

Herramienta computacional para el estudio del ictus cerebral usando mapas de ADC. Evaluación preliminar

Computational tool for the study of stroke using ADC maps.
Preliminary evaluation

*Evelio R. González Dalmau**, *Carlos Cabal Mirabal***, *Eduardo Barbará Morales****,
*Roberto C. Pérez Dopico*****, *Grettel Rodríguez Cruz******

RESUMEN

La enfermedad cerebrovascular isquémica afecta anualmente a 15 millones de personas en todo el mundo, de ellas 5 millones mueren y otras quedan con algún tipo de discapacidad permanente. En algunos centros de investigación de Cuba se desarrollan nuevas terapias neuroprotectoras por lo que es primordial estudiar su efecto. En este trabajo se propone la utilización de métodos de procesamiento digital de imágenes para cuantificar el valor de los mapas del coeficiente de difusión aparente (ADC) en pacientes isquémicos obtenidos a partir de imágenes de resonancia magnética sopesadas en difusión. En el estudio participaron 19 individuos. De ellos 14 presentan lesiones isquémicas dentro de las primeras 12 horas con una edad entre 29 y 89 años. Los otros cinco individuos fueron sujetos sanos con edades entre 28 y 62 años. La herramienta autóctona se desarrolló en Matlab (ADCquant). Con el software se determinaron valores de ADC en tres regiones del cerebro: la zona isquémica, su zona contralateral y el líquido céfalo raquídeo. El mapa de ADC mostró utilidad en el diagnóstico de zonas isquémicas su valor medio fue de $50.7 \pm 8.7 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$. Mientras que en el tejido sano fue de $83.0 \pm 9.4 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$ y en el líquido cefalorraquídeo (311.4 ± 12.1) $\cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$. El análisis estadístico mostró diferencias significativas entre las tres zonas. Por primera vez en un Hospital cubano se realiza una clasificación del tejido cerebral por el valor de ADC.

Palabras clave: Coeficiente de difusión aparente (ADC), lesiones, diagnóstico, clasificación.

Fecha Recibido: Noviembre 25 de 2013

Fecha Aceptado: Marzo 28 de 2014

* PhD. Ciencias Técnicas. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), evelio.gonzalez@cigb.edu.cu;

** PhD Ciencias Físico-Matemáticas. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), carlos.cabal@cigb.edu.cu;

*** Máster en Bioingeniería. Instituto Superior Politécnico José A. Echeverría (ISPJAE), eduardobm@electrica.cujae.edu.cu,

**** Ingeniero Biomédico. Instituto Superior Politécnico José A. Echeverría (ISPJAE), rcperez@fecrd.cujae.edu.cu,

***** Ingeniero Biomédico. Instituto Superior Politécnico José A. Echeverría (ISPJAE), gretel.rc@fecrd.cujae.edu.cu



ABSTRACT

Ischemic cerebrovascular disease annually affects 15 million people worldwide, including 5 million deaths and other forms of permanent disability. In some research centers in Cuba new neuroprotective therapies are being developed, so it is essential to study its effect. In this paper the use of digital image processing methods to quantify the apparent diffusion of coefficient maps (ADC) in ischemic patients obtained using weighed MRI diffusion is proposed. The study involved 19 individuals. Of these, 14 had ischemic lesions within the first 12 hours with an age between 29 and 89 years. The other five individuals were healthy subjects aged between 28 and 62 years. A native tool (ADCquant) was developed in Matlab. This software is used to determine ADC maps in three brain regions: the ischemic and contralateral areas and a region of cerebrospinal fluid. The ADC map was useful in quantifying the ischemic areas their mean value was $50.7 \pm 8.7 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$. Whereas, the mean in healthy tissue and cerebrospinal fluid was $83.0 \pm 9.4 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$, $311.4 \pm 12.1 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$ respectively. Statistical analysis showed significant differences between the three areas. This tool help to manage and quantify ADC maps. Moreover, a first quantification using ADC maps of ischemic patients in Cuba is provided.

Keywords: Apparent diffusion coefficient (ADC), injury, diagnosis, classification.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular isquémica afecta anualmente a 15 millones de personas en todo el mundo, de ellas 5 millones mueren y otras quedan con algún tipo de discapacidad permanente. Por eso es una entidad patológica a la se le dedican gran número investigaciones [1], [2], [3], [4], [5], [6].

