

DWI: Imágenes potenciadas en Difusión

Prof. Cristián Garrido Inostroza

Introducción

En el siglo XIX, el biólogo Robert Brown, observando partículas de polen se dio cuenta que estas partículas se movían en forma aleatoria, sin una dirección y sentido determinado. Observó este movimiento como dependiente de la agitación térmica y lo denominó “random walk”. Estos movimientos son los actualmente denominados “movimientos brownianos” Posteriormente Adolf Fick pudo establecer que estos movimientos eran dependientes de la concentración de partículas suspendidas en un solvente, y denominó a este fenómeno físico como “Difusión”, introduciendo el concepto de “Difusividad” que es la distancia recorrida por las partículas en una unidad de área en función del tiempo. Cabe señalar que la difusividad está caracterizada por un coeficiente denominado “Coeficiente de Difusión (D)”, característico para un soluto determinado en un solvente determinado. A nivel microscópico las unidades de este coeficiente son del orden de los $\mu\text{m}^2/\text{ms}$. En el siglo XX Albert Einstein sintetizó la difusividad en un coeficiente de difusión, en el cual la difusividad depende en forma directa de la constante de Boltzmann, de la temperatura; y en forma inversa de la viscosidad y del radio de las partículas.

El desarrollo de los conceptos anteriormente enunciados continuó avanzando con nuevos parámetros que determinan la difusión. En resonancia magnética la difusión puede ser estudiada incluso en forma cuantitativa, no sólo la capacidad de las moléculas de agua para difundir, sino que también, estudiar si existe una dirección preferente en la difusión de estas moléculas, lo que también puede ser registrado de forma gráfica. En este apunte se entregarán algunos conceptos fundamentales que permiten asociar estos fenómenos físicos con algunas condiciones fisiológicas y anatómicas normales, y su asociación con algunos fenómenos clínicos y patológicos de interés. Las técnicas de la resonancia magnética que permiten estudiar estos fenómenos se sustentan en estudios que datan de la década del 60 del siglo pasado, sin embargo, el desarrollo tecnológico sólo permitió su implementación para las aplicaciones clínicas recién en la década del 90. Inicialmente estas aplicaciones clínicas sólo permitían el estudio en el encéfalo. Actualmente el desarrollo de las secuencias y las mejoras en el equipamiento permiten la ejecución de estos estudios en otras localizaciones del cuerpo, aportando información fundamental para caracterizar distintas condiciones patológicas de forma no invasiva, de bajo costo y con un excelente rendimiento diagnóstico (sensibilidad y especificidad). El desarrollo de estas técnicas en resonancia magnética continúa, aportando nuevas perspectivas de abordaje de ciertas patologías y nuevas formas de post proceso y presentación de la información.

Difusión libre del agua

En el abordaje clásico de la difusión, el fenómeno se describe como partículas suspendidas en un solvente. En resonancia magnética las partículas que difunden son las moléculas de agua que difunden en el medio agua constituido por ellas mismas. Por este motivo el concepto físico correcto no es difusión, sino que es el concepto de “autodifusión” del agua. Para caracterizar este concepto se puede recurrir al ejemplo de una gota de tinta que se introduce en el agua. El momento en que la gota de tinta se introduce en un vaso de agua se denomina $t=0$, y en ese momento la gota tiene una forma esférica con una concentración máxima. A medida que transcurre el tiempo, el diámetro de esta esfera va aumentando y su concentración va disminuyendo, por lo que se puede caracterizar la difusión de las partículas de tinta tanto en función del diámetro de la esfera, como en función de la concentración, ambas en función del tiempo. Esto se debe a que la agitación térmica hace que cada partícula tenga la misma probabilidad de moverse en forma aleatoria, desplazándose de su localización original sin una dirección ni trayectoria preferente. Si la temperatura del sistema aumenta las partículas adquirirán una mayor velocidad, por lo que el diámetro de la esfera será aún mayor, así como su concentración será menor. Este movimiento aleatorio es el denominado movimiento browniano y dependerá del coeficiente de difusión de las moléculas de tinta suspendidas en el medio agua. Por este motivo, si se utilizara otra tinta con un coeficiente de difusión mayor, estas partículas se desplazarían aún más adquiriendo un mayor diámetro y una menor concentración en comparación con la tinta que tiene un coeficiente de difusión menor. Por lo tanto, la difusividad se puede caracterizar mediante la expresión $\langle x^2 \rangle = 6Dt$, en que la media cuadrática del desplazamiento depende de la probabilidad de las partículas de moverse en las tres direcciones del espacio, cada uno con dos sentidos, del tiempo y del coeficiente de difusión D . Las unidades del coeficiente de difusión son cm^2/s , y a nivel celular son del orden de los $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ (micras cuadradas por milisegundo).

En cuanto a la dirección de la difusión, esta se puede clasificar en isotrópica y en anisotrópica. La difusión isotrópica es aquella en la que las moléculas de agua pueden difundir en cualquier dirección y sentido del espacio, y en que cada molécula tiene la misma probabilidad de difundir que el resto que componen el vóxel. Este tipo de difusión es el que puede observarse en los ventrículos cerebrales. La difusión anisotrópica es aquella en la que las moléculas de agua encuentran barreras para difundir libremente, por lo que tendrán una mayor probabilidad de difundir en una dirección de modo preferente. Por ejemplo, este tipo de difusión es el que se observa en el espacio que se encuentra entre los tractos de fibras blancas que componen la sustancia blanca encefálica. En la difusión isotrópica la difusión puede representarse como una esfera, mientras que en la anisotrópica se representa como un elipsoide, ya que las fibras mielínicas se comportan como una barrera para la difusión libre de las moléculas de agua, por la que estas tendrán una mayor facilidad, y por lo tanto

probabilidad, de difundir en una dirección paralela a las fibras, dificultándose su difusión en forma perpendicular a estas (Fig. 1)

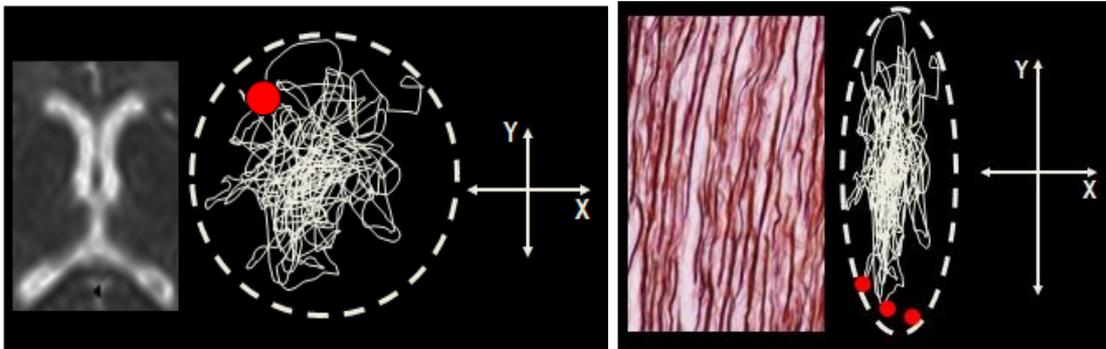


Fig. 1: Difusión isotrópica, representada como una esfera en los ventrículos laterales. Difusión anisotrópica, representada como un elipsoide en los tractos de fibras blancas del encéfalo

Coeficiente de Difusividad (D) y Coeficiente aparente de Difusión (ADC)

El coeficiente de difusividad es el parámetro que define la difusión en un medio físico, donde se caracteriza la capacidad de difundir que tiene un soluto en suspensión en un medio. En este caso, en D existe el supuesto de que este medio no tiene barreras que se opongan a la difusión libre, y además, se asume que el medio es homogéneo. Por este motivo, el coeficiente de difusividad **D** es un mal descriptor de la difusión en un medio biológico. En un medio biológico, y en el abordaje dado a la difusión en RM, lo que importa es la “autodifusión” del agua. El medio en el que difunde no es homogéneo, es decir, existen barreras a la difusión tales como las membranas celulares, la cantidad de células por unidad de volumen (celularidad) y la perfusión. A nivel tisular, los capilares se distribuyen en forma aleatoria, con un flujo constante en todas las direcciones del espacio. La velocidad del flujo dentro de los capilares es similar a la velocidad de las moléculas de agua que difunden en el intersticio del tejido, por lo que la perfusión puede “simular” la difusión. Este fenómeno se denomina “Pseudodifusión (D^*)” y fue enunciado por Denis LeBihan en 1986 como IVIM (IntraVoxel Incoherent Motions) cuantificando el aporte de la perfusión a la difusión total como de un 5%. Por este motivo en un medio biológico el parámetro D se cambia a otro parámetro denominado “Coeficiente Aparente de Difusión” o ADC, que describe la difusividad del agua con las restricciones a las que está sometida, y el aporte confusor de la pseudodifusión. ADC es la suma de $D+D^*$. Por lo tanto, ADC es lo mismo que la difusividad, pero en un medio biológico. La difusión libre, o no restringida, se manifiesta en las imágenes de RM como caída de señal, por lo que el efecto de la pseudodifusión se manifestará como una caída de señal de menos de un 5% que se expresará en toda imagen potenciada en difusión y que quedará incluida en el parámetro ADC.

