

XLIX Reunión anual

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEURORRADIOLÓGIA



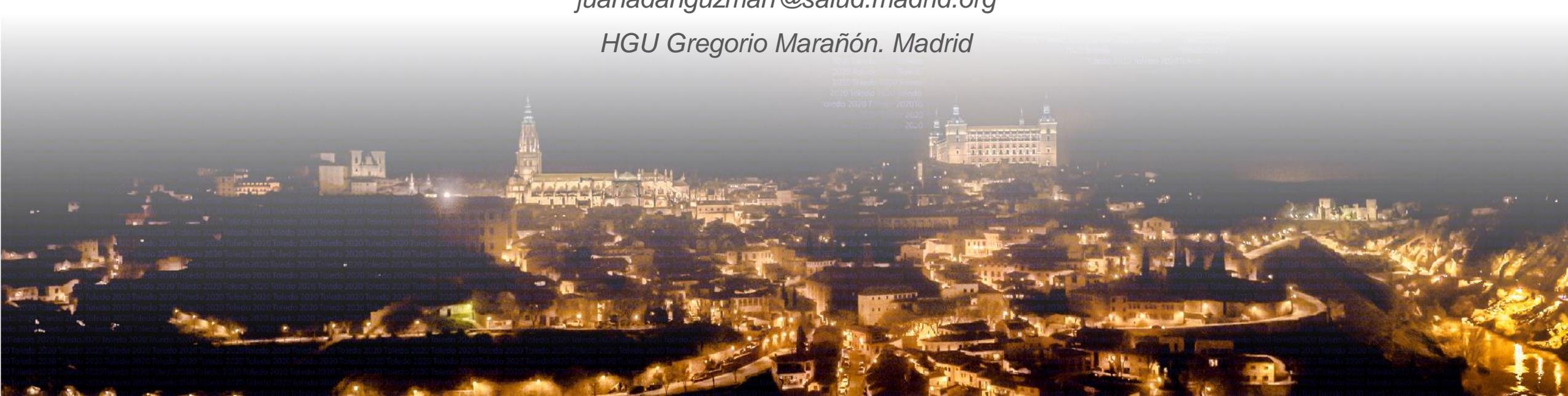
TOLEDO
21 - 23 octubre 2021
Palacio de Congresos

LA KURTOSIS: TÉCNICA Y APLICACIONES CLÍNICAS

Juan A. Guzmán de Villoria L.

juanadanguzman@salud.madrid.org

HGU Gregorio Marañón. Madrid



XLIX Reunión anual

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEURORRADIOLÓGIA



TOLEDO
21 - 23 octubre 2021
Palacio de Congresos

LA IMAGEN DE CURTOSIS DE DIFUSIÓN (DKI) TÉCNICA Y APLICACIONES CLÍNICAS

Juan A. Guzmán de Villoria L.

juanadanguzman@salud.madrid.org

HGU Gregorio Marañón. Madrid

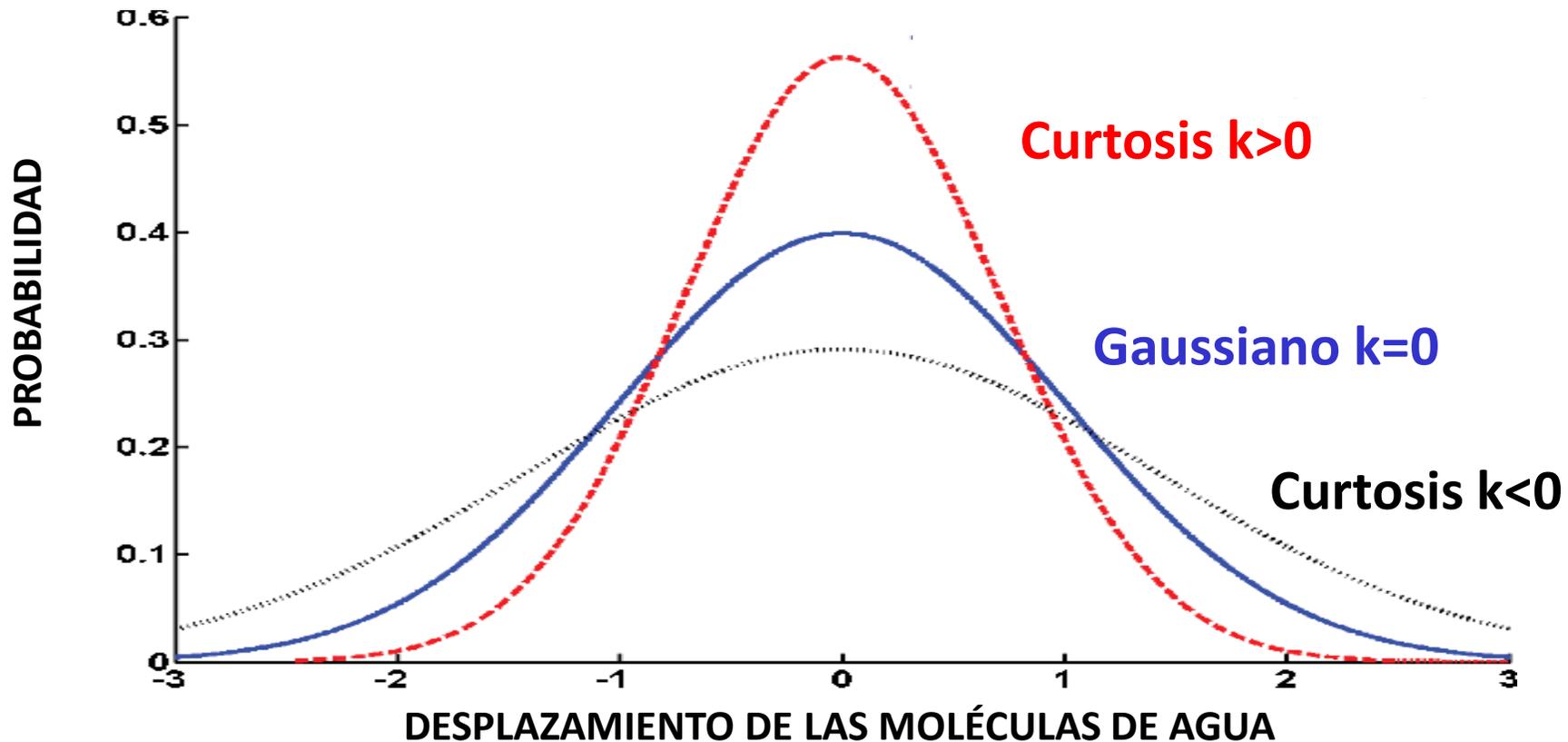


OBJETIVOS

- Clarificar el concepto de curtosis y de imagen de curtosis de difusión (DKI)
- Especificar los requerimientos técnicos para obtener la DKI
- Definir los parámetros obtenidos por DKI
- Diferenciar DKI de otras modalidades de difusión (DTI; NODDI; FW)
- Determinar las aplicaciones clínicas de la DKI
- Conclusiones

DEFINICIÓN DE CURTOSIS

- Es una característica de la distribución de frecuencias / probabilidad de una variable
- Se expresa como un valor numérico sin unidades

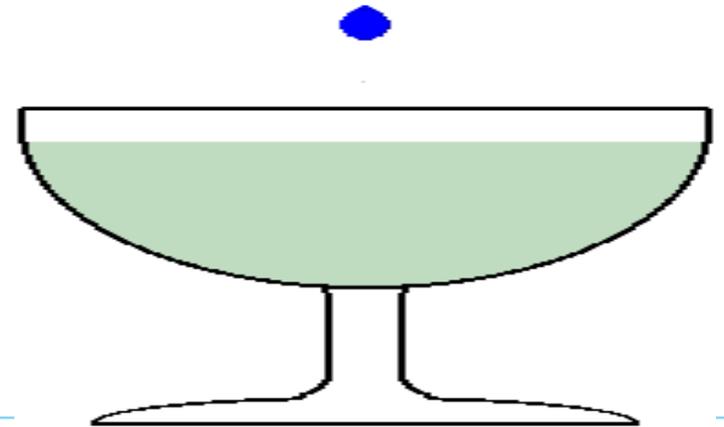


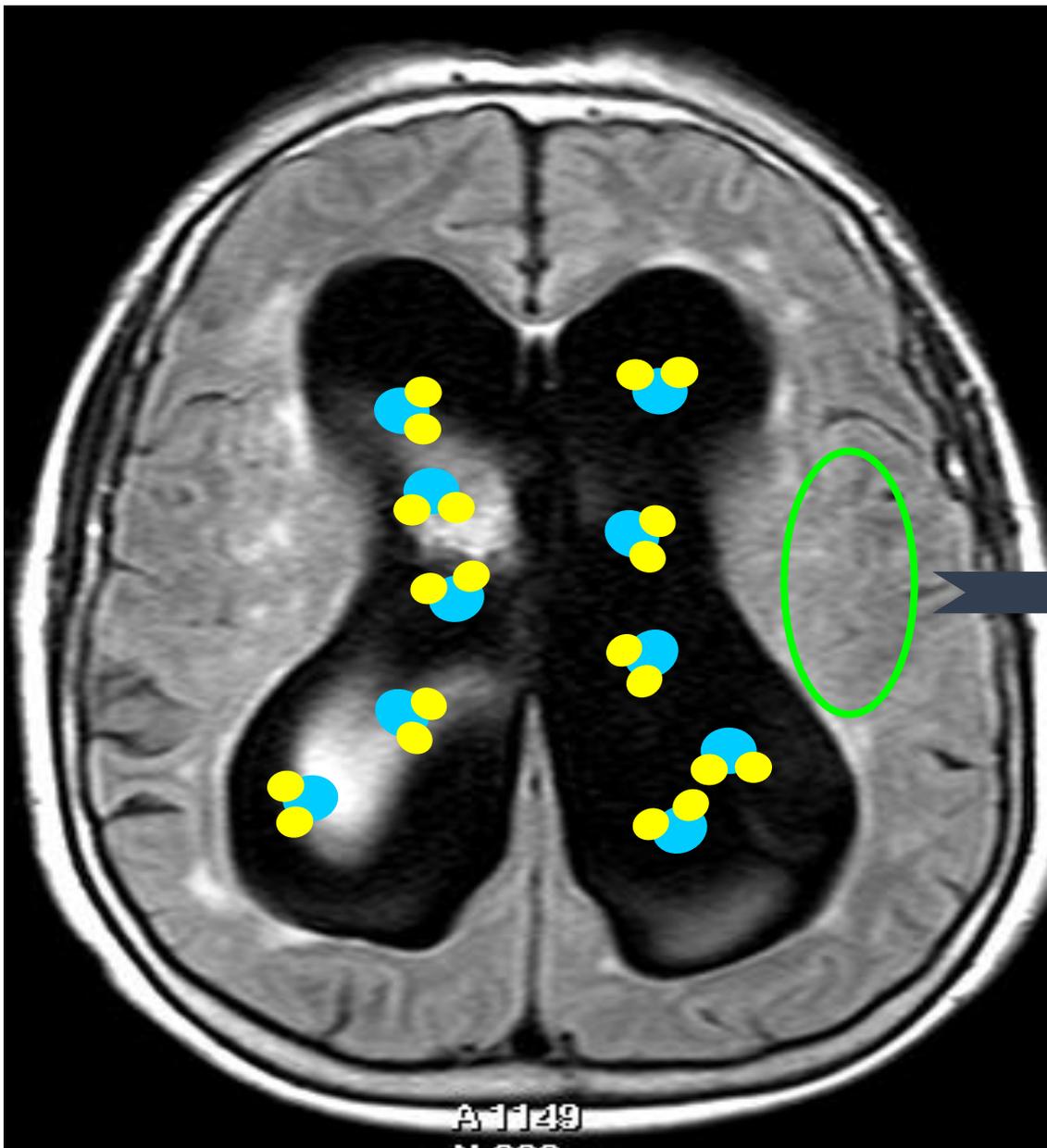
PRINCIPIOS FISICOS DE LA DIFUSION

La difusión describe el movimiento aleatorio de las moléculas (movimiento *browniano*)

Todas las moléculas presentan este movimiento en temperaturas mayores del 0 absoluto

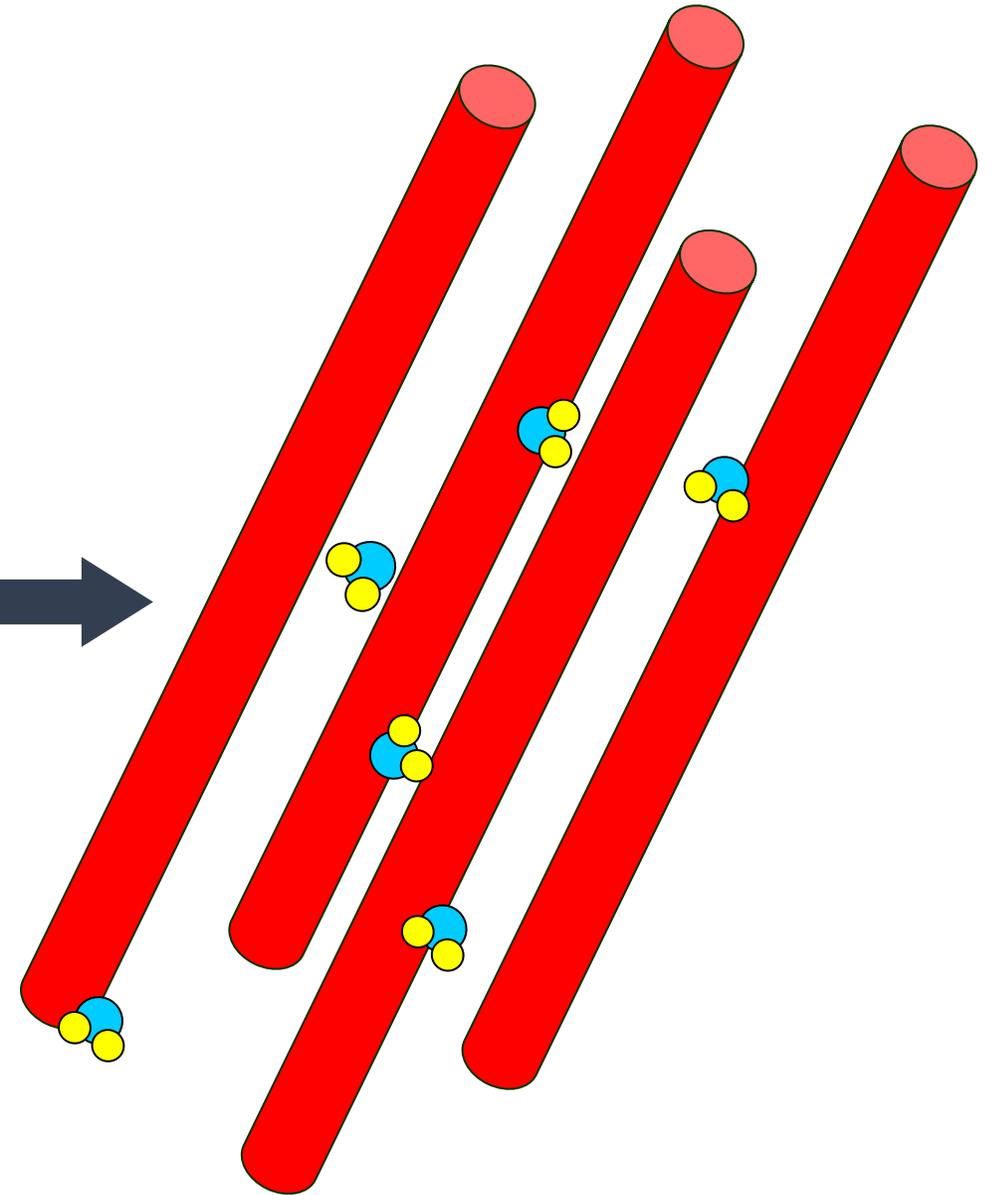
La difusión es muy alta en gases, intermedia en líquidos y baja en sólidos





