

RM-Difusión avanzada y biomarcadores en el sistema nervioso central, un nuevo enfoque. Bases físicas y relevancia clínica.

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Teodoro Martín Noguero, Jose Pablo Martínez Barbero

Objetivos Docentes

Recordar las bases físicas de la difusión y DTI.

Describir los principales modelos de análisis de la caída de señal de la difusión (IVIM y Kurtosis) mostrando sus principales aplicaciones clínicas.

Recordar el significado biológico de los distintos parámetros obtenidos y su potencial uso como biomarcadores.

Revisión del tema

1.- Introducción

Las secuencias potenciadas en difusión (DWI) son capaces de detectar el movimiento de las moléculas de agua en un medio biológico. Dichas moléculas experimentan, en condiciones normales, un desplazamiento en el espacio transcurrido un determinado periodo de tiempo. Por lo tanto, dichas secuencias permiten valorar no sólo cualitativamente dicho grado de movimiento sino también cuantificarlo aportando de esta forma información anatómica y funcional de los tejidos normales y patológicos.

Desde su introducción a principios de los 80 del siglo pasado, la aplicación de secuencias DWI en la valoración de patología del sistema nervioso central (SNC) se ha centrado en su vertiente más cualitativa, es decir, la detección, caracterización y valoración de existencia o no de patología junto con el resto de secuencias morfológicas convencionales y en un determinado contexto clínico del paciente. De esta forma se han logrado muy importantes avances en el estudio, por ejemplo, de la patología isquémica del SNC permitiendo conocer y entender de forma más exacta el proceso fisiopatológico que rodea el ictus. Otras aplicaciones con gran relevancia clínica han sido la valoración de neoplasias intracraneales o el estudio de patología infecciosa.

Por otra parte, el diseño de la secuencia se ha ido mejorando gracias a optimizaciones técnicas derivadas de la mejora en las antenas, software y potencia de los imanes en general, permitiendo reducir los tiempos de adquisición, mejorar la relación SNR y disminuir los artefactos clásicos de zonas conflictivas (base de cráneo por ejemplo). Otras optimizaciones técnicas de la secuencia de DWI han llevado al desarrollo del tensor de difusión (DTI), herramienta que ha supuesto una revolución en la valoración de

la sustancia blanca y en la planificación de cirugía del SNC.

Sin embargo, como veremos a continuación, la base de dicha secuencia prácticamente no ha variado con respecto a la descrita por Stejskal y Tanner en 1965 (1), lo cual nos hace pensar que el verdadero campo de mejora, no se encuentra tanto en el paso de la adquisición sino en el post-proceso, análisis e interpretación de los datos obtenidos.

Pequeñas modificaciones en el proceso de adquisición pero sobre todo, el uso de diferentes modelos matemáticos y biológicos de post-proceso y análisis están permitiendo comprender de manera más exacta los procesos fisiopatológicos que ocurren en el sistema nervioso central a través de una secuencia, la de difusión, que tiene una principal ventaja sobre otras secuencias funcionales, su accesibilidad prácticamente universal hoy día y la ausencia de necesidad de uso de contraste intravenoso.

Dichos modelos de análisis nos permitirán obtener múltiples parámetros tales como el coeficiente de difusión aparente (ADC), la fracción de anisotropía (FA) o la kurtosis (K) de determinados tejidos. Estos parámetros podrán permitirnos entender de una manera más precisa los distintos procesos que afectan al SNC y, al ser cuantificables, podrán ser usados como biomarcadores de salud o enfermedad o incluso ayudarnos a monitorizar respuesta a determinados tratamientos ([FIGURA 1](#)).

2.- Bases físicas y adquisición de la secuencia clásica de DWI y DTI

La secuencia clásica DWI se basa en la aplicación de 2 gradientes de difusión idénticos en magnitud y duración sobre una secuencia spin-eco (SE) ([FIGURA 2](#)). De esta forma, el primer gradiente defasará las moléculas de un determinado tejido y, transcurrido un determinado periodo de tiempo, el segundo gradiente refasará dichas moléculas en la misma proporción que fueron defasadas (ya que se aplica con la misma magnitud que el primero como hemos referido).

Aquellas moléculas que se mantengan estacionarias, es decir, que no experimenten un movimiento significativo transcurrido dicho periodo de tiempo, tras el segundo gradiente recuperarán por completo su estado inicial energético lo cual se traducirá en una alta intensidad de señal en la secuencia de difusión. Por otra parte, las moléculas que experimenten un determinado grado de movimiento en el tiempo transcurrido entre ambos gradientes perderán su posición y no se podrán refasar por completo, con lo cual su estado energético será menor y tendrá lugar una atenuación de su intensidad de señal de manera proporcional al grado de movimiento (2).

Este proceso se entiende fácilmente si tomamos como ejemplo un caso de isquemia aguda de SNC ([FIGURA 3](#)) en el mismo corte identificamos 3 niveles distintos de intensidad de señal. Las zonas hiperintensas corresponden a áreas isquémicas, es decir moléculas que tienen limitado su movimiento debido a disminución del espacio extracelular por el edema citotóxico, es lo que se conoce como restricción de la difusión del agua. Estas moléculas de agua, apenas se mueven entre ambos gradientes lo cual conlleva que se refasen completamente tras el segundo pulso y muestren una alta intensidad de señal.

En el parénquima sano, por otro lado, existen un cierto grado de libertad de movimiento de las moléculas de agua entre las células, con lo cual habrá un cierto grado de desfase y pérdida de intensidad de señal con respecto al área infartada. Por último, en el caso del líquido cefalorraquídeo en el interior del sistema ventricular por ejemplo, debido al amplio grado de libertad de movimiento de las moléculas de agua en su interior, éstas modificarán por completo su posición transcurrido el tiempo entre los dos gradientes, no pudiendo obtener ningún tipo de señal a dicho nivel.

De esta forma, las secuencias DWI son capaces de diferenciar entre los distintos tejidos en base a la libertad de movimiento del agua en su interior. En función del tipo de movimiento del agua en estos tejidos se puede considerar la difusión como isotrópica o anisotrópica. La difusión isotrópica es aquella en la que el movimiento del agua ocurre con igual probabilidad en todas las direcciones del espacio, esté o no restringido. Este tipo de difusión puede ser evaluado y estudiado mediante las secuencias DWI convencionales para las que no existe una codificación dominante del movimiento. La patología isquémica, tumoral, infecciosa o incluso los cambios necróticos o malácicos secundarios a dichas entidades presentan una difusión isotrópica ([FIGURA 4-video](#)).

La difusión anisotrópica es aquella en la que existe una dirección dominante de movimiento del agua en un determinado tejido, normalmente condicionado por la existencia de barreras fisiológicas. Este es el

caso del movimiento del agua dentro de los axones y entre las vainas de mielina de la sustancia blanca, en las cuales la dirección dominante de movimiento tendrá lugar a lo largo del eje mayor del axón, mientras que en el resto de direcciones dicha libertad de movimiento se verá limitada. Para el estudio de la difusión anisotrópica se ha desarrollado, como una optimización técnica de la secuencia de DWI, el tensor de difusión (3).

El tensor de difusión (DTI) se basa en la aplicación de gradientes de difusión en múltiples direcciones del espacio (al menos 6). De esta forma nos permite valorar la movilidad de las moléculas del agua en cada dirección y detectar si existe o no dirección dominante de la difusión. Desde el punto de vista matemático se genera una matriz 3 x 3 que permitirá diagonalizar la dirección dominante en cada plano del espacio representada por un vector (eigenvector) que tendrá una determinada magnitud (eigenvalue)([FIGURA 5-video](#)).

Uno de los valores añadidos del DTI, junto con la obtención de parámetros cuantificables que permiten una valoración más precisa de la sustancia blanca principalmente, es la realización de estudios de tractografía. La tractografía se basa en la representación tridimensional de haces de sustancia blanca a través de la determinación de la dirección dominante de movimiento del agua en cada vóxel. Existen dos modelos principales para su realización, el probabilístico y el determinístico, según el cual, el tracto en cuestión tendrá que reunir unos determinados criterios de valor mínimo de fracción de anisotropía (FA) y ángulo o longitud de sus fibras (4) ([FIGURA 6](#)).

3.- Bases físicas y análisis de modelos avanzados de DWI: IVIM y Kurtosis.

Pese al salto cualitativo y cuantitativo que ha supuesto el desarrollo e implementación en la práctica radiológica y clínica diaria de las secuencias DWI y DTI, numerosos estudios han puesto de manifiesto que los procesos fisiológicos y patológicos que subyacen en los tejidos son mucho más complejos de lo que parecen a priori.

La comparación de estudios in vivo e in vitro ha llegado a determinar que existe una alta complejidad basada en la presencia de múltiples compartimentos a nivel tisular (intracelular, extracelular e intravascular) que hacen que los modelos clásicos de adquisición y análisis de la difusión se vean limitados para explicar determinados fenómenos corriendo el riesgo de infraestimar o sobreestimar los mismos.

Para poder estudiar dichos compartimentos y los procesos biológicos que ocurren en ellos podemos intervenir tanto en el proceso de adquisición como en el análisis de los datos obtenidos. Partiendo básicamente de la misma secuencia clásica de DWI modificaremos el número de valores b adquiridos y el valor máximo y mínimo de los mismos lo que nos permitirá, en una segunda fase, obtener un modelo de análisis de la caída de señal más ajustado a la realidad.

La selección y ponderación de los valores b es el punto clave en el desarrollo de estos nuevos modelos de análisis por lo que consideramos necesario hacer un breve paréntesis para recordar el significado físico y biológico de dicho parámetro ([FIGURA 7-video](#)). El valor b viene determinado entre otros parámetros, por la intensidad del campo magnético, por el tiempo de aplicación de los gradientes y por el tiempo transcurrido entre ambos gradientes. La intensidad del campo, es un parámetro, que generalmente no se modifica en la realización de estudios de rutina de DWI. Sin embargo, el tiempo que actúan los gradientes y el tiempo transcurrido entre los mismos, sí es modificable de una forma más intuitiva lo cual nos lleva al concepto de *valores b bajos* y *valores b altos*.

Un valor b bajo significa que se aplica durante poco tiempo el gradiente de difusión y que además, existe un corto periodo de tiempo entre ambos gradientes. Esto supone que, si una molécula de agua experimenta un movimiento muy lento, transcurrido ese breve periodo de tiempo, no seamos capaces de demostrarlo ya que apenas ha actuado el gradiente, no experimentando pérdida de señal. Por el contrario, si una molécula experimenta un movimiento muy rápido, bastará con aplicar este tipo de valores b para demostrar su cambio de posición y por tanto, su pérdida de señal. Los valores b bajos son la clave del modelo IVIM, el cual es capaz de detectar, gracias al uso de múltiples valores b por debajo de 100 s/mm², el movimiento aleatorio (incoherente) del agua en el interior de la red capilar en un determinado vóxel. Sin embargo, en el caso de valores b altos (>1000 s/mm²), aquellas moléculas que apenas experimentaban movimiento, son estudiadas con un amplio tiempo entre ambos gradientes por lo que,

transcurrido el mismo sí seremos capaces de detectar una variación (aunque mínima) en su posición, lo que se reflejará en pérdida parcial de su señal. Esta es la base del modelo de Kurtosis, el cual es capaz de determinar el movimiento, muy lento, del agua ligada a membranas celulares como veremos más adelante.

A través de diversos modelos matemáticos de análisis de señal, se podrán correlacionar los datos obtenidos con los distintos compartimentos a estudio (intracelular, extracelular e intravascular). Existen múltiples modelos matemáticos de análisis, cada uno de los cual aportará determinados parámetros. Algunos de estos modelos están en proceso de validación tanto interna como externa aunque con prometedores resultados, otros simplemente se encuentran en fase experimental. Como hemos referido, los modelos que han demostrado una mayor aplicabilidad clínica de sus resultados son aquellos que consideran al menos 2 compartimentos principales como es el caso del IVIM (intravoxel incoherent motion) y los modelos de análisis no-gaussianos basados en la determinación del grado de kurtosis.

IVIM

El modelo IVIM se basa en la consideración de dos compartimentos principales dentro de un mismo vóxel de tejido, el extracelular en el que el fenómeno estudiado mediante la DWI es el del movimiento aleatorio clásico Browniano de la difusión y el intravascular en el que, a través de la DWI realizamos una aproximación a la vascularización de los tejidos.

Numerosos estudios han demostrado que los valores de ADC obtenidos mediante la DWI clásica diferían entre las muestras in vivo e in vitro de tal forma que los valores de ADC de los tejidos in vivo presentaban cifras más elevadas que los datos in vitro. De ahí la nomenclatura como coeficiente de difusión *aparente*, ya que no es una medida exacta del grado de difusión de las moléculas en los tejidos, sino aproximada. La diferencia entre ambas medidas ha sido atribuida a la existencia de otro tipo de movimiento sobreañadido que “artefactúa” la medición del ADC esperable. Dicho movimiento es el correspondiente al compartimento vascular que existe en cada vóxel. El movimiento de las moléculas en el interior de los capilares, normalmente a una velocidad superior a la esperada para el compartimento extracelular (del orden de $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) hace que de manera prácticamente sistemática, se cometa una sobreestimación de los valores de ADC cuando se valoran tejidos biológicos in vivo (5).

