UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

ANÁLISIS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA PESADAS POR DIFUSIÓN

Andrés Felipe Giraldo Román

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá, Colombia
2014

ANÁLISIS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA PESADAS POR DIFUSIÓN

Andrés Felipe Giraldo Román

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Física Médica

Director:
Luis Agulles Pedrós, Dr. rer.nat

Línea de Investigación:
Imágenes Diagnósticas en Física Médica.

Grupo de Investigación:
Grupo de Física Médica

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá, Colombia
2014

Agradecimientos

A mis padres por su incanzable lucha y por su apoyo incondicional durante estos años.

A mi director por sus valiosos aportes.

Al profesor Francisco Ortiz de la Universidad de Uppsala por suministrar las imágenes de resonancia magnética en las que se basó este trabajo, además de sus oportunas observaciones al mismo.

Resumen

El uso de la técnica de Imágenes por Resonancia Magnética adicionando una secuencia específica de pulsos de gradiente de campo magnético, es actualmente el único método capaz de cuantificar la difusión in vivo de los protones ligados a moléculas de agua. Aprovechando la relación existente entre el coeficiente de difusión del agua, que disminuye con la densidad celular, y los diferentes tipos de neoplasias, el presente estudio pretende analizar mediante modelos matemáticos, uno mono-exponencial y otro bi-exponencial conocido como modelo IVIM, la correlación de los ajustes en dichos modelos, a medida que la cantidad de gradientes de difusión se reduce buscando una disminución del tiempo de examen.

Este estudio se enfocó en imágenes de próstata puesto que gran parte de las enfermedades de tipo oncológico en hombres adultos se alojan en dicha glándula, aumentando su tamaño en determinadas regiones, lo que incrementa la densidad celular y con ello el desplazamiento de moléculas de agua se ve reducido. Para implementar dichos modelos se seleccionó un corte axial representativo de la región prostática que fue adquirido con 14 gradientes diferentes de difusión "b", seleccionados en la rutina de adquisición del equipo de resonancia magnética. Con ayuda de un algoritmo diseñado en matlab que toma en cuenta a cada uno de estos modelos matemáticos, así como la cantidad de gradientes y sus magnitudes, se evaluó a partir del coeficiente de correlación, la mínima cantidad de gradientes de difusión necesarios para mantener una buena aproximación a cada modelo disminuyendo el tiempo total por estudio.

Con base en los resultados obtenidos se concluyó que no es recomendable realizar un estudio de este tipo con menos de 8 gradientes de difusión por corte, ya que la incertidumbre asociada por debajo de 8 gradientes no corresponde con una buena correlación entre los datos, sin embargo, este estudio no es concluyente dado el tamaño de la muestra, por lo que se recomienda ampliar la cantidad de pacientes para verificar la estabilidad del método.

Palabras clave: Resonancia magnética, difusión, perfusión, modelo IVIM.

Abstract

The use of the technique of Magnetic Resonance Image adding a sequence-specific of gradient pulses of magnetic field, is currently the only method capable of quantify the diffusion in vivo of protons associated to water molecules. Advantage the relationship between the diffusion coefficient water, wich decreases with the cell density, and the different types of diseases, this study intended analyze by mathematical models, a mono-exponential and other bi-exponential known as IVIM model, correlating adjustments to the models, as the amount of diffusion gradients reduced searching a decreased of the exam time.

This study focused in prostate images because many of the deseases oncological in adult men stay in this gland, increasing its size in certain regions as well as cell density, reducing the displacement of water molecules. An axial section was selected, acquired with 14 gradients of diffusion "b" selected in the acquisition routine in the magnetic resonance equipment. Using an algorithm designed in matlab, that takes into account each of these mathematical models, and the quantify of gradients and their magnitudes, was evaluated from the coefficient of correlation, the minimum amount of diffusion gradients required to maintain a good approximation to each model decreasing the total time for study.

Based on the results obtained it was concluded that it is not recommended perform an study of this type with less that eight diffusion gradients by section, since the uncertainty associated below eight gradients doesn't correspond with a good correlation between the data, however, this study isn't conclusive because of the size of the sample, recommended expanding the number of patients to verify the stability of the method.

Keywords: Magnetic resonance, diffusion, perfusion, IVIM model.

Contenido

Inicialmente se presenta una explicación del fenómeno físico de la resonancia magnética, así como la manera en la que las imágenes son reconstruidas a partir de la información captada por las antenas que reciben la señal. Debido a que por medio de la técnica de resonancia magnética se desea cuantificar la difusión del agua, se muestra la descripción del fenómeno de difusión y los modelos matemáticos empleados para cuantificar esta cantidad, que varía debido a cambios en la densidad celular de los tejidos.

Ya que el estudio se realizó a partir de imágenes de próstata ponderadas en difusión, debido a la alta incidencia de patologías en esta glándula, se describe su anatomía y el sitio donde existe mayor recurrencia de la enfermedad.

Finalmente se presentan los materiales y métodos, el análisis y los resultados, conclusiones y perspectivas. Como un apéndice al final se halla el código fuente del algoritmo empleado para evaluar los modelos matemáticos empleados.

Índice general

Índice general v

1. Fundamento teórico 1
1.1. Resonancia Magnética Nuclear (RMN) . . . 1
1.2. Ecuación de movimiento de los momentos magnéticos (μ) . . . 3
1.3. Movimiento de momentos magnéticos . . . 6
1.4. Tiempos de relajación y ecuaciones de Bloch . . . 8
1.4.1. Tiempos de relajación . . . 9
1.4.2. Ecuaciones de Bloch . . . 14
1.5. Formación y reconstrucción de la imagen . . . 15
1.5.1. Localización espacial . . . 15
1.5.2. Codificación de frecuencia y fase . . . 18
1.5.3. Espacio k . . . 21

2. Difusión y Perfusión 25
2.1. Difusión . . . 25
2.1.1. Modelo de difusión escalar . . . 27
2.1.2. Modelo del tensor de difusión . . . 28
2.1.3. Medida y atenuación de la señal de difusión . . . 29
2.2. Perfusión . . . 30
2.3. Modelo IVIM . . . 30
2.3.1. Efectos del modelo IVIM en la señal espín-eco . . . 30
2.3.2. Modelo de un tejido biológico . . . 33
2.3.3. Perfusión microcapilar: Implicaciones para las medidas DW-MRI y los cálculos del ADC . . . 34

3. Glándula prostática 36
3.1. Modelo anatómico . . . 37

4. Materiales y métodos 40

5. Análisis y resultados 42
5.1. Difusión con el modelo monoexponencial . . . 42
5.1.1. Mapa de difusión . . . 43
5.1.2. Fracción de perfusión . . . 45
5.2. Modelo IVIM . . . 47

5.2.1. Análisis mediante el modelo IVIM 48
5.3. Intercomparación entre los diferentes parámetros en ambos modelos 50
5.4. Evaluación del coeficiente de correlación del ajuste en función del número de gradientes b para el corte 59

6. Conclusiones y perspectivas **65**

A. Algoritmo diseñado con Matlab **67**

Bibliografía **70**

Justificación y objetivos

Motivación y justificación

Pablo Soffia S.[15] hace énfasis en la importancia de la técnica de imágenes por resonancia magnética ponderadas en difusión puesto que no es una técnica invasiva, además de ser el único método capaz de detectar y medir la difusión molecular in vivo, es decir, la traslación de los protones presentes en las moléculas de agua.

Otros autores [16] reportan la disminución del coeficiente de difusión aparente (ADC) en órganos y/o tejidos en presencia de neoplasias. Dicho coeficiente en la glándula prostática tiene un valor elevado en la zona periférica ya que en dicha zona no es común este tipo de patología, además, debido a la alta densidad celular que caracteriza a los tumores, el espacio extracelular se reduce considerablemente, razón por la cual, la traslación de las moléculas de agua se ve reducida. Estos autores además recalcan la facilidad operacional del examen, puesto que no requiere de medio de contraste y además, de todas las técnicas funcionales de MRI, el método de imágenes ponderadas en difusión (DWI) es el más práctico y simple de implementar.

La gran mayoría de las enfermedades oncológicas del sistema genito urinario masculino se localizan en la grándula prostática, que aumenta de tamaño en ciertas regiones e incrementa su densidad celular. Se ha demostrado ([12], [18]) que existe una correlación entre los diferentes tipos de tumores y el coeficiente de difusión del agua, que varía dependiendo de la facilidad en la que ocurra la traslación de las moléculas de agua en los tejidos, principalmente en los espacios extracelulares.

Mediante la técnica de resonancia magnética es posible cuantificar el desplazamiento de los protones presentes en moléculas de agua (difusión) adicionando gradientes de difusión. La cantidad de estos gradientes varía el tiempo de duración del estudio, por tal motivo se analizará la cantidad mínima de gradientes de difusión necesarios para tener una buena técnica, ganando de esta manera tiempo por paciente.

Objetivos

Objetivo general

Analizar mediante modelos matemáticos el coeficiente de difusión del agua en imágenes de próstata mediante la técnica de Resonancia Magnética.

Objetivos específicos

1) Desarrollar un protocolo para el análisis de la difusión en imágenes in vivo mediante la técnica de Resonancia Magnética.

2) Analizar los coeficientes de difusión y fracción de perfusión mediante el modelo IVIM y su aproximación monoexponencial.

3) Comparar ambos modelos, el monoexponencial y el IVIM evaluando parámetros como el tiempo total de adquisición y la eficiencia del ajuste.

4) Evaluar la bondad del ajuste mediante el coeficiente de correlación para cada modelo en función de la cantidad de gradientes de difusión empleados en el corte.

Introducción

Investigaciones han consolidado a la imagen potenciada en difusión (*diffusion weighted image* [DWI]) en resonancia magnética como una importante herramienta para la detección y caracterización de lesiones en las que la difusión de las moléculas de agua se reduce, principalmente en los espacios extra celulares debido a la alta densidad de células. Por otro lado se resalta, tanto la ausencia de radiaciones ionizantes como el hecho de no tener que emplear medio de contraste paramagnético, lo que permite realizar el estudio en pacientes con insuficiencia renal.

La secuencia empleada es una secuencia potenciada en T_2 que es modificada al aplicar un gradiente bipolar de difusión. En las DWI, los tejidos en los que se restringe la difusión muestran una señal hiperintensa y aquellos en los que la difusión está facilitada arrojan una señal más baja o hipointensa. Sin embargo, la intensidad de la señal obtenida además de depender del movimiento de las moléculas de agua, también guarda relación con la amplitud, duración e intervalo del gradiente aplicado. Proporcional a estos tres factores, existe un parámetro conocido con el nombre de "valor b" ajustable en el equipo, que al modificarse, altera la sensibilidad de la difusión y la señal se modifica.

La señal detectada no solo surge de la difusión de los protones presentes en moléculas de agua en los tejidos, sino que además incluye la difusión debida a la microcirculación dentro de la red capilar o perfusión. Ambos procesos resultan en una dispersión de fase, conduciendo a la atenuación de la señal. Estas contribuciones son incluidas dentro del modelo IVIM, de ahí que en éste resulten dos coeficientes de difusión.

En este estudio se presenta un análisis del coeficiente de difusión del agua en imágenes de pelvis de un paciente de género masculino adquiridas con un equipo de resonancia magnética de 3.0 T y 14 gradientes de difusión por corte. Como consecuencia, los protones unidos a moléculas de agua que se encuentren difundiendo en el medio, experimentarán una intensidad de campo magnético diferente, producto del cambio en su ubicación física relativa al gradiente. Debido a la incapacidad de dichos protones de recuperar su fase inicial, se producirá una atenuación de la señal en comparación con la señal previa a la aplicación de los gradientes. La razón entre estas señales, es utilizada dentro de cada modelo matemático para describir el decaimiento de la señal debido a la difusión.

Capítulo 1

Fundamento teórico

1.1. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es el fenómeno en el que se fundamenta la adquisición de señales en técnicas de Imágenes de Resonancia Magnética (IRM), cuya base física es la interacción entre un núcleo atómico con momento magnético distinto de cero y un campo magnético externo.

El fenómeno de RMN es observado cuando un sistema de núcleos en presencia de un campo magnético estático $\vec{B}_0$ experimenta una perturbación por un campo magnético oscilante. La frecuencia ω de oscilación del campo debe satisfacer la condición:

$$\hbar\omega = |E_i - E_{i'}| \tag{1.1}$$

Donde E_i y $E_{i'}$ son dos energías Zeeman[1] de la interacción magnética entre un núcleo y $\vec{B}_0$. Para determinar la frecuencia a la cual ocurre el fenómeno de resonancia, se considera que la interacción es descrita por el Hamiltoniano[2] [2]

$$H = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0, \tag{1.2}$$

donde $\vec{\mu}$ es el momento magnético del núcleo, el cual se puede expresar como

$$\vec{\mu} = \gamma\hbar\vec{I}, \tag{1.3}$$

donde $\hbar\vec{I}$ es el momento angular $\vec{J}$ del núcleo y γ es una constante llamada *razón giromagnética*. La energía de interacción en la ecuación 1.2 depende de la orientación relativa de los momentos magnéticos al campo aplicado. En el caso cuando $I = 1/2$, las energías de interacción están dadas por (ver figura 1.1)

$$\Delta E = \begin{cases} -\frac{\gamma\hbar\vec{B}_0}{2}, & \text{si } \mu \text{ está en dirección a } \vec{B}_0 \\ \frac{\gamma\hbar\vec{B}_0}{2}, & \text{si } \mu \text{ está en dirección contraria a } \vec{B}_0. \end{cases}$$

[1] Cada nivel energético del átomo se desdoblará en varios subniveles al someter a éste a un campo magnético externo.

[2] En principio, la ecuación de Schrödinger involucra el movimiento de todos los núcleos y todos los electrones, de esta manera, el operador Hamiltoniano involucra las interacciones entre todas estas partículas.

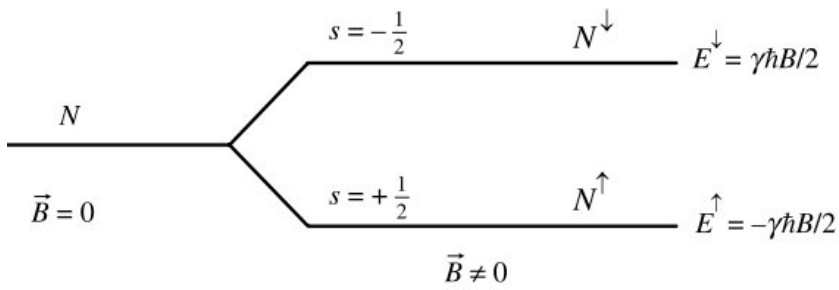

Figura 1.1: Interacción entre protones y el campo magnético externo B resultando en la separación de los niveles de energía. Los protones que se alinean en la dirección del campo tienen más baja energía que los protones que se alinean contra él. En el estado de equilibrio, la razón del número de protones que pueblan los dos niveles energéticos $n_{-\frac{1}{2}}/n_{\frac{1}{2}}$ es gobernada por la distribución de Boltzmann. Imagen tomada y adaptada de [1].

De forma general las energías Zeeman se pueden expresar como $E_m = -m\gamma\hbar B_0$, donde $m = -I, -I+1, ..., I$. De la teoría de perturbaciones se sabe que un campo magnético oscilante puede producir transiciones entre los estados con número magnético m y m', solo si $m - m' = \pm 1$. Dicho de otro modo, únicamente las transiciones entre niveles adyacentes Zeeman separados por una energía $\Delta E = \gamma\hbar B_0$ son permitidos. Este resultado deja claro que la frecuencia de resonancia en la ecuación 1.1 está dada por

$$\omega = \Delta E/\hbar = \gamma B_0 \tag{1.4}$$

Esta frecuencia se denomina *frecuencia de Larmor* y depende tanto de la razón giromagnética como del campo magnético estático aplicado. En las técnicas MRI clínicas es del orden de 50 MHz, el rango de radio frecuencias.[3]

En RMN un campo de radio frecuencia (r.f) aplicado sobre un sistema de núcleos atómicos, induce transiciones entre los niveles de energía Zeeman adyacentes. Considerando el núcleo de hidrógeno con espín $I = \frac{1}{2}$ y en equilibrio térmico, la probabilidad de encontrar un núcleo en un estado particular con energía E_m está dado por

$$P_m = \frac{1}{Z}\exp\left(\frac{-E_m}{kT}\right) \tag{1.5}$$

donde $Z = \sum_m e^{\frac{-E_m}{kT}}$ es la función de partición, k es la constante de Boltzmann y T es la temperatura. Debido a que $E_{\frac{1}{2}} < E_{-\frac{1}{2}}$, el equilibrio en la población de los núcleos de hidrógeno ($n_{\frac{1}{2}}$) con la menor energía $E_{\frac{1}{2}}$ excede a la población de núcleos ($n_{-\frac{1}{2}}$) con mayor energía $E_{-\frac{1}{2}}$. Como consecuencia, hay mayor transiciones inducidas desde el nivel de baja energía al nivel de alta energía que en el caso contrario. Aunque la diferencia de población en los niveles energéticos es muy pequeña (por ejemplo, $(n_{\frac{1}{2}} - n_{-\frac{1}{2}})/n_{\frac{1}{2}} \approx \gamma\hbar B_0/kT \sim 10^{-5}$ a 1 Tesla)[3], el gran número de núcleos involucrados en las transiciones inducidas entre estos niveles hace posible observar la absorción de energía de r.f en muestras macroscópicas de sólidos, líquidos o gases. Debido a la probabilidad de que las transiciones inducidas

[3] A 0K, todos los espínes estarán orientados paralelos a B_0 y el vector de magnetización será máximo.[3]

alcancen su máximo cuando la frecuencia r.f sea γB_0, se puede esperar que la energía de absorción sea máxima a la frecuencia de resonancia. [2]

Debido a que la energía de interacción magnética en la ecuación 1.2 alcanza su máximo cuando μ está orientado en la dirección de B_0, la probabilidad de que un momento magnético esté paralelo a B_0 es mayor a que esté antiparalelo a B_0. Como consecuencia, en equilibrio térmico más momentos magnéticos en una muestra son alineados con el campo externo que contra él (figura 1.2). Queda por lo tanto claro que el momento nuclear promedio μ es paralelo al campo aplicado y debido a que la magnetización M es proporcional a μ , el equilibrio de la magnetización satisface las condiciones:

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_{\text{Protones en V}} \vec{\mu}_i$$

$$M_z = M_0 > 0, \quad M_x = 0 \quad y \quad M_y = 0 \tag{1.6}$$

Donde el eje z es tomado en la dirección de B_0. La ecuación que describe la magnetización en un sistema de núcleo con espín I y razón giromagnética γ_I puede ser escrita como

$$M_0 = \frac{n_I \hbar^2 \gamma_I^2 I(I+1)}{3kT} B_0, \tag{1.7}$$

Se asume que la diferencia de energía entre los niveles adyacentes Zeeman es mucho menor que la energía térmica del núcleo, que es, $\hbar\gamma_I B_0/kT << 1$. [2]

1.2. Ecuación de movimiento de los momentos magnéticos (μ)

Usando tanto la acuación 1.3 (donde $J = \hbar I$) entre el espín y el momento magnético y la expresión $\vec{N} = \vec{\mu} \times \vec{B_0}$ para el torque sobre un momento magnético debido a un campo magnético externo $\vec{B_0}$, se encuentra que $\frac{d\vec{J}}{dt} = \vec{N}$ se reduce a

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J} \qquad \frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma \frac{d\vec{J}}{dt} \qquad \frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma \vec{\mu} \times \vec{B_0} \tag{1.8}$$

Esta ecuación fundamental de movimiento explica en la teoría clásica el movimiento de un momento magnético $\vec{\mu}$ en un campo magnético externo $\vec{B_0}$ ya que el correspondiente movimiento de precesión es importante en las aplicaciones de RM, una de las aproximaciones a su solución se muestra a continuación.

Representación geométrica

Cuando el cambio en la tasa del tiempo de un vector es proporcional al producto cruz que involucra a ese vector ($\vec{\mu}$), su magnitud $\mu = |\vec{\mu}|$ permanece constante, tal como en el movimiento predicho por el *torque magnético* en la ecuación 1.8, por lo que $\frac{d\mu}{dt} = 0$.

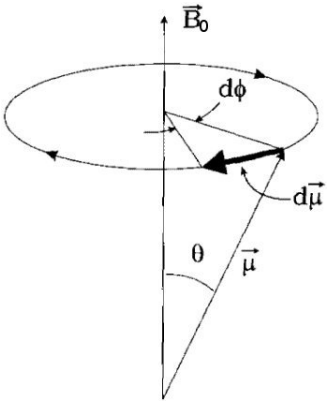

Figura 1.2: Precesión en el sentido de las agujas del reloj del espín de un proton sobre un campo magnético. Como se muestra, el diferencial $d\phi$ es negativo. Imagen tomada y adaptada de [4].