Ecuación de Bloch-Torrey

La ecuación de Bloch-Torrey permite cuantificar el efecto de la difusión en la señal de RM, dependiendo de los parámetros TR, TE, T2 y T1 de los tejidos, pero principalmente dependiente de un parámetro que se denomina “coeficiente b” o “b-value”. Este valor b es un factor que se relaciona con la amplitud y la duración de los gradientes utilizados para generar las imágenes potenciadas en difusión. Existe una versión simplificada de esta ecuación que es la siguiente:

$$S = S_0 e^{-b \text{ ADC}}$$

En esta fórmula **S** es la señal después de aplicarse los gradientes que permiten generar las imágenes potenciadas en difusión. **S₀** es la señal del tejido sin la aplicación de estos gradientes mientras que el término $e^{-b \text{ ADC}}$ se comporta de forma parecida al término $e^{-\text{TE}/T_2}$ que representa la potenciación T2 dependiendo del parámetro TE. Según esta fórmula la potenciación en difusión depende del valor b, y del ADC de las moléculas cuyo patrón de difusión interesa caracterizar, El valor del ADC de las moléculas de agua está en el rango de los $10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$. Cabe señalar que el valor b (cuyas unidades son s mm^{-2}) puede ser seleccionado a discreción por el operador, y dependiendo de su valor es que la imagen quedará sometida a la disminución de señal por efecto de la difusión, del mismo modo en que el TE afecta a la potenciación T2. Si se utiliza un valor $b=0$, la señal quedará de la siguiente forma:

$$S = S_0 e^{-0 \times 10^{-3}} = S_0 \times 1 = S_0$$

Por lo tanto, al utilizar un valor $b=0$ la señal no reflejará el efecto de la difusión en la imagen. En este caso, la imagen tendrá una potenciación que depende exclusivamente de la secuencia seleccionada y de los parámetros TR y TE que en el caso de estas imágenes siempre tiende a potenciar en T2.

Si se utiliza un valor $b=1000$, la señal será afectada de la siguiente forma:

$$S = S_0 e^{-1000 \times 10^{-3}} = S_0 \times e^{-1} = 0.3679 S_0$$

Por lo tanto, en este ejemplo, al utilizar este valor b la señal caerá en aproximadamente un 63% (ya que la señal resultante es un 37% de la señal original). En este caso la caída de señal se debe a la expresión de la difusión, lo que se reflejará en imagen como zonas de menos señal en las regiones donde la difusión es libre, o está facilitada. Análogamente se puede concluir que las zonas donde la difusión está restringida se visualizan como hiperseñal. Por este motivo al utilizar valores b altos, la imagen quedará más potenciada en difusión. Si se usa otro ejemplo, utilizando un valor $b=3000$, el efecto en la señal será el siguiente:

$$S = S_0 e^{-3000 \times 10^{-3}} = S_0 \times e^{-3} = 0.05 S_0$$

Por lo tanto, en este ejemplo, la utilización de un valor $b=3000$ produce una caída de señal de un 95% por efecto de la difusión libre, por lo que la imagen tendrá sólo un 5% de la señal original. De este modo se puede concluir, que al utilizar valores

b más altos la imagen final estará más potenciada en difusión, sin embargo, la utilización de altos valores de b estará asociada a imágenes más ruidosas ya que se adquieren con mucho menos señal. Esta es una restricción para la utilización de altos valores b, especialmente al utilizar menores potencias de campo magnético.

Esta fórmula es una simplificación de la ecuación de Bloch-Torrey, cuya expresión original completa es la siguiente:

$$S = S_0 \rho (e^{-bD}) \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1}}\right) \left(e^{-\frac{TE}{T2}}\right)$$

D corresponde al ADC y ρ corresponde a la densidad protónica, ya que, en todo fenómeno de resonancia magnética estudiado, la densidad protónica siempre será un factor determinante en la cantidad de señal.

Coefficiente b y esquema de Stejskal-Tanner

El coeficiente b (factor b, b-valor o b-value) que controla la potenciación en difusión, puede ser determinado a voluntad en el resonador. Este coeficiente, cuyas unidades son s/mm^2 , es controlado mediante la aplicación de un esquema de gradientes adicional al esquema clásico de una secuencia de resonancia magnética. Este esquema de pulsos de gradientes bipolares fue desarrollado por Stejskal y Tanner en el año 1965. A pesar de los años, esta técnica aún continúa siendo la base de todas las secuencias de pulso, incluso las más sofisticadas, para el estudio de la difusión libre de moléculas de agua. Inicialmente fue descrita montada en una secuencia T2 TSE, pero actualmente se implementa en secuencias de pulso de cualquier tipo. En este esquema se aplican dos lóbulos de gradiente que se comportan de forma bipolar. Se sabe que la aplicación de un gradiente bipolar en un conjunto de espines estacionarios no produce un cambio en la fase de estos, desde el punto de vista de su fase antes y después de la aplicación de este gradiente. Si los espines son móviles, se producirá un refase imperfecto de ellos, lo que implica una pérdida de señal. De este modo, se establece que cuando hay difusión libre de las moléculas de agua habrá pérdida de señal, mientras que cuando la difusión está restringida la señal será mayor. Esto se puede observar gráficamente en las figuras 2 y 3.

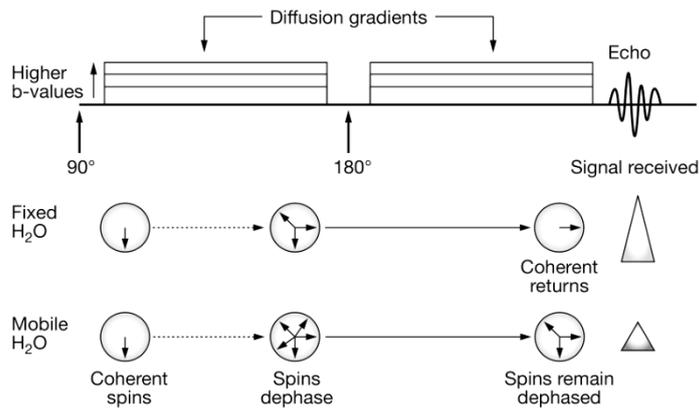


Fig. 2: Efecto en la fase de los espines móviles y estacionarios de un gradiente bipolar simétrico en torno a un pulso de 180°. En los espines estacionarios la fase es completamente refasada al final del 2º lóbulo obteniéndose una alta señal. En los espines móviles, el refase producido por el 2º lóbulo es imperfecto resultando en una baja señal. Por lo tanto, los espines de agua que difunden libremente tendrán menor señal vs los con difusión restringida

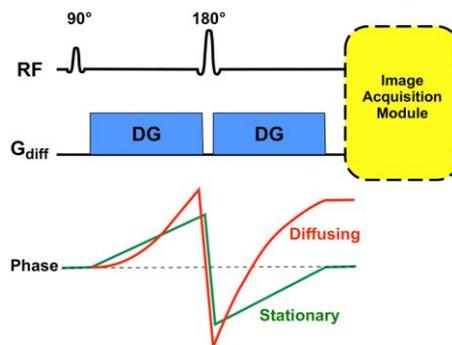


Fig 3: Efecto en la fase de los espines móviles y estacionarios al utilizar gradientes de difusión. Se observa una diferencia de fase, y por lo tanto de señal, entre ambos grupos de espines

Para que esto ocurra, se debe utilizar un valor alto de coeficiente b . El esquema de Stejskal y Tanner permite manipular la duración de cada lóbulo de gradiente, su amplitud y el intervalo de tiempo entre ambos lóbulos. De esta forma se puede obtener el valor b deseado por el operador. El esquema de gradientes tiene la siguiente forma (Fig. 4)

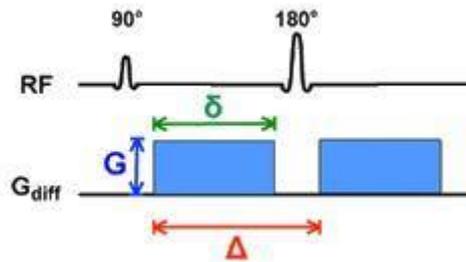


Fig. 4: Esquema de Stejskal-Tanner. Se observan ambos lóbulos simétricamente en torno a un pulso de 180°. G es la amplitud (potencia) de cada lóbulo, δ es la duración del pulso de gradiente en cada lóbulo y Δ es el intervalo de tiempo entre ambos lóbulos

De acuerdo al esquema, el coeficiente b se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right); \text{ donde } \gamma \text{ es la constante giromagnética}$$

De este modo, se puede inferir que para obtener un valor de $b=0$ no se deben aplicar las gradientes de difusión. Para obtener valores de b altos (por ejemplo, sobre $b=1000$) se deben utilizar grandes amplitudes de gradiente, una larga duración de cada lóbulo o un gran intervalo de tiempo entre ambos lóbulos. Además, a partir de este esquema se puede inferir que un aumento en la duración δ de los lóbulos, o un aumento del intervalo Δ , aumenta el tiempo de eco de la secuencia, lo que tiene como consecuencia una mayor expresión del contraste T2. En la actualidad, con gradientes más potentes, se puede disminuir este efecto utilizando intervalos de tiempo menores a expensas de un aumento sustancial de la amplitud de los gradientes, por lo que se puede apreciar en esta técnica los beneficios de contar con gradientes con altos valores de $G_{\text{máx}}$. El esquema completo de Stejskal-Tanner montado en una secuencia T2 turbo spin eco se puede observar en la figura 5.