A través de la aplicación de valores b por debajo de $100 \text{ s}/\text{mm}^2$, se consigue desfasar, es decir, anular la contribución a la intensidad de señal y por tanto a la medida del coeficiente de difusión de dicho movimiento más rápido intravascular. El valor verdadero del coeficiente de difusión se estimará pues, usando valores b por encima de $100 \text{ s}/\text{mm}^2$ para evitar dicha contaminación ([FIGURA 8](#)).

Esto supone una doble ventaja:

Conocer de forma precisa, e independiente del grado de vascularización de un tejido, su coeficiente real de difusión (D).

Estimar la vascularización de un tejido sin necesidad de usar contraste intravenoso ya que, aparte de suprimir la contribución de dicho movimiento vascular, ésta puede ser estimada en el mismo proceso a través de D^* , que corresponde con la pseudodifusión, es decir la medida de la difusión en ese compartimento vascular (que al fin y al cabo es un tipo de movimiento aleatorio que se ajusta al estudio clásico de difusión) y f , un parámetro derivado de D^* que representa la fracción de perfusión o densidad capilar activa, es decir, en otras palabras, el porcentaje de agua moviéndose a más velocidad en el interior de un determinado vóxel ([FIGURA 9-video](#) **Y** [FIGURA 10-video](#)).

KURTOSIS

Tanto el análisis de la caída de intensidad de señal de la DWI como del DTI o incluso el IVIM, consideran que existe un movimiento aleatorio, isotrópico o no de las moléculas de agua en un determinado tejido. La probabilidad de que un protón difunda o se distribuya en un sitio u otro o en una determinada dirección o en otra en un determinado de tiempo viene pues determinada por una función tipo Gauss (función de probabilidad de distribución). Existe pues una desviación estándar en torno a los valores de ADC ([FIGURA 11-video](#)).

Sin embargo, se ha demostrado que la existencia de barreras fisiológicas como las membranas celulares

o incluso las de las propias organelas o del núcleo celular limitan esa aleatoriedad del movimiento. El agua no difunde con igual libertad o con igual grado de restricción del movimiento en una dirección que en la otra. Este movimiento del agua ligada a las membranas puede ser estudiado mediante la kurtosis, la cual considera que existe una distribución no-gaussiana de la difusión ([FIGURA 12-video](#)).

Para poder detectar ese movimiento ligado a las membranas, que se trata de un movimiento muy lento del agua, es necesaria la aplicación de valores b muy altos (>2000 s/mm²). De esta forma se consigue demostrar el defase debido al movimiento del agua ligada a dichas membranas (6).

Este modelo de análisis, basado en la difusión nos permite estimar la heterogeneidad o complejidad de los tejidos ya que nos aproxima al grado de interacción del agua con las membranas biológicas, algo que va más allá de la “simple” restricción del movimiento del agua en el espacio extracelular. En función de la existencia de más o menos membranas o barreras, dicho movimiento del agua será diferente. Diversos estudios han demostrado que, a igualdad de valores ADC en distintos tejidos, es decir, tejidos que aparentemente presentan el mismo grado de restricción de la difusión, la estimación de la kurtosis permite diferenciar entre los mismos.

Es decir, el modelo basado en kurtosis nos ayuda a aumentar la especificidad de la DWI para caracterizar los tejidos. Cuanto más se aleje un tejido de la distribución normal, gaussiana, mayor será su kurtosis, es decir, su complejidad (7).

La Kurtosis ha ayudado, entre otras aplicaciones clínicas a optimizar los estudios de DTI. El DTI convencional es poco específico y, debido a múltiples factores (número de direcciones y asunción de distribución gaussiana entre otros), posee una mala definición de la dirección dominante cuando existen varias direcciones en puntos de cruce de haces de sustancia blanca. Esto lleva a una pérdida de datos y una pobre caracterización tanto cualitativa como cuantitativa de dichas fibras (8) ([FIGURA 13](#)).

Para intentar suplir esto, se han desarrollado técnicas avanzadas de tractografía de alta resolución (HARDI, q-ball, difusión espectral) basadas en obtener una mayor definición en estos puntos de corte en base a la aplicación de un gran número de direcciones (> 200) o con valores b muy altos (>5000 s/mm²). Sin embargo, dichas técnicas requieren de largos tiempos de adquisición y de laboriosos post-procesos, teniendo que recurrir a software específicos para su análisis.

Los estudios de DTI basados en Kurtosis pueden ser una solución intermedia a este dilema ya que, gracias a la obtención de valores b elevados obtener una mayor resolución espacial en los puntos de corte (debido a una mejor caracterización de la interacción del agua con las vainas de mielina) permitiendo, en un tiempo razonable conseguir estudios de DTI con una mayor precisión (9).

3.- Cuantificación y parámetros derivados de DWI y DTI.

Como hemos comentado una de las principales ventajas, y en nuestra opinión uno de los puntos a explotar en la aplicación de secuencias DWI y DTI es la obtención de múltiples parámetros derivados de las mismas.

Dichos parámetros reflejan de manera cuantitativa las características de las moléculas de agua cuando son sometidas a secuencias de difusión y nos permiten conocer los distintos procesos fisiopatológicos de manera más exacta. Cada parámetro es capaz de reflejar una propiedad del tejido y tiene una significación biológica determinada por lo que podrá ser usado para obtener una mayor precisión diagnóstica en nuestra práctica radiológica diaria ([FIGURA 14-video](#)).

En nuestra opinión, el objetivo final de la adquisición de estos parámetros es la de poder catalogarlos como biomarcadores de salud o enfermedad. Es decir como datos capaces de reflejar una característica de un tejido de manera cuantitativa y que indiquen un proceso fisiológico o patológico subyacente. Dichos parámetros son el resultado de procesar la modulación de la intensidad de señal que ocurre al aplicar los gradientes de difusión por lo que es necesario que exista la mayor homogeneidad posible en dicho proceso de adquisición con el fin de evitar una excesiva variabilidad. De ahí la importancia de estandarizar el protocolo no sólo de adquisición sino también de análisis y post-proceso de la secuencia de difusión. Sólo así se obtendrá una mayor reproducibilidad y aplicabilidad de los datos obtenidos. Por último, hay que recordar que para que puedan ser considerados como biomarcadores, dichos parámetros han de tener una determinada relevancia clínica. No sirve de nada determinar un biomarcador que no tenga un impacto directo sobre nuestras decisiones diagnósticas o terapéuticas por muy robusto o

reproducibile que sea

PARAMETROS DWI

El coeficiente de difusión aparente (ADC) es el parámetro más usado y globalmente extendido derivado de la adquisición de la secuencia DWI. El ADC teniendo en cuenta un modelo monocompartmental, es capaz de estimar el grado de restricción del movimiento del agua en un determinado tejido. Dichos valores de ADC se verán disminuidos en aquellas situaciones en las que disminuya el espacio extracelular debido a un aumento del número o tamaño de las células (incremento del agua intracelular). Para calcular el ADC es necesario como mínimo la participación de 2 valores b, normalmente el 0 y el valor b más alto (1000-1500 s/mm² en SNC) por lo que es dependiente de dichos valores, circunstancia fuente de variabilidad que puede inducir a error a la hora de interpretar los resultados de distintas publicaciones. Siempre se ha de procurar seleccionar los mismos valores para su cálculo.

El ADC nos permite corregir la influencia del efecto T2 sobre la difusión ayudándonos a confirmar si realmente la hiperintensidad de un determinado tejido en los valores b más altos se debe a verdadera restricción de la difusión (en cuyo caso los valores ADC serán bajos) o por el contrario nos encontramos ante un efecto de brillo-T2 (que asociará valores altos de ADC) ([FIGURA 15](#)).

Hay que recordar que el ADC es un valor aparente ya que no solo mide la difusión del agua extracelular en los tejidos sino que se ve influenciado por otros movimientos como el respiratorio, cardíaco, el compartimento intravascular, el movimiento del LCR, las secreciones...

El ADC puede ser utilizado como biomarcador tisular con una principal ventaja sobre todos los demás parámetros que iremos describiendo, su amplia disponibilidad, lo cual no lo exime de una necesidad de estandarizar sus valores (4).

La principal aplicación clínica de la DWI convencional y del ADC en el SNC es la detección y caracterización de patología isquémica. El grado de restricción de la difusión permite establecer con una gran precisión el tiempo de evolución de los infartos isquémicos pudiendo incluso detectar los mismos antes de que aparezcan cambios en las técnicas morfológicas convencionales lo cual ha supuesto un salto cualitativo en el tratamiento precoz de estos pacientes modificando de manera significativa su pronóstico ([FIGURA 16](#)). Además, la DWI permite detectar lesiones en localizaciones atípicas en las que secuencias morfológicas como el FLAIR o incluso T2 pueden no tener la resolución deseada como es el caso de lesiones corticales o en troncoencéfalo (10).

Los estudios de difusión también han permitido mejorar la caracterización de lesiones tumorales permitiendo, en base al grado de restricción de la difusión, estimar el grado tumoral. Numerosos estudios han demostrado que aquellos tumores con mayor restricción de la difusión, y por lo tanto, valores más bajos de ADC presentan una mayor celularidad con disminución del espacio intersticial lo que se correlaciona con un mayor grado tumoral ([FIGURA 17](#)). De igual forma, los valores de ADC pueden servir para monitorizar la respuesta a tratamiento de estos tumores apreciando un incremento de valores ADC en aquellos que respondan a tratamiento debido a muerte celular o aquellos que progresen ([FIGURA 18](#)). Asimismo, a través de los valores ADC podemos predecir la respuesta a tratamiento ya que se ha demostrado que lesiones con valores más bajos de ADC previos a tratamiento presentan una respuesta más positiva al mismo que aquellas con valores ADC más elevados, que normalmente asocian cambios necróticos que disminuyen la efectividad del tratamiento (11).

Otra de las utilidades de los estudios convencionales de DWI es la valoración de patología infecciosa intracraneal, como es el caso de los abscesos en los que la difusión permite realizar con relativa facilidad el diagnóstico diferencial con otro tipo de lesiones necróticas con realce periférico como son las metástasis. En el caso de los abscesos, el alto contenido proteínico en su interior junto con la presencia de detritus y restos celulares y de microorganismos condiciona una muy importante restricción de la difusión ([FIGURA 19](#)). La normalización e incremento de los valores ADC puede ayudar a monitorizar el tratamiento en estos pacientes (12).

PARAMETROS DTI

Los estudios de DTI permiten obtener un mayor número de parámetros derivados, la mayoría de ellos de gran utilidad para la valoración de sustancia blanca. El más conocido es la anisotropía fraccional (FA), la

cual refleja el grado de anisotropía de un tejido, es decir, cómo de dominante es la dirección del movimiento del agua en un determinado vóxel variando de 1 (máxima anisotropía, máxima organización tisular) hasta 0 (máxima isotropía, movimiento por igual en todas las direcciones). La FA posee una alta sensibilidad en la valoración de patología de sustancia blanca, viéndose alterada prácticamente en cualquier proceso que afecte a la misma, sin embargo, y por el mismo motivo nos encontramos con que su especificidad no es la deseable. La FA puede ser considerada como un marcador de integridad axonal viéndose disminuida en aquellos procesos que afecten a la normal estructura de los haces de sustancia blanca, ya sea patología infecciosa, inflamatoria, traumática o tumoral (13) ([FIGURA 20](#)).

La dirección dominante en cada plano del espacio viene marcada por los eigenvectors, los cuales poseen un valor, una magnitud conocida como eigenvalues que se expresa, al igual que el ADC en mm^2/s . El valor medio de los 3 eigenvalues principales se conoce como difusividad media (MD) y pudiera ser considerado como una medida más exacta del ADC ya que tiene en cuenta las 3 direcciones principales de movimiento del agua. En otras palabras, la MD es el ADC que se obtiene a partir del DTI y presenta las mismas potenciales aplicaciones que el ADC aunque con una mayor precisión. No es infrecuente que se confundan ambos parámetros (MD y ADC) en la literatura científica.

Siguiendo con los eigenvalues, gracias al DTI somos capaces de diferenciar entre una difusividad axial y una difusividad radial dentro del axón. La difusividad axial (AD) refleja el movimiento de las moléculas de agua en la dirección axial, longitudinal, dominante del axón y coincide con el eigenvalue principal.

Dicha medida, en mm^2/s será normalmente elevada ya que como recordamos, la difusividad en dicho eje se encuentra facilitada. Dicha AD nos permitirá valorar la integridad de conducción del axón o la existencia de una lesión a nivel de la neurona principal (que alteraría el flujo axonal por un mecanismo similar a la degeneración valeriana) y se encuentra ligada de una forma directamente proporcional con la FA (ya que expresan conceptos similares).

La difusividad radial (RD) por su parte nos hace referencia a la media de los otros 2 eigenvalues, aquellos que tienen disposición perpendicular al eigenvalue principal. La difusividad en el plano radial se verá pues condicionada por la existencia de las vainas de mielina por lo que la RD podrá ser usada precisamente como marcador de integridad de dicha mielina. Una pérdida de mielina provocará un aumento de la difusividad en el plano radial ya que las moléculas encontrarán menos dificultad para difundir en dicho plano. Esto conlleva un descenso en la FA (y en la AD), parámetros con los que la RD posee una relación inversamente proporcional (4) ([FIGURA 21-video](#)).