La magnitud puede estar fija pero la dirección está cambiando. El cambio instantáneo en la dirección del momento magnético es equivalente a una rotación instantánea hacia la izquierda sobre $\vec{B}_0$, el otro vector en el producto cruz. El cambio diferencial del momento en el tiempo dt es $d\vec{\mu} = \gamma\vec{\mu} \times \vec{B}_0\ dt$, que es perpendicular al plano definido por μ y $\vec{B}_0$. Esto empuja la punta de $\vec{\mu}$ (cuando es visto desde *arriba* con $\vec{B}_0$ apuntando hacia el observador) a una precesión en sentido horario alrededor de una trayectoria circular. La punta podría permanecer en el mismo círculo si $\vec{B}_0$ fuera constante en el tiempo. Si $d\phi$ es el ángulo subtendido por $d\vec{\mu}$, y θ es el ángulo entre $\vec{\mu}$ y $\vec{B}_0$, la geometría de la la figura 1.2 muestra que

$$|d\vec{\mu}| = \mu \sin\theta |d\phi| \tag{1.9}$$

En el otro caso,

$$|d\vec{\mu}| = \gamma|\vec{\mu} \times \vec{B}_0|dt = \gamma\mu B_0 \sin\theta dt \tag{1.10}$$

Una comparación da $\gamma B_0|dt| = |d\phi|$ con $B_0 \equiv |\vec{B}_0|$, dando la conocida fórmula de precesión de Larmor,

$$\omega \equiv \left|\frac{d\phi}{dt}\right| = \gamma B_0 \tag{1.11}$$

a lo largo de un eje instantáneo definido por una rotación en sentido horario sobre $\vec{B}_0$. Que es,

$$\frac{d\phi}{dt} = -\omega \tag{1.12}$$

por lo que el vector de velocidad angular es

$$\vec{\omega} = -\omega\hat{z} \tag{1.13}$$

Si el campo está a lo largo del eje z y es constante en el tiempo, $\vec{B}_0 = B_0\hat{z}$, la solución de la ecuación 1.12 es

$$\phi = -\omega_0 t + \phi_0 \qquad \text{(campo constante)} \tag{1.14}$$

donde ϕ_0 es el ángulo inicial. De nuevo, se nota el signo menos (ϕ es el ángulo azimutal usualmente definido por la ley de la mano derecha a lo largo del eje z); la ecuación 1.14 muestra una precesión constante hacia la izquierda a lo largo de la dirección del campo. Ahora se define la frecuencia de Larmor para el caso del campo contante como

$$\omega_L(\text{campo constante}) \equiv \omega_0 \equiv \gamma B_0 \tag{1.15}$$

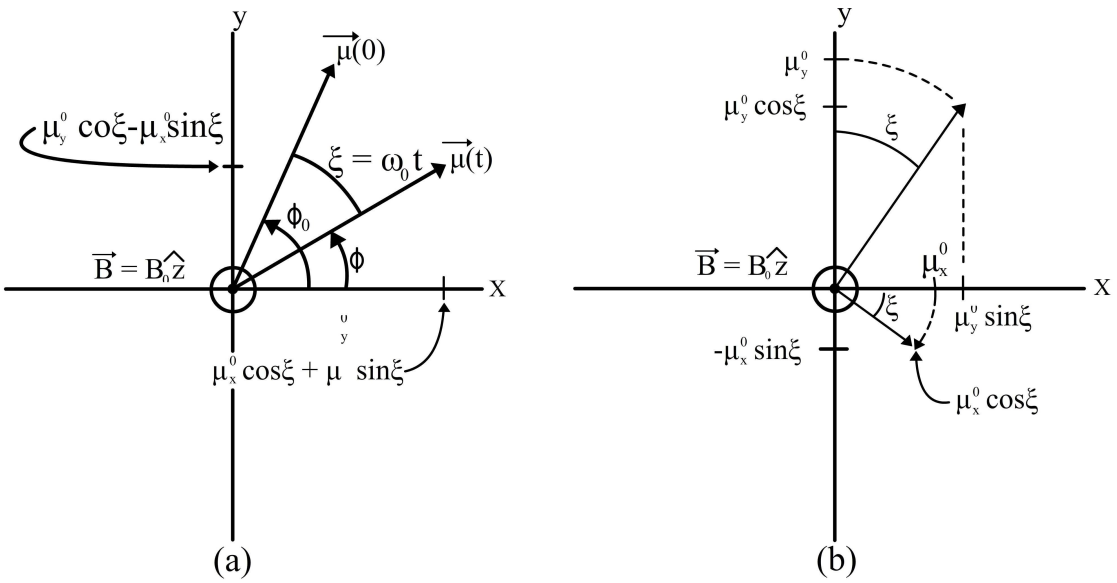

Figura 1.3: El vector $\vec{\mu}(t)$ es obtenido por la rotación en sentido horario de $\vec{\mu}(0)$ a través de un ángulo $\xi = \omega_0 t$ sobre el eje z ($\phi = -\xi + \phi_0$). Las coordenadas cartesianas de $\vec{\mu}(t)$, muestran en (a), puede ser encontrado rotando las componentes individuales de $\vec{\mu}(0)$, como se muestra en (b). Note que $\mu_x^0 \equiv \mu_x(0)$, $\mu_y^0 \equiv \mu_y(0)$. La componente z del vector no está cambiando, únicamente las componentes transversales se muestran en las figuras. La rotación en sentido horario corresponde con la precesión del momento magnético sobre el campo magnético estático $B_0\hat{z}$. Imagen tomada y adaptada de [4].

Representación cartesiana

En términos de los ejes cartesianos la solución para $\vec{\mu}(dt)$ puede hacerse a partir de la ecuación 1.14 usando la figura 1.3 junto con trigonometría para derivar la respuesta para $\vec{B_0} = B_0\hat{z}$. La componente z del momento magnético no está cambiando durante la rotación, además las nuevas componentes x e y resultan de las rotaciones separadas de los dos vectores $\mu_x(0)\hat{x}$ y $\mu_y(0)\hat{y}$ tal como se muestra en la figura 1.3. Las fórmulas para las componentes x e y totales de $\vec{\mu}$ pueden hallarse, y la respuesta combinada en términos de sus valores iniciales tiene la forma de rotación.

Por tanto, en el caso de $\vec{B_0}$ estático, una solución para la ecuación 1.8 está dada por [4]

$$\vec{\mu}(t) = \mu_x(t)\hat{x} + \mu_y(t)\hat{y} + \mu_z(t)\hat{z} \tag{1.16}$$

con

$$\begin{aligned}\mu_x(t) &= \mu_x(0)\cos\omega_0 t + \mu_y(0)\sin\omega_0 t\\ \mu_y(t) &= \mu_y(0)\cos\omega_0 t - \mu_x(0)\sin\omega_0 t\\ \mu_z(t) &= \mu_z(0)\end{aligned} \tag{1.17}$$

1.3. Movimiento de momentos magnéticos

Se considera a continuación el efecto conjunto de dos campos ubicados perpendicularmente entre si, es decir, un campo estático y otro de r.f menos fuerte que el primero. El movimiento de un momento magnético inmerso en estos campos es analizado mediante el uso de un sistema de referencia inercial el cual se define en términos de la frecuencia del campo (figura 1.4). Esto permite que el momento magnético sea más eficiente rotando lejos de la dirección del campo estático cuando la frecuencia del campo de r.f coincide con la frecuencia de precesión de Larmor, lo cual constituye una condición para que ocurra el fenómeno de resonancia. [4]

En la presencia de un campo de r.f $\vec{B_1}$ de frecuencia ω, el movimiento de $\vec{\mu}$ en el sistema de coordenadas de referencia es descrito por la ecuación

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \vec{\mu} \times \gamma(\vec{B_0} + \vec{B_1}) \tag{1.18}$$

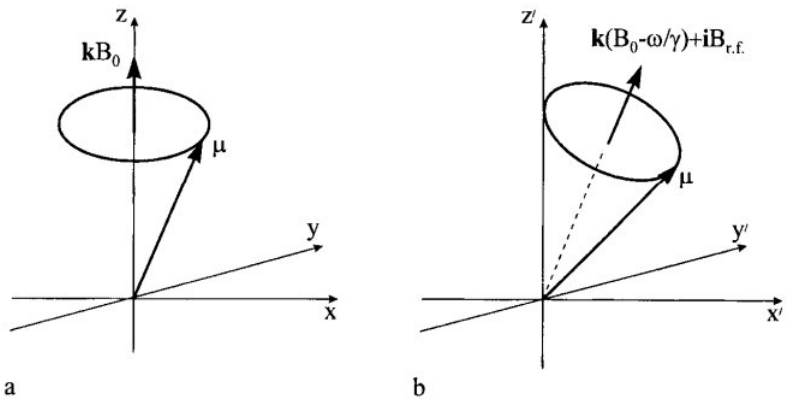

Figura 1.4: (a) Precesión del momento magnético $\vec{\mu}$ sobre $\vec{B_0}$ en el sistema coordenado de laboratorio; (b) precesión de $\vec{\mu}$ sobre el campo magnético efectivo $k(\vec{B_0} - \omega/\gamma) + i\vec{B_{r.f}}$ en el sistema coordenado inercial. Imagen tomada y adaptada de [2].

Para obtener la solución a esta ecuación se considera un sistema coordenado rotando sobre el eje z con una frecuencia angular $-\omega$. La relación entre las componentes de un vector arbitrario $\vec{a}$ en el sistema coordenado de laboratorio $(\vec{a_x}, \vec{a_y}, \vec{a_z})$ y el sistema de referencia inercial $(\vec{a_{x'}}, \vec{a_{y'}}, \vec{a_{z'}})$ está dado por

$$\vec{a_{x'}} = \vec{a_x}\cos\omega t - \vec{a_y}\sin\omega t, \qquad \vec{a_{y'}} = \vec{a_x}\sin\omega t + \vec{a_y}\cos\omega t, \qquad \vec{a_{z'}} = \vec{a_z} \tag{1.19}$$

Ahora se considerará el caso cuando el campo $\vec{B_1}$ está linealmente polarizado y perpendicular a $\vec{B_0}$. Que es,

$$\vec{B_{1,x}} = \vec{B_1}\cos\omega t, \qquad \vec{B_{1,y}} = 0, \qquad \vec{B_{1,z}} = 0 \tag{1.20}$$

La linealidad del campo magnético polarizado en la ecuación 1.20 puede ser considerada como la suma de dos componentes circulares polarizadas rotando alrededor del eje z a la misma frecuencia pero en direcciones opuestas. Se hará enfoque en el efecto de la componente que rota en la dirección de la precesión de Larmor en el sistema coordenado de laboratorio. Debido a que se contrarresta la rotación, la componente solo perturba levemente el movimiento de momentos magnéticos nucleares y sin embargo puede ser despreciada. Usando las ecuaciones 1.18 - 1.20 se obtienen las siguientes ecuaciones de movimiento en el marco de referencia rotado:

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \vec{\mu} \times \gamma[\hat{k}(\vec{B_0} - \vec{\omega}/\gamma) + \hat{\imath}\vec{B_{r.f}}] \tag{1.21}$$

donde $\hat{\imath}$ y $\hat{k}$ son los vectores unitarios en las direcciones x' y z' en el sistema de referencia inercial, $\vec{B}_{r.f} = \frac{\vec{B_1}}{2}$. De acuerdo a esta última ecuación 1.21 la dinámica de $\vec{\mu}$ está definida por el campo magnético *estático* efectivo

$$\vec{B}_{eff} = (\vec{B_0} - \vec{\omega}/\gamma) + \hat{\imath}\vec{B}_{r.f} \tag{1.22}$$

Sin embargo, en el sistema de referencia inercial, $\vec{\mu}$ precesa sobre $\vec{B}_{eff}$ a una frecuencia angular $\gamma[(\vec{B_0} - \omega/\gamma)^2 + \vec{B_{r.f}^2}]^{\frac{1}{2}}$ (figura 2.4 (b)).

De la ecuación 1.21 se puede ver que a la frecuencia de resonancia ($\vec{\omega} = \gamma\vec{B_0}$) el campo magnético efectivo en el sistema de referencia inercial es igual a $\hat{\imath}\vec{B}_{r.f}$. Para considerar el efecto en la irradiación de r.f de resonancia se asume que inicialmente (antes de comenzar la irradiación) $\vec{\mu}$ está orientado en la misma dirección del campo estático $\vec{B_0}$. Durante la irradiación el momento magnético precesará sobre $\hat{\imath}\vec{B}_{r.f}$ en el plano y' - z' en el sistema de referencia inercial a una frecuencia angular $\gamma\vec{B}_{r.f}$. Por ejemplo, una rotación de 90° del momento magnético será completado en un tiempo $t = \pi/2\gamma\vec{B}_{r.f}$ cuando el momento se encuentre a lo largo del eje y'. Si la r.f de irradiación finaliza inmediatamente después de completar la rotación de 90°, luego $\vec{\mu}$ precesará sobre $\vec{B_0}$ en el plano transversal en el sistema coordenado de laboratorio. Tal excitación se conoce como un pulso de 90°. Un pulso de excitación que rote a $\vec{\mu}$ 180° en el sistema de referencia inercial, es referido como un pulso de 180°. Es de notar que una resonancia incluso a un campo r.f relativamente débil puede causar rotación en un ángulo arbitrario en el plano y' - z'.

Debido a que la magnetización M es proporcional al momento magnético promedio $< \mu >$, la ecuación 1.21 puede emplearse para describir la dinámica de M en una muestra bajo la suposición de que las interacciones internucleares durante la irradiación con r.f pueden ser despreciadas. Con base en el hecho de que $\vec{B}_{eff}$ forma un ángulo θ con $\vec{B_0}$ tal que $\tan\theta = \vec{B}_{r.f}/(\vec{B_0} - \vec{\omega}/\gamma)$, se halla que en el caso cuando $\vec{B}_{r.f} << |\vec{B_0} - \vec{\omega}/\gamma|$ la

magnetización nuclear inicial paralela a $\vec{B}_0$ permanecerá alineada a lo largo de $\vec{B}_0$ con una muy pequeña componente transversal de M producida durante la excitación. De esto se sigue que la condición de resonancia $\vec{\omega} = \gamma\vec{B}_0$ es necesaria para una excitación efectiva de la magnetización transversal por un campo de r.f relativamente débil $\vec{B}_{r.f} << \vec{B}_0$ normalmente usado en imágenes de NMR y espectroscopía. [2]

1.4. Tiempos de relajación y ecuaciones de Bloch

Las interacciones de los espínes con sus alrededores son modelados en presencia de los efectos de un campo externo por las ecuaciones de Bloch cuya solución es dada para campos armónicos y constantes. Los tiempos de relajación T_1, T_2, T_2' y T_2^* son introducidos. [4]

Vector Magnetización

Para la obtención de imágenes de estructuras macroscópicas, el enfoque es hecho sobre los protones y su momento magnético local por unidad de volumen, o magnetización $\vec{M}(\vec{r}, t)$. Considerando un elemento de volumen ("voxel") con volumen V suficientemente pequeño para que los campos externos tengan una buena aproximación constante sobre V, pero suficientemente grande para contener un gran número de protones y obtener una buena señal, así, la magnetización se expresa como

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_{\text{Protones en V}} \vec{\mu}_i \tag{1.23}$$

El conjunto de espínes en V, pueden definirse como un dominio de espínes que poseen la misma fase. Una suma sobre las ecuaciones de movimiento para los rendimientos de los espínes individuales

$$\frac{1}{V} \sum_i \frac{d\vec{\mu}_i}{dt} = \frac{\gamma}{V} \sum_i \vec{\mu}_i \times \vec{B}_{ext} \tag{1.24}$$

o

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma\vec{M} \times \vec{B}_{ext} \qquad \text{(sin interacción de protones)} \tag{1.25}$$

Es más útil analizar la magnetización, y su ecuación diferencial, en términos de los componentes paralelos y perpendiculares definidos como relativos al campo magnético estático principal, es decir, $\vec{B}_{ext} = B_0\hat{z}$. La componente paralela, o "longitudinal" de la magnetización es

$$M_{||} = M_z \tag{1.26}$$

Por otro lado, las componentes transversales son

$$\vec{M_{xy}} = M_x\hat{x} + M_y\hat{y} \tag{1.27}$$

Las componentes del producto cruz en la ecuación 1.25 da las ecuaciones desacopladas

$$\frac{d\vec{M}_z}{dt} = 0 \qquad \text{(Sin interacción de protones)} \tag{1.28}$$

y

$$\frac{d\vec{M}_{xy}}{dt} = \gamma\vec{M}_{xy} \times \vec{B}_{ext} \qquad \text{(Sin interacción de protones)} \tag{1.29}$$

Para modelar la interacción entre protones deben ser adicionados términos a las ecuaciones 1.28 y 1.29 que dependen de parámetros de decaimiento, los cuales difieren en ambas ecuaciones. Esto es debido a que la magnetización macroscópica no está fija, se ve afectada por la suma vectorial de espínes de los protones. De ahí que la componente de $\vec{M}$ paralela y perpendicular al campo externo se "*relaje*" de manera diferente en la cercania a sus valores de equilibrio.

1.4.1. Tiempos de relajación

Inmediatamente después de la excitación, la magnetización ahora rota en el plano xy por lo que toma el nombre de *magnetización transversal* o $\vec{M_{xy}}$. Esta magnetización transversal da un aumento en la señal de la bobina receptora. Sin embargo, la señal RM se desvanece rapidamente debido a dos procesos independientes que reducen la magnetización transversal, y de esta manera producen un retorno al estado de mínima energía presente antes de la excitación: la interacción espín - red y la interacción espín - espín. Estos dos procesos producen los tiempos de relajación T_1 y T_2, respectivamente.

Tiempo de relajación longitudinal T_1 (espín-red)

La magnetización transversal decae y los momentos magnéticos gradualmente se vuelven a alinear con el eje z del campo magnético principal B_0. La magnetización transversal permanece dentro del plano xy, es decir, la proyección del vector magnetización en el plano xy decrece lentamente y la señal de RM se desvanece proporcionalmente tal como se muestra en la figura 1.5. Como la magnetización transversal decae, la magnetización longitudinal M_z (proyección del vector magnetización en el eje z) es restaurada lentamente. Este proceso es conocido como *relajación longitudinal o recuperación* T_1.
El núcleo puede retornar al estado base solo disipando el exceso de energía a sus alrededores: la "*red*" (por lo que esta clase de relajación es también llamada relajación espín - red). La constante de tiempo para esta recuperación es T_1 y es dependiente de la intensidad del campo magnético externo, B_0, y el intervalo de movimiento de las moléculas (movimiento browniano). Los tejidos biológicos tienen valores de T_1 que van desde medio

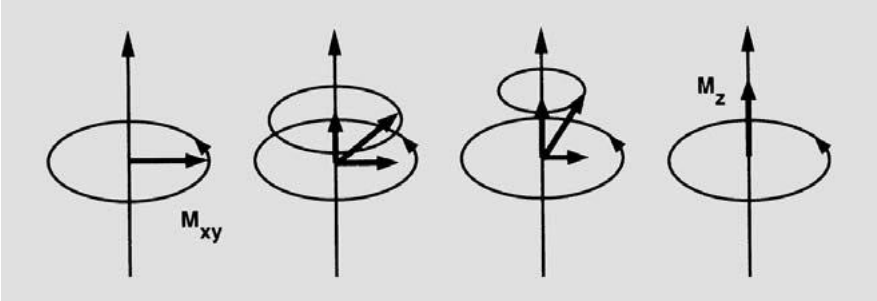

Figura 1.5: Relajación T_1. El decaimiento de la magnetización transversal y la reorganización de la magnetización a lo largo del eje z requiere de un intercambio de energía. Imagen tomada y adaptada de [5].

segundo hasta varios segundos.[5]

Una constante de proporcionalidad de la interacción de los protones con la red implica que la tasa de cambio en la magnetización longitudinal, $dM_z(t)/dt$, es proporcional a la diferencia $M_0 - M_z$. La constante de proporcionalidad es determinada empiricamente, por lo que la ecuación 1.28 es remplazada por

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{1}{T_1}(M_0 - M_z) \qquad (\vec{B}_{ext}||\hat{z}) \tag{1.30}$$

donde T_1 es el "tiempo de relajación espín-red" experimental. Los rangos del parámetro de relajación T_1 van desde décimas hasta miles de milisegundos para protones en tejido humano sobre la intensidad del campo B_0 de interés. Valores típicos para varios tejidos se muestran en la Tabla 1.1.

Tejido	T_1(ms)	T_2(ms)
Materia gris (MG)	950	100
Materia blanca (MB)	600	80
Músculo	900	50
Fluido cerebroeespínal (FCE)	4500	2200
Grasa	250	60
Sangre	1200	100-200[4]

Tabla 1.1 Valores representativos de los parámetros de relajación T_1 y T_2, en milisegundos, para componentes de hidrógeno de diferentes tejidos del cuerpo humano a $B_0 = 1{,}5$ T y 37 °C (temperatura del cuerpo humano). Estos son solo valores aproximados. Tabla tomada y adaptada de [4].

La solución de la ecuación (1.30) está dada por

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-t/T_1} + M_0(1 - e^{-t/T_1}) \qquad (\vec{B}_{ext}||\hat{z}) \tag{1.31}$$

Después de la aplicación de un pulso de rf, la magnetización longitudinal muestra una forma exponencial dando la evolución desde el valor inicial, $M_z(0)$, hasta el valor de equilibrio, M_0 (figura 1.6: (**a**)).

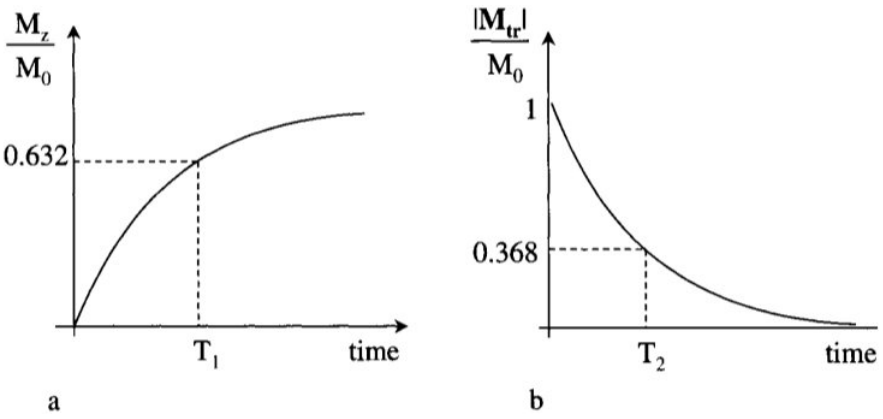

Figura 1.6: (a) Relajación de M_z después de un pulso de 90°; (b) decaimiento de M_{tr} después de un pulso de 90°. Imagen tomada y adaptada de [2].

Esta solución corresponde a la situación donde $\vec{B} = B_0\hat{z}$ y M_0 es el valor de equilibrio.[4] Cuando el tiempo transcurrido a partir del pulso inicial (t) sea igual a T_1, $M_z(t)/M_z(0)$ será igual a $1 - e^{-1} = 1 - 0{,}37 = 0{,}63$, lo que es equivalente a decir que el T_1 es el tiempo que tarda la magnetización en recuperar un 63 % de su valor. Por lo que el T_1 no es el tiempo que dura la relajación. [6]

Tiempo de relajación transversal T_2 (espín-espín)

Inmediatamente después de la excitación, parte de los espínes precesarán sincronicamente. Estos espínes tienen una fase de 0° y se dice que se encuentran en fase. Este estado es llamado *coherencia de fase*. [5]
El mecanismo mediante el cual decae la magnetización transversal indica que los espínes experimentan campos locales que son combinaciones del campo aplicado y de los campos de sus vecinos.
Debido a variaciones en los campos (locales) principales a diferentes frecuecias de precesión, los espínes individuales tienden a desplegarse en el tiempo, reduciendo el vector de magnetización neta (figura 1.8). La magnetización transversal total es el vector (o complejo) suma de todas las componentes transversales individuales tal como se muestra en la figura 1.7.