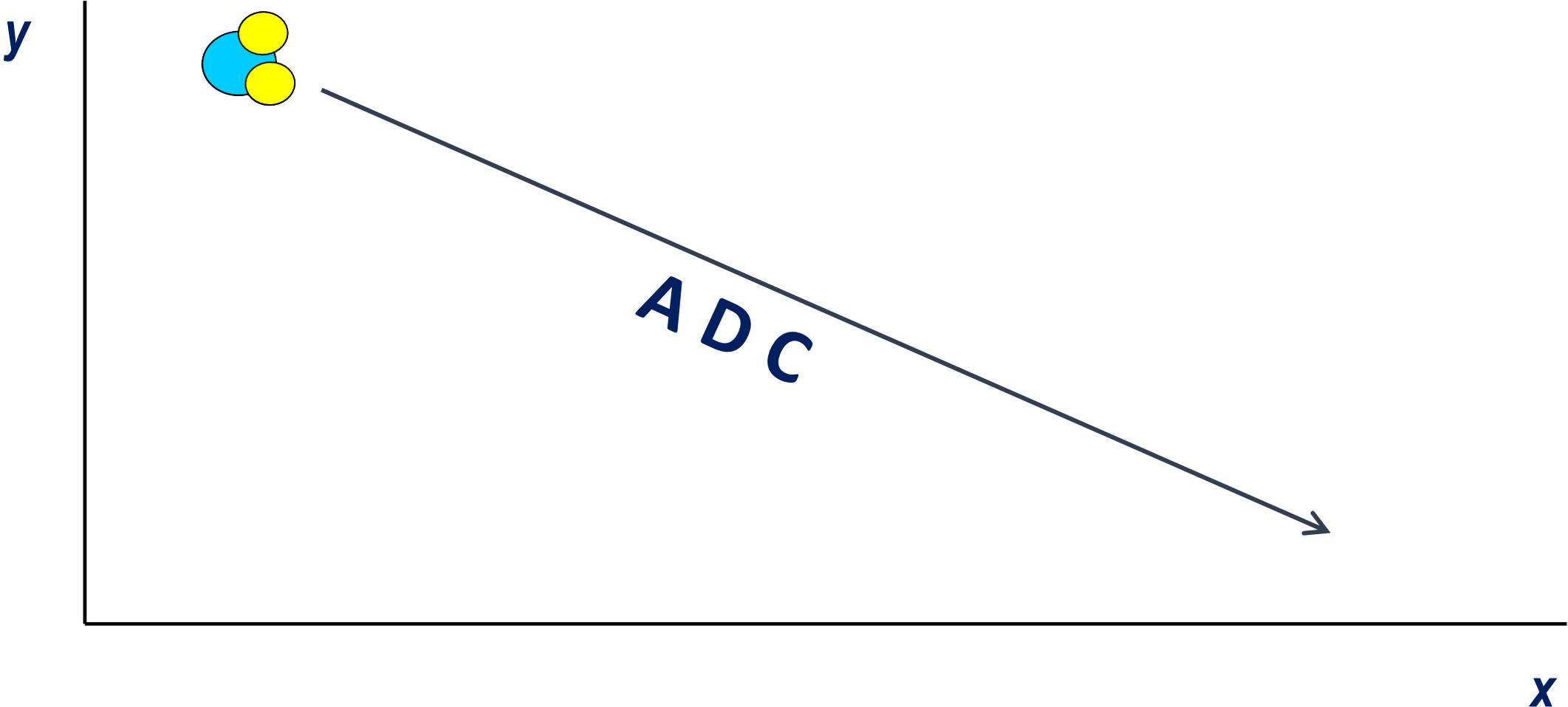
A-1129
N. 000

DIFUSION ISOTRÓPICA

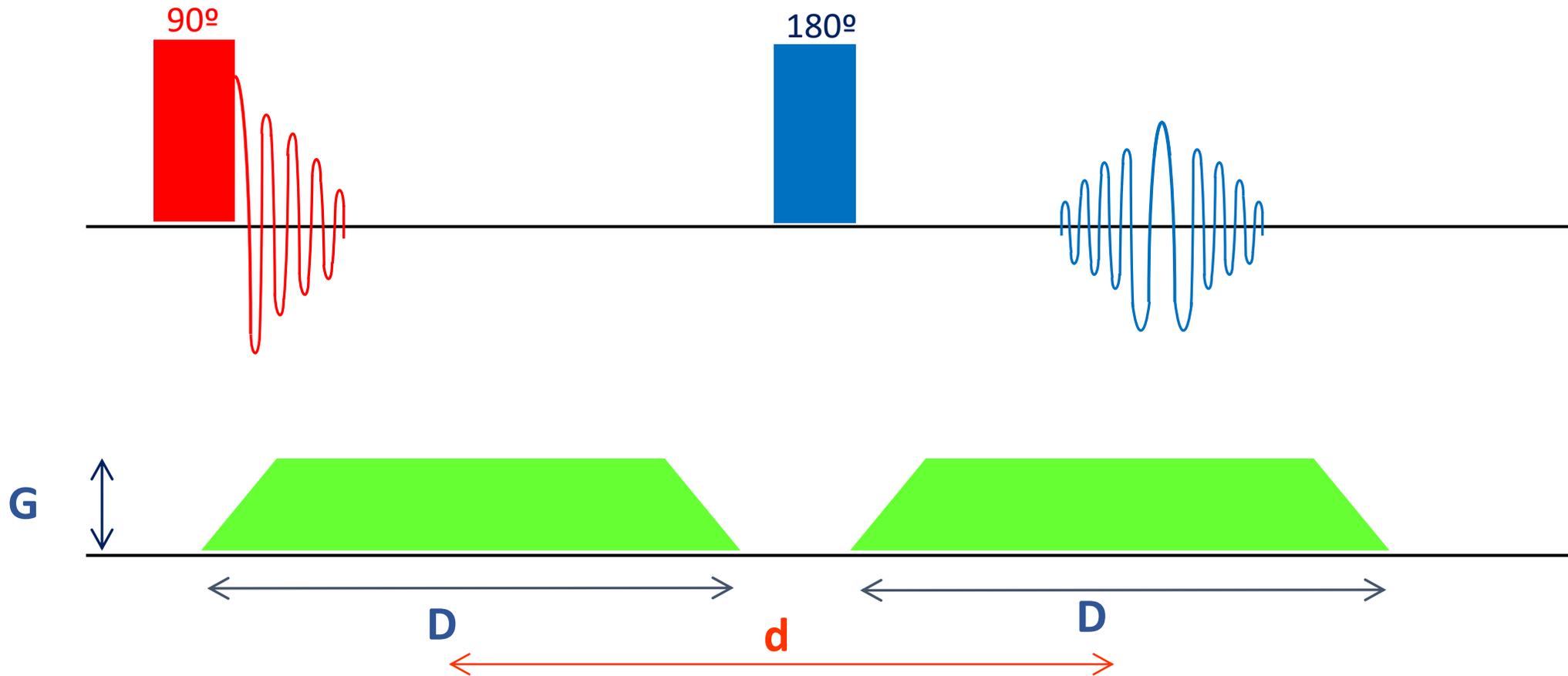


DIFUSION ANISOTRÓPICA

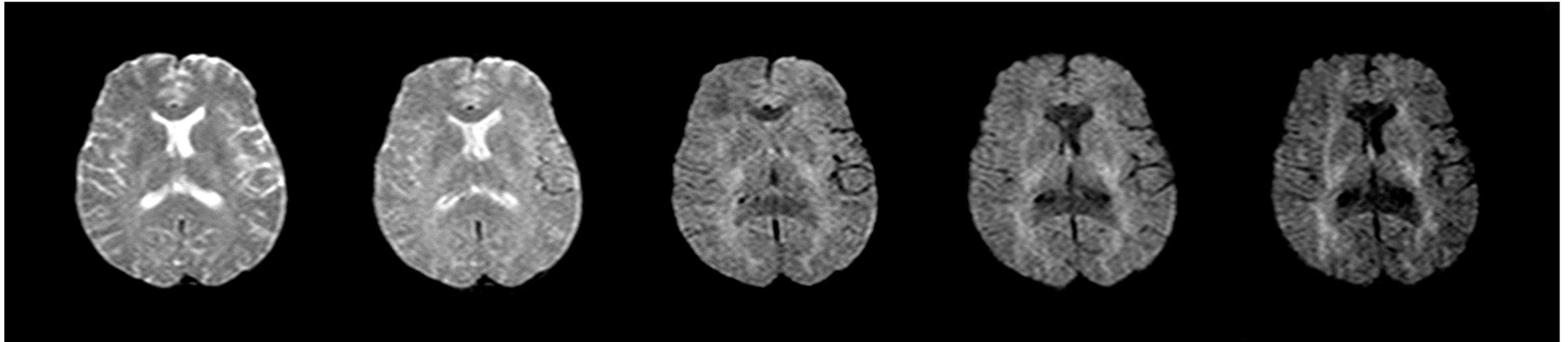
VALOR DE COEFICIENTE APARENTE DE DIFUSIÓN



SECUENCIA DE DIFUSIÓN SPIN-ECO



IMÁGENES PONDERADAS EN DIFUSIÓN PARA DISTINTOS VALORES b



$b=0$



$b=1200$

s/mm^2

CALCULO DEL VALOR ADC

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

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

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 $b = 0 \text{ s/mm}^2$)

SEÑAL EN DIFUSIÓN EN EL MODELO MONOCOMPARTIMENTAL

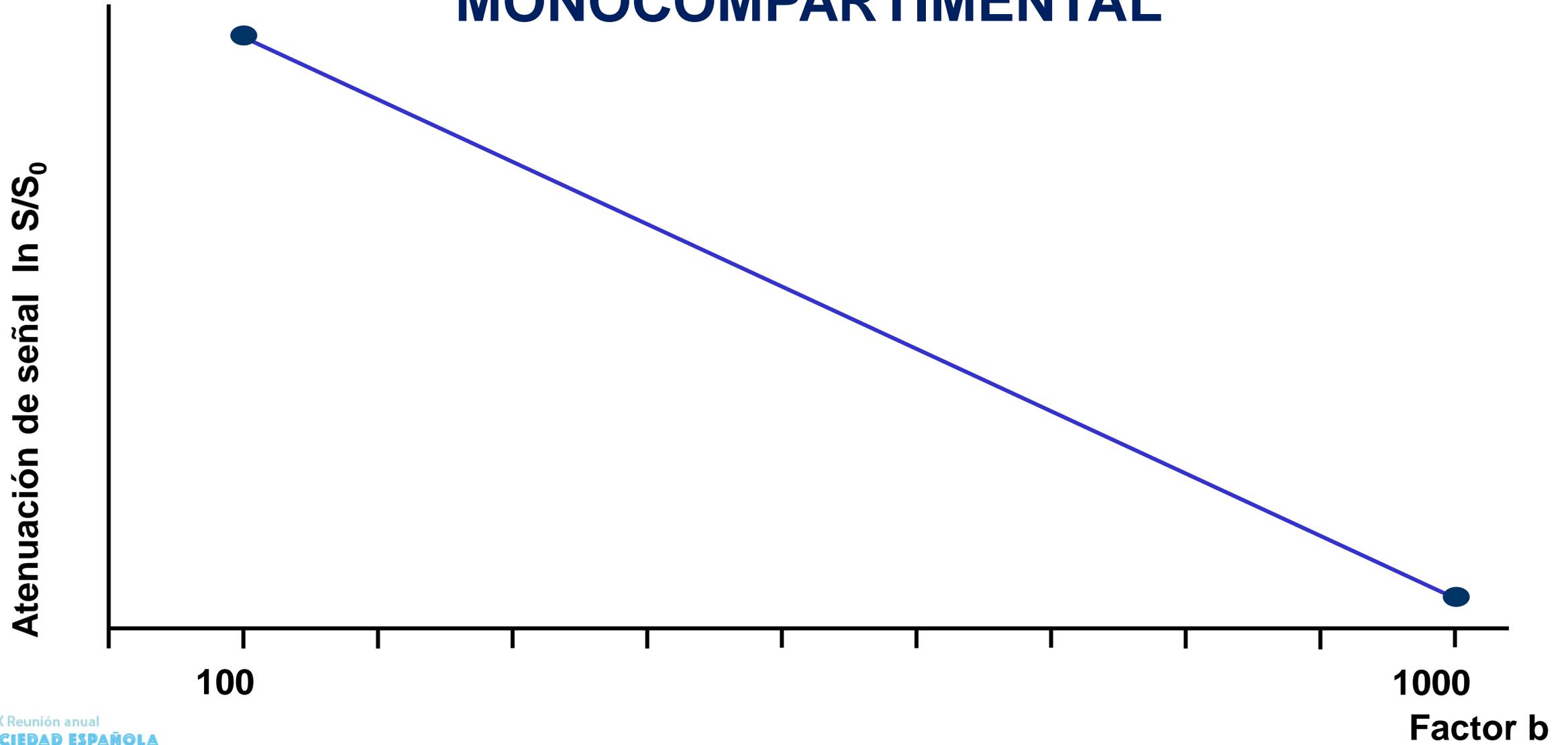


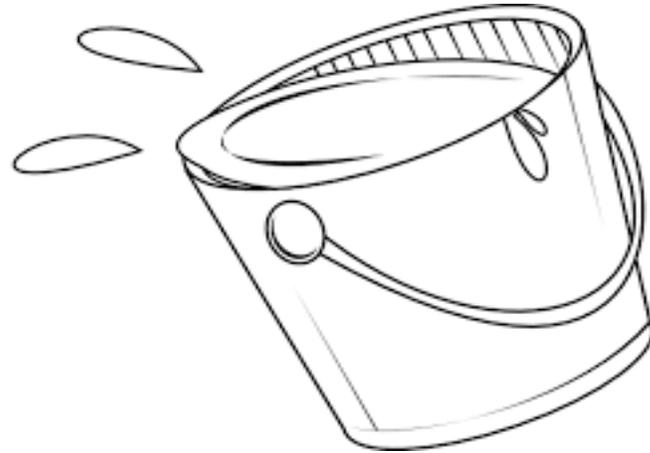
IMAGEN DE CURTOSIS DE DIFUSIÓN

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 curtosis de difusión
- Está relacionado con la complejidad estructural tisular (microestructura)
 - Barreras a la difusión libre del agua
 - Membranas celulares
 - Densidad
 - Orientación
 - Grado de organización

IMAGEN DE CURTOSIS DE DIFUSIÓN

MODELO DE DIFUSIÓN
GAUSSIANO
DTI

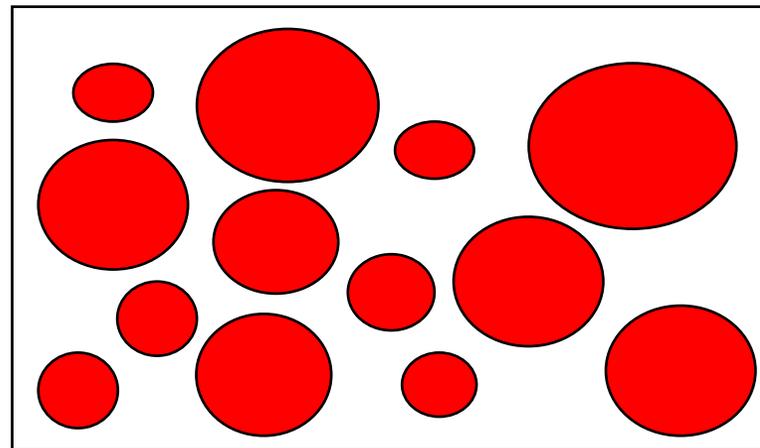


DIFUSION DE AGUA UNIFORME

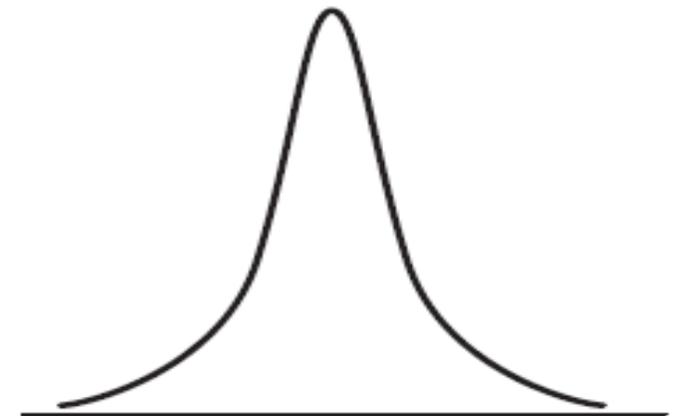


$$K = 0$$

MODELO DE DIFUSIÓN NO
GAUSSIANO
DKI



DIFUSION DE AGUA NO UNIFORME



$$K > 0$$

Modificado Steven y cols. AJR 2014

DESVIACIÓN DE LA SEÑAL EN DWI DESDE UN MODELO MONOCOMPARTIMENTAL

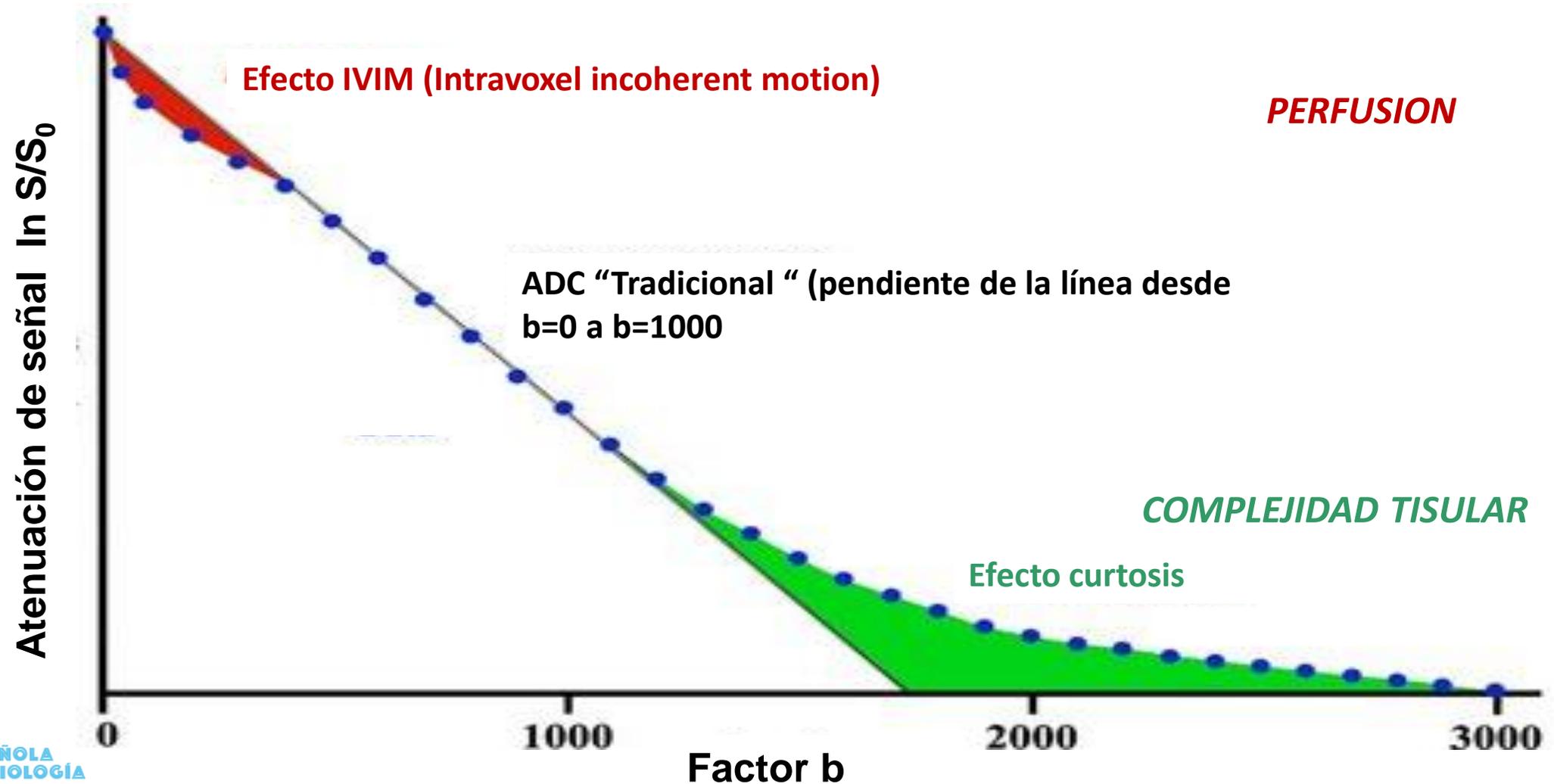
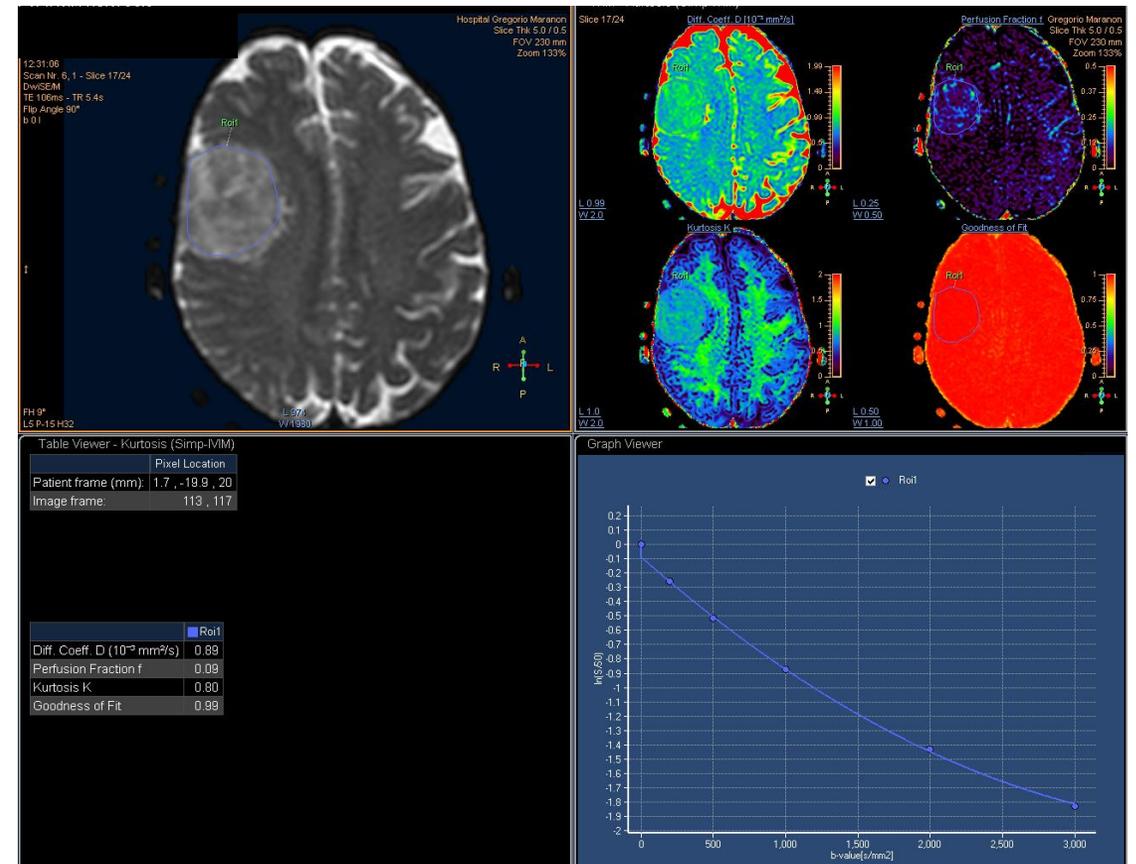


IMAGEN DE CURTOSIS POR DIFUSIÓN Técnica

- 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



PARÁMETROS DE LA SECUENCIA DE DKI

- Equipo 1,5T
- EPI SS
- TE: 117 ms / TR 4626 ms
- Matriz: 128 x 126
- FOV: 230 x 230 mm²
- Factores b 0(1); 200(1); 500(2);1000(2); 2000(3); 3000(3)
- Duración: 5:19 min

