

# **EVALUACIÓN VOLUMÉTRICA DE LA INFILTRACIÓN TUMORAL DE LA SUSTANCIA BLANCA BASADA EN ANATOMÍA POR IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA Y TRACTOGRAFÍA POR DIFUSIÓN DE TENSOR**

**Carmona Villada, Hans. MD, MSc \***

**Zapata Alvarez, Carlos Andrés \*\***

## **RESUMEN**

*En la actualidad el progreso y la constante investigación en los estudios imagenológicos nos están adentrando en un ramillete de técnicas diferentes y de gran utilidad, que se basan sobre todo en el principio de la menor invasibilidad posible al paciente, encontrando así que para el estudio del Sistema Nervioso Central humano disponemos de las imágenes en tres dimensiones, basándose esta animación gráfica en las Imágenes por Resonancia Magnética dentro de las cuáles se explota una gran capacidad de estas la cual es medir el movimiento de las moléculas de agua (Imágenes por Resonancia Magnética con Tensor de Difusión) en el tejido cerebral y cualquier otro que tenga una micro estructura bien organizada con compartimentos lineales (ej. Músculo esquelético, entre otros), para luego por medio de un software especializado en procesamiento de imágenes se aplican algoritmos que grafican dichos movimientos brownianos de las moléculas de agua los cuales trazan el*

*\*Docente Programa de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira*

*\*\* Estudiante Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira*

*trayecto de las fibras cerebrales ya que a través de los axones es que tienen mayor movimiento por poseer menos barreras físicas que lo detengan. Este proceso de conversión de imagen de un plano a una en 3 dimensiones la cual además proporciona orientación de los tractos se denomina TRACTOGRAFIA, permitiendo visualizar patologías intracerebrales especialmente los tumores, permitiendo delimitarlo y determinar si infiltra tractos cerebrales o no. En nuestro medio cobra gran importancia para la planeación en neurocirugía logrando exactitud y reducción de secuelas neurológicas posquirúrgicas, además de proporcionar un gran avance en el estudio de patologías de tipo psiquiátrico, desmielinizante, entre otras.*

**PALABRAS CLAVES:** Imágenes de Resonancia Magnética con Tensor de Difusión, Tractografía

## **ABSTRACT**

The progress and constant investigation on imaging studies are introducing us into a grate amount of different and helpful techniques based on less invasive principles, this leading to find three dimension imaging for the study of the human central nervous system. This graphic animation is based on magnetic resonance imaging, which measure water particles

movement (Diffusion tensor magnetic resonance imaging) in brain tissue or any other this a well organized microstructure with lineal compartments (i.e. skeletal muscle and others).

After this identification algorithms are applied in order to achieve graphics of water Brownian movements forming tracts of brain fibers that have most movement because of their minimal physic barriers. This conversion process the image and converts it in a three dimension one, this gives an orientation of the tracts denominated tractography, allowing to visualize brain pathologies, specially brain tumors, permitting to delimitate and determinate if brain tracts are infiltrated or not. In our media it takes a grate important role for neurosurgery in order to achieve exactitude and reduction of postopetative neurological secuela , and advance in the study of psychiatric and demyeliting pathologies amount others.

**KEY WORDS:** Diffusion tensor magnetic resonance imaging, Tractography

## INTRODUCCIÓN

La investigación por medio de la imagenología en el campo médico ha alcanzado un considerable progreso en los dos últimos siglos, especialmente en el área de las neurociencias; las imágenes ahora son empleadas para estudiar los sistemas vivos, sus mecanismos de existencia y la fisiopatología de las enfermedades, todo eso gracias a que la calidad es cada vez mayor (mejor resolución espacial y temporal, multidimensional) (1).

La visualización en vivo del complejo cerebro humano genera siempre cambios en las herramientas imagenológicas biomédicas. La imagen con Tensor de Difusión (ITD) es una nueva técnica basada en el monitoreo de la difusión de las moléculas de agua en el espacio 3D intracerebral (2). La ITD tiene una gran ventaja y es su capacidad para ayudar a diferenciar un tumor del área edematosa que lo rodea, si un tumor es infiltrante, y en algunos contextos, a clasificar el tumor cerebral (3). También ha sido usada satisfactoriamente en la evaluación de otras condiciones neurológicas, así como la Esclerosis Múltiple, la encefalitis, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (3), la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer (4).

Einstein fue el primero en describir la difusión molecular, o movimiento Browniano en 1905 (5), momento en el cual los avances de las técnicas y herramientas imagenológicas inician un ascenso en cuanto a tecnología y calidad, pasando por los rayos X, el desarrollo de la Tomografía

Computarizada a mediados del siglo XIX, y un poco más tarde desarrollando las Imágenes por Resonancia Magnética (5).