Existen numerosas aplicaciones clínicas de los estudios basados en el tensor de difusión (DTI). Entre ellas, la más destacada debido al salto cualitativo que ha supuesto es la valoración de la patología tumoral. Se suelen identificar valores altos de MD en aquellos componentes quísticos o necróticos de los tumores con disminución de la MD en las zonas sólidas o hipercaptantes. El DTI también se ha usado para intentar establecer el grado de agresividad de un tumor en función de su MD objetivando valores más bajos en aquellos tumores de alto grado debido a su mayor celularidad e índice de mitosis. El DTI también puede ser usado para caracterizar el área de alteración de la intensidad de señal peritumoral en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR. En el caso de metástasis o meningiomas, dicho edema muestra valores de FA más bajos y valores de MD más elevados que en el caso de los gliomas de alto grado (14). La explicación de este fenómeno parece basarse en la infiltración por células tumorales de la sustancia blanca adyacente a las lesiones gliales de mayor grado ([FIGURA 22](#)).

El uso de las reconstrucciones 3D basadas en la tractografía ha permitido valorar el grado de relación de las lesiones del SNC con los principales tractos de sustancia blanca pudiendo predecir el grado de reseabilidad de las mismas en función de si existe desplazamiento, invasión o infiltración de dichos haces de sustancia blanca.

Otras aplicaciones clínicas del DTI incluyen la valoración de lesiones desmielinizantes, en las que se identificará incremento en los valores de MD y descenso de FA debido al componente inflamatorio existente siendo la difusividad radial (RD) el parámetro más específico para la valoración del daño de la mielina (15) ([FIGURA 23](#)). El DTI también ha sido utilizado para el estudio de epilepsia o incluso para enfermedad neurodegenerativa siendo de gran utilidad en el diagnóstico de atrofia de sistemas múltiples

por ejemplo (16) ([FIGURA 24](#)). De igual forma, se ha propuesto el uso de la FA como parámetro válido para monitorizar la respuesta a tratamiento en aquellos pacientes con hidrocefalia crónica del adulto tras la colocación de catéter de derivación. En estos pacientes la dilatación del sistema ventricular condiciona un mayor grado de “empaquetamiento” de los haces corticoespinales lo que supone un incremento patológico de sus valores de FA (17) ([FIGURA 25](#)).

PARAMETROS IVIM

Como hemos comentado anteriormente, la aplicación de múltiples valores b por debajo y por encima de 100 s/mm^2 nos permite obtener 3 parámetros principalmente:

Coefficiente de difusión pura (D), obtenido con valores b por encima de 100 s/mm^2 lo que permite evitar el efecto del movimiento intravascular que sobreestimaría nuestra medición del ADC. Gracias a esto conseguimos una medida más exacta que refleje de una manera más reproducible el verdadero coeficiente de difusión de los tejidos. Esto es de gran importancia en la valoración de la patología tumoral ya que no es infrecuente que tumores de alto grado, en los que se espera encontrar valores bajos de ADC debido a la alta celularidad de los mismos, presenten valores elevados de ADC debido a la influencia del componente vascular. De hecho, dicho componente vascular precisamente en los tumores de alto grado se suele encontrar aumentado debido al proceso de neoangiogénesis inherente a este tipo de lesiones (18) ([FIGURA 26](#)).

El coeficiente de pseudodifusión (D^*) y la fracción de perfusión (f) son parámetros que hacen referencia al componente intravascular de un determinado vóxel de tejido. La D^* revela el movimiento del agua en interior de la red vascular capilar cuya magnitud puede llegar a ser 1 unidad superior a la de la difusión convencional. La f , derivada de dicha D^* refleja la densidad capilar activa, es decir el porcentaje de capilares en cuyo interior se detecta un movimiento del agua. El término fracción de perfusión puede llevar a equívoco ya que realmente no valora el proceso de perfusión como clásicamente lo conocemos (intercambio de oxígeno, nutrientes o incluso fármacos o contraste entre el medio extravascular e intravascular), sino que simplemente refleja la proporción de agua en el interior de los vasos en movimiento en un vóxel de tejido (19).

Al tratarse de un modelo de la difusión que permite valorar, en ausencia de contraste intravenoso el componente vascular de un tejido, lógicamente cabe plantearse la duda de si existe correlación o se pueden equiparar al menos los parámetros obtenidos mediante los estudios clásicos de perfusión en SNC. Numerosos estudios han intentado establecer y demostrar dicha correlación, sin embargo no es un proceso sencillo ya que la adquisición de la secuencia de difusión tiene que tener en cuenta muchos factores que pueden falsear dichos datos como son la pulsatilidad cardíaca o del propio LCR. Para ello habría que hacer estudios con sincronismo cardíaco o con pulsos de supresión previos del LCR de manera selectiva (20). De una manera intuitiva no obstante, se puede considerar que la fracción de perfusión se encontraría relacionada con el volumen sanguíneo cerebral (CBV) ya que expresa el pool de sangre en dicho vóxel. La D^* equivaldría al tiempo de tránsito medio (MTT) que refleja el tiempo que tarda la sangre o el contraste en pasar por el lecho capilar y el producto entre f y D^* sería lo equivalente al flujo sanguíneo cerebral (CBF), un producto de volumen y tiempo (21).

Las aplicaciones clínicas del modelo IVIM se encuentran en proceso de validación interna y estandarización, no obstante cada vez están saliendo a la luz más estudios sobre diferentes aplicaciones potenciales de este modelo. De forma prácticamente intuitiva podemos llegar a la conclusión que en el caso de patología isquémica aguda, además de encontrar valores disminuidos de ADC y por ende, de D , debido a la disminución de flujo en la red capilar distal, tanto los valores de D^* como de f se verán también disminuidos (22). Para la valoración de patología tumoral se ha demostrado una adecuada correlación entre los valores de D y ADC siendo de utilidad para la estimación del grado tumoral apreciando igualmente correlación entre f y los parámetros derivados de los estudios de perfusión ([FIGURA 27](#)). En este punto una potencial aplicación será la valoración del efecto de los fármacos antiangiogénicos de forma separada sobre la red capilar y la masa tumoral a través de este modelo de análisis (18). Por último, se ha postulado incluso el uso del modelo IVIM para estudios funcionales en los que existiría un incremento en los valores de D^* y f en aquellas áreas corticales con activación con los distintos paradigmas motores, visuales o cognitivos (23).

PARAMETROS KURTOSIS

El principal parámetro derivado de la aplicación del modelo bicompartimental con valores muy altos de b es la kurtosis (K) o kurtosis media (MK). La K es, más que un parámetro biológico, un dato matemático que nos indica cuánto se aleja la distribución que estudiamos con respecto a la normal (gaussiana) teniendo en cuenta que si $K=0$ estamos ante una distribución normal. La K pues, puede ser matemáticamente tanto positiva como negativa, aunque en los tejidos biológicos, solo se considera la kurtosis positiva.

Valores más elevados de K nos indicarán que el tejido a estudio es más complejo, más heterogéneo y se diferencia más de una distribución normal. Como hemos comentado anteriormente, la K nos ayuda a añadir un mayor grado de especificidad, precisión y caracterización de los tejidos con respecto a la difusión normal. De esta manera, numerosos estudios experimentales han demostrado que existe un mayor grado de kurtosis en tumores de alto grado con respecto a los de grado bajo, ya que la presencia de un mayor número de mitosis, membranas celulares, angiogénesis, necrosis... hace que dicho tejido sea más complejo que en los tumores de bajo grado en los que predomina el intersticio (24) ([FIGURA 28](#)).

Uno de los retos clásicos de la neurorradiología es la valoración de la infiltración del edema perilesional en las lesiones neoplásicas y su utilidad para diferenciar tumores primarios de metástasis. Dicho reto parecía haberse solucionado en parte con la llegada del DTI a través de la FA y la MD, gracias a la cual, áreas con mayor FA y menor MD serían compatibles con infiltración tumoral. Sin embargo, los estudios con el modelo de kurtosis han demostrado, con un mayor grado de significación estadística con respecto a la FA y MD, que efectivamente aquellas áreas de edema con infiltración tumoral, debido a la existencia de células neoplásicas procedentes del tumor primario, mostrarán valores más elevados de K que en las zonas de edema vasogénico reactivo a lesiones metastásicas en los que la K será menor (25).

Por otra parte se ha relacionado un descenso en los valores de K en aquellas entidades que cursan con pérdida neuronal como es el caso de la patología neurodegenerativa tipo Alzheimer permitiendo detectar cambios de manera más precoz (26).

Imágenes en esta sección:

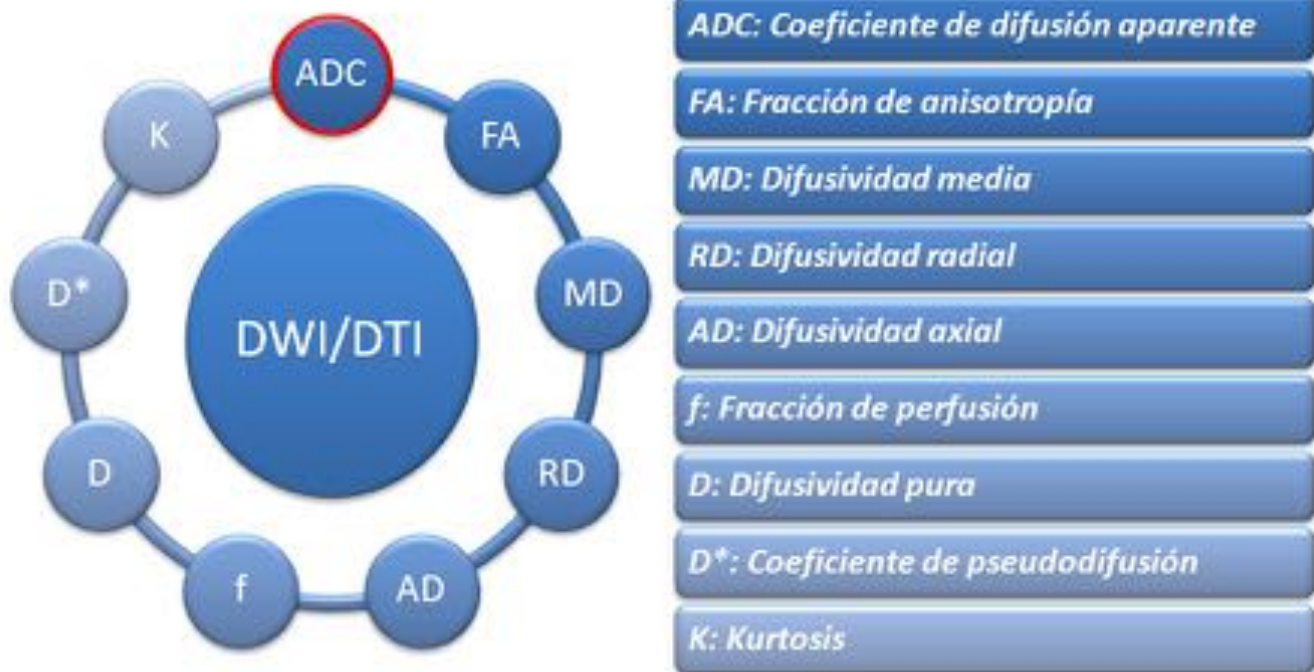


Fig. 1: Biomarcadores potenciales derivados de las secuencias de DWI y DTI.

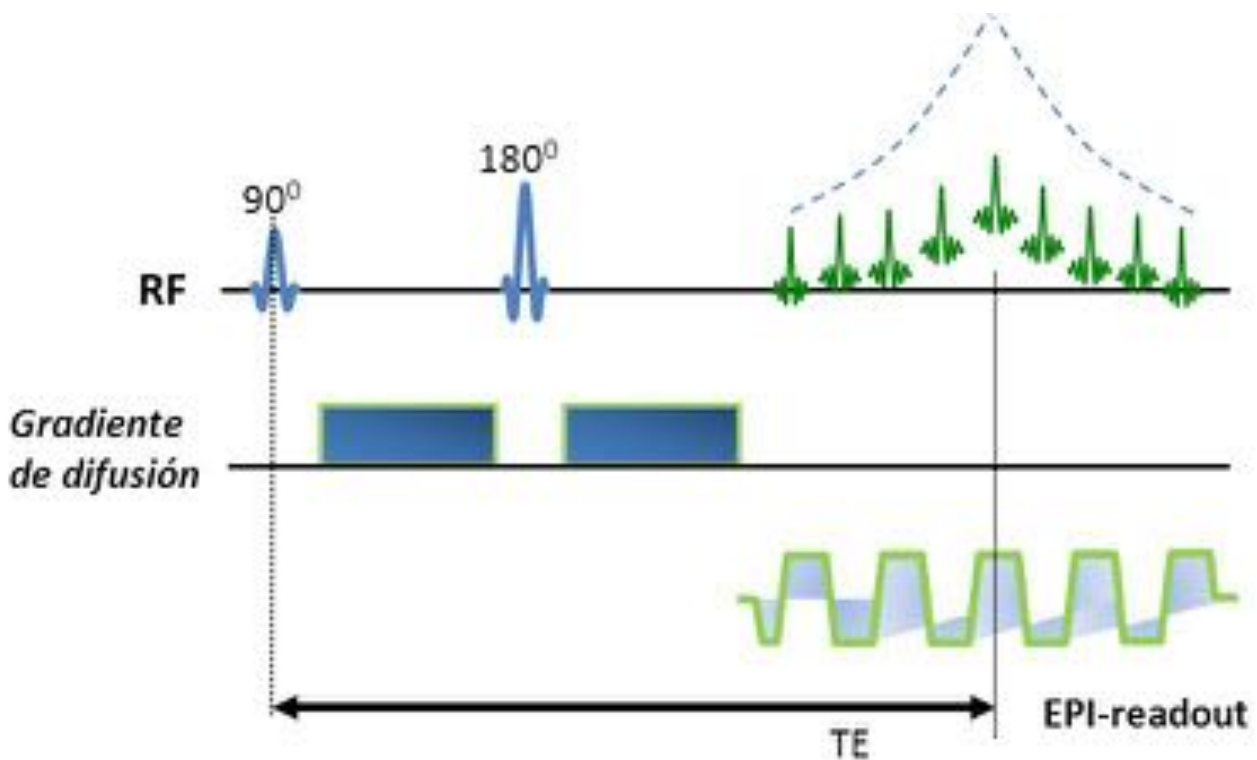


Fig. 2: Diseño básico de la secuencia DWI-EPI.