IMAGEN DE CURTOSIS POR DIFUSIÓN

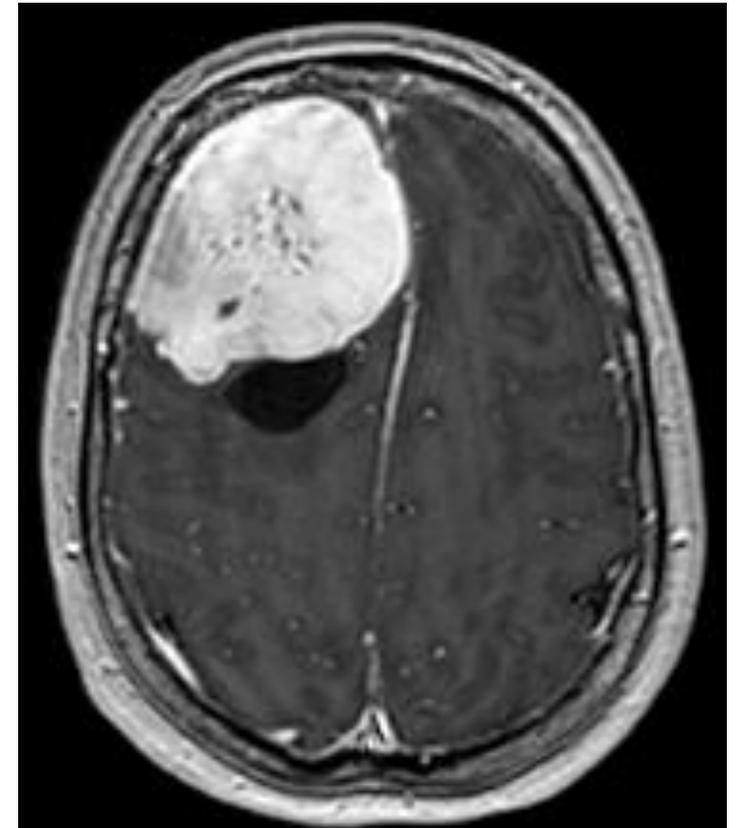
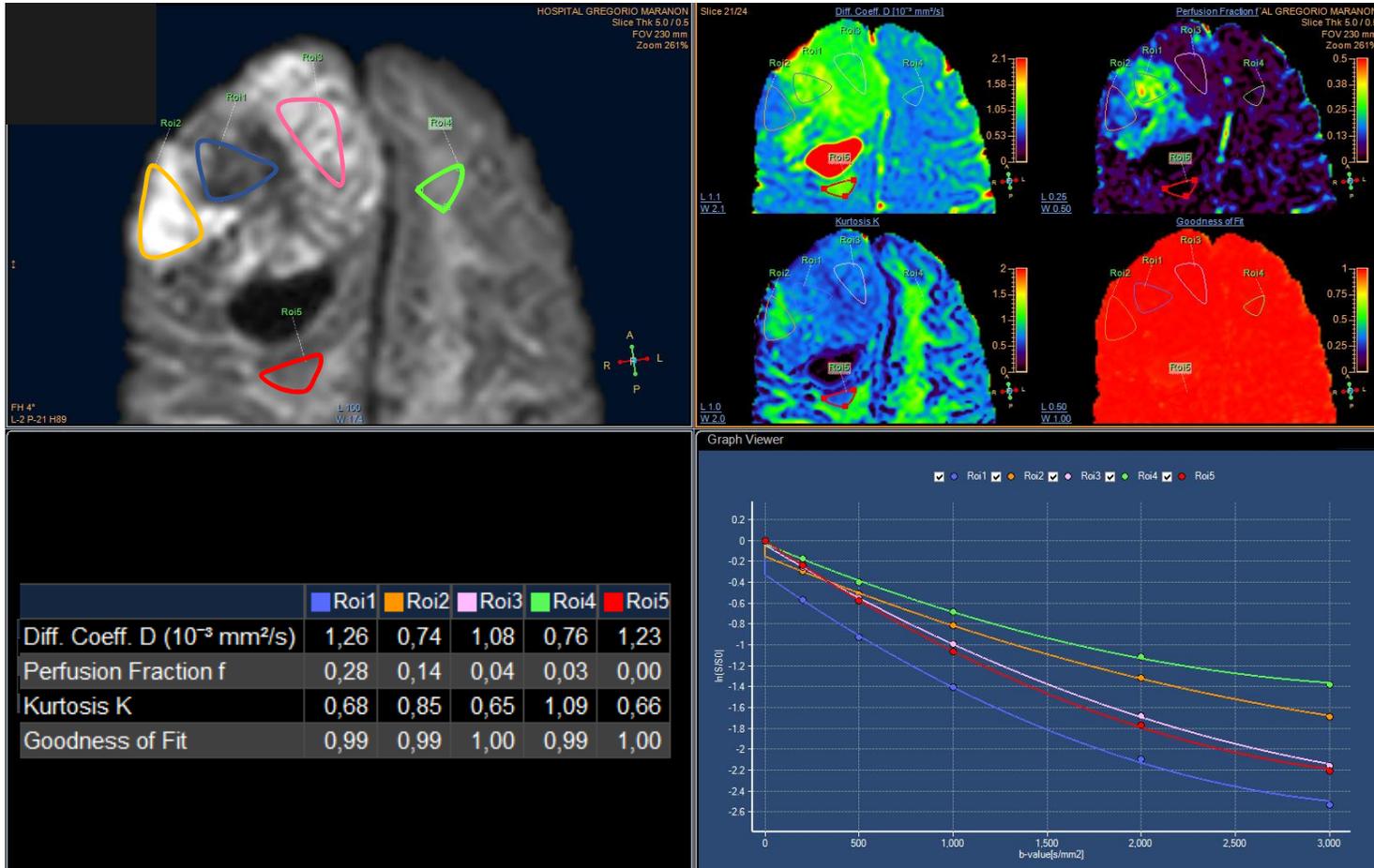
Parámetros

- Fórmula de comportamiento no Gaussiano en difusión :

$$\ln \frac{S_b}{S_0} = -bD_{app} + \frac{1}{6}b^2D_{app}^2K_{app}$$

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 <i>Integridad y densidad de los haces de fibras</i>
CURTOSIS RADIAL	RK	COMPLEJIDAD MICROESTRUCTURAL O HETEROGENIDAD PERPENDICULAR A LA DIRECCIÓN DE MÁXIMA DIFUSIÓN <i>Integridad y densidad axonal</i>

EJEMPLO DE DKI EN MENINGIOMA



MODALIDADES DE DIFUSIÓN

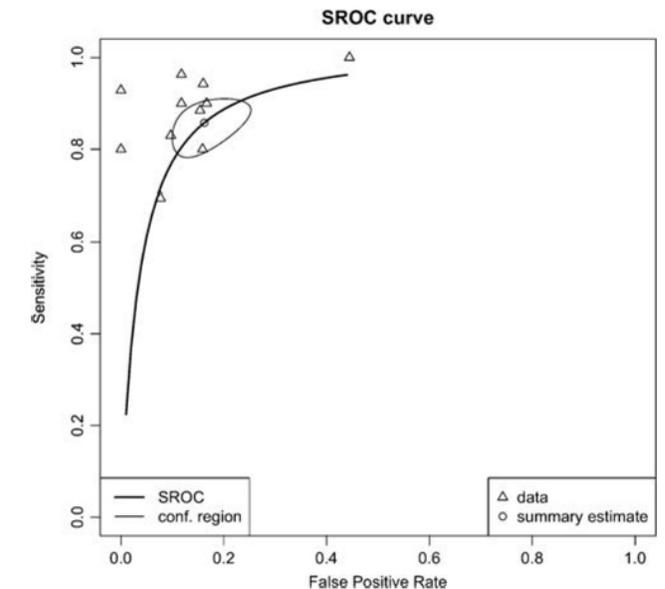
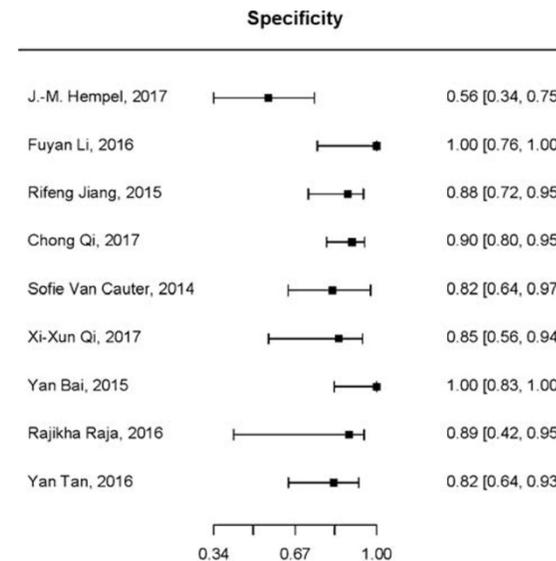
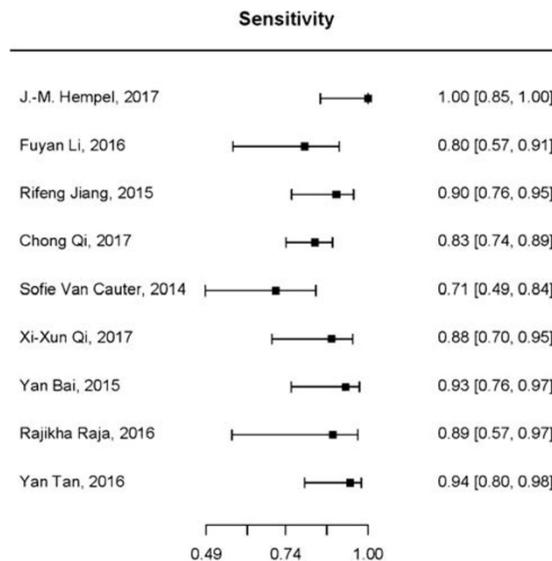
METODO	PARÁMETROS	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Imagen de Tensor De difusión (DTI)	FA,MD,AxD,RD	Corto tiempo de adquisición Alta reproductibilidad Fácil adquisición de datos	Poca exactitud cuando el vóxel contiene LCR o fibras multidireccionales No apropiado para valorar SG
Imagen de Curtosis de Difusión (DKI)	K_{app} , D_{app} , MK, AK, RK	Puede valorar vóxeles que contengan fibras multidireccionales o LCR Permite evaluar la microestructura de la SB y SG	Tiempo relativamente largo de adquisición Dificultad en la interpretación Varía según las área 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

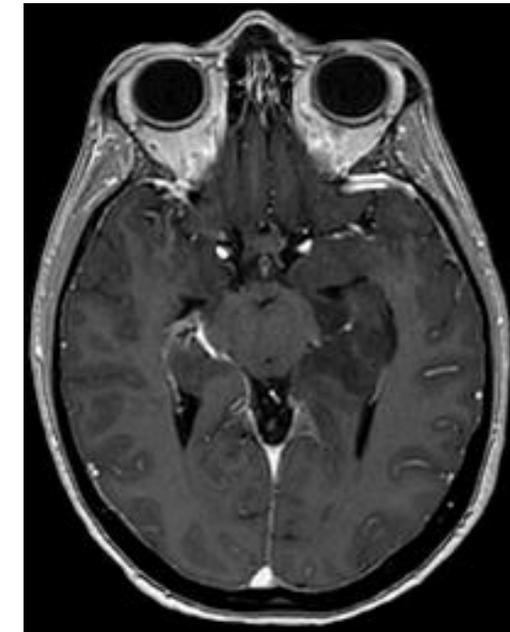
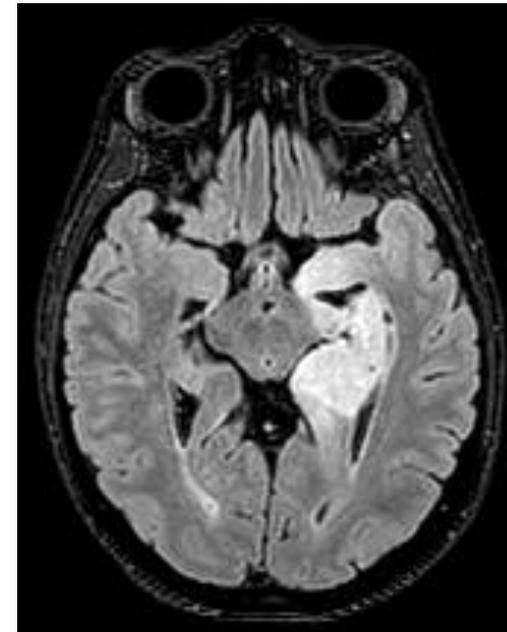
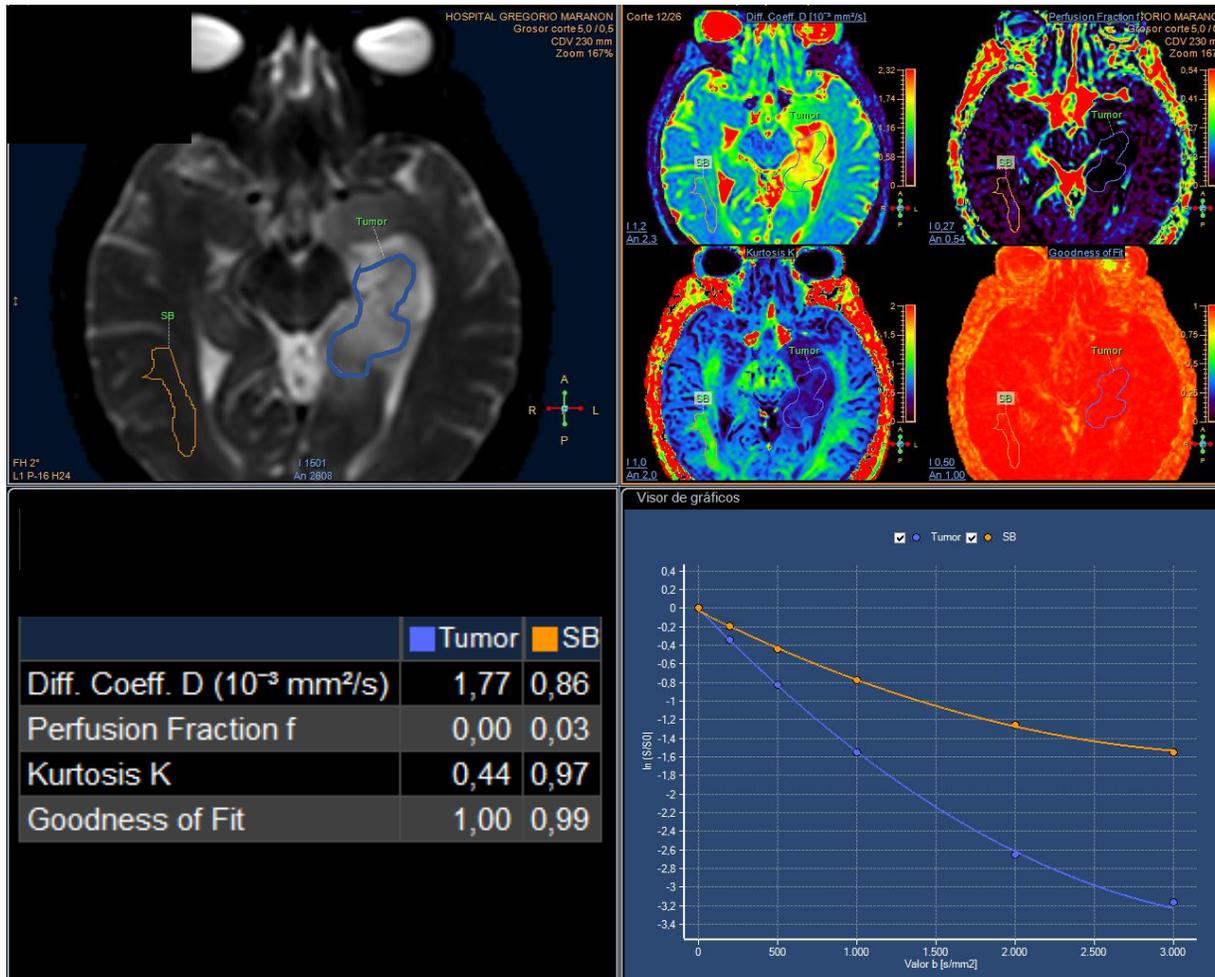
- Tumores cerebrales
 - Gradación de gliomas
 - Diferenciación de gliomas de otros tumores intraaxiales
- Tumores de cabeza y cuello
- Enfermedades neurodegenerativas
 - Enfermedad de Parkinson y Parkinsonismos
 - Enfermedad de Alzheimer
 - Enfermedad de Huntington

GRADACIÓN DE LOS GLIOMAS POR DKI

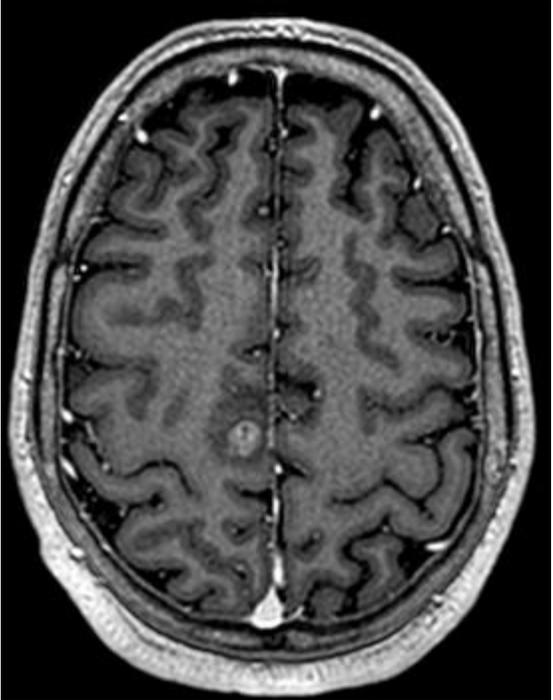
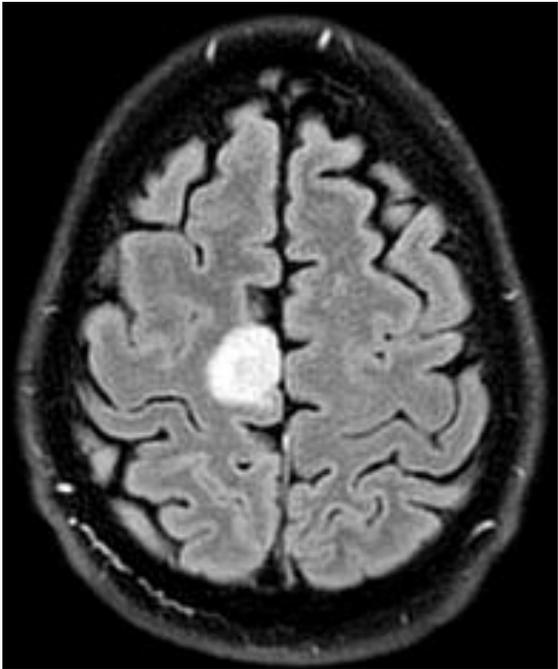
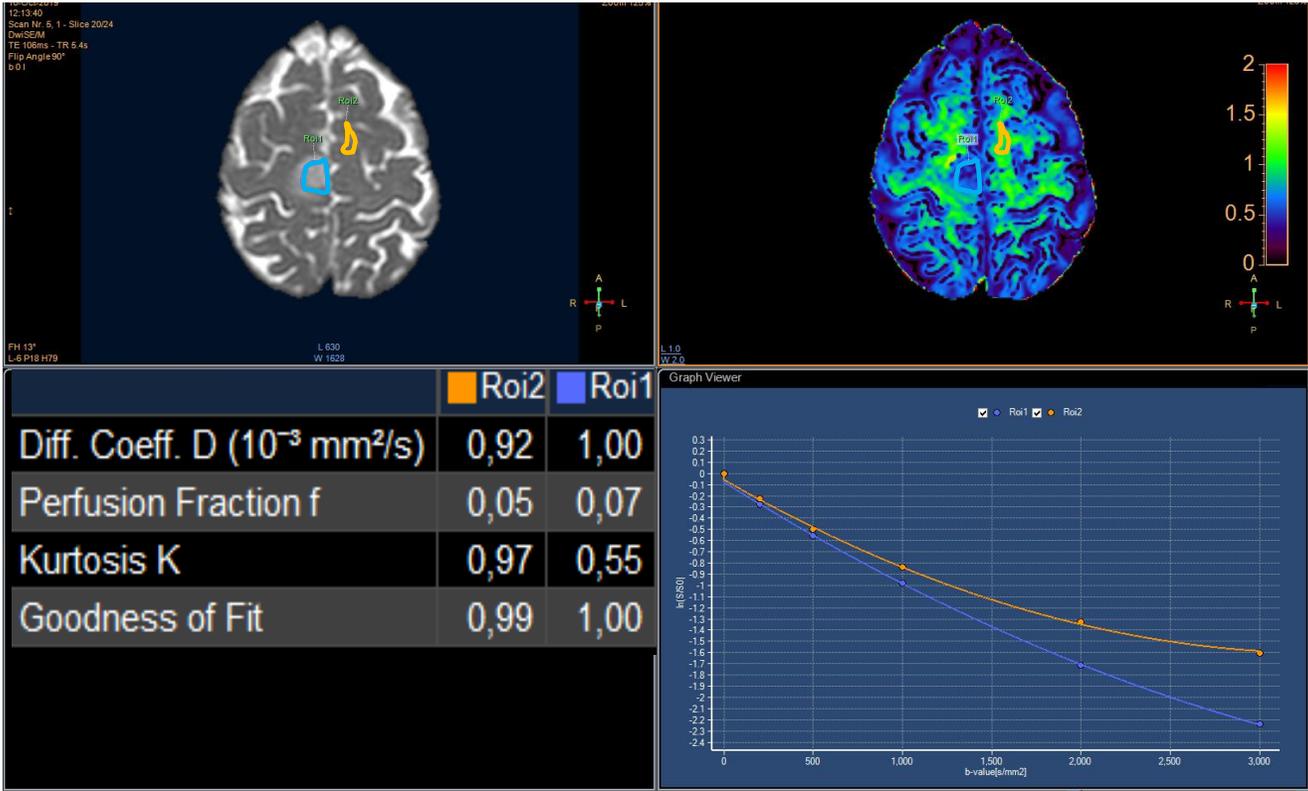
- Los valores de los parámetros obtenidos por la DKI son significativamente superiores en los gliomas de alto grado
- Los valores umbrales de MK se sitúan en torno a 0,5-0,6 (AUC 0.92; S 87% y E 85%)
- Las diferencias entre los gliomas de alto y bajo grado son de 0,17-0,22



