

FISIOLOGÍA CEREBRAL POR IMÁGENES: DIFUSIÓN POR TENSIÓN - TRACTOGRAFÍA

Manuel Martínez, Alberto Prosen, Carlos Castillo, Carlos J. Morales, Claudio Bruno

Fundación Científica del Sur – H. Yrigoyen 8680, Lomas de Zamora, Pcia de Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Objetivo. Analizar la contribución de la difusión por tensión- tractografía a la información acerca de la integridad y función de los grandes tractos de fibras de la sustancia blanca en sujetos normales y en algunos casos patológicos.

Material y método. Se analizan los estudios de difusión por tensión tractografía obtenidos por un resonador de 1.5 T, PHILIPS Intera Achieva. Con secuencias de tractografía, scan de 7 minutos, TR-6.707, TE-89, VOXEL en mm 1.44 x 1.44 x 300, GAP 0.3, FOV 230 mm, Slice 3, adquisiciones 4, Matriz 112 x 116, con técnica de EPI, Single Shot, utilizando 16 direcciones en diez voluntarios normales y en tres pacientes uno con un angioma, otro con un oligodendroastrocitoma y otro con una lesión axonal difusa.

Resultados. En todos los casos normales se pudieron visualizar los tractos de la sustancia blanca hemisférica.

En los pacientes, se observó el desplazamiento de las fibras en uno, el desplazamiento y la no infiltración en otro y en el tercero, la destrucción parcial de los tractos.

Conclusión. La difusión por tensión- tractografía es de gran utilidad para valorar los fascículos o haces elocuentes, e incluso estudiar su estado funcional (Fracción Anisotrópica).

Palabras clave: difusión por tensión, haces elocuentes, tractografía, trauma, tumores.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años se han desarrollado técnicas y secuencias en resonancia magnética, que nos permiten mostrar imágenes y cuantificar acontecimientos a nivel celular y subcelular.

Dentro de las nuevas técnicas desarrolladas también debemos mencionar a la Difusión-DWI que permite diferenciar entre edema vasogénico y citotóxico^{1,2}.

Técnicas de perfusión que posibilitan estudiar la circulación en el parénquima a nivel arteriocapilar, valorando flujo, volumen, tiempo circulatorio e incluso mostrar angiogénesis (producción de vasos) vinculados con la malignidad tumoral^{4,5}.

La resonancia funcional nos permite el estudio de memoria, lenguaje, atención, concentración, áreas motoras-sensitivas, etc. La resonancia funcional es de gran utilidad en la cirugía de epilepsia (Wada por MRIF), y en otras cirugías para localizar áreas elocuentes y de gran valor diagnóstico y pronóstico en neuropsiquiatría (Alzheimer, esquizofrenia, bipolares, etc.)⁶.

Además, contamos con técnicas que nos permiten acceder a un análisis bioquímico del parénquima cerebral como la espectroscopia; permitiendo examinar y clasificar tumores e incluso diagnóstico y seguimiento de alteraciones de osmolaridad plasmática^{7,8}.

Como se sabe la sustancia blanca está formada por axones, que en conjunto forman fascículos o tractos.

Hasta hace poco, sólo unos cuantos de estos tractos podían verse in vivo (por ejemplo en neurocirugía) o en preparados anatómicos; se los podía documentar por medio de técnicas que requieren microscopía pero no por medio de exámenes imagenológicos.

El título de *Fisiología Cerebral por Imágenes* manifiesta nuestra intención de continuar con una serie de publicaciones vinculadas con los temas expuestos más arriba, de las que esta es la primera.

En una experiencia sobre voluntarios sanos y algunos casos patológicos, vamos a analizar la contribución de la Difusión por tensión – tractografía que nos permite estudiar la sustancia blanca, identificando a los denominados haces elocuentes, estudiar su morfología y, por medio de la Fracción Anisotrópica (FA) que cuantifica la movilidad de las moléculas de agua dentro del axón(3), tener datos representativos de la capacidad funcional de los mismos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizaron 10 tractografías a voluntarios sanos de entre 20 y 50 años, 7 masculinos y 3 femeninos, previo consentimiento escrito y aprobación del comité de ética del departamento de docencia e investigación. Ninguno de ellos poseía antecedentes de enfermedad neurológica ni trauma de cráneo. Analizando las imágenes planares (axiales, coronales y sagitales) y reconstrucciones tridimensionales, particularmente del haz corticoespinal, del cuerpo caloso y el fascículo frontotemporooccipital.