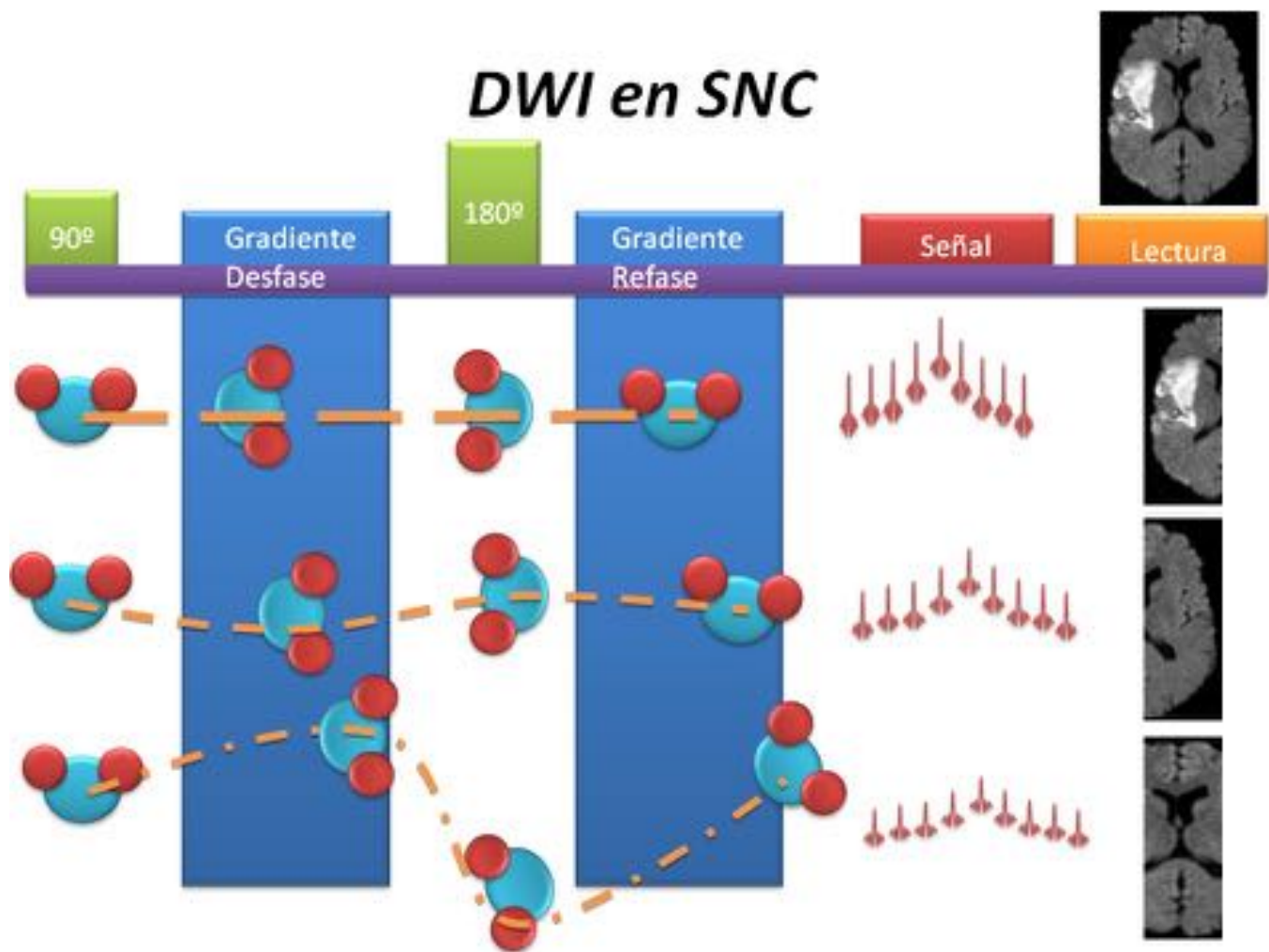


Fig. 3: Esquema básico de la secuencia de difusión con ejemplo de molécula con difusión restringida (infarto isquémico agudo), molécula con determinado grado de movimiento (tejido normal) y molécula con alto grado de movimiento (sistema ventricular).

Fig. 4: Ejemplos de difusión isotrópica en SNC. De arriba a abajo: normal, restringida por edema citotóxico, restringida por hiper celularidad y facilitada por necrosis.

Fig. 5: Esquema de difusión anisotrópica en SNC.

Tractografía

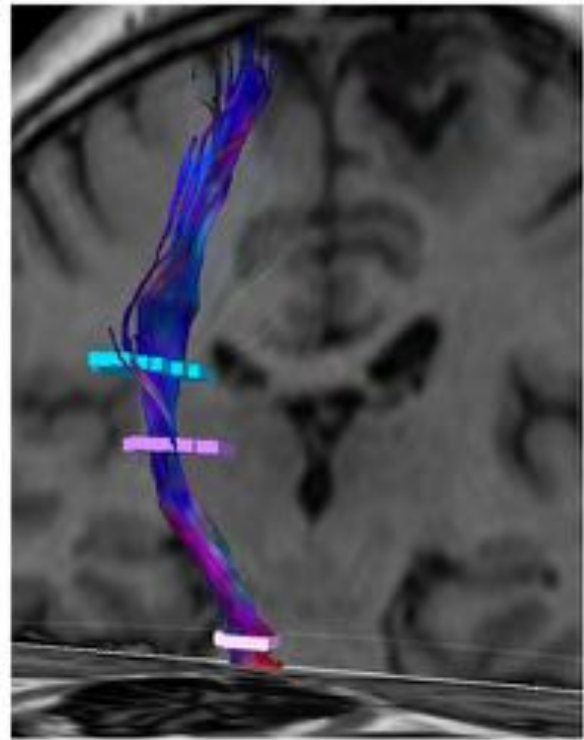
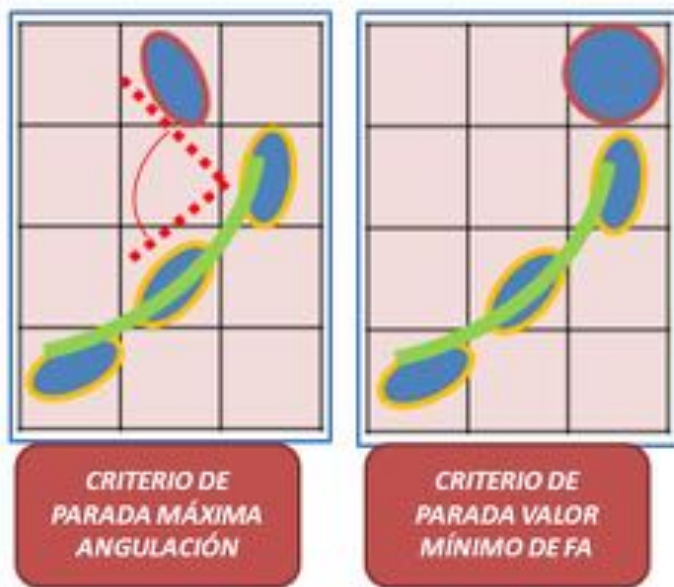
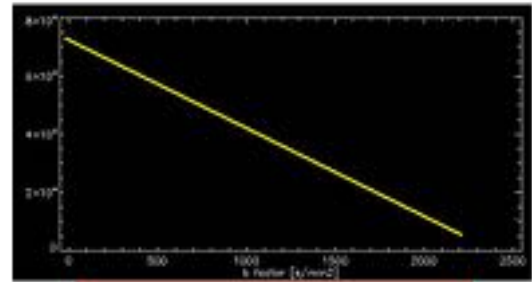
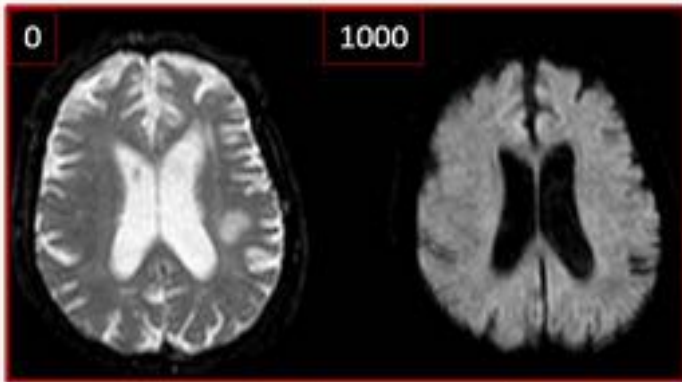


Fig. 6: Modelo de reconstrucción de tractografía basado en existencia de criterios de parada tanto por máxima angulación entre vóxeles adyacentes como de valor mínimo de FA entre 2 vóxeles contiguos. Ejemplo de tracto corticoespinal derecho con siembra de ROIs que reúnen los mismos criterios.

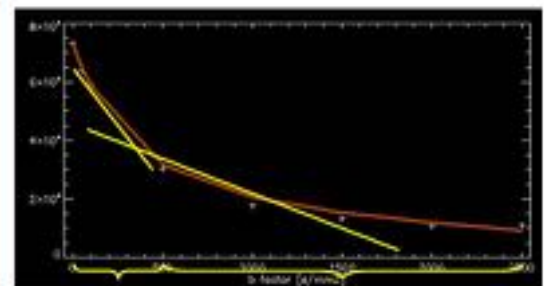
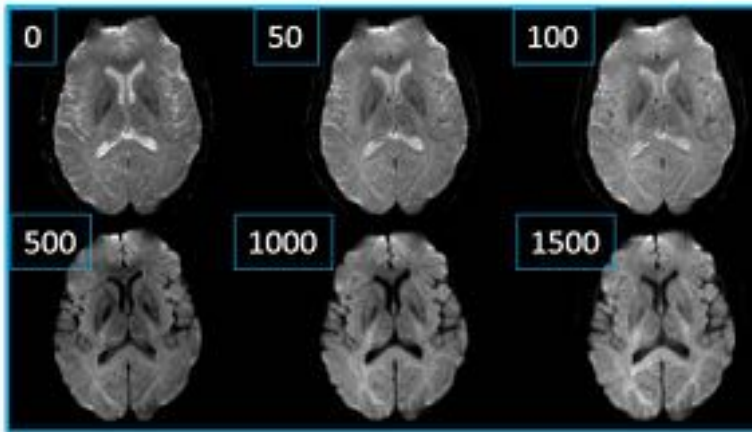
Fig. 7: Significado valores b . Un valor b bajo (esquema superior) detectará sólo movimientos moleculares rápidos (necesario para IVIM). Un valor b alto será capaz de detectar movimientos lentos (necesario para Kurtosis).

IVIM

$$\frac{S}{S_0} = \underbrace{(1-f) \cdot \exp(-bD)}_{\text{diffusion term}} + \underbrace{f \cdot \exp(-b \cdot (D^* + D))}_{\text{perfusion term}}$$



Mono-compartmental ADC



DIFFUSION+PERFUSION DIFFUSION PURA
Bi-compartmental IVIM

Fig. 8: Comparación de caída de intensidad de señal en modelo monocompartmental con 2 valores b e IVIM con múltiples valores b.

Fig. 9: Esquema IVIM con representación de vóxel de tejido normal con escasa celularidad en la que el valor real de ADC se ve incrementado mínimamente (con respecto al medido) por la presencia de discreta red capilar con movimiento de agua en su interior.

Fig. 10: Esquema IVIM con representación de vóxel de tejido tumoral con hiper celularidad en la que el valor real de ADC se ve incrementado de manera severa (con respecto al medido) por la presencia de amplia red capilar (neangiogénesis) con movimiento de agua en su interior.

Fig. 11: Significación matemática de la kurtosis como la medida de la desviación con respecto a la distribución normal (gaussiana). El video representa una adquisición con múltiples valores b (desde 0 hasta 2000) identificando una pérdida progresiva de la señal proveniente de los vasos para los valores b más bajos hasta la sustancia blanca para los valores b más altos.