La caracterización de la tasa global de reducción en la magnetización transversal trae otro parámetro experimental, el tiempo de relajación T_2 "espín - espín". La ecuación diferencial 1.29 es modificada por la adición de un término por tasa de decaimiento

$$\frac{d\vec{M}_{xy}}{dt} = \gamma\vec{M}_{xy} \times \vec{B}_{ext} - \frac{1}{T_2}\vec{M}_{xy} \tag{1.32}$$

El término adicional conduce al decaimiento exponencial de cualquier valor inicial para $\vec{M}_{xy}$. Esto se puede observar más facilmente en el sistema de referencia inercial, donde la ecuación diferencial tiene una forma estándar de tasa de decaimiento

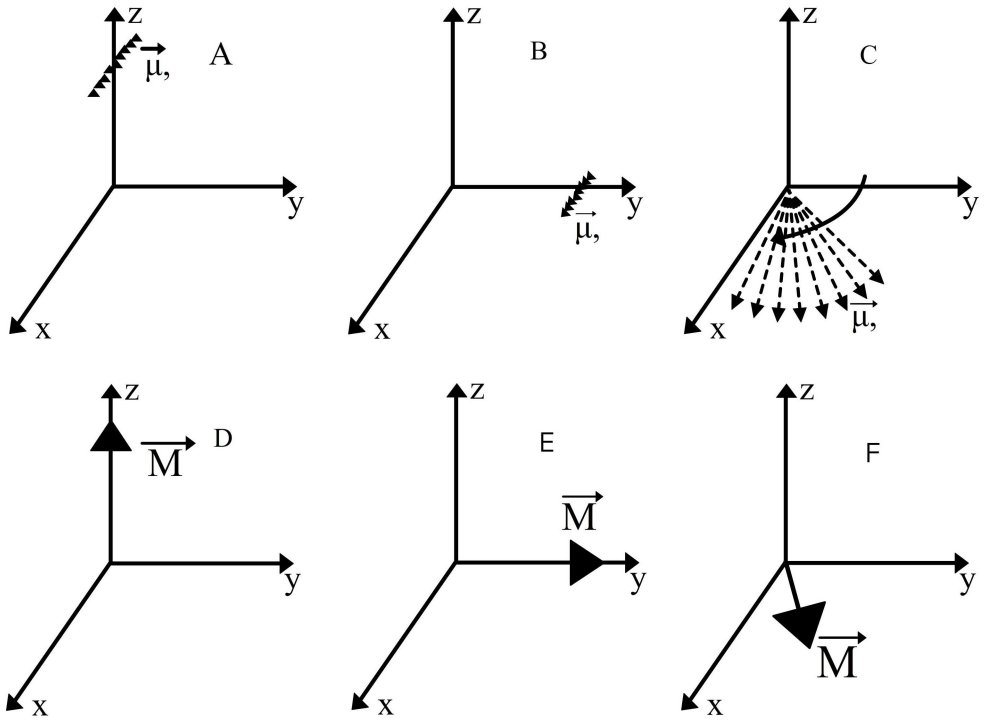

Figura 1.7: La imagen A muestra un conjunto de espínes apuntando a 90° en el plano transversal, tal que todos ellos caen a lo largo del eje y (sistema de laboratorio) en el mismo instante de tiempo como se muestra en la figura B. La precesión de los espínes individuales en el plano $x-y$ continúa inmediatamente (figura C) (la recuperación de la magnetización longitudinal es ignorada dado que el enfoque está en los efectos de desfase de la magnetización transversal). La secuencia D, E, F muestra el mismo proceso en términos de la magnetización neta que disminuye en magnitud durante la precesión debido al despliegue de los espínes. Imagen tomada y adaptada de [4].

$$\left(\frac{d\vec{M}_{xy}}{dt}\right) = -\frac{1}{T_2}\vec{M}_{xy} \qquad \text{(Sistema inercial)} \tag{1.33}$$

Con la solución

$$\vec{M}_{xy}(t) = \vec{M}_{xy}(0)e^{-t/T_2} \qquad \text{(Sistema inercial)} \tag{1.34}$$

La ecuación 1.34 describe el decaimiento exponencial de la magnitud $\vec{M}_{xy} \equiv |\vec{M}_{xy}|$ de la magnetización transversal en el sistema de referencia de laboratorio o en el sistema de referencia inercial.
Debido al hecho de que las interacciones "espín - espín" incluyen el efecto de desfase colectivo, donde no se pierde energía, así como el mismo acoplamiento "espín - red" dando lugar a efectos de T_1, la ecuación 1.32 corresponde a una más alta tasa de relajación que en la ecuación 1.30. Se definen las tasas de relajación como

$$R_1 \equiv 1/T_1 \qquad \text{y} \qquad R_2 \equiv 1/T_2 \tag{1.35}$$

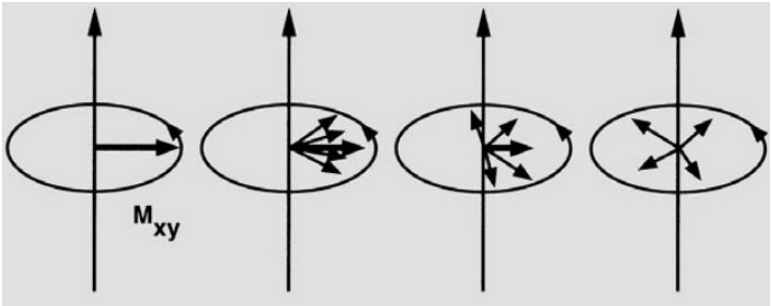

Figura 1.8: Los espínes van perdiendo su coherencia de fase, resultando en una pérdida de la magnetización transversal sin disipación de energía. Imagen tomada y adaptada de [5].

luego

$$R_2 > R_1 \qquad \text{ó} \qquad T_2 < T_1 \tag{1.36}$$

El parámetro de relajación T_2 es del orden de las décimas de milisegundos para protones en la mayoría del tejido humano (ver tabla 1.1). Esto se mantiene aproximadamente constante sobre el rango de B_0 de interés para un tejido determinado. Los valores de T_2 son mucho más cortos para sólidos (del orden de los microsegundos) y mucho más grandes para líquidos (del orden de los segundos).

$\mathbf{T_2^*}$ y T'$_2$

Existe una pérdida de fase adicional de la magnetización introducida por las inhomogeneidades del campo externo. Esta reducción en un valor inicial de $\vec{M}_{xy}$ puede algunas veces ser caracterizada por un tiempo separado de decaimiento T_2'. La tasa de relajación total, definida como R_2^*, es la suma de las tasas de relajación interna y externa

$$R_2^* = R_2 + R_2' \tag{1.37}$$

En términos de un tiempo de relajación total $T_2^* \equiv 1/R_2^*$,

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \tag{1.38}$$

La pérdida en la magnetización transversal debida a T_2' es "recuperable". Ya que los efectos de T_2' dominan el despliegue mostrado en la figura 1.7, se puede emplear un pulso adicional para refasar los espínes, una inversión del desfase provocado por las inhomogeneidades del campo externo. Es posible recuperar la fase inicial correspondiente al valor inicial de $\vec{M}_{xy}$ referido como la "creación de un eco". Es importante notar que las pérdidas intrínsicas del tiempo T_2 no son recuperables ya que están relacionadas con variaciones del campo locales, aleatorias y dependientes del tiempo.

1.4.2. Ecuaciones de Bloch

Ya que el modelo clásico que involucra el movimiento libre de momentos magnéticos no puede explicar muchos de los fenómenos ocurridos durante las interacciones entre núcleos, F. Bloch en 1946 introduce las ecuaciones que describen la dinámica de la magnetización nuclear las cuales han sido extremadamente útiles para elaborar análisis teóricos tanto en imagen como espectroscopía mediante la resonancia magnética.
El fundamento del modelo planteado por Bloch considera la relajación de la magnetización nuclear M en una muestra después de un pulso de r.f y sugiere que el estado de equilibrio es establecido debido a dos procesos diferentes que gobiernan la dinámica de M: perturbaciones térmicas e interacciones internucleares. Dichas perturbaciones térmicas son la causa de la relajación de la magnetización longitudinal M_z (suponiendo que el eje z es tomado a lo largo de la dirección de B_0) a su estado de equilibrio con la mínima energía de los espínes $E = -B_0 M$, por otro lado, las interacciones entre núcleos en la muestra producen decaimiento de la magnetización transversal $M_{xy} = \{M_x, M_y\}$ sin afectación de la E. [2]

Las ecuaciones diferenciales 1.30 y 1.32 para la magnetización en la presencia de un campo magnético y con términos de relajación pueden ser incluidas en una única ecuación,

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_{ext} + \frac{1}{T_1}(M_0 - M_z)\hat{z} - \frac{1}{T_2}\vec{M}_{xy} \tag{1.39}$$

Esta ecuación empírica se conoce como la *ecuación de Bloch*. Los términos de relajación describen el retorno al estado de equilibrio, pero solo para un campo apuntando a lo largo del eje z. A partir de la ecuación 1.39, la dinámica de la magnetización transversal M_{xy} en el sistema coordenado de laboratorio es descrito por las siguientes ecuaciones:

$$\frac{dM_x}{dt} = \frac{-M_x}{T_2} + \gamma M_y B_0, \qquad \frac{dM_y}{dt} = -\gamma M_x B_0 - \frac{M_y}{T_2}, \qquad \frac{dM_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1} \tag{1.40}$$

teniendo en cuenta $\omega_0 = \gamma B_0$, el conjunto de soluciones para la ecuación 1.40 es

$$M_x(t) = e^{-t/T_2}(M_x(0)\cos\omega_0 t + M_y(0)\sin\omega_0 t) \tag{1.41}$$

$$M_y(t) = e^{-t/T_2}(M_y(0)\cos\omega_0 t - M_x(0)\sin\omega_0 t) \tag{1.42}$$

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-t/T_1} + M_0(1 - e^{-t/T_1}) \tag{1.43}$$

La solución en el estado estable o de equilibrio se encuentra tomando el límite asintótico $t \to \infty$ de las ecuaciones 1.41 - 1.43. En este límite, todos los exponenciales son eliminados obteniendo la solución para el estado estable [4]

$$M_x(\infty) = M_y(\infty) = 0, \qquad M_z(\infty) = M_0 \tag{1.44}$$

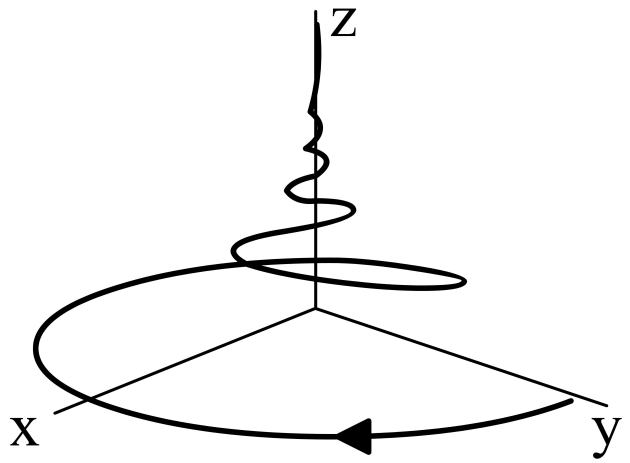

Figura 1.9: La trayectoria del vector magnetización muestra la recuperación de la magnetización longitudinal y el decaimiento de las componentes transversales. El valor inicial fue tomado a lo largo del eje y y el sistema de referencia es el de laboratorio. Imagen tomada y adaptada de [4].

La solución general dependiente del tiempo para las componentes transversales en las ecuaciones 1.41 y 1.42 tiene componentes sinusoidales modificadas por un factor de decaimiento. Los términos sinusoidales corresponden al movimiento de precesión, y el factor amortiguante viene del efecto de la relajación transversal. La magnitud $|\vec{M}|$ no es fija: La componente longitudinal se relaja desde su valor inicial a el valor de equilibrio M_0; la componente transversal rota en sentido horario y decrece en magnitud. Esto es ilustrado en la figura 1.9.

1.5. Formación y reconstrucción de la imagen

1.5.1. Localización espacial

La base para la localización espacial se encuentra en la relación lineal entre la frecuencia de precesión de los espínes y la intensidad del campo magnético externo B_0, que es descrita por la ecuación de Larmor.

$$\omega_0 = \gamma B_0 \tag{1.45}$$

La ecuación de Larmor señala que cualquier dependencia espacial del campo B_0 resultará en la misma dependencia espacial de ω_0. Esta dependencia espacial del campo B_0 es lograda generando un gradiente lineal de B,

$$\vec{G} = \vec{\nabla} B \tag{1.46}$$

Tomando el campo efectivo B, y subsecuentemente la frecuencia de precesión ω, una función lineal de la posición r:

$$
\begin{aligned}
B(r) &= B_0 + \vec{G}\vec{r} \\
\omega(r) &= \omega_0 + \gamma\vec{G}\vec{r}
\end{aligned}
\tag{1.47}
$$

Una manera de generar dicho gradiente lineal es usar dos bucles circulares de alambre que transporten corriente en direcciones opuestas (par de Maxwell (figura 1.10)).

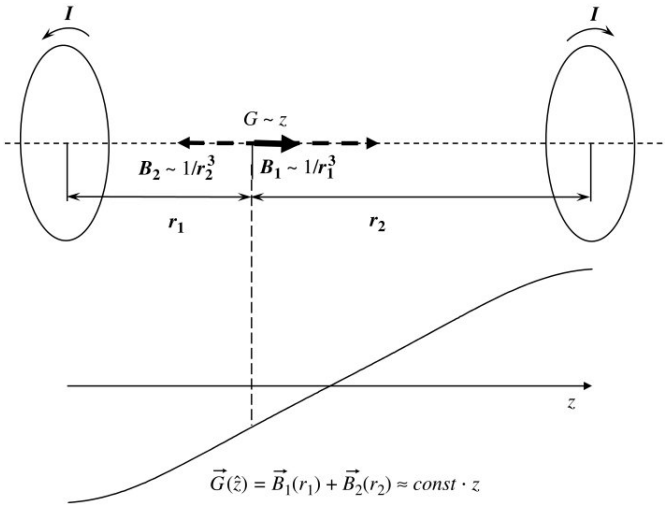

Figura 1.10: Dos bucles de alambre con flujo de corrientes en sentidos opuestos pueden ser usadas para generar un gradiente lineal de campo magnético a lo largo del eje de ambas bobinas. Imagen tomada y adaptada de [1].

Para lograr la imagen de objetos en tres dimensiones, la localización espacial es requerida en todas las tres dimensiones (figura 1.11). En IRM, esto típicamente se logra seleccionando cortes en una dirección y subsecuentemente la localización de la señal en cada corte por medio de los métodos de codificación de frecuencia y fase.
Para seleccionar un corte, el pulso B_1 de r.f es aplicado en presencia de un gradiente y solo afectará la magnetización con la frecuencia de Larmor dentro del ancho de banda del pulso codificado por el gradiente.

El gradiente de campo magnético genera una propagación espacial dependiente de las frecuencias de precesión, convirtiendo efectivamente el rango de frecuencias a rangos de posición. Como resultado, solo la magnetización dentro de un corte se excitará (figura 1.12). La posición del corte seleccionado es determinada por ω_1, mientras que su espesor depende del ancho de banda del pulso B_1 de r.f y de la intensidad del gradiente aplicado para la selección del corte.

El proceso de selección del corte excita un corte de espínes perpendiculares a la dirección del gradiente para la selección del corte. Cambiando la dirección del gradiente puede ser seleccionado un corte en cualquier orientación, incluyendo la oblicua.

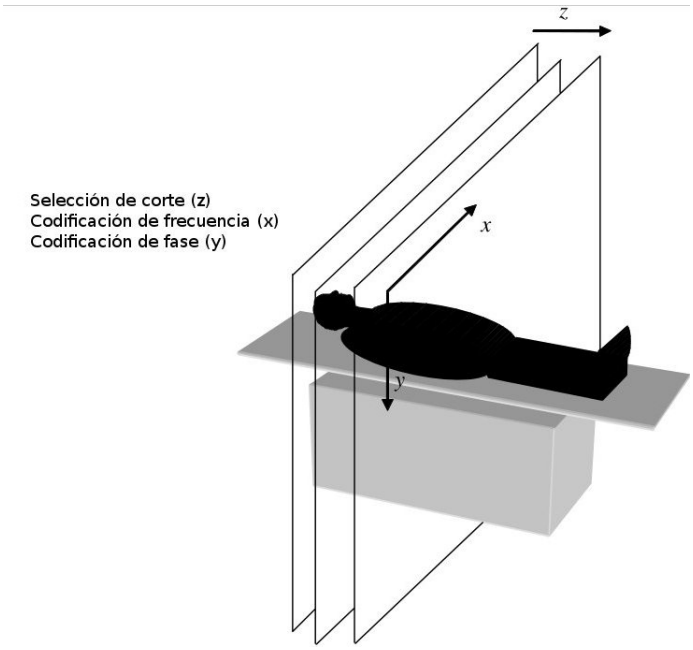

Figura 1.11: La localización tridimensional en IRM convencionalmente se realiza seleccionando cortes en una dirección y posteriormente localizando la señal en cada corte por medio de la codificación de frecuencia y fase. Imagen tomada y adaptada de [1].

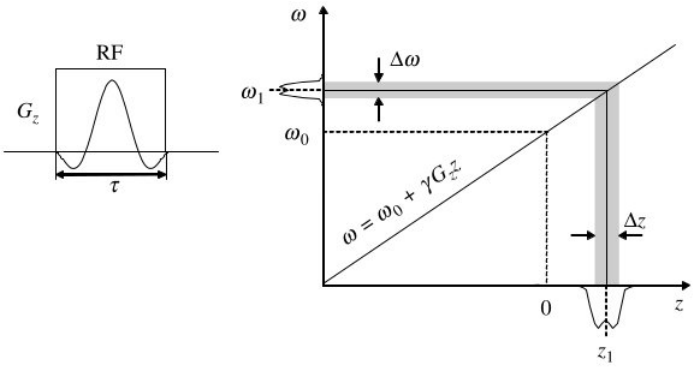

Figura 1.12: *Selección de corte:* La forma del pulso de RF de duración τ es aplicado en presencia de G_z (**izquierda**). El gradiente genera una propagación de las frecuencias de precesión a través del corte. Como resultado, solo la magnetización dentro del corte es excitada. La posición del corte seleccionado es determinada por ω_1, mientras que el espesor depende del ancho de banda del pulso de RF y de la intensidad del gradiente aplicado (**derecha**). Imagen tomada y adaptada de [1].

1.5.2. Codificación de frecuencia y fase

Codificación de frecuencia

La codificación de frecuencia es empleada para localizar la señal en una de las dos direcciones perpendiculares dentro de un corte seleccionado. Considerando una muestra consistente de una esfera llena con agua y ubicada dentro del equipo de resonancia magnética. Un pulso de r.f a 90° seguido del campo B_0 tumba la magnetización del equilibrio al plano transversal, dicha magnetización precesará a la frecuencia de Larmor. Cambiando a un gradiente lineal inmediatamente siguiendo al pulso resultará en una variación lineal del campo magnético a lo largo de la dirección del gradiente, generando así una propagación de las frecuencias de Larmor a lo largo de la muestra. Ahora bien, se puede dividir la muestra en un gran número de tiras perpendiculares a la dirección del gradiente, lo suficientemente estrecho como para que el campo magnético no varíe a lo largo de cada tira (figura 1.13). Así la magnetización de cada tira precesará con una única frecuencia de Larmor proporcional al campo magnético en la posición de la tira. Así la señal FID generada por cada tira será una señal con frecuencia única con la amplitud proporcional al número de protones (es decir, la cantidad de agua) en cada tira, y la transformada inversa de Fourier de la señal FID será un espectro consistente de una sola línea a la frecuencia de Larmor con su amplitud proporcional a la cantidad de agua en la tira.
Por lo tanto, ya que el gradiente convierte la ubicación espacial en frecuencia, la posición en frecuencia de la línea espectral de cada tira corresponderá con la ubicación física de la tira en la muestra. La señal FID adquirida de la muestra será la suma de las contribuciones de la señal de todas las tiras. Por lo tanto, la transformada inversa de Fourier de la señal será la suma de todas las líneas espectrales de las tiras individuales, que es el perfil de la muestra a lo largo de la dirección del gradiente.
El gradiente aplicado durante la adquisición de la señal NMR es comunmente llamado codificación de frecuencia. El gradiente de codificación de frecuencia puede ser aplicado en cualquier orientación, generando una proyección de la muestra en cualquier dirección. Este proceso puede ser usado para generar una serie de proyecciones en gran cantidad de direcciones. [1]

Codificación de fase

Aunque la localización espacial en dos dimensiones puede ser lograda solo con el gradiente de codificación de frecuencia, tipicamente un segundo gradiente, llamado gradiente de codificación de fase, es aplicado para localizar la señal en dirección perpendicular a la dirección de codificación de frecuencia. El proceso de codificación de fase se basa en la habilidad para medir la fase de precesión de la magnitud transversal a través de la detección sensible a la fase.
La magnetización transversal $\vec{M}_{xy}$ es un vector bidimensional y su posición en el plano transversal del sistema de referencia de laboratorio (o inercial) se puede describir o por sus componentes M_x y M_y o por su longitud y fase: $|\vec{M}_{xy}|$ y ϕ. A menudo la magnetización transversal es descrita como un número complejo:

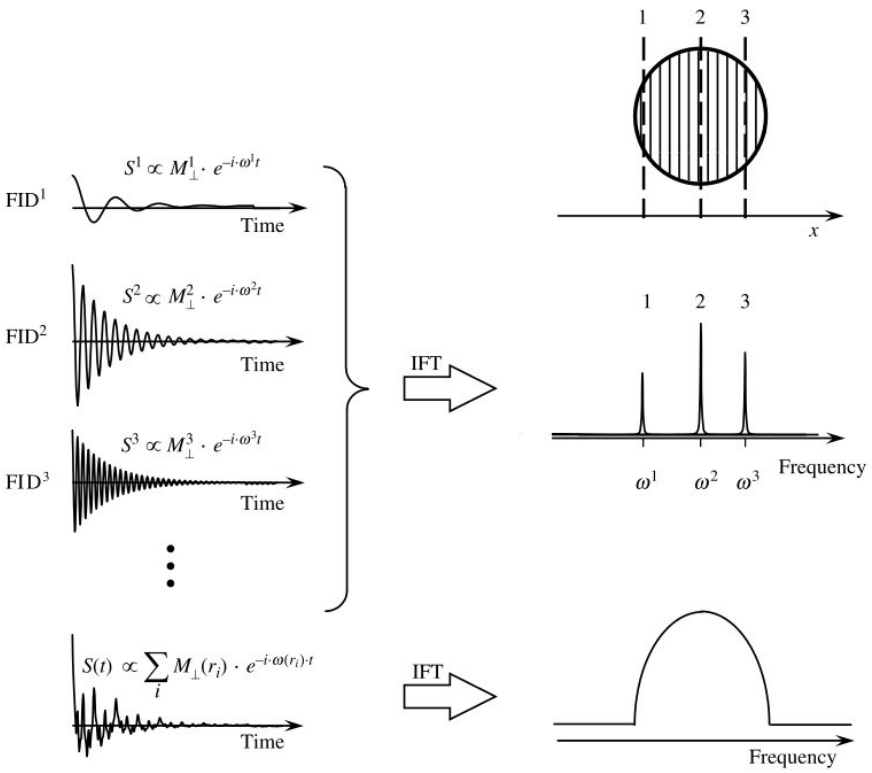

Figura 1.13: Codificación de frecuencia: Un gradiente lineal genera una propagación de las frecuencias de Larmor a través de la muestra de geometría esférica **(superior derecho)**. La señal FID de cada "tira" a través de la muestra tiene una única frecuencia y su amplitud es proporcional al número de protones en esta "tira" **(superior izquierdo)**. La transformada inversa de Fourier de cada FID es una línea espectral única con la frecuencia correpondiendo a la localización física de la "tira" y su amplitud es proporcional a la cantidad de agua en la "tira" **(centro derecho)**. La FID de la muestra es la suma de las contribuciones de todas las "tiras" **(inferior izquierdo)** y su transformada inversa de Fourier es un perfil de la muestra a lo largo de la dirección del gradiente **(inferior derecho)**. Imagen tomada y adaptada de [1].

$$\begin{aligned} M_+ &\equiv M_x + iM_y \\ M_+(t) &= e^{-t/T_2} e^{-i\omega_0 + \phi_0} M_+(0) \end{aligned} \tag{1.48}$$

donde ω_0 es la frecuencia de Larmor y ϕ_0 es la fase inicial de la magnetización transversal (figura 1.14).