Actualmente, con el advenimiento de la imagen por tensor de difusión desarrollada hace una década, se han alcanzado numerosos progresos en la diagramación no invasiva de la organización neuronal, que ha permitido evaluar la micro estructura del tejido al caracterizar el movimiento de las moléculas de agua en 3 dimensiones (6). A partir de la ITD podemos obtener una representación tridimensional y completa de los tractos axonales, es decir, desarrollar la Tractografía.

La Tractografía de fibras es el proceso de extraer tractos de fibras nerviosas en combinación con ITD (1), dibujando los segmentos cerebrales virtualmente en dirección de la mayor difusión de agua, representando las vías axonales en tres dimensiones.(6).

En el pasado, se han desarrollado un gran número de técnicas para la Tractografía, que simulan la estructura básica de los tractos de fibras nerviosas en el cerebro (1), empleando diferentes software de procesamiento. En este estudio, inicialmente se utilizará como procesador de imágenes ITD, el programa MEDINRIA, el cual corre adecuadamente a través de computadoras sin altas exigencias respecto al procesador y las tarjetas de imagen.

En el presente artículo presentaremos un ejemplo de la técnica de Tractografía con el fin de motivar el uso de dicha herramienta en nuestro

medio y sobre todo en la evaluación clínica de los tumores intracerebrales basados en anatomía de la sustancia blanca por Tractografía.

## **PRESENTACION DE LA TECNICA**

Desde hace aproximadamente 20 años, momento crucial en el que comienza el auge de la Imágenes por Resonancia Magnética, el hombre ha venido investigando y ampliando la rama de herramientas imagenológicas para el estudio clínico de patologías humanas, especialmente bajo el principio que usan las ya mencionadas Imágenes por RM, se han desarrollado técnicas y secuencias en resonancia magnética, que nos permiten mostrar imágenes y cuantificar acontecimientos a nivel celular y subcelular (7).

En los últimos 10 – 15 años, las técnicas de Imágenes por RM han ido incrementando su aplicación para el estudio del movimiento molecular (difusión) en tejidos biológicos (8).

La base para la formación de las imágenes de resonancia magnética convencional es la presencia de protones de hidrógeno en el cuerpo humano. Debido a que la mayor parte de los protones de hidrógeno del cuerpo se encuentran presentes en las moléculas de agua y como el agua representa aproximadamente el 60% del volumen del cuerpo. Comprendiendo este principio entenderemos que las estructuras del cuerpo humano ricas en agua tendrán una buena representación en la RM, y para citar un buen ejemplo vemos como en un T2 el Líquido Cefalorraquídeo se vé hiperintenso (es decir: emite alta señal), mientras que el parénquima cerebral por mayor cantidad de lípidos en su contenido

emite una pobre señal visualizándose hipointenso. Desde el punto de vista anatomopatológico, la mayor parte de las enfermedades, como tumores, infecciones y enfermedades desmielinizantes tienen mayor contenido de agua que el parénquima normal. Esta diferencia de contenido acuoso es muy importante por que las lesiones van a brillar en comparación al parénquima normal oscuro (9).

A partir de este principio, comienza el mejoramiento en las técnicas para medir el movimiento de las moléculas de agua en los tejidos biológicos, presentando así la Imagen de Resonancia Magnética con Tensor de Difusión (DT-MRI o ITD). DT-MRI es entonces una reciente modalidad de Imágenes por RM (10). En la figura 1 vemos la diferente calidad de imágenes que se obtienen mediante la Resonancia Magnética normal, en comparación con la DT-MRI, donde vemos como la sustancia blanca es mucho mejor delimitada.

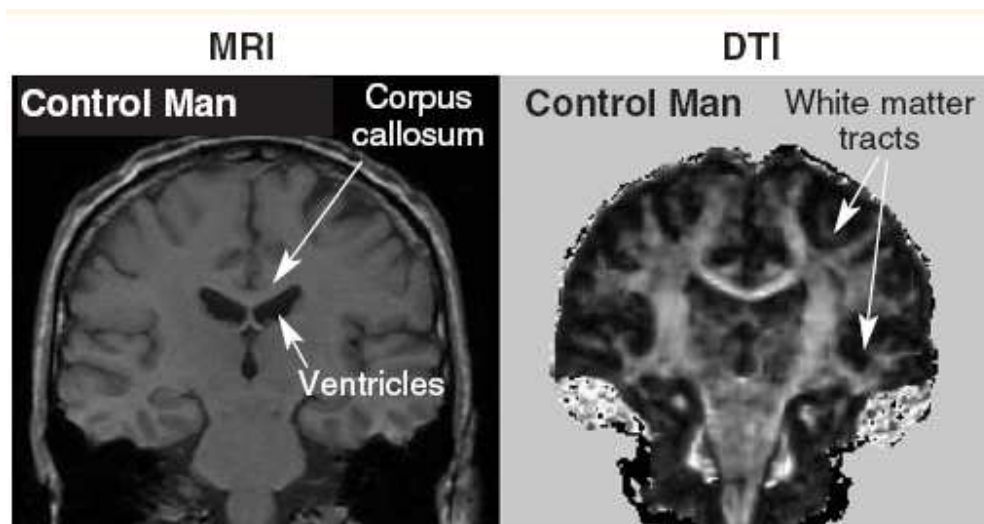


Fig. 1. Diferencia de imagen entre imagen por Resonancia Magnética convencional y la DT-MRI



A continuación describiremos brevemente el principio de la IDT para comprender así su aplicación clínica en nuestro medio.

