

LA IMAGEN DE CURTOSIS DE DIFUSIÓN EN NEURORRADIOLOGÍA: TÉCNICA Y APLICACIONES CLÍNICAS



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid

Juan Adán Guzmán de Villoria Lebieziejewski, Maria del Pilar Fernández García, Irene Garrido Morro, Isabel Herrera Herrera, Javier Llorente Peris, Rafael Buongermini

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España

jguzman.hgugm@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

Concepto de Curtosis

La curtosis es una medida estadística que determina el grado de concentración que presentan los valores de una variable alrededor de la zona central de la distribución de frecuencias. También es conocida como medida de apuntamiento.

La distribución más frecuente en estadística es la normal (también llamada gaussiana) que cumple las siguientes características:

- Presenta una morfología en campana de distribución simétrica.

- La media, la mediana y la moda coinciden.

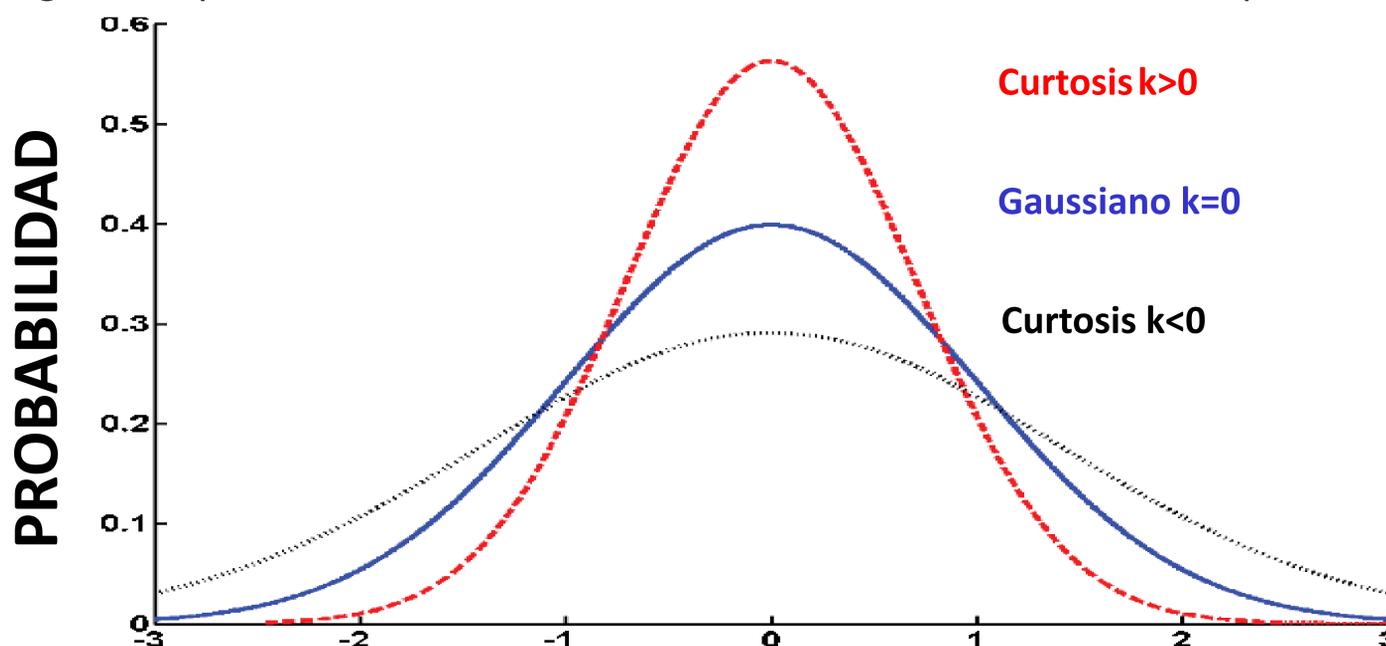
- La valores más frecuentes o que tienen más probabilidad de aparecer se encuentran en torno a la media.

- Al alejarnos de la media la probabilidad de aparición de estos valores y su frecuencia disminuye, de forma el 95% de los datos se encuentran aproximadamente a dos desviaciones estándar de la media.

La distribución normal es la que se observaría, por ejemplo, cuando se analiza la estatura en una población adulta.

Sin embargo, una variable puede no seguir una distribución normal en función de la población de estudio (siguiendo el ejemplo, al analizar la estatura en neonatos). En estos casos las colas de la distribución presentarán, según sea el caso, una mayor o menor extensión confiriendo un aspecto puntiagudo (distribución leptocúrvica) o aplanado (distribución mesocúrvica) a la curva de distribución de frecuencias.

El coeficiente de curtosis (K) no presenta unidades y si es positivo la curva es leptocúrvica mientras que si es negativo representa una curva mesocúrvica. La distribución normal presenta un valor $K=0$



VARIABLE: DESPLAZAMIENTO DE LAS MOLÉCULAS DE AGUA

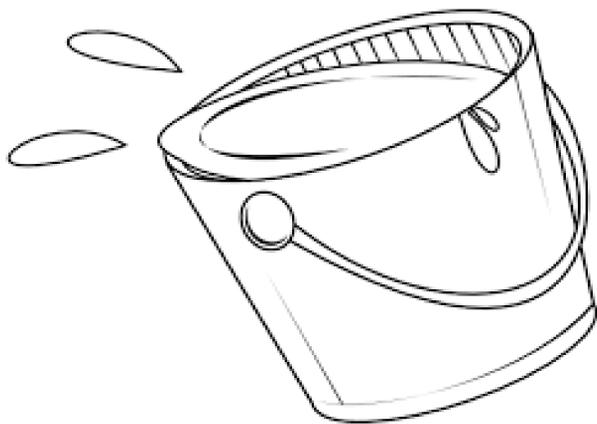
INTRODUCCIÓN

Modelo monocompartimental en la imagen de difusión

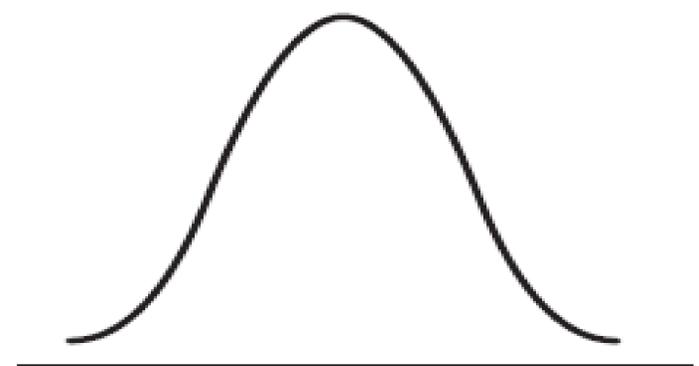
En la imagen de difusión (DWI) utilizando factores $b \leq 1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ el modelo teórico aplicado es monocompartimental.

Por tanto, supone que el movimiento de las moléculas de agua es isotrópico, es decir, la probabilidad de sus desplazamientos tras la aplicación de los gradientes de la secuencia de difusión es la misma en cualquier dirección del espacio.

Es decir, tal como representa la figura consideraría, por ejemplo, que el cerebro sería como un cubo de agua sin barreras al movimiento de la misma²⁵. En este caso el movimiento de estas moléculas de agua presenta una distribución normal.



**MODELO DE DIFUSIÓN GAUSSIANO
DWI/ DTI**



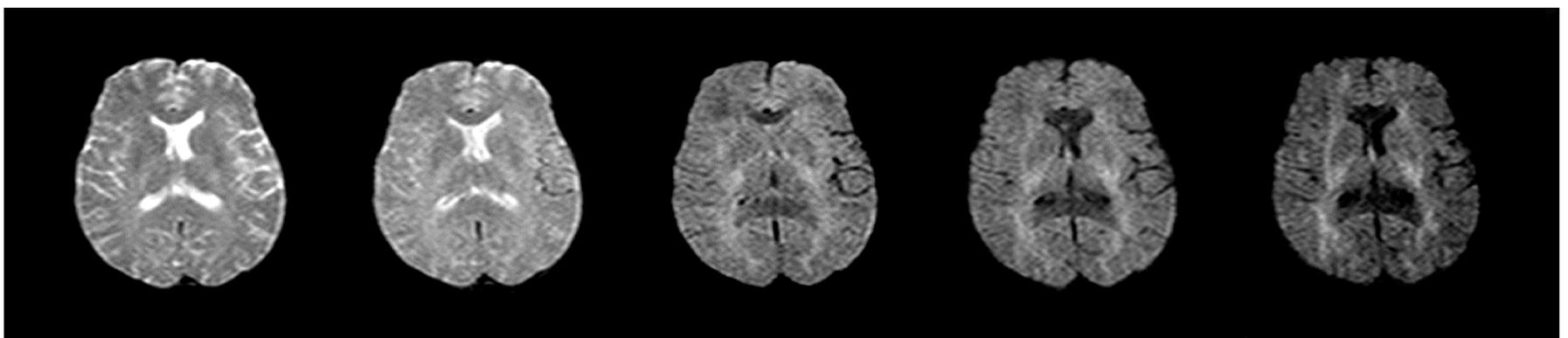
$$K = 0$$

**DIFUSION DE AGUA
UNIFORME**

INTRODUCCIÓN

Cálculo del valor ADC en el modelo monocompartimental

La intensidad de un vóxel que contiene protones móviles es igual a la intensidad de señal de una imagen T2 disminuida en función del grado de difusión.



$b=0$

s/mm^2

$b=1200$

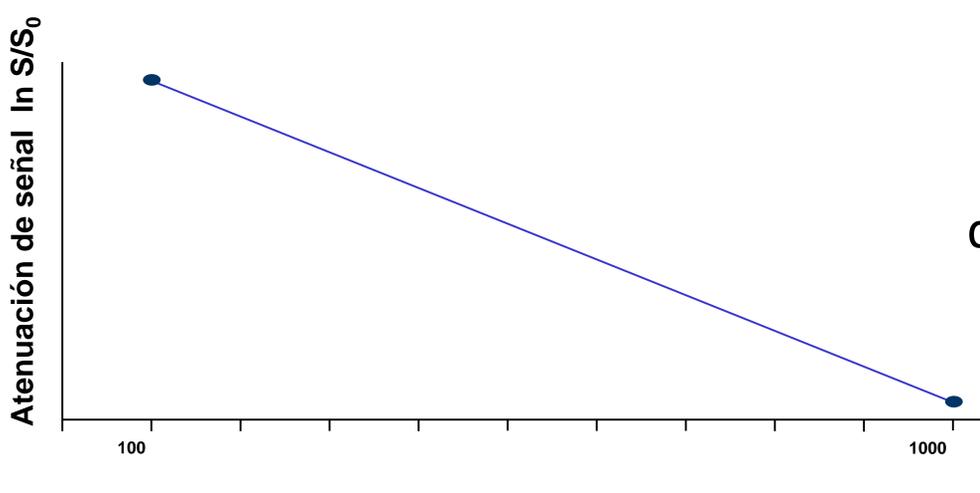
Estas imágenes representan como al aumentar el factor b hay una mayor potenciación en difusión y una menor señal.

Esta pérdida de señal se calcula en función de la fórmula (modelo monoexponencial):

$$S_i = S_0 e^{-bD} \quad \longrightarrow \quad D = -\frac{1}{b} \ln \frac{S_i}{S_0}$$

S_i = Valores de intensidad de la señal de la imagen potenciada en difusión en la dirección i .

S_0 = Valores de intensidad de la señal de la imagen potenciadas en T2 (o $b=0 s/mm^2$).



La señal en difusión en el modelo monocompartimental presenta una disminución de señal lineal en función del incremento del factor b cuando estos varían de 0 a 1000 mm^2/s

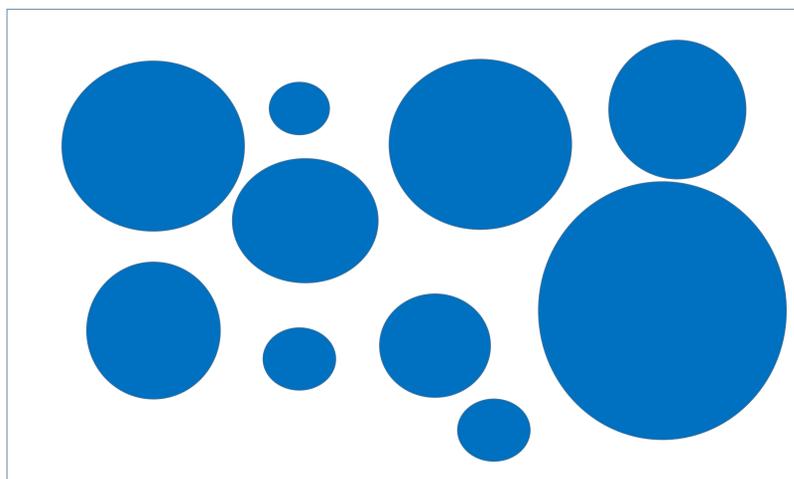
IMAGEN DE CURTOSIS DE DIFUSIÓN. Principios

En los tejidos biológicos el movimiento de las moléculas de agua varía de la distribución gaussiana debido a que la difusión del agua en los tejidos biológicos no es isotrópica.