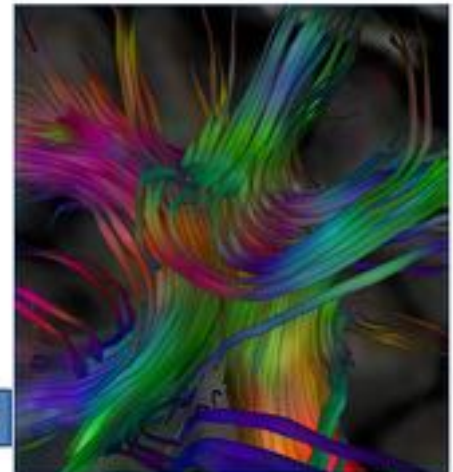
Fig. 12: Esquema representativo de los 3 compartimentos principales de izquierda a derecha, intravascular, extracelular y el intracelular (ligado a membranas) con el movimiento característico del agua en cada uno de ellos estudiado predominantemente por modelo IVIM, monocompartmental (ADC)

y Kurtosis respectivamente.

Tractografía

Falta de definición DTI convencional si en el mismo vóxel hay varias direcciones dominantes:

- **Q-ball imaging**: función de distribución de orientación (ODF), sin magnitudes
- **Difusión espectral (DSI)** : distribución y magnitud
- **Kurtosis**



DTI convencional

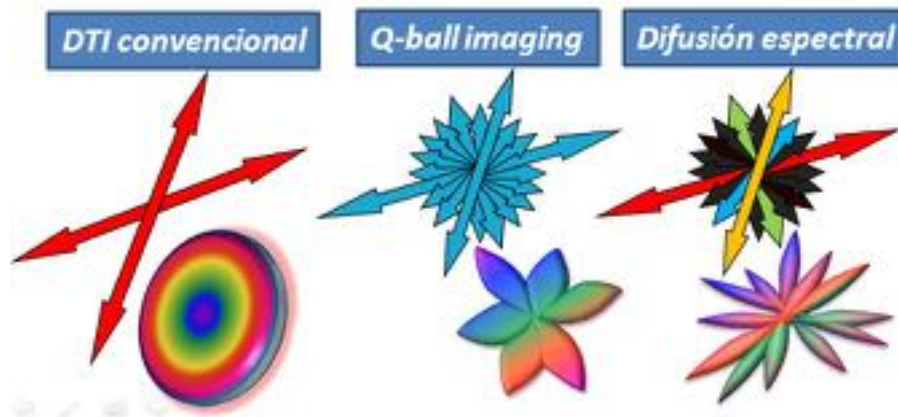


Fig. 13: Modelos de adquisición de DTI.

Fig. 14: Modelo de caída de intensidad de señal de la secuencia DWI detallando para cada rango de la curva el movimiento dominante y el modelo de análisis que más se ajusta a cada rango con los parámetros que se derivan de los mismos.

ADC

Medida (coeficiente) de la difusión que valora el compartimento **extracelular**

$\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Depende de los **valores b** usados (como mínimo 2, b_0 -1000 s/mm^2)

Biomarcador tisular con amplia disponibilidad. Necesidad de estandarización

Aparente (*in vivo* \neq *in vitro*)

- Difusión tejidos
- Otros movimientos: sangre, secreción, LCR, cardiaco, respiratorio...

"Confirma" la intensidad de señal DWI:

- Restricción real
- T2-shine through
- T2-Black-out

Glioma alto grado

Glioma bajo grado

Hematoma subagudo

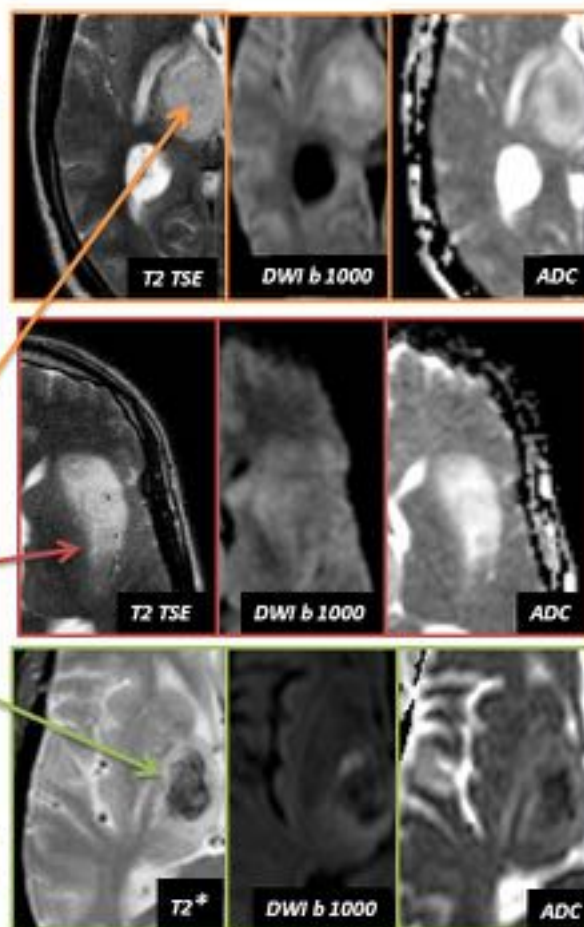


Fig. 15: Características ADC. Ejemplo de glioma de alto grado con restricción verdadera de la difusión asociada (flecha naranja), glioma de bajo grado con efecto T2 (flecha roja) y hematoma subagudo intraparanquimatoso con efecto blackout (flecha verde)

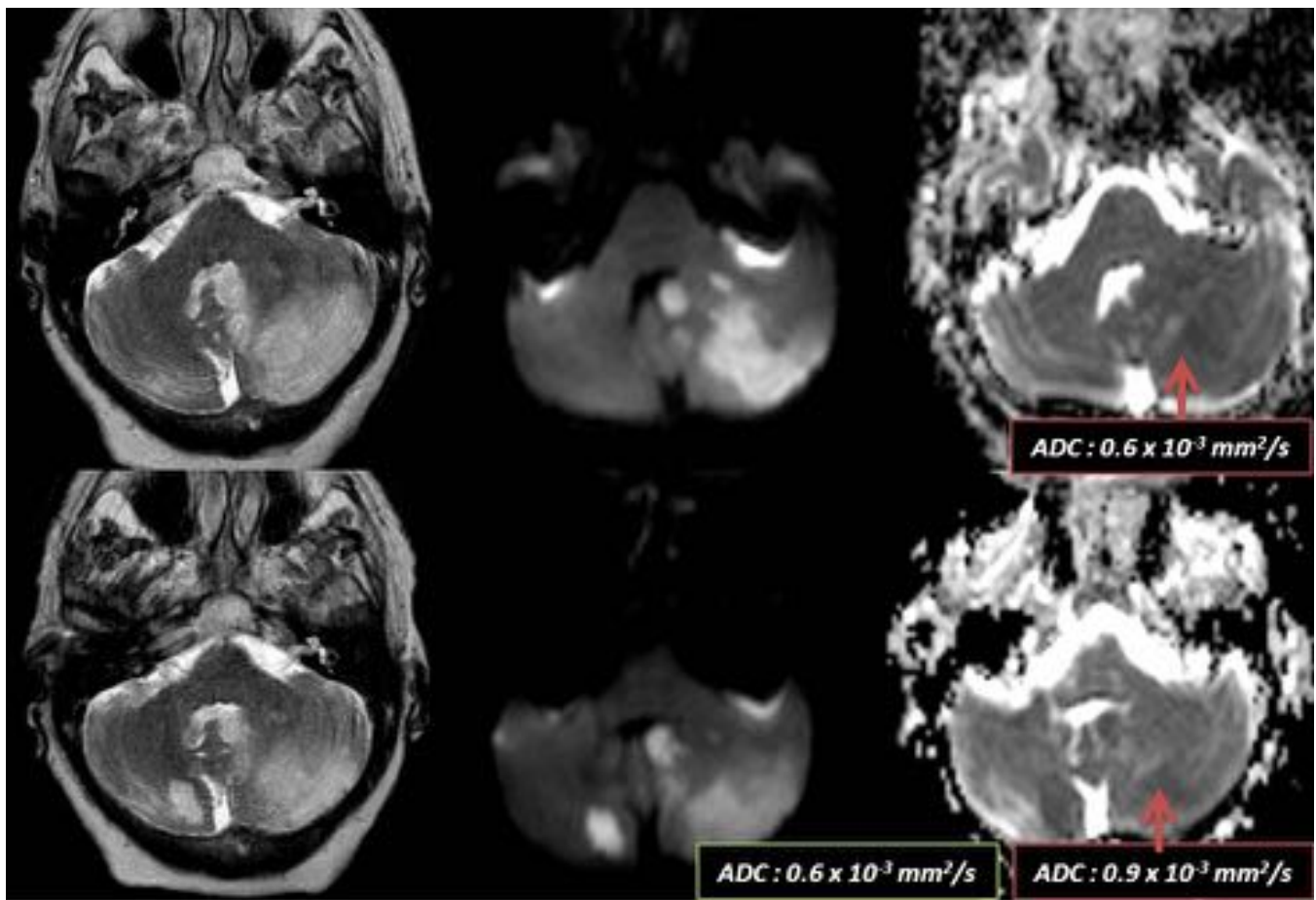


Fig. 16: A, B y C. T2 TSE, DWI b1000 y ADC de paciente con múltiples infartos isquémicos agudos de naturaleza embolígena en fosa posterior (flecha roja). D, E y F, control 6 días después muestra menor grado de restricción de la difusión con valores más elevados de ADC en el infarto hemisférico cerebeloso izquierdo. Se identifica un nuevo infarto isquémico agudo con mayor grado de restricción de la difusión en hemisferio contralateral ,no presente en estudio previo (flecha verde).

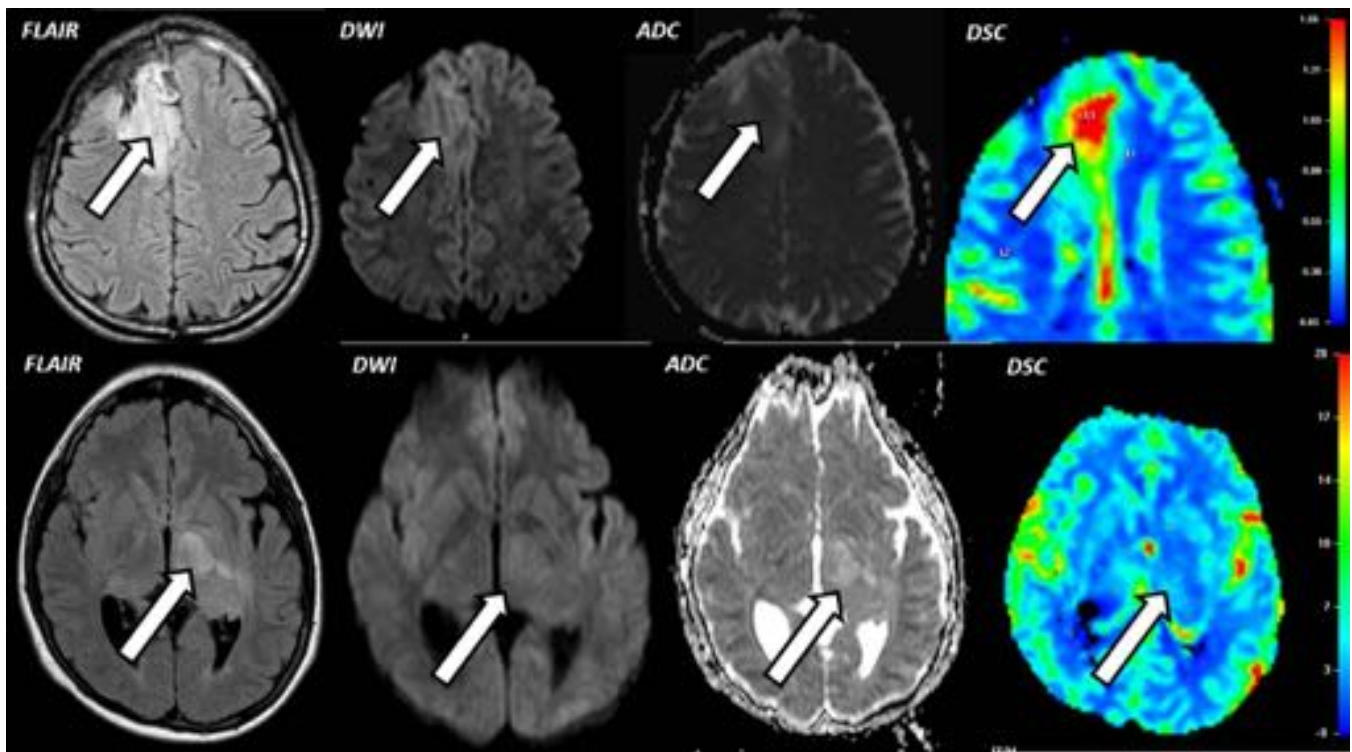


Fig. 17: Utilidad ADC para valoración de neoplasias. Fila de arriba: lesión glial grado IV que asocia restricción de la difusión con valores bajos de ADC (flecha) e incremento de CBV en el estudio de perfusión. Fila de abajo: lesión glial de bajo grado sin restricción significativa de la difusión ni descenso de valores ADC (flecha) que tampoco muestra incremento valorable de CBV.