La codificación de fase además usa un gradiente lineal para la localización espacial de la señal. Sin embargo, a diferencia de la codificación de frecuencia, el gradiente de codificación de fase es aplicado antes de, en lugar de durante, la adquisición de la señal (figura 1.15). Considerando de nuevo la muestra esférica llena de agua, como antes, un gradiente lineal es encendido inmediatamente siguiendo al pulso de 90°. Considerando un punto único dentro de la muestra, ubicado a x_0 a lo largo del eje x (figura 1.15). Cuando el gradiente de codificación de fase es encendido, los espínes localizados a la posición x_0 precesarán con la frecuencia de Larmor:

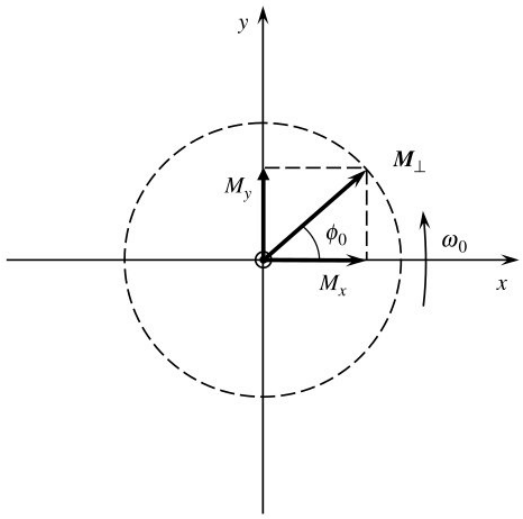

Figura 1.14: La magnetización transversal $\vec{M}_{xy}$ es un vector bidimensional y su posición en el plano transversal del sistema de referencia de laboratorio (o rotatorio) puede ser descrito o por sus componentes: M_x y M_y, o por su longitud y fase: $|\vec{M}_{xy}|$ y ϕ. Imagen tomada y adaptada de [1].

$$\omega(x_0) = \gamma B(x_0) = \gamma(B_0 + Gx_0) \tag{1.49}$$

donde G es la amplitud del gradiente de codificación de fase. La fase puede ser definida como

$$\phi = \int \omega \, dt \tag{1.50}$$

en el momento cuando el gradiente de codificación de fase es encendido, justo antes de la adquisición de la señal, los espínes en la posición x_0 tendrán acumulada la fase

$$\phi(x_0) = \int \omega(x_0) \, dt = \gamma(B_0 + Gx_0)t_1 \tag{1.51}$$

donde t_1 es la duración del pulso del gradiente de codificación de fase. Por lo tanto, la fase acumulada durante la precesión en la presencia del gradiente de codidicación de fase depende de la localización espacial. La señal NMR tendrá contribuciones de todos los espínes en la muestra. Para ser capaz de relacionar su localización espacial a la fase acumulada por estos espínes debido a la precesión en la presencia del gradiente de codificación de fase, es necesario repetir el mismo experimento muchas veces, pero cada vez con una cantidad diferente de acumulación de fase. Esto puede ser logrado incrementando, o la duración, o la amplitud del pulso del gradiente de codificación de fase. Así, una serie de señales son adquiridas con un nivel diferente de gradiente de codificación de fase, y la información espacial es recuperada aplicando la transformada inversa de Fourier (figura 1.16).

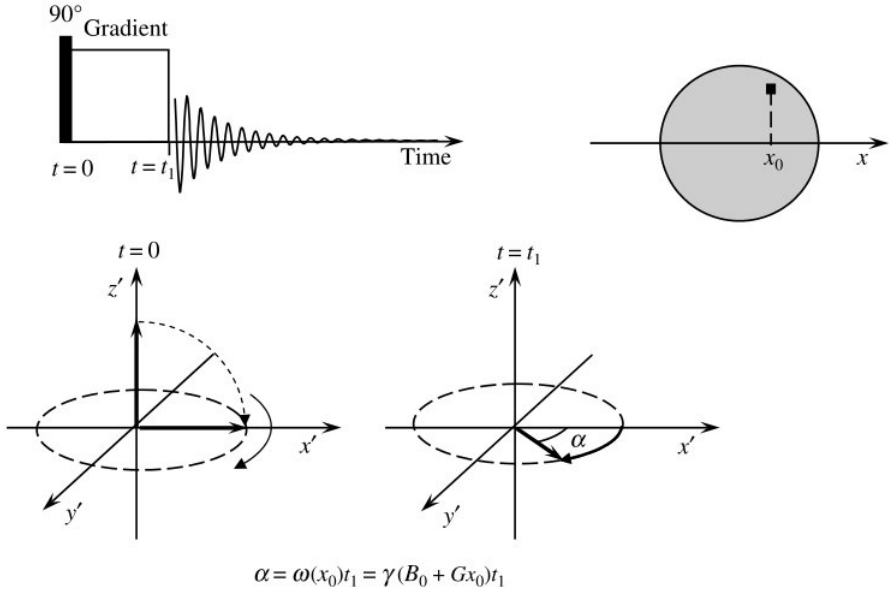

Figura 1.15: El gradiente de codificación de fase es aplicado antes de la adquisición de la señal **(superior izquierdo)**. La magnetización desde un punto dentro de una muestra esférica localizado a x_0 **(superior derecho)** acumulará la fase α durante el tiempo t_1 cuando el gradiente de codificación de fase es encendido **(inferior)**. La fase acumulada depende de la posición del punto dentro de la muestra. Imagen tomada y adaptada de [1].

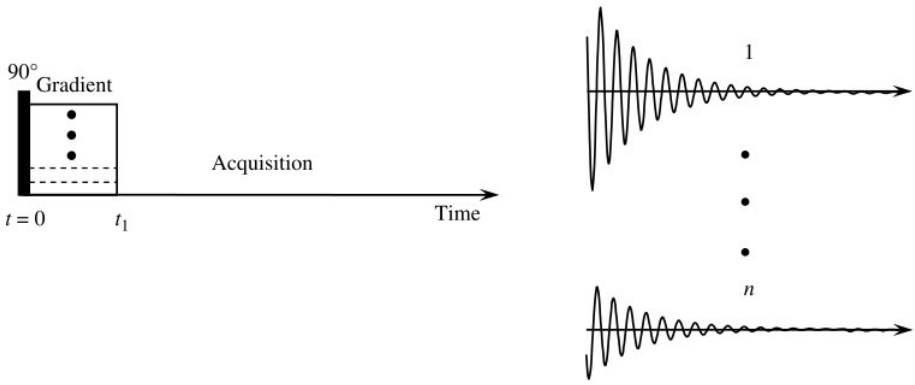

Figura 1.16: Codificación de fase: Una serie de señales son adquiridas con un nivel diferente de gradiente de codificación de fase, y la información espacial es recuperada aplicando la transformada inversa de Fourier. Imagen tomada y adaptada de [1].

1.5.3. Espacio k

La ecuación para la NMR puede ser escrita como

$$s(t) \propto \omega_0 \int d^3r \cdot e^{-t/T_2} e^{-i\omega_0 t + \phi} \vec{M}_{xy}(\vec{r}, 0) \cdot \vec{B}^{rec}(\vec{r}) \tag{1.52}$$

Se puede representar la señal por su magnitud y la fase variando en el tiempo

$$s(t) = \int d^3r \rho(\vec{r}) e^{i\phi(\vec{r},t)} \tag{1.53}$$

donde $\rho(\vec{r})$ es comunmente llamado la densidad de protones e incluye todos los factores que determinan la amplitud de la señal (es decir, el número de protones por unidad de volumen, tiempos de relajación T_1 y T_2, calidad de la bobina receptora, etc.). Tal como se mostró antes, en presencia del gradiente $\vec{G}$ la frecuencia de Larmor llega a ser espacialmente dependiente (ver ecuación 1.47).
Por lo tanto, la fase variando en el tiempo de la señal demodulada (es decir, después de substraer ω_0 de la señal a través del proceso de detección sensible a la fase) puede ser escrita como

$$\phi(\vec{r}, t) = -\int_0^t dt' \omega(\vec{r}, t') = -\gamma \int_0^t dt' \vec{G}(t') \cdot \vec{r} \tag{1.54}$$

luego se puede re escribir la ecuación 1.53 de la señal como

$$s(\vec{k}) = \int d^3r \rho \vec{r} e^{-2\pi i \vec{k}} \cdot \vec{r} \tag{1.55}$$

donde el vector $\vec{k}$ es definido como

$$\vec{k}(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t dt' \vec{G}(t') \tag{1.56}$$

La ecuación 1.55 estipula que la señal MRI es la transformada de Fourier de la densidad de protones [como define la ecuación 1.53]. Por lo tanto, la densidad de protones, o la imagen MRI, puede ser obtenida aplicando la transformada inversa de Fourier a la señal MRI. En otras palabras, la densidad de protones y la señal MRI forman un par de Fourier (figura 1.17):

$$\begin{aligned} s(\vec{k}) &= \int d^3r \rho(\vec{r}) e^{-2\pi i \vec{k} \cdot \vec{r}} \\ \rho(\vec{r}) &= \int d^3k s(\vec{k}) e^{+2\pi i \vec{k} \cdot \vec{r}} \end{aligned} \tag{1.57}$$

El espacio en dos o tres dimensiones definido por el vector $\vec{k}$ es llamado *espacio k* y la señal MRI $s(\vec{k})$ es llamada el espacio k de datos.

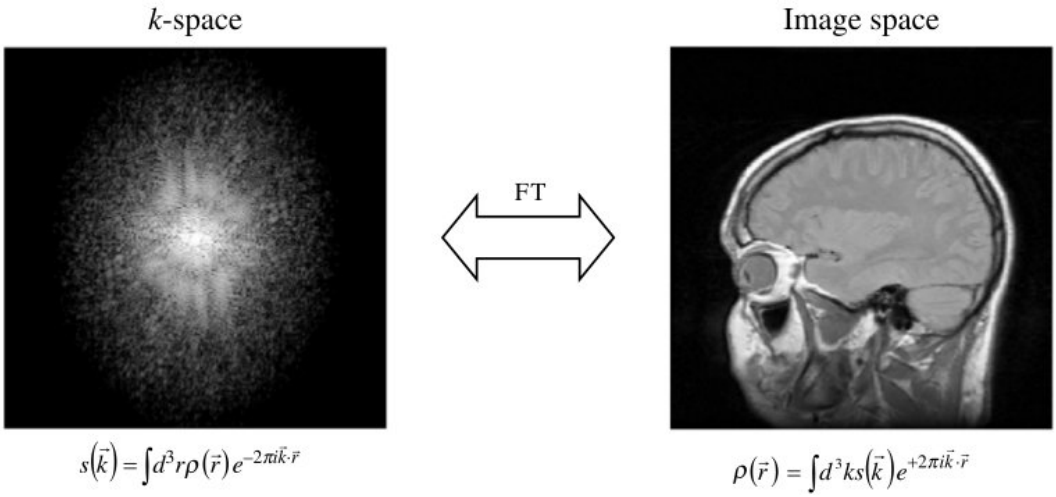

Figura 1.17: Señal MRI **(izquierda)** y la densidad de protones (imagen MRI, **derecha**) forman un par de Fourier. Imagen tomada y adaptada de [1].

La adquisición de datos MRI puede luego ser pensada como un muestreo del espacio k que es, un muestreo de la señal MRI para un amplio rango de valores $\vec{k}$. Ya que $\vec{k}$ está totalmente definido por un gradiente $\vec{G}$, recorriendo el espacio k es equivalente a alterar el gradiente que afecta la magnetización transversal.

El espacio k es la conjugada de Fourier para el espacio de la imagen espacial; así esto contiene información sobre las frecuencias contenidas de la imagen. El centro del espacio k contiene componentes de baja frecuencia de la imagen, representando en gran parte la intensidad de la imagen (es decir, el contraste), mientras los alrededores del espacio k contiene componentes de alta frecuencia de la imagen representando los detalles finos en el objeto de imagen, es decir, la resolución espacial (figura 1.18).

El concepto de espacio k simplifica en gran medida la comprensión de muchos aspectos de la tecnología MRI, incluyendo secuencias de pulsos más complicados, reconstrucción de la imagen y excitación selectiva. [1]

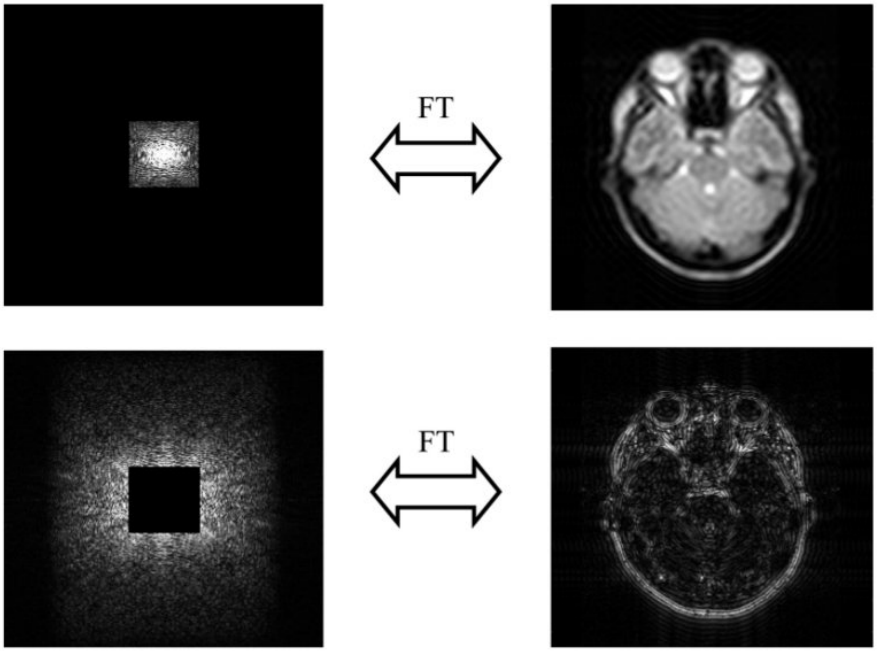

Figura 1.18: El centro del espacio k contiene componenetes de baja frecuencia de la imagen, representando en gran parte la intensidad de la imagen, es decir, el contraste **(superior)**, mientras los alrededores del espacio k contienen componentes de alta frecuencia de la imagen representando los detalles finos en el objeto de imagen **(inferior)**. Imagen tomada y adaptada de [1].

Capítulo 2

Difusión y Perfusión

Para el estudio de transporte a través de las membranas celulares por difusión simple, es necesario considerar las leyes que rigen los procesos de difusión: Las leyes de Fick. La base física de las imágenes potenciadas en difusión radica en la sensibilidad natural de la secuencia de contraste de fase para captar y cuantificar el movimiento de las moléculas de agua. El movimiento descrito es aleatorio y se conoce con el nombre de browniano. Las moléculas que experimentan este tipo de desplazamiento describen una ruta caótica por los contínuos choques con las partículas de su entorno y su velocidad es proporcional a la temperatura del sistema.
En el modelo IVIM se tienen en cuenta los movimientos de traslación microscópicos que tienen lugar en los tejidos biológicos en la difusión molecular del agua y la microcirculación de la sangre en la red capilar: perfusión. La microcirculación de la sangre en la red capilar puede entenderse como un movimiento incoherente a escala del voxel, aparece entonces como un movimiento al azar que puede interpretarse como una pseudodifusión o difusión rápida (D^*). Mediante este modelo es posible estudiar por separado la caída de la señal debida a la difusión y la caída de la señal debida a los núcleos de ^{1}H del agua libre que se mueven en la red de microcapilares del volumen estudiado. Tras realizar el ajuste matemático de este modelo, se pueden obtener dos coeficientes de difusión, uno relacionado con la difusión pura molecular en un entorno celular, D, otro relacionado con la perfusión tisular, D^* y, finalmente, la fracción de volumen vascular f también conocida como fracción de perfusión.

2.1. Difusión

La difusión es definida como el proceso por el que el movimiento aleatorio molecular transporta materia desde una parte del sistema a otra. En un medio isotrópico tal como el agua pura, este proceso puede ser descrito por un único coeficiente, es decir, la constante de difusión D, y una ecuación característica de movimiento. Esta ecuación de difusión, conocida como la *segunda ley de Fick*, establece que el cambio en la concentración C (o la cantidad de materia transportada) en el tiempo es proporcional al cambio en el gradiente de concentración con respecto a las coordenadas de posición:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial z}\left[-D\frac{\partial C}{\partial z}\right] \qquad \frac{\partial C}{\partial t} = D\frac{\partial^2 C}{\partial z^2}$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\nabla^2 C \tag{2.1}$$

La magnitud de la difusión es entonces definida como el flujo de moléculas por unidad de tiempo (m^2/s).

Autodifusión

La difusión molecular es el resultado del movimiento browniano, la constante de desplazamiento aleatorio de las moléculas individuales en un fluido debido a la agitación térmica. Aunque el desplazamiento medio de las moléculas sigue siendo cero, con el tiempo, hay una probabilidad distinta de cero de encontrar una molécula individual a una distancia desde su punto de origen, las moléculas que experimentan este tipo de desplazamiento describen una ruta caótica por los choques contínuos con las partículas de su entorno y su velocidad es proporcional a la temperatura del sistema. Pese a que el desplazamiento inducido por una sola molécula no resulta apreciable, el choque de un gran número de ellas produce un desplazamiento significativo y cuantificable en el tiempo (figura 2.1), el desplazamiento cuadrado $< x^2 >$ de moléculas de agua en tres dimensiones sobre un periodo de tiempo t puede ser descrito por la ecuación de Eintein.

$$< x^2 >= 6Dt \tag{2.2}$$

donde D es el coeficiente de difusión del agua, dependiente de la temperatura y t es el intervalo de tiempo durante el cual la partícula se desplaza.

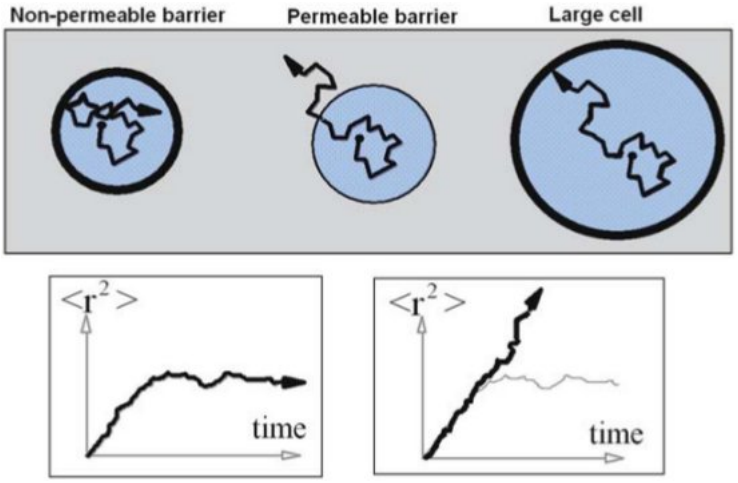

Figura 2.1: Cuando los espínes del agua se están difundiendo entre estructuras celulares, dependiendo del desplazamiento medio $< x^2 >$ durante el tiempo de medida y el tamaño de la estructura celular, su comportamiento puede ser bastante diferente. El agua dentro de una célula no permeable experimenta restricción a la difusión. Los efectos de la barrera en la difusión son mínimos para agua dentro de una célula permeable, o en células que son mucho más grandes que el desplazamiento medio durante la difusión. Imagen tomada y adaptada de [9].

A 25°C, por ejemplo, el coeficiente de difusión del agua pura es alrededor de $2{,}2 \times 10^{-3}$ mm^2/s. Los tejidos blandos tienden a comportarse como soluciones de proteinas acuosas y, debido a la reducida movilidad de las moléculas de agua, el coeficiente de difusión correspondiente es generalmente más pequeño que el del agua pura. Aplicando el modelo del movimiento browniano en estas circunstancias conduce a un 'coeficiente de difusión aparente' o ADC, ya que se debe distinguir del coeficiente de difusión de las moléculas de agua libre. [7, 3]

2.1.1. Modelo de difusión escalar

En un medio isotrópico la movilidad molecular puede ser descrita por un coeficiente de difusión escalar, mostrando en efecto que el movimiento browniano es similar en todas las direcciones del espacio. La descripción del efecto de la difusión en la señal espín - eco es relativamente simple para este caso. En ausencia de gradientes de campo magnético, la señal no es alterada por la presencia del movimiento incoherente, sin embargo, tan pronto como los gradientes de campo son activados durante cualquier etapa de la preparación de la señal, el movimiento conduce a desfasar los espínes que, debido a la naturaleza aleatoria de las trayectorias sucesivas de cada molécula individual, su fase no puede ser recuperada. El resultado es una atenuación exponencial de la señal original $S_0(N(H), T_1, T_2)$ obtenida en ausencia de los gradientes de campo:

$$S = S_0(N(H), T_1, T_2)e^{-bD} \tag{2.3}$$

donde D es el coeficiente de difusión (aparente) del medio, b es un escalar que refleja las propiedades del gradiente $G(t)$ y $N(H)$ es el número de hidrógenos presentes.

$$b = \gamma^2 \int_0^{TE} \left(\int_0^t G(t')dt' \right)^2 dt$$

$G(t')$ es reemplazado por $-G(t')$ para gradientes activados después del pulso de 180° a $t = TE/2$. Para un gradiente lineal constante de intensidad G,

$$b = \frac{\gamma^2 G^2 TE^3}{12},$$

mientras para la sensibilidad usando dos pulsos rectangulares idénticos (de duración δ, separados Δ) ubicados a ambos lados del pulso de 180°:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \tag{2.4}$$

Ambos esquemas conducen al refase completo de los espínes estáticos (ver figura 2.4).

2.1.2. Modelo del tensor de difusión

Debido a su morfología, muchos tejidos exhiben comportamiento de difusión anisotrópica, por lo que los valores ADC dependen de la dirección del gradiente, sin embargo, este modelo no será tenido en cuenta para este estudio ya que la difusión será considerada como isotrópica. Para un proceso de difusión anisotrópica, la ecuación 2.3 debe ser reemplazada por

$$S = S_0(N(H), T1, T2)e^{-\sum b_{ij} D_{ij}},$$

donde i y j pueden ser cualquiera de las tres direcciones espaciales x, y, z en un plano ortogonal de referencia.
Los factores b_{ij} caracterizan los gradientes que sensibilizan a lo largo de las direcciones i y j: [7]

$$b_{ij} = \gamma^2 \int_0^{TE} \left(\int_0^t G_i(t')dt' \right) \left(\int_0^t G_j(t')dt' \right) dt,$$

D_{ij} son elementos del tensor de difusión aparente para describir la difusión del agua en las tres dimensiones del espacio. Un tensor es una construcción matemática usada para representar vectores de fuerza multidireccional tales como tensión y/o difusión. El vector de difusión es una matriz simétrica de 3×3.

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \rightarrow \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \text{ y } [\vec{\varepsilon}_1, \vec{\varepsilon}_2, \vec{\varepsilon}_3]$$

Dado esto, almenos seis direcciones no colineales del gradiente de difusión (más $b = 0$) son requeridas para determinar el tensor de difusión ($D_{xy} = D_{yx}, D_{xz} = D_{zx}, D_{yz} = D_{zy}$). El tensor de difusión para cada voxel de la imagen puede ser descompuesto en tres autovectores ortogonales principales $\varepsilon_1, \varepsilon_2$ y ε_3, ordenados por las magnitudes de sus autovalores correspondientes, es decir, $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$. Estas cantidades reflejan la dirección y la magnitud de la difusividad en el marco de referencia del tejido biológico subyacente, independiente de los ejes de exploración. Así, ε_1 representa la dirección dominante de la fibra (es decir, la única con la magnitud de difusión más grande) en cada voxel.

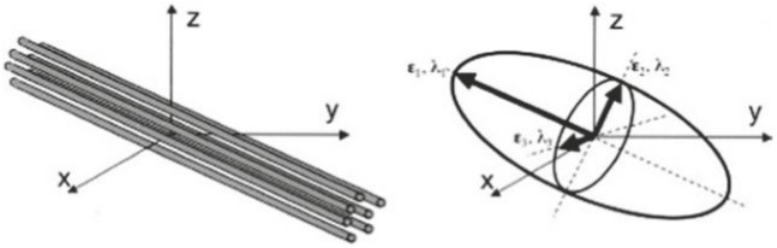

Figura 2.2: Representación esquemática de un conjunto de fibras y un elipsoide de difusión mostrando el desplazamiento probabilístico de una molécula de agua difundiendo en el entorno de una fibra. La dirección de la orientación de mayor difusión se asume paralela a la orientación de la fibra. Imagen tomada y adaptada de [8].