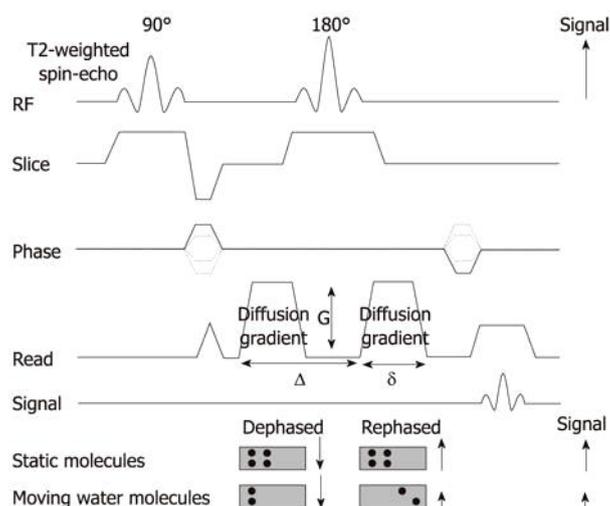


Fig. 5: Esquema completo de Stejskal-Tanner, montado sobre una secuencia T2 TSE

en la codificación de frecuencia. La técnica también puede implementarse como un esquema de gradientes adicional, no montado en la línea de la gradiente de lectura

La técnica no sólo se puede implementar en una secuencia T2 TSE, sino que actualmente se puede hacer en cualquiera, como EPI, técnicas en Steady State y HASTE (SSFSE), entre otras (Fig. 6)

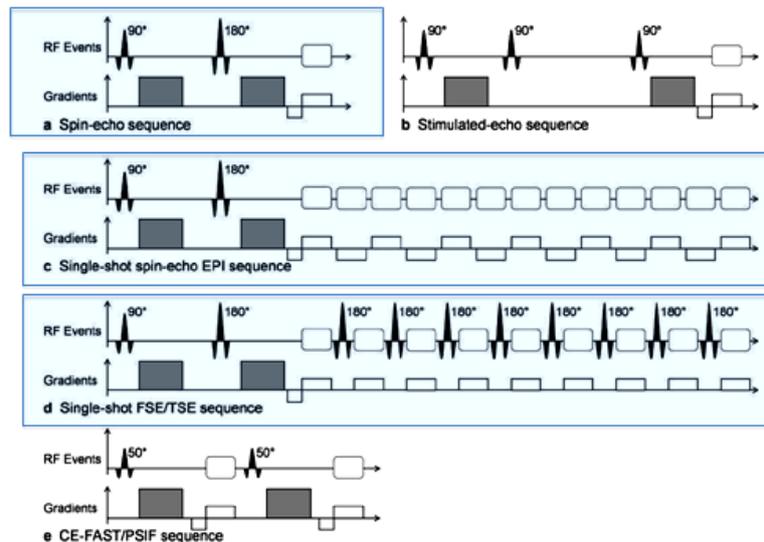


Fig. 6: Técnica de Stejskal-Tanner implementada en distintos tipos de secuencias de pulso. En recuadro se marcaron las más utilizadas en la actualidad

Imagen potenciada en Difusión (DWI) y Mapa de ADC

ADC es el coeficiente aparente de difusión, y es equivalente al coeficiente de difusión D , pero en un medio biológico que cuenta con barreras que restringen la difusión libre y existe un efecto de la microcirculación. Para poder caracterizar de manera apropiada la difusión libre de las moléculas de agua en todos y cada uno de los vóxeles presentes en una imagen, es necesario evaluar cómo difunden las moléculas en los tres ejes del espacio en cada vóxel. Por este motivo, se requiere implementar la técnica de Stejskal-Tanner en los ejes x , y , z ya que si fuera implementada en un solo eje, sólo se podría caracterizar la difusión en esta dirección, lo que no permite evaluar la difusión de las moléculas de agua en el resto de los ejes espaciales. Esto es lo que se denomina “*difusión en los tres planos ortogonales*”. Si se esquematiza un vóxel como un cubo (vóxel isotrópico) y se ejecuta una secuencia de difusión con la técnica de Stejskal-Tanner en los tres planos ortogonales, para cada vóxel la difusión quedará caracterizada por una matriz de 3×3 . La señal de difusión efectiva estará determinada por “el promedio de la traza de esta matriz”. La traza es la suma de los elementos que componen la diagonal de esta matriz. Si en una matriz cada elemento se caracteriza por un coeficiente D_{ij} , la traza (D_{trace}) es la suma de los

elementos que satisfacen la relación D_{ij} , con $i=j$, mientras que la traza promedio es la traza/3 ($D_{\text{trace}}/3$) (Fig. 7)

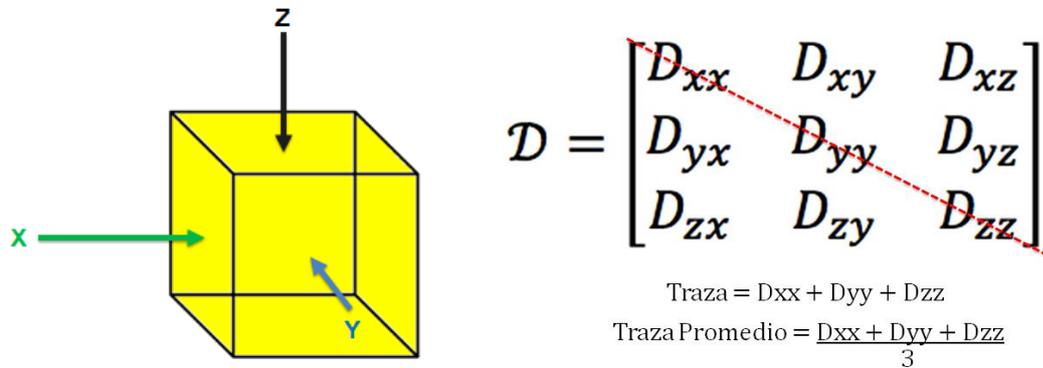


Fig. 7: A la izquierda el esquema de la aplicación de la técnica de Stejskal-Tanner en 3 planos ortogonales para cada vóxel. A la derecha, la matriz 3x3 que caracteriza la difusión en el vóxel. La difusión total del vóxel es igual a la traza promedio, que es la suma de los elementos de la diagonal, dividida por 3

De este modo, para cada vóxel que forma la imagen, existe un valor de intensidad de señal que se relaciona con la difusividad media, la que dará cuenta del estado de la difusión de las moléculas de agua dentro del vóxel. Si la difusión está facilitada, la señal será hipointensa, mientras que si está restringida será hiperintensa. El abordaje matemático de esta situación es el siguiente:

$$S_x = S_o e^{-b D_{xx}} \quad S_y = S_o e^{-b D_{yy}} \quad S_z = S_o e^{-b D_{zz}}$$

$$S_{DWI} = \sqrt[3]{S_x S_y S_z} = S_o e^{-b \frac{(D_{xx} + D_{yy} + D_{zz})}{3}} = S_o e^{-b \frac{\text{Traza}}{3}} = S_o e^{-b ADC}$$

En efecto, a partir de este abordaje matemático, se obtiene una imagen de difusión para cada eje, las que finalmente se resumen en una sola imagen que representa la difusividad promedio. Esta imagen, cuando el valor b utilizado es alto, es conocida como imagen potenciada en difusión (DWI) y su nombre correcto es “**Imagen de traza de ADC**”. Si el $b=0$ la imagen solo será una imagen potenciada en T2 (Fig. 8)

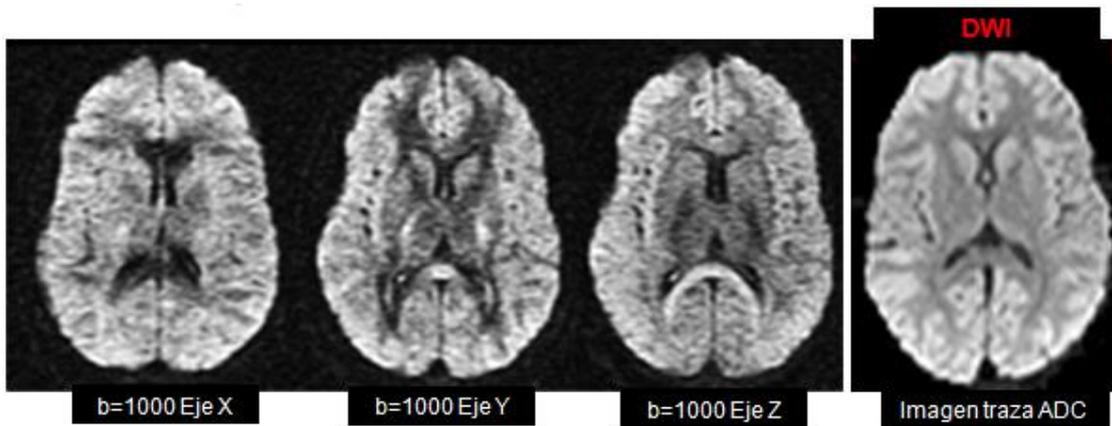


Fig. 8: Imágenes de difusión para cada eje con b valor alto (b=1000) en la que las zonas con difusión libre son hipointensas y las con difusión restringida son hiperintensas. Las tres imágenes se resumen en una sola imagen que representa la difusividad promedio, conocida como “imagen potenciada en difusión” (DWI)