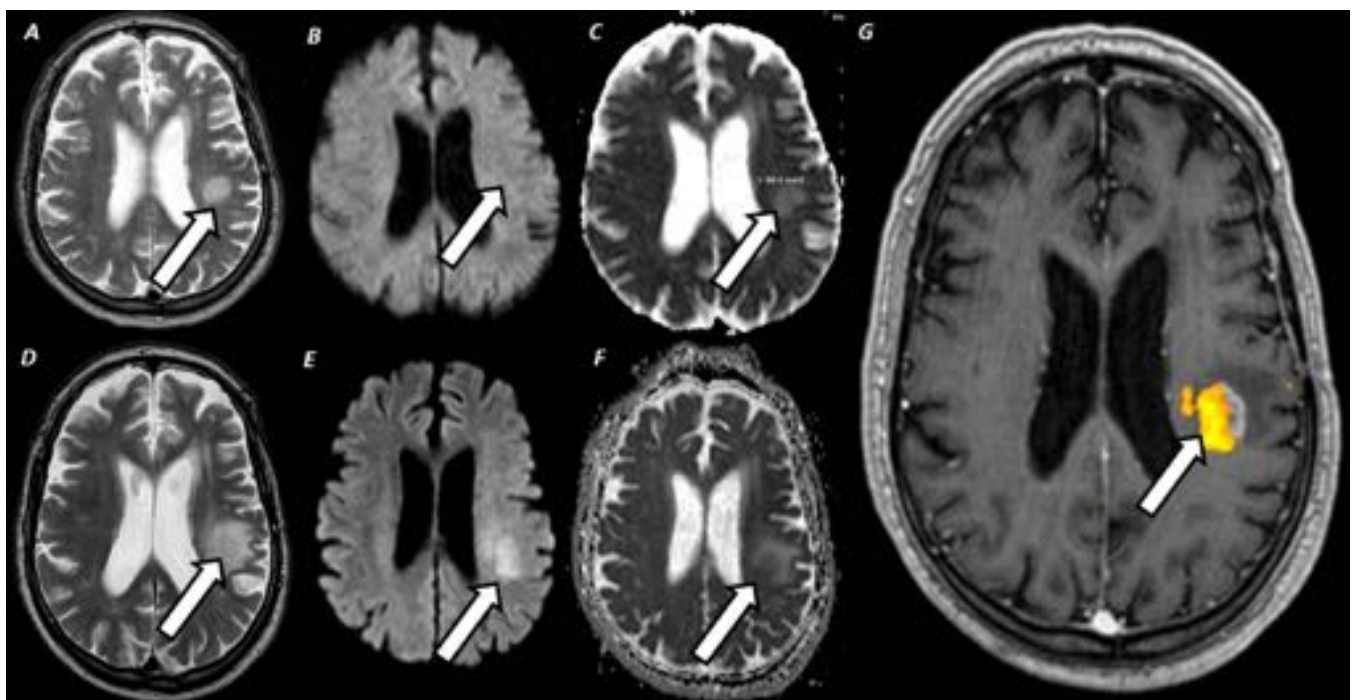


Fig. 18: Monitorización lesión. Paciente con lesión en centro semioval izquierdo de reciente aparición. Fila de arriba (A, B, C) T2, DWI y ADC muestran lesión (flecha) sin restricción significativa de la difusión, que rechazó biopsia. Control 3 semanas después (D, E, F) muestra crecimiento de la lesión con

restricción de la difusión compatible con viraje a alto grado. G. Fusión de T1 Gd y DWI muestra correlación entre área hiper celular y foco de captación (flecha).

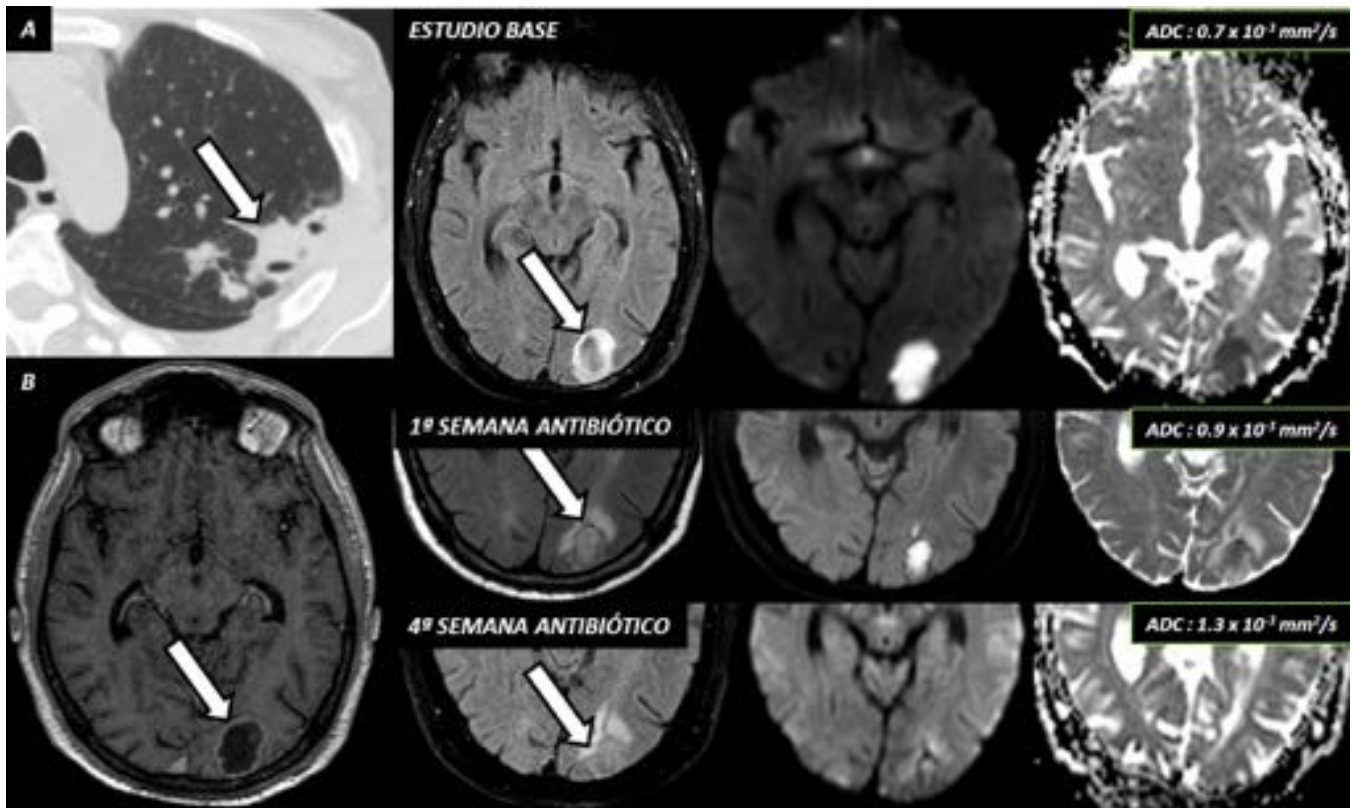


Fig. 19: Caracterización y monitorización absceso SNC por nocardia. Paciente con lesión pulmonar en LSI (A) que muestra lesión cavitada con realce periférico occipital izquierda. El estudio base confirmó marcada restricción de la difusión en su interior compatible con absceso. El seguimiento durante el tratamiento mostró mejoría morfológica con normalización de valores ADC.

Parámetros derivados del DTI

Eigenvalues ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$):

- Coeficientes de difusión de cada eigenvector

Difusividad media MD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$):

- Media de los valores de la difusión en cada dirección

$$MD = \frac{\text{Tr}(D)}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Anisotropía Fraccional FA (adimensional)

- Refleja el grado de anisotropía de 0 (difusión isotrópica) hasta 1 (alta difusión anisotrópica)

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

Difusividad Axial (o paralela) AD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$):

- Indica los valores de difusión en la dirección dominante

$$\lambda_1 = \lambda_{||}$$

Difusividad Radial (o perpendicular) RD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$):

- Media de la difusión en los dos ejes menores

$$= \frac{(\lambda_2 + \lambda_3)}{2} = \lambda_{\perp}$$

Fig. 20: Parámetros derivados del estudio de DTI

Fig. 21: Esquema de significación biológica de los parámetros de DTI a nivel de sustancia blanca. En el axón normal esta disminuida la RD debido a la integridad de la vaina de mielina y aumentada la FA y la AD. Si existe daño en la vaina de mielina (desmielinización) aumentara la difusividad en general (MD) y especialmente en el plano radial (RD) y disminuirá la FA y AD.

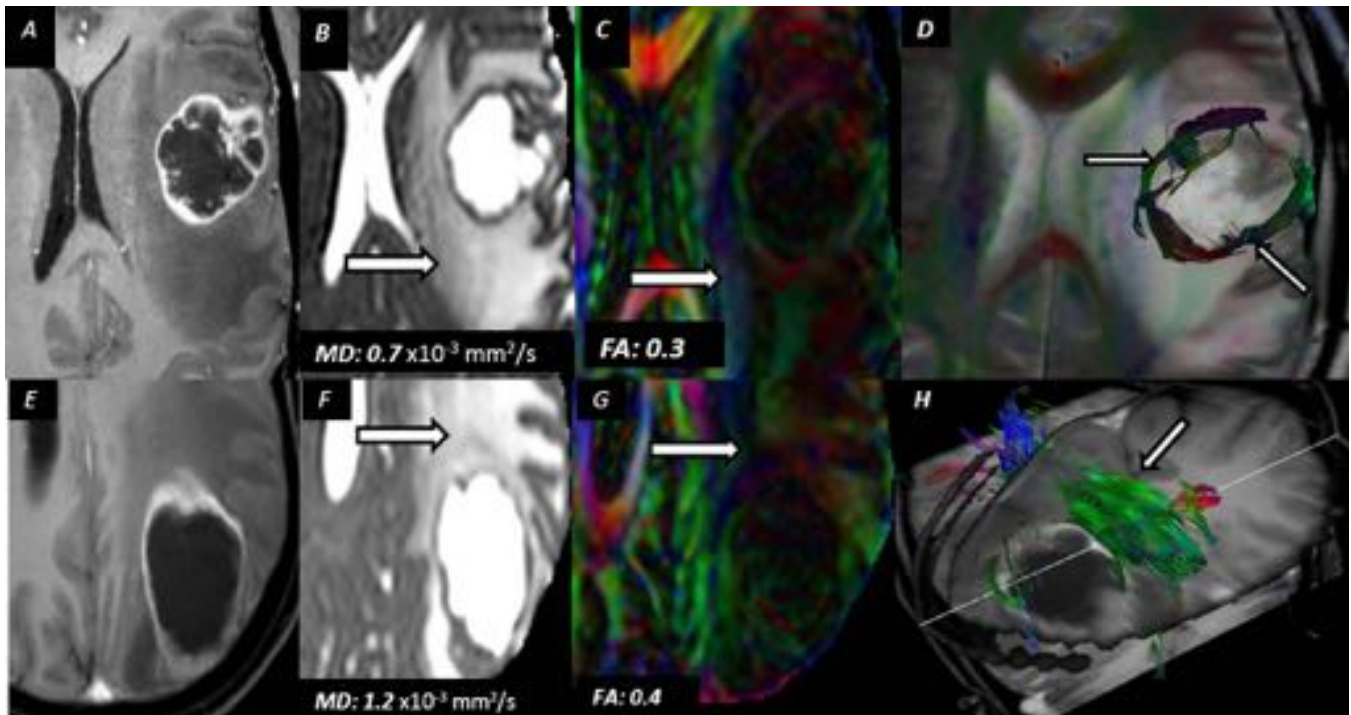


Fig. 22: Utilidad DTI en la valoración de edema vasogénico. Fila arriba (T1gd, MD, FA y Tracto) muestran lesión con realce en anillo que presenta valores bajos de MD y FA en edema adyacente, con diagnóstico de glioma IV que en la tractografía invade haces de sustancia blanca. Fila abajo, lesión de similares características con valores más elevados de MD y FA en edema con diagnóstico de metástasis de Ca mama que desplaza tracto corticoespinal.