Se presentan además 3 casos patológicos como ilustración sobre su utilidad en la práctica clínica. Una

mujer de 20 años, con cavernoma, y dos pacientes de sexo masculino, uno de 50 años con oligodendroastrocitoma y otro de 30 años, con antecedente de trauma leve, con diagnóstico de lesión axonal difusa.

Se utilizó un resonador de 1,5 T, PHILIPS Intera Achieva. Con secuencias de tractografía, scan de 7 minutos, TR-6.707, TE-89, VOXEL en mm 1,44 x 1,44 x 300, GAP 0,3, FOV 230 mm, Slice 3, adquisiciones 4, Matriz 112 x 116, con técnica de EPI, Sigle Shot, utilizando 16 direcciones.

RESULTADOS

Las siguientes imágenes obtenidas en pacientes sanos, nos permiten apreciar la capacidad del método para demostrar los tractos elocuentes en diferentes planos. Si tomamos en cuenta a los haces que tienen un sentido transversal, derecha a izquierda o izquierda derecha, representados en color rojo, observamos estructuras como el Cuerpo Calloso y fibras Transversas de la Protuberancia; los haces que se orientan en sentido vertical, cefalocaudal o caudocefálico, representado en color azul, encontramos principalmente al haz córtico espinal; y los haces que se dirigen en sentido anteroposterior o posteroanterior, en color verde, como el fascículo occipito ténporo frontal, radiaciones ópticas y fascículo longitudinal inferior (Figs. 1 y 2).

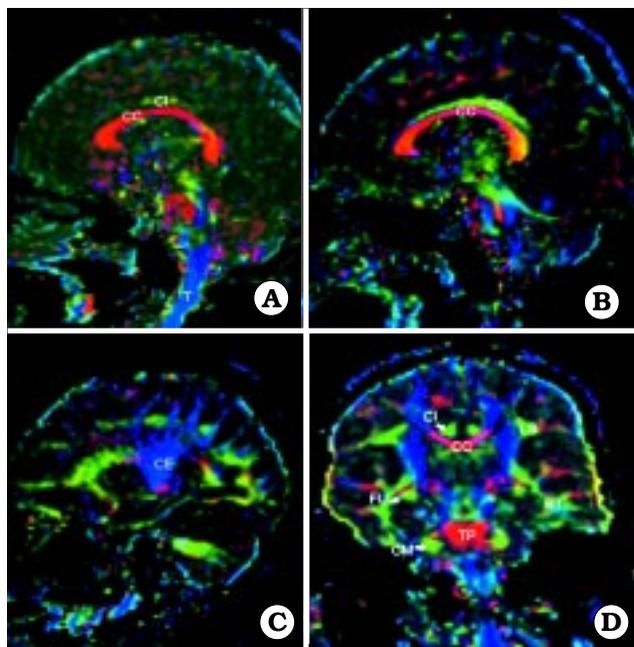


Fig. 1. A. Corte sagital medial, se visualiza el cuerpo calloso (CC), cíngulo (CI) y fibras descendentes del tronco (T). B. Corte sagital paramediano. C. Corte sagital lateral, observamos al Haz córtico espinal (CE) y fibras frontopontinas (FP) que se dirigen al brazo anterior de la cápsula interna. D. Corte coronal, observamos al cuerpo calloso (CC) y al cíngulo (CI), corriendo por encima de este; a los fascículos longitudinal superior (LS) y uncinado (FU); sustancia blanca temporal (BT); y hacia la región del tronco individualizamos a las fibras transversas de la protuberancia (TP), pedúnculos cerebelosos medios (CM).