### ***Imagen de Resonancia Magnética con Tensor de Difusión (DT-MRI o ITD)***

Este nuevo método se basa en los estudios de difusión que se inician en 1827 cuando un botánico Escocés, el Dr. Robert Brown observó los movimientos caóticos del polen en el agua, posteriormente se denominó a este fenómeno Movimiento Browniano en honor a su descubridor (11).

La ITD esta construida de la medición de difusión del agua, describiendo un campo de trayectoria del movimiento de las moléculas de agua en 3 dimensiones espaciales (12).

Entonces, las moléculas de agua tienen un movimiento aleatorio normal, conocido como movimiento browniano, este movimiento permite el desplazamiento de las moléculas desde un punto de inicio hasta algún punto en la periferia en un tiempo determinado. El desplazamiento de las moléculas de agua son la base para la formación de las imágenes de difusión (9,1). El agua normalmente pasa de un medio donde hay más hacia uno donde este en menor cantidad denominándose Difusión Isotrópica, sin embargo, existe otro tipo de movimiento del agua cuando esta depende de alguna propiedad física del medio donde se moviliza y permite que la dirección de una gente influya sobre el movimiento del agua, esto se denomina Difusión Anisotrópica, por ejemplo: si las moléculas

están en un medio como el tejido cerebral donde esten neuronas se va a desplazar lentamente entre las células, pero si se desplaza donde están las fibras nerviosas se van a desplazar más rápidamente porque las fibras nerviosas sirven como vías más rápidas para su difusión; y este es el fenómeno que se aprovecha para desarrollar la Tractografía (11).

La alta organización estructural de la sustancia blanca cerebral afecta el movimiento molecular del agua. La difusión es un proceso tridimensional, y la movilidad del agua en el tejido cerebral no es igual en todas las direcciones pero es paralelamente más rápido en las fibras axonales mielinizadas (13,1). La magnitud y direccionalidad (anisotropía) de la difusión del agua refleja la microestructura del tejido de materia blanca (13).

Un concepto importante a definir es el Difusión Tensor (Tensor de Difusión) que consiste en un modelo matemático de la difusión del agua en un espacio tridimensional que posee una matriz la cual en nuestro caso son el interior de las fibras axonales donde están consignadas las mediciones de difusión en 6 diferentes direcciones, es decir, cada molécula de agua se mueve dentro de la matriz rebotando contra las barreras del medio (mielina) dando así vueltas la misma molécula de agua, debido a esto, para tomar una imagen ITD, el resonador debe tomar al menos 6 gradientes, o sea tomar la imagen en 6 direcciones diferentes para poder cubrir el total de los movimientos dados por la molécula de agua, la cuál sigue un sentido determinado por la dirección de máxima difusividad, significando esto que mediante técnicas de resonancia magnética es posible aplicar gradientes magnéticos a esas moléculas, forzándolas a “moverse” en una dirección

determinada y ese movimiento se mide en  $\text{mm}^2$  por seg. Por ejemplo si utilizamos gradientes en los 3 ejes X – Y y Z (ver figura 2); podemos obtener datos que nos informen en qué eje espacial las moléculas tienen mayor difusión, logrando una representación por imágenes de su anisotropismo (7), y aquí es importante hacer claridad en que si usamos mayor número de gradientes obtendremos información más exacta del anisotropismo espacial y así lograr una mejor representación al momento de procesar la tractografía.