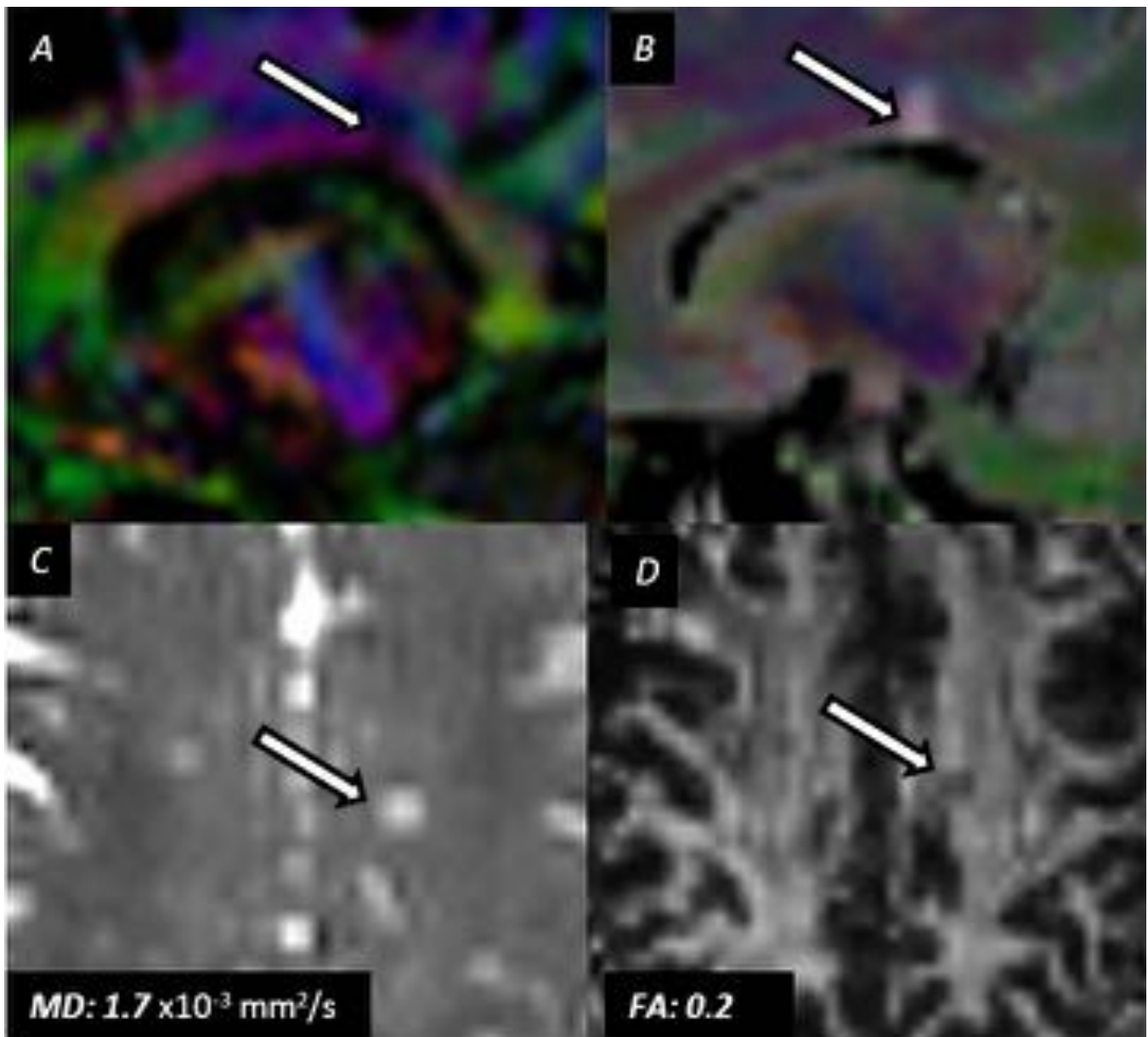


Fig. 23: Esclerosis múltiple con DTI. Lesión perpendicular a sistema ventricular con descenso de FA y aumento de MD de naturaleza desmielinizante.

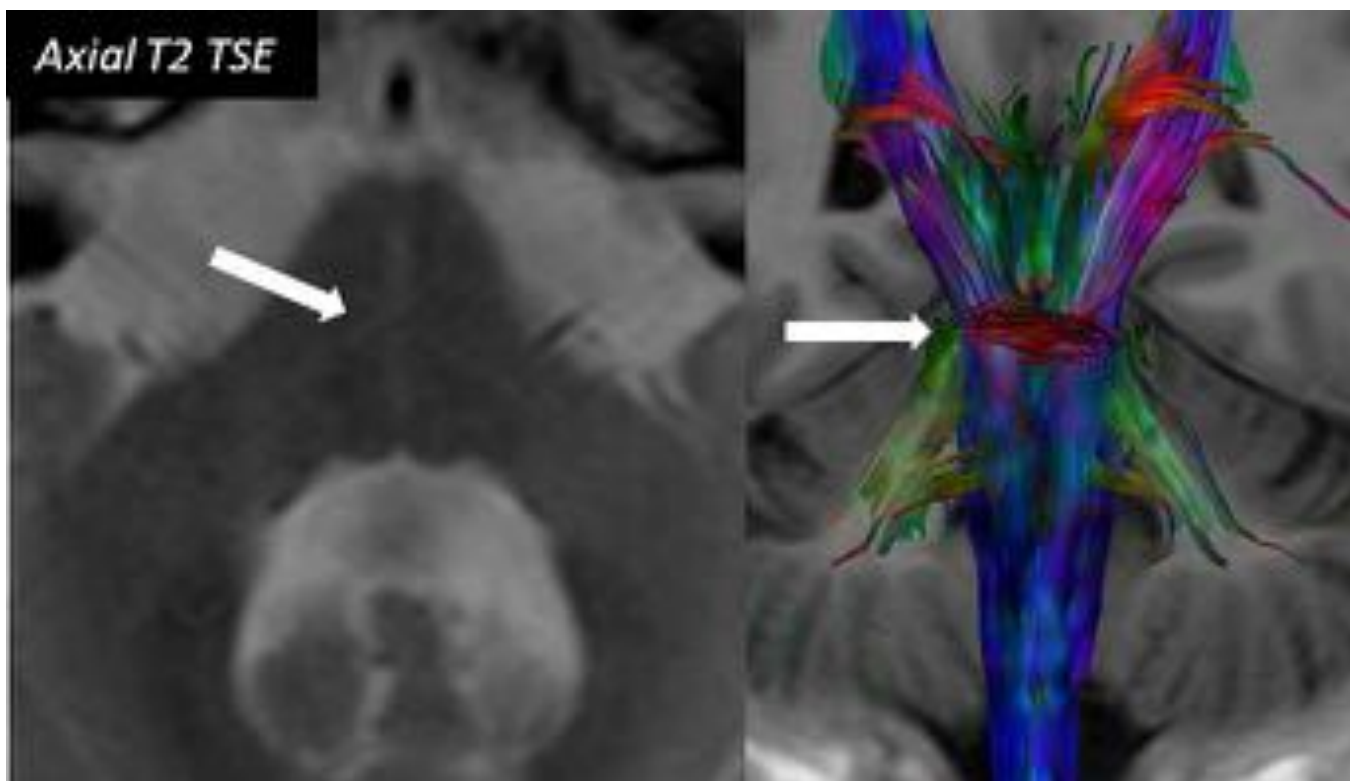


Fig. 24: Valoración de atrofia de sistemas múltiples con DTI. El estudio axial T2 TSE muestra el clásico signo del "hot cross bun" relacionado con atrofia de sistemas múltiples. El estudio de tractografía confirma la pérdida de volumen de ambos pedúnculos cerebelosos (en verde) y de fibras trasnversas pontinas (en rojo).

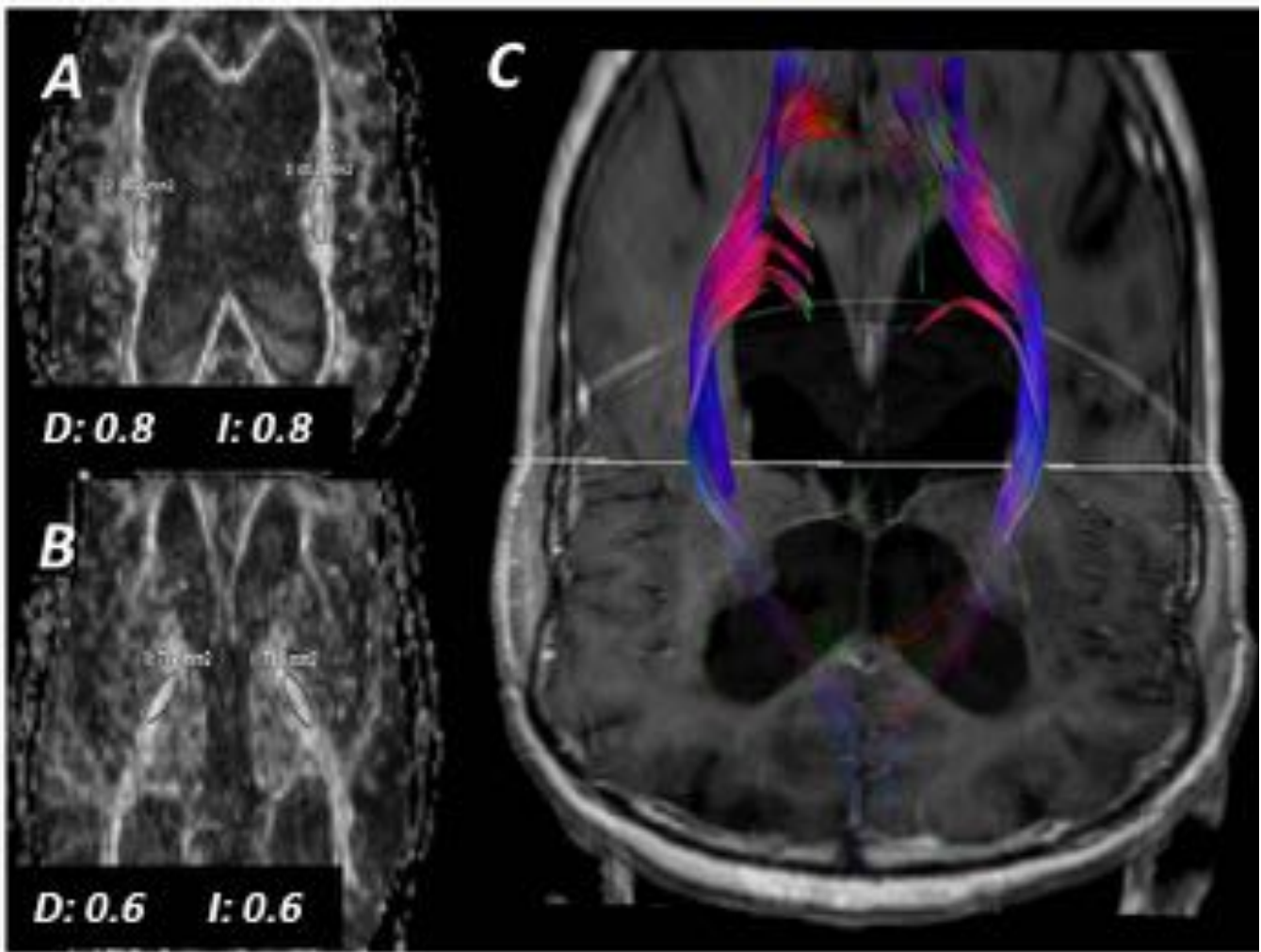


Fig. 25: Hidrocefalia crónica del adulto con DTI. Dilatación de sistema ventricular con valores de FA a nivel de ambas coronas radiatas (0.8) elevados con respecto a brazos posteriores de cápsulas internas (0.6) en probable relación con fenómeno de empaquetamiento de las mismas. C. Tractografía de ambos haces corticoespinales con desplazamiento de los mismos.

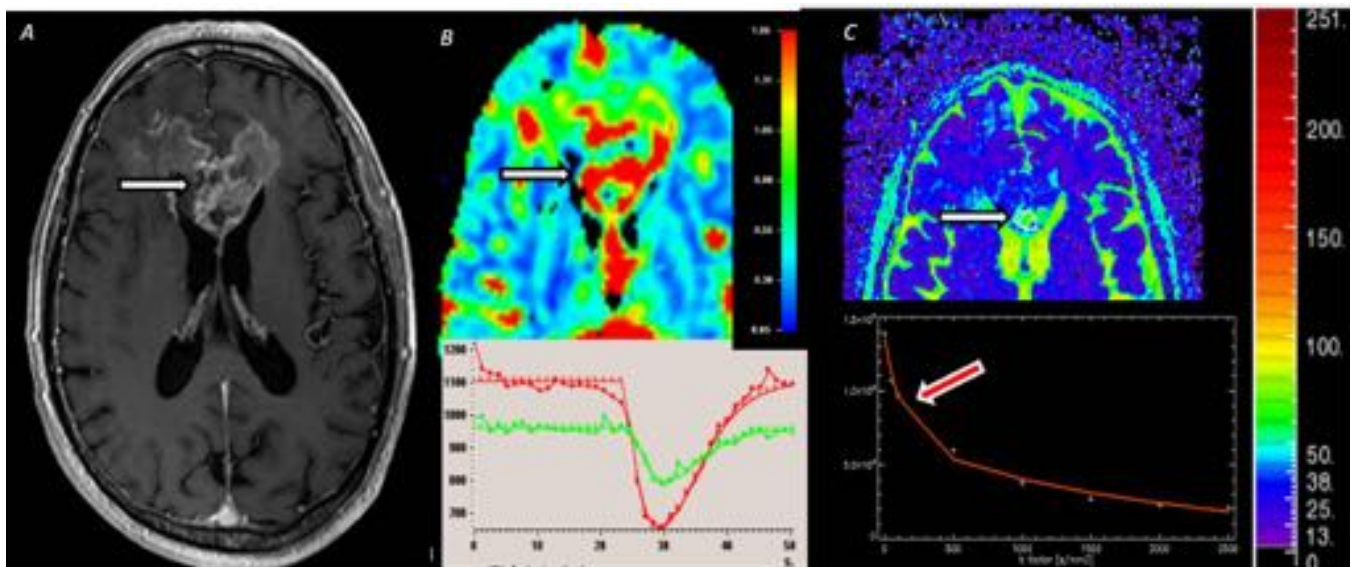


Fig. 26: Modelo IVIM para la valoración de glioma grado IV. A. T1 gad y B. mapa CVB muestran lesión sugerente de glioma de alto grado (flecha). C. El mapa de fracción de perfusión (f) derivado de IVIM muestra focos con incremento de f (flecha) en el espesor de la lesión en comparación con parénquima sano. Flecha roja indica caída pronunciada de intensidad de señal debido al alto componente de pseudodifusión rápido intravascular.

