +75% dopo 96 ore), tali risultati sono stati posti in relazione ad un precoce edema citotossico, che giustificherebbe la iniziale diffusione ristretta, e ad una successiva lisi cellulare, che, al contrario, determinerebbe l'aumento della diffusività protonica.*

*Questi risultati potrebbero avere un significativo impatto in pediatria, sul trattamento della malattia di Legg-Calvé-Perthes, nella quale è importante conoscere l'estensione dell'ischemia e la sua durata, al fine di stabilire la terapia più appropriata. Questi risultati sembrano confermati, ad ora, da riscontri aneddotici: edema midollare con ADC medio di  $1,22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , rispetto a valori di normalità di  $0,56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  [50]. Un aumento della diffusione è rilevabile anche nelle osteomieliti, a causa verosimilmente dell'iperemia, dell'aumento dello spazio extracellulare e della presenza di foci necrotici; non sembra tuttavia che il DwI permetta di differenziare l'aumento dell'ADC presente nei focolai flogistici da quello dell'edema midollare e delle osteocondriti [63]. In alcuni casi di osteomielite è stato rilevato ADC medio di circa  $1,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  [50]; gli stessi autori segnalano, in un numero ancora esiguo di casi, significativa riduzione di ADC dopo un ciclo di terapia antibiotica (Fig. 15). Considerando la brevissima durata della sequenza Dw (circa 30 secondi con sequenze SE-EPI) e le peculiarità dell'imaging pediatrico, questo rilievo potrebbe consigliare l'utilizzo del DwI proprio nel follow-up delle flogosi ossee midollari ed in particolare delle osteomieliti.*

## References/Bibliografia

1. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D et al (1986) MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161:401-407
2. Laghi A, Catalano C, Assael F et al (2001) Diffusion-weighted echo-planar sequences for the evaluation of the upper abdomen: technique optimization. *Radiol Med* 101:213-218
3. Yamashita Y, Tang Y, Takahashi M (1998) Ultrafast MR imaging of the abdomen: echo planar imaging and diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 8:367-374
4. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E et al (2003) 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* 226:71-78
5. Ahvenjarvi L, Jauhiainen J, Oikarinen J et al (2000) Exercise induced signal intensity and ADC change in skeletal muscle. *Society of Magnetic Resonance in Medicine, Book of abstracts*, 756
6. Eustace S, DiMasi M, Adams J et al (2000) In vitro and in vivo spin echo diffusion imaging characteristics of synovial fluid: potential non-invasive differentiation of inflammatory and degenerative arthritis. *Skeletal Radiol* 29:320-323
7. Nonomura Y, Yasumoto M, Yoshimura R et al (2001) Relationship between bone marrow cellularity and apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson Imaging* 13:757-760