En la práctica clínica se utiliza el “Mapa de ADC”, que conceptualmente es distinto de la imagen de traza de ADC. La imagen de traza ADC es lo que coloquialmente se conoce como “imagen potenciada en difusión” o DWI. El mapa de ADC es una imagen paramétrica que permite eliminar matemáticamente el efecto del “brillo T2” o “T2 shine through”. En efecto, la técnica de Stejskal-Tanner que permite obtener una imagen potenciada en difusión se ejecuta sobre una secuencia que debido a su TR y TE largo tiende a potenciar en T2, por lo que cuando se evalúa una imagen DWI surge la siguiente pregunta: ¿Si se observa una zona con hiperintensidad en la imagen DWI, ésta corresponde a una zona que contiene moléculas de agua con verdadera restricción a la difusión, o este brillo se debe a contaminación T2 proveniente de la secuencia sobre la cual se ejecutó la técnica? Para responder esta pregunta es que se utiliza el Mapa de ADC. Dado que el Mapa de ADC es una imagen paramétrica, se debe realizar una operación matemática sobre las intensidades de señal de cada uno de los píxeles de una imagen DWI junto con las intensidades de señal de los píxeles de una imagen obtenida con b=0. Esta imagen paramétrica permitirá eliminar la confusión que produce el “brillo T2”. Para esto se deben adquirir dos juegos de imágenes, un juego con b=0 y otro con b alto (por ejemplo, b=1000). Posteriormente se realizará la siguiente operación matemática sobre la señal píxel a píxel de ambos juegos de imágenes:

$$S_{DWI} = S_o e^{-b ADC} \rightarrow e^{-b ADC} = \frac{S_{DWI}}{S_o} \rightarrow \text{ahora se aplica logaritmo natural}$$

$$\ln \ln \left(e^{-b ADC} = \frac{S_{DWI}}{S_o} \right) \rightarrow -b ADC = \ln \ln \left(\frac{S_{DWI}}{S_o} \right) \rightarrow ADC = -\frac{1}{b} \ln \ln \left(\frac{S_{DWI}}{S_o} \right)$$

Donde **SDWI** es la señal de cada píxel en la imagen obtenida con b=1000 y **S0** es la señal de cada píxel en la imagen obtenida con b=0. En la figura 9 se puede apreciar en imágenes la obtención de esta imagen paramétrica. Por este motivo, cuando se adquiere una secuencia potenciada en difusión, se obtienen 3 juegos de

imágenes: un juego de imágenes con $b=0$, otro juego con $b=1000$ y un juego que es el mapa ADC. Habitualmente este último el equipo lo entrega en forma automática, aunque también puede ser hecho en forma “manual”

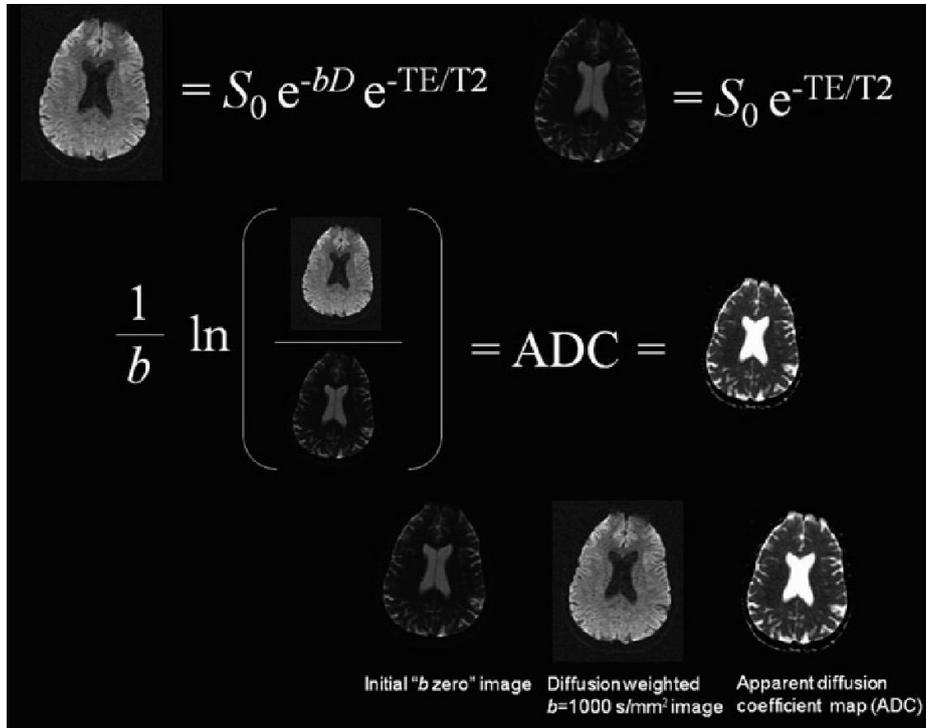


Fig. 9: Con los juegos de imágenes obtenidos con $b=0$ (imagen superior izquierda) y $b=1000$ (imagen superior derecha), se calcula pixel a pixel el ADC, lo que permite obtener el Mapa de ADC, que es una imagen paramétrica

La imagen paramétrica del ADC se comporta como una sustracción, dado que por las propiedades de los logaritmos se obtiene que:

$$\ln \ln \left(\frac{S_{DWI}}{S_0} \right) = \ln \ln S_{DWI} - \ln \ln S_0$$

Entonces, en el verdadero estado natural del fenómeno de la difusión, cuando existe verdadera restricción a la difusión libre de las moléculas de agua, la señal de la restricción es alta tanto en la imagen T2 como en la imagen DWI, por lo que la sustracción entre estas hiperintensidades da como resultado una hipointensidad. En el Mapa de ADC la verdadera restricción se aprecia como hiposeñal. Cuando no existe verdadera restricción, pero en la imagen DWI se observa una zona hiperintensa debida a contaminación T2 (T2 shine through), en el verdadero estado del fenómeno esta zona debiera tener hiperseñal en la imagen T2 y ser hipointensa en la imagen DWI. La sustracción entre estas señales se aprecia como hiperseñal. Por lo tanto, en el Mapa ADC la verdadera restricción a la difusión se observa como hiposeñal, mientras que el brillo T2 se aprecia hiperintenso. De este modo es posible posicionar

un ROI sobre cualquier zona del Mapa ADC lo que permite cuantificar el valor del ADC de, por ejemplo, una lesión. Por esta razón se dice que “cuando el valor del ADC es bajo” este hecho se correlaciona con verdadera restricción. Este es el fundamento de la cuantificación del ADC. En la siguiente tabla se resume la interpretación del Mapa ADC

Estado real de la difusión	Imagen b=0	Imagen b=1000	Sustracción	Mapa ADC	
Verdadera restricción	Hiperseñal	Hiperseñal			Hiposeñal
T2 shine through	Hiperseñal	Hiposeñal			Hiperseñal

Por este motivo, al observar una imagen DWI siempre se deben comparar los hallazgos con el Mapa ADC, para evitar el pitfall de interpretar una hiperseñal en DWI como restricción a la difusión, cuando en realidad corresponde a contaminación T2.

Con respecto al ADC, su valor disminuye (caída del ADC) principalmente en 4 condiciones:

1. Edema intracelular: Causado por disfunción de bomba Na^+/K^+ debido a la disminución de síntesis de ATP causado por la escasez de O_2 , que interrumpe la vía aeróbica y por lo tanto la fosforilación oxidativa en las mitocondrias. El Na^+ se acumula dentro de la célula y junto con el H_2O , arrastra igualmente el Ca^{++} , mientras el K^+ sale de la célula al intersticio y de ahí al torrente sanguíneo con mayor libertad. Estos cambios iónicos conllevan alteraciones celulares como tumefacción celular con pérdida de las microvellosidades y de las crestas mitocondriales. La tumefacción celular disminuye el tamaño del intersticio, lo que disminuye la difusión libre del agua en este compartimento, mientras que en el interior de la neurona el aumento de la presión osmótica impide la difusión. Este es el mecanismo por el que el valor del ADC cae en la isquemia cerebral (Fig.10)
2. Hiper celularidad: El aumento en la cantidad de células, lo que se produce en los tumores, disminuye el ADC por disminución del tamaño del intersticio, lo que restringe la difusión libre del agua en este compartimento. En algunos tumores se produce una mayor caída del ADC, debido a su alta hiper celularidad, como por ejemplo en el linfoma y en el hepatocarcinoma. Esta es la base de la sensibilidad de las imágenes potenciadas en difusión en la imagenología de cuerpo.
3. Aumento de presión en cavidades quísticas y pseudoquísticas: En general las lesiones quísticas tienen una baja presión en su interior, por lo que el agua que contienen puede difundir libremente, sin embargo, una caída del ADC en el interior de un quiste se relaciona con un aumento de la presión intralesional. Habitualmente un aumento de la presión en el interior de una cavidad quística se acompaña de edema intersticial o vasogénico (por aumento de la permeabilidad vascular), lo que correlacionado con la caída del ADC indica que la lesión quística pudiera corresponder a un absceso (Fig. 11)

4. Lesiones de estirpe escamosa o queratinizadas. Las células escamosas (presentes en la piel y epitelios) son delgadas, planas y muy numerosas, lo que tiene como consecuencia la presencia de un pequeño intersticio. Las estructuras epidérmicas son las que presentan una mayor restricción a la difusión del agua, ya que el intersticio es mucho menor que las de tipo epitelial, y por la presencia de queratina. La queratina es una proteína fibrosa, rica en azufre. Presenta una alta estructuración lo que se refleja físicamente en una gran dureza y resistencia. También posee un intersticio de muy pequeño tamaño y con poco contenido acuoso, lo que disminuye la libre difusión del agua. Es por esto que se produce una caída del ADC en lesiones de tipo epitelial, especialmente de tipo epidérmica, como los quistes epidermoides y el colesteatoma y las lesiones escamosas, como el carcinoma cérvico-uterino o en el carcinoma epidermoide (Fig. 12)

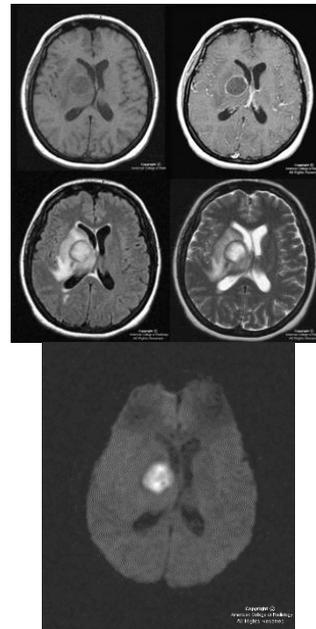
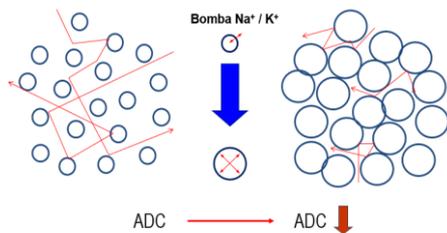


Fig. 10: Disminución del intersticio como consecuencia del aumento del volumen intracelular por disfunción de la bomba Na^+/K^+ , que trae como consecuencia la caída del ADC.