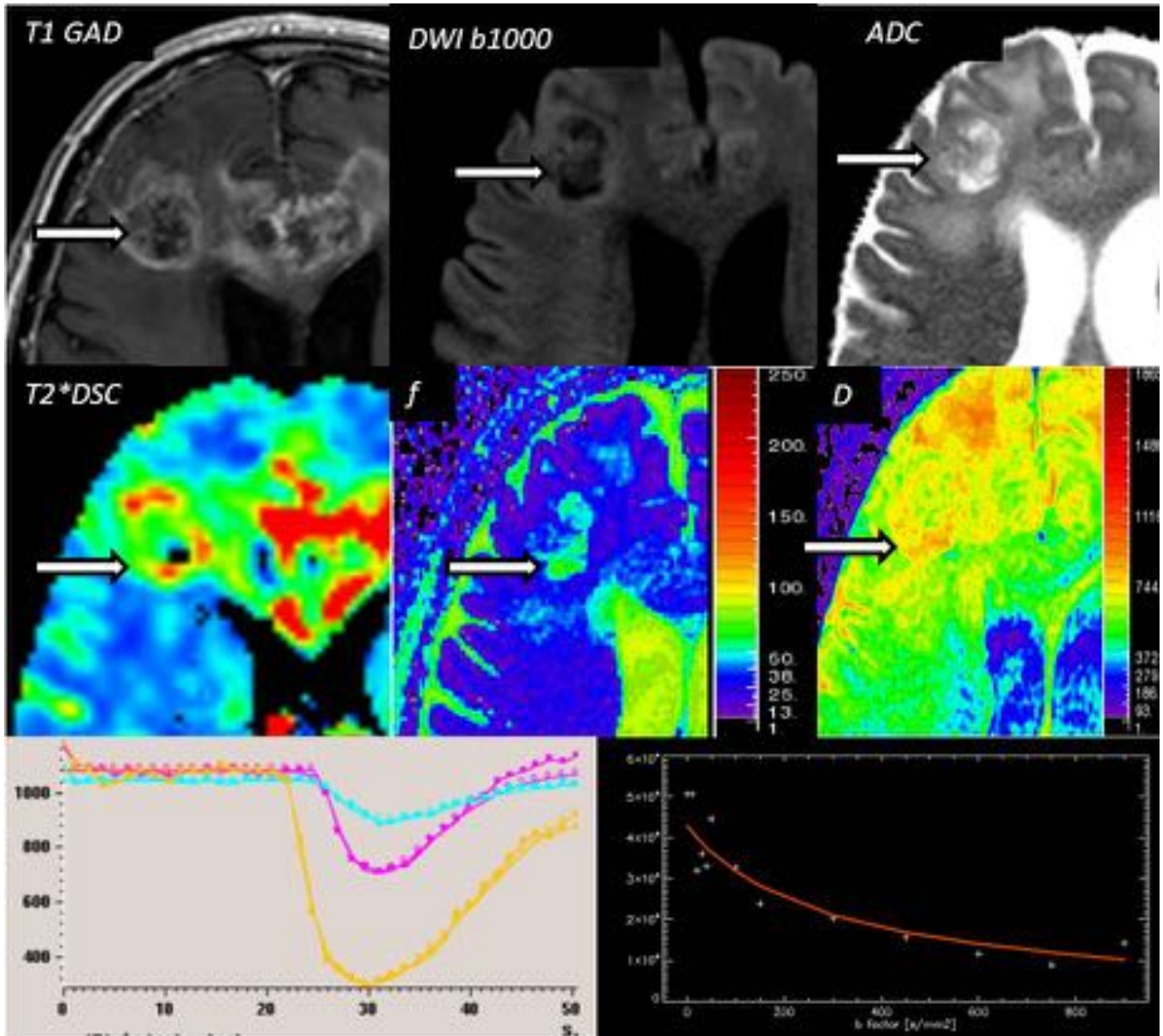


Fig. 27: Lesión satélite a la de la figura 16. El estudio convencional muestra realce periférico con restricción de la difusión asociada e incremento de CBV. El estudio de IVIM confirma la existencia de áreas con incremento de f y descenso de coeficiente de difusión pura (flecha en D). El modelo IVIM permite valorar sin contraste en un solo estudio ambas características tisulares (vascularización y celularidad).

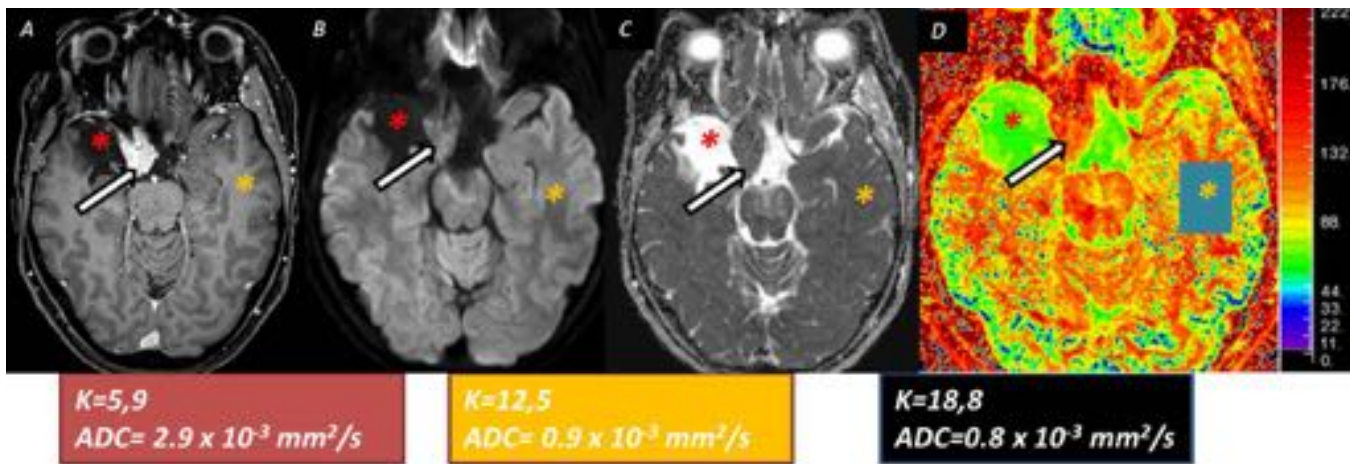


Fig. 28: Modelo kurtosis. Paciente con meningioma esfenoidal intervenido. A. T1 gd muestra remanente lesional hipercaptante. (B y C) DWI y ADC identifican mínima restricción de la difusión de la lesión con respecto a parénquima sano (asterisco naranja). El mapa de kurtosis (D) muestra una mayor diferencia entre el meningioma el parénquima sano (K 18,8 vs 12,5) debido a la mayor complejidad tisular del meningioma. Notese los valores muy bajos de K en la cavidad malácica temporal derecha (asterisco rojo).

Conclusiones

La aplicación de modelos multicompartimentales basados en IVIM y Kurtosis, junto con la difusión monoexponencial clásica abre una nueva puerta en el campo de la difusión especialmente desde el punto de vista cuantitativo a través de parámetros que pudieran ser usados como potenciales biomarcadores.

Bibliografía / Referencias

1. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *J Chem Phys* [Internet]. 1965;42(1):288.
2. de Figueiredo EHMSG, Borgonovi AFNG, Doring TM. Basic concepts of MR imaging, diffusion MR imaging, and diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Mar [cited 2013 Jul 31];19(1):1–22.
3. Nucifora PGP, Verma R, Lee S, Melhem ER. Diffusion-Tensor MR Imaging. 2007;245(2):367–84.
4. Urger E, Debellis MD, Hooper SR, Woolley DP, Chen S, Provenzale JM. Influence of analysis technique on measurement of diffusion tensor imaging parameters. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2013 May [cited 2013 Jul 31];200(5):W510–7.
5. Le Bihan D, Turner R. The capillary network: a link between IVIM and classical perfusion. *Magn Reson Med*. 1992;27(1):171–8.
6. Fieremans E, Jensen JH, Helpert J a. White matter characterization with diffusional kurtosis imaging. *Neuroimage* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;58(1):177–88.
7. Grinberg F, Farrher E, Kaffanke J, Oros-Peusquens AM, Shah NJ. Non-Gaussian diffusion in human brain tissue at high b-factors as examined by a combined diffusion kurtosis and biexponential

- diffusion tensor analysis. *Neuroimage* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;57(3):1087–102.
8. Chen Y, Zhao X, Ni H, Feng J, Ding H, Qi H, et al. Parametric mapping of brain tissues from diffusion kurtosis tensor. *Comput Math Methods Med*. 2012;2012.
 9. Neto Henriques R, Correia MM, Nunes RG, Ferreira HA. Exploring the 3D geometry of the diffusion kurtosis tensor—Impact on the development of robust tractography procedures and novel biomarkers. *Neuroimage* [Internet]. The Authors; 2015;111:85–99.
 10. Cauley K a, Thangasamy S, Dundamadappa SK. Improved image quality and detection of small cerebral infarctions with diffusion-tensor trace imaging. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2013 Jul 31];200(6):1327–33.
 11. Brandão LA, Shiroishi MS, Law M. Brain Tumors. A Multimodality Approach with Diffusion-Weighted Imaging, Diffusion Tensor Imaging, Magnetic Resonance Spectroscopy, Dynamic Susceptibility Contrast and Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2013. p. 199–239.
 12. Tung GA, Evangelista P, Rogg JM, Duncan JA. Diffusion-weighted MR imaging of rim-enhancing brain masses: Is markedly decreased water diffusion specific for brain abscess? *Am J Roentgenol*. 2001;177(3):709–12.
 13. Sundgren PC, Dong Q, Gómez-Hassan D, Mukherji SK, Maly P, Welsh R. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology* [Internet]. 2004;46(5):339–50.
 14. Jakab A, Molnár P, Emri M, Berényi E. Glioma grade assessment by using histogram analysis of diffusion tensor imaging-derived maps. *Neuroradiology* [Internet]. 2011 Jul [cited 2013 Jul 31];53(7):483–91.
 15. Hygino da Cruz LC, Batista RR, Domingues RC, Barkhof F. Diffusion magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Mar [cited 2013 Jul 31];21(1):71–88, vii – viii.
 16. Nair SR, Tan LK, Mohd Ramli N, Lim SY, Rahmat K, Mohd Nor H. A decision tree for differentiating multiple system atrophy from Parkinson’s disease using 3-T MR imaging. *Eur Radiol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2013 Jul 31];23(6):1459–66.
 17. Kim MJ, Seo SW, Lee KM, Kim ST, Lee JI, Nam DH, et al. Differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus from other dementias using diffusion tensor imaging. *Ajnr Am J Neuroradiol* [Internet]. 2011;32(8):1496–503.
 18. Bisdas S, Koh TS, Roder C, Braun C, Schittenhelm J, Ernemann U, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of gliomas: Feasibility of the method and initial results. *Neuroradiology*. 2013;55(10):1189–96.
 19. Bisdas S. Are we ready to image the incoherent molecular motion in our minds? *Neuroradiology* [Internet]. 2013 May [cited 2014 Mar 2];55(5):537–40.
 20. Bisdas S, Klose U. IVIM analysis of brain tumors: an investigation of the relaxation effects of CSF, blood, and tumor tissue on the estimated perfusion fraction. *Magn Reson Mater Physics, Biol Med* [Internet]. 2015;28(4):377–83.
 21. Bisdas S, Braun C, Skardelly M, Schittenhelm J, Teo TH, Thng CH, et al. Correlative assessment of tumor microcirculation using contrast-enhanced perfusion MRI and intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI: Is there a link between them? *NMR Biomed*. 2014;(August):1184–91.
 22. C. F, S. S, F. B, P. M, K. O, R. M, et al. Intravoxel incoherent motion perfusion imaging in acute stroke: initial clinical experience. *Neuroradiology* [Internet]. 2014;629–35.
 23. Federau C, Brien KO, Birbaumer A, Meuli R, Hagmann P, Maeder P. Functional Mapping of the Human Visual Cortex with Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) MRI. 2013;209(Ivim):3336.
 24. Sijbers J, Peeters RR. Gliomas?: Diffusion Kurtosis MR. 2012;263(2).
 25. Tan Y, Wang XC, Zhang H, Wang J, Qin JB, Wu XF, et al. Differentiation of high-grade-astrocytomas from solitary-brain-metastases: Comparing diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging. *Eur J Radiol*. 2015;84(12):2618–24.
 26. Gong NJ, Wong CS, Chan CC, Leung LM, Chu YC. Correlations between microstructural alterations and severity of cognitive deficiency in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: A

diffusional kurtosis imaging study. Magn Reson Imaging [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;31(5):688–94.