El tensor de difusión puede ser visualizado por un elipsoide donde los ejes están definidos por los autovectores (Figura 2.2). Cuando la difusión es isotrópica, que es, la magnitud de la difusión es igual en todas las direcciones ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$), el elipsoide de difusión se reduce a una esfera. Dependiendo de las magnitudes relativas de los tres autovalores, tejidos anisotrópicos pueden dar un número de formas elipsoidales (Figura 2.3). [8]

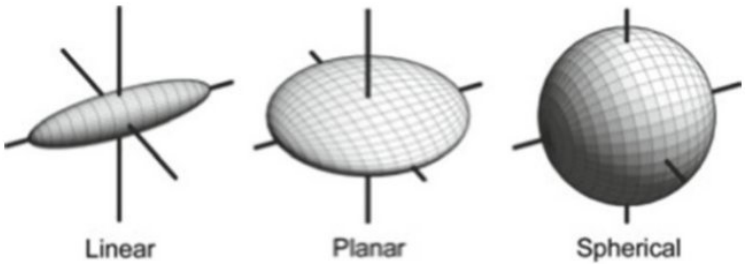

Figura 2.3: Tensores de difusión representados como *elipsoides* con varias magnitudes relativas de sus eigenvalores. Imagen tomada y adaptada de [8].

2.1.3. Medida y atenuación de la señal de difusión

El grado de isotropía o anisotropía en la difusión del agua, así como la dirección de anisotropía puede medirse mediante MRI. El método MRI usado para estas medidas es basado en una secuencia espín eco en la que dos breves pulsos de gradiente de campo magnético (*gradiente de codificación de difusión*) son aplicados a cada lado del pulso de radiofrecuencia de 180° (que re-fasa lo espínes) de la secuencia espín eco (Figura 2.4).
El primer pulso del gradiente de codificación de difusión produce desfase de los espínes de los protones (^{1}H). El gradiente es apagado, y un breve intervalo transcurre antes de la aplicación de un segundo pulso de gradiente de codificación de difusión. Los protones unidos a macromoléculas tales como proteinas que incluyen membranas celulares están estacionarios. Ya que el desfase está relacionado con la intensidad de campo magnético y dado que los gradientes son aplicados en direcciones opuestas, el desfase de estos

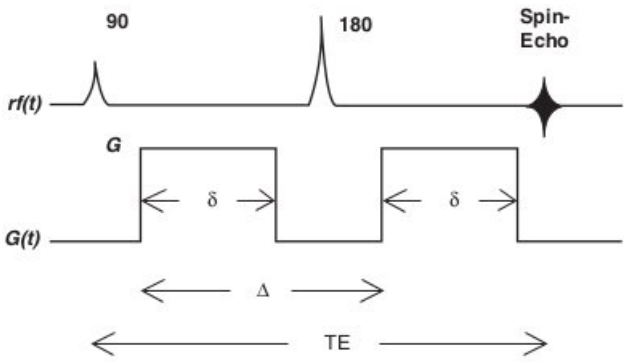

Figura 2.4: Esquema del pulso de gradientes Stejskal-Tanner para la adquisición espín eco. Los dos gradientes de codificación de difusión (línea inferior) son cada uno de intensidad (G) y duración (δ). Imagen tomada y adaptada de [9].

protones estacionarios producido por el primer gradiente es revertido por el segundo. Entonces, estos protones experimentan la misma intensidad de campo magnético durante ambos gradientes debido a que su localización física relativa al gradiente no ha cambiado. Como resultado, recuperan su fase inicial y no hay pérdida neta (o mínima) de señal comparado con la señal presente antes de la aplicación de los gradientes de codificación de fase. La situación es diferente para los protones ligados a moléculas de agua. Estas moléculas y sus protones desfasados difundirán a una nueva posición durante el intervalo entre el primero y el segundo gradiente de codificación de difusión. Como resultado, es muy probable que experimenten una intensidad de campo magnético diferente cuando el segundo gradiente es aplicado. Por lo tanto, diferente a los protones estacionarios, estos protones en moléculas de agua no recuperarán su fase y, como resultado, habrá pérdida en la señal en comparación a la señal previa a la aplicación de los gradientes de codificación de difusión. Dicho de otra manera, los voxels con desplazamiento de protones debido a la difusión mostrarán una señal atenuada (S) después de la aplicación de los gradientes de difusión cuando se compara con la señal (S_0) pesada sin difusión adquirida a los mismos voxels. Los voxels con mayor difusión tendrán mayor atenuación de la señal que aquellos con menor difusión. Dicho grado de atenuación de la señal puede ser expresado como: la ecuación de Stejskal y Tanner (1965)

$$\frac{S}{S_0} = e^{-\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - (\delta/3))D} = e^{-bD} \tag{2.5}$$

donde, tal como se mostró en (2.4)

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

El factor de peso de la difusión b, depende de la intensidad del gradiente de codificación de la difusión (G), su duración (δ), el intervalo de tiempo entre el par de gradientes (Δ), y la razón giromagnética (γ). Dados estos parámetros de adquisición, y la medida tanto de S como de S_0, el coeficiente de difusión D puede ser calculado. [8]

2.2. Perfusión

2.3. Modelo IVIM

El ***I**ntra**V**oxel **I**ncoherent **M**otion* (**IVIM**) es un término que designa el movimiento microscópico traslacional que ocurre en cada voxel de la imagen por resonancia magnética. En tejidos biológicos, estos movimientos incluyen difusión molecular del agua y microcirculación de la sangre en la red capilar (perfusión). Dicha microcirculación de la sangre o perfusión puede también ser considerada un movimiento incoherente debido a la organización pseudoaleatoria de la red capilar a nivel del voxel (Figura 2.5).

2.3.1. Efectos del modelo IVIM en la señal espín-eco

En presencia de gradientes de campo magnético, el desplazamiento de los espínes durante el tiempo de eco (TE) de una secuencia espín-eco (SE) produce un corrimiento de fase de

la magnetización transversal (Figura 2.6a).
Si un voxel dado contiene espínes con diferentes vectores de velocidad (amplitud y/o dirección) durante el TE, esto resulta en una distribución de corrimientos de fase (Figura 2.6b). Esta pérdida de coherencia de fase en la magnetización transversal al nivel del voxel produce una atenuación B en la amplitud de la espín-eco, adicionalmente al creado por el proceso de relajación espín-espín, de modo que la amplitud de la señal de eco S en el voxel es

$$S(TE) = S(0)Be^{-TE/T_2} \tag{2.6}$$

donde T_2 es el tiempo de relajación espín-espín.

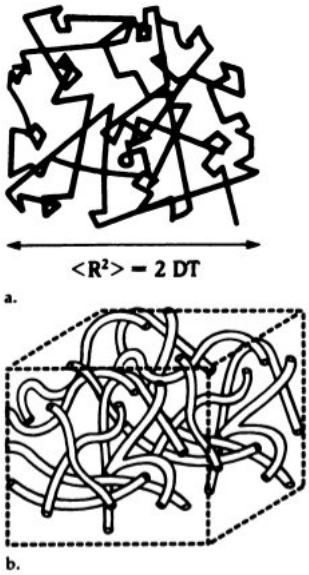

Figura 2.5: **(a)** Difusión molecular caracterizada por el desplazamiento medio cuadrado $< R^2 >$ y el intervalo de tiempo dado T. **(b)** Perfusión resultante de la microcirculación de la sangre en la red capilar. La perfusión puede ser considerada un movimiento incoherente debido a la orientación pseudoaleatoria de los capilares a nivel del voxel. El agua que fluye en los capilares involucra solo una fracción del contenido del agua total en el voxel. Esta fracción de volumen es llamado el factor de perfusión f, que es tipicamente un porcentaje. Imagen tomada y adaptada de [10].

El desfase promedio en el voxel puede ser cero en el caso de un movimiento incoherente puro, o diferente de cero si un flujo neto está presente a través del voxel. El IVIM es así responsable por esta atenuación de la amplitud de la señal B ($B \leq 1$), lo cual depende de la intensidad del IVIM en el voxel y de los gradientes de campo magnético presentes durante la secuencia. En imágenes de resonancia magnética estándar estos gradientes no son usualmente significativos con respecto a los efectos del IVIM y el B es cercano a la unidad ($B \simeq 1$), es decir, no ocurre una atenuación del IVIM. Sin embargo, una atenuación significativa de la señal de eco resultará del IVIM si los pulsos de gradiente son agregados en una secuencia de MR.

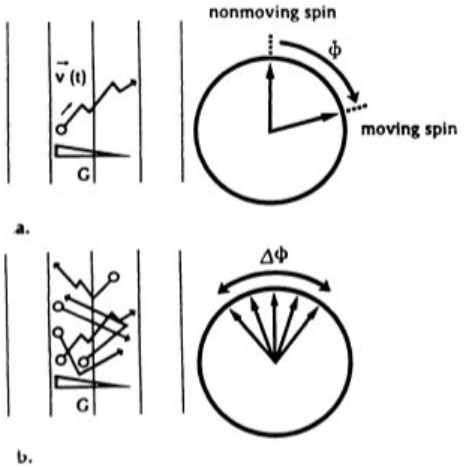

Figura 2.6: Efecto del IVIM en la señal espín eco. **(a)** El movimiento de espínes en la dirección del gradiente de campo magnético G produce un corrimiento de fase Φ de la magnetización transversal, en comparación con espínes inmóviles, debido a cambios en su frecuencia de precesión. **(b)** Si los espínes presentan diferentes movimientos en un voxel dado, resulta una distribución de corrimientos de fase $\Delta\Phi$. Esta pérdida de coherencia en la magnetización tranversal disminuye la amplitud de la señal de eco, como una función de las diferencias en los movimientos de los espínes y los gradientes de campo usados. Imagen tomada y adaptada de [10].

Microcirculación

Si se considera ahora la fracción de agua difundiendo y fluyendo en los capilares de un voxel dado, la atenuación B de la amplitud en la espín-eco en presencia de gradientes de campo incluirá un término adicional F debido a la microcirculación, el valor del que dependerá la geometría capilar y la velocidad de la sangre.

$$B = e^{-bD} \times F, \tag{2.7}$$

donde F es menor o igual a 1. Asumiendo que la red capilar puede ser modelada por una red hecha de segmentos capilares rectos, la expresión para F dependerá de la longitud media $\bar{l}$ de los segmentos, la velocidad media $\bar{v}$ de la sangre en los capilares, y el tiempo de medida T (que es aproximadamente el TE). Dos casos extremos son considerados:

Primer modelo: Cuando el flujo de la sangre cambia de segmentos de capilar varias veces durante T, el movimiento del agua en la red capilar imita el proceso de difusión, como en la caminata aleatoria (Figura 2.7a). La expresión para F es así

$$F = e^{-bD^*} \tag{2.8}$$

donde D^* es ahora un coeficiente de pseudodifusión. El valor para D^* puede ser aproximado por $D = lv/6$, donde $\bar{l}$ es ahora la longitud media del segmento de capilar y $\bar{v}$ la velocidad de la sangre. Se puede espera que el valor para D^* sea del orden de 2×10^{-2} mm^2/s, que es alrededor de un orden de magnitud más grande que el coeficiente de difusión D para medidas en agua en tejidos biológicos. La atenuación del eco resultante de

la perfusión será por lo tanto siempre más grande que el resultante de la difusión.

Segundo modelo: Cuando el flujo de sangre es lento, los segmentos del capilar son grandes, o el tiempo de medida es corto, el flujo de sangre no cambia de segmento durante el tiempo T (Figura 2.7b). La expresión para F cambia en este caso, pero puede ser evaluado por una simple aproximación, asumiendo orientaciones pseudoaleatorias de los segmentos del capilar. En cuanto a las aproximaciones para difusión o perfusión, el desfase promedio de la magnetización transversal permanece igual a cero en este caso, y el efecto del flujo capilar es una atenuación en la amplitud de la señal pura. Si un flujo neto debe ser preestablecido en el voxel, probablemente relacionado a pequeños vasos en lugar de capilares verdaderos, un desfase promedio diferente de cero podría ser obtenido, junto con la atenuación de la amplitud de la señal.

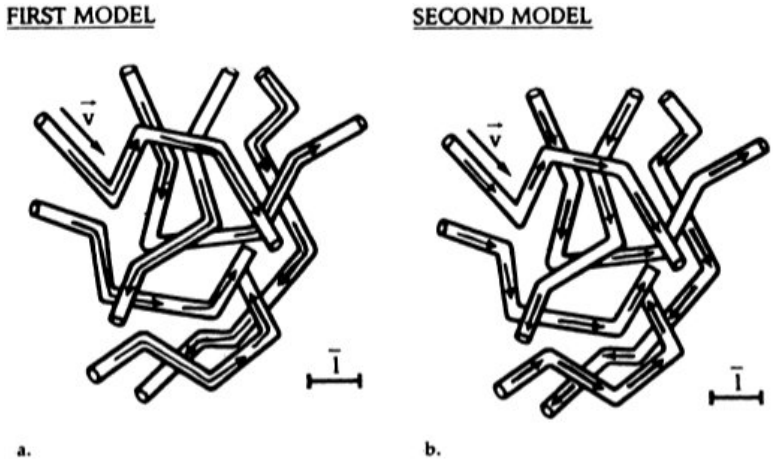

Figura 2.7: Para un flujo capilar, la atenuación de la amplitud espín eco F es una función de la velocidad de la sangre $\bar{v}$ y la geometría capilar. Asumiendo que la red capilar puede ser descrita por una sucesión de segmentos capilares rectos, la longitud media $\bar{l}$, dos situaciones pueden ser consideradas para determinar F. **(a)** Si el flujo de sangre cambia de segmentos varias veces durante la secuencia espín eco, el movimiento del agua en los capilares se parece a un proceso de difusión, que es una caminata aleatoria, pero a un nivel más complejo. Puede ser definido un coeficiente de pseudodifusión D^*, el cual sería determinado por $\bar{l}$ y $\bar{v}$. **(b)** Si el flujo de sangre no cambia de segmento durante la secuencia espín eco, la ley de atenuación del eco es diferente. Esta situación ocurre cuando los segmentos del capilar son grandes, la velocidad de la sangre es lenta, o el retardo de la espín eco es corto. Sin embargo, la atenuación del eco F puede ser calculado suponiendo una orientación aleatoria de los segmentos del capilar al nivel del voxel. En ambos casos, la atenuación del eco debido a la perfusión es siempre mayor que el debido a la difusión, permitiendo potencialmente que sean separados cuantitativamente. Imagen tomada y adaptada de [10].

2.3.2. Modelo de un tejido biológico

En todos los casos, un tejido biológico incluye una fracción de volumen f de agua fluyendo en capilares perfundidos, y una fracción $(1-f)$ de agua estática (solo difundiendo), intra

y extracelularmente (Figura 2.8). En una aproximación simple, ambos componentes se asumen con valores similares para D y T_2 y no hay desfase neto en su magnetización transvesal. La atenuación del eco en un solo voxel se puede escribir como

$$S(TE) = S(0)e^{-TE/T_2}e^{-bD}[(1-f)+fF] \tag{2.9}$$

El propósito del modelo IVIM es generar imágenes combinadas y/o separadas del coeficiente de difusión D y el factor f de perfusión, independientemente de la geometría del capilar o de la velocidad de la sangre. Las imágenes de perfusión son imágenes de la densidad de los capilares activos, que es, aquellos en los que la sangre está fluyendo. Los capilares activos representan solo una fracción del total de los capilares, como una función de los estados fisiológicos o condiciones patológicas. [10]

De la ecuación 2.9 se llega a la ecuación que rige al modelo IVIM y que depende de tres parámetros

$$\frac{S}{S_0} = \underbrace{(1-f)\cdot e^{-bD}}_{\text{Término de difusión}} + \underbrace{f\cdot e^{(-b(D^*+D))}}_{\text{Término de perfusión}} \tag{2.10}$$

donde f es la fracción de perfusión, D es el coeficiente de difusión (molecular) y D^* el coeficiente de pseudodifusión, que depende de la velocidad media de la sangre $\bar{v}$ y de la longitud media del segmento capilar $\bar{l}$. Dado que $\bar{v}$ es considerablemente más rápida que la velocidad media de difusión molecular del agua, el flujo relacionado con D^* se espera que sea de órdenes de magnitud más grande que el coeficiente de difusión del tejido D. Como consecuencia, el segundo término (componente relacionada con la perfusión) en la ecuación 2.10 llega a ser muy pequeño para valores altos de b, por lo tanto, los efectos de la perfusión son detectables a bajos valores b. [12]

2.3.3. Perfusión microcapilar: Implicaciones para las medidas DW-MRI y los cálculos del ADC

Cuando se realiza una imagen pesada por difusión (DWI) en tejidos del cuerpo que además presentan perfusión, dentro de un rango de valores b $(0-1000\ s/mm^2)$, la atenuación de la señal medida a bajos valores de b $(0-100\ s/mm^2)$ no solo surge de la difusión del agua en los tejidos sino que además de la microcirculación dentro de la red capilar. Ambos procesos resultan en una dispersión de fase, conduciendo a la atenuación de la señal.
La perfusión microcirculatoria de la sangre dentro de los capilares no tiene una orientación específica y por lo tanto es considerada como un tipo de *"pseudodifusión"* que depende de la velocidad de flujo de la sangre y de la arquitectura vascular. El efecto de la pseudodifusión en la atenuación de la señal en cada imagen del voxel es además dependiente del valor que tome b. Sin embargo, la tasa de atenuación de la señal resultante de la pseudodifusión es tipicamente un orden de magnitud mayor que en el caso de la difusión en el tejido debido a las grandes distancias de desplazamiento de los protones durante la aplicación de los gradientes, por lo tanto, en tejidos con perfusión normal a altos valores b, la pseudodifusión da cuenta solo para una pequeña proporción de la señal medida en cada voxel de la imagen. Sin embargo, a bajos valores b, esta contribución relativa a la señal DW-MRI llega a ser significativa. [18]

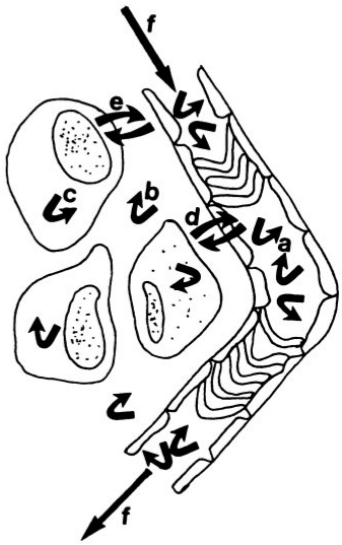

Figura 2.8: Modelo de un tejido biológico. Un tejido puede ser descrito por una fracción de volumen f de agua fluyendo (f) y difundiendo (a) en los capilares. Esta fracción involucra solo capilares que estén perfundiendo, que son solo una parte del total de los capilares, dependiendo de la fisiología o de situaciones patológicas. El resto del agua en el voxel, ocupando una fracción de volumen $(1 - f)$ es involucrada en difusión unicamente. Esta fracción de volumen corresponde a espacios extracelulares (b) e intracelulares (c). Hay intercambios entre aquellos dos compartimientos (e). En una aproximación simple, los intercambios de agua dentro y fuera de los capilares (d) durante el tiempo de medida (100 ms) son despreciados. Otra suposición es que los coeficientes de difusión en los sectores (a), (b) y (c) son casi los mismos. Imagen tomada y adaptada de [10].

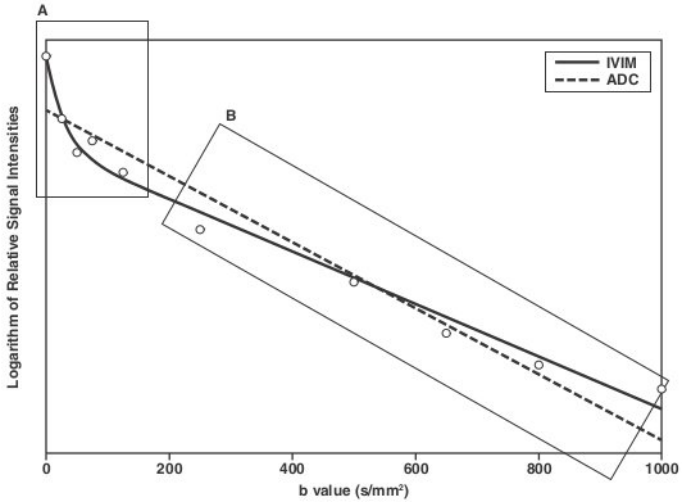

Figura 2.9: Logaritmo de la intensidad relativa de la señal en función de b. Inicialmente hay un decrecimiento pronunciado en los valores de la señal (círculos) a bajos valores b (dentro de la caja A) comparado con una atenuación más gradual de la señal a altos valores de b (dentro de la caja B). Aplicando el análisis con el modelo IVIM, se evidencia un comportamiento biexponencial de la señal atenuada (línea sólida), resultando en una apariencia típica similar a la de un disco de hockey para la curva ajustada. Imagen tomada y adaptada de [18].

Capítulo 3

Glándula prostática

La glándula de la próstata es una estructura con forma ovoide compuesta de elementos fibrosos, glandulares y musculares. Está ubicada en la pelvis, adyacente al recto, vejiga, complejos venosos dorsal y peroprostático, musculatura de la pared lateral pélvica, plexo pélvico y nervios cavernosos. Debido a su forma, la curva de la próstata y el recto distan el uno del otro como dos superficies convexa. Los segmentos alrededor de la próstata de la uretra antes de pasar a través del diafragma genitourinario (Figura 3.1).

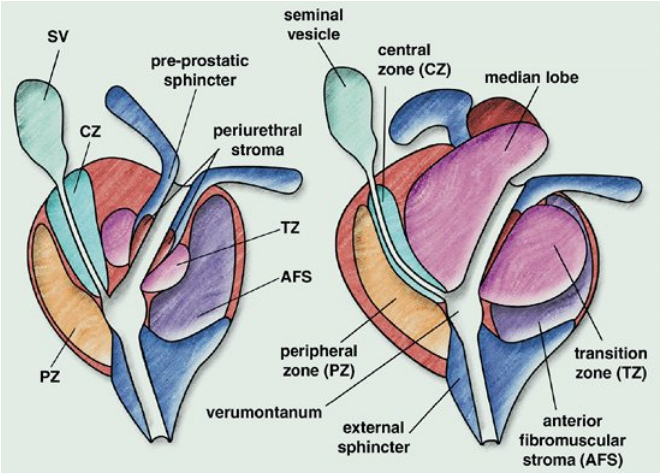

Figura 3.1: Anatomía zonal de la próstata. (TZ) zona de transición, (SV) vesícula seminal, (CZ) zona central, (AFS) estroma fibromuscular anterior, (PZ) zona periférica. Imagen tomada y adaptada de [13].