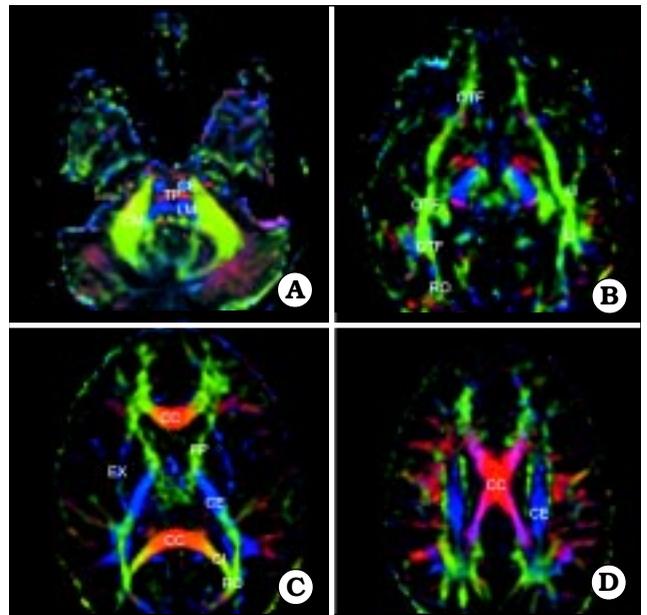


Fig. 2. Cortes axiales de cerebro, con técnica de Tractografía. A. A nivel de pedúnculos cerebelosos medios (CM), se visualizan en sentido vertical (azul) haz corticoespinal (CE) y lemniscomedial (LM), y en sentido transversal (rojo) fibras transversas de la protuberancia (TP). B. A nivel mesencefálico, en sentido posteroanterior (verde) fascículo occipitotemporo-frontal (OTF), radiaciones ópticas (RO) y fascículo longitudinal inferior (LI). C. A nivel de ventrículos laterales; el color azul del brazo posterior de la cápsula interna, está dado por el contingente de fibras que desciende desde el área motora primaria (MP) (área IV de Brodman) y en parte desde el lóbulo parietal; el color verde del brazo anterior se debe a la dirección de las fibras frontopontinas (FP). También observamos la cápsula externa (EX), cuerpo calloso (CC) y cíngulo (CI). D. Nivel del cuerpo calloso.

Con las reconstrucciones tridimensionales podemos aislar y visualizar cualquier estructura de sustancia blanca o tractos elocuentes. De esta manera tener una representación de la dirección, volumen y características de los tractos (Figs. 3 y 4).

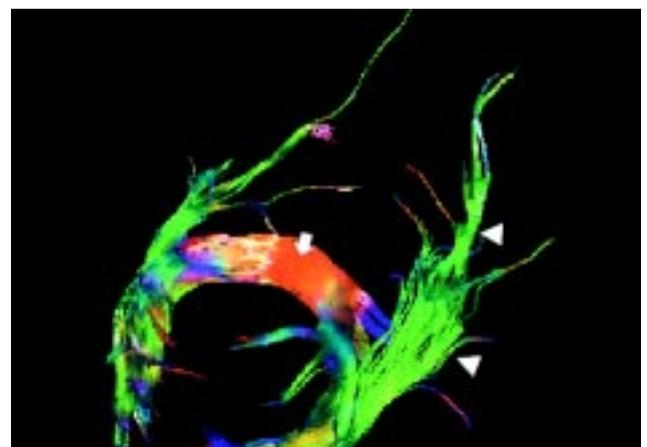


Fig. 3. Tractografía con reconstrucción 3D del cuerpo calloso (flecha), fibras del fascículo arcuato-longitudinal superior y occipitofrontal superior e inferior (punta de flecha).

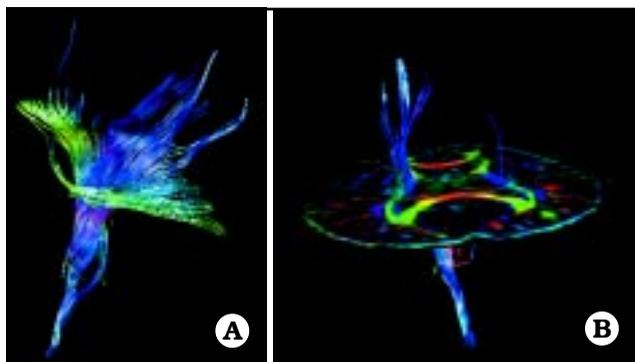


Fig. 4. A. Tractografía con reconstrucción 3D del haz corticoespinal. B. Proyección de la reconstrucción del haz corticoespinal al corte axial.

A continuación se presentan tres pacientes con diferentes patologías ya conocidas, donde se observan alteraciones en las imágenes planares de tractografía, como así también en las reconstrucciones tridimensionales.

Caso 1

Mujer de 20 años, con antecedentes de convulsiones, operada a nivel frontal izquierdo de cavernoma y con otra lesión subcortical frontal homolateral (Figs. 5 a 7).