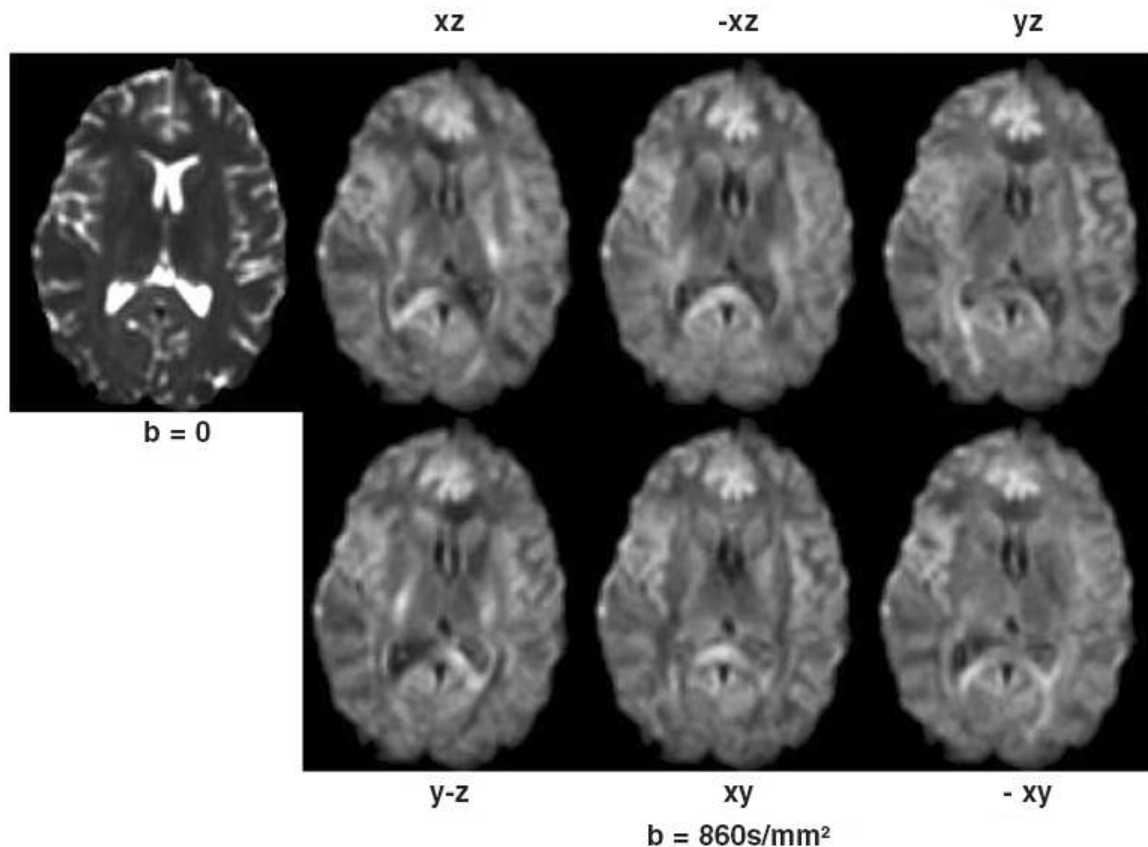


Fig. 2. DT-MRI con diferentes gradientes, necesario para obtener una orientación espacial en 3D.

El algoritmo por el cual se logra capturar los pulsos de difusión es el siguiente:  $A 5 \exp(-bD)$ . Pero por la presencia de la anisotropía se necesita

de un tensor “D” la cual describe el movimiento molecular, resultando así(23):

$$\underline{\mathbf{D}} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} .$$

En ultimas, después de que el algoritmo es modificado constantemente para generar todas las trayectorias, generando un procedimiento matemático basado en:

$$A_{\sigma} = \sqrt{\sum_{i=x,y,z} (D_i - \langle D \rangle)^2 + (D_{xy}^2 + D_{xz}^2 + D_{yz}^2) / \sqrt{6} \langle D \rangle}$$

$$\langle D \rangle = \sum_{i=x,y,z} D_i / 3$$

Tejidos con una micro estructura ordenada, así como el musculo esquelético, espina, lengua, corazón, materia blanca cerebral, exhiben una difusión anisotrópica debido al alineamiento de los compartimentos de difusión en el tejido (13).

Logramos imágenes como la que se muestra en al figura 3, esta será la imagen que se usa en formato DICOM, el cual es el que leen los software para procesamiento de imágenes.

Procesos patológicos (ej. Tumores, injuria, esclerosis múltiple) resultan en cambios de la difusión debido a diferentes razones, como lo son pérdida de la organización de la estructura, o cambios en el espacio extracelular. Los gliomas cerebrales no solamente causan disrupción o desplazamiento de las estructuras de la materia blanca sino también adelgazamiento de los tractos de fibras debido a la infiltración tumoral o edema (14).