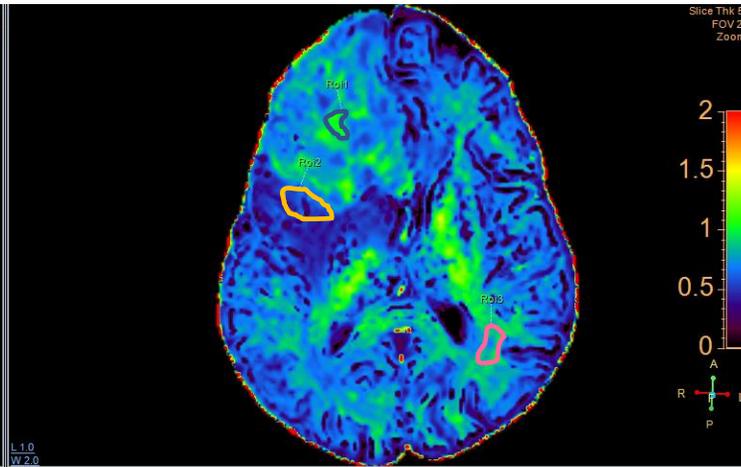
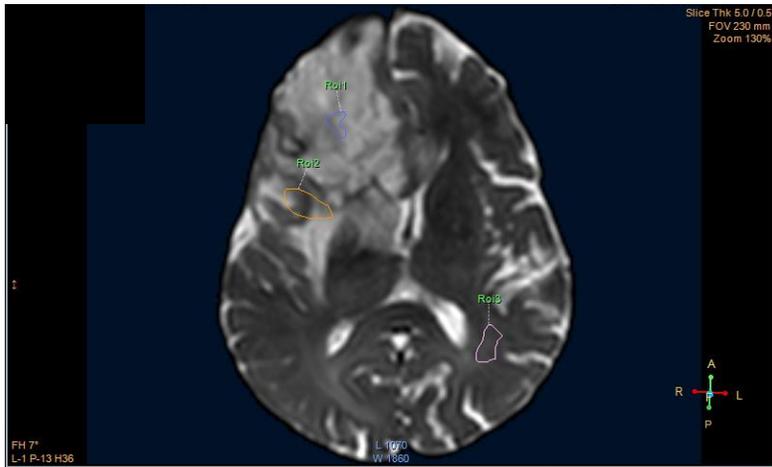
ASTROCITOMA DIFUSO IDH1 MUTADO GRADO II (OMS,2016)



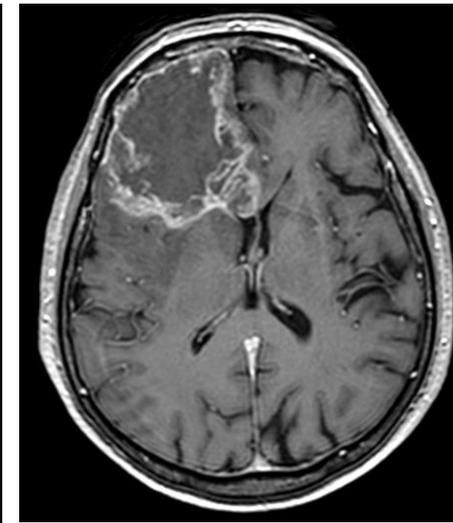
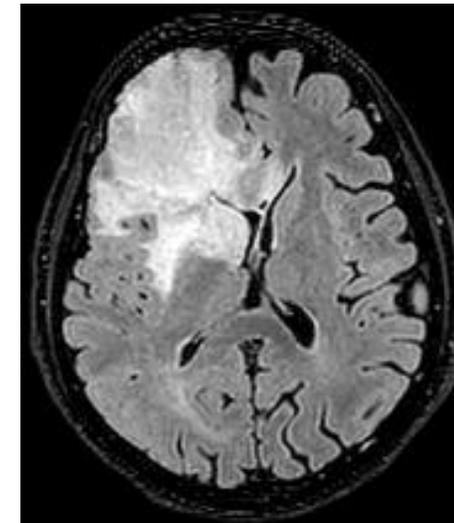
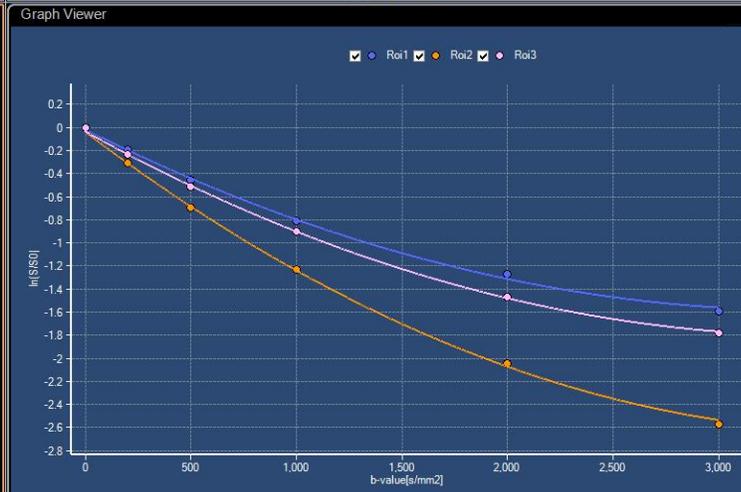
ASTROCITOMA ANAPLÁSICO GRADO III NO MUTADO (OMS,2016)



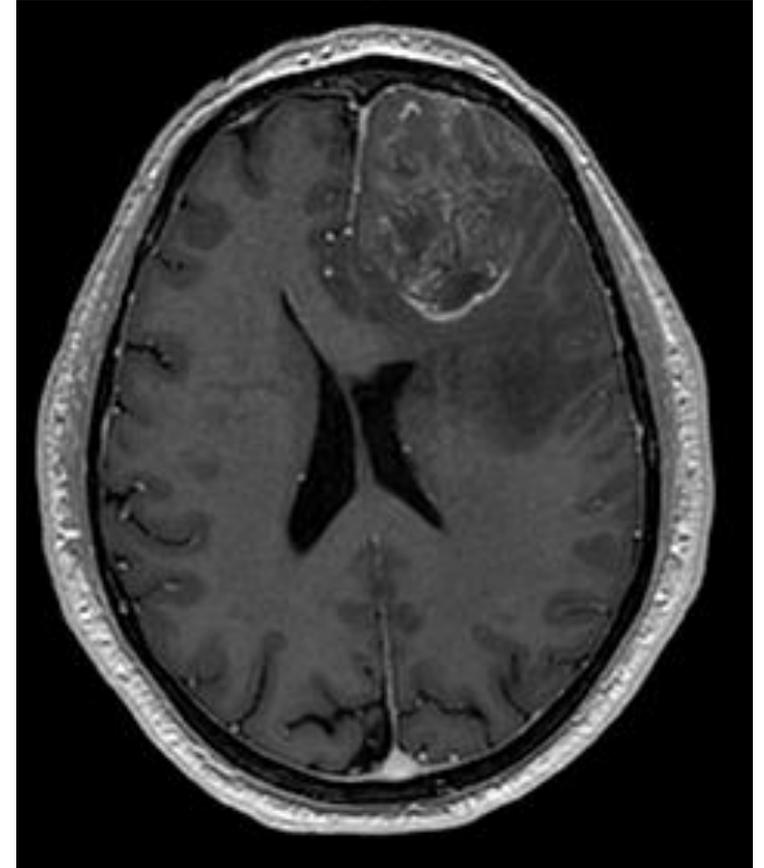
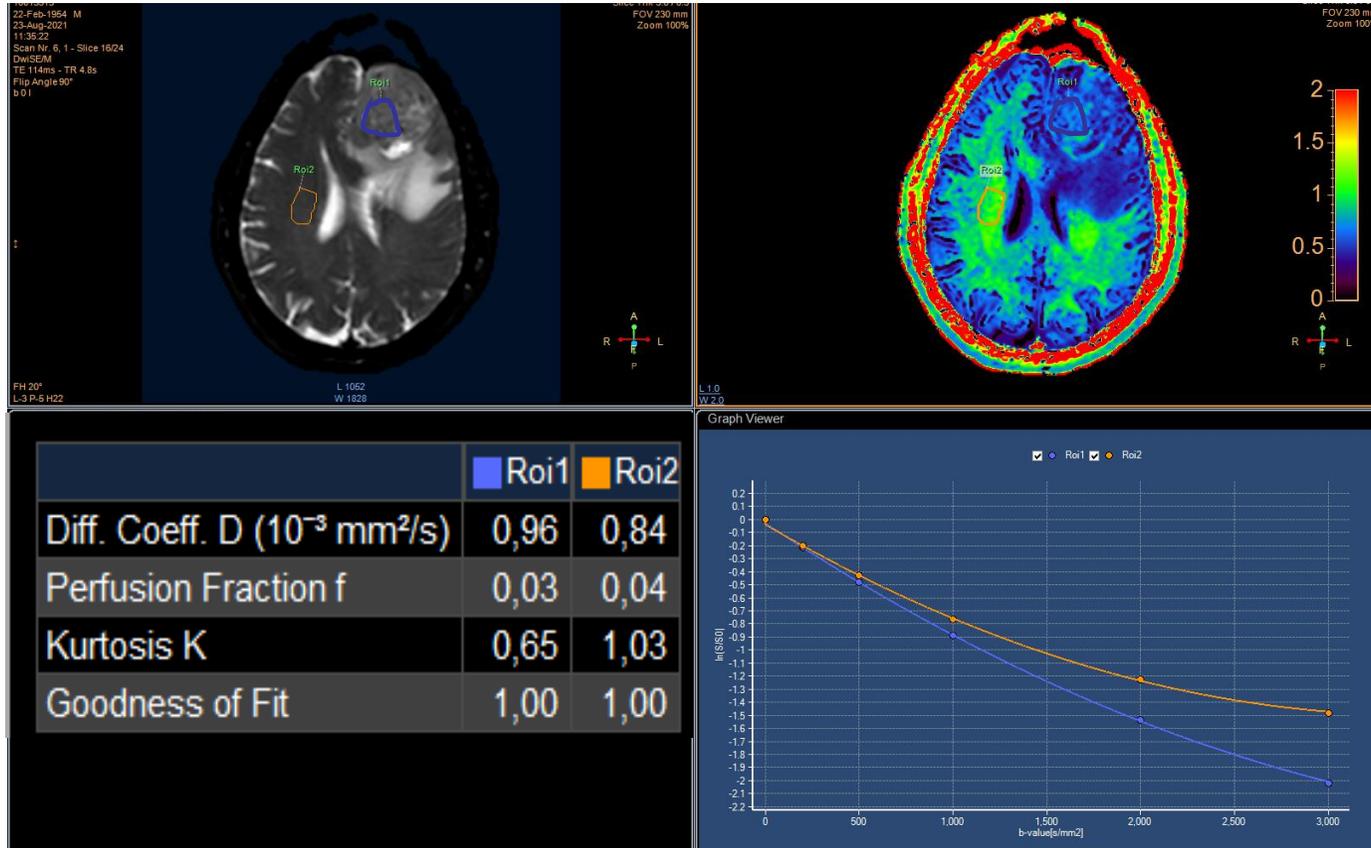
GLIOBLASTOMA IDH1 NO MUTADO GRADO IV (OMS, 2016)



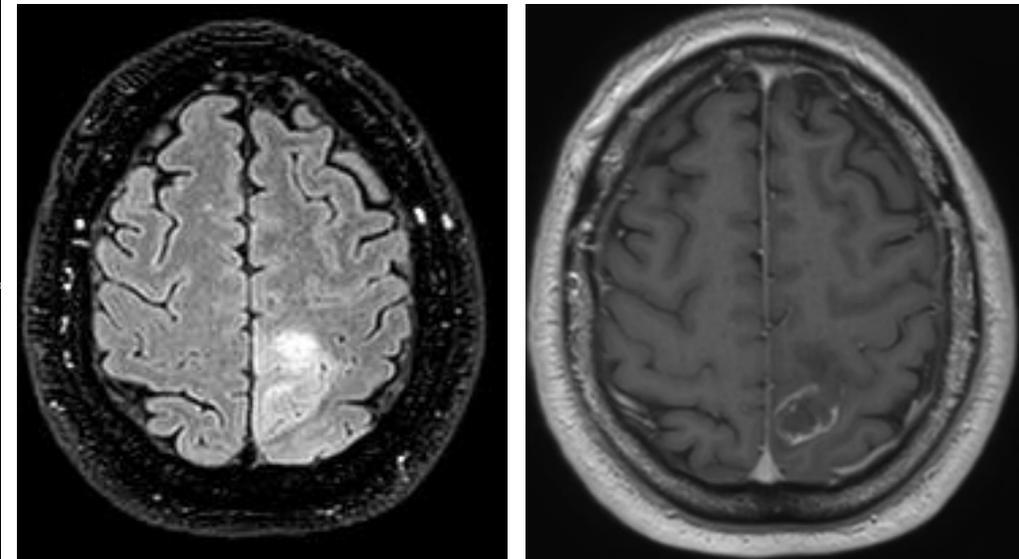
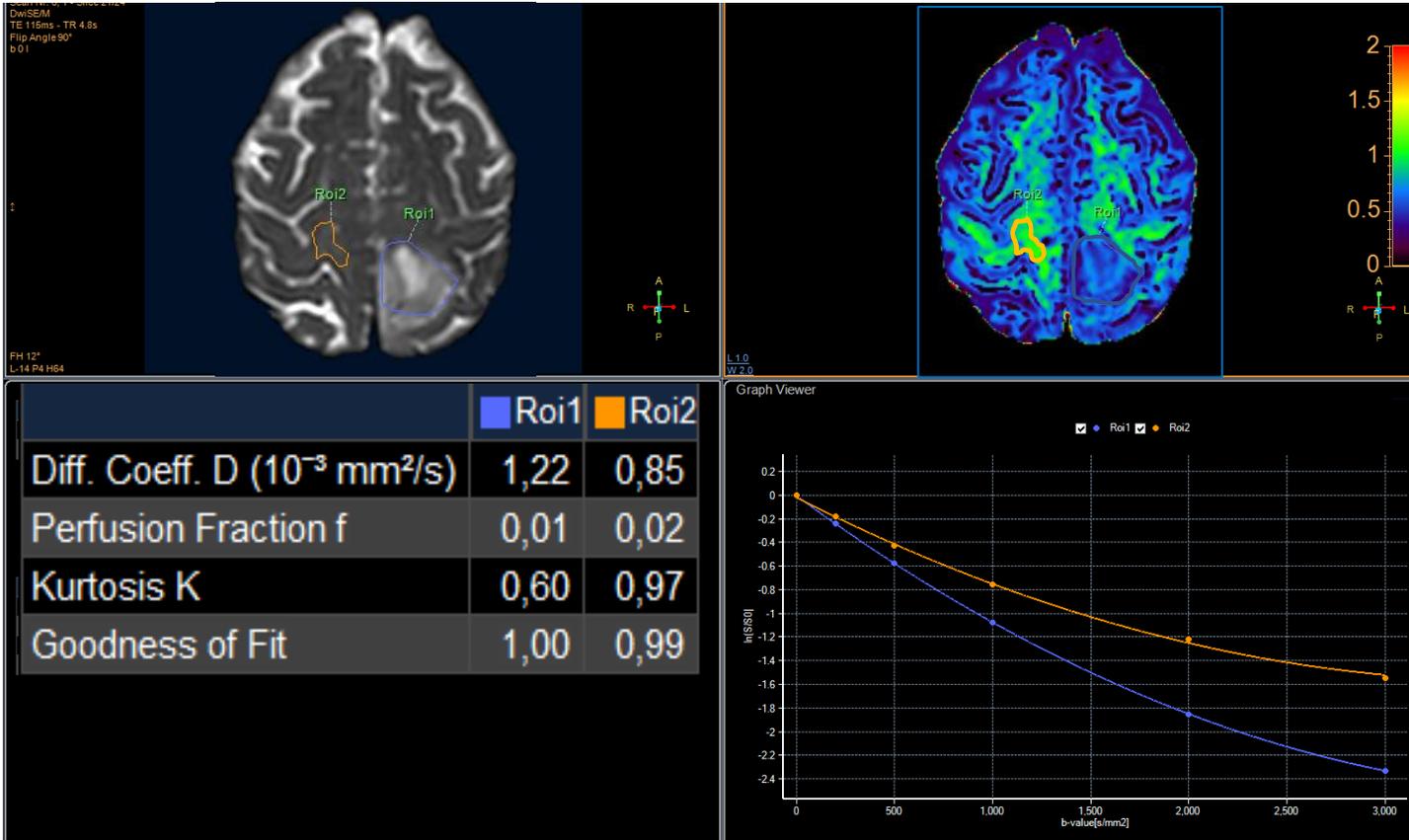
	Roi1	Roi2	Roi3
Diff. Coeff. D ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0,91	1,39	1,01
Perfusion Fraction f	0,02	0,04	0,04
Kurtosis K	0,96	0,58	0,85
Goodness of Fit	0,99	0,99	0,99