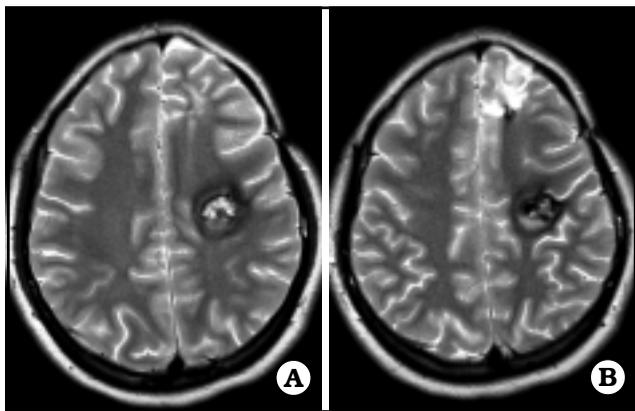


Fig. 5. Secuencias axiales T2, con cambios postquirúrgicos a nivel frontal izquierdo por resección de cavernoma y con otra lesión cavernomatosa subcortical frontal alta homolateral

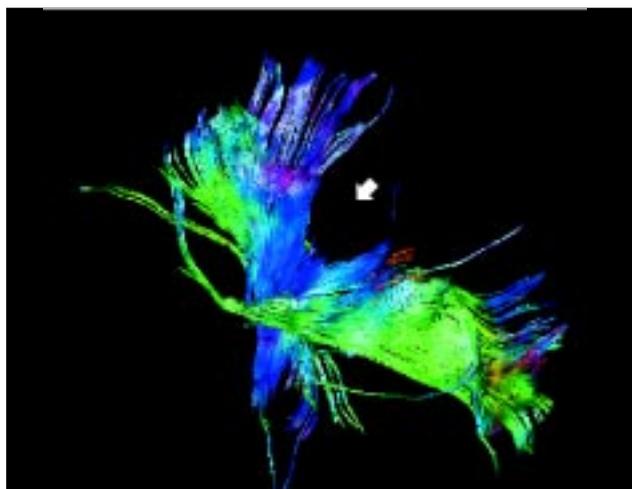


Fig. 7. Reconstrucción 3D que muestra la zona con ausencia de haces pertenecientes al haz córtico espinal, desplazado especialmente en sentido anterior y posterior, debido a la presencia del cavernoma (flecha). Note la incurvación que sufren las fibras a nivel de la lesión.

Caso 2

Paciente masculino de 50 años que debuta con cefaleas y convulsiones. Presenta un oligodendroastrocitoma frontal derecho (Figs. 8 y 9).

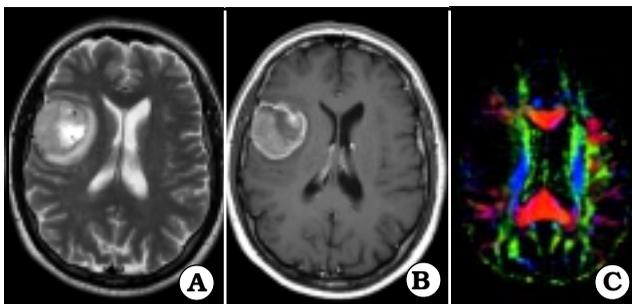


Fig. 8. A. Axial T2 que muestra proceso expansivo, heterogéneo con áreas sólidas y quísticas o necróticas, frontotemporal, con edema y leve efecto de masa. B. T1 con contraste que muestra refuerzo heterogéneo con áreas necróticas o quísticas. C. Tractografía que muestra la masa y el desplazamiento de los haces corticoespinal y arcuato. La fracción anisotrópica dió valores dentro de límites normales, comparando con el mismo sector contralateral (no infiltración, confirmado por la cirugía y la histopatología, oligodendroastrocitoma grado II).