Una de las vías más pertinentes y efectivas para la mejora de la supervivencia y calidad de vida de los pacientes isquémicos, depende de que se realice un diagnóstico tan precozmente como sea posible [3]. Por eso el tiempo es primordial en la precisión del diagnóstico y en el éxito terapéutica.

La imagen de resonancia magnética (IRM) por difusión es catalogada como una de las técnicas de neuroimagen de elección para identificar el accidente isquémico en las primeras horas de instauración [4], [5], [6].

La difusión es reflejo del movimiento de las moléculas de agua en los tejidos biológicos. El agua, en un ambiente sin restricciones difunde

libremente en todas las direcciones. En el tejido biológico existen barreras (tales como las paredes celulares y las fibras nerviosas) que reducen la capacidad del agua para difundirse [6], [7], [8].

Las patologías cerebrales generalmente provocan cambios en las barreras biológicas, la viscosidad del medio, la temperatura, etc. lo cual origina variaciones en la difusión de las moléculas de agua [7], [10], [11]. El mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC) refleja ese movimiento en presencia de las restricciones antes mencionadas.

Las mediciones de ADC son ampliamente utilizadas en el estudio de la isquemia aguda porque es altamente sensible al edema citotóxico generado en las primeras horas del daño cerebral [5], [7], [9], [10].

El mapa de ADC se obtiene a partir de la información adquirida en imágenes sopesadas en difusión (DWI) [4], [6], [7], [8]. En la literatura reciente [5], [9], [10], [11], [12] se afirma que los valores de ADC permiten cuantificar el resultado clínico en pacientes con isquemia y evaluar o clasificar zonas del tejido cerebral.

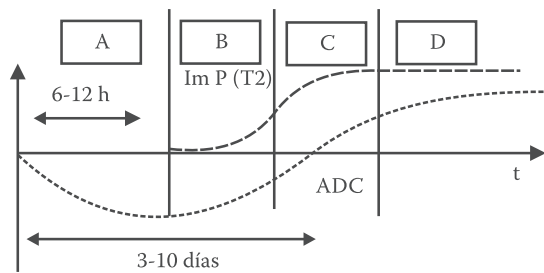


Figura 1. ADC y la señal en T2 después de un evento isquémico. En estadio inicial la reducción de los valores de ADC asociada a restricción de la difusión [6].

Producto de los procesos fisiopatológicos típicos de un cuadro isquémico los valores de ADC cambian. Estos pasan por cuatro fases importantes que son: superaguda (A), aguda (B), subaguda (C) y crónica (D) (figura 1) [6], [10].

Como muestra la figura 1 las fases hiperaguda y aguda ocurren en los minutos posteriores al accidente isquémico. Se detecta caída de los valores de la difusión del agua, la cual se altera entre 15 a 30 minutos de haber ocurrido el evento. Las imágenes potenciadas en T2 son prácticamente normales ya que este tiempo de relajación no es sensible a los cambios ocurridos y aún no hay alteración en la estructura tisular [6]. Los mapas de ADC muestran una disminución de su valor. Esto se observa en las imágenes de ADC como una zona hipointensa [5], [10].

La cuantificación de los eventos isquémicos a partir de mapas de ADC, además de su importancia diagnóstico- clínica, podría ser útil para evaluar la efectividad de terapias neuroprotectoras que se desarrollan en distintas instituciones científicas en Cuba y otros países. Sin embargo son aún insuficientes los esfuerzos y resultados para que los estudios de imágenes tengan impacto real en las estadísticas de esta penosa enfermedad [7].

También escasean las herramientas computacionales autóctonas capaces de manipular la gran variedad y riqueza de la información que brindan las IRM [13]. En particular las que manipulan las DWI para generar los mapas de ADC y con ello diferenciar o caracterizar los tejidos afectados por el ictus cerebral.