Anatomía de la zona prostática

La próstata es una glándula localizada en la cavidad pélvica del hombre, detrás del pubis, delante del recto y debajo de la vejiga. Envuelve y rodea el primer segmento de la uretra justo por debajo del cuello vesical (Figura 3.2). Es un órgano de naturaleza fibromuscular y glandular. Tiene forma de pirámide invertida, aunque el tamaño de la próstata varía con la edad, en hombres jóvenes y sanos, la glándula normal tiene el tamaño de una 'nuez'. Su peso en la edad adulta es de $20g$, lo que suele mantenerse estable hasta los 40 años, edad en la que se produce una serie de cambios histológicos, la glándula crece y

bloquea la uretra o la vejiga, causando dificultad al orinar e interferencia en las funciones sexuales que con el tiempo pueden dar lugar a hiperplasia benigna de próstata (HBP). Esta glándula está cubierta por una fina envoltura conocida como cápsula prostática que define su límite. La próstata constituye parte del sistema urinario y reproductor, relacionándose anatomicamente con otras estructuras como los conductos deferentes y las vesículas seminales.

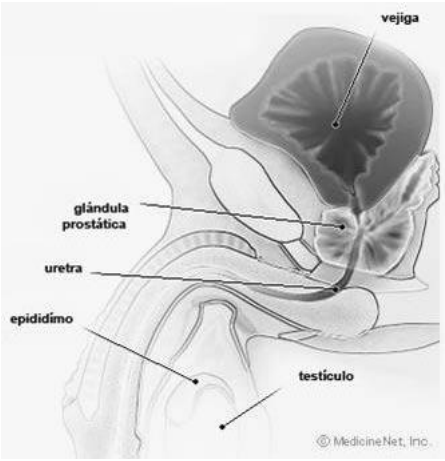

Figura 3.2: Aparato reproductor masculino. Glándula prostática. Imagen tomada y adaptada de [14].

El tejido glandular de la próstata está distribuido en tres zonas histologicamente definidas, inmersas en varias capas musculares, con escasa presencia de tejido conectivo y que conforman tres lóbulos: dos laterales y uno medio que facilitan un mejor conocimiento de las enfermedades de esta glándula. Las zonas más importantes son las zona central y la periférica.

3.1. Modelo anatómico

El modelo anatómico que actualmente se acepta, distingue cuatro zonas de la próstata:

Zona anterior o estroma fibromuscular de naturaleza fibromuscular, una lámina gruesa de tejido conectivo y muscular compacto cubre toda la superficie anterior de la próstata, rodeando la uretra proximal a nivel de cuello vesical, donde se une con el esfínter interno y el músculo detrusor en el cual se origina. Ocupa casi un tercio del volumen total de la próstata, no contiene glándulas y no participa en ninguna patología de la próstata.

Zona periférica de origen endodérmico, es la región anatómica más grande de la próstata glandular, contiene el 75 % de dicho tejido y casi todos los carcinomas de próstata se originan en esta zona.

Zona central Es la más pequeña de las regiones de la próstata glandular, representa entre el $20 - 25\,\%$ de su masa y es atravesada por los conductos eyaculadores. Resulta

afectada por un 10 % de los adenocarcinomas.
Ambas zonas glandulares presentan diferencias en anatomía y estructura citológica.

Zona transicional y periuretral tiene origen mesodérmico, formada por un grupo pequeño de conductos íntimamente relacionados con la uretra proximal. Estos conductos represental el 5 % de la masa prostática glandular. A pesar de su tamaño y su irrelevante importancia funcional, la zona transicional y las glándulas periuretrales constituyen el sitio específico de origen de las hiperplásias prostáticas benignas (HPB) y que es más afectado por adenocarcinomas.

Estas características anatómicas propician que todos los cambios y procesos patológicos tanto benignos como malignos que se produzcan en esta glándula provoquen alteraciones más o menos notables en la micción.

En la figura 3.3 se muestra una imagen anatómica de próstata adquirida por resonancia magnética y ponderada en T_2. Allí se indica mediante una flecha la zona de transición.

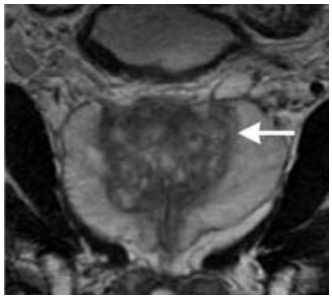

Figura 3.3: La flecha indica la zona de transición prostática. Imagen tomada y adaptada de [19].

Fisiología de la próstata

Histologicamente, la próstata está constituida de glándulas compuestas tubuloalveolares alineadas por dos capas de células. Las glándulas están incrustadas en tejido conectivo que comprende colágeno y abundante músculo liso que constituye el estroma prostático.
La función principal de la próstata es la producción de fluido seminal que proteje y nutre el esperma después de la eyaculación y contribuye aproximadamente con el 30 % del fluido seminal, y las vesículas seminales, testículos y glándulas bulbouretrales proporcionan el 70 % restante.
Enzimas, incluyendo el ácido fosfatasa y el antígeno prostático específico (PSA), son secretados en el fluido seminal, el PSA es una proteasa serina que está involucrada en la licuefacción del coágulo seminal y debido a que este es producido principalmente por células epiteliales prostáticas benignas y malignas y normalmente se encuentra en bajas concentraciones en el suero, es útil para cribado en cáncer de próstata y monitoreo postratamiento del estado de la enfermedad. [13]

Funciones de la próstata

Tiene como función ayudar al control orinario mediante la presión directa contra la parte de la uretra que rodea. Produce una secreción líquida (líquido prostático) que forma parte del semen. Esta secreción prostática contiene sustancias que proporcionan junto con el semen, nutrientes y un medio adecuado para la supervivencia de los espermatozoides.

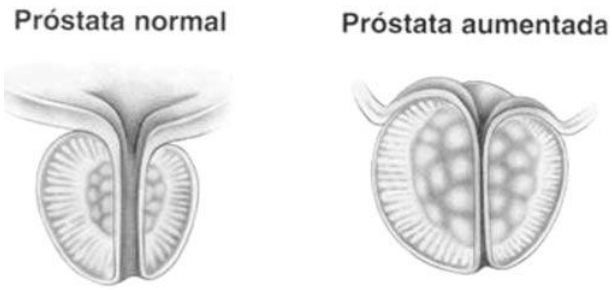

Figura 3.4: Glándula normal y aumentada de tamaño por hiperplasia benigna de próstata. Imagen tomada y adaptada de [14].

Esta glándula produce y se afecta por múltiples hormonas, como la testosterona y la dihidrotestoterona. La mayoría de los cánceres de próstata (CP) tienen lugar en la periferia de la próstata, mientras que en la HPB la zona de transición es comunmente la más afectada (Figura 3.3). Aunque se ha reportado cáncer de próstata (CP) en un 15 % en la zona de transición y en un 5 % en la porción central. [14]

Capítulo 4

Materiales y métodos

Para el desarrollo del presente trabajo se tomaron para ser analizadas 14 imágenes correspondientes a un corte axial de pelvis de un paciente de género masculino de 52 años de edad con diagnóstico de hiperplasia prostática benigna. Dichas imágenes fueron adquiridas con un equipo de resonancia magnética marca Philips de 3,0 Teslas que fueron proporcionadas por la Universidad de Uppsala, en Suecia. Estas imágenes, en formato *Dicom (Digital Imaging and Communication in Medicine)*, se adquirieron aplicando diferentes valores del gradiente de difusión "$b = 0, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 300, 400, 500$ s/mm^2" seleccionados en la rutina de adquisición del equipo, para evaluar tras el análisis, el comportamiento de la señal debido a la difusión de las moléculas de agua.

La secuencia de difusión está basada en una secuencia convencional espín eco (SE) ponderada en T_2, (pulso de radiofrecuencia de 90° seguido por otro pulso de radiofrecuencia de 180°) que es modificada al aplicar un par simétrico de gradientes con polaridad opuesta (uno de ellos previo al pulso de 180° y otro posterior a este mismo pulso) que permiten cuantificar la difusión de las moléculas de agua, un efecto muy pequeño para ser medido mediante resonancia magnética convencional. En las DWI, los tejidos en los que se restringe la difusión muestran una señal hiperintensa y aquellos en los que la difusión está facilitada arrojan una señal más baja o hipointensa. Sin embargo, la intensidad de la señal obtenida además de depender del movimiento de las moléculas de agua, también guarda relación con la amplitud, duración e intervalo del gradiente aplicado. Proporcional a estos tres factores, existe un parámetro conocido con el nombre de "valor b" ajustable en el equipo, que al modificarse, altera la sensibilidad de la difusión y la señal se modifica.

La señal detectada no solo surge de la difusión de los protones presentes en moléculas de agua en los tejidos, sino que además incluye la difusión debida a la microcirculación dentro de la red capilar o perfusión. Ambos procesos resultan en una dispersión de fase, conduciendo a la atenuación de la señal. Estas contribuciones son incluidas dentro del modelo IVIM, de ahí que en éste resulten dos coeficientes de difusión.

A partir de dos modelos matemáticos, un modelo monoexponencial y otro bi exponencial conocido como IVIM que además de aportar información sobre la difusión en los espacios extracelulares, también brinda información sobre la difusión a través de los capilares activos o perfusión. En ambos modelos se establece la razón entre las señales, con gradiente

de difusión representada por el término S y sin la aplicación de este, $S(0)$. De esta manera la secuencia de difusión aporta información sobre la traslación de las moléculas, antes y después de la aplicación de los gradientes, ya que como se mencionó anteriormente, las moléculas de agua que se encuentren difundiendo mostrarán una señal hipointensa, debido a que su ubicación entre la aplicación del primero y segundo gradiente varía, razón por la cual, los espines no recuperarán su fase inicial y la intensidad de la señal disminuye. Mientras que para las moléculas que tienen disminución de la difusión, como su ubicación física entre la aplicación del primer y segundo gradiente no cambia, los espines recuperan su fase y la señal no sufre atenuación.

Para llevar a cabo el respectivo procesamiento de las imágenes y para su posterior análisis, se desarrolló una rutina en Matlab (R2010a, ver apéndice A) que permitiera aplicar cada uno de los dos modelos matemáticos, relacionando las intensidades de las señales con y sin gradiente de difusión (S y $S(0)$), así como las magnitudes de los gradientes de difusión (b) tal como se relacionan en las ecuaciones 2.5 y 2.10. Los ajustes realizados a cada modelo se hicieron para cada uno de los 160×160 píxeles que conforman las imágenes.

A partir de cada uno de los píxeles ajustados, se crearon mapas paramétricos de difusión (mapas ADC) y fracción de perfusión con los modelos matemáticos monoexponencial y biexponencial.

Capítulo 5

Análisis y resultados

Con base en las imágenes ponderadas en difusión proporcionadas por la Universidad de Uppsala, se seleccionó un corte axial representativo de la región prostática para aplicar los modelos descritos en este estudio. Particularmente, en un roi definido dentro de esta glándula y localizado especificamente dentro de una región conocida como la zona de transición, en la que las patologías prostáticas de tipo neoplásico son diagnosticadas con mayor frecuencia. En la figura 5.1 se muestran tres de las imágenes ponderadas en difusión en el corte seleccionado, con algunos valores de b: $b = 0, 120$ y 500 s/mm^2.

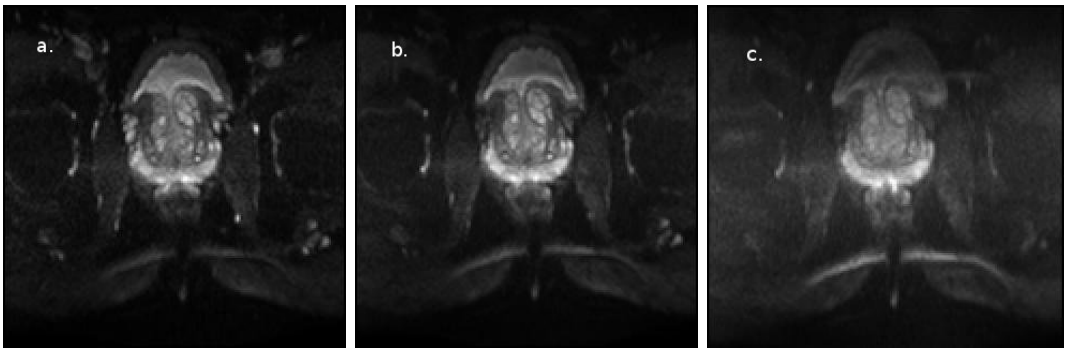

Figura 5.1: Imagenes del corte seleccionado para las que a) $b = 0$, b) $b = 120$ y c) $b = 500$ s/mm^2, respectivamente. Se aprecia el decaimiento en la intensidad de la imagen a medida que la magnitud del gradiente de difusión b aumenta.

5.1. Difusión con el modelo monoexponencial

El modelo monoexponencial,[1] relaciona los corrimientos de fase de los espínes del hidrógeno en moléculas de agua, con la atenuación de la señal de la secuencia espín eco (SE). Dicha atenuación es adicional a la creada por el proceso de relajación transversal espín - espín, cuantificable por medio del tiempo de relajación T_2.

$$S = S(0)e^{-b \cdot D} \tag{5.1}$$

[1] $S = S(0)e^{-b \cdot D}$

El corte seleccionado fue adquirido aplicando 14 gradientes de difusión, con valores de $b = 0, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 300, 400, 500\ s/mm^2$. De acuerdo con el modelo monoexponencial, S y $S(0)$ corresponden a dos niveles de intensidad para cada píxel en las imágenes. S representa el valor de la intensidad en los diferentes píxeles que componen la imagen, a medida que la magnitud de b se va incrementando la señal es atenuada. $S(0)$, representa siempre el valor de la intensidad en el píxel de la imagen en la cual $b = 0\ s/mm^2$, es decir, sin gradiente de difusión.

$$ln\frac{S}{S(0)} = -b \cdot D \tag{5.2}$$

Con base en el modelo monoexponencial 5.1 y su representación lineal 5.2, se muestra en la figura 5.2 el ajuste para el caso puntual del píxel (81,60), localizado en la próstata. Se puede apreciar el decaimiento de la señal producto del aumento del valor de los gradientes b de difusión, los valores empleados en el ajuste se hallan en la tabla 5.1.

El valor de la pendiente en la figura 5.2 es el coeficiente de difusión aparente o ADC (mm^2/s), que proporciona una medida cuantitativa, independiente del campo magnético y mide el desplazamiento microscópico de las moléculas de agua, reflejando la capacidad de difusión específica de un tejido. Tejidos muy celulares, con difusión restringida, muestran valores de ADC bajos, porque pierden poca señal al aumentar el valor b, mientras que zonas con menor densidad celular, que pierden más señal al aumentar el valor de b, presentan valores de ADC más altos.

El ADC es calculado para cada píxel de la imagen obteniendo un mapa paramétrico (mapa de difusión) en blanco y negro, las áreas que restringen la difusión aparecen hipointensas y las que tienen difusión libre, hiperintensas. El mapa de difusión del corte fue creado a partir de la representación lineal de la ecuación 2.5 para cada uno de los 160×160 píxeles, observándose la respectiva caida de la señal a medida que el valor del gradiente de difusión b se incrementa, tal comportamiento se aprecia en la figura 5.2, píxel (81,60).

Se puede ver tanto en la tabla 5.1 como en la gráfica 5.2 que existe uno de los puntos que corta al eje de las ordenadas en el origen. Según el ajuste realizado, la pendiente de dicha recta es igual al coeficiente aparente de difusión ADC, que para este caso tiene un valor de $1{,}8 \times 10^{-3}\ mm^2/s$, además, el error de la ordenada en el origen es del 1.76 %, que es de esperarse, ya que la recta del ajuste no corta en la coordenada (0,0), lo que implica que hay píxeles en los cuales existe más de un régimen de difusión.

5.1.1. Mapa de difusión

Con ayuda del algoritmo construido en Matlab (ver Apéndice A), se calculó el coeficiente de difusión para cada uno de los 160×160 píxeles que conforman el corte de interés, de la misma forma en la que se decribió el procedimiento para el píxel (81,60), teniendo en cuenta cada uno de los 14 valores del gradiente de difusión que caracteriza a cada imagen en el corte. Siguiendo esta metodología se creó el mapa de difusión con el modelo monoexponencial aplicando un filtro cuadrado de ruido para definir la escala de intensidades

de la imagen (Figura 5.3).

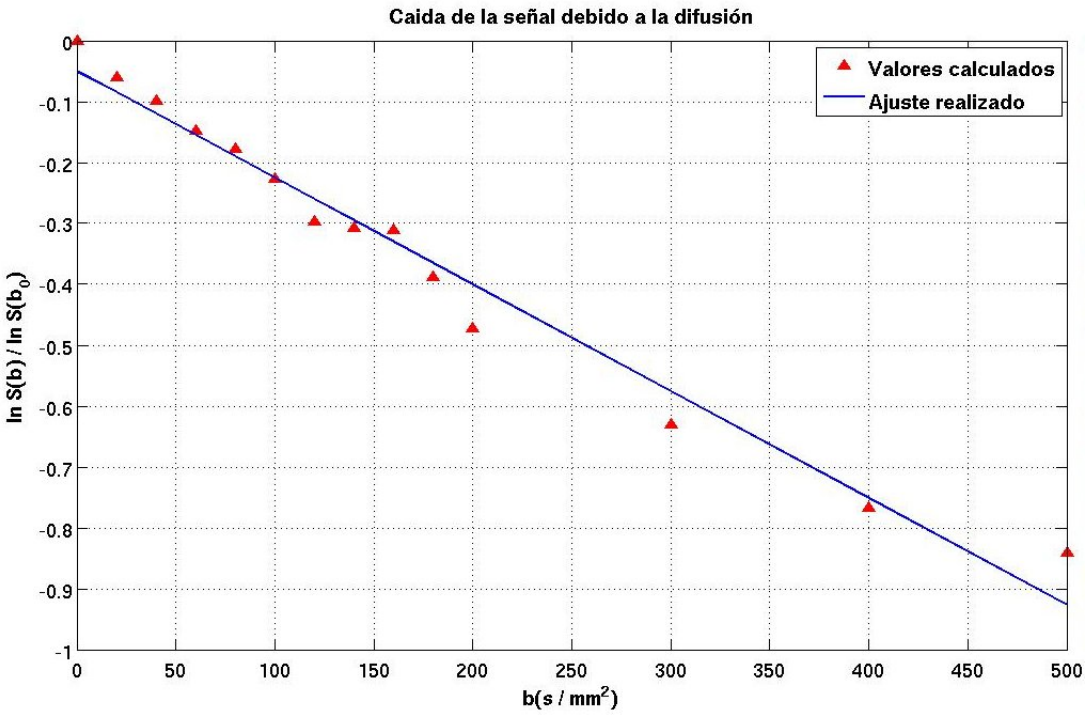

Figura 5.2: Caida de la señal debido a la difusión para las 14 imágenes que conforman el corte en el píxel (81,60).

b (s/mm^2)	S	S_0	$ln(\frac{S}{S_0})$
0	276	276	0
20	260	276	-0.0597
40	250	276	-0.0989
60	238	276	-0.1481
80	231	276	-0.1779
100	220	276	-0.2267
120	205	276	-0.2973
140	203	276	-0.3071
160	202	276	-0.3121
180	187	276	-0.3892
200	172	276	-0.4729
300	147	276	-0.6299
400	128	276	-0.7683
500	119	276	-0.8412

Tabla 5.1 Valores calculados a partir de las intensidades de la señal con $b \neq 0$ (S) y con $b = 0$ (S_0) para cada uno de los 14 valores del gradiente de difusión del corte en el píxel (81,60) para el modelo monoexponencial

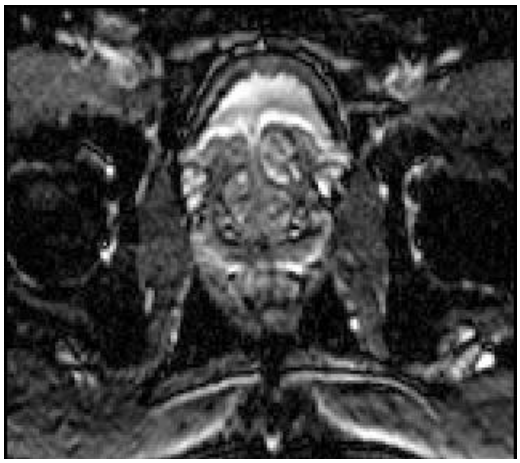

Figura 5.3: Mapa de difusión creado a partir de la representación lineal del modelo monoexponencial. La pendiente de la recta equivale al coeficiente de difusión en cada uno de los 160 × 160 píxeles que componen la imagen.

5.1.2. Fracción de perfusión

Se muestra una aproximación matemática para el modelo IVIM y el término de difusión para las moléculas de agua. Esta aproximación es similar al modelo monoexponencial, con un término adicional $(1 - f)$ que equivale a una fracción de agua difundiendo, mientras que f es una fracción del volumen de agua que fluye a través de los capilares.

Mediante expansión de Taylor, el término "$ln(1 - f)$" puede ser aproximado a "$-f$", sin embargo, dicha aproximación sólo es válida para casos en los que $f <<< 1$.

Con base en la ecuación 2.10 planteada por el modelo IVIM para el término de difusión,

$$\frac{S(b)}{S_0} = \underbrace{(1 - f) \cdot e^{-bD}}_{\text{Término de difusión}}$$

$$S(b) \approx S_0(1 - f) \cdot e^{-bD}$$

$$ln\left(\frac{S(b)}{S_0}\right) \approx ln(1 - f) - bD \tag{5.3}$$

se puede mediante expansión de Taylor resolver $ln(1-f)$ para el caso en el que $f <<< 1$, quedando

$$ln(1 - f) = -f - \frac{f^2}{2} - \frac{f^3}{3} - \frac{f^4}{4} - ... \approx -f \tag{5.4}$$

Sin embargo, para tejidos vivos en los que la densidad celular es alta, es recomendable utilizar el término completo, es decir, $ln(1 - f) = c$, en donde c corresponde al punto

en el cual la recta de ajuste intercepta al eje de las ordenadas en cada uno de los 160 × 160 píxeles que componen la imagen [17]. Por lo que el factor f o fracción de perfusión equivale a:

$$ln(1-f) = c \qquad 1-f = e^c \qquad f = 1-e^c \tag{5.5}$$

Tomando del ajuste realizado al modelo monoexponencial el intercepto con el eje de las ordenadas, e igualando este valor a $ln(1-f)$ tal como se muestra en la ecuación 5.5, se construyó el *mapa para la fracción de perfusión* píxel a píxel. Dicho mapa se muestra en la figura 5.4.

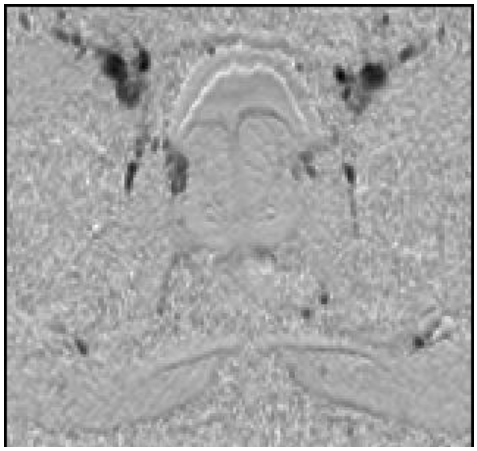

Figura 5.4: Mapa de la fracción de perfusión creado a partir de la aproximación monoexponencial del modelo IVIM.