Fig.11: Aumento de la restricción en un absceso intracerebral

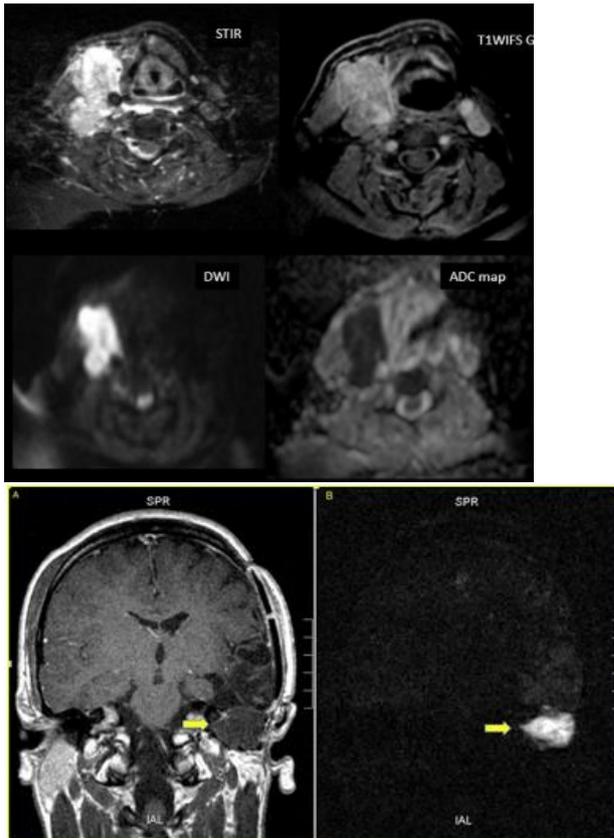


Fig. 12: Metástasis cervical de carcinoma epidermoide (izquierda) en la que se observa aumento de la restricción con caída del ADC. A la derecha se observa el aumento a la restricción de un colesteatoma en una secuencia de difusión montada sobre una secuencia HASTE (SSTSE), para disminuir el efecto de la susceptibilidad del peñasco que se hubiera producido al implementar la técnica de difusión sobre una secuencia EPI

Difusión de cuerpo (órganos extracraneales)

La principal técnica de DWI en ubicaciones extracraneales es la denominada DWIBS (Diffusion Weighted Whole Body Imaging with Background body Signal). Esta técnica nació como consecuencia de los avances técnicos de la RM, por ejemplo, antenas multicanal, imagen paralela, secuencias EPI con gradientes de alto desempeño, adquisición en respiración libre, corrección de movimiento e imagenología de cuerpo entero por RM (whole body MRI). La sensibilidad de esta técnica no se relaciona con la isquemia, sino más bien con el grado de celularidad e integridad de las membranas celulares, por lo que su principal utilidad radica en la caracterización de tumores extracraneales y la pesquisa de metástasis de estos tumores. El grado de restricción a la difusión es directamente proporcional al grado de perfusión de un tumor y a su celularidad, e inversamente proporcional a la integridad de las membranas de las células que componen el tumor. Según lo ya descrito la densidad celular de un tumor restringe la difusión, principalmente en el intersticio y, por otra parte, si un tumor tiene membranas celulares defectuosas, el agua puede difundir libremente por el interior de las células (figura 13)

- Grado de restricción inversamente proporcional a la celularidad tisular y la integridad de las membranas
- Alta celularidad y membranas celulares intactas → Restricción Difusión
 - Baja celularidad y membranas defectuosas → Difusión Facilitada

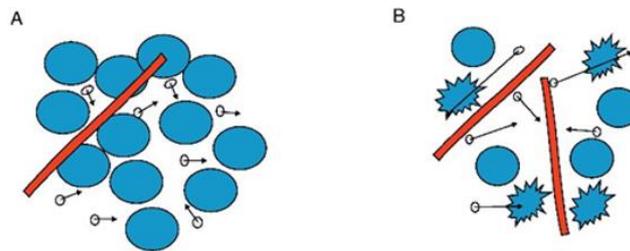


Fig.13: Difusión en tumores, dependiendo de su celularidad e indemnidad de membranas celulares.

En esta técnica los valores altos de b están entre 600 y 1000 s/mm^2 y para hacer más evidente el aumento de señal en la imagen potenciada en difusión la imagen se despliega con inversión de la escala de grises. De este modo el fondo se ve gris y blanco, mientras que las zonas con aumento de la restricción se visualizan hipointensas. Adicionalmente se puede obtener una imagen de mapa de ADC al hacer una adquisición con $b=0$ y con un valor b alto. Si se sitúa un ROI en la lesión en el mapa de ADC, actualmente se puede obtener el valor del ADC de la lesión y de esta forma cuantificarlo. De este modo, la técnica en la actualidad tiene la gran ventaja de permitir la cuantificación del ADC cuyo valor es independiente de la intensidad del campo magnético, lo que permite caracterizar lesiones, comparar resultados dentro de un mismo hospital y hacer el seguimiento de la efectividad de la terapia (radio y quimioterapia) de las lesiones seleccionadas como target. La desventaja de este abordaje es que los resultados no son exportables, porque el valor del ADC al ser cuantificado está muy influenciado por el hardware del resonador y por las condiciones de adquisición de la imagen, sin embargo, los valores de ADC de las lesiones están dentro de un rango que puede ser estandarizado hasta cierto nivel (Fig. 14)

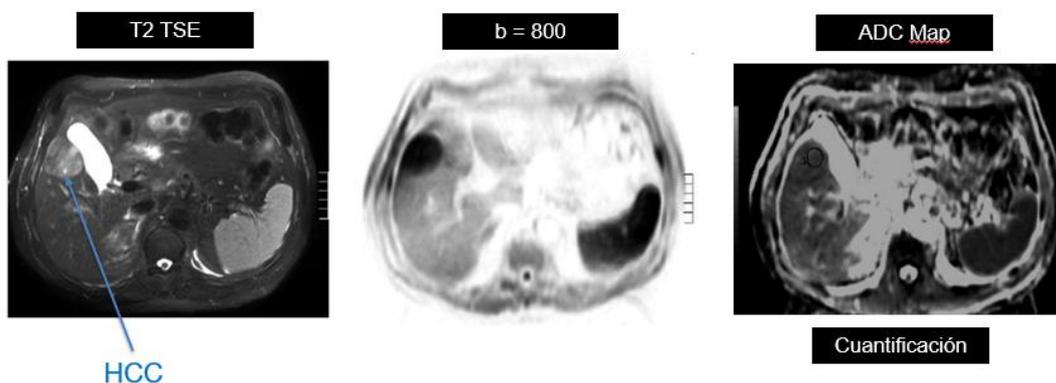


Fig. 14: A la izquierda, hepatocarcinoma visualizado en T2 TSE. Al medio, imagen DWIBS del mismo tumor (hipointenso debido a la inversión de la escala de grises); y a la derecha se observa el mapa de ADC en el que se posicionó un ROI sobre la lesión

permitiendo la cuantificación del valor del ADC, que resulta tener un valor bajo debido a su alta celularidad

En la figura 15 se observan los valores de referencia del ADC de lesiones hepáticas y pancreáticas. En el caso del hígado, las metástasis hepáticas tienen bajo valor de ADC en comparación con el ADC del parénquima normal, sin embargo, el ADC de una lesión maligna hipercelular como el HCC tiene valores aún menores de ADC. En general el valor del ADC del parénquima normal es mayor que el de las lesiones tumorales benignas, mientras que el ADC de las lesiones malignas es más bajo.