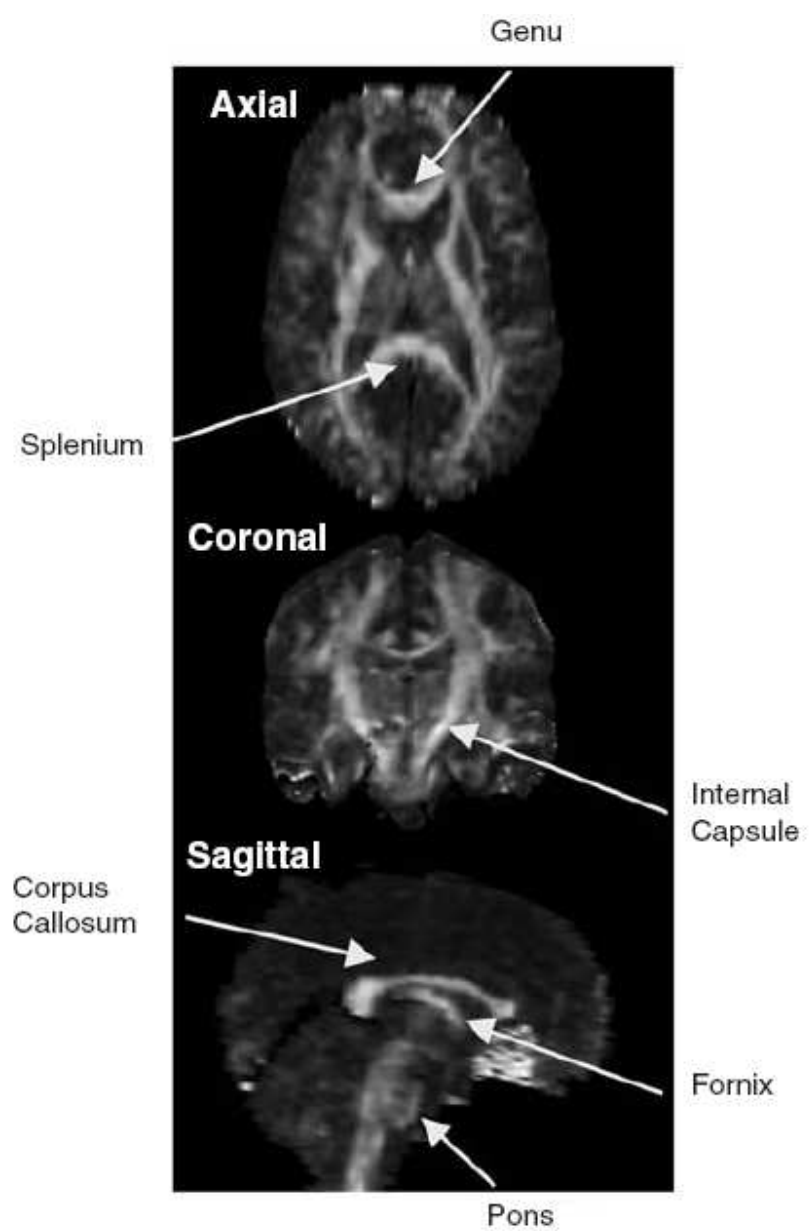


Fig 3. *DT-MRI en diferentes*

*cortes*

## Tractografía

Los datos dados por la ITD proveen información acerca de la difusión del agua en cada voxel (pequeñas áreas de tejido cerebral y cada una de ellas nos brinda los datos para determinar la dirección del eje mayor de la elipse o su orientalización (7)), o el elemento volumen, en la forma de tensor de difusión. Esta información puede ser usada para extraer las fibras subyacentes las cuales produjeron las observaciones. Esta técnica se conoce como Tractografía ITD. (15) ver Fig. 4