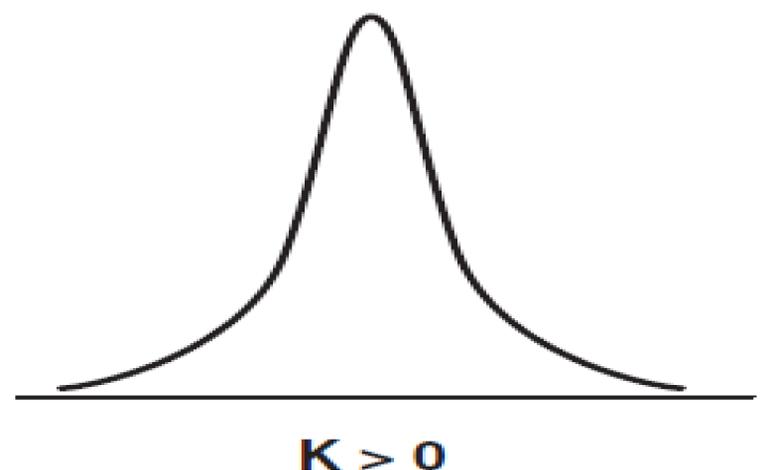
Este grado de desviación puede calcularse mediante la imagen de curtosis de difusión (DKI).

Está relacionado con la complejidad estructural tisular (microestructura) y las barreras a la difusión libre del agua.

La distribución no gaussiana de este movimiento de las moléculas determina una mayor probabilidad de encontrar moléculas con movimientos muy rápidos o extremadamente lentos (colas más extensas).



**MODELO DE DIFUSIÓN NO GAUSSIANO
DKI**



**DIFUSION DE AGUA
NO UNIFORME**

IMAGEN DE CURTOSIS DE DIFUSIÓN. Técnica

Los requerimientos técnicos necesarios para obtener la DKI son:

- Equipo de $\geq 1.5T$.
- Factores b :
 - Valores extremos de $b=0$ y ≥ 2000 s/mm²
 - Al menos dos valores $b \geq 100$ s/mm²
- Software de postproceso.

El aspecto más importante es la obtención de una imagen potenciada en difusión con un factor b muy alto de forma que con valores superiores a 1500 s/mm² la caída de señal es menor de la que esperaríamos según un modelo lineal debido a alta complejidad tisular

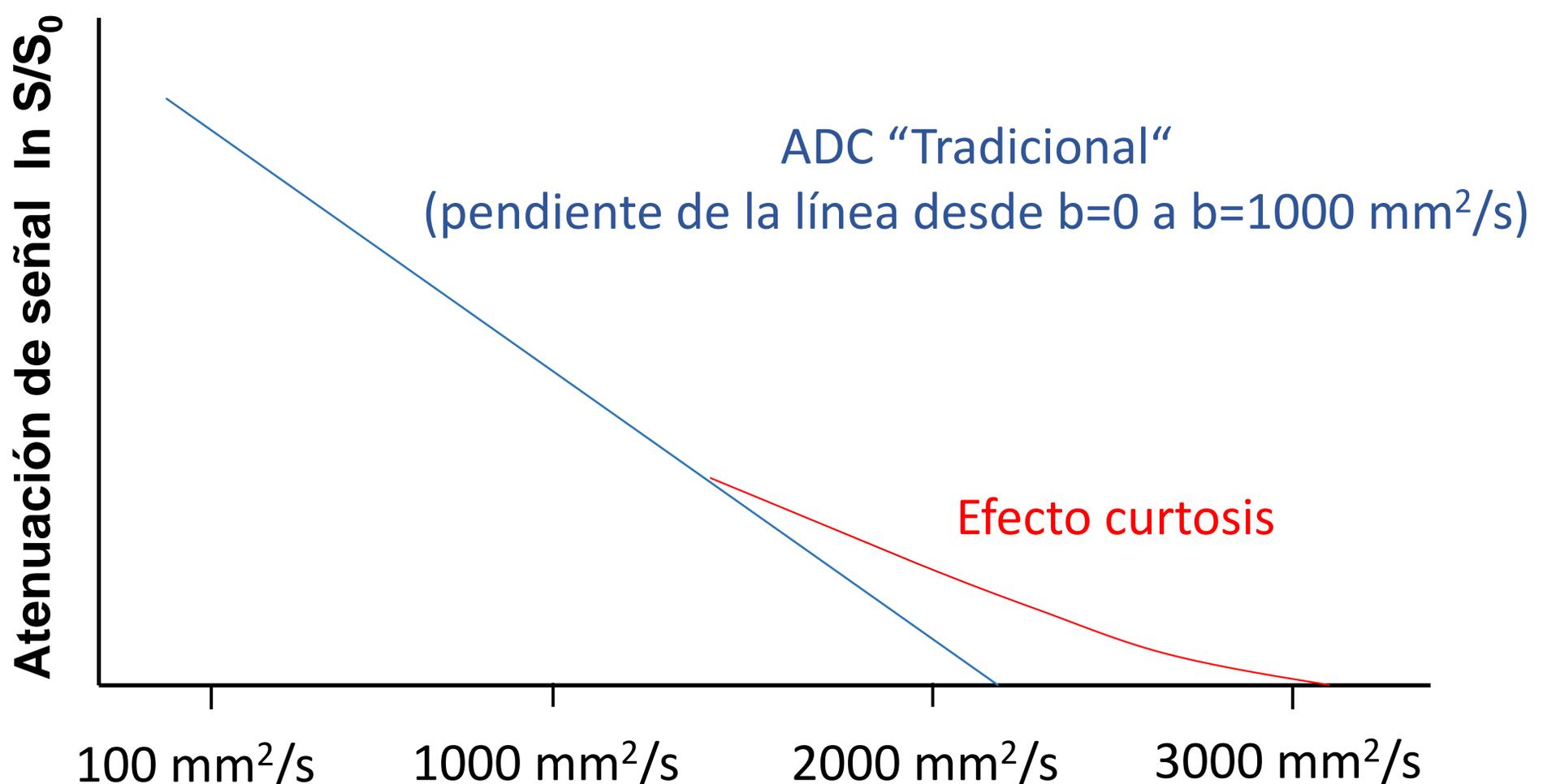


IMAGEN DE CURTOSIS DE DIFUSIÓN. Parámetros

La forma más sencilla de obtención de la DKI es mediante la aplicación de gradientes en los tres planos del espacio (x,y,z) de forma similar a la obtención de los mapas ADC convencionales por DWI.

El parámetro que puede calcularse es el coeficiente de curtosis (K) que se calcula a partir de la siguiente fórmula (modelo biexponencial).

$$\ln \frac{S_b}{S_0} = -bD + \frac{1}{6}b^2D^2K$$

S_0 = Valores de intensidad de la señal de la imagen potenciadas en T2 (o $b = 0 \text{ s/mm}^2$).

S_i = Valores de intensidad de la señal de la imagen potenciada en difusión en la dirección i .

D = Coeficiente de difusión.

K = Coeficiente de curtosis.

El valor de K estará aumentado cuanto mayor sea la complejidad tisular.

Sus valores están próximos a la unidad en la sustancia blanca y son más elevados que en la sustancia gris.

IMAGEN DE CURTOSIS DE DIFUSIÓN. Ejemplo

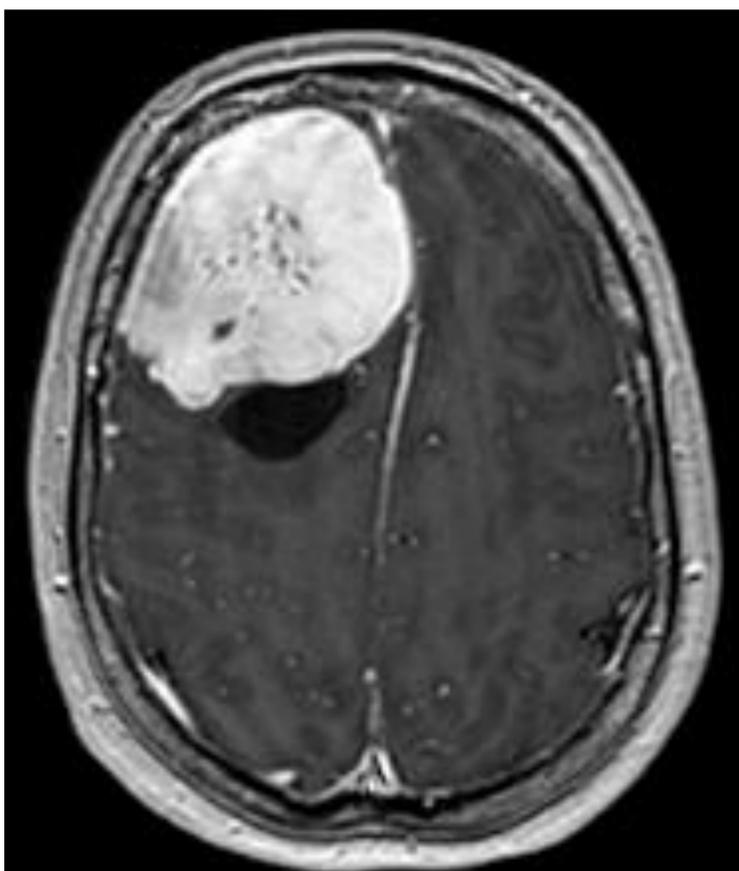
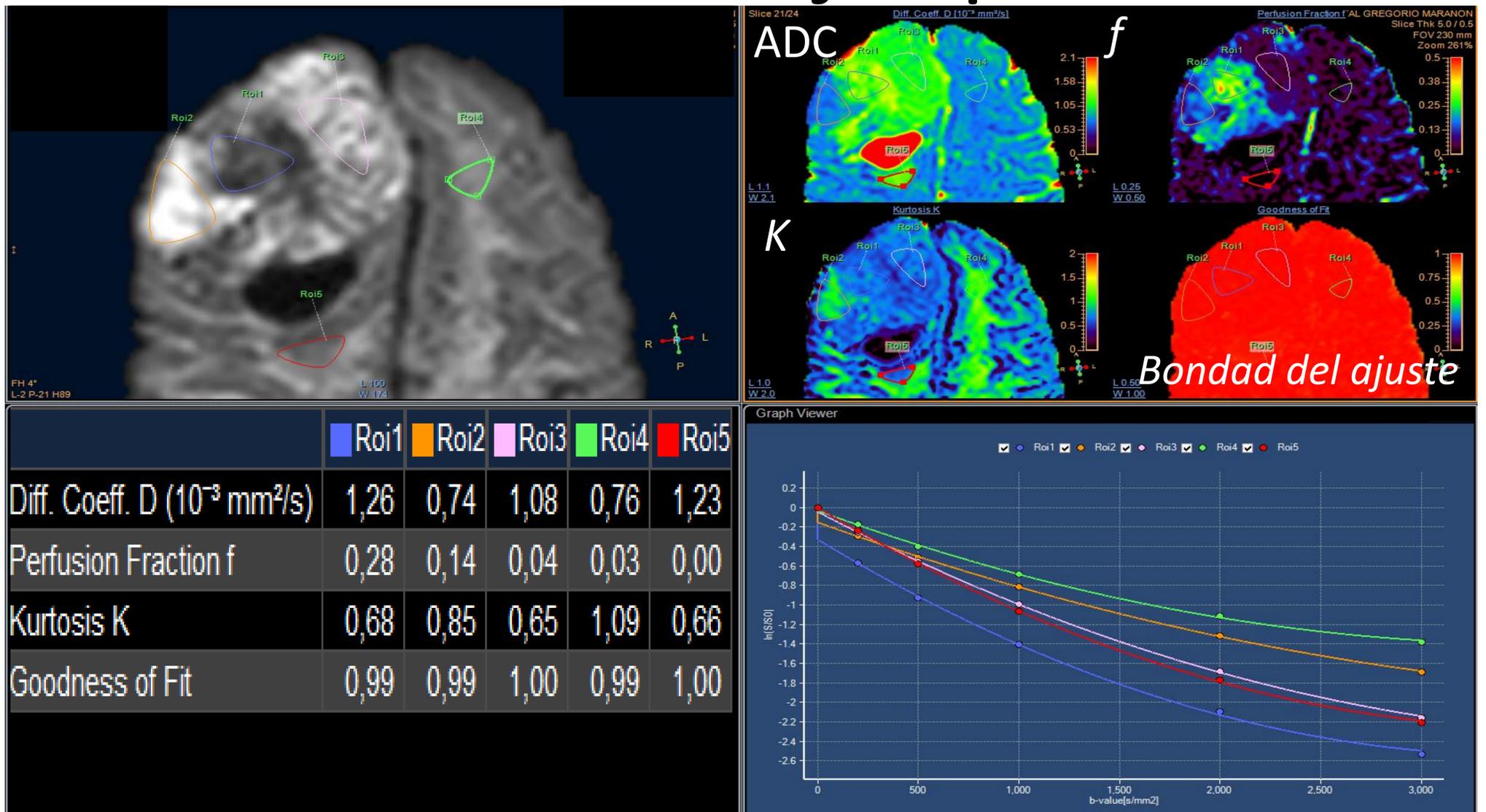


Fig 1 Ejemplo de DKI en paciente diagnosticado de meningioma.