En este trabajo se propone la utilización de métodos de procesamiento digital de imágenes

para cuantificar el valor de ADC en pacientes con ictus cerebral y de esta forma obtener valores característicos en zonas afectadas por esta patología. Para este propósito se diseñó una herramienta computacional específica que fue validada preliminarmente en pacientes con episodios isquémicos.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Implementación de la herramienta

En la actualidad se utilizan diferentes herramientas computacionales para calcular volúmenes y analizar valores cuantitativos de ADC. Entre estas se encuentran el Amira, el eFilm, el ImageJ, el Osirix, DtiStudio. Pero no todas estas herramientas son de acceso libre o son aceptadas por organismos regulatorios como herramientas para evaluar el efecto de nuevas drogas o tratamientos. Entre las características y funcionalidades de estos programas se encuentran [14]:

- facilidades de la interfaz usuarios,
- capacidad de lectura de imágenes DICOM,
- facilidades de PACS (ej: manejo de base de datos, criterios de búsqueda y conexión con equipo),
- tiempo de ejecución,
- requerimientos del hardware,
- marcaje y segmentación de zonas de interés,
- reconstrucciones en dos y tres dimensiones,
- facilidades de análisis estadístico de regiones de interés (media, moda, desviación estándar, mínimo y máximo),
- capacidad de realizar mediciones cuantitativas,
- costo.

Sin embargo no todas estas funcionalidades están incluidas en una sola herramienta y en ocasiones es necesario la combinación de varias de estas para el procesamiento de las imágenes volumétricas de ADC.

Entre los requerimientos y necesidades de la herramienta está: el diseño y puesta a punto de una interfaz de usuario amigable, con las funciones de seleccionar y visualizar imágenes en formato

DICOM y generar mapas de ADC a partir de las DWI y hacer reconstrucciones 3D. La aplicación debe permitir:

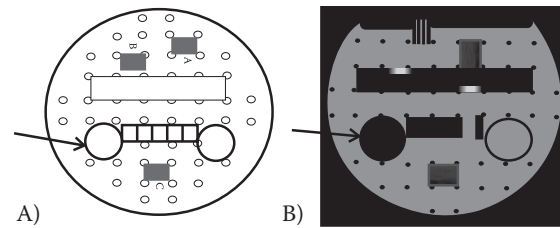
1. Herramientas para seleccionar regiones de interés (ROI), medir áreas y volúmenes. Además de calcular estadígrafos tales como media, moda, desviación estándar, mínimo y máximo de los niveles de grises de la región seleccionada.
2. La clasificación de zonas con ictus mediante los intervalos de ADC obtenidos para las zonas sanas y patológicas.

Para la validación del “software” se estudian cinco descriptores cuantitativos para establecer comparaciones con otros programas y conocer la confiabilidad del sistema. En estos fueron: área, volumen, media y moda. También se probó la función de reconstrucción 3D.

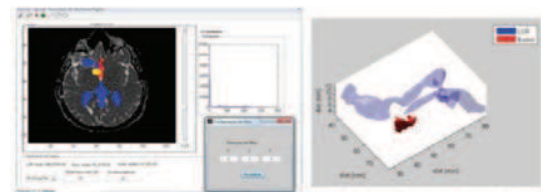
En cada caso se comparan las mediciones en secciones interiores de un objeto de dimensiones y características físico-químicas conocidas y se consideran invariantes temporales. En esta caso es un “phantom” de fabricación Bruker llamado “Quality Phantom” usado para el control de la calidad de equipos de IRM (figura 2). Sus estructuras internas geométricamente calibradas dan información de resolución espacial, separación entre planos, etc. Está dopado con una solución de 1.95 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y 3.6 g de NaCl por litro de agua [15], garantizando T1 y T2 cercanos a 200 ms. Estos valores son similares, en magnitud a los T1 y T2 de los principales tejidos cerebrales.

La aplicación desarrollada llamada ADCquant está compuesta por cinco áreas o ventanas de trabajo. Estas son: la de selección, visualización, herramientas (figura 3) de marcaje, reconstrucción en 3D e histograma.

La herramienta permite además la selección de ROI para lo cual se implementaron herramientas de marcado según la morfología de la zona que se desee analizar. Entre estas se encuentran: mano libre para marcar de forma interactiva a mano alzada; elipse que permite especificar una zona de interés elipsoidal o circular; polígono y lazo magnético para marcar una zona de interés irregular; y finalmente la automática que posibilita



Figuras 2. A) Representación esquemática del phantom con el que se realizan las mediciones de validación. B) Imagen de resonancia magnética obtenida con una secuencia eco de spin. La flecha marca el detalle I dopado con glicerina.