GLIOBLASTOMA IDH1 NO MUTADO GRADO IV (OMS, 2016)



GLIOBLASTOMA IDH1 NO MUTADO GRADO IV (OMS, 2016)



DKI Y GLIOMAS EN LA CLASIFICACIÓN DE LA WHO 2016

Se han encontrado diferencias en los valores de MK en pacientes diagnosticados de gliomas con:

- Mutación IDH 1/2 (Valores más bajos)

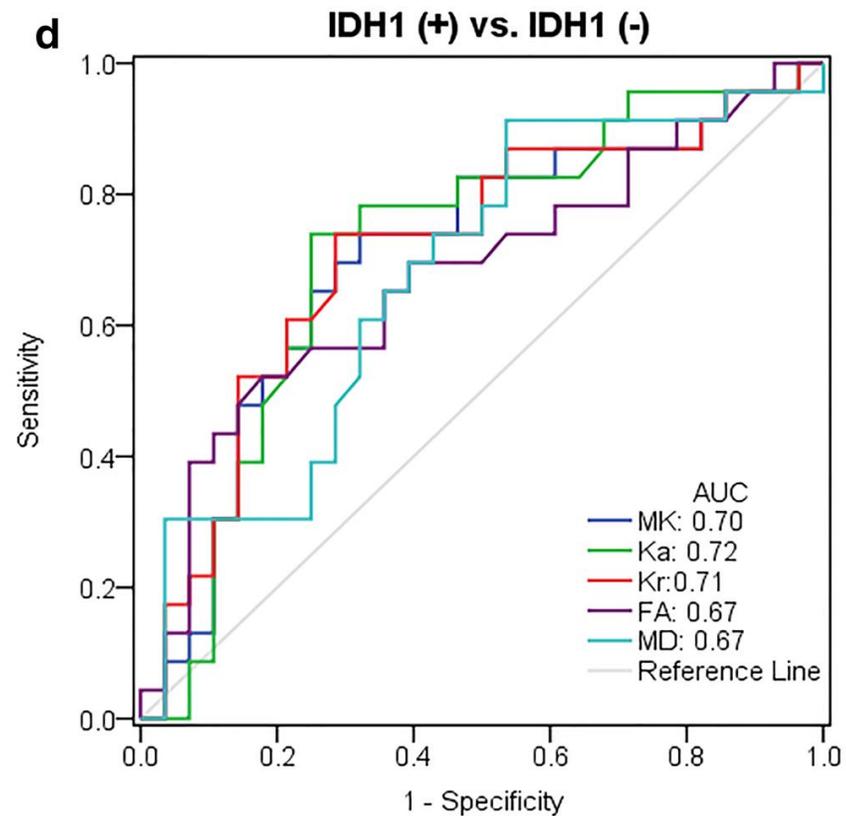
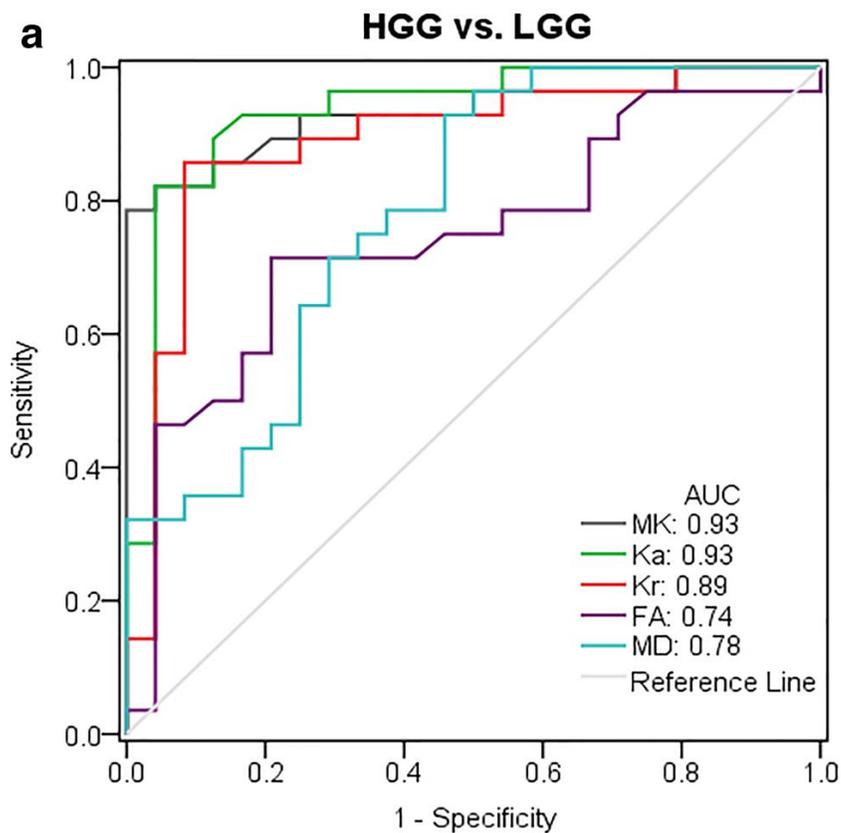
- Pérdida de heterogeneidad del cromosoma 1p/19q (Valores intermedios, más altos que los astrocitomas IDH mutados)

Limitaciones: No hay suficientes estudios para realizar un metaanálisis y establecer un valor de corte

Parameter	All astrocytomas			Low-grade astrocytomas			High-grade astrocytomas		
	IDH-W (N=31)	IDH-M (N=27)	<i>p-value</i>	IDH-W (N=7)	IDH-M (N=17)	<i>p-value</i>	IDH-W (N=24)	IDH-M (N=10)	<i>p-value</i>
MK	0.67±0.13	0.48±0.16	<0.001	0.68±0.11	0.47 ±0.13	0.002	0.66±0.14	0.49±0.20	0.008
Kr	0.68±0.19	0.45±0.18	<0.001	0.67±0.16	0.47±0.14	0.006	0.68±0.20	0.43±0.18	0.003
Ka	0.66±0.14	0.53±0.17	0.002	0.66±0.11	0.49±0.14	0.008	0.66±0.15	0.60±0.20	0.330
MD	1.22±0.26	1.49±0.41	0.005	1.23±0.28	1.46±0.30	0.103	1.22±0.27	1.54±0.57	0.031
FA	0.20±0.09	0.18±0.17	0.408	0.21±0.10	0.17±0.04	0.144	0.20±0.08	0.20±0.10	0.865

Hempel y cols J Neuro-Oncol 2017
 Hempel y cols J Neuroradiol 2017
 Hempel y cols Eur J Radiol 2017
 Hempel y cols Clin Neuroradiol 2016
Tan y cols. Clin Radiol 2019
 Zhao y cols. J Neuro-Oncol 2019

CURVAS ROC DE DKI EN GLIOMAS (GRADO Y ESTATUS DE IDH)



Valor de corte AK 0,72; Sens 74% Esp 75%

Zhao y cols J Neuro-Oncol 2019

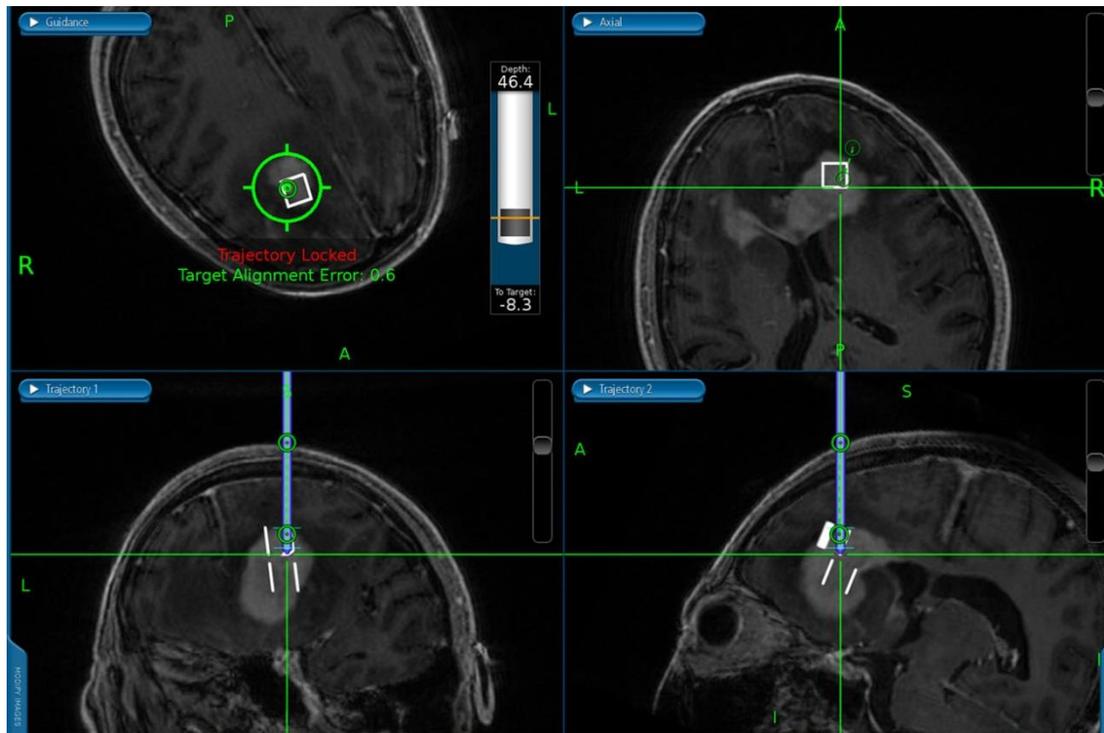
DIFERENCIACION ENTRE LINFOMAS PRIMARIOS DEL SNC (LPSNC) Y GLIOMAS DE ALTO GRADO

- Se han descrito valores más elevados de MK y Curtosis Radial y axial en los LPSNC que en los gliomas de alto grado
- Los parámetros de DKI se han correlacionado con la ratio Núcleo /Citoplasma
- Limitaciones: Pocas publicaciones y del mismo grupo

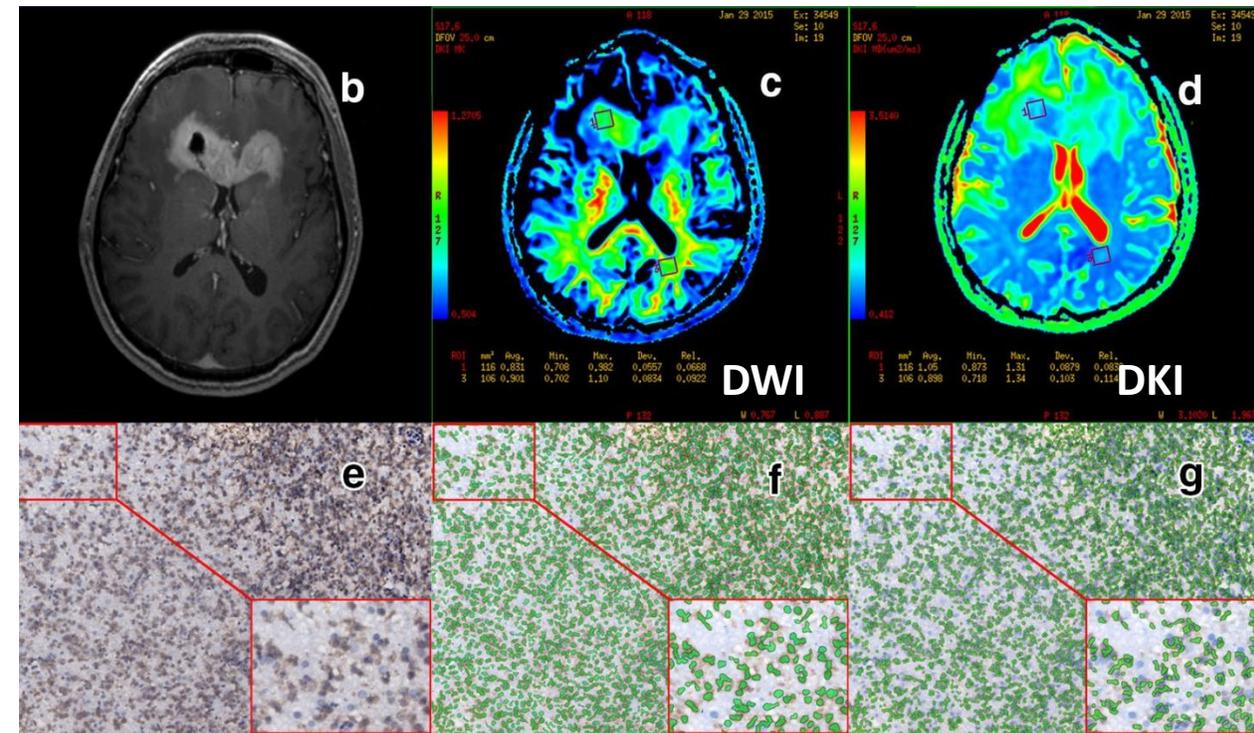
PARÁMETRO	VALOR UMBRAL	AREA BAJO LA CURVA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
MK	0,664	0,898	100%	75%
RK	0,639	0,809	100%	70%

Pang y cols. JMRI 2016
Haopeg y cols. Eur Radiol 2019

CORRELACIÓN HISTOLÓGICA CON LOS PARÁMETROS DE DKI



LINFOMA PRIMARIO DEL SNC

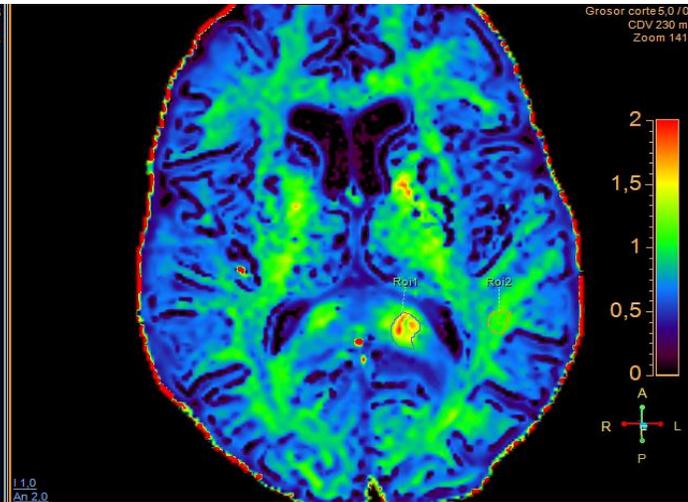
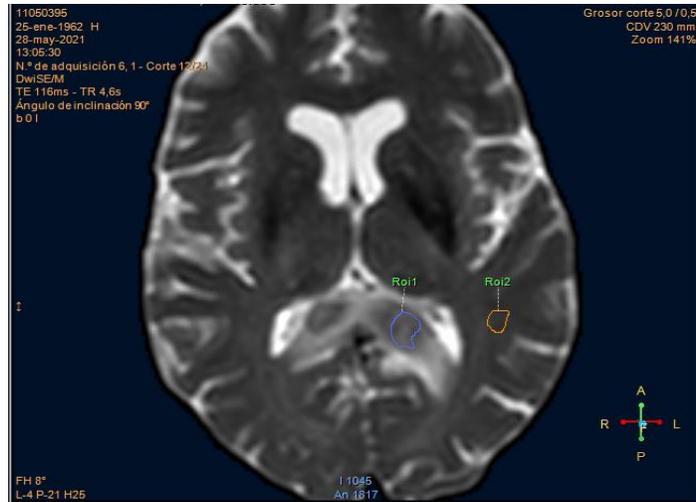


GFAP

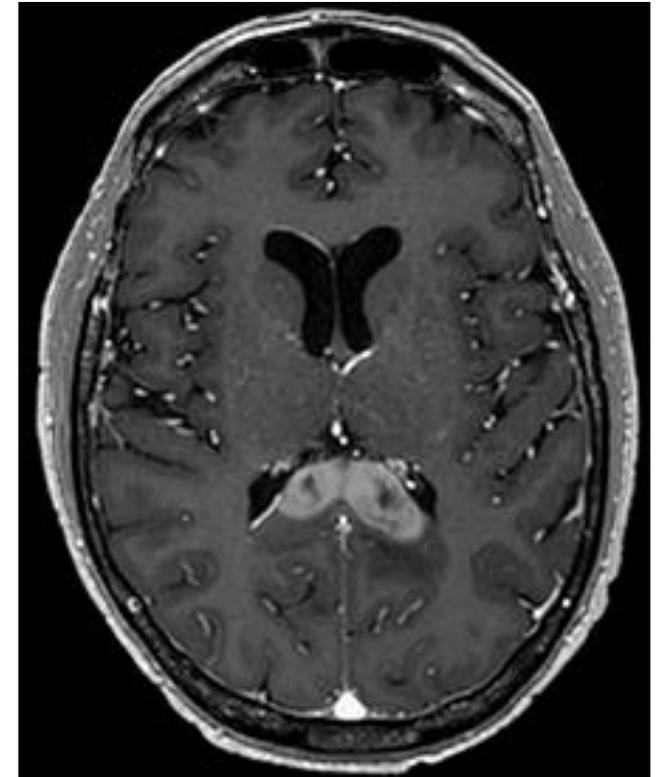
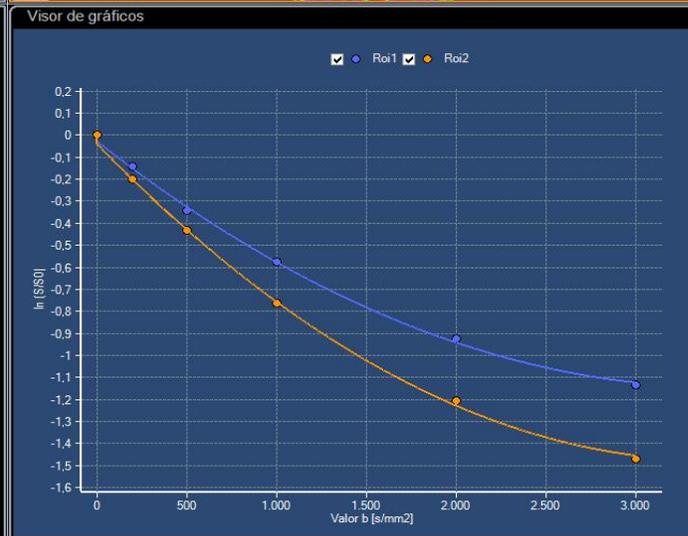
Área de los núcleos