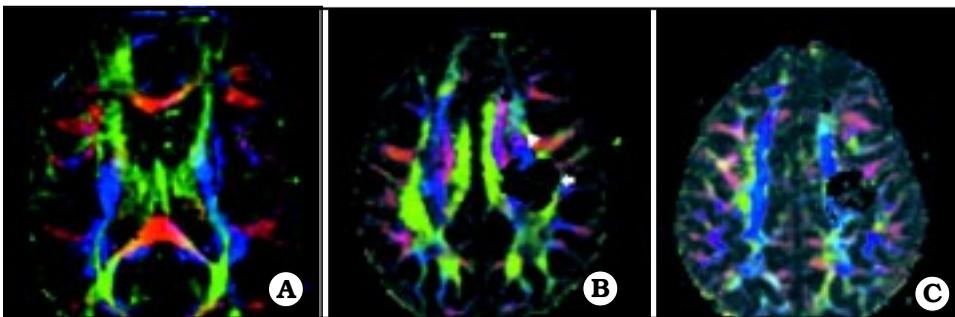


Fig. 6. Tractografía que muestra la lesión en centro oval (flecha), rodeada por las fibras del haz córtico espinal en color azul (punta de flecha).

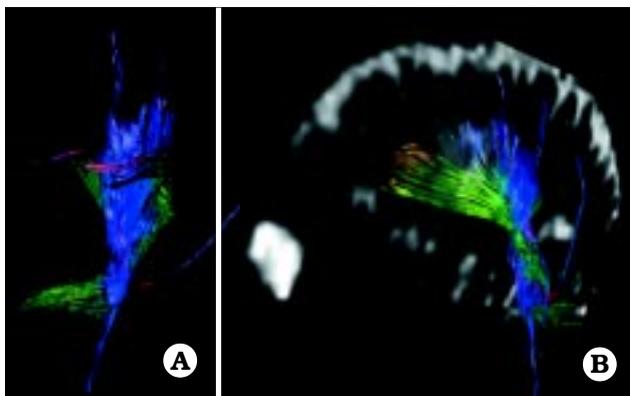


Fig. 9. A. Reconstrucción 3D del haz córtico espinal rodeando el tumor. B. Superposición del T2 sagital y el haz córtico espinal rodeado, desplazado (brazo anterior verde y brazo posterior azul) de la cápsula interna^{12,13}.

Caso 3

Paciente de sexo masculino de 30 años, con antecedente de trauma leve, hace 6 meses comienza con cefalea, mareos, irritabilidad, trastornos cognitivos y trastornos de memoria (memoria del trabajo) (Figs. 10 y 11).

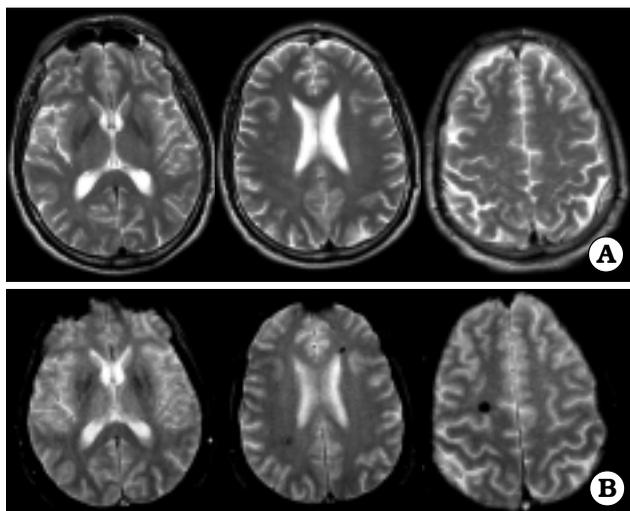


Fig. 10. A. T2 que no muestra imágenes patológicas. B. Eco-Gradiente que muestra imágenes hipointensas que expresan áreas de contusión, focos de acúmulo de hemosiderina.

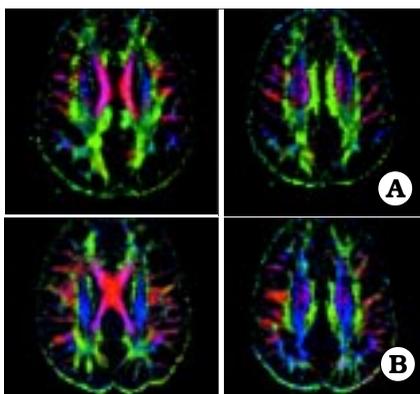


Fig. 11. A. Imagen en tractografía en paciente con injuria axonal difusa. Comparada con una tractografía normal (B)¹⁴⁻¹⁶. En A se observa la acentuada desorganización de los haces e incluso la ausencia o visión incompleta de alguno de ellos.