El software de postproceso permite la obtención de valores, curvas señal-factores b y mapas paramétricos de color de los valores ADC, fracción de perfusión (f), Kurtosis (K) y Bondad del ajuste. Los valores de f se calculan con los factores b muy bajos que potencian el movimiento rápido de las moléculas de agua (vasos sanguíneos). La bondad del ajuste es una medida de la fiabilidad de los valores obtenidos.

IMAGEN DE CURTOSIS DE DIFUSIÓN. Parámetros avanzados

Mediante la DKI también pueden calcularse otros parámetros más complejos, de forma similar a lo que ocurre cuando se obtiene la imagen de tensor de difusión (DTI) cuando se aplican los gradientes en seis o más direcciones.

En la tabla que se muestra a continuación se resumen estos parámetros más complejos obtenidos mediante la DKI

PARÁMETRO	ABREVIATURA	CORRELACIÓN HISTOLÓGICA
CURTOSIS MEDIA	MK	COMPLEJIDAD MICROESTRUCTURAL O HETEROGENIDAD CEREBRAL
CURTOSIS AXIAL	AK	COMPLEJIDAD MICROESTRUCTURAL O HETEROGENIDAD CEREBRAL EN LA DIRECCIÓN DE MÁXIMA DIFUSIÓN Integridad y densidad de los haces de fibras
CURTOSIS RADIAL	RK	COMPLEJIDAD MICROESTRUCTURAL O HETEROGENIDAD PERPENDICULAR A LA DIRECCIÓN DE MÁXIMA DIFUSIÓN Integridad y densidad axonal

COMPARATIVA DE LA DKI CON OTRAS TÉCNICAS DE DIFUSIÓN

La DKI constituye una técnica de difusión más avanzada con respecto a otras más convencionales como la DTI.

De esta forma, la DKI presenta como principal ventaja la capacidad de valorar la microestructura no solo de la sustancia blanca sino también de la sustancia gris. Por otra parte, en los últimos años se han desarrollado otras técnicas de difusión (NODDI, FW) que si bien permiten poder determinar con mayor precisión la organización neuronal y los distintos compartimentos histológicos también presentan una mayor complejidad en su adquisición, postprocesado e interpretación.

A continuación se presenta una tabla resumen sobre estas técnicas de difusión²

METODO	PARÁMETROS	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Imagen de Tensor De difusión (DTI)	FA, MD, Ax, RD	Corto tiempo de adquisición Alta reproductibilidad Fácil adquisición de datos	Poca exactitud cuando el vóxel contiene LCR o fibras multidireccionales No apropiado para valorar la sustancia gris
Imagen de Kurtosis de Difusión (DKI)	K_{app} , D_{app} , MK, AK, RK	Puede valorar vóxeles que contengan fibras multidireccionales o LCR Permite evaluar la microestructura de la Sustancia blanca y gris	Tiempo relativamente largo de adquisición Dificultad en la interpretación Varía según las áreas cerebrales
Imagen de densidad y dispersión de orientación neurítica (NODDI)	NDI, ODI, ISO	Proporciona una interpretación biológica de la densidad, dispersión y orientación de las neuritas	Tiempos largos de adquisición Baja reproductibilidad
IRM de difusión agua libre (FW)	FA_T , MD_T , A_T , RD_T , FW	Puede eliminar el efecto del volumen parcial del agua libre contenida en los vóxeles	Los vóxeles que contienen fibras nerviosas multidireccionales pueden considerarse como agua libre

APLICACIONES CLÍNICAS DE LA DKI

La DKI es una técnica reciente que ha sido empleada en el diagnóstico y seguimiento de patología muy diversa en el ámbito de la neurorradiología entre la que se incluyen:

- Tumores cerebrales.
 - Gradación de gliomas.
 - Distinción entre recurrencia de gliomas de alto grado y pseudoprogresión o radionecrosis.
 - Diferenciación de gliomas de otros tumores.
- Tumores de cabeza y cuello.
- Enfermedades neurodegenerativas.
 - Enfermedad de Parkinson y Parkinsonismos.
 - Enfermedad de Alzheimer.
 - Enfermedad de Huntington.

Los resultados obtenidos por la literatura son de complicada interpretación en su conjunto dado que, en su mayor parte, se basan en series pequeñas y muestran una gran variabilidad metodológica. Por otra parte, son escasos los metaanálisis publicados sobre esta técnica.

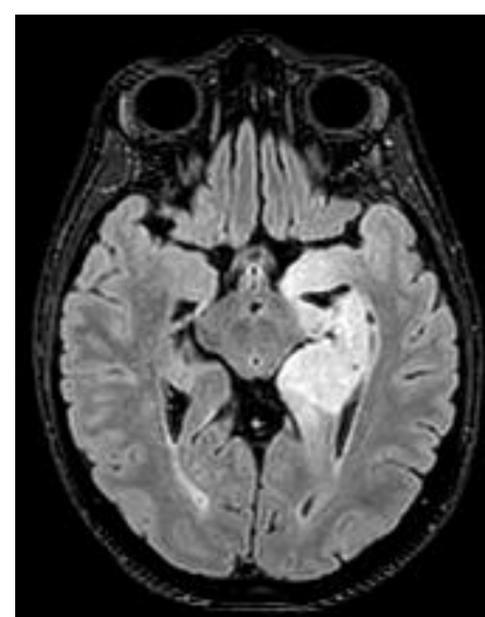
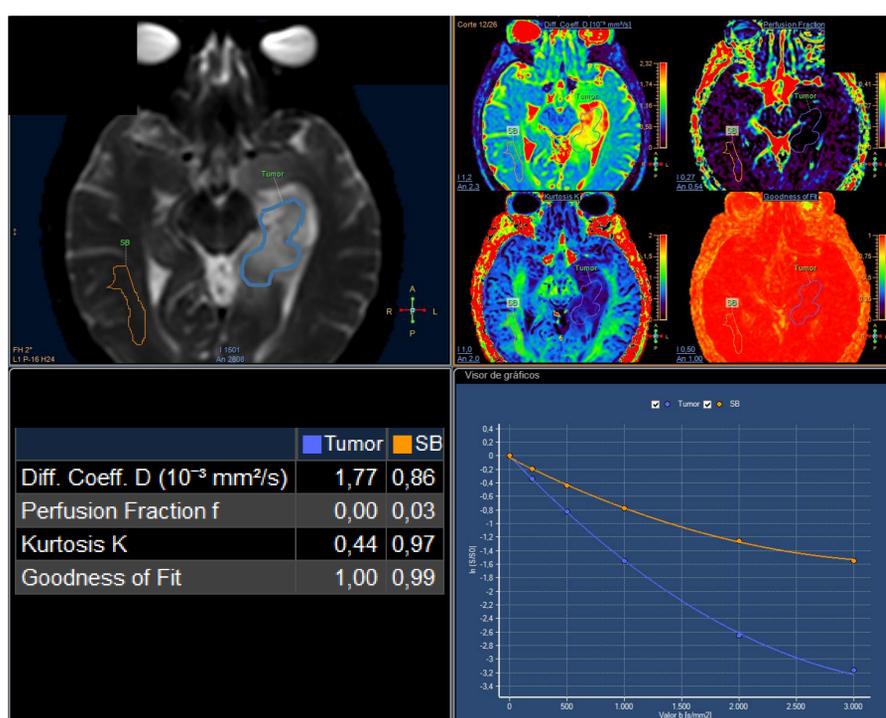
No obstante, en esta presentación se pretende aportar una información que pueda resultar útil en la práctica clínica habitual ilustrándose con casos representativos.

GRADACIÓN DE LOS TUMORES CEREBRALES POR DKI

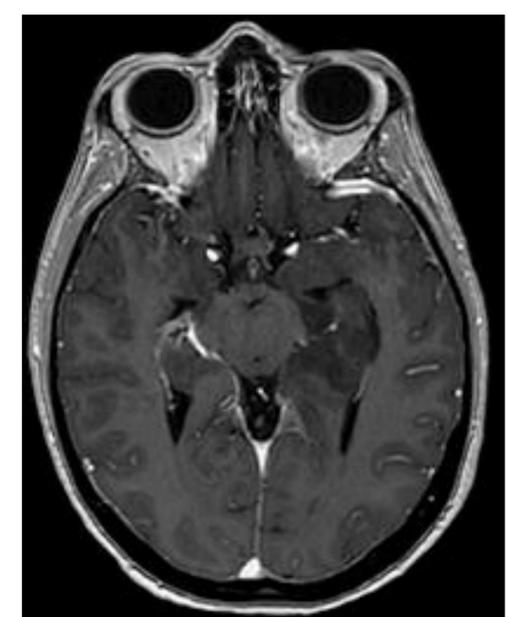
La gradación de los tumores cerebrales por DKI constituye probablemente la aplicación clínica en la que existe una mayor experiencia y evidencia de la utilidad de esta técnica.

Varios metaanálisis^{3,23-24} establecen que el valor umbral del coeficiente K más adecuado para la diferenciación entre gliomas de alto y bajo grado sería de 0,5-0,6 (Área bajo la curva SROC de 0,92, Sensibilidad 87% y Especificidad del 85%).

Los valores de los gliomas de alto grado son más elevados que los de bajo grado (con diferencias de 0,17-0,22) debido a un incremento de la complejidad histológica, fundamentalmente explicable por su mayor celularidad.



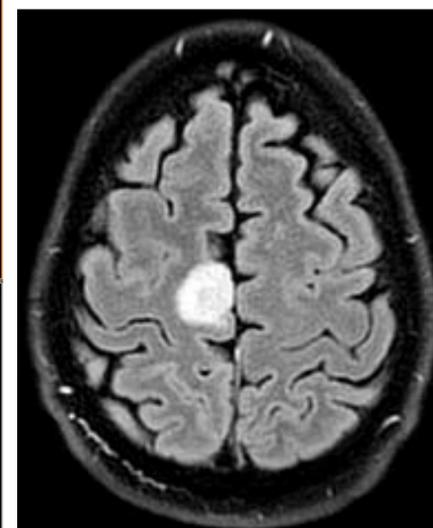
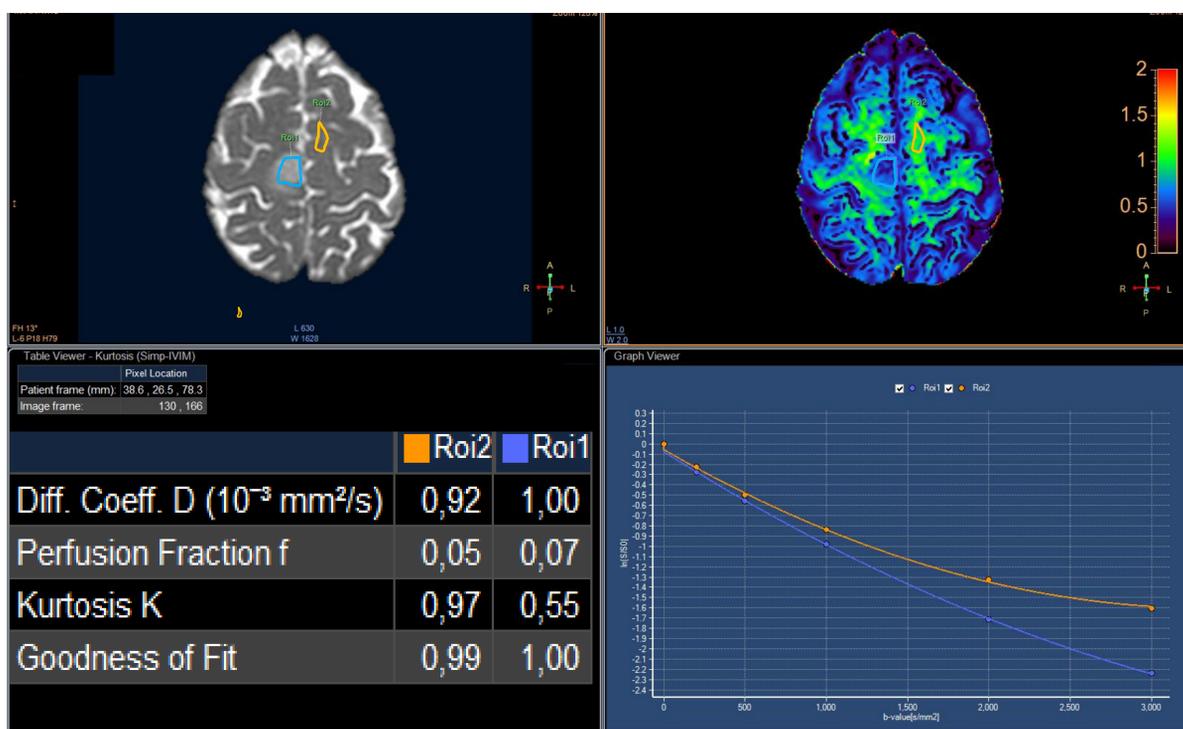
FLAIR