No	Area	Media	Media	ROI	Min	Max
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	264.7	122.90	186.00	16.76	105.00	165.00
5	265.51	126.39	122.00	17.27	105.00	166.00
6	153.36	126.33	136.00	20.08	106.00	166.00
7	152.53	130.62	116.00	20.25	106.00	167.00
8	175.22	125.28	111.00	17.15	107.00	167.00
9	125.53	131.41	117.00	20.00	107.00	168.00
10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
18	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
19	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Vmedio 2571.28

Figura 3. Interfaz gráfica de “ADCquant” visualizando una IRM, el marcaje de “ROI” y la reconstrucción 3D de las zonas seleccionadas, así como una tabla con los resultados de las mediciones.

marcar todos los píxeles de la imagen, mediante el algoritmo de los K vecinos más cercanos, en los planos deseados pertenecientes a un intervalo de las zonas del tejido clasificadas por el valor de ADC.

Se realizaron pruebas cuantitativas con 4 programas: ImageJ, Amira, eFilm, ADCquant. Para ello se obtuvieron las mediciones de área, volumen, media y moda de una “ROI” de un phan-

tom homogéneo que permitieron establecer comparaciones y conocer la confiabilidad de la aplicación desarrollada. Se midió con las herramientas: elipse, polígono y automático. En cada caso se tabularon los resultados (no aparecen todos los programas en la tabla porque no todos pueden realizar la medición correspondiente). A los cálculos obtenidos se les realizó una prueba ANOVA ($p > 0.05$) de clasificación simple.

2.2 Condiciones del estudio y conjunto de datos

Para la validación preliminar *in-vivo* de los métodos desarrollados, se realizó un estudio en pacientes con sospecha de daños isquémicos en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgico (CIMEQ), durante julio y agosto del 2012 y se determinaron valores de los mapas de ADC.

El estudio se realizó a partir de un total de 19 individuos. De estos 14 presentan lesiones isquémicas en las primeras 12 h de evolución. Con edades entre 29 y 89 años, seis fueron del sexo masculino y los ocho restantes del sexo femenino. Se incluyeron además cinco individuos sanos (dos hombres y tres mujeres) con edades entre los 28 y 62 años.

La información utilizada en el estudio se analizó y trató bajo los principios de máxima confiabilidad y en ningún caso se reflejó la identidad de las personas.

Para demostrar la utilidad de los mapas de ADC en la clasificación de tejidos se realizaron mediciones de los pacientes en tres Regiones de Interés (ROI) o zonas irregulares diferentes. Estas zonas fueron: 1) isquémica, 2) sana contralateral a la isquémica, y 3) líquido cefalorraquídeo (LCR). Se calcularon los valores de la media, moda, desviación estándar, mínimo y máximo de cada una de esas regiones.

Los valores medios de los ADC de las tres zonas fueron comparadas usando un análisis de varianza simple (ANOVA) para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ellos. La hipótesis nula supone igualdad entre las medias poblacionales estudiadas. Si la probabilidad es inferior a 0.05 se prueba la presencia de diferencias significativas entre los grupos analizados.

2.3 Teoría de obtención de los valores de ADC

Como es conocido, la señal de Resonancia Magnética de difusión para la secuencia Eco de Espín se describe por la ecuación (1) [4], [7], [13]:

$$S(TE, b) = C e^{-bADC} e^{-TE / T_2}$$

$$b = -\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta / 3)$$

$S(TE, b)$ representa la señal de cada voxel (X, Y, Z), que depende del coeficiente de difusión intrínseca ADC, del tiempo de eco (TE) y del tiempo de relajación T_2 en esa región del tejido [4], [7]. Siendo C es un término constante que incluye factores físico-instrumentales, b es el factor de sensibilidad a la difusión expresado en (2). Además, γ es la Razón Giromagnética del núcleo resonante, Δ es la separación temporal entre los pulsos de gradientes de difusión y δ su duración. Una vez establecida la secuencia de pulsos se varía la intensidad de los gradientes para obtener diferentes valores de b.