Área de los citoplasmas

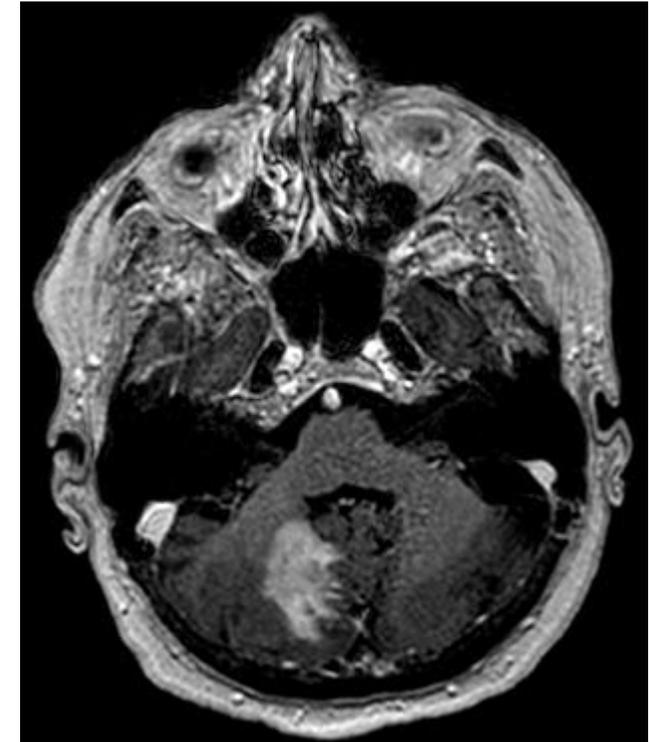
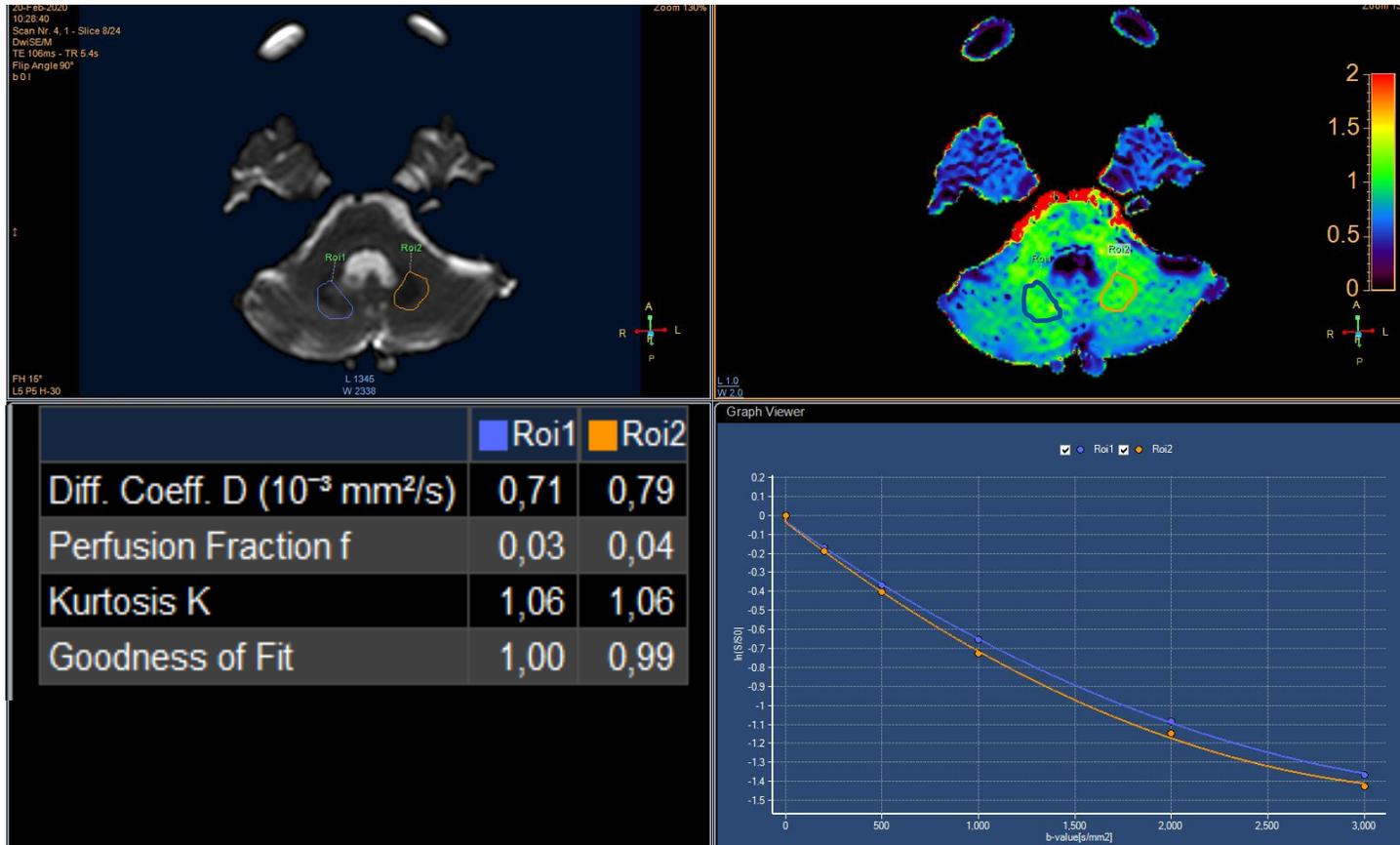
LINFOMA PRIMARIO DEL SNC



	Roi1	Roi2
Diff. Coeff. D ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0,64	0,84
Perfusion Fraction f	0,03	0,04
Kurtosis K	1,34	1,04
Goodness of Fit	0,99	0,99



LINFOMA PRIMARIO DEL SNC



DIFERENCIACIÓN ENTRE METÁSTASIS Y ASTROCITOMA DE ALTO GRADO

- Se han publicado pocos estudios con resultados contradictorios:
 - Diferencias en el edema (valores de MK, Curtosis axial y radial más bajos en las metástasis) pero no en la zona sólida.
 - Diferencias en la zona sólida pero no en el edema (valores de MD_k , RD_k , FA_k más bajos en los gliomas de alto grado)

DIFERENCIAS ENTRE METÁSTASIS Y GLIOMAS POR DKI

Parameters	Contrast-enhancing tumor		p value	Peritumoral edema		p value
	HGGs (n = 20)	SBMs (n = 21)		HGGs (n = 20)	SBMs (n = 21)	
DKI						
AK	0.72 ± 0.13	0.75 ± 0.09	0.396	0.81 ± 0.12	0.74 ± 0.15	0.120
RK	0.95 ± 0.34	0.82 ± 0.19	0.137	0.95 ± 0.28	1.03 ± 0.31	0.397
MK	0.80 ± 0.20	0.78 ± 0.12	0.681	0.84 ± 0.16	0.86 ± 0.18	0.756
AD _k (10 ⁻³ mm ² /s)	1.31 ± 0.18	1.42 ± 0.27	0.095	1.34 ± 0.24	1.44 ± 0.43	0.449
RD _k (10 ⁻³ mm ² /s)	0.81 ± 0.21	1.09 ± 0.32	0.002*	0.83 ± 0.23	0.94 ± 0.38	0.549
MD _k (10 ⁻³ mm ² /s)	0.97 ± 0.17	1.21 ± 0.30	0.007*	1.03 ± 0.24	1.10 ± 0.38	0.835
FA _k	0.32 ± 0.15	0.23 ± 0.09	0.021*	0.33 ± 0.11	0.31 ± 0.13	0.309

Mao y cols.. BMC Med Imaging 2020

DKI and DTI parameter values of solid parts of the tumor.

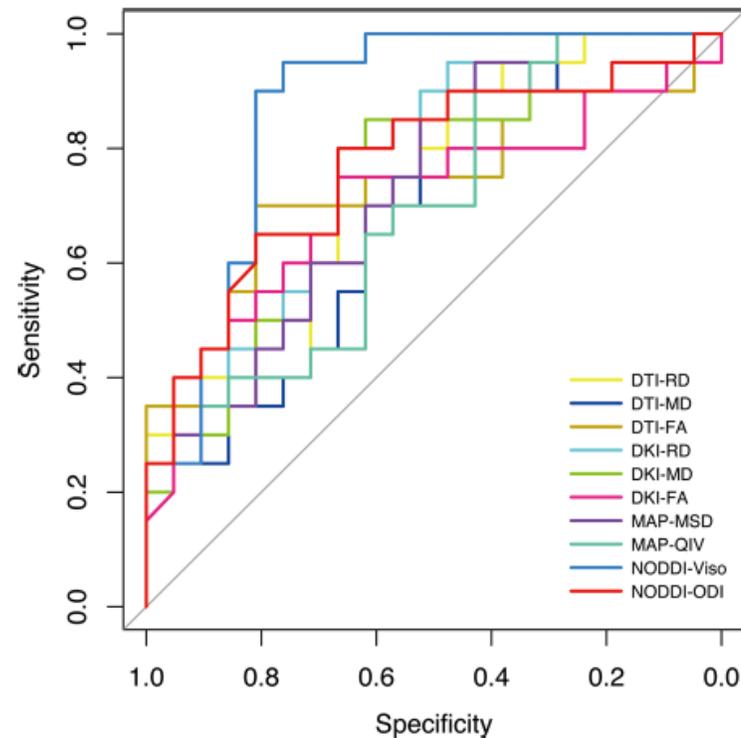
Parameter	Without correction		P
	HG-astrocytoma (n = 31)	Metastases (n = 20)	
MK	0.69 ± 0.29	0.71 ± 0.27	0.963
Kr	0.73 ± 0.23	0.67 ± 0.23	0.760
Ka	0.71 ± 0.28	0.75 ± 0.27	0.907
FA	0.21 ± 0.20	0.18 ± 0.07	0.183
MD	1.36 ± 0.25	1.23 ± 0.73	0.547

DKI and DTI parameter values of peritumoral edema.

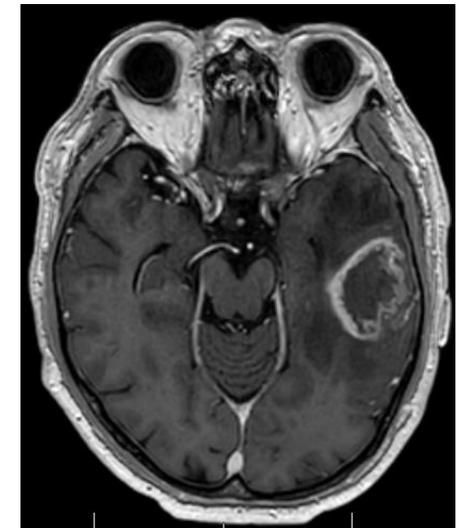
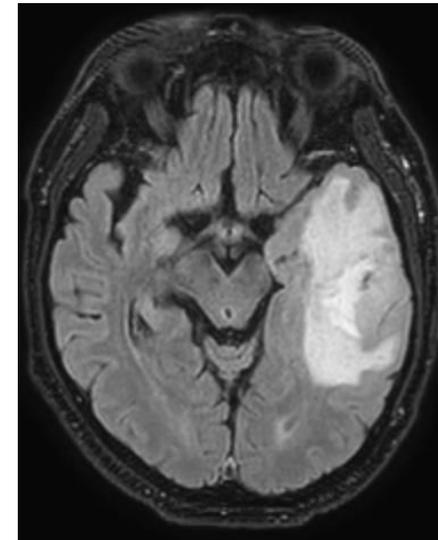
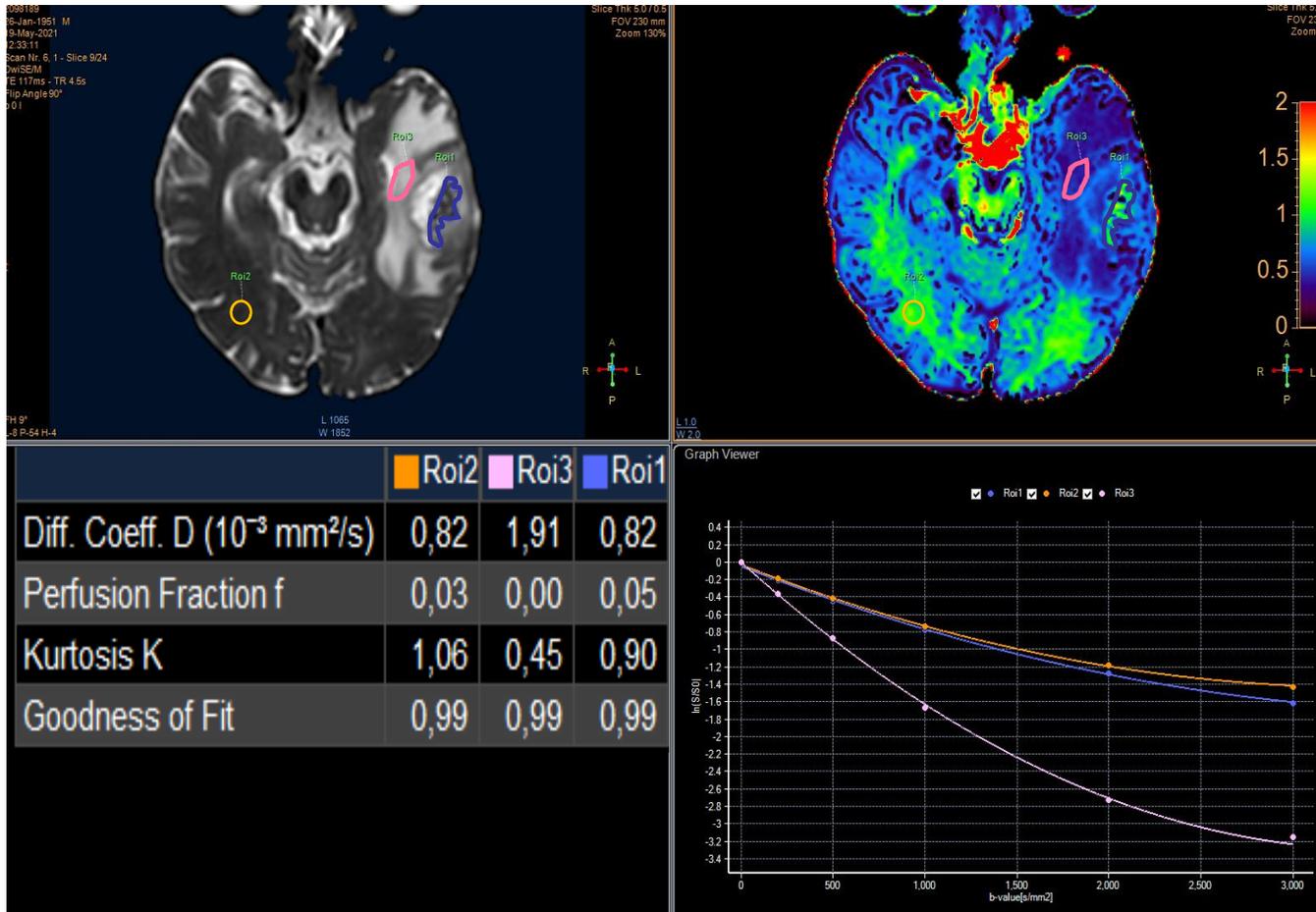
Parameter	Without correction		P
	HG-astrocytoma (n = 31)	Metastases (n = 20)	
MK	0.53 ± 0.06	0.41 ± 0.04	0.012*
Kr	0.57 ± 0.08	0.44 ± 0.06	0.017*
Ka	0.49 ± 0.10	0.39 ± 0.03	0.017*
FA	0.18 ± 0.05	0.16 ± 0.03	0.449
MD	1.91 ± 0.21	2.12 ± 0.16	0.042*

DIFERENCIAS ENTRE METÁSTASIS Y GLIOMAS POR DKI

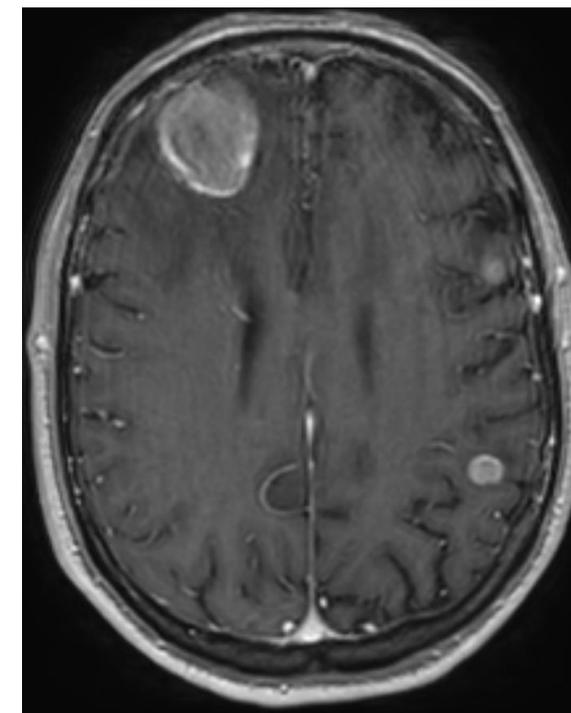
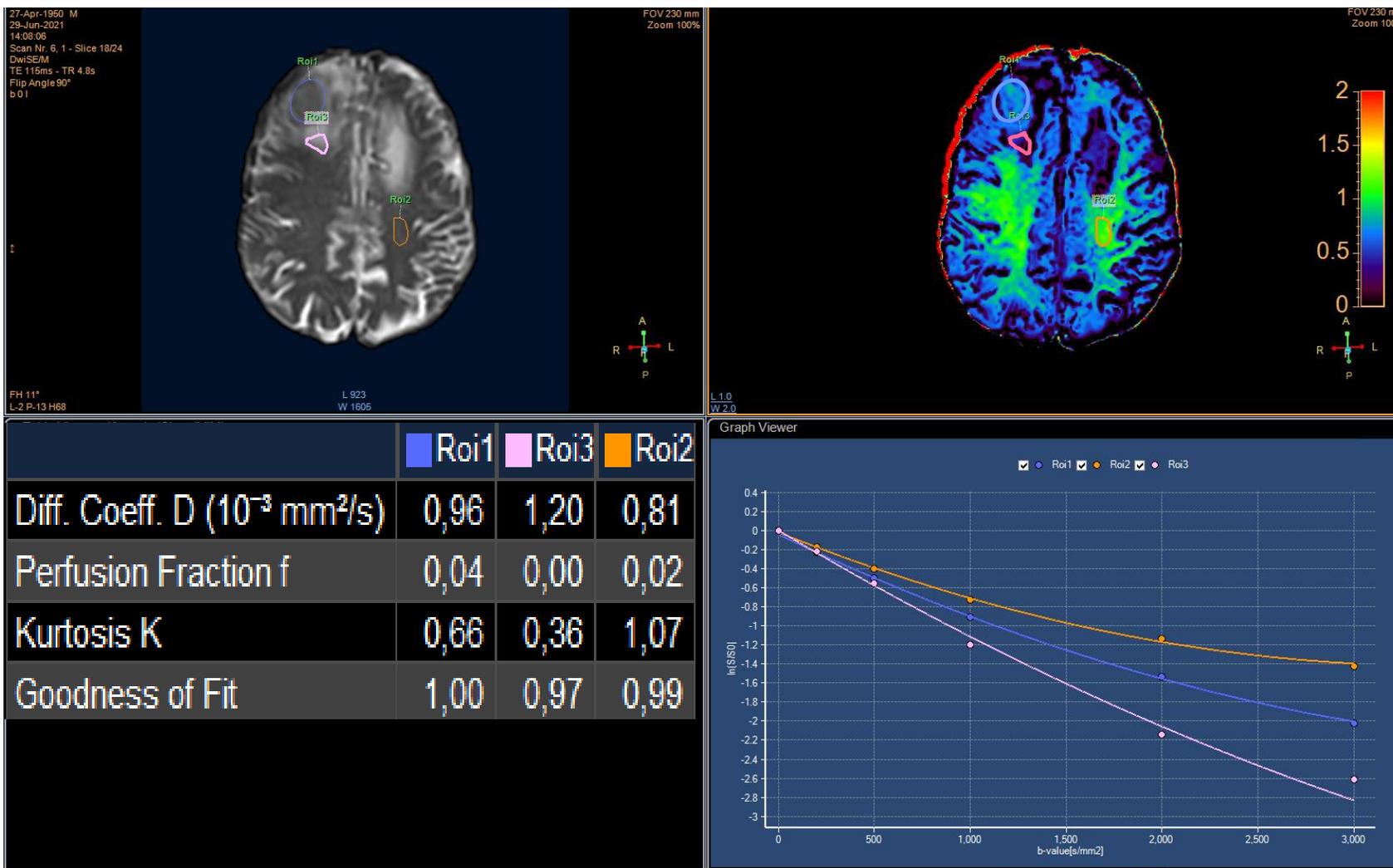
Parameters	Cutoff value	AUC (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Accuracy (95% CI)
RD_k (10^{-3} mm ² /s)	1.106	0.760(0.613, 0.906)	0.950(0.730, 0.997)	0.476(0.264, 0.697)	0.707(0.545, 0.839)
MD_k (10^{-3} mm ² /s)	1.084	0.745(0.593, 0.898)	0.850(0.611, 0.960)	0.619(0.387, 0.810)	0.732(0.571, 0.858)
FA_k	0.255	0.711(0.544, 0.877)	0.750(0.506, 0.904)	0.667(0.431, 0.845)	0.707(0.545, 0.839)