DISCUSIÓN

Difusión-difusión por tensión

Se llama difusión al movimiento "browniano", aleatorio, constante y normal, de las moléculas de agua dentro de un tejido o sustancia.

Es importante recordar que en los tejidos biológicos no existe una difusión libre o igual en todas direcciones (isotrópica), ya que las estructuras constituyentes (membranas, etc.) y las interacciones químicas se presentan como límites a ese movimiento. Por lo tanto, esto determina una difusión anisotrópica.

En la sustancia blanca, por ejemplo, la movilidad del agua está principalmente restringida a las fibras de los axones, permitiendo dicho movimiento en el sentido en que corren las mismas.

Mediante técnicas de resonancia magnética es posible aplicar gradientes magnéticos a esas moléculas, forzándolas a "moverse" en una dirección determinada y ese movimiento se mide en mm^2 por seg. Por ejemplo si utilizamos gradientes en los 3 ejes X-Y y Z; podemos obtener datos que nos informen en qué eje espacial las moléculas tienen mayor difusión, logrando una representación por imágenes de su anisotropismo.

En el caso de la difusión por tensión se utiliza el anisotropismo al máximo, o sea que utilizamos mayor número de gradientes en otras direcciones. Esto nos brinda una información más exacta de su anisotropismo espacial, lo que se podría graficar como un elipse, cuyo eje mayor representa la dirección de mayor movilidad de las moléculas o sea la dirección del axón.

Esto nos brinda un concepto técnico diferente, *orientalización*. Si tenemos en cuenta que estamos evaluando múltiples VOXEL o sea pequeñas áreas de tejido cerebral y cada una de ellas nos brinda los datos para determinar la dirección del eje mayor de la elipse o su orientalización, y según esta, les asignamos un color, por ejemplo, azul para aquello que se orienta en sentido vertical (céfalo caudal o caudocefálico), verde para aquello que se orienta en sentido anteroposterior o posteroanterior; y rojo en sentido transversal (derecha a izquierda o izquierda derecha), discriminamos con ello su topografía y dirección (Figs. 1 y 2), obteniendo así las imágenes de tractografía³.

Y uniendo esta información recogida en todo el cerebro, como resultado final tenemos una representación del desplazamiento de las moléculas de agua por la sustancia blanca.

Con estos datos podemos seleccionar y extraer haces del resto de la imagen y estudiarlos en forma aislada, logrando una reconstrucción 3D (Figs. 3 y 4).

Además de estos datos anatómicos, podemos cuantificar su grado de conducción de las moléculas de agua, Fracción Anisotrópica en $\text{mm}^2 \times \text{seg}$. Esto, por comparación, permite establecer el estado funcional de dichas fibras.

DTI es un mapa de color, anatómico y de función.

En nuestro estudio, como se describió en los resultados, pudimos observar morfológicamente a los fas-

cículos o haces elocuentes mas importantes. Ya sea en las imágenes planares (cortes axiales, coronales y sagitales) o en las reconstrucciones tridimensionales, los mismos fueron correctamente identificados en todos los individuos sanos estudiados y además observamos coincidencia morfológica entre ellos. Así mismo vimos una coincidencia de estos hallazgos con publicaciones realizadas por otros autores como Jellison et al³, dato que hablaría a favor de la reproducibilidad del método.

Las imágenes planares y reconstrucciones tridimensionales obtenidas en los pacientes que seleccionamos, demuestran la diferencia que existe con las de individuos sanos, ya sea con desplazamiento y/o destrucción de los fascículos como en los casos de cavernoma y oligodendroastrocitoma (casos 1 y 2), o desorganización y disminución en número de fibras como en el caso de lesión axonal difusa (caso 3).

Para el cirujano, no sólo es útil en tumores, sino también en casos de accesos quirúrgicos a malformaciones vasculares u otra lesión ocupante de espacio, como por ejemplo hematomas.