La formación del mapa cuantitativo requiere de al menos dos adquisiciones con diferentes b manteniendo constante el TE. Para este caso se obtienen dos señales: $S(TE, b_1)$ y $S(TE, b_2)$, la razón entre ellas se expresa en (3) [6], [7]:

$$\frac{S(TE, b_2)}{S(TE, b_1)} = \frac{C e^{-b_2 D} e^{-\frac{TE}{T_2}}}{C e^{-b_1 D} e^{-\frac{TE}{T_2}}} = e^{(b_1 - b_2) ADC}$$

Lo cual define a la señal de atenuación exclusivamente dependiente del ADC establecido por b_1 y b_2 . De aquí se puede determinar que el coeficiente de difusión aparente se calcula como se expresa en (4) [7]:

$$ADC = \frac{1}{b_1 - b_2} \ln \frac{S(TE, b_2)}{S(TE, b_1)}$$

2.4 Técnicas Imagenológicas

Los estudios de IRM de los individuos se realizaron con un equipo Symphony de 1.5 T (Siemens, Alemania). Se utilizó una bobina receptora de cráneo. Se efectuaron cortes axiales en T_1 y T_2 ,

Tabla 1. Condiciones experimentales para la adquisición de las imágenes de resonancia magnética

Num	Secuencia	Nombre	TR (ms)	TE(ms)	Voxel (mm)	TImg (min)
1	SE	Axial T1	526	14	0.43x0.43x5	2:05
2	TSE	Axial T2	4000	96	0.46x0.46x5	1:04
3	TSE	Sagital T2	5600	96	0.44x0.44x5	2:08
4	TSE	Coronal T2	5600	96	0.44x0.44x5	1:16
5	EPI	Axial Difusión X, Y, Z. b= (0,1000) s/mm ²	3400	94	1.88x1.88x5	1:41
Tiempo Total Aproximado						8:14

así como sagitales y coronales en T2, para ubicar las posibles lesiones y descartar las que marcaran hiperintensas por considerarse pasada la fase aguda. Posteriormente se obtuvieron las imágenes potenciadas en la técnica de difusión y el mapa de ADC. Las condiciones experimentales para la adquisición de las imágenes se muestran en la tabla 1.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Validación de la aplicación

ADCquant

Los resultados obtenidos en la prueba de validación de área se muestran en la tabla 2.

De esta forma se demostró que las áreas obtenidas con la herramienta desarrollada no presentan diferencias estadísticamente significativas con respecto a los otros softwares. Adicionalmente el “ADCquant” calcula los mapas de ADC a partir de las DWI y tiene la ventaja de medir áreas y volúmenes en zonas irregulares al igual que el

ImageJ y el Amira que usan el formato estándar “Digital

Imaging and Communications in Medicine” (DICOM) [16]. El eFilm es un PACS que no puede calcular zonas irregulares aunque tiene varias ventajas entre la que está manipular y organizar los estudios como base de datos.

En la figura 4 se muestran reconstrucciones tridimensionales de varias imágenes de ADC cuantitativo utilizando el “ADCquant”. Las zonas perfectamente diferenciadas son lesión, LCR y sana de los pacientes 1 y 2. Los colores rojo y amarillo resaltan zonas de lesión, el color azul muestra las zonas ocupadas por el LCR. El verde y el gris muestran las reconstrucciones de la materia gris y la blanca respectivamente aunque pueden haber contaminaciones de las contribuciones debido a la resolución de los mapas de ADC. Las zonas por separado y todas juntas, visualizan la morfología y la relación entre los tejidos cerebrales. Esta es otra de las ventajas que brinda la aplicación diseñada.

Tabla 2. Mediciones indirectas del área del detalle i del phantom usando “efilm”, “imagej”, “adcquant”, y “amira” con las herramientas elipse, polígono y automático.

Slice	Amira Auto.	ADCquant Auto.	ADCquant elipse	ImageJ elipse	eFILM elipse	Amira Elipse	ADCquant poligon.	ImageJ poligon.
2	682.8	683.2	702.5	697.5	720.0	705.7	627.9	613.0
3	617.1	619.5	728.4	675.2	690.0	719.5	661.4	662.1
4	621.0	623.6	707.0	697.5	700.	721.1	648.9	642.8
5	647.6	649.5	697.1	684.1	700.0	710.5	653.4	647.3
6	662.9	663.6	698.8	697.5	700.0	704.6	692.1	687.4
7	670.3	670.9	695.6	695.6	700.	703.7	716.1	719.3
Med	650.3	651.7	704.9	691.2	701.6	710.8	666.6	662.0
Ds	26.8	25.8	12.2	9.4	9.8	7.7	31.9	37.2

Med: Valor medio.

Ds: Desviación estándar.