Pixel (80,59)		
$y = c$	$f = 1 - exp(c)$	% ε
$1{,}54 \times 10^{-2}$	$1{,}55 \times 10^{-2}$	0,77
$8{,}73 \times 10^{-4}$	$8{,}73 \times 10^{-4}$	0,04
$2{,}12 \times 10^{-3}$	$2{,}12 \times 10^{-3}$	0,11
$1{,}41 \times 10^{-2}$	$1{,}42 \times 10^{-2}$	0,70
$1{,}61 \times 10^{-2}$	$1{,}62 \times 10^{-2}$	0,80
$1{,}96 \times 10^{-2}$	$1{,}98 \times 10^{-2}$	0,98
$1{,}93 \times 10^{-2}$	$1{,}95 \times 10^{-2}$	0,96
$2{,}14 \times 10^{-2}$	$2{,}16 \times 10^{-2}$	1,07
$2{,}41 \times 10^{-2}$	$2{,}44 \times 10^{-2}$	1,20
$2{,}10 \times 10^{-2}$	$2{,}12 \times 10^{-2}$	1,05
$1{,}51 \times 10^{-2}$	$1{,}52 \times 10^{-2}$	0,75
$1{,}12 \times 10^{-2}$	$1{,}13 \times 10^{-2}$	0,56

Tabla 5.2 Fracción de perfusión con la aproximación propuesta en 5.1.2 y sin ella, es decir, utilizando la expresión logarítmica. La tercera columna de la tabla relaciona la diferencia porcentual asociada.

En la tabla 5.2 y gráfica 5.5 se presenta una comparación entre la fracción de perfusión

por medio de la aproximación matemática y sin ella, en un píxel localizado dentro de la región prostática de interés.

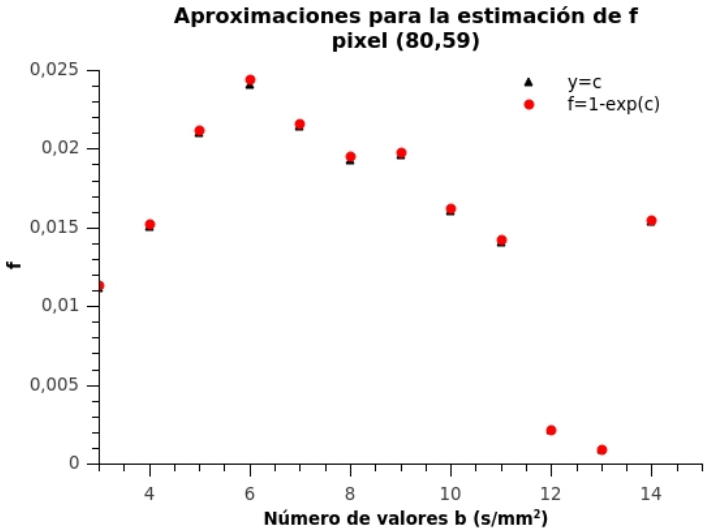

Figura 5.5: Aproximaciones tomadas para la estimación de la fracción de perfusión f de acuerdo al modelo monoexponencial.

En la figura 5.5 se puede observar que los datos tienen relación entre si, sin embargo, la variación que se presenta se debe a la pérdida en la señal que se da debido a los altos valore de b, tal como se puede observar en la figura 5.6 al final de decaimiento exponencial, por lo que no es fiable tomar en cuenta altos valores del gradiente de difusión.

5.2. Modelo IVIM

Con base en el modelo IVIM planteado en la ecuación 2.10 y con ayuda del algoritmo diseñado, (ver apéndice A) se realizó el ajuste de dicho modelo a una función biexponencial para cada uno de los 160×160 píxeles que componen cada una de las 14 imágenes ponderadas en difusión del corte en estudio (figura 5.6). Tras el ajuste se observaron dos tipos de comportamientos: una caida rápida de la señal debida a la pseudodifusión (D^*), y una caida menos pronunciada asociada con la difusión (D), siguiendo el mismo comportamiento mostrado en la figura 2.9 de la sección 2.2.2, en donde el efecto de la atenuación de la señal debida a la pseudodifusión es dependiente del valor de b. El coeficiente de pseudodifusión (D^*), es por lo menos un orden de magnitud mayor a D [17], de manera que, la pseudodifusión solo es significativa para valores muy bajos de b, tal como se puede ver en la figura 5.6 para valores de b entre 0 y 60 s/mm^2.

Los valores de b que se relacionan en la tabla 5.3 se tomaron iguales para los demás píxeles de las 14 imágenes del corte.
La función a la que se ajustaron los valores de las intensidades de la imagen está dada por

$$F = m \times \exp(n \cdot x) + o \times \exp(p \cdot x) \tag{5.6}$$

de acuerdo con el modelo IVIM (ecuación 2.10),

$$\frac{S}{S_0} = (1 - f) \cdot e^{-bD} + f \cdot e^{(-b(D^* + D))}$$

cada parámetro de la función de ajuste equivale a los términos:

$m = (1 - f)$
$n = -D$
$o = f$
$p = -(D^* + D)$

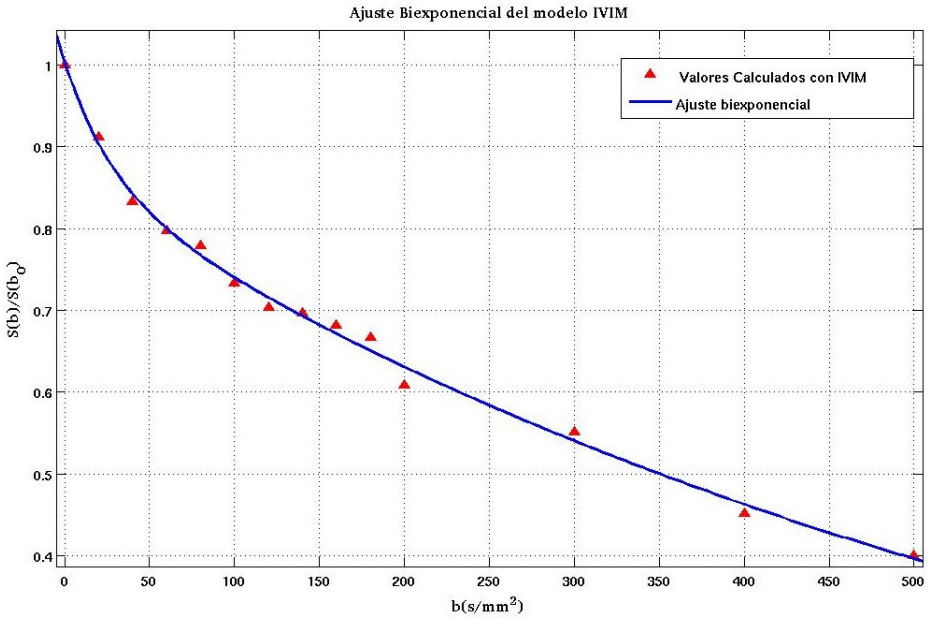

Figura 5.6: Ajuste biexponencial del modelo IVIM para el píxel (81,60).

5.2.1. Análisis mediante el modelo IVIM

Con base en la ecuación 2.10

$$\frac{S}{S_0} = \underbrace{(1 - f) \cdot e^{-bD}}_{\text{Término de difusión}} + \underbrace{f \cdot e^{(-b(D^* + D))}}_{\text{Término de perfusión}}$$

Como se describió anteriormente en la sección 2.3.2, el modelo IVIM involucra dos componentes, la primera componente se relaciona con la difusión y la segunda, que involucra el fenómeno de perfusión a nivel microcapilar, depende de la arquitectura vascular y de

la velocidad del flujo sanguíneo.

Para cuantificar los parámetros de este modelo, se realizó por medio del algoritmo construido (ver apéndice A) un ajuste a una función biexponencial tal como se muestra en la figura 5.6, a partir de dicho ajuste, se obtuvo el valor de los coeficientes que se relacionan en el modelo: f(fracción de perfusión) y D(coeficiente de difusión aparente) para el corte.

b	S	S_0	$\frac{S}{S_0}$
0	330	330	1,0000
20	301	330	0,9121
40	275	330	0,8333
60	263	330	0,7970
80	257	330	0,7788
100	242	330	0,7333
120	232	330	0,7030
140	230	330	0,6970
160	225	330	0,6818
180	220	330	0,6667
200	201	330	0,6091
300	182	330	0,5515
400	149	330	0,4515
500	132	330	0,4000

Tabla 5.3 Valores calculados a partir de las intensidades de la señal con $b \neq 0$ (S) y con $b = 0$ (S_0) para cada una de las 14 imágenes del corte en el píxel (81,50) para el modelo IVIM.

Coeficiente de difusión (D)

Con base en el parámetro "n" hallado tras el ajuste bi exponencial (ecuación 5.6), y empleando dicho ajuste en cada unos de los píxeles que componen el corte, además de los 14 gradientes b, se construyó el mapa paramétrico de difusión de la figura 5.7.

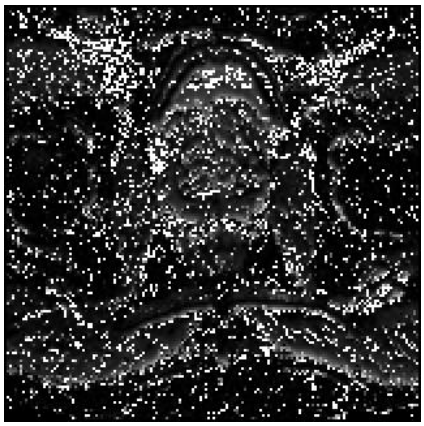

Figura 5.7: Mapa de difusión creado a partir del modelo IVIM.

Fracción de perfusión (f)

El parámetro del ajuste que se empleó para crear el mapa de la fracción de perfusión fue "m", mediante un procedimiento análogo al utilizado para crear el mapa de difusión a partir del modelo IVIM.

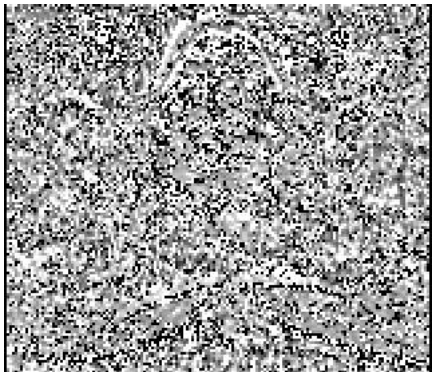

Figura 5.8: Mapa de fracción de perfusión creado a partir del modelo IVIM.

El factor f aporta información acerca de la fracción del volumen de agua que fluye en los capilares.

5.3. Intercomparación entre los diferentes parámetros en ambos modelos

Para llevar a cabo este análisis, se seleccionó con ayuda de un oncólogo radioterapeuta un roi (figura 5.23) con una dimensión de 3×3 píxeles, localizado aproximadamente en el centro de la próstata. El sitio anatómico en el cual se definió dicho roi se encuentra dentro de la "zona de transición", lugar donde son originadas gran parte de las patologías hiperplásicas prostáticas (ver sección 3.1).

Coeficiente aparente de difusión con los modelos monoexponencial e IVIM

En la tabla 5.4 se relaciona la diferencia porcentual asociada con el coeficiente aparente de difusión D para cada uno de los dos modelos analizados en los 9 píxeles que componen el roi definido en la próstata.

Las figuras 5.14 a 5.22 muestran el comportamiento del coeficiente de difusión para cada modelo dentro del roi (figura 5.23), así como su dependencia con la cantidad de gradientes b de difusión empleados en la secuencia.

Fracción de perfusión con el modelo IVIM y con su aproximación monoexponencial para el término de difusión

En las figuras 5.9 a 5.13 se presentan los valores obtenidos para f con cada una de las aproximaciones implementadas dentro del roi, así como su dependencia con la cantidad de gradientes b de difusión empleados en la secuencia. En la tabla 5.4 se relaciona la diferencia porcentual asociada con la fracción de perfusión f para cada una de las aproximaciones.

Píxel (80,59)					
M. Monoexp. D	Modelo IVIM D	% $\varepsilon rror$	M. Monoexp. f	Modelo IVIM f	% $\varepsilon rror$
$1,57 \times 10^{-3}$	$1,98 \times 10^{-3}$	$20,70$	$2,12 \times 10^{-3}$	$1,00 \times 10^{-2}$	$78,80$
$1,72 \times 10^{-3}$	$1,86 \times 10^{-3}$	$7,52$	$1,41 \times 10^{-2}$	$1,76 \times 10^{-4}$	$7,91 \times 10^{3}$
$1,75 \times 10^{-3}$	$1,82 \times 10^{-3}$	$3,84$	$1,61 \times 10^{-2}$	$4,25 \times 10^{-17}$	$3,78 \times 10^{16}$
$1,82 \times 10^{-3}$	$1,83 \times 10^{-3}$	$0,54$	$1,96 \times 10^{-2}$	$9,33 \times 10^{-6}$	$2,09 \times 10^{5}$
$1,81 \times 10^{-3}$	$1,87 \times 10^{-3}$	$3,20$	$1,93 \times 10^{-2}$	$1,58 \times 10^{-7}$	$1,22 \times 10^{7}$
$1,87 \times 10^{-3}$	$2,11 \times 10^{-3}$	$11,37$	$2,14 \times 10^{-2}$	$4,28 \times 10^{-2}$	50
$1,95 \times 10^{-3}$	$2,32 \times 10^{-3}$	$15,94$	$2,41 \times 10^{-2}$	$5,24 \times 10^{-2}$	54
$1,83 \times 10^{-3}$	$2,36 \times 10^{-3}$	$22,45$	$2,10 \times 10^{-2}$	$5,42 \times 10^{-2}$	$61,25$
$1,53 \times 10^{-3}$	$2,31 \times 10^{-3}$	$33,76$	$1,51 \times 10^{-2}$	$5,25 \times 10^{-2}$	$71,23$

Píxel (81,59)					
M. Monoexp. D	Modelo IVIM D	% $\varepsilon rror$	M. Monoexp. f	Modelo IVIM f	% $\varepsilon rror$
$2,01 \times 10^{-3}$	$2,14 \times 10^{-3}$	$6,075$	$2,11 \times 10^{-2}$	$2,16 \times 10^{-13}$	$9,76 \times 10^{12}$
$2,16 \times 10^{-3}$	$5,02 \times 10^{-3}$	$56,97$	$3,35 \times 10^{-2}$	0	100
$2,19 \times 10^{-3}$	$0,01$	$78,1$	$3,54 \times 10^{-2}$	$0,01$	254
$2,12 \times 10^{-3}$	$5,02 \times 10^{-3}$	$57,76$	$3,12 \times 10^{-2}$	0	100
2×10^{-3}	$0,01$	80	$2,57 \times 10^{-2}$	$0,01$	157
$2,14 \times 10^{-3}$	$2,45 \times 10^{-3}$	$12,65$	$3,13 \times 10^{-2}$	$6,02 \times 10^{-2}$	$48,60$
$1,81 \times 10^{-3}$	$2,14 \times 10^{-3}$	$15,42$	$2,02 \times 10^{-2}$	$4,53 \times 10^{-2}$	$55,40$
$1,94 \times 10^{-3}$	$2,63 \times 10^{-3}$	$26,23$	$2,39 \times 10^{-2}$	$6,81 \times 10^{-2}$	$64,90$
$1,56 \times 10^{-3}$	$2,37 \times 10^{-3}$	$34,17$	$1,62 \times 10^{-2}$	$5,57 \times 10^{-2}$	$70,91$

Píxel (82,59)					
M. Monoexp. D	Modelo IVIM D	% $\varepsilon rror$	M. Monoexp. f	Modelo IVIM f	% $\varepsilon rror$
$2,67 \times 10^{-3}$	$1,55 \times 10^{-3}$	$72,25$	$5,77 \times 10^{-2}$	$3,70 \times 10^{4}$	$99,99$
$2,82 \times 10^{-3}$	$9,48 \times 10^{-4}$	$197,46$	$6,98 \times 10^{-2}$	$7,70$	$99,09$
$2,77 \times 10^{-3}$	$1,34 \times 10^{-3}$	$106,7$	$6,67 \times 10^{-2}$	$62,1$	$99,89$
$2,58 \times 10^{-3}$	$1,35 \times 10^{-3}$	$91,11$	$5,69 \times 10^{-2}$	$8,78 \times 10^{5}$	$99,99$
$2,48 \times 10^{-3}$	$1,87 \times 10^{-3}$	$32,62$	$5,19 \times 10^{-2}$	$7,57 \times 10^{3}$	$99,99$
$2,47 \times 10^{-3}$	$2,94 \times 10^{-3}$	$15,98$	$5,18 \times 10^{-2}$	$9,84 \times 10^{-2}$	$47,35$
$1,92 \times 10^{-3}$	$2,49 \times 10^{-3}$	$22,89$	$3,35 \times 10^{-2}$	$7,69 \times 10^{-2}$	$56,43$
$1,93 \times 10^{-3}$	$2,83 \times 10^{-3}$	$31,80$	$3,37 \times 10^{-2}$	$9,12 \times 10^{-2}$	$63,04$
$1,78 \times 10^{-3}$	$3,36 \times 10^{-3}$	$47,02$	$3,06 \times 10^{-2}$	$1,09 \times 10^{-1}$	$71,92$

Píxel (80,60)					
M. Monoexp.	Modelo IVIM		M. Monoexp.	Modelo IVIM	
D	D	% $\varepsilon rror$	f	f	% $\varepsilon rror$
$1,89 \times 10^{-3}$	$7,98 \times 10^{-3}$	$76,31$	$9,34 \times 10^{-4}$	$9,60 \times 10^{1}$	$99,90$
$1,89 \times 10^{-3}$	$1,88 \times 10^{-2}$	$89,94$	$1,12 \times 10^{-3}$	$1,01$	$99,88$
$1,91 \times 10^{-3}$	$3,89 \times 10^{-2}$	$95,08$	$1,63 \times 10^{-4}$	$1,01$	$99,98$
$1,96 \times 10^{-3}$	$2,00 \times 10^{-3}$	$2,00$	$2,82 \times 10^{-3}$	$7,69 \times 10^{-3}$	$63,32$
$2,14 \times 10^{-3}$	$5,00 \times 10^{-5}$	$4,18 \times 10^{3}$	$1,14 \times 10^{-2}$	$1,48 \times 10^{1}$	$99,92$
$2,04 \times 10^{-3}$	$9,59 \times 10^{-3}$	$78,72$	$7,23 \times 10^{-3}$	$1,26$	$99,42$
$1,97 \times 10^{-3}$	$5,79 \times 10^{-3}$	$65,97$	$4,92 \times 10^{-3}$	$3,50$	$99,85$
$1,87 \times 10^{-3}$	$9,09 \times 10^{-3}$	$79,42$	$2,36 \times 10^{-3}$	$1,31$	$99,81$
$1,70 \times 10^{-3}$	$8,44 \times 10^{-2}$	$97,98$	$1,10 \times 10^{-3}$	$9,90 \times 10^{-1}$	$99,88$

Píxel (81,60)					
M. Monoexp.	Modelo IVIM		M. Monoexp.	Modelo IVIM	
D	D	% $\varepsilon rror$	f	f	% $\varepsilon rror$
$2,09 \times 10^{-3}$	$8,65 \times 10^{-2}$	$97,58$	$1,53 \times 10^{-2}$	$9,70 \times 10^{-1}$	$98,42$
$2,16 \times 10^{-3}$	$2,20 \times 10^{-3}$	$1,81$	$1,00 \times 10^{-2}$	$9,80 \times 10^{-1}$	$98,97$
$2,06 \times 10^{-3}$	$2,76 \times 10^{-4}$	$646,37$	$1,60 \times 10^{-2}$	$4,70 \times 10^{-1}$	$96,59$
$2,05 \times 10^{-3}$	$6,90 \times 10^{-2}$	$97,02$	$1,64 \times 10^{-2}$	$9,90 \times 10^{-1}$	$98,34$
$2,23 \times 10^{-3}$	$7,94 \times 10^{-3}$	$71,91$	$8,18 \times 10^{-3}$	$9,80 \times 10^{-1}$	$99,16$
$2,33 \times 10^{-3}$	$6,50 \times 10^{-1}$	$99,64$	$4,27 \times 10^{-3}$	$9,90 \times 10^{-1}$	$99,56$
$2,19 \times 10^{-3}$	$1,40 \times 10^{-1}$	$98,43$	$8,74 \times 10^{-3}$	$9,80 \times 10^{-1}$	$99,10$
$2,22 \times 10^{-3}$	$3,44 \times 10^{-2}$	$93,54$	$8,07 \times 10^{-3}$	$9,40 \times 10^{-1}$	$99,14$
$2,41 \times 10^{-3}$	$7,10 \times 10^{-1}$	$99,66$	$4,15 \times 10^{-3}$	$9,80 \times 10^{-1}$	$99,57$

Píxel (82,60)					
M. Monoexp.	Modelo IVIM		M. Monoexp.	Modelo IVIM	
D	D	% $\varepsilon rror$	f	f	% $\varepsilon rror$
$2,33 \times 10^{-3}$	$2,73 \times 10^{-3}$	$14,65$	$1,27 \times 10^{-2}$	$2,08 \times 10^{-3}$	$51,05$
$2,58 \times 10^{-3}$	$1,70 \times 10^{-3}$	$51,76$	$7,70 \times 10^{-3}$	$3,70 \times 10^{-1}$	$97,91$
$2,47 \times 10^{-3}$	$2,03 \times 10^{-2}$	$87,83$	$1,11 \times 10^{-3}$	$1,01$	$99,89$
$2,53 \times 10^{-3}$	$4,87 \times 10^{-2}$	$94,80$	$4,37 \times 10^{-1}$	$1,01$	$56,73$
$2,71 \times 10^{-3}$	$2,85 \times 10^{-3}$	$4,91$	$1,27 \times 10^{-2}$	$2,62 \times 10^{-2}$	$51,52$
$3,09 \times 10^{-3}$	$8,08 \times 10^{-3}$	$61,75$	$2,78 \times 10^{-2}$	$4,02 \times 10^{3}$	$99,99$
$2,80 \times 10^{-3}$	$3,42 \times 10^{-3}$	$18,12$	$1,80 \times 10^{-2}$	$7,24 \times 10^{-2}$	$75,13$
$2,56 \times 10^{-3}$	$2,88 \times 10^{-3}$	$11,11$	$1,18 \times 10^{-2}$	$3,16 \times 10^{-2}$	$62,65$
$2,44 \times 10^{-3}$	$3,23 \times 10^{-3}$	$24,45$	$9,47 \times 10^{-3}$	$5,16 \times 10^{-2}$	$81,64$