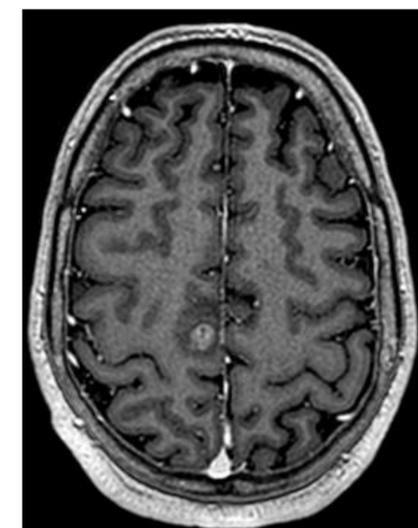
T1 + Gd

Fig. 2. Paciente diagnosticado de astrocitoma difuso grado 2 IDH mutado temporal izquierdo. La tumoración presenta un valor del coeficiente K disminuido (0,44), en el rango de los gliomas de bajo grado.

GRADACIÓN DE LOS TUMORES CEREBRALES POR DKI. Ejemplos

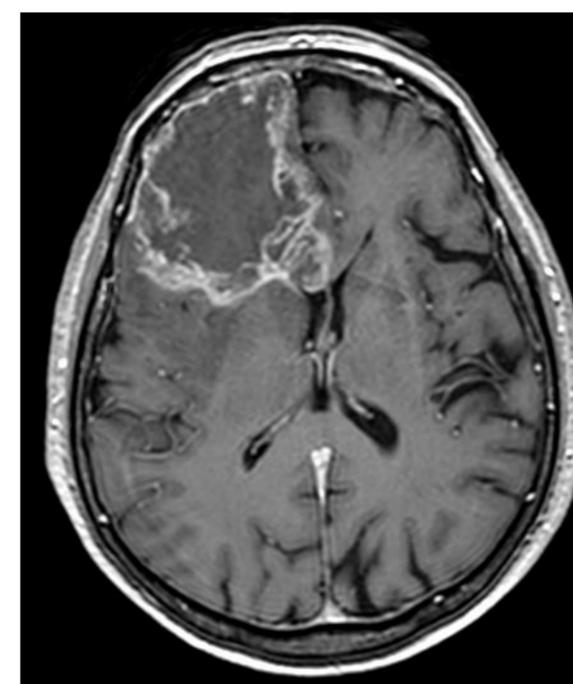
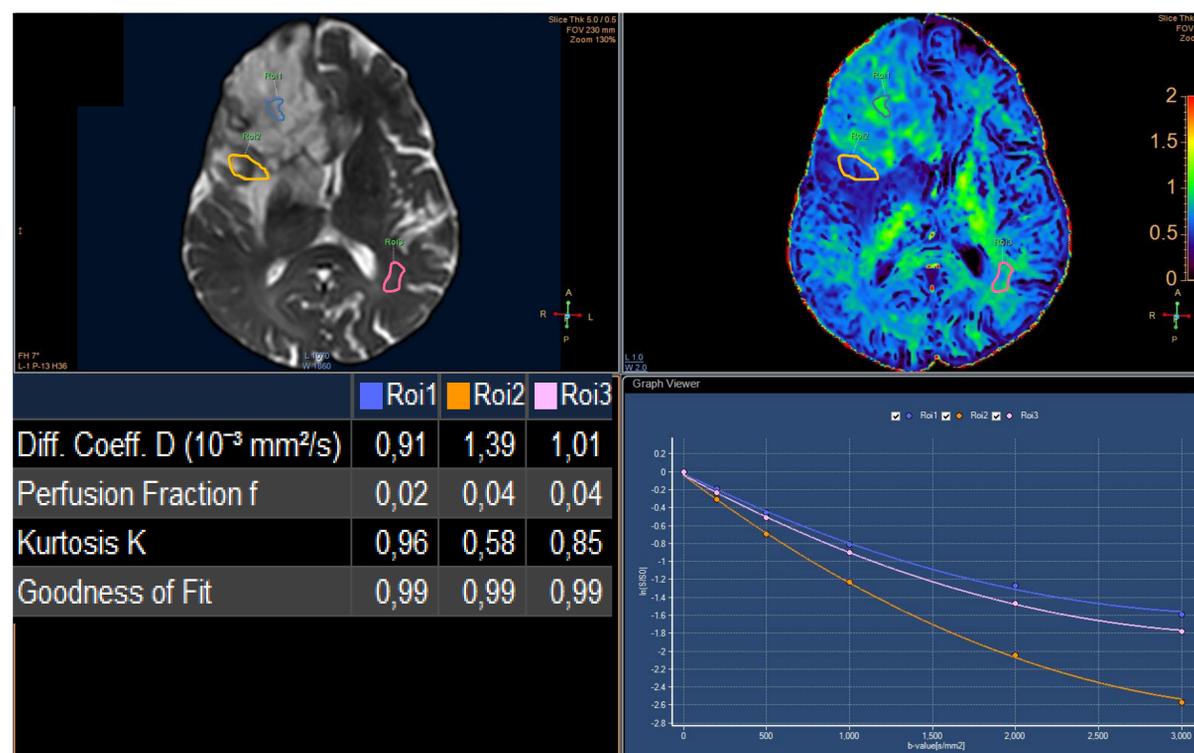


FLAIR



T1 + Gd

Fig. 3. Paciente diagnosticado de un astrocitoma grado 3 IDH no mutado frontal derecho con un coeficiente K de 0,55 y, por tanto, próximo a los valores de corte establecidos para la diferenciación entre los gliomas de alto y bajo grado.



T1 + Gd

Fig. 4. Ejemplo de glioblastoma grado 4 IDH no mutado frontal derecho que muestra unos coeficientes K heterogéneos alcanzando valores muy elevados (0,96) incluso superiores a los valores de la sustancia blanca contralateral sana (0,85). En la zona de edema el valor del coeficiente de K es de 0,58.

DKI Y GLIOMAS EN LA CLASIFICACIÓN DE LA WHO 2016

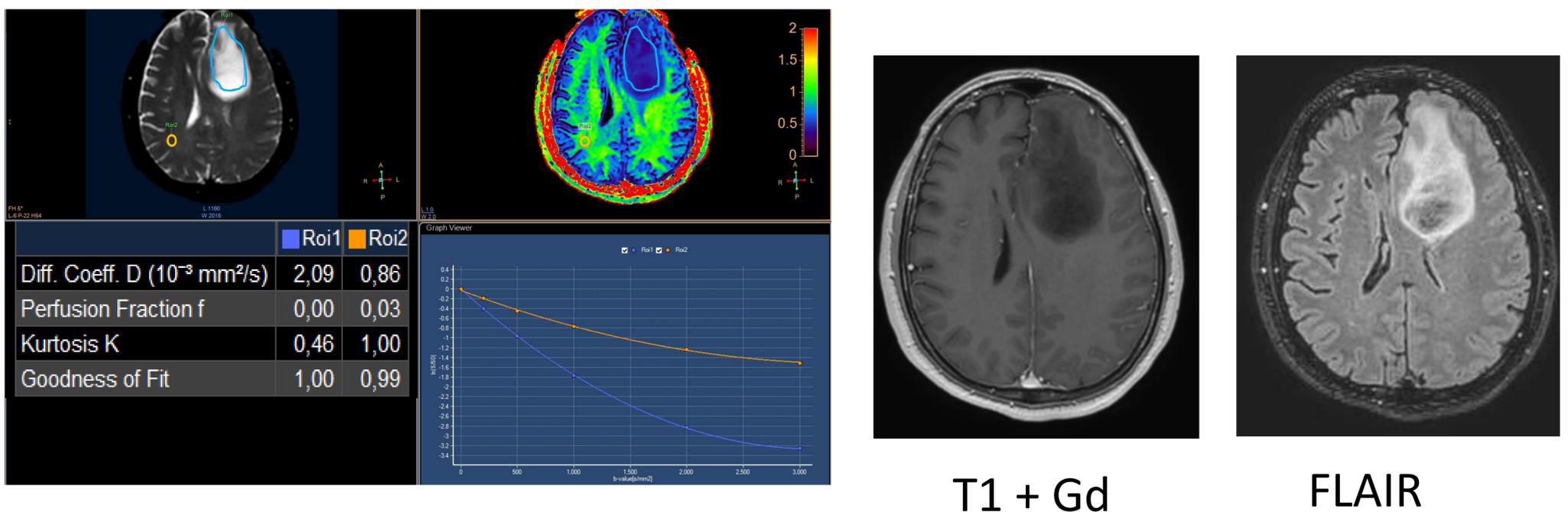
Los gliomas con ausencia de la mutación en IDH presentan unos valores del coeficiente K más elevados que aquellos que son IDH mutados debido a:

- Mayor heterogeneidad histológica.
- Aumento de la celularidad.
- Proliferación vascular y hemorragia.

De esta forma, los astrocitomas de alto y bajo grado sin mutación en IDH muestran unos valores del coeficiente K próximos 0,7 mientras que en los astrocitomas IDH mutados independientemente del grado, tienen unos valores cercanos a 0,5.

Los gliomas IDH mutados con codelección 1p/19q (Oligodendrogliomas) presentan unos valores intermedios y más elevados que los astrocitomas IDH mutados sin codelección

Debido a la escasez de estudios sobre este tema⁴⁻⁸ no se han podido establecer valores umbrales de los coeficientes K .



T1 + Gd

FLAIR

Fig. 5. Ejemplo de astrocitoma IDH mutado grado 2 frontal derecho que presenta un valor del coeficiente K bajo (0,46) como correspondería a este tipo de tumores.