- **Hígado:** Tumores hepáticos con $b=600 \text{ s/mm}^2$
 - ADC Metástasis hepáticas: $1.22 \times 10^{-3} \pm 0.31 \text{ mm}^2/\text{s}$
 - ADC HCC: $1.05 \times 10^{-3} \pm 0.09 \text{ mm}^2/\text{s}$
 - Lesiones benignas: Valores más altos de ADC

- **Páncreas:** Tumores hepáticos con $b=800 \text{ s/mm}^2$
 - ADC Tu pancreáticos < ADC Páncreas normal < ADC Pancreatitis crónica
 - ADC AdenoCa: $1.44 \times 10^{-3} \pm 0.20 \text{ mm}^2/\text{s}$
 - Lesiones benignas: Valores más altos de ADC

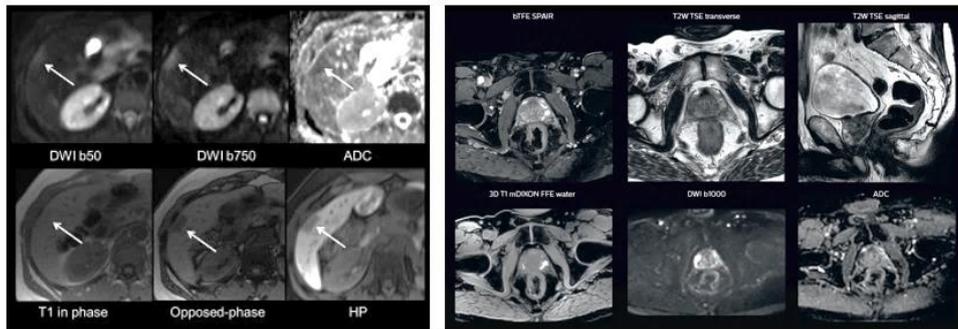


Fig. 15: Valores de ADC en hígado y páncreas. En general, en cualquier localización extracraneal, la disminución del ADC sigue la misma lógica.

Las imágenes DWI de cuerpo entero con técnica DWIBS se adquieren por segmentos y se combinan con técnicas de supresión grasa de tipo espectral o no espectral para aumentar la supresión del fondo y así aumentar el contraste con las lesiones presentes. La inversión de la escala de grises permite visualizar el examen en forma similar al PET (tomografía por emisión de positrones), por lo que algunos autores la han denominado “PET virtual” (Fig. 16)

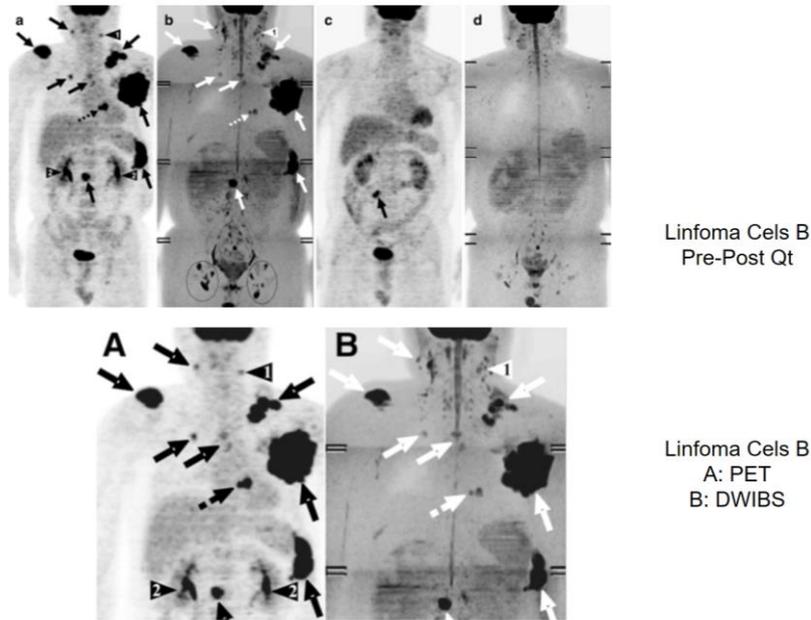


Fig. 16: Imágenes DWIBS de un linfoma de células B (superior) pre y post quimioterapia donde se visualiza una disminución de la carga lesional post tratamiento. Abajo se puede ver el mismo caso comparando la imagen PET (inferior izquierda) y DWIBS (inferior derecha)

Imágenes de Tensor de Difusión (DTI: Diffusion Tensor Images)

La técnica DWI estándar permite obtener, y en algunos casos, cuantificar el ADC. Hay que recordar que al ADC se le puede denominar difusividad media y se obtiene como la traza ponderada, obtenida desde la matriz 3x3 del vóxel. La información de la difusividad media solo hace referencia a la capacidad de difusión de las moléculas de agua en cada vóxel, sin aportar información de la direccionalidad de la difusión. La traza es la suma de los componentes de la diagonal de esta matriz, es decir, la suma de los valores $D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}$. Al dividir la traza por 3, se obtiene el ADC que equivale a la difusividad media. Otra nomenclatura de la traza es la siguiente:

$$D_{xx} + D_{yy} + D_{zz} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = \text{Traza}$$

A los valores λ se les denomina autovalores o eigenvalues. Es un valor escalar y se relaciona con un eje espacial. Cuando se quiere representar la dirección de la difusión, el eigenvalue de mayor valor refleja la dirección que tiene la mayor difusividad. De este modo, cuando se desea estudiar la direccionalidad de la difusión, el eigenvalue mayor representará la forma del elipsoide. Este eigenvalor principal (nominado como λ_1) entonces determinará la difusividad axial (también denominada longitudinal) del elipsoide. Un eigenvalor principal mayor caracterizará un elipsoide más acentuado y

alejado de la forma esférica (con forma de “habano”). Por lo tanto, ahora se puede representar la difusividad de un vóxel como un elipsoide de un cierto tamaño, y con un eje principal (eje mayor) en una cierta dirección, la que está determinada por la siguiente magnitud. Esta magnitud, no es escalar, sino que es vectorial y se denomina autovector o eigenvector. Los eigenvectores se denominan con la letra griega épsilon ϵ , y existe uno por cada eje espacial, por lo que representan la orientación del elipsoide. De este modo, la orientación del elipsoide quedará determinado por el eigenvector, mientras que el tamaño, o “longitud” de estos vectores, está determinado por el eigenvalue. La orientación con mayor difusividad se relaciona con la orientación dada por el eigenvector que tiene el mayor eigenvalue. De este modo, si $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$ no habrá una dirección preferente, por lo que la difusión será isotrópica y se representa no como un elipsoide, sino que como una esfera (Fig. 17)

- Eigenvalues (λ) representa la difusibilidad en una dirección
 - Representan la forma de la elipsoide
- Eigenvectors (ϵ) son los 3 ejes (direcciones) de una elipsoide
 - Representan la orientación de la elipsoide

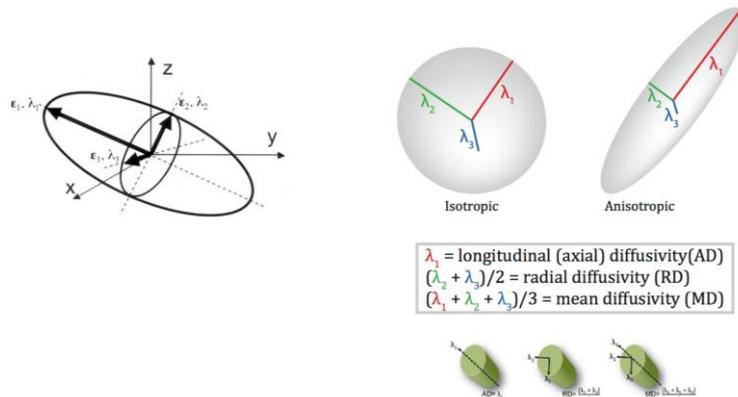


Fig. 17: Resumen de la representación de un elipsoide en términos de sus eigenvectores y eigenvalores. λ_1 es la dirección del espacio determinada por el eigenvector, que tiene el mayor eigenvalor y se denomina difusividad longitudinal. Los autovalores λ_2 y λ_3 se disponen perpendiculares a λ_1 y determinan el diámetro del elipsoide en su punto medio. Hay que recordar que el promedio de la traza es la difusividad media o ADC, que representa la difusividad general de todo un vóxel. Cuando los 3 eigenvalores son iguales, la difusión es isotrópica y se representa como una esfera. Cuando λ_1 es muy grande comparado con los otros autovalores, la difusión será extremadamente anisotrópica y el elipsoide será más largo y estrecho. El eje mayor del elipsoide puede ser representado como un vector único.

De esta forma, cada vóxel puede ser representado por un set de eigenvalores que define una matriz 3x3, y que tiene sólo los 3 elementos diagonales que conforman su traza. Esta matriz se denomina “matriz Λ ” (matriz capital lambda o lambda mayúscula, notación del álgebra lineal)

$$\Lambda = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}$$

Con este abordaje se puede representar como un elipsoide y se demuestra por ejemplo, cuando el agua difunde entre un tracto de fibras blancas (Fig. 18)

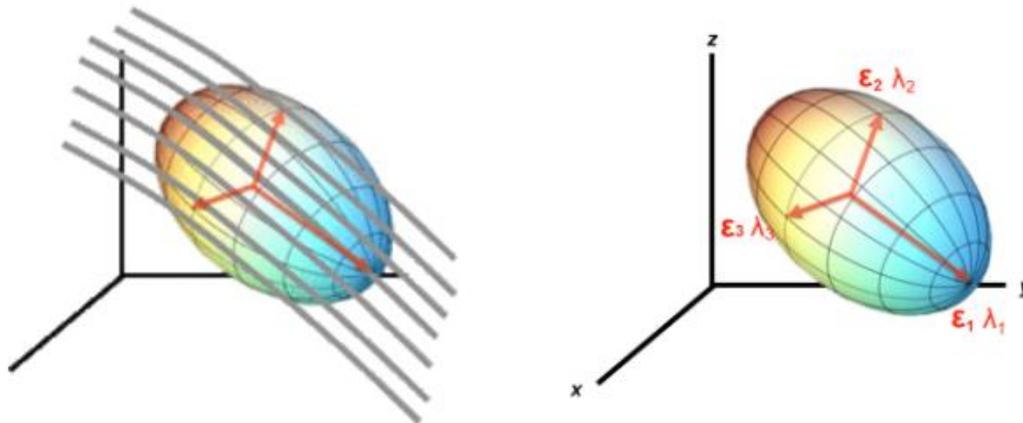


Fig. 18: El sistema de coordenadas de cada vóxel se sitúa de modo que $\epsilon_1 \lambda_1$ quede paralelo a la dirección de las fibras blancas (en gris). La disposición de las fibras constituye la dirección preferente de difusión. Si las fibras fueran más densas, la difusión estaría más restringida, por lo que las direcciones $\epsilon_2 \lambda_2$ y $\epsilon_3 \lambda_3$ serían más pequeñas, disminuyendo el diámetro axial del elipsoide