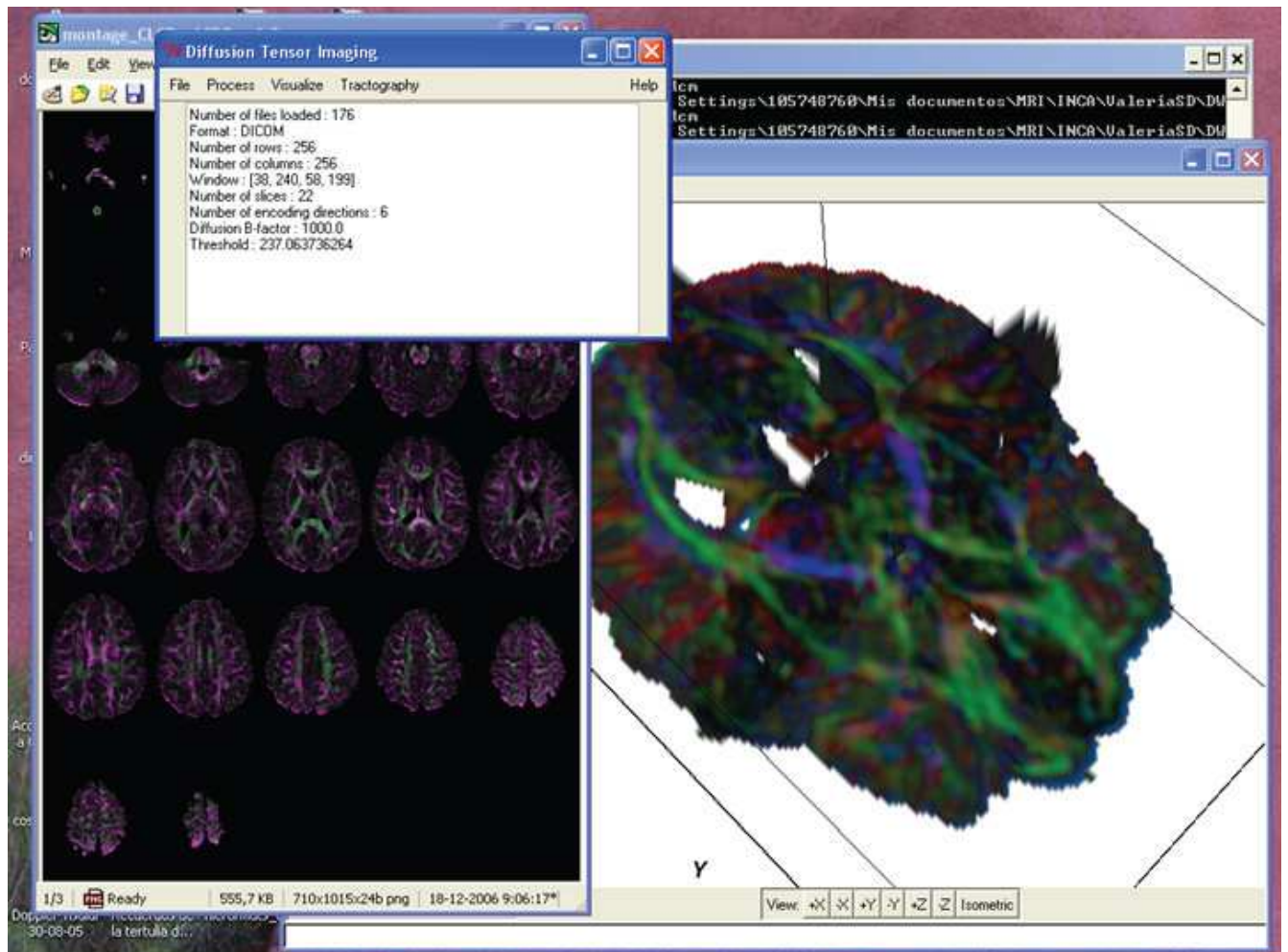


Fig. 4. Software para procesamiento de imágenes, donde se muestra la TRACTOGRAFIA

Mediante un software de procesamiento para las ITD se aplican diferentes algoritmos los cuáles a través de una interfaz gráfica (todo dentro del software) grafica la información provista por las ITD (ver figura 5). Los software de aplicación están designados para generar la DT-MRI y la Tractografía de fibras a partir de datos existentes, en otras palabras, ellos no están designados para comparar algoritmos diferentes a los que rastrearon los tractos de fibras (16), permitiendo únicamente una manipulación de la visualización de los tractos, más no una intervención funcional.

La técnica de Tractografía de fibras iniciada por Mori et al (17-35), basada en el rastreo de fibras en el principio de dirección de tensor de difusión provee una visualización remota mucho más allá que otras técnicas (17).

En la Tractografía normal podemos determinar los tractos nerviosos de mayor volumen e importancia, los cuáles para ser diferenciados pueden adoptar un color diferente según la orientación que tengan las fibras, es así como las fibras que van en un sentido antero posterior toman un color verde, cefalocaudal o caudocefalico tienen un color azul, y las que van de derecha a izquierda o de izquierda a derecha tienen el color rojo (ver figura 6). Así pues, diferenciamos cada una de estas fibras y definimos las aplicaciones clínicas de esta técnica (11).