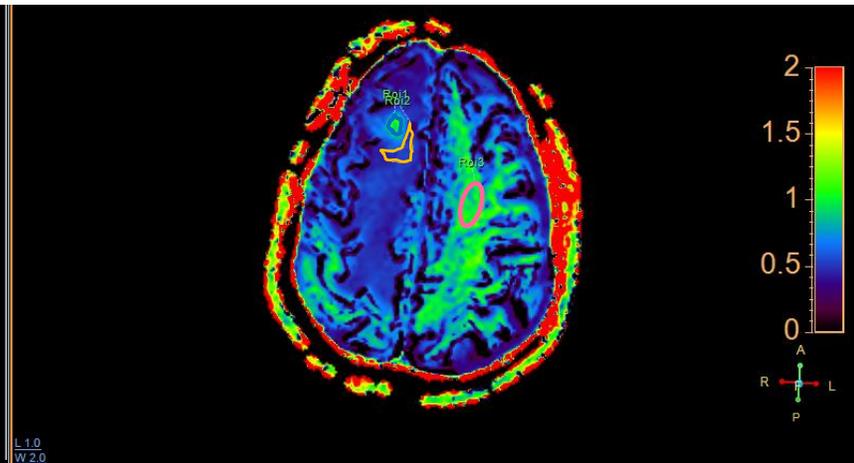
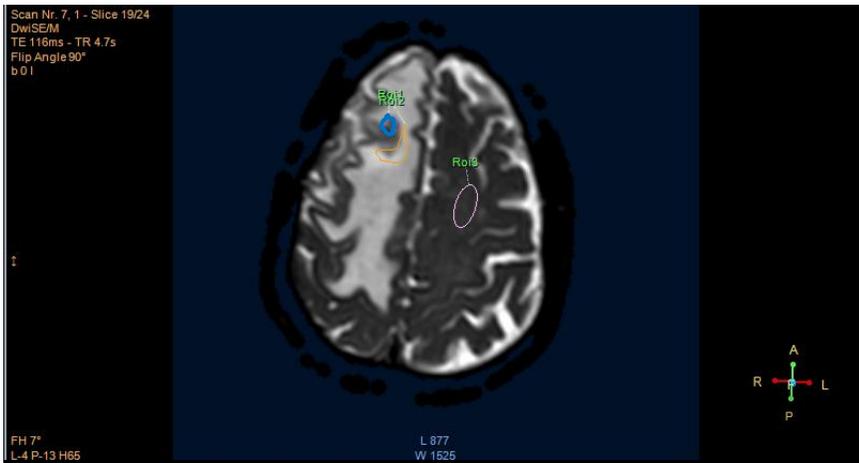
GLIOBLASTOMA IDH1 NO MUTADO GRADO IV (OMS, 2016)



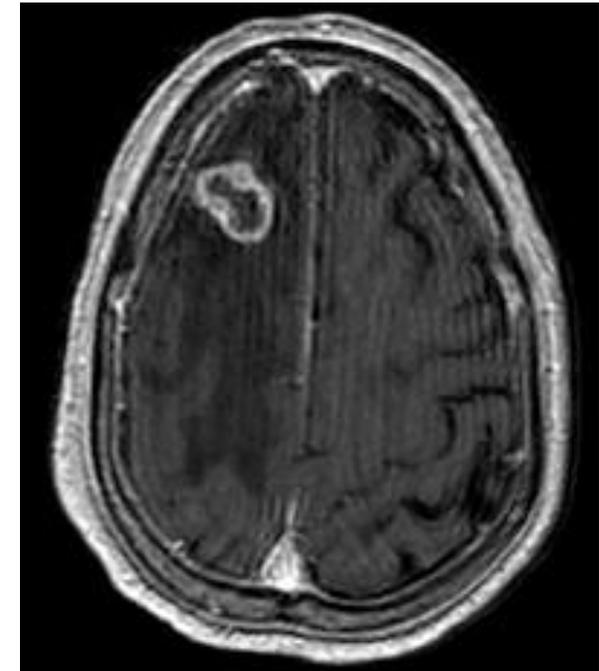
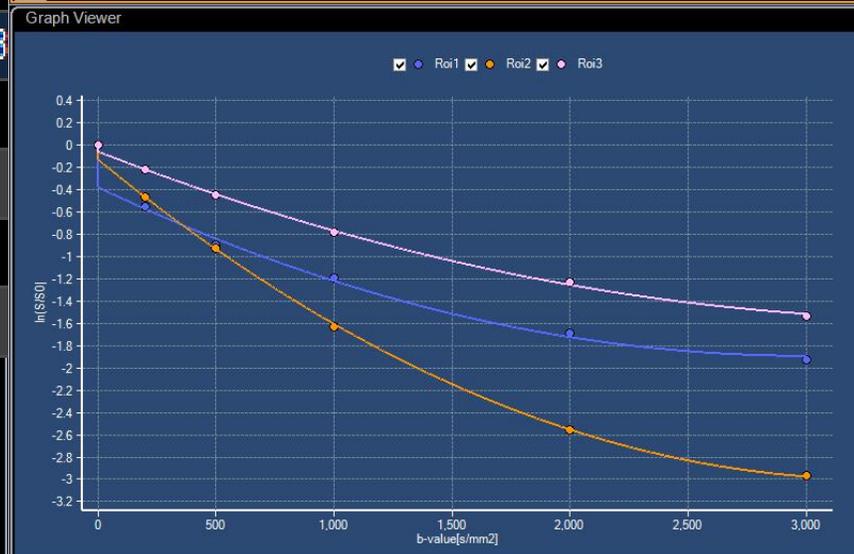
METÁSTASIS POR ADENOCARCINOMA DE PULMON



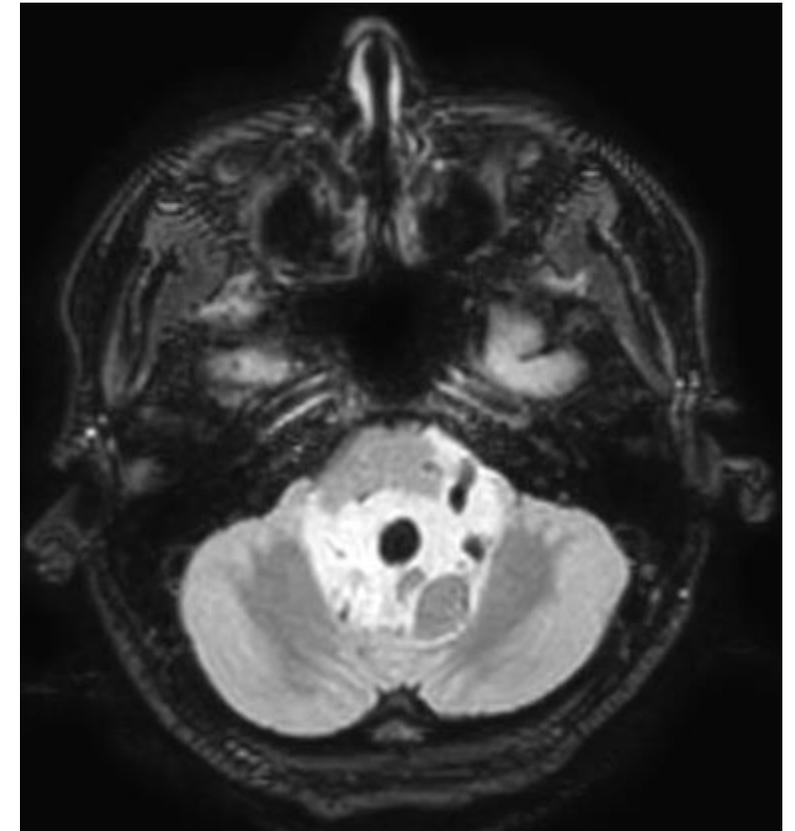
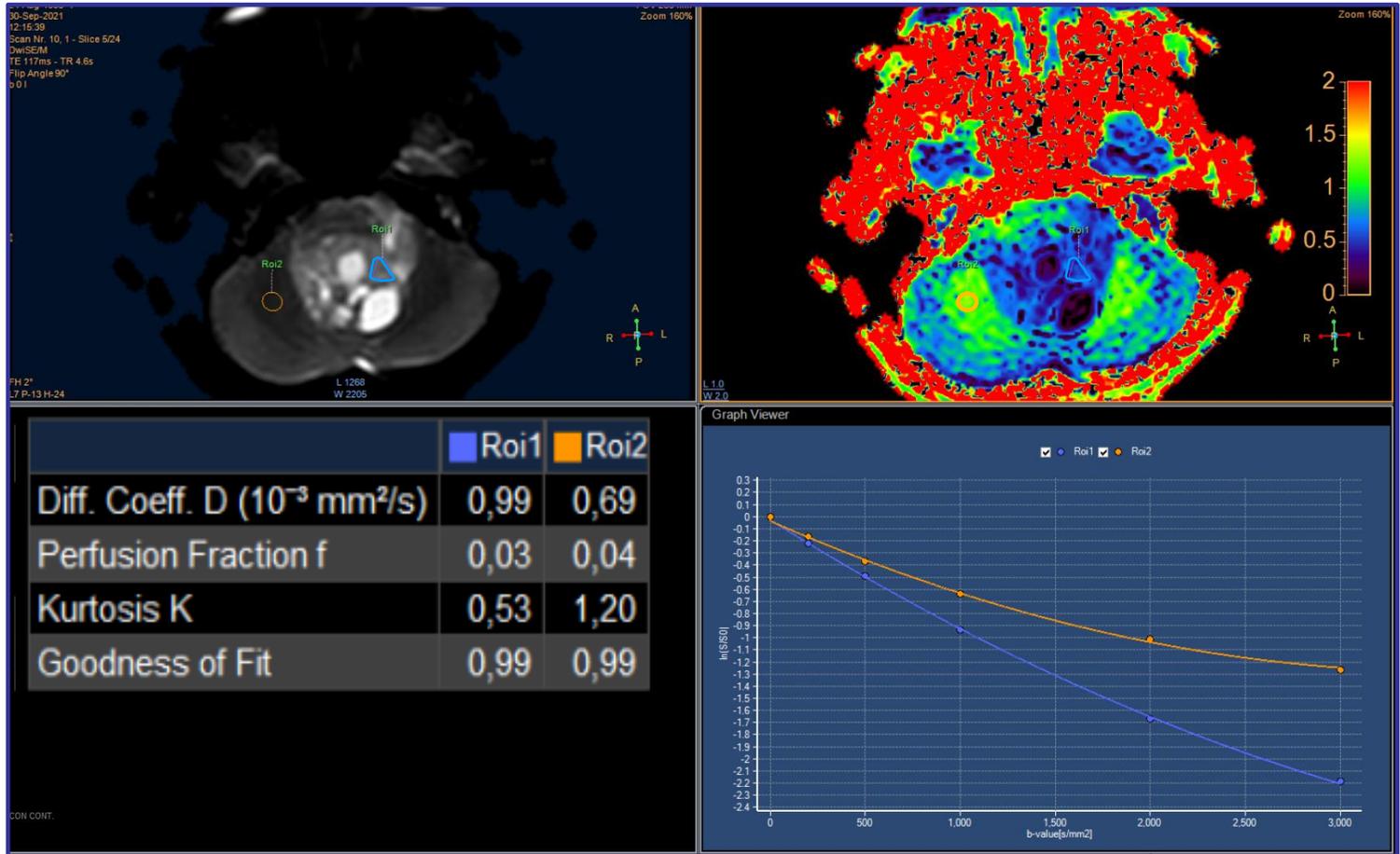
METÁSTASIS DE CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS



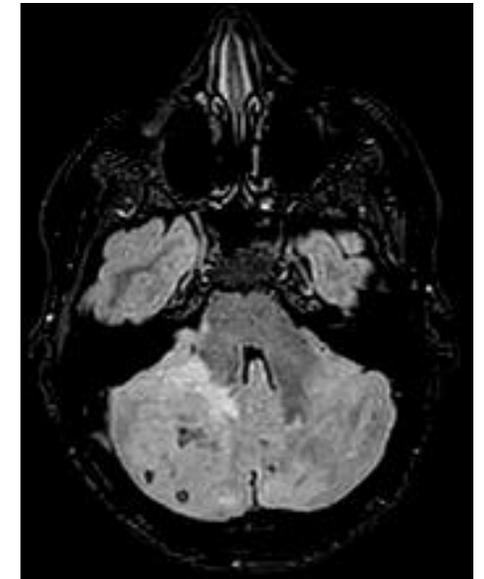
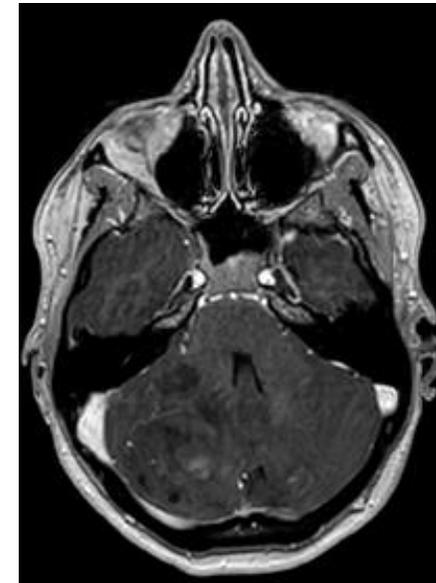
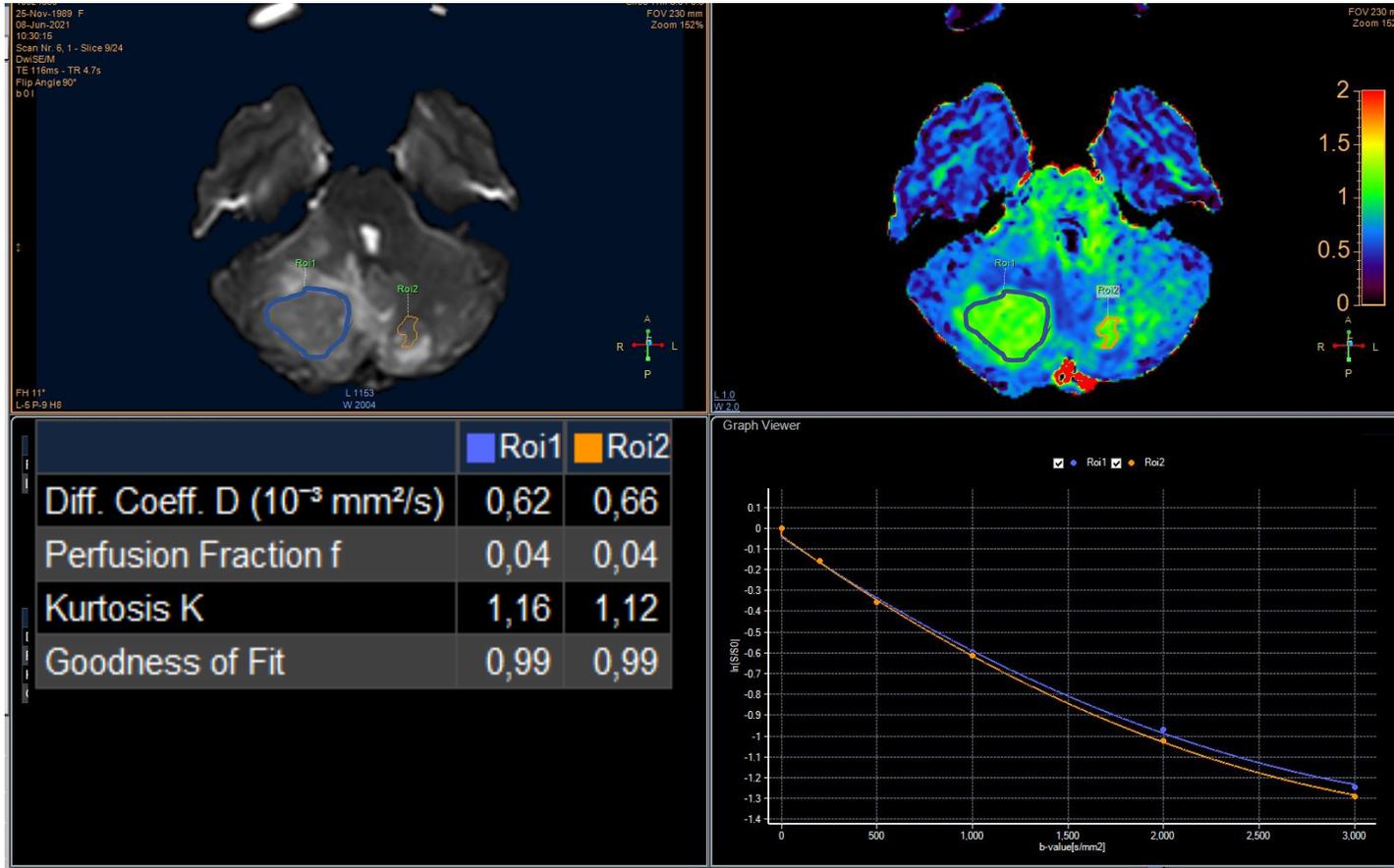
	Roi1	Roi2	Roi3
Diff. Coeff. D ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1,01	1,74	0,82
Perfusion Fraction f	0,32	0,12	0,06
Kurtosis K	0,99	0,52	1,00
Goodness of Fit	0,97	0,99	0,99



EPENDIMOMA DEL IV VENTRÍCULO



MEDULOBLASTOMA DESMOPLÁSICO NODULAR GRADO IV



DKI EN LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

- Dificultades técnicas:
 - Artefactos de susceptibilidad magnética debido a los límites hueso / aire, implantes dentarios
 - Reducida relación S/R con valores $b > 2000$ s/mm²
- Resultados
 - Los tumores malignos presentan unos valores de MK y K_{app} más altos y D_{app} más bajos
 - Se obtienen mejores resultados con los parámetros de DKI que los valores ADC
 - Casos especiales:
 - Los tumores de Whartin son lesiones benignas con valores de MK altos.
 - Los linfomas presentan unos valores especialmente elevados de MK
- Limitaciones
 - Pocos estudios publicados y con series pequeñas
 - Heterogeneidad metodológica
 - La mayoría de los casos de los tumores malignos fueron carcinomas escamosos

DIFERENCIAS ENTRE TUMORES MALIGNOS Y BENIGNOS DE CABEZA Y CUELLO CON DKI

Table 2. Differences of Diffusion-Weighted and Diffusion Kurtosis Imaging Derived Parameters between Benign and Malignant Group

Parameters	Benign Group (n = 16)	Malignant Group (n = 56)	P
ADC	1.222 ± 0.420	0.754 ± 0.167	< 0.001
D _{app}	1.640 ± 0.445	1.029 ± 0.226	< 0.001
K _{app}	0.715 ± 0.249	1.344 ± 0.309	< 0.001

Table 3. Diagnostic Ability of Significant Imaging Parameters for Predicting Malignancy

Parameters	AUC	Cut-Off Value	Sensitivity (100%)	Specificity (100%)
ADC	0.876 (0.777–0.942)	≤ 0.875	0.893 (0.781–0.960)	0.813 (0.544–0.960)
D _{app}	0.939 (0.856–0.982)	≤ 1.179	0.839 (0.717–0.924)	1.000 (0.794–1.000)
K _{app}	0.940 (0.857–0.982)	> 0.766	0.982 (0.904–1.000)	0.750 (0.476–0.927)
D _{app} + K _{app}	0.959 (0.884–0.991)	/	0.821 (0.696–0.911)	1.000 (0.794–1.000)

n=72 (16 Tumores benignos y 56 malignos)

DIFERENCIAS ENTRE TUMORES MALIGNOS Y BENIGNOS DE CABEZA Y CUELLO CON DKI

Parameters and TIC types	Benign Lesions	Malignant Lesions	U/χ^2	P
DKI parameters				
MD ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	1.57 \pm 0.57	0.95 \pm 0.28	274.00	<0.001
MK	0.74 \pm 0.29	1.09 \pm 0.26	1250.50	<0.001

Parameters	Cutoff	AUC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
MD ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	1.44	0.822	100	56.82	75.95
MK	0.80	0.812	88.57	68.18	77.22