8. Colagrande S, Pallotta S, Vanzulli A et al (2005) The diffusion parameter in magnetic resonance: physics, techniques and semeiotics. *Radiol Med* 109:1–16
9. Taouli B, Martin AJ, Qayyum A et al (2004) Parallel imaging and diffusion tensor imaging for diffusion-weighted MRI of the liver: preliminary experience in healthy volunteers. *AJR Am J Roentgenol* 183:677–680
10. Cova M, Squillaci E, Stacul F et al (2004) Diffusion-weighted MRI in the evaluation of renal lesions: preliminary results. *Br J Radiol* 77:851–857
11. Baur A (2003) Diffusion-weighted imaging (DWI) of bone marrow lesion. *ESSR, Book of abstracts (Aahur)*, 104
12. Buxton RB (1993) The diffusion sensitivity of fast steady-state free precession imaging. *Magn Reson Med* 29:235–243
13. Turner R, Le Bihan D, Maier J et al (1990) Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology* 177:407–414
14. Keogan MT, Edelman RR (2001) Technologic advances in abdominal MR Imaging. *Radiology* 220:310–320
15. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J et al (1998) Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 170:397–402
16. Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S et al (1997) Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 204:739–744
17. Yamada I, Aung W, Himeno Y et al (1998) Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology* 210:617–623
18. Kim T, Murakami T, Takahashi S et al (1999) Diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging for liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 173:393–398
19. Bammer R, Keeling SL, Augustin M et al (2001) Improved diffusion-weighted single-shot echo-planar imaging (EPI) in stroke using sensitivity encoding (SENSE). *Magn Reson Med* 46:548–554
20. Hunsche S, Moseley ME, Stoeter P et al (2001) Diffusion-tensor MR imaging at 1.5 and 3.0 T: initial observations. *Radiology* 221:550–556
21. Boulanger Y, Amara M, Lepanto L et al (2003) Diffusion-weighted MR imaging of the liver of hepatitis C patients. *NMR Biomed* 16:132–136
22. Aubé C, Racineux PX, Lebigot J et al (2004) Diagnosis and quantification of hepatic fibrosis with diffusion weighted MR imaging: preliminary results. *J Radiol* 85:301–306
23. Irie H, Honda H, Kuroiwa T et al (2002) Measurement of the apparent diffusion coefficient in intraductal mucin-producing tumor of the pancreas by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Abdom Imaging* 27:82–87
24. Yamashita Y, Namimoto T, Mitsuzaki K et al (1998) Mucin-producing tumor of the pancreas: diagnostic value of diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 208:605–609
25. Fukuda Y, Ohashi I, Hanafusa K et al (2000) Anisotropic diffusion in kidney: apparent diffusion coefficient measurements for clinical use. *J Magn Reson Imaging* 11:156–160
26. Müller MF, Prasad PV, Siewert B et al (1994) Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology* 190:475–478
27. Müller MF, Prasad PV, Bimmler D et al (1994) Functional imaging of the kidney by means of measurement of the apparent diffusion coefficient. *Radiology* 193:711–715
28. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K et al (1999) Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 9:832–837
29. Toyoshima S, Noguchi K, Seto H et al (2000) Functional evaluation of hydronephrosis by diffusion-weighted MR imaging. Relationship between apparent diffusion coefficient and split glomerular filtration rate. *Acta Radiol* 41:642–646
30. Laissy JP, Menegazzo D, Dumont E et al (2000) Hemodynamic effect of iodinated high-viscosity contrast medium in the rat kidney: a diffusion-weighted MRI feasibility study. *Invest Radiol* 35:647–665
31. Verswijvel G, Vandecaveye V, Gelin G et al (2002) Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal infection: preliminary results. *JBR-BTR* 85:100–103
32. Chan JH, Tsui EY, Luk SH et al (2001) MR diffusion-weighted imaging of kidney: differentiation between hydronephrosis and pyonephrosis. *Clin Imaging* 25:110–113
33. Carbone SF, Cappellini M, Antonello M et al (2003) Feasibility of diffusion-weighted MR Imaging in pediatric abdomen: preliminary report. *Pediatr Radiol* 33[Suppl 2]:S30
34. Mürtz P, Flacke S, Träber F et al (2002) Abdomen: diffusion-weighted MR imaging with pulse-triggered single-shot sequences. *Radiology* 224:258–264
35. Uhl M, Althoefer C, Kontny U et al (2002) MRI-diffusion imaging of neuroblastomas: first results and correlation to histology. *Eur Radiol* 12:2335–2338
36. Grenier N, Basseau F, Ries M et al (2003) Functional MRI of the kidney. *Abdom Imaging* 28:164–175
37. Erlemann R, Sciuk J, Bosse A et al (1990) Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal scintigraphy. *Radiology* 175:791–796
38. van Rijswijk CS, Kunz P, Hogendoorn PC et al (2002) Diffusion-weighted MRI in the characterization of soft-tissue tumors. *J Magn Reson Imaging* 15:302–307
39. Knauss R, Schiller J, Fleischer G et al (1999) Self-diffusion of water in cartilage and cartilage components as studied by pulsed field gradient NMR. *Magn Reson Med* 4:1285–1292
40. van Doorn A, Bovendeerd PH, Nicolay K et al (1996) Determination of muscle fibre orientation using Diffusion-Weighted MRI. *Eur J Morphol* 34:325
41. Einarsdottir H, Karlsson M, Wejde J et al (2004) Diffusion-weighted MRI of soft tissue tumors. *Eur Radiol* 14:959–963
42. Nagata S, Nishimura H, Uchida M et al (2003) Usefulness of diffusion-weighted MRI in distinguishing different components and in differentiating benign from malignant musculoskeletal tumors. *Abstracts of ECR, Vienna*
43. Lee SH, Suh JS, Jeong EK et al (2002) Apparent diffusion coefficient using multishot echo planar technique in musculoskeletal disease: differentiation between cystic lesion and vascular tumors. *Proc Intl Soc Magn Reson Med*
44. Lang P, Wendland MF, Saeed M et al (1998) Osteogenic sarcoma: noninvasive in vivo assessment of tumor necrosis with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 206:227–235
45. Herneth AM, Guccione S, Bednarski M (2003) Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. *Eur J Radiol* 45:208–213
46. Baur A, Huber A, Arbogast S et al (2001) Diffusion-weighted imaging of tumor recurrences and posttherapeutical soft-tissue changes in humans. *Eur Radiol* 11:828–833