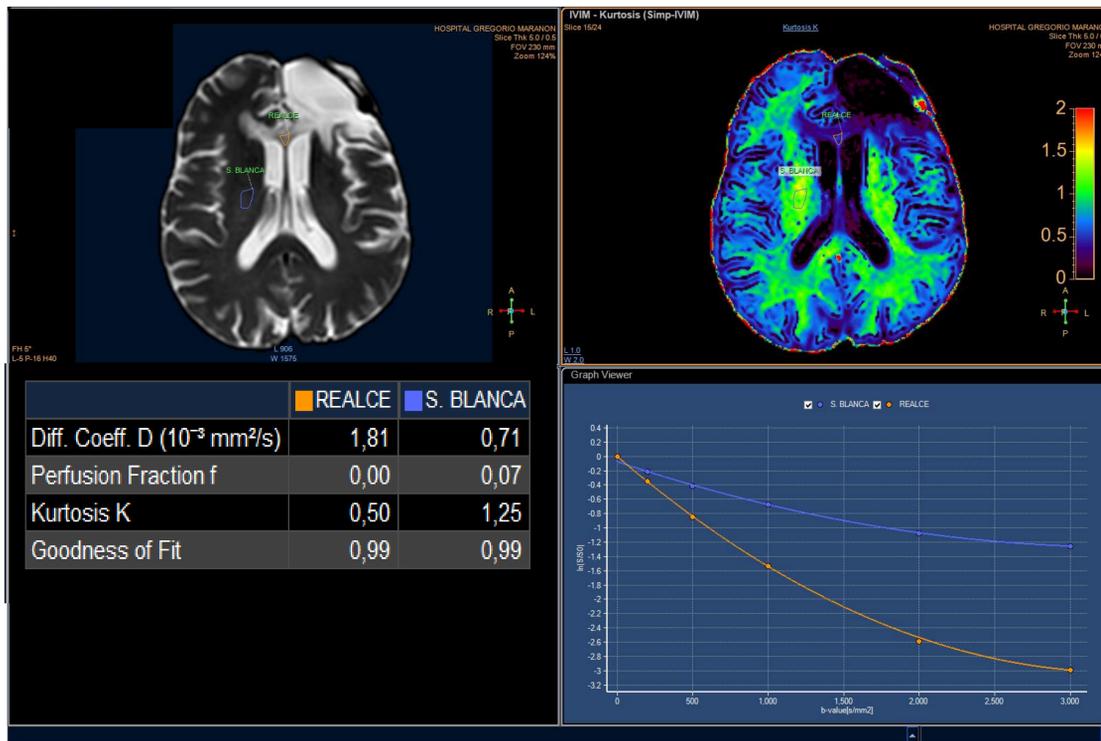
DIFERENCIACIÓN DE RECURRENCIA GLIOMAS DE ALTO GRADO DE PSEUDOPROGRESIÓN

Los valores del coeficiente K son significativamente más elevados en las lesiones con realce que indican recurrencia de un glioma de alto grado comparadas con las lesiones por pseudoprogresión (PsP).

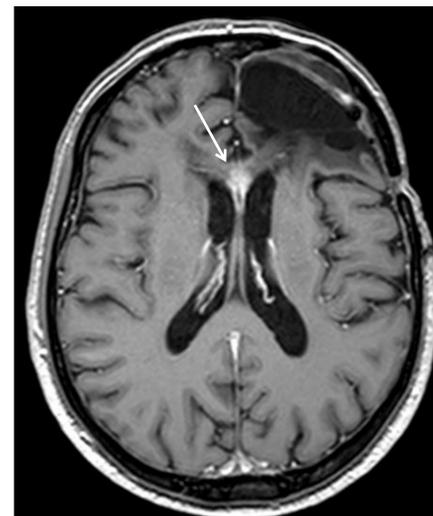
Esto se explicaría por la distinta histología entre ambas entidades. Mientras la recurrencia tumoral se caracterizaría por una proliferación de células neoplásicas, aumento de celularidad y una hiperplasia vascular, la PsP se relaciona con inflamación tisular, edema vasogénico y alteraciones de la barrera hematoencefálica. Todo esto indica una mayor complejidad en la microestructura de la recurrencia neoplásica frente a la PsP.

Los escasos resultados publicados^{21, 22} establecen un valor de corte del coeficiente K relativo de 0,87- 0,89 (Área bajo la curva de 0,889-0,872 y exactitud diagnóstica de 82-85%).

DIFERENCIACIÓN ENTRE RECURRENCIA GLIOMA DE ALTO GRADO Y RADIONECROSIS. Ejemplos

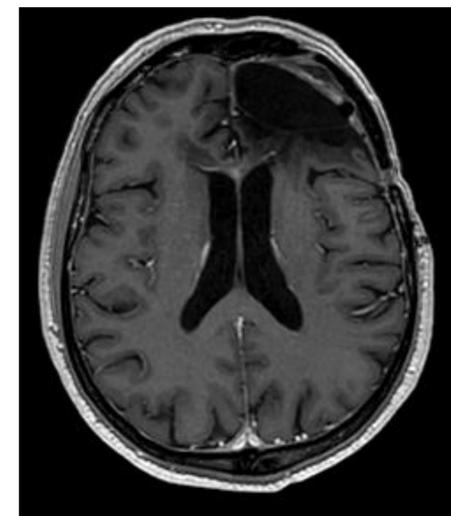


22/10/2021



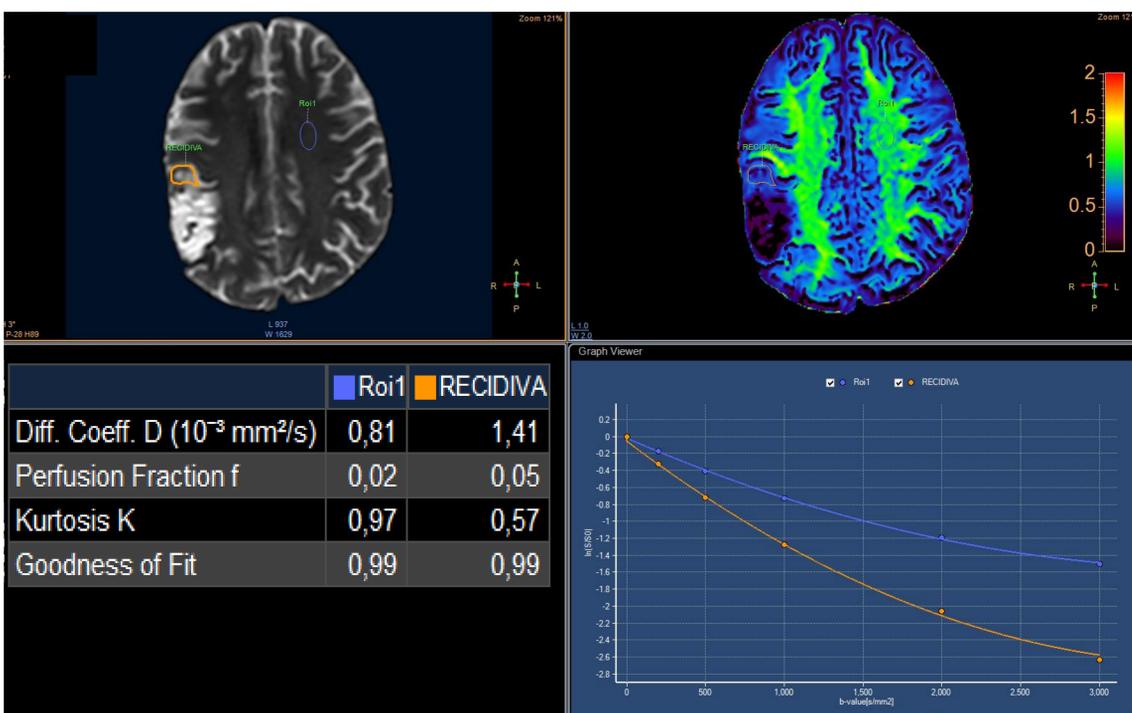
T1 + Gd

14/01/2022

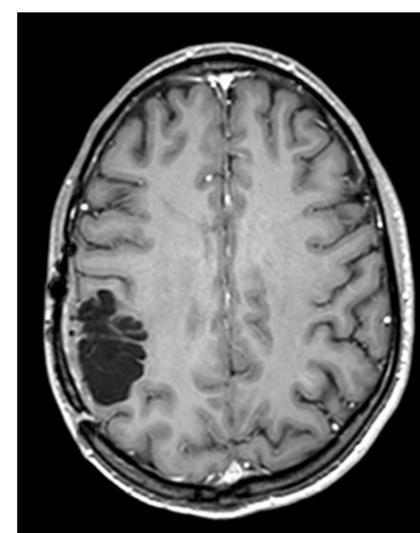


T1 + Gd

Fig. 6. Ejemplo de radionecrosis. Paciente diagnosticado de oligodendroglioma (IDH mutado con codelección 1p/19q) grado 3 frontal izquierdo intervenido y que recibió tratamiento de radioterapia y quimioterapia (IMRT dosis total al lecho de 60 Gy en 2017 y 8 ciclos de temodal que finalizaron 2018). En octubre de 2021 se identificó una zona de realce en la RM localizada en la rodilla del cuerpo calloso y los fórnices (flecha) con valor de coeficiente de K relativo 0,4 y, por tanto, muy bajo que sugería radionecrosis. La evolución por imagen fue favorable con disminución del área de realce a los tres meses.

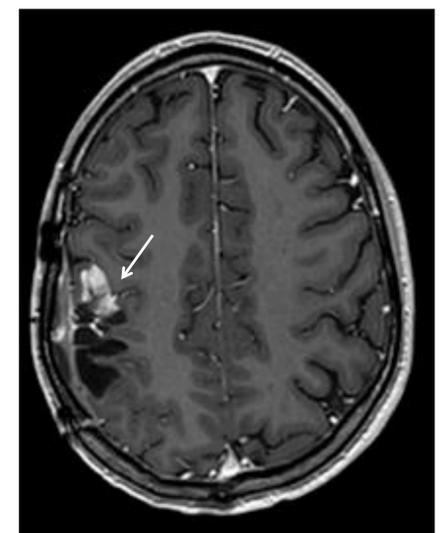


05/08/2021



T1 + Gd

22/10/2021



T1 + Gd

Fig. 7. Ejemplo de recurrencia de glioma de alto grado frontoparietal derecho. Paciente intervenido de glioblastoma grado 4 IDH mutado y tratado con radioterapia y quimioterapia en el año 2018. En el seguimiento presenta una lesión con realce en el margen anterior de la cavidad quirúrgica (flecha) con unos valores relativos del coeficiente K moderadamente elevados de 0,59. Estos valores son algo inferiores a los referidos en la literatura en el caso de recurrencia tumoral probablemente al tratarse de un glioma de alto grado con mutación IDH. La histología tras la reintervención confirmó una recurrencia tumoral.

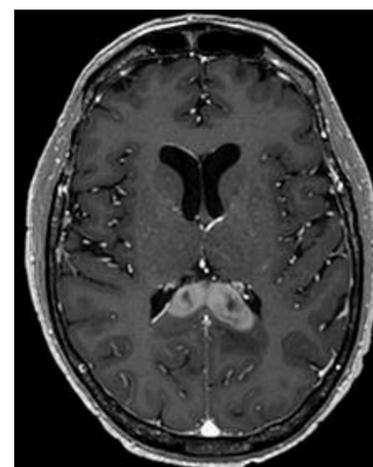
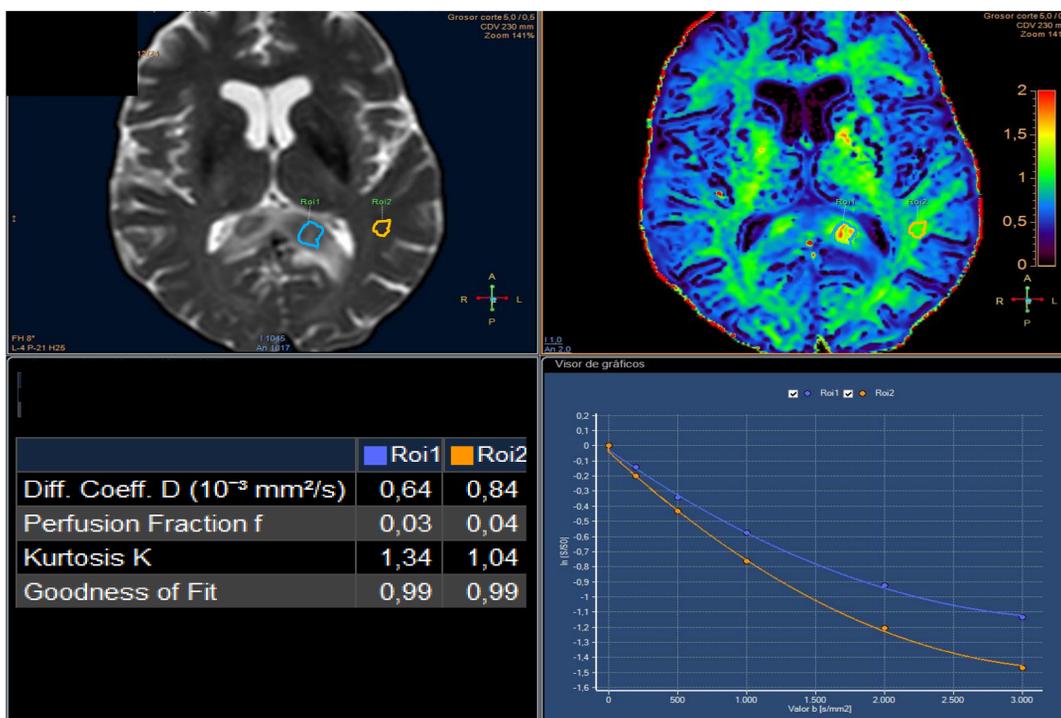
DIFERENCIACIÓN DE LINFOMAS Y GLIOMAS POR DKI

Los linfomas primarios del SNC (LPSNC) presentan unos valores del coeficiente K inferiores a los gliomas de alto grado.