La literatura también explica su aplicación en anomalías de la migración neuronal, de la organización cortical y trastornos del desarrollo del SNC en general¹⁷⁻¹⁹⁾

Bibliografía

- Schaefer PW, Grant E, Gonzalez G. Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain. **Radiology** 2000; 217:331-45.
- Schaefer PW. Applications of DWI in clinical neurology. **J Neuro Sci** 2001; 186:s25-s35.
- Jellison B, Field A, Medow J, Lazar M, Salamat S, Alexander A. Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns. **Am J Neuroradiol** 2004; 25: 356-69.
- Nasel CO, Kronsteiner N, Schindler E, Kreuzer S, Gentsch S. Standardized Time of Peak in Ischemic and Regular Cerebral Tissue Measured with Perfusion MR Imaging. **Am J Neuroradiol** 2004; 25: 945-50.
- Nasel CO, Veintimilla A, Lang W, Schindler E. High Temporal resolution perfusion MR in patients with cerebrovascular disease. **Neuroad** 1999; 41(Suppl): 53.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. Neuroscience. 3er ed. Massachusetts USA: Sinauer Associates, Inc Publishers; 2004.
- Luyten PR, Hollander JA. Observations of Metabolites in the Human Brain by MR Spectroscopy. **Radiology** 1986; 161: 795-8.
- Michaelis T, Merboldt KD, Bruhn H, Hänicke W, Frahm J. Absolute Concentrations of Metabolites in the Human Brain in vivo: Quantification of Localized Proton MR Spectra. **Radiology** 1993; 187: 219-27.
- Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, Zijl PCM, Mori S. Fiber Tract-based Atlas of Human White Matter Anatomy. **Radiology** 2004; 230: 77-87.
- Salvan CV, Ulmer JL, Muller WM, Krouwer HGJ, Prost RW, Stroe GO. Presurgical and Intraoperative Mapping of the Motor System in Congenital Truncation of the Precentral Gyrus. **Am J Neuroradiol** 2006; 27: 493-7.

ABSTRACT

Objective: to analyze the contribution of diffusion MR tractography imaging to determine the value of the integrity and function of the great tracts of fibers in the white matter in healthy volunteers and patients.

Material and method: diffusion MR tractography imaging was analyzed using with a 1.5-T, PHILIPS Intera Achieva, 7

En caso de esclerosis lateral amiotrófica (ELA), se ha visto que es de gran valor diagnóstico, como así también en esclerosis múltiple (EM).

En la actualidad se postula la utilidad junto a la resonancia funcional.

CONCLUSIÓN

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

En casos de tumores se puede establecer si hay desplazamiento o invasión de la sustancia blanca. Su aplicación en injuria axonal difusa es muy elocuente. Otros padecimientos como ELA, anomalías del desarrollo, EM etc. se verán también favorecidos por el poder informativo de esta técnica de IRM.

Agradecimiento

Agradecemos la colaboración de las Técnicas Radiólogas Ingrid Martín y Vanesa Maciel en la preparación de este trabajo.

- Lee C, Ward HA, Sharbrough FW, Meyer FB, Marsh WR, Raffel C, et al. Assessment of Functional MR Imaging in Neurosurgical Planning. **Am J Neuroradiol** 1999; 20: 1511-9.
- Ulmer JL, Hacein-Bey L, Mathews VP, Mueller WM, DeYoe EA, Prost RW, et al. Lesion-induced Pseudo-dominance at Functional Magnetic Resonance Imaging: Implications for Preoperative Assessment. **Neusurg** 2004; 55: 569-81.
- Holodny AI, Schulder M, Liu W, Wolko J, Maldjian JA, Kalnin AJ. The Effect of Brain Tumors on BOLD Functional MR Imaging Activation in the Adjacent Motor Cortex: Implications for Image-guided Neurosurgery. **Am J Neuroradiol** 2000; 21: 1415-22.
- Huisman TAGM, Schwamm LH, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Shetty-Alva N, Ozsunar Y, et al. Diffusion Tensor Imaging as Potential Biomarker of White Matter Injury in Diffuse Axonal Injury. **Am J Neuroradiol** 2004; 25: 370-6.
- Ulüg AM, Moore DF, Bojko AS, Zimmerman RD. Clinical Use of Diffusion-Tensor Imaging for Diseases Causing Neuronal and Axonal Damage. **Am J Neuroradiol** 1999; 20: 1044-8.
- Inglese M, Makani S, Johnson G, Cohen BA, Silver JA, Gonen O, et al. Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. **J Neurosurg** 2005; 103: 298-303.
- Lee S, Mori S, Kim DJ, Kim Sei Y, Kim Si Y, Kim DI. Diffusion Tensor MR Imaging Visualizes the Altered Hemispheric Fiber Connection in Callosal Dysgenesis. **Am J Neuroradiol** 2004; 25: 25-8.
- Barkovich AJ, Miller SP, Bartha A, Newton N, Hamrick SEG, Mukherjee P, et al. MR Imaging, Spectroscopy and Diffusion Tensor Imaging of Sequential Studies in Neonates with Encephalopathy. **Am J Neuroradiol** 2006; 27: 533-47.
- Rollins N. Semilobar Holoprosencephaly Seen with Diffusion Tensor Imaging and Fiber Tracking. **Am J Neuroradiol** 2005; 26: 2148-52.