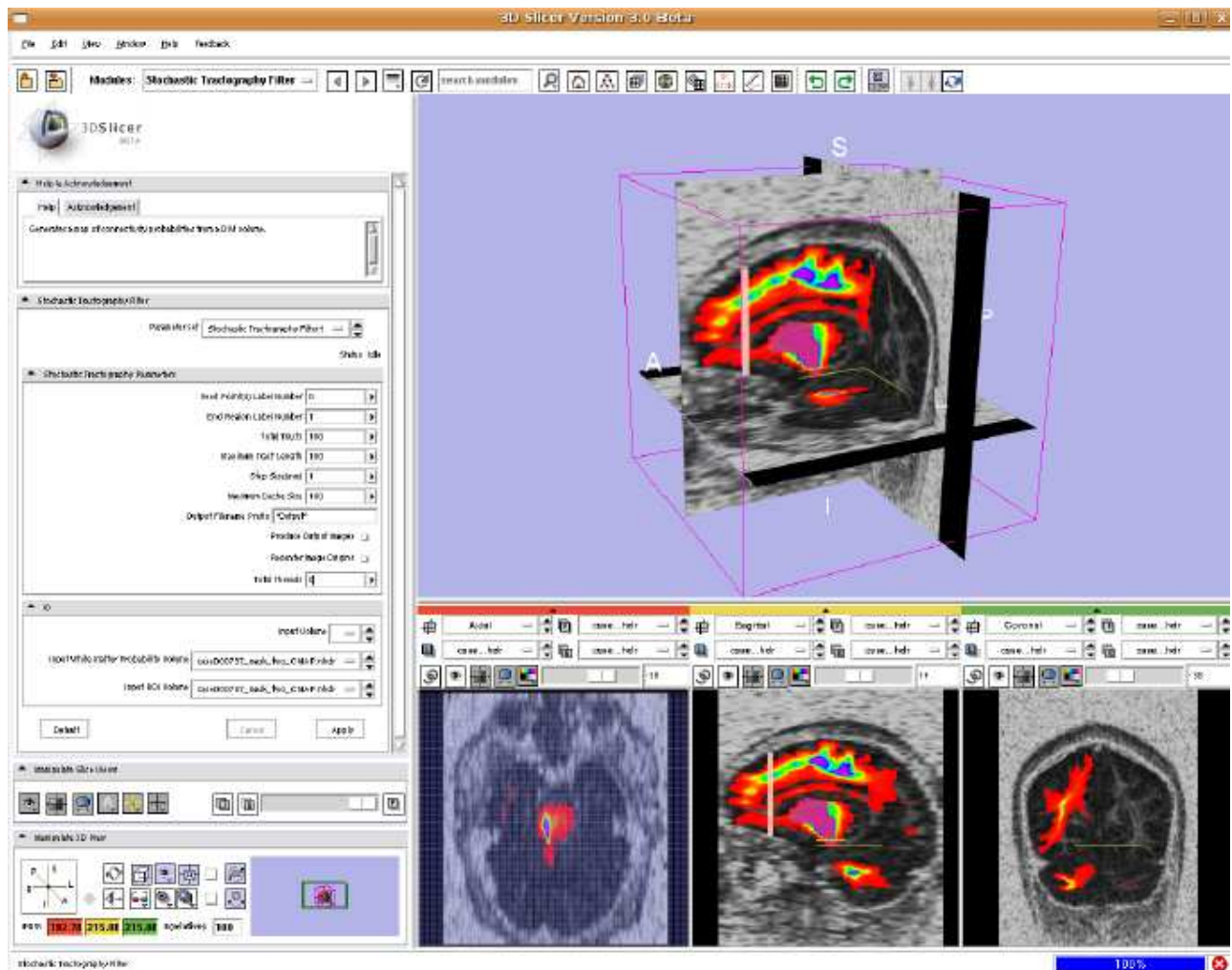


Fig. 5. Software en marcha con la tractografía

Entonces, algunas de las fibras que podemos observar con precisión son las fibras de Asociación, Proyección y Comisurales:

### 1. Asociación

- Fascículo Longitudinal Superior
- Fascículo Longitudinal Inferior
- Fascículo Unciforme
- Cingulum

- Fibras Arqueadas

## 2. Proyección

- Tracto Cortico espinal
- Tracto Cortico pontino
- Tracto Cortico bulbar
- Tracto Geniculo calcarino (radiaciones ópticas)

## 3. Comisurales

- Cuerpo calloso
- Trígono
- Comisura blanca posterior

Entre las limitaciones más importantes de las ID (y sus subproductos) cabe mencionar: presencia de ruido, artefactos de movimiento, sesgo direccional y baja resolución espacial. Algunos de estos problemas pueden ser resueltos con secuencias optimizadas, mayor número de gradientes, métodos de estimación robusta y detección de *outliers* (18).