47. Ward R, Caruthers S, Yablon C et al (2000) Analysis of diffusion changes in posttraumatic bone marrow using navigator-corrected diffusion gradients. *AJR Am J Roentgenol* 174:731–734
48. Dietrich O, Herlihy A, Dannels WR et al (2001) Diffusion-weighted imaging of the spine using radial k-space trajectories. *MAGMA* 12:23–31
49. Chan JH, Peh WC, Tsui EY et al (2002) Acute vertebral body compression fractures: discrimination between benign and malignant causes using apparent diffusion coefficients. *Br J Radiol* 75:207–214
50. Carbone SF, Antonello M, Moretti M et al (2004) La diffusione con sequenze echo-planari nel sistema muscolo-scheletrico in ambito pediatrico: esperienza preliminare. *Atti del congresso SIRM 2004. Radiol Med* 107:352
51. Jung HS, Jee WH, McCauley TR et al (2003) Discrimination of metastatic from acute osteoporotic compression spinal fractures with MR imaging. *Radiographics* 23:179–187
52. Baur A, Dietrich O, Reiser M (2003) Diffusion-weighted imaging of bone marrow: current status. *Eur Radiol* 13:1699–1708
53. Tasaly N, Ünlü E, Cokal N et al (2000) Can we differentiate benign versus malignant vertebral fractures with diffusion weighted MR imaging? *Radiology* 217[Suppl]:68
54. Herneth AM, Philipp MO, Naude J et al (2002) Vertebral metastases: assessment with apparent diffusion coefficient. *Radiology* 225:889–894
55. Castillo M, Arbelaez A, Smith JK et al (2000) Diffusion-weighted MR imaging offers no advantage over routine noncontrast MR imaging in the detection of vertebral metastases. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:948–953
56. Resnick D, Manolagas SC, Niwayama G et al (1995) Histogenesis, anatomy and physiology of bone. In: Resnick D (ed) *Diagnosis of bone and joint disorders*. WB Saunders Company, Philadelphia, P 609–651
57. Yasumoto M, Nonomura Y, Yoshimura R et al (2002) MR detection of iliac bone marrow involvement by malignant lymphoma with various MR sequences including diffusion-weighted echo-planar imaging. *Skeletal Radiol* 31:263–269
58. Byun WM, Shin SO, Chang Y et al (2002) Diffusion-weighted MR imaging of metastatic disease of the spine: assessment of response to therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 23:906–912
59. Ballon D, Dyke J, Schwartz LH et al (2000) Bone marrow segmentation in leukemia using diffusion and T2 weighted echo planar magnetic resonance imaging. *NMR Biomed* 13:321–328
60. Mlynàrik V, Bittsanský M, Sulzbacher L et al (2002) Comparison of Gd-DTPA enhanced T1 decrease with changes of ADC in articular cartilage with early degenerative disease. *Proc Intl Soc Magn Reson Med*
61. Miller KL, Hargreaves BA, Gold GE et al (2004) Steady-state diffusion-weighted imaging of in vivo knee cartilage. *Magn Reson Med* 51:394–398
62. Jaramillo D, Connolly SA, Vajapeyam S et al (2003) Normal and ischemic epiphysis of the femur: diffusion MR imaging study in piglets. *Radiology* 227:825–832
63. Byun WM (2001) Diffusion-weighted MR imaging of vertebral bone marrow. Differentiation of degenerative spines and spondylitis involving bone marrow adjacent to end plates. *Proc Intl Soc Magn Reson Med*