Estas diferencias son debidas no tanto por el grado de celularidad sino por la mayor relación núcleo/citoplasma de los LPSNC.

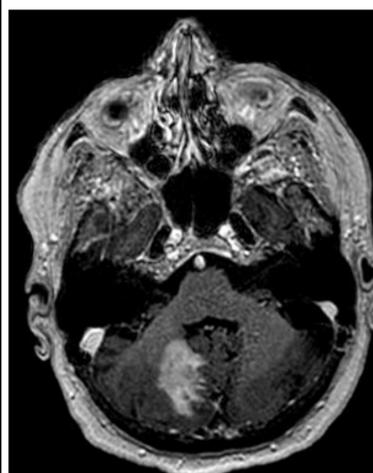
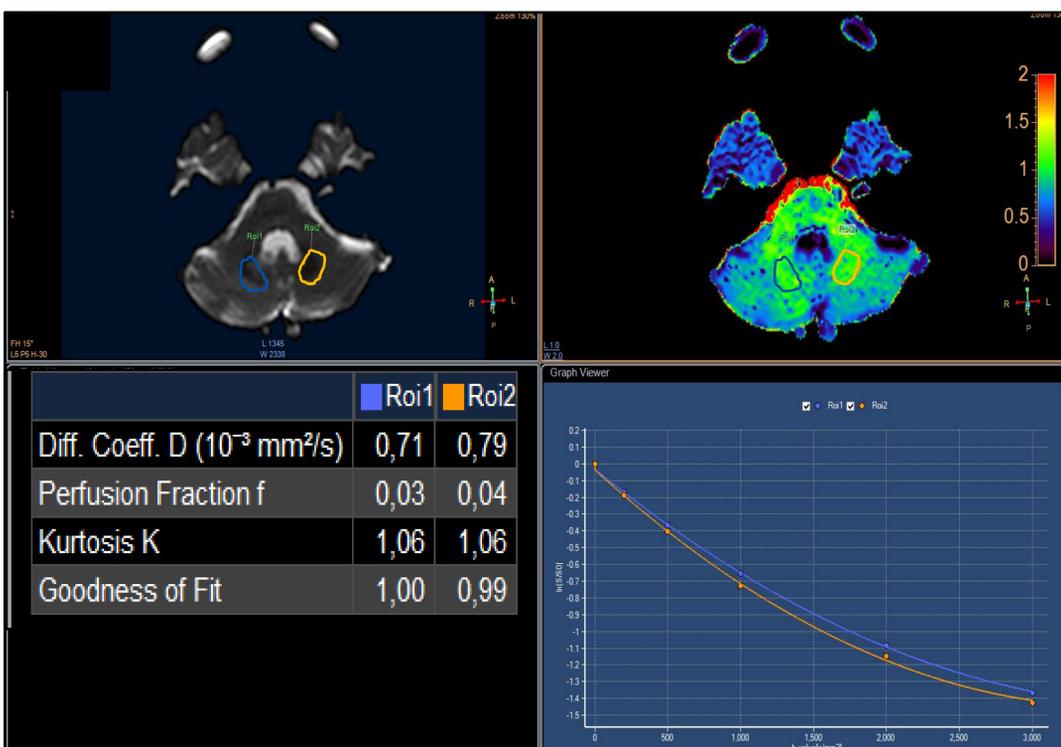
Existen pocos trabajos publicados sobre este tema¹¹⁻¹² que establecen unos valores de corte del coeficiente K de 0,64-0,66 con unas sensibilidades del 100% y unas especificidades más bajas 70-75%.

En nuestra experiencia los valores del coeficiente K en los LPSNC son más elevados siendo próximos a la unidad o, incluso, superiores.



T1 + Gd

Fig. 8. Paciente con LPSNC localizado en el esplenio del cuerpo calloso que muestra unos valores del coeficiente K muy elevados (1,34), incluso superiores a la sustancia blanca sana (1,04).



T1 + Gd

Fig. 9. Ejemplo de LPSNC cerebeloso derecho con un coeficiente K de 1,06 y, por tanto, elevado y similar a la sustancia blanca normal indicando la elevada relación núcleo/citoplasma de este tipo de neoplasias.

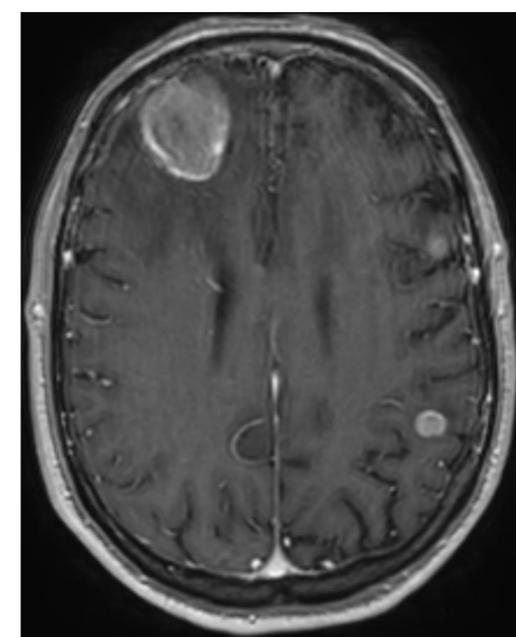
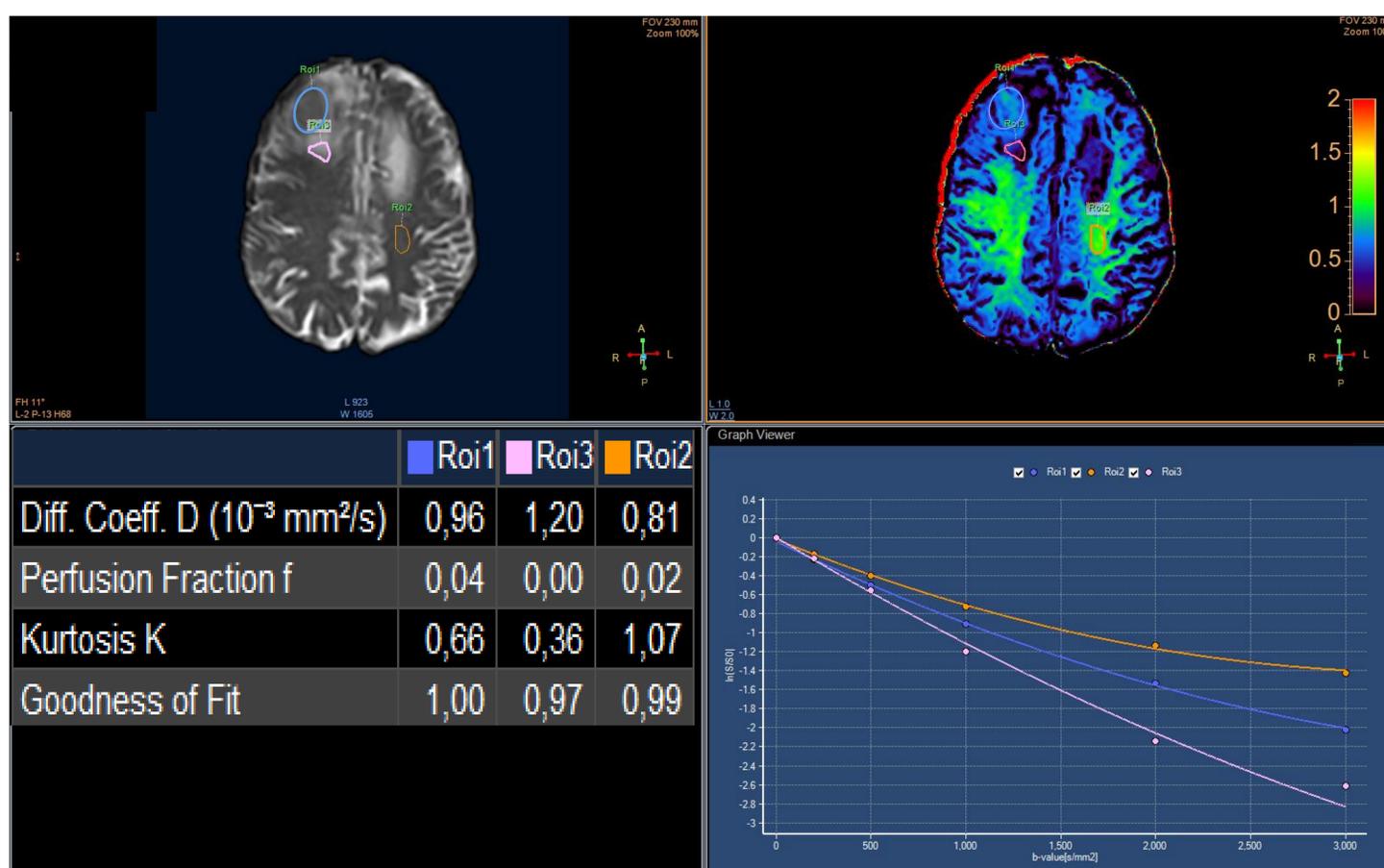
DIFERENCIACIÓN ENTRE METÁSTASIS Y GLIOMA DE ALTO GRADO POR DKI

La diferenciación entre las metástasis únicas y los gliomas de alto grado constituye un problema clásico que ha intentado resolverse mediante distintas técnicas avanzadas de RM.

En el caso de la DKI, los resultados publicados son escasos y contradictorios:

- Existen autores¹⁴ que describen diferencias de los parámetros de curtosis en el área sólida tumoral, con unos valores más elevados en las metástasis

- Otros resultados¹³ no muestran estas diferencias más que en el edema peritumoral, con unos valores de los coeficientes K más altos en los gliomas de alto grado.



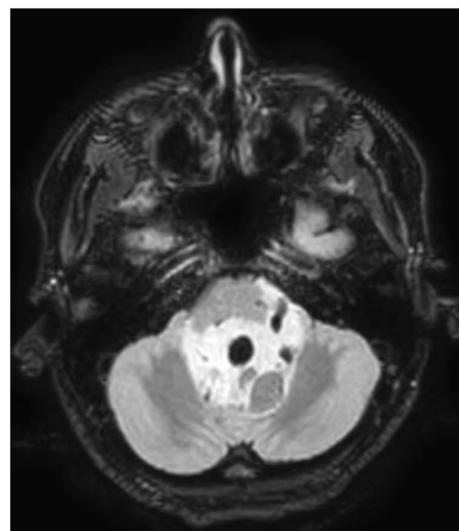
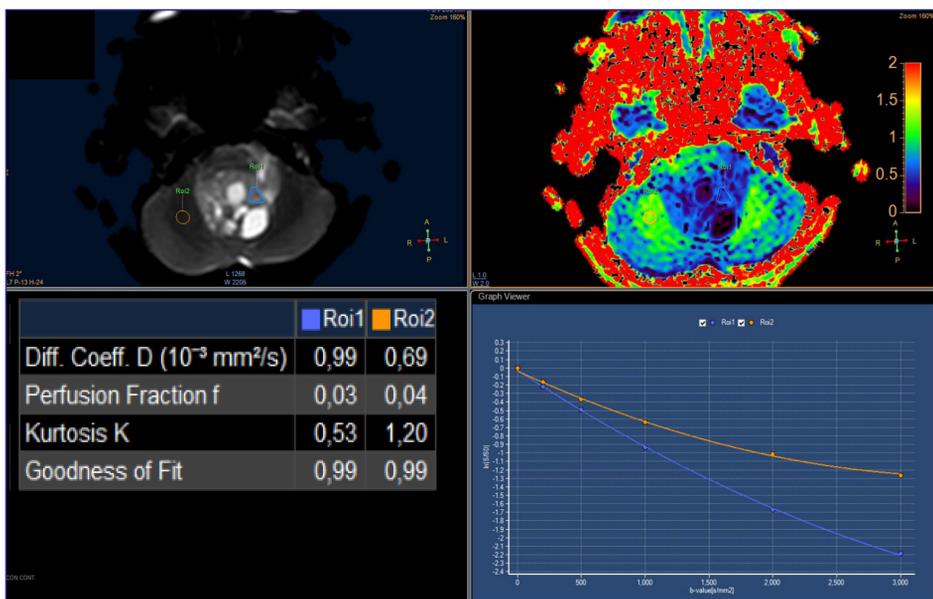
T1 + Gd

Fig. 10. Metástasis de adenocarcinoma de pulmón. En este caso los valores del coeficiente K de la zona sólida de la lesión frontal derecha son elevados (0,66) similares a los descritos en los gliomas de alto grado. Sin embargo, en el área de edema este valor está muy disminuido, siendo de 0,36 (comparar con el caso de la Fig. 4).