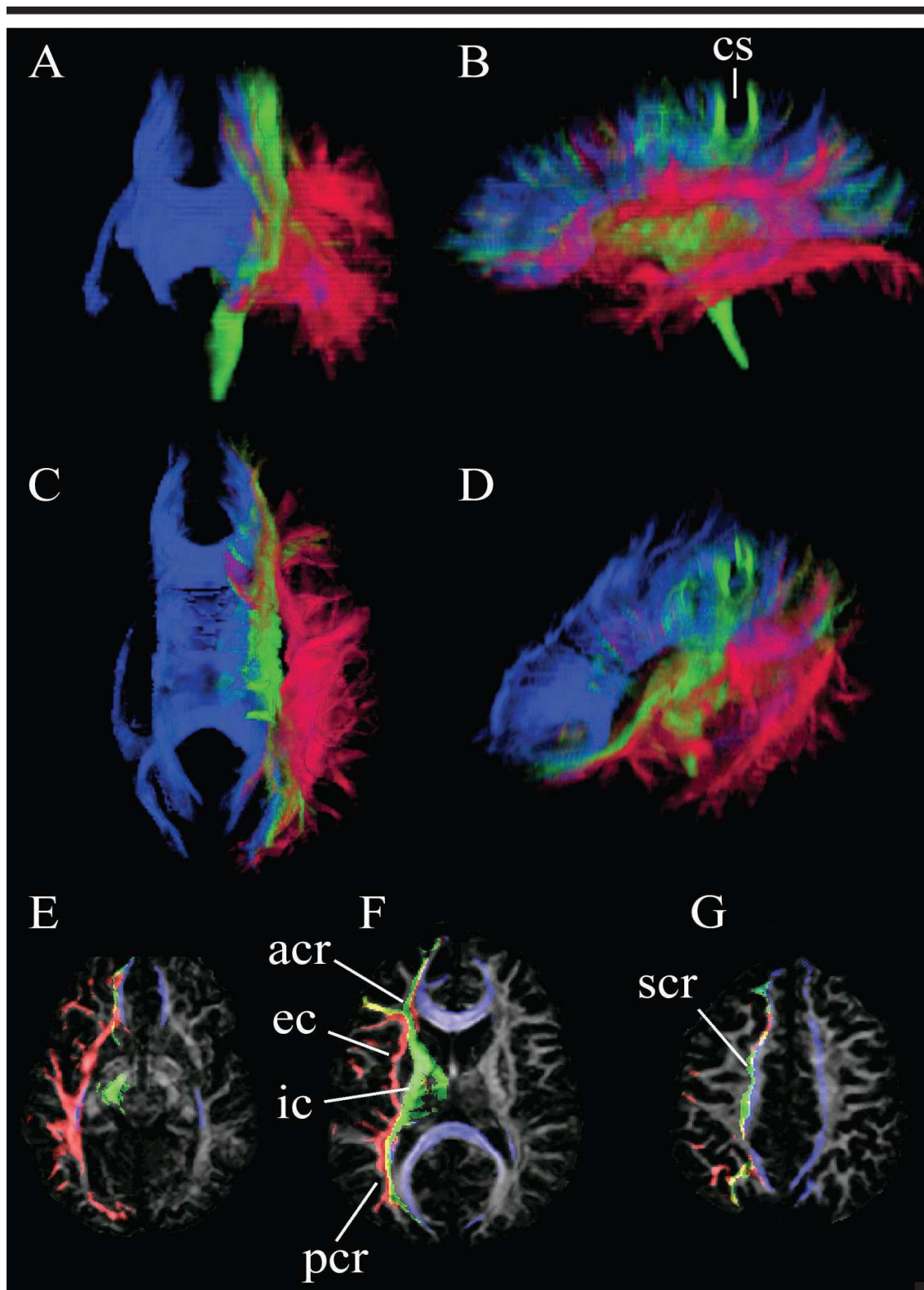


Fig. 6. Tractografía de las fibras cerebrales y sus fascículos.

## Utilidad Clínica

La difusión por tensión, tractografía, es, como hemos contribuido a demostrar de gran utilidad para valorar los fascículos o haces elocuentes, e incluso estudiar su estado funcional (fracción anisotrópica).

En casos de tumores se puede establecer si hay desplazamiento o invasión de la sustancia blanca. Su aplicación en injuria axonal difusa es muy elocuente.

Otros padecimientos como ELA, anomalías del desarrollo, EMetc. se verán también favorecidos por el poder informativo de esta técnica de IRM (7).

Literatura describe esta técnica como útil en:

- Isquemia cerebral
- Maduración cerebral y envejecimiento (19)
- Injuria axonal difusa
- Evaluación de procesos expansivos
- Evaluación de lesiones por radiación vs tumor recurrente
- Esclerosis múltiple
- Epilepsia
- Demencias y otras enfermedades psiquiátricas (20)
- Desordenes metabólicos

Para nosotros, una de las más importantes utilidades de estas técnicas, es la planeación Neuroquirúrgica, ya que la preservación de tejido cerebral mientras se hace una resección tumoral es el principal objetivo de la neurocirugía oncológica (21).

Los procesos neoplásicos primarios o secundarios del Sistema Nervioso Central (SNC) son una patología que frecuentemente afecta al ser humano, en Estados Unidos cada año los tumores primarios malignos del SNC afectan aproximadamente a 16500 personas y causan unas 13000 muertes, con un índice de mortalidad de seis por 100000, se diagnostica una cifra similar de tumores benignos, con índice de mortalidad mucho menor (22 harrison). Ante una alta incidencia de estos procesos expansivos, de los cuáles la mayoría deben ser resueltos por el procedimiento quirúrgico planteamos esta técnica como una gran herramienta para la planeación neuroquirúrgica precisando con gran exactitud los límites y las áreas a extraer, diferenciando muy bien los límites del área afectada con los de tractos de fibras desplazados mas no infiltrados, o por el contrario infiltrados, y de esta manera reducir en gran porcentaje las deficiencias neurológicas que quedan después de los procesos neuroquirúrgicos. De esta manera, también reducen los costos económicos para el sistema de salud que tendría que subsidiar menos pacientes con discapacidad neurológica a causa de resecciones tumorales.

El coeficiente de diffusion es un parametro directo que refleja las propiedades físicas de los tejidos. Durante la etapa aguda de la isquemia cerebral por ejemplo, la difusión del agua esta disminuida en el territorio

isquémico por mucho en un 50%, como se ha podido mostrar en modelos de gatos (23).

Ver anexo 1. (Video)