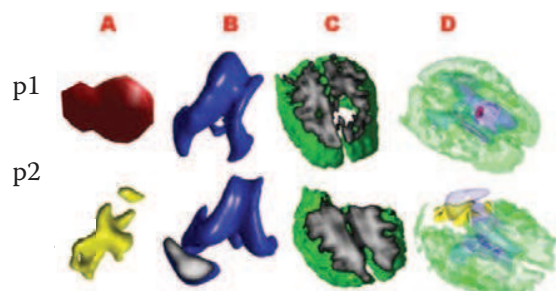


Figura 4. Reconstrucciones tridimensionales de las zonas cerebrales en los pacientes 1 y 2. realizadas con la aplicación diseñada “ADCquant” A) Lesión. B) LCR. C) Zona Sana. D) Zonas anteriores superpuestas.

3.2 Evaluación por imágenes de ADC

A continuación se exponen los resultados obtenidos en la investigación, relacionados con los valores cuantitativos de ADC para la clasificación de los tejidos cerebrales de los individuos bajo estudio.

En la figura 5 se muestra un ejemplo de diferentes zonas medidas en uno de los pacientes del estudio. Aquí se observa la cuantificación del ADC en tres zonas irregulares: isquémicas, sana contralateral y líquido cefalorraquídeo.

Los resultados obtenidos en las mediciones realizadas a los sujetos con lesiones isquémicas

involucrados en el experimento se muestran en la tabla 3.

Los valores de ADC en las regiones infartadas que evolucionan con el tiempo, son útiles para decidir el estadio clínico, y proporcionar evidencias para guiar el tratamiento de un paciente. Aunque no siempre esos valores son comparables entre sí por la variabilidad biológica y los diferentes estadios temporales de los pacientes y porque la muestra es muy pequeña. Estas constituyen algunas de las limitantes de esta investigación.

Las mediciones muestran diferencias entre los valores de ADC en las zonas estudiadas como se muestra en la figura 6. En las regiones isquémicas tienen valores bajos de ADC (50.7 ± 8.7) $\cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$ con respecto a las zonas sanas (83.0 ± 9.4) $\cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$ y líquido cefalorraquídeo (311.4 ± 12.1) $\cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$. Estos hallazgos

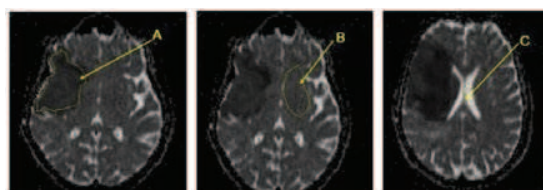


Figura 5. Zonas medidas en los mapas de ADC en el paciente No. 5. A) tejido isquémico B) tejido sano contralateral, C) líquido cefalorraquídeo.

Tabla 3. Valor medio del adc en áreas de tejido patológico, sano contralateral, y líquido cefalorraquídeo por paciente.

Paciente	ADC Patológico (* $10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$)	ADC Sano (* $10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$) (contralateral)	ADC LCR (* $10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$)
1	32.1±9.2	82.9±6.2	302.9±10.3
2	60.3±9.9	72.0±7.2	323.1±10.9
3	49.3±13.1	83.0±15.7	283.4±9.5
4	54.9±10.0	80.5±13.0	300.5±17.4
5	49.6±16.3	87.9±12.7	313.4±13.4
6	50.8±9.7	78.7±6.1	359.8±15.4
7	51.8±11.6	86.4±10.0	327.2±12.6
8	57.3±12.6	80.0±6.8	332.9±11.1
9	53.5±8.3	82.7±9.5	328.8±18.3
10	49.8±14.4	79.2±12.3	291.9±11.8
11	62.1±7.7	108.5±9.0	291.2±10.2
12	38.8±10.7	82.4±8.5	330.6±8.5
13	59.8±5.5	73.6±2.9	255.2±9.5
14	40.0±11.5	84.7±11.3	318.8±10.1
Med±Ds	50.7±8.7	83.0±9.4	311.4±12.1

son coincidentes con la literatura [6]. Los bajos valores de ADC en la lesión se deben a la restricción de la difusión del agua causada por la poca movilidad de las moléculas de agua intracelularmente, este proceso comienza con la misma inmediatez del inicio del accidente isquémico [4], [5], [10].

Los valores de los resultados obtenidos analizados estadísticamente mediante un ANOVA (figura 7) evidencian la diferencia de los tejidos patológicos con respecto a los tejidos sanos y líquido cefalorraquídeo. Los resultados preliminares muestran que estos valores pueden ser considerados como marcadores cuantitativos de la isquemia, pues existen diferencias estadísticas entre los grupos de tejidos que se analizaron.