UTILIDAD DE LA DKI EN OTROS TIPOS HISTOLÓGICOS TUMORALES

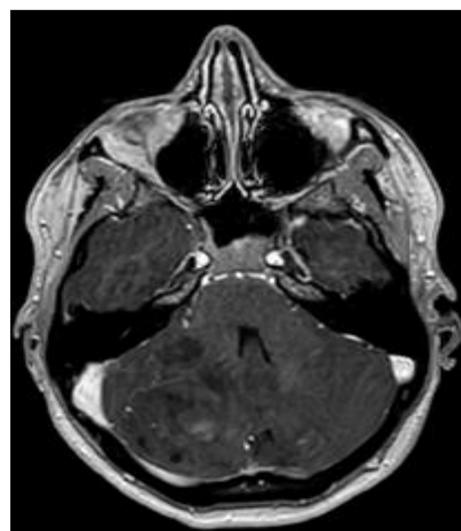
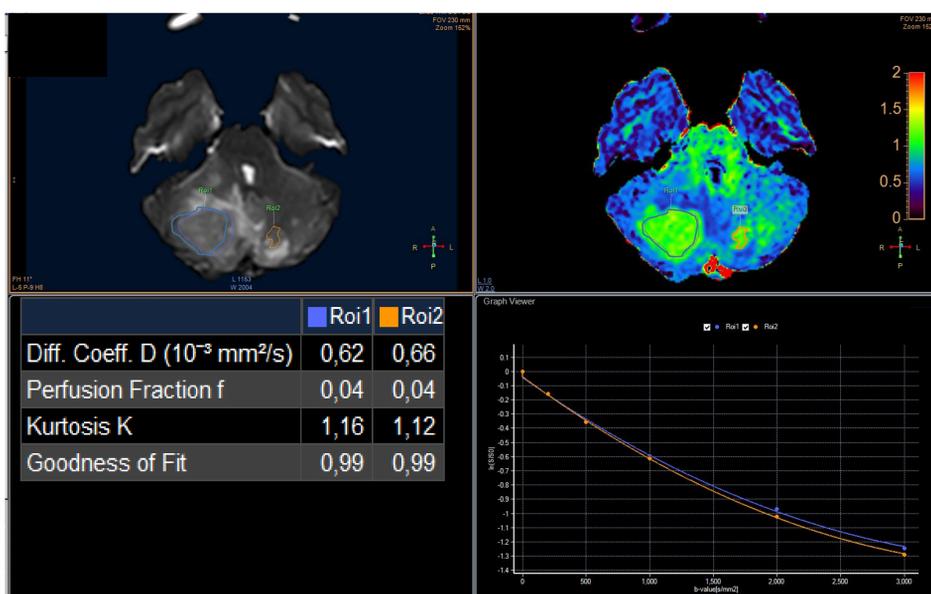
Apenas existen resultados publicados en relación con otros grupos tumorales cerebrales menos frecuentes y distintos de los gliomas, metástasis o linfomas.

Sin embargo, no hay que olvidar que los coeficientes de K reflejan la complejidad tisular. Por tanto las neoplasias que muestren, por ejemplo, una elevada celularidad, células con elevada relación núcleo/citoplasma, heterogeneidad histológica o proliferación vascular presentarán unos valores más elevados de este parámetro.



FLAIR

Fig 11. Ejemplo de endimoma del IV ventrículo grado 3. Presenta unos valores de coeficiente K bajos de 0,53. Estos tumores están formados fundamentalmente por zonas anucleadas perivasculares (pseudorosetas) con una densidad celular variable.



T1 + Gd

Fig 12. Meduloblastoma cerebeloso desmoplásico / nodular grado 4. Histológicamente estas neoplasias presentan zonas nodulares libres de reticulina rodeadas de células altamente proliferativas y densamente empaquetadas. Esta complejidad tisular explicaría la presencia de unos coeficientes K muy elevados (1,16), similares a la sustancia blanca cerebelosa normal.

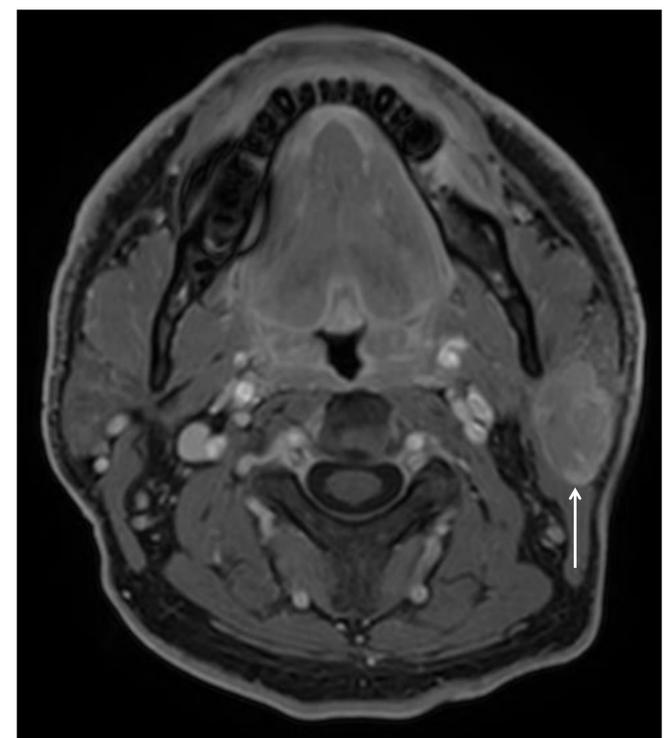
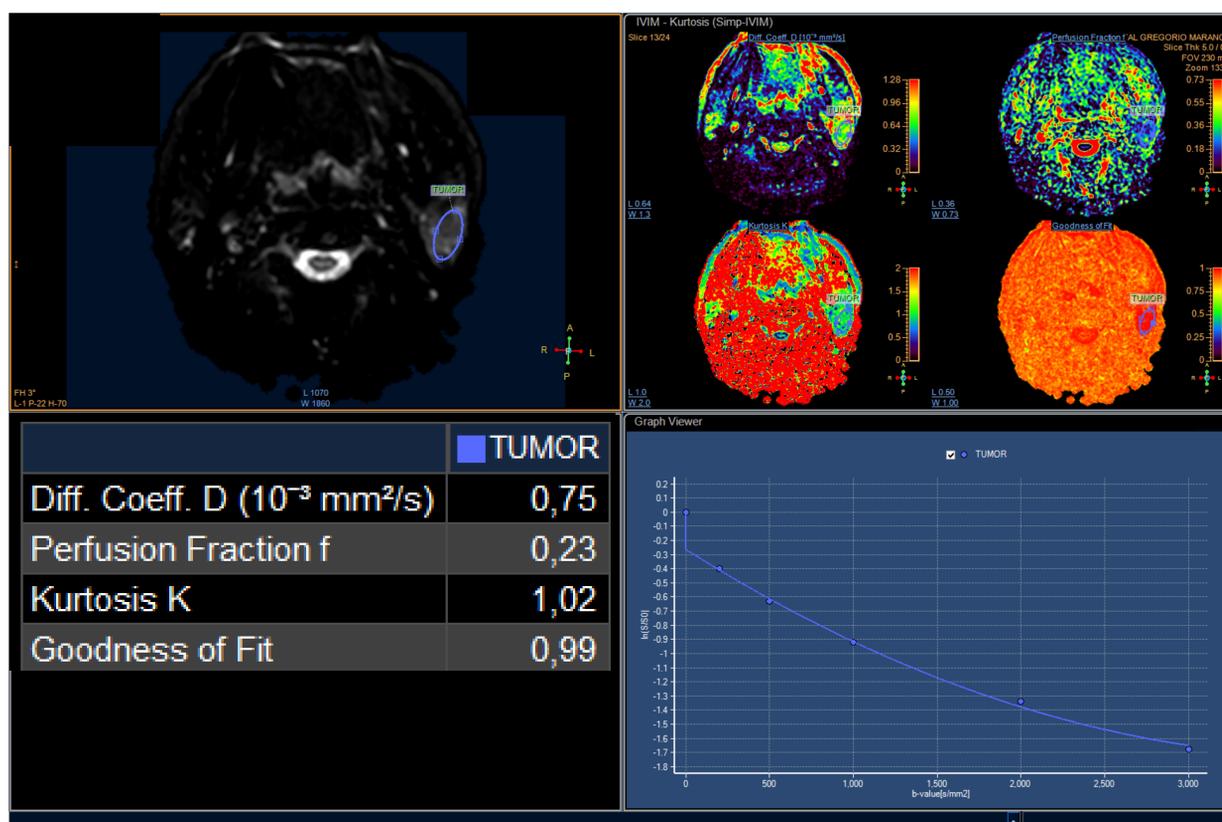
DKI EN LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

La realización de técnicas de DKI en cabeza y cuello presenta dificultades metodológicas debido a:

- Los artefactos de susceptibilidad magnética debido a los límites hueso/aire, artefactos por material metálico dentario, etc...
- Reducida relación señal / ruido en estas áreas anatómicas cuando se utilizan factores b muy elevados necesarios en la DKI.

Los resultados obtenidos mediante la utilización de la DKI en los tumores de cabeza y cuello describen:

- Los tumores malignos presentan unos valores de los parámetros de DKI más bajos. El valor umbral se sitúa próximo a 0,8-0,77 (S:0,92-088% y E:0,75-0,68%)¹⁵⁻¹⁶
- La DKI obtiene unos mejores resultados en esta diferenciación que los valores ADC.
- Existen dos tipos histológicos que constituyen unos casos especiales
 - Los tumores de Whartin muestran unos valores altos del coeficiente K a pesar de ser lesiones benignas
 - Los linfomas muestran unos valores especialmente elevados



T1 (supresión grasa) + Gd

Fig 13. Tumor de Whartin localizado en la cola de la parótida izquierda (flecha). Este tipo de neoplasias presentan unos valores del coeficiente K elevados, de 1,02, debido a su complejidad histológica ya que contienen estroma epitelial y tejido linfoide con quistes microscópicos rellenos de contenido proteináceo.

LA DKI EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Se ha evidenciado una disminución de los parámetros de DKI en determinadas áreas cerebrales en diferentes tipos de enfermedades neurodegenerativas.

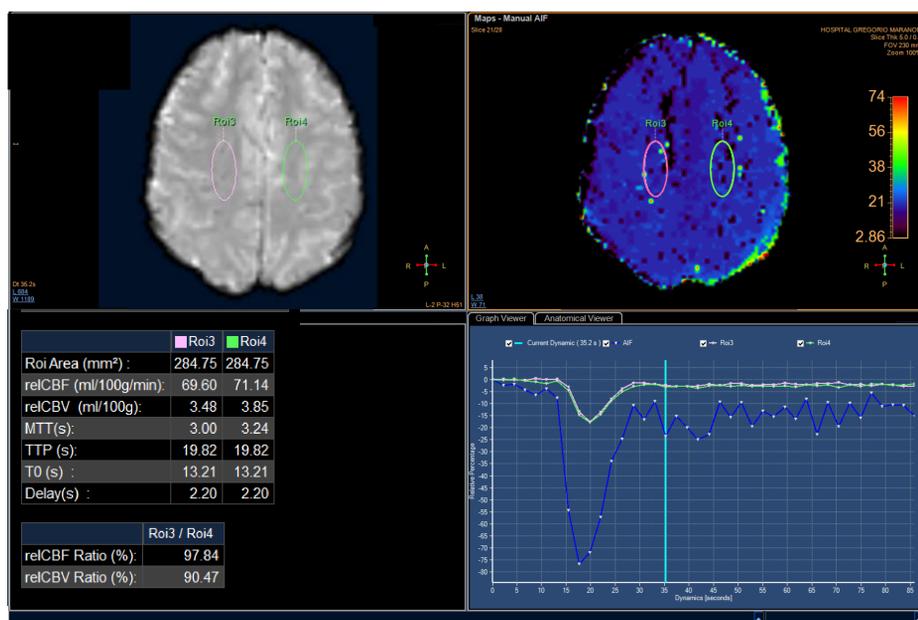
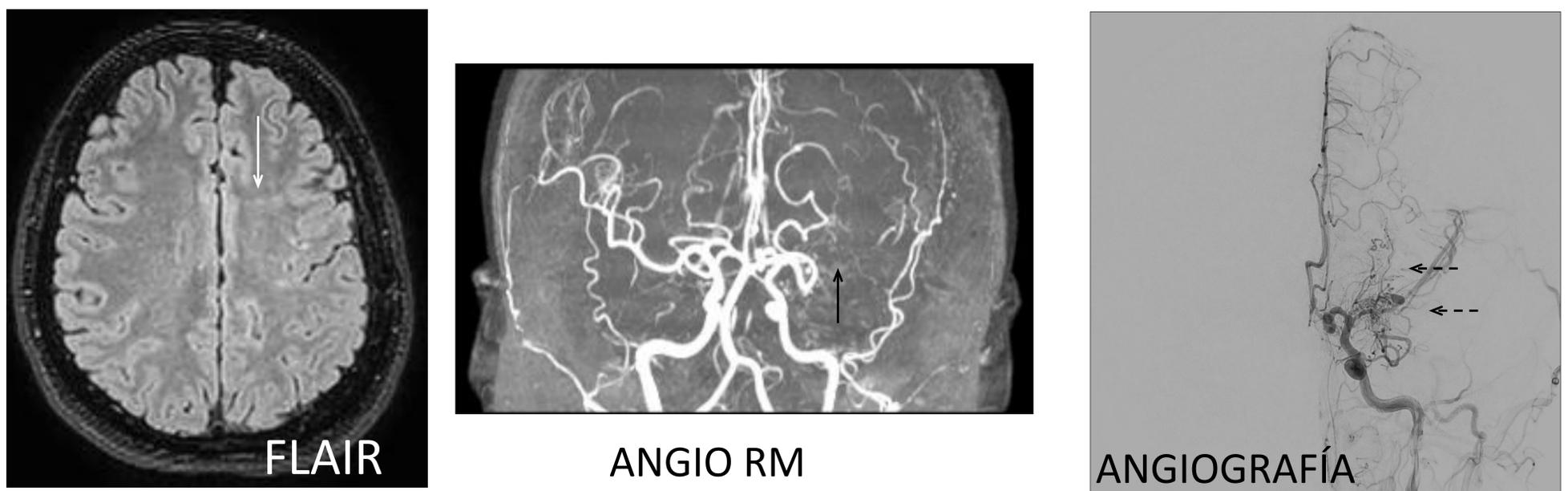
Enfermedad de Parkinson y Parkinsonismos.