Anisotropía fraccional (Fractional Anisotropy o FA)

Conociendo los eigenvalores de cada vóxel es posible obtener otro parámetro que no se relaciona con la direccionalidad de la difusión, sino que se relaciona con la asimetría de la difusión dentro de un vóxel. Este parámetro se denomina Anisotropía fraccional o FA. Los eigenvalores entonces definen un índice, cuyos valores pueden tomar cualquier valor entre 0 y 1, a través de la siguiente fórmula:

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}}$$

Como se enunció anteriormente, cuando los eigenvalores son iguales, es decir cuando $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$, la difusión es isotrópica. A partir de la fórmula de la FA es fácil inferir que, en esta condición, el numerador es igual a cero, por lo que una FA=0 se correlaciona con una difusión perfectamente isotrópica. Por otro lado, cuando la FA=1, la difusión es completamente anisotrópica. De este modo, conociendo el valor de la FA en todos y cada uno de los píxeles, es posible obtener una imagen paramétrica en escala de grises denominada “mapa de anisotropía fraccional (FA Map)”. En este mapa de FA, las áreas más oscuras tienen valores cercanos a cero (más isotrópicas),

mientras que las áreas más brillantes tienen valores más cercanos a 1, por lo que representan zonas con mayor anisotropía (Fig. 19)

Anisotropía fraccional (FA)

- Índice de asimetría de la difusión dentro de un vóxel
 - Definida en términos de los eigenvalores
- Valor varía entre 0 y 1
 - FA = 0 \Rightarrow Isotrópica $\longrightarrow \lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$
 - FA = 1 \Rightarrow Anisotrópica
- Mapa de FA

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

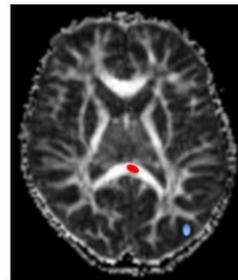


Fig. 19: Resumen de la anisotropía fraccional (FA) y mapa de FA. En el mapa se puede apreciar que las áreas más brillantes son las más anisotrópicas, por lo sus valores son más cercanos a 1. En la imagen, las áreas más brillantes corresponden a tractos de fibras blancas densos (cuerpo calloso y cápsulas interna y externa). Si se sitúa un ROI en una zona, se puede conocer el valor de la FA promedio de ese sector, por lo que la FA se puede cuantificar utilizando el mapa

La utilidad del mapa de FA y de la cuantificación de la FA radica en que se puede evaluar, por ejemplo, si una lesión en sustancia blanca es capaz de desestructurar los tractos afectados. De este modo, un valor de FA cercano a 0 en un tracto en el que se espera un valor cercano a 1, se puede correlacionar con una lesión que destruye y por lo tanto produce una desorganización del tracto, por ejemplo, una lesión de tipo desmielinizante o un tumor que infiltra los tractos como el glioblastoma multiforme. Si los tractos son desviados por una lesión que produce efecto de masa, pero no los infiltra, el valor de la FA no debería disminuir en forma notable. Por esta razón, la FA puede considerarse como un parámetro de estructuración de los tractos de sustancia blanca.

Mapa de orientaciones principales (Color coded orientation map)

También denominado “Mapa de dirección de fibras” o “Mapa de FA coloreado”. Es un mapa que asigna colores al mapa de FA, basándose en la combinación de eigenvalores y eigenvectores. En efecto, los eigenvalores controlarán el brillo de este mapa, de la misma forma como lo controlaban en el mapa de FA, mientras que el eigenvector principal ϵ_1 se asociará a un color dependiendo del ángulo que forme

respecto a los ejes convencionales x, y, z. Los ángulos que forman se denominan α , β y γ según su orientación con estos ejes, respectivamente. A pesar de que los colores pueden ser arbitrarios, en la actualidad están estandarizados según la convención mostrada en la figura 20.

Mapa de orientaciones

- Color Coded Orientation Map
 - Mapa de orientaciones principales
 - Mapa coloreado de FA
 - Color asignado por combinación de anisotropía y orientación
 - $\epsilon_1 \Rightarrow$ Color
 - $\lambda_1 \Rightarrow$ Brillo



Rojo: $FA \cos\alpha$
 Verde: $FA \cos\beta$
 Azul: $FA \cos\gamma$

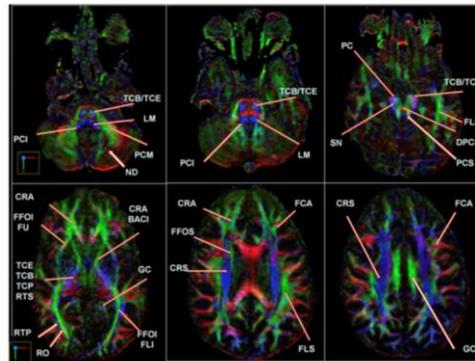


Fig. 20: Resumen del mapa de orientaciones principales y convención del código de colores según el ángulo que forma el eigenvector principal con los ejes cartesianos habituales. Se pueden apreciar también imágenes de mapas donde se identifican algunos tractos blancos importantes en el que su color indica la dirección de estos. En rojo se ven haces de tipo comisural, por ejemplo, el cuerpo calloso.

Estos mapas se pueden adquirir en distintos planos, lo que permite estudiar no solo la estructuración y densidad de fibras de un tracto, sino también la dirección de estas.

Fiber Tracking (Tractografía)

Es un método computacional de tipo predictivo y determinístico, que permite mapear los tractos de fibras blancas utilizando los eigenvectores. Esta técnica es la comúnmente denominada “tractografía”. Para realizarla, el operador selecciona una zona de la sustancia blanca que contiene información de los eigenvectores, específicamente del eigenvector principal (ϵ_1). La selección de esta zona hace que los eigenvectores principales sirvan como “semilla” en los vóxeles contenidos en la zona seleccionada, y un software que contiene un algoritmo permite “propagar” los eigenvectores hacia los vóxeles contiguos manteniendo la misma dirección en todos ellos y de esta forma “traza una trayectoria” que permite caracterizar un tracto. Este proceso se autopropaga automáticamente hasta que un cambio brusco en la orientación de los eigenvectores hace que la propagación se detenga, ya que asume

que este cambio en la trayectoria puede deberse a que el vóxel puede pertenecer a otro tracto, con otra orientación y sentido. De este modo sigue la propagación usando este nuevo vóxel como “semilla” para delimitar una nueva trayectoria que permitirá caracterizar otro tracto. El proceso se sigue repitiendo hasta que se dibujan todas las trayectorias de un tracto específico (por ejemplo, el fascículo arcuato, el fascículo corticotalámico, la vía piramidal, etc.)

Los métodos computacionales son diversos, cada uno con sus ventajas y limitaciones. El más común es el **FACT** (**Fiber Assignment by Continuous Tracking**), que es el método clásico. Tiene como principal desventaja que posee un mayor nivel de confusión, y por lo tanto menos definición, cuando los tractos se entrecruzan, ya que tiene más dificultades para resolver el entrecruzamiento, pudiendo mezclar tractos que son distintos, o interrumpiendo un tracto que tiene cambios bruscos de dirección. Otros métodos han intentado, con mayor o menor eficiencia resolver este problema, como el método de deconvolución esférica, y el método probabilístico **HARDI** (**High Angular Resolution Diffusion-weighted Imaging**), que para ser implementado requiere de la adquisición de una gran cantidad de esquemas con gradientes de difusión (técnica de Stejskal-Tanner) en muchas direcciones (sobre 60 direcciones de codificación) para capturar la mayor cantidad de características de las frecuencias angulares presentes, las que permiten modelar más de un único tensor de difusión por cada vóxel. De este modo implementa un modelo que usa como base la función de densidad de probabilidades de los vectores junto con su señal, lo que permite tener más información en la zona de entrecruzamiento de tractos y en las zonas con cambios bruscos de la trayectoria de un tracto. Este es el método actualmente implementado en los softwares de postproceso de DTI de última generación (Figs. 21-22)

Fiber Tracking

- Es la tractografía
- Vóxels “semilla”
- Propagación según ϵ_1
- **FACT: Fiber Assignment by Continuous Tracking**

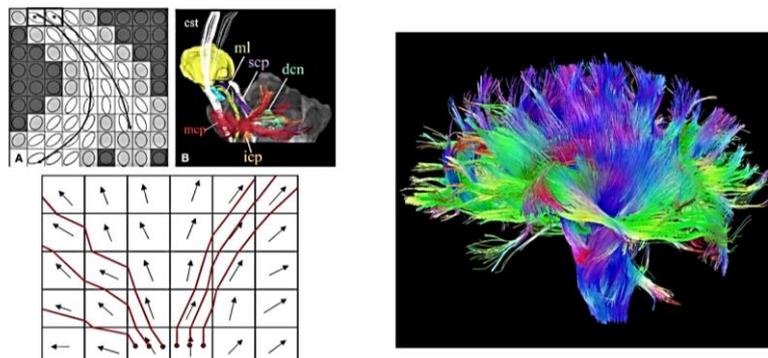


Fig. 21: Resumen de Fiber Tracking e imágenes de tractografía. En las imágenes también se ve una muestra de cómo se produce la propagación de trayectorias a

partir de un vóxel semilla. A la derecha y abajo se observa una tractografía de todos los tractos cerebrales normales.