min. of scans, TR-6.707, TE-89, 1.44 x 1.44 x 300 mm VOXEL, 0.3 GAP, 230 mm FOV, 3 mm thick slices, acquisition 4, 112 x 116 MATRIX, EPI tec., Single Shot 16 directions in 10 healthy volunteers and 3 patients, one of them with angioma malformation, another one with oligodendroglioma, and the last case with diffuse axonal injury.

Results: *the tracts in the white matter were observed in all healthy volunteers. Regarding to patients, we observed displacement of fiber in one of them, displacement and non-infiltration in another one, and partial damage of the tracts in the last one.*

Conclusion: *diffusion MR tractography imaging is of great value for observed the fiber and beam eloquent, including their functional state.*

Key words: *diffusion MR tractography, trauma, tumors.*

COMENTARIO

Los autores presentan una serie de imágenes obtenidas con un resonador de la más alta tecnología, incluyendo una precisa descripción de los fenómenos de difusión de las moléculas de agua en la sustancia blanca cerebral y con reconstrucciones tridimensionales visualizaron los haces elocuentes más importantes en voluntarios normales y en pacientes portadores de diferentes patologías. Las imágenes publicadas hablan por sí solas de los excelentes resultados y las posibilidades que brinda el equipo bien utilizado.

Creo que la organización estructural de la sustancia blanca cerebral es muy compleja y más aún cuando los haces se distorsionan, deforman, destruyen o son desplazados por tumores o lesiones con efecto de masa. La posibilidad que estas imágenes nos brindan a los neurocirujanos, es el trazado de un “mapa” para guiarnos en nuestro abordaje y visualizar las zonas adyacentes a respetar. Sin embargo, la neurocirugía guiada por la imagen requiere del uso de sofisticados neuronavegadores que aún no han solucionado totalmente el problema de la discordancia creada por la craneotomía, el aspirado del LCR y la reclinación del

parénquima por las espátulas, de manera que las imágenes obtenidas previamente a la cirugía, y obviamente sus “relaciones”, cambian en el acto quirúrgico a “cielo abierto” resultando difícil transpolar los datos desde un cráneo cerrado a la anatomía quirúrgica; no sucede lo mismo en las intervenciones estereotácticas y en los procedimientos radioquirúrgicos, por eso creo que estas técnicas avanzadas, también tienen en estos campos una valiosa utilidad.

Por último, deseo agregar que las imágenes obtenidas varían según la técnica de difusión utilizada, las simples imágenes ponderadas en difusión, el valor mensurable del coeficiente aparente, el tensor, el espectro de difusión que podría resolver los problemas de entrecruzamiento de haces y la complejidad del espacio k transformado en q , en razón de la tridimensión, en fin, la sofisticación es valiosa, muy costosa y por ende finita, el conocimiento anatómico y el entrenamiento, invalorable, pero siempre posibles e inexcusables para todos los neurocirujanos.

Jaime Jorge Rimoldi

... Hemos estado tan cerca una vez en la vida, que nada parecía ya impedir nuestra amistad, nuestra hermandad y sólo quedaba aún, entre nosotros, un pequeño sendero. Cuando tú caminabas por él precisamente, te pregunté: “¿quieres venir a mi casa por el sendero?”, pero allí ya no querías tú, y cuando yo insistí, tú callaste. Desde entonces, hay montañas y corrientes impetuosas entre nosotros, y cuanto únicamente sirve para separar y hacer extraños. Si además, quisiéramos ir uno a casa del otro, ya no podríamos. Pero si te acuerdas ahora de aquel pequeño sendero, ya no tienes palabras, sólo te quedan sollozos y sorpresas.

... Todas las éticas fueron siempre disparatadas y antinaturales hasta el extremo de que en cada una de ellas habría perecido la humanidad, en el caso de que efectivamente se hubieran apoderado de ella, a pesar de todo...

Frieffrich Nietzsche. El gay saber.