Los valores de ADC de los voluntarios sanos se compararon con los del tejido cerebral sano de pacientes menores y mayores de 60 años. Ver Tabla 4.

Los resultados de la Tabla 4 muestran que el valor medio del ADC en el tejido sano de los voluntarios es $(80.9 \pm 6.7) \cdot 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$, mientras que en los pacientes menores de 60 años $(79.2 \pm 8.2) \cdot 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$ y en los mayores de 60 años $(89.7 \pm 11.3) \cdot 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$. En la muestra estudiada no existen diferencias estadísticamente significativas entre estos valores. Esto significa que la edad no influyó significativamente en el valor del ADC del tejido sano, aunque la muestra no es representativa en cuanto al número de pacientes e individuos sanos. Por esto no fue posible durante el estudio confirmar o negar un resultado previo a este trabajo [17] referente al cambio del ADC con la edad.

No obstante los resultados positivos del “ADCquant” como herramienta de cálculo de

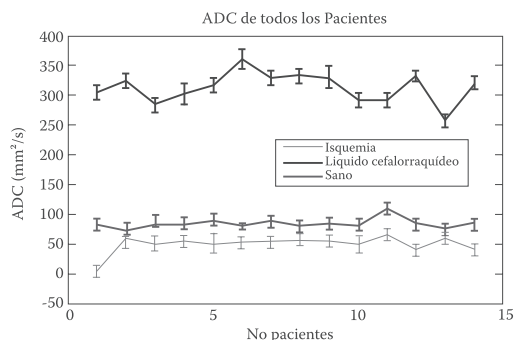


Figura 6. Valores medios de los ADC de las 3 zonas medidas en un total de 14 pacientes. Existen diferencias significativas entre las tres zonas estudiadas.

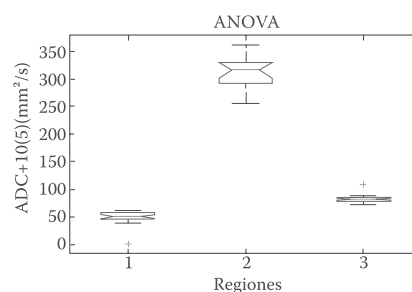


Figura 7. Resultados estadísticos obtenidos con el ANOVA de las 3 regiones analizadas. Región 1- Zona isquémica. Región 2 líquido cefalorraquídeo y Región 3 zona sana contralateral.

los mapas cuantitativos de ADC aún hay varias limitaciones que resolver. A continuación se enumeran algunas. La primera es que la muestra de pacientes es muy pequeña y no lo suficientemente homogénea, en segundo lugar las ventanas de tiempo desde el inicio del cuadro isquémico hasta el diagnóstico es incierta. En tercer lugar no se evaluaron los ADC a lo largo del cuadro isquémico de cada paciente y por lo tanto los valores de diferenciaciones entre pacientes tiene un

Tabla 4. Valores de adc en las áreas de tejido sano por paciente y para los voluntarios sanos

No.	ADC*10 ⁻⁵ (mm ² /s) (voluntarios sanos -60 años)	ADC*10 ⁻⁵ (mm ² /s) (paciente -60 años)	ADC*10 ⁻⁵ (mm ² /s) (pacientes +60 años)
1	79.7 ± 8.0	80.5 ± 12.9	83 ± 15.7
2	78.6 ± 8.1	80.0 ± 6.8	87.9 ± 12.7
3	76.8 ± 4.9	79.2 ± 12.3	86.4 ± 9.9
4	81.3 ± 6.8	73.6 ± 2.9	82.7 ± 9.5
5	88.0 ± 5.6	82.9 ± 6.2	108.5 ± 9.1
Med±Ds	80.9 ± 6.7	79.2 ± 8.2	89.7 ± 11.3

valor muy relativo. Y finalmente la imposibilidad de obtener tensores de difusión ni tractografías y los valores asociados a esta como la anisotropía factorial. Por eso hay que seguir trabajando en su desarrollo.

4. CONCLUSIONES

La herramienta demostró su efectividad en un phantom y algunos pacientes con isquemia cerebral. También se logró una clasificación preliminar de los valores de ADC del tejido cerebral afectado por ictus en las primeras 12 horas.