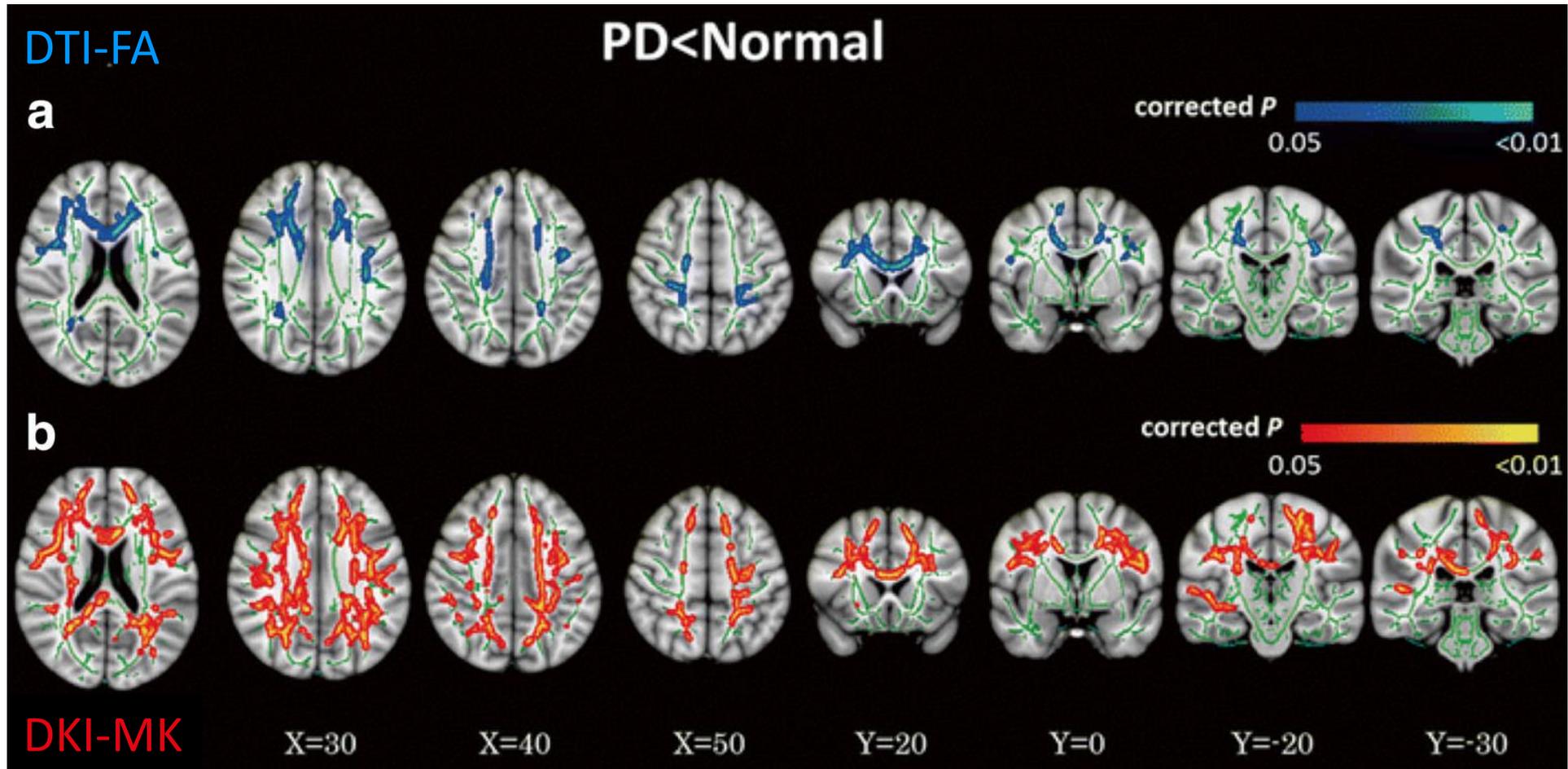
Parameters.	LS	WS	MTS	BTS
DKI parameters				
MD ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	0.66 \pm 0.09	0.94 \pm 0.09	1.15 \pm 0.17	1.80 \pm 0.48
MK	1.35 \pm 0.12	1.15 \pm 0.12	0.92 \pm 0.18	0.58 \pm 0.16

n=74 (44 Tumores benignos y 30 malignos)

APLICACIÓN DE 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
- Se han obtenido diferencias en estudios tanto clínicos como preclínicos
- Se ha demostrado en muchos estudios que la DKI es una modalidad más sensible para detectar cambios microestructurales

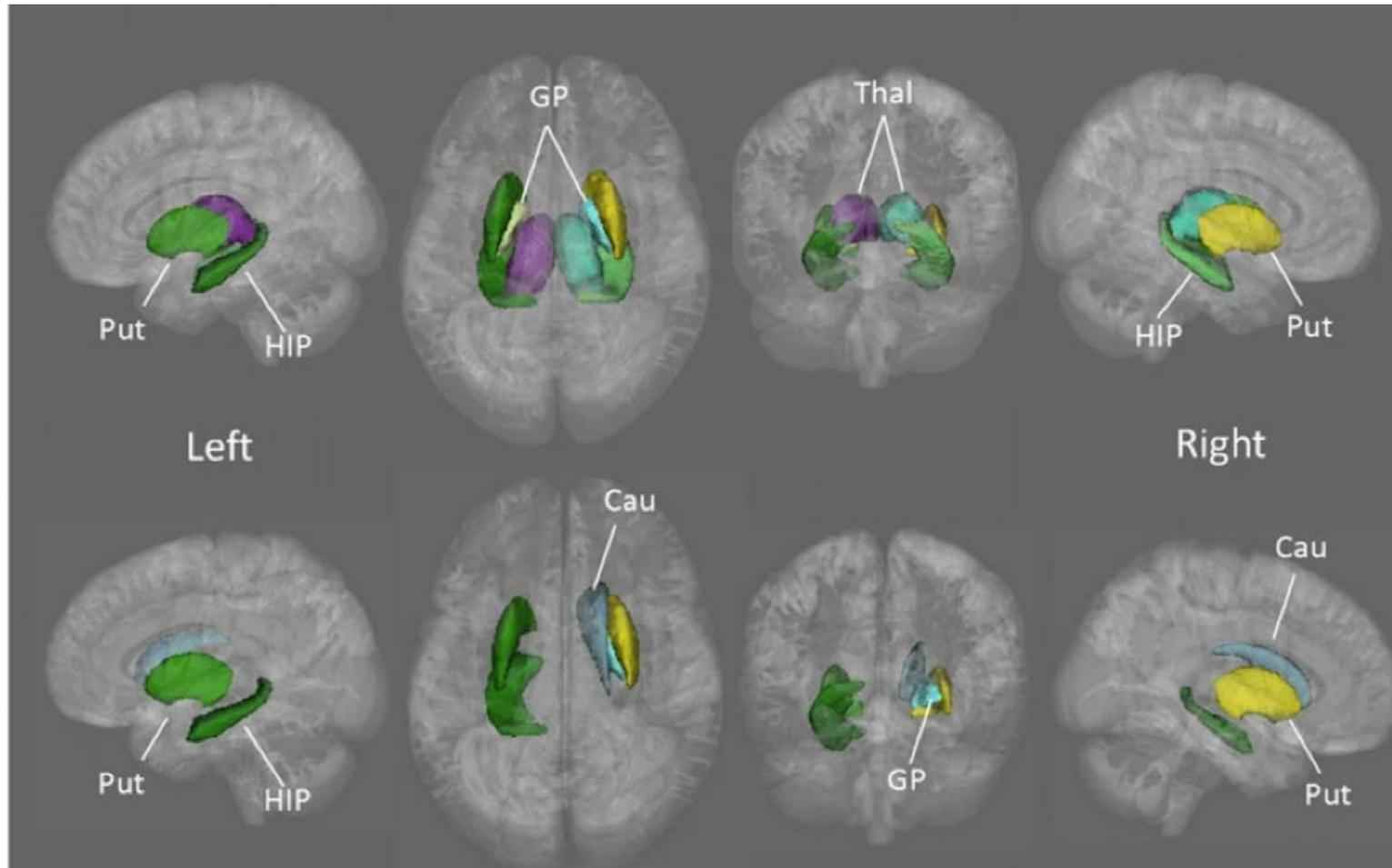
COMPARACIÓN DE DTI Y DKI EN LA E. DE PARKINSON



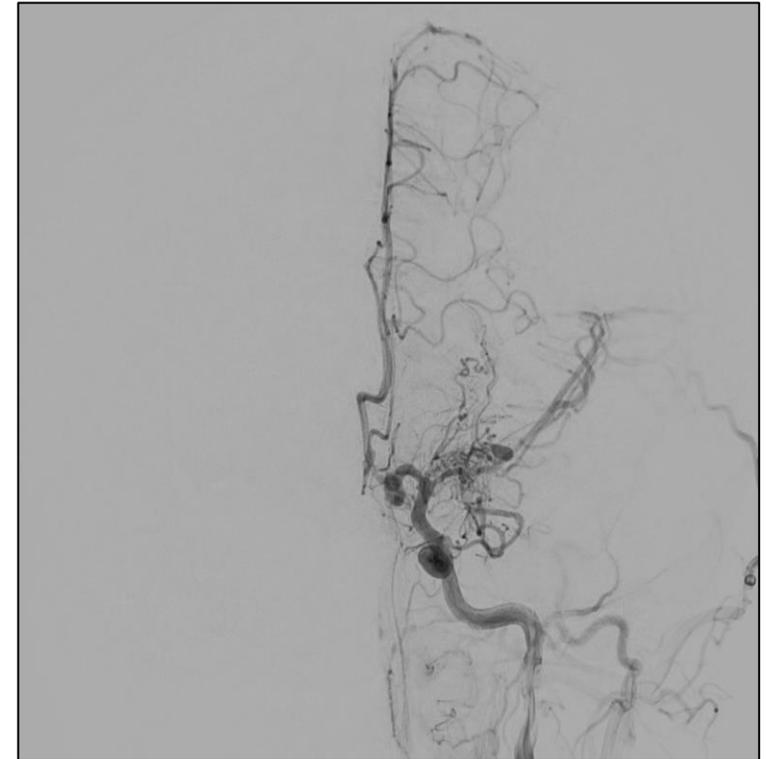
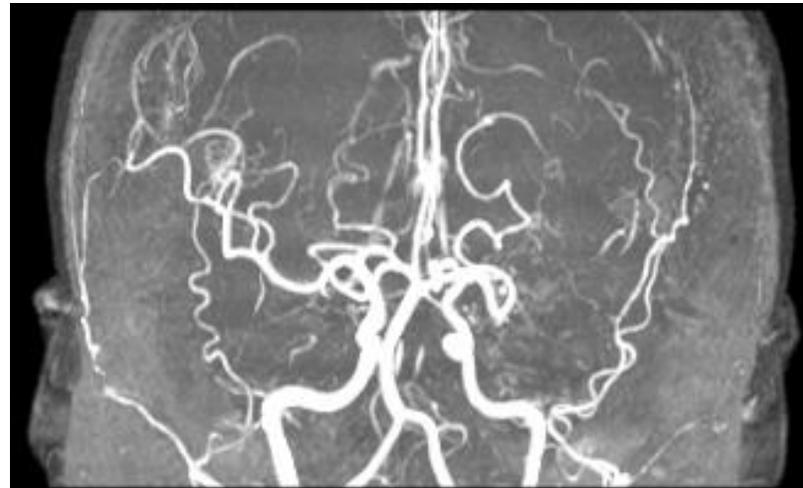
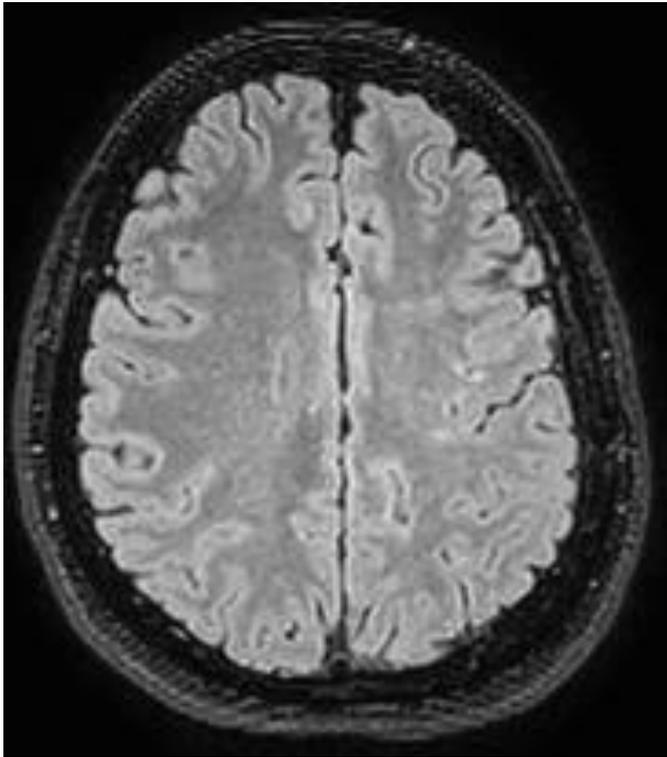
DISMINUCIÓN DE MK EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO ANMÉSICO Y E. DE ALZHEIMER

MK

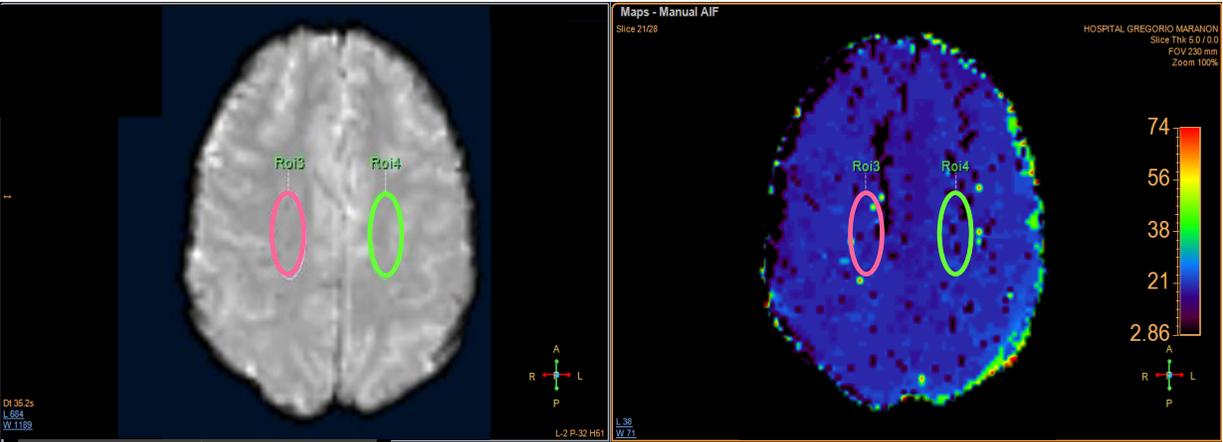
aMCI < NC



OCCLUSIÓN DE M1 DE LA ACM Y PATRÓN MOYA-MOYA

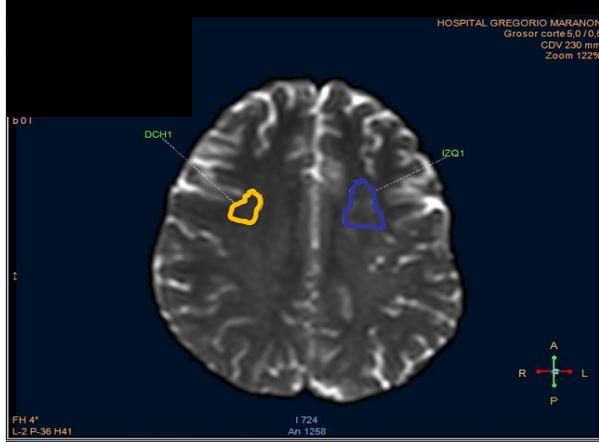
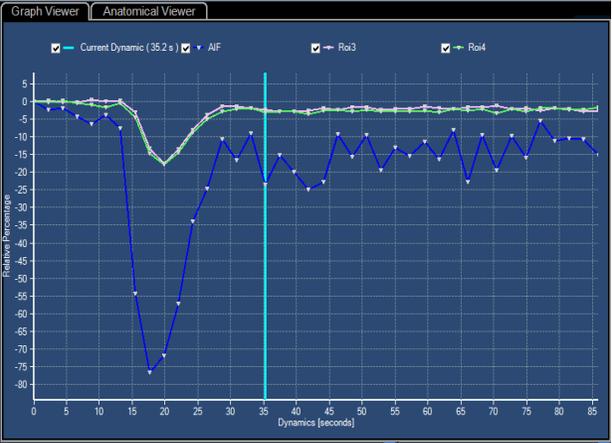


OCLUSIÓN DE M1 DE LA ACM Y PATRÓN MOYA-MOYA; PWI Y DKI

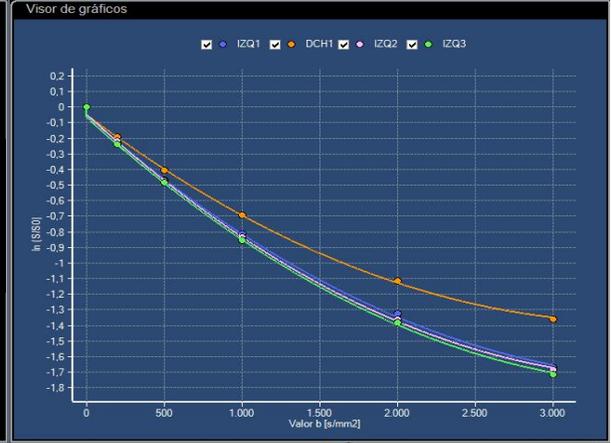
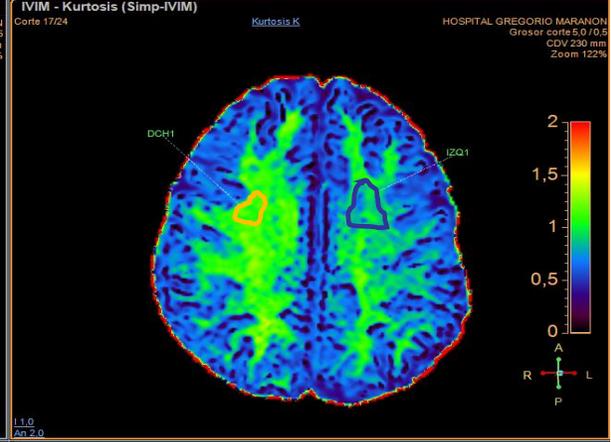


	Roi3	Roi4
Roi Area (mm ²):	284.75	284.75
relCBF (ml/100g/min):	69.60	71.14
relCBV (ml/100g):	3.48	3.85
MTT(s):	3.00	3.24
TTP (s):	19.82	19.82
T0 (s):	13.21	13.21
Delay(s):	2.20	2.20

	Roi3 / Roi4
relCBF Ratio (%):	97.84
relCBV Ratio (%):	90.47



	IZQ1	DCH1	IZQ2	IZQ3
Diff. Coeff. D (10 ⁻³ mm ² /s)	0,87	0,75	0,91	0,91
Perfusion Fraction f	0,05	0,05	0,04	0,06
Kurtosis K	0,89	1,12	0,89	0,87
Goodness of Fit	0,99	0,99	1,00	1,00



CONCLUSIONES

- El modelo de difusión propuesto por el DKI se ajusta mejor a la complejidad tisular cerebral
- Los resultados obtenidos mediante la DKI son más exactos que los proporcionados por la DWI o el DTI
- La DKI presenta como desventajas
 - Más requerimientos técnicos: al menos tres factores b; $b \geq 2000 \text{ s/mm}^2$;
 - Mayor dificultad de interpretación (MK, RK, AK, FA_k , D_{app} , K_{app})
 - Incremento del tiempo de adquisición