Enfermedad de Alzheimer.

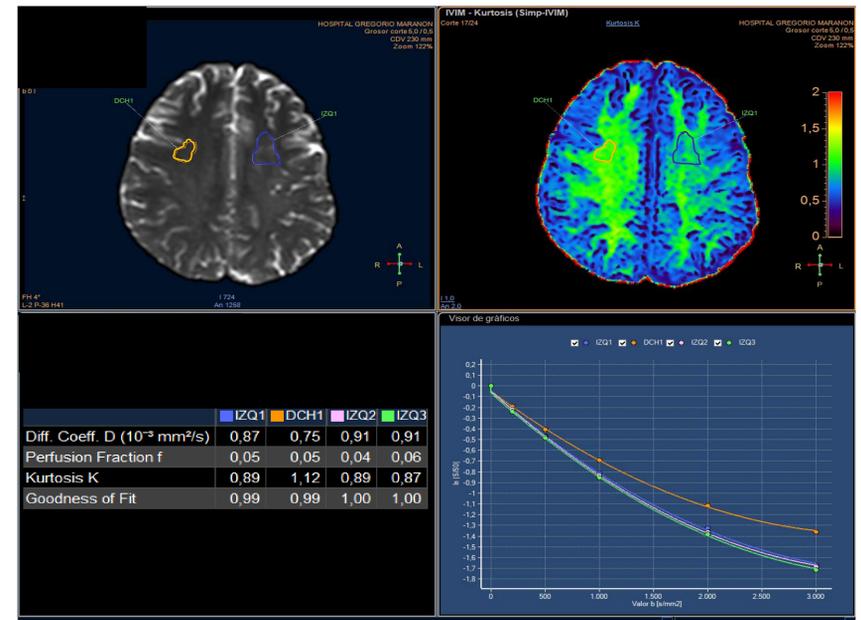
Enfermedad de Huntington.

Estas diferencias se han referido en estudios tanto clínicos como preclínicos.

Muchos estudios demuestran que la DKI es una modalidad más sensible que la DTI para detectar cambios microestructurales en sustancia blanca y gris.



PERFUSION



DKI

Fig 14. Paciente de 53 años diagnosticado de un patrón Moya Moya secundario a una oclusión de la ACM izquierda diagnosticado por angioRM (flecha negra) y angiografía (flechas discontinuas), Clínicamente presenta alteraciones cognitivas y déficit del lenguaje. En la secuencia FLAIR se visualiza una leve disminución de volumen y una leve hiperintensidad de la sustancia blanca del centro semioval izquierdo (flecha blanca). La pérdida de la estructura de la sustancia blanca hemisférica izquierda se identifica en el mapa paramétrico de color (color verde menos intenso) y en unos valores del parámetro K más disminuidos (0,87-0,89) con respecto al lado sano (1,12). Estas diferencias no son identificadas mediante los valores ADC ni tampoco se corresponde a alteraciones en la perfusión DSC T2*.

CONCLUSIONES

- El modelo de difusión propuesto por el DKI se ajusta mejor a la complejidad tisular cerebral que los mapas ADC o el DTI.
- Los resultados obtenidos mediante la DKI presentan una mayor exactitud diagnóstica que otras técnicas convencionales de difusión.
- La DKI presenta como desventajas:
 - Más requerimientos técnicos: al menos tres factores b ; $b \geq 2000 \text{ s/mm}^2$.
 - Mayor dificultad de interpretación.
 - Incremento del tiempo de adquisición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steven AJ, Zhuo J, Melhem ER. Diffusion kurtosis imaging: An emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. *Am J Roentgenol*. 2014;202: 26–33. doi:10.2214/AJR.13.11365
2. Kamagata K, Andica C, Hatano T, Ogawa T, Takeshige-Amano H, Ogaki K, et al. Advanced diffusion magnetic resonance imaging in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neural Regen Res*. 2020;15: 1590–1600. doi:10.4103/1673-5374.276326
3. Abdalla G, Dixon L, Sanverdi E, Machado PM, Kwong JSW, Panovska-Griffiths J, et al. The diagnostic role of diffusional kurtosis imaging in glioma grading and differentiation of gliomas from other intra-axial brain tumours: a systematic review with critical appraisal and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2020;62: 791–802. doi:10.1007/s00234-020-02425-9
4. Hempel JM, Schittenhelm J, Bisdas S, Brendle C, Bender B, Bier G, et al. In vivo assessment of tumor heterogeneity in WHO 2016 glioma grades using diffusion kurtosis imaging: Diagnostic performance and improvement of feasibility in routine clinical practice. *J Neuroradiol*. 2018;45: 32–40. doi:10.1016/j.neurad.2017.07.005
5. Hempel JM, Schittenhelm J, Brendle C, Bender B, Bier G, Skardelly M, et al. Histogram analysis of diffusion kurtosis imaging estimates for in vivo assessment of 2016 WHO glioma grades: A cross-sectional observational study. *Eur J Radiol*. 2017;95: 202–211. doi:10.1016/j.ejrad.2017.08.008
6. Hempel JM, Schittenhelm J, Brendle C, Bender B, Bier G, Skardelly M, et al. Effect of Perfusion on Diffusion Kurtosis Imaging Estimates for In Vivo Assessment of Integrated 2016 WHO Glioma Grades: A Cross-Sectional Observational Study. *Clin Neuroradiol*. 2018;28: 481–491. doi:10.1007/s00062-017-0606-8
7. Tan Y, Zhang H, Wang X, Qin J, Wang L, Yang G, et al. Comparing the value of DKI and DTI in detecting isocitrate dehydrogenase genotype of astrocytomas. *Clin Radiol*. 2019;74: 314–320. doi:10.1016/j.crad.2018.12.004
8. Zhao J, Wang Y liang, Li X bei, Hu M shi, Li Z hao, Song Y kun, et al. Comparative analysis of the diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in grading gliomas, predicting tumour cell proliferation and IDH-1 gene mutation status. *J Neurooncol*. 2019;141: 195–203. doi:10.1007/s11060-018-03025-7

BIBLIOGRAFÍA

9. Norris CD, Quick SE, Parker JG, Koontz NA. Diffusion MR Imaging in the Head and Neck: Principles and Applications. *Neuroimaging Clin N Am.* 2020;30: 261–282. doi:10.1016/j.nic.2020.04.001
10. Andica C, Kamagata K, Hatano T, Saito Y, Ogaki K, Hattori N, et al. MR Biomarkers of Degenerative Brain Disorders Derived From Diffusion Imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2020;52: 1620–1636. doi:10.1002/jmri.27019
11. Pang H, Ren Y, Dang X, Feng X, Yao Z, Wu J, et al. Diffusional kurtosis imaging for differentiating between high-grade glioma and primary central nervous system lymphoma. *J Magn Reson Imaging.* 2016;44: 30–40. doi:10.1002/jmri.25090
12. Haopeng P, Xuefei D, Yan R, Zhenwei Y, Wei H, Ziyin W, et al. Diffusion kurtosis imaging differs between primary central nervous system lymphoma and high-grade glioma and is correlated with the diverse nuclear-to-cytoplasmic ratio: a histopathologic, biopsy-based study. *Eur Radiol.* 2020;30: 2125–2137. doi:10.1007/s00330-019-06544-7
13. 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: 2618–2624. doi:10.1016/j.ejrad.2015.10.007
14. Mao J, Zeng W, Zhang Q, Yang Z, Yan X, Zhang H, et al. Differentiation between high-grade gliomas and solitary brain metastases: a comparison of five diffusion-weighted MRI models. *BMC Med Imaging.* 2020;20: 1–11. doi:10.1186/s12880-020-00524-w
15. Cheng J, Shao S, Chen W, Zheng N. Application of Diffusion Kurtosis Imaging and Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Differentiating Benign and Malignant Head and Neck Lesions. *J Magn Reson Imaging.* 2022;55: 414–423. doi:10.1002/jmri.27885
16. Ma G, Xu XQ, Hu H, Su GY, Shen J, Shi H Bin, et al. Utility of readout-segmented echo-planar imaging-based diffusion kurtosis imaging for differentiating malignant from benign masses in head and neck region. *Korean J Radiol.* 2018;19: 443–451. doi:10.3348/kjr.2018.19.3.443

BIBLIOGRAFÍA

17. Minosse S, Marzi S, Piludu F, Vidiri A. Correlation study between DKI and conventional DWI in brain and head and neck tumors. *Magn Reson Imaging*. 2017;42: 114–122. doi:10.1016/j.mri.2017.06.006
18. Wang JJ, Lin WY, Lu CS, Weng YH, Ng SH, Wang CH, et al. Parkinson disease: Diagnostic utility of diffusion kurtosis imaging. *Radiology*. 2011;261: 210–217. doi:10.1148/radiol.11102277
19. Arab A, Wojna-Pelczar A, Khairnar A, Szabó N, Ruda-Kucerova J. Principles of diffusion kurtosis imaging and its role in early diagnosis of neurodegenerative disorders. *Brain Res Bull*. 2018;139: 91–98. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.01.015
20. Arribarat G, De Barros A, Péran P. Modern Brainstem MRI Techniques for the Diagnosis of Parkinson's Disease and Parkinsonisms. *Front Neurol*. 2020;11: 1–7. doi:10.3389/fneur.2020.00791
21. Wu X feng, Liang X, Wang X chun, Qin J bo, Zhang L, Tan Y, et al. Differentiating high-grade glioma recurrence from pseudoprogression: Comparing diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging. *Eur J Radiol*. 2021;135: 109445. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109445
22. Shi W, Qu C, Wang X, Liang X, Tan Y, Zhang H. Diffusion kurtosis imaging combined with dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI in differentiating high-grade glioma recurrence from pseudoprogression. *Eur J Radiol*. 2021;144: 109941. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109941
23. Luan J, Wu M, Wang X, Qiao L, Guo G, Zhang C. The diagnostic value of quantitative analysis of ASL, DSC-MRI and DKI in the grading of cerebral gliomas: A meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2020;15: 1–15. doi:10.1186/s13014-020-01643-y
24. Delgado AF, Nilsson M, Van Westen D, Delgado AF. Glioma grade discrimination with MR diffusion kurtosis imaging: A meta-Analysis of diagnostic accuracy. *Radiology*. 2018;287: 119–127. doi:10.1148/radiol.2017171315
25. Steven AJ, Zhuo J, Melhem ER. Diffusion kurtosis imaging: An emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. *Am J Roentgenol*. 2014;202: 26–33. doi:10.2214/AJR.13.11365