Se evidenció una vez más que el mapa de ADC muestra utilidad en el diagnóstico y que este tiene valor como marcador cuantitativo de la isquemia.

Se desarrolló una herramienta autóctona que incorpora facilidades que brindan otros software y que permite cuantificar los valores obtenidos de los mapas de ADC.

5. AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas por haber prestado sus instalaciones. A lo doctores Dr. C. José Calos Ugarte, Dra. Dayana Ugarte y a la Dra. Carmen Lorente por su apoyo con la información de los pacientes objeto de estudio.

6. REFERENCIAS

[1] Lorente C. L. *Utilidad de la Secuencia de Difusión por Resonancia Magnética en el Diagnóstico del Ictus Isquémico*, Tesis de Especialista en Radiología. Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana, 2012.

[2] Rojas J. I. LP, Romano M., Riccio P. M., Cristiano E. "Registro de enfermedad cerebrovascular isquémica", *Medicina*. vol. 66, n. 6, pp. 547-551, 2006.

[3] Corine A. E., Osseby G. V., Rouaud O. "Influence of prior transient ischaemic attack on stroke prognosis", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. vol. 82, n. 9, pp. 993-1000, 2011.

[4] González R. G., Schaefer P. W., Buonanno F. S., Schwamm L. H., Budzik R. F., Rordorf, G. "Diffusion-weighted MR Imaging: Diagnostic Accuracy in Patients Imaged within 6 Hours of Stroke Symptom Onset", *Radiology*. vol. 210, n. 1, pp. 155-162, 1999.

[5] Oppenheim C., et al. "Prediction of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction by Diffusion-Weighted", *Stroke*. vol. 31, pp. 2175- 2181, 2000.

[6] Contreras O. A. "Secuencias funcionales en resonancia magnética (difusión, DTI, espectroscopia)", *Academic Journal*. vol. 14, n. 1, pp. 58-68, 2009.

[7] Shen J.M, Xia X.W, Kang W.G, Yuan J.J, Sheng L. L. "The use of MRI apparent diffusion coefficient (ADC) in monitoring the development of brain infarction", *BMC Medical Imaging*. Vol. 11, n. 6, pp.14-23, 2011.

[8] Bammer R. "Basic principles of diffusion-weighted imaging", *European Journal of Radiology*. vol. 45 pp. 169-184, 2003

[9] Naggara O, Raymond J, Ayllon D. A M, Al-Shareef F, Touzé E, et al. "T2 Susceptibility Vessel Sign" Demonstrates Clot Location and Length in Acute Ischemic Stroke", *PLoS ONE*. vol. 8, n. 10. pp. 1-9, 2013.

[10] Gonzalez, R. G. "Clinical MRI of acute ischemic stroke," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. vol. 36, no. 2, pp. 259– 271, 2012.

[11] Olivot J. M., Mosimann P. J., Labreuche J., Inoue M., Meseguer E., Desilles J. P., Rouchaud A., Klein I. F., Straka M., Bammer R., Mlynash M., Amarenco P., Albers G. W., Mazighi M. "Impact of diffusion-weighted imaging lesion volume on the success of endovascular reperfusion therapy", *Stroke*. vol. 44, n. 10. pp. 2205-11, 2013.

[12] Dubey P., Pandey S., Moonis G. "Acute Stroke Imaging: Recent Updates", *Stroke Research and Treatment. Volume 2013, p 6+*, [Online]. Available: <http://www.hindawi.com/journals/srt/2013/767212/> [Accessed Nov 24, 2013].

[13] Tofts P. *Quantitative MRI of the brain. Measuring changes by disease*. John Wiley & Sons Inc, New York. 2003.

[14] Walter T., Shattuck D., Baldock R. "Visualization of image data from cells to Organisms", *Nature America*. vol. 7, pp. 26-41, 2010.

[15] González E., Noda M., and Domínguez W. "Cuantificación de descriptores de la calidad de Tomógrafos por Resonancia Magnética a bajos campos", *Universidad Ciencia y Tecnología*, vol. 5, pp. 65-72, 2001.

[16] PS 3.1. *Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM). Part 1: Introduction and Overview*, National Electrical Manufacturers Association, New York, USA, 2003.

[17] Klose U., Batra M., Nägele T. "Age-dependent changes in the histogram of apparent diffusion coefficients values in magnetic resonance imaging", *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 5, n. 78: doi:10.3389/fnagi.2013.00078, 2013.