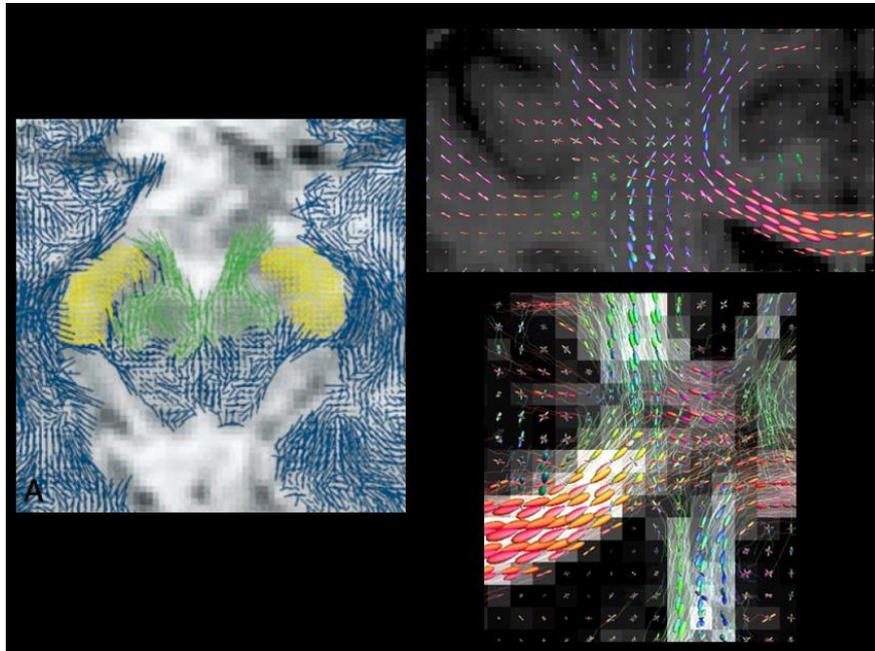


Fig. 22: Tractografía de alta resolución utilizando el método HARDI

La utilidad de la tractografía radica en que permite evaluar visualmente la integridad de los tractos de fibras blancas. La evaluación cuantitativa se realiza mediante la FA. El patrón de daño de los tractos puede presentarse como desviación (lesiones que causan efecto de masa), dispersión (causada por edema vasogénico), infiltración (cambio de la forma lineal de los tractos con disminución parcial del número de tractos que forman parte del mismo fascículo) y destrucción (disminución del número de tractos, que puede llegar incluso a la interrupción completa de este) (Fig. 23)

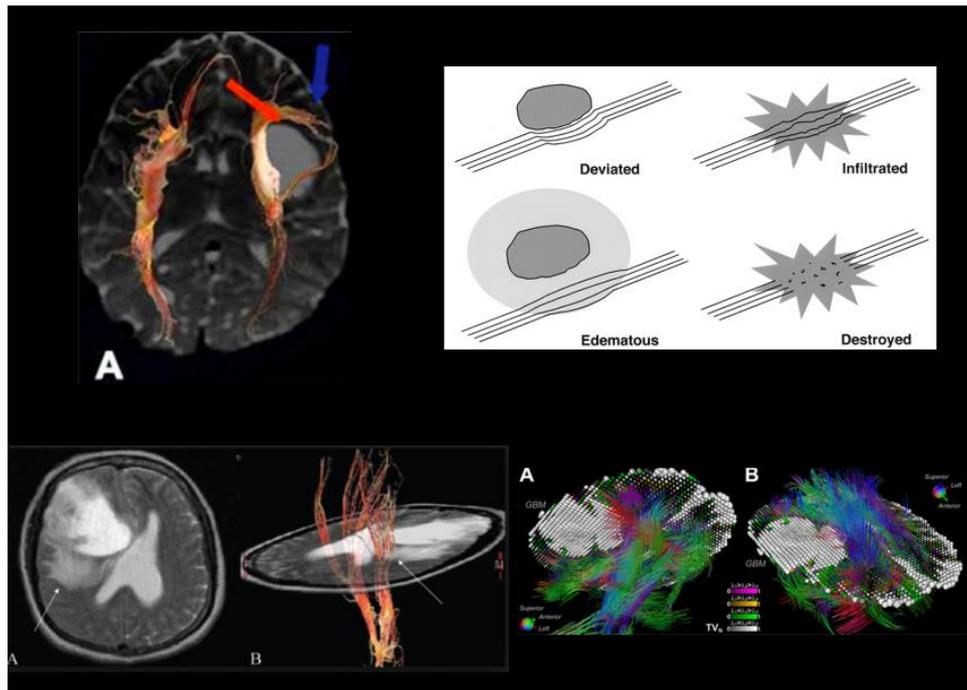


Fig. 23: Patrones de daño de los tractos blancos. En las imágenes de la izquierda se observa los patrones de desviación y dispersión en los tractos. En la imagen inferior izquierda se puede observar el patrón de destrucción de los tractos causado por un glioblastoma multiforme

Actualmente el método de tractografía no sólo es útil para la caracterización de tractos de fibras blancas encefálicas, sino que también se utiliza para caracterizar tractos a nivel de la médula espinal, y para la caracterización de troncos de los plexos braquial y lumbar, así como para el estudio de nervios periféricos con fines de descripción de su anatomía y para la pesquisa de probables zonas de atrapamiento (Fig. 24)

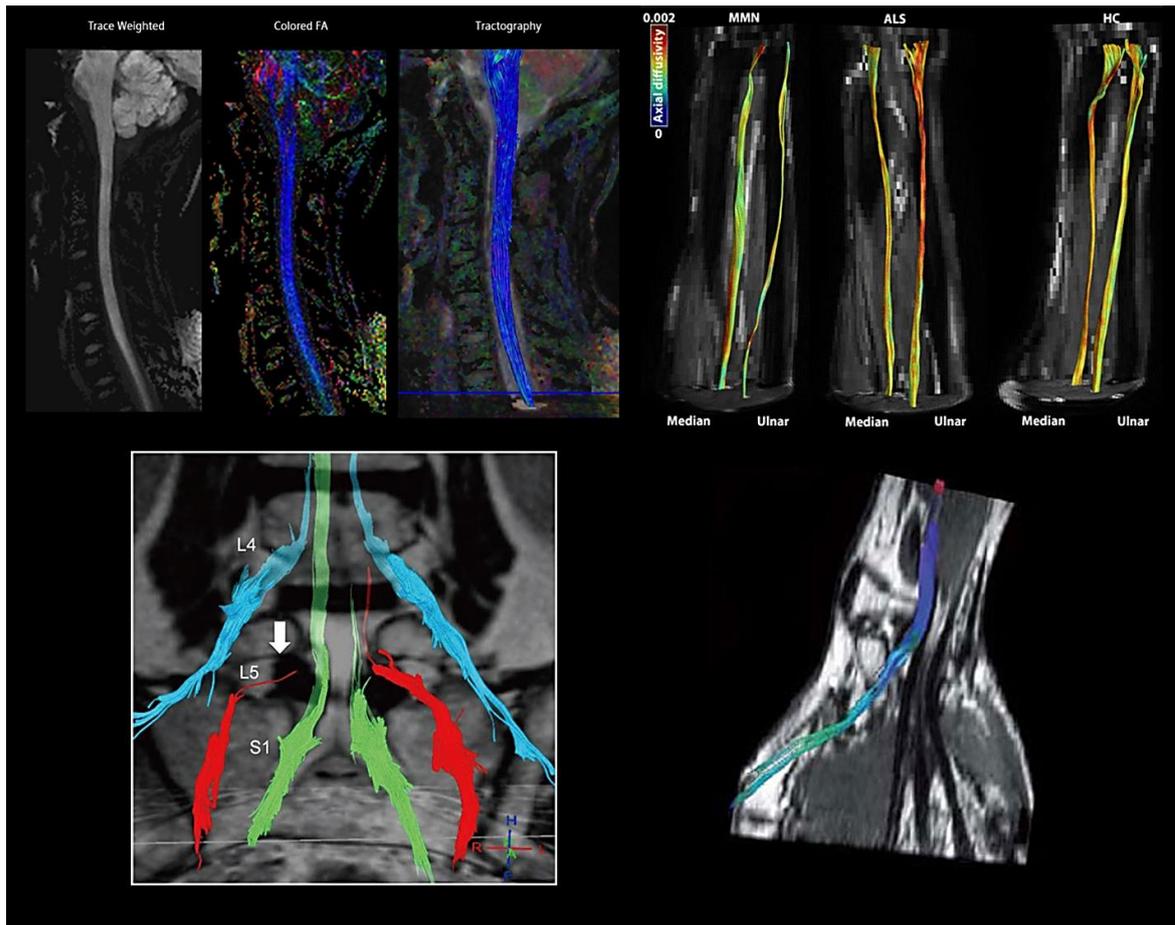


Fig. 24: Imágenes de tractografía a nivel de la médula cervical, y en nervios periféricos a nivel del antebrazo y del túnel del carpo. Nótese en la imagen inferior izquierda que en el estudio de las raíces del plexo lumbosacro se observa la compresión de la raíz L5 derecha a nivel del neuroforamen