Píxel (80,61)					
M. Monoexp.	Modelo IVIM		M. Monoexp.	Modelo IVIM	
D	D	% $\varepsilon rror$	f	f	% $\varepsilon rror$
$1,67 \times 10^{-3}$	$8,70 \times 10^{-1}$	99,80	$7,28 \times 10^{-2}$	$9,00 \times 10^{-1}$	91,91
$1,70 \times 10^{-3}$	$1,10 \times 10^{-3}$	54,54	$7,05 \times 10^{-2}$	$5,10 \times 10^{-1}$	86,17
$1,85 \times 10^{-3}$	$3,40 \times 10^{-3}$	45,58	$6,14 \times 10^{-2}$	$7,60 \times 10^{-1}$	91,92
$2,00 \times 10^{-3}$	$1,60 \times 10^{-1}$	98,75	$5,38 \times 10^{-2}$	$9,60 \times 10^{-1}$	94,39
$2,37 \times 10^{-3}$	$2,40 \times 10^{-1}$	99,01	$3,63 \times 10^{-2}$	$9,60 \times 10^{-1}$	96,21
$2,39 \times 10^{-3}$	$9,00 \times 10^{-1}$	99,73	$3,56 \times 10^{-2}$	$9,30 \times 10^{-1}$	96,17
$2,27 \times 10^{-3}$	$8,30 \times 10^{-1}$	99,72	$3,97 \times 10^{-2}$	$9,10 \times 10^{-1}$	95,63
$2,45 \times 10^{-3}$	$8,40 \times 10^{-1}$	99,70	$3,48 \times 10^{-2}$	$9,10 \times 10^{-1}$	96,17
$2,58 \times 10^{-3}$	1,00	99,74	$3,21 \times 10^{-2}$	$8,90 \times 10^{-1}$	96,39
Píxel (81,61)					
M. Monoexp.	Modelo IVIM		M. Monoexp.	Modelo IVIM	
D	D	% $\varepsilon rror$	f	f	% $\varepsilon rror$
$1,94 \times 10^{-3}$	$6,11 \times 10^{-2}$	96,82	$4,78 \times 10^{-2}$	$9,30 \times 10^{-1}$	94,86
$2,05 \times 10^{-3}$	$7,53 \times 10^{-2}$	97,27	$3,91 \times 10^{-2}$	$9,30 \times 10^{-1}$	95,79
$2,12 \times 10^{-3}$	$8,63 \times 10^{-2}$	97,54	$3,51 \times 10^{-2}$	$9,40 \times 10^{-1}$	96,26
$2,16 \times 10^{-3}$	$8,45 \times 10^{-2}$	97,44	$3,31 \times 10^{-2}$	$9,40 \times 10^{-1}$	96,47
$2,22 \times 10^{-3}$	$8,63 \times 10^{-2}$	97,42	$3,02 \times 10^{-2}$	$9,40 \times 10^{-1}$	96,78
$2,29 \times 10^{-3}$	$8,36 \times 10^{-2}$	97,26	$2,76 \times 10^{-2}$	$9,40 \times 10^{-1}$	97,06
$2,37 \times 10^{-3}$	$6,96 \times 10^{-2}$	96,59	$2,46 \times 10^{-2}$	$9,30 \times 10^{-1}$	97,35
$2,53 \times 10^{-3}$	$5,33 \times 10^{-2}$	95,25	$2,04 \times 10^{-2}$	$9,10 \times 10^{-1}$	97,75
$2,83 \times 10^{-3}$	$6,77 \times 10^{-3}$	58,19	$1,45 \times 10^{-2}$	$8,69 \times 10^{-2}$	83,31
Píxel (82,61)					
M. Monoexp.	Modelo IVIM		M. Monoexp.	Modelo IVIM	
D	D	% $\varepsilon rror$	f	f	% $\varepsilon rror$
$1,97 \times 10^{-3}$	$3,11 \times 10^{-3}$	36,65	$3,02 \times 10^{-2}$	$5,82 \times 10^{-2}$	48,10
$2,26 \times 10^{-3}$	$2,40 \times 10^{-3}$	5,83	$6,86 \times 10^{-3}$	$6,47 \times 10^{-14}$	$1,06 \times 10^{13}$
$2,39 \times 10^{-3}$	$5,10 \times 10^{-3}$	53,13	$5,01 \times 10^{-4}$	$7,00 \times 10^{-1}$	99,92
$2,41 \times 10^{-3}$	$2,29 \times 10^{-3}$	5,24	$1,88 \times 10^{-3}$	$2,98 \times 10^{-17}$	$6,30 \times 10^{15}$
$2,23 \times 10^{-3}$	$2,63 \times 10^{-3}$	15,20	$6,44 \times 10^{-3}$	$6,34 \times 10^{-17}$	$1,01 \times 10^{16}$
$2,65 \times 10^{-3}$	$2,75 \times 10^{-3}$	3,63	$1,01 \times 10^{-2}$	$1,93 \times 10^{-2}$	47,66
$2,64 \times 10^{-3}$	$2,78 \times 10^{-3}$	5,03	$9,76 \times 10^{-3}$	$2,00 \times 10^{-2}$	51,2
$2,53 \times 10^{-3}$	$2,71 \times 10^{-3}$	6,64	$6,85 \times 10^{-3}$	$1,78 \times 10^{-2}$	61,51
$2,46 \times 10^{-3}$	$2,76 \times 10^{-3}$	10,86	$5,58 \times 10^{-3}$	$1,95 \times 10^{-2}$	71,38

Tabla 5.4 % de error relativo procedente de la intercomparación entre los coeficientes D y f para los modelos monoexponencial e IVIM en los nueve píxeles definidos dentro del roi de la figura 5.28b.

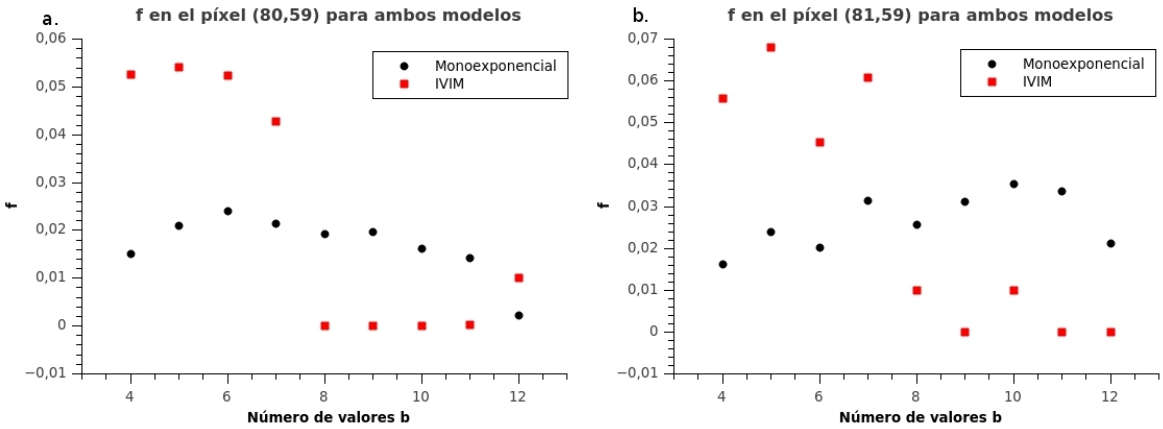

Figura 5.9: Intercomparación entre los modelos monoexponencial e IVIM para f en los píxeles: a) (80,59) y b) (81,59).

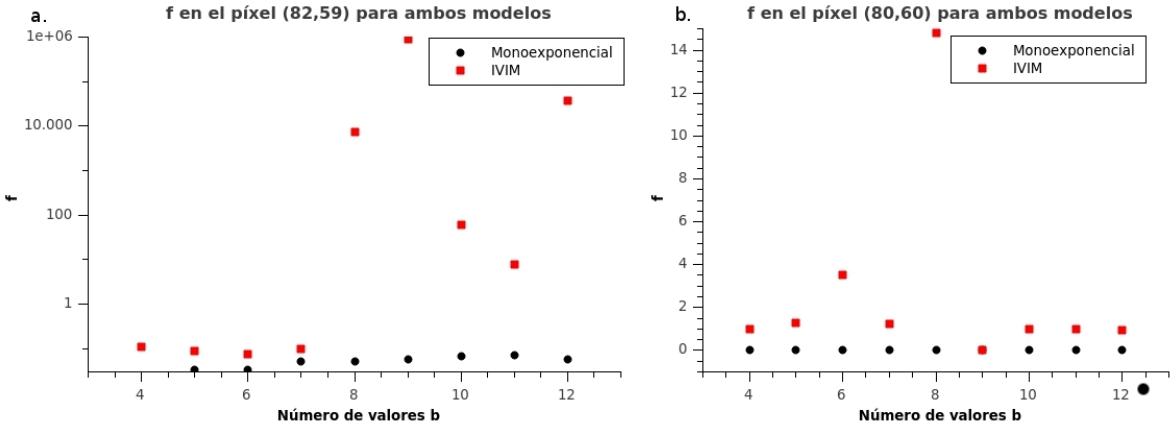

Figura 5.10: Intercomparación entre los modelos monoexponencial e IVIM para f en los píxeles: a) (82,59) y b) (80,60).

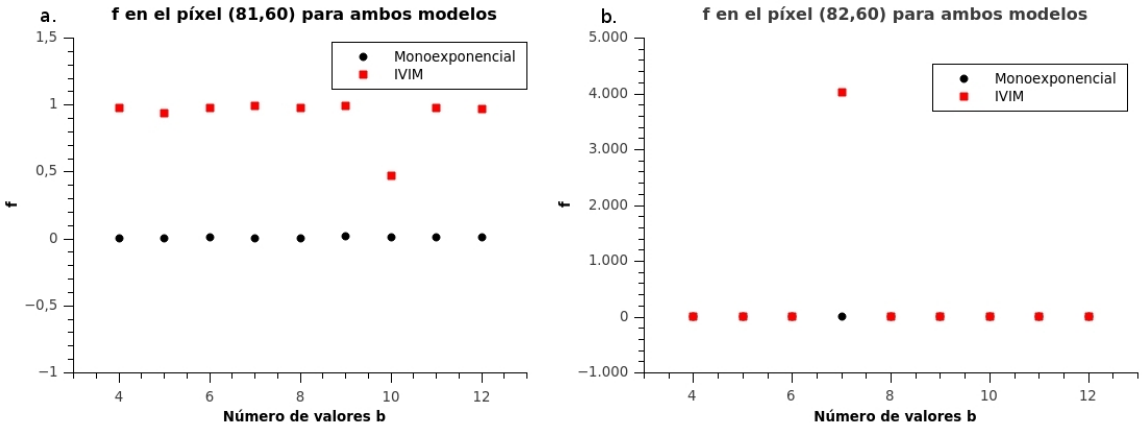

Figura 5.11: Intercomparación entre los modelos monoexponencial e IVIM para f en los píxeles: a) (81,60) y b) (82,60).

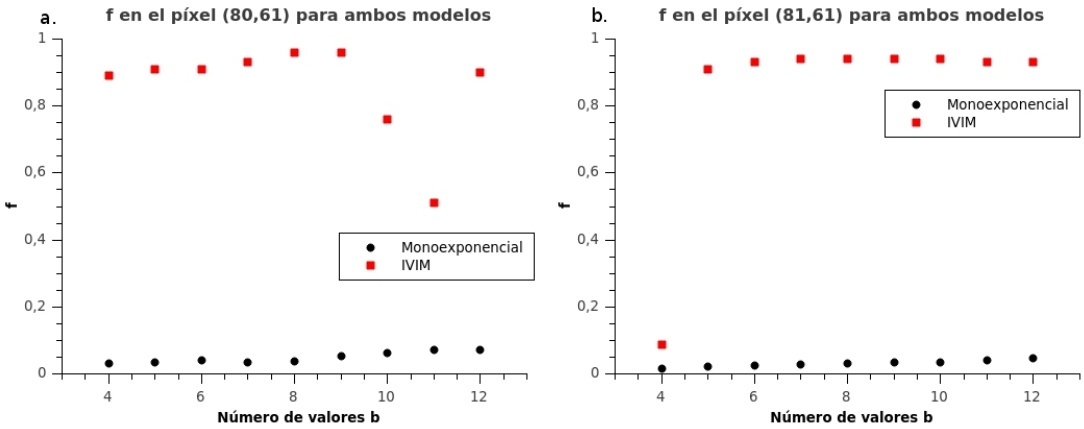

Figura 5.12: Intercomparación entre los modelos monoexponencial e IVIM para f en los píxeles: a) (80,61) y b) (81,61).

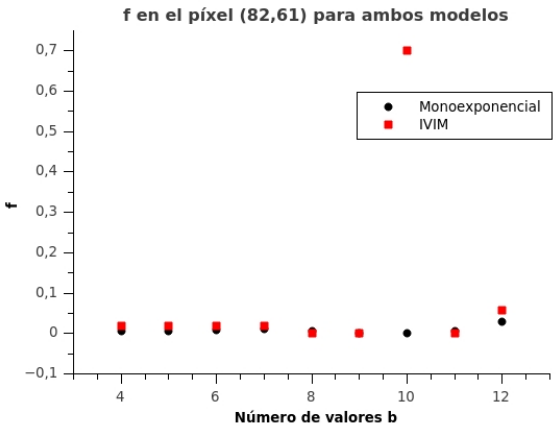

Figura 5.13: Intercomparación entre los modelos monoexponencial e IVIM para f en el píxel (82,61).

La desviación estándar (σ) tanto para la fracción de perfusión (f) como para el coeficiente de difusión (D), se halló con base en cada uno de los modelos aplicados en el roi de la figura 5.23b. De esta manera se determinó la desviación de los valores en cada modelo con respecto a su media para cada uno de los píxels del roi.

En las figuras 5.14 a 5.22, se representa mediante barras paralelas al eje de las ordenadas, la desviación estándar en cada uno de los nueve píxeles que conforman el roi definido en el área de interés, para los coeficientes de difusión y fracción de perfusión a medida que disminuye la cantidad de gradientes de difusión, respectivamente.

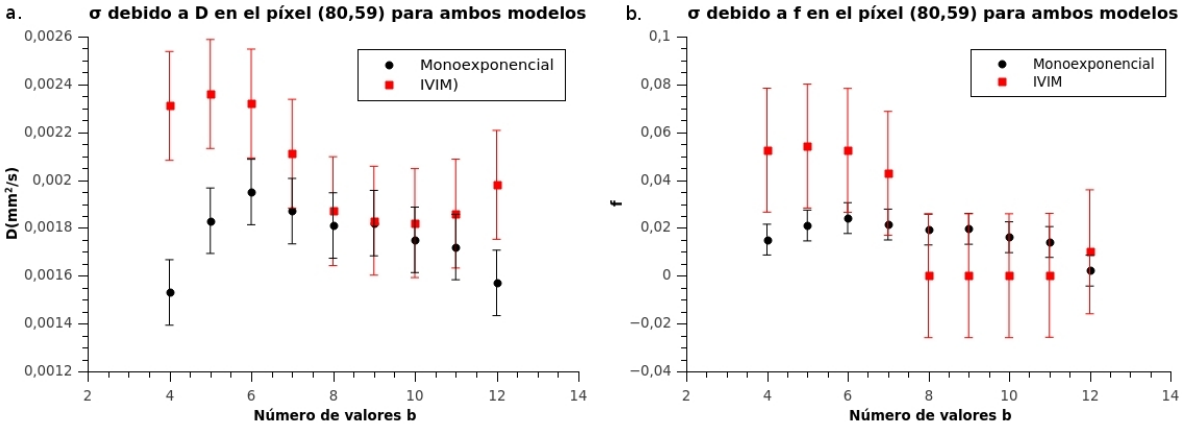

Figura 5.14: Desviación estándar σ (barras verticales) en el píxel (80,59) para los coeficientes de: a) difusión y b) fracción de perfusión con cada modelo.

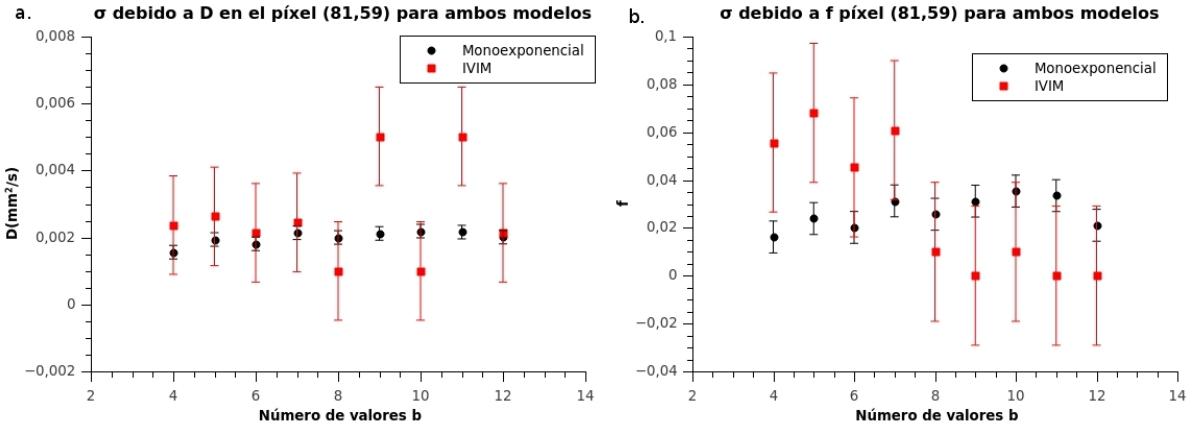

Figura 5.15: Desviación estándar σ (barras verticales) en el píxel (81,59) para los coeficientes de: a) difusión y b) fracción de perfusión con cada modelo.

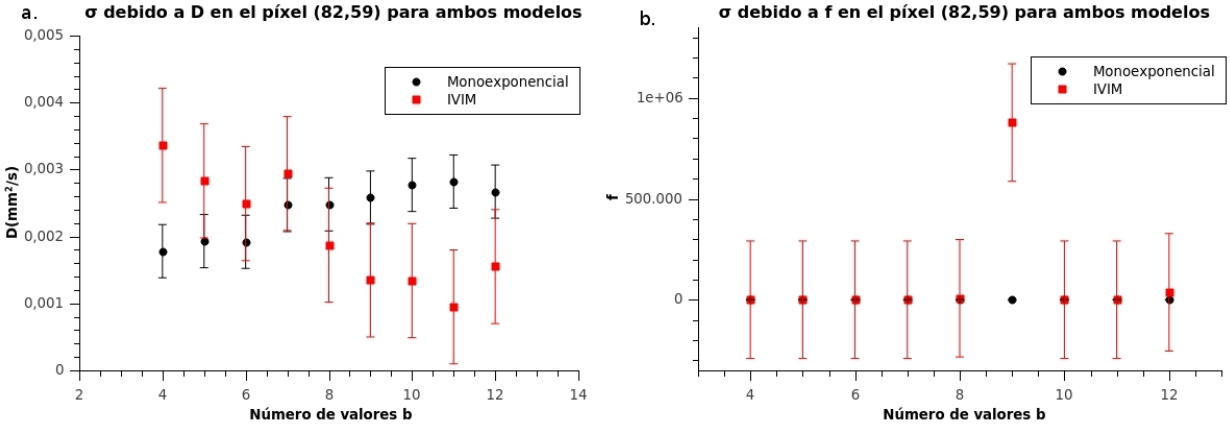

Figura 5.16: Desviación estándar σ (barras verticales) en el píxel (82,59) para los coeficientes de: a) difusión y b) fracción de perfusión con cada modelo.

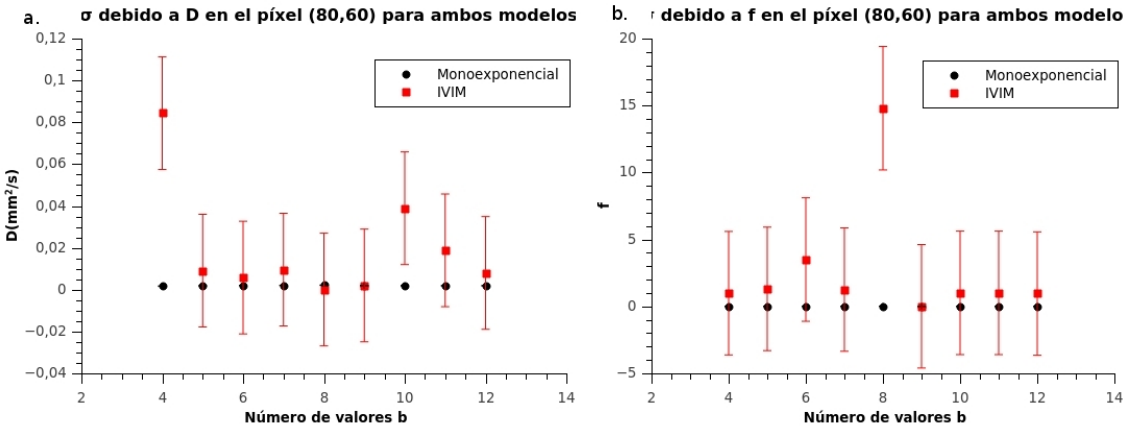

Figura 5.17: Desviación estándar σ (barras verticales) en el píxel (80,60) para los coeficientes de: a) difusión y b) fracción de perfusión con cada modelo.

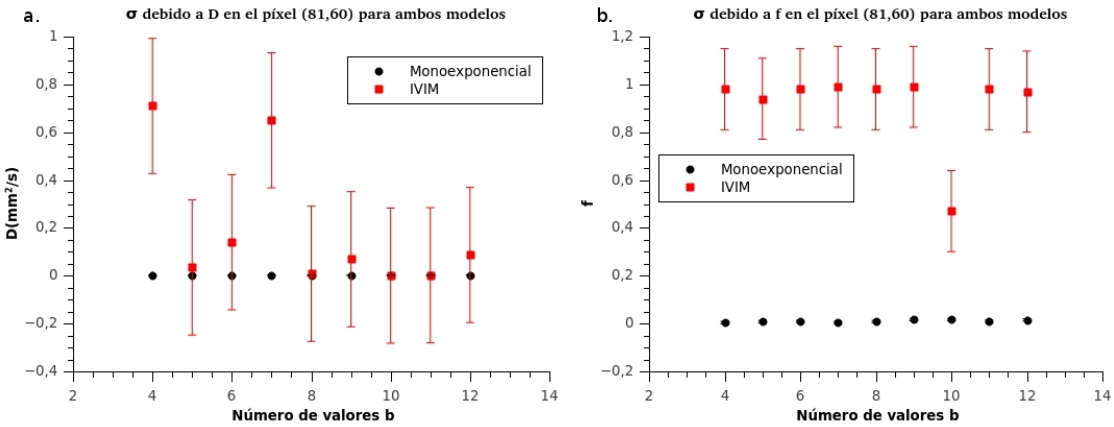

Figura 5.18: Desviación estándar σ (barras verticales) en el píxel (81,60) para los coeficientes de: a) difusión y b) fracción de perfusión con cada modelo.

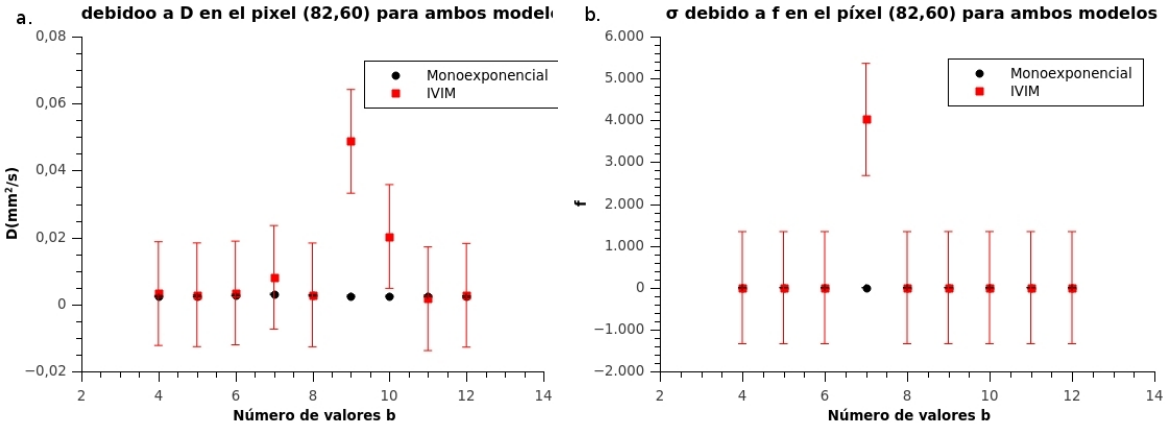

Figura 5.19: Desviación estándar σ (barras verticales) en el píxel (82,60) para los coeficientes de: a) difusión y b) fracción de perfusión con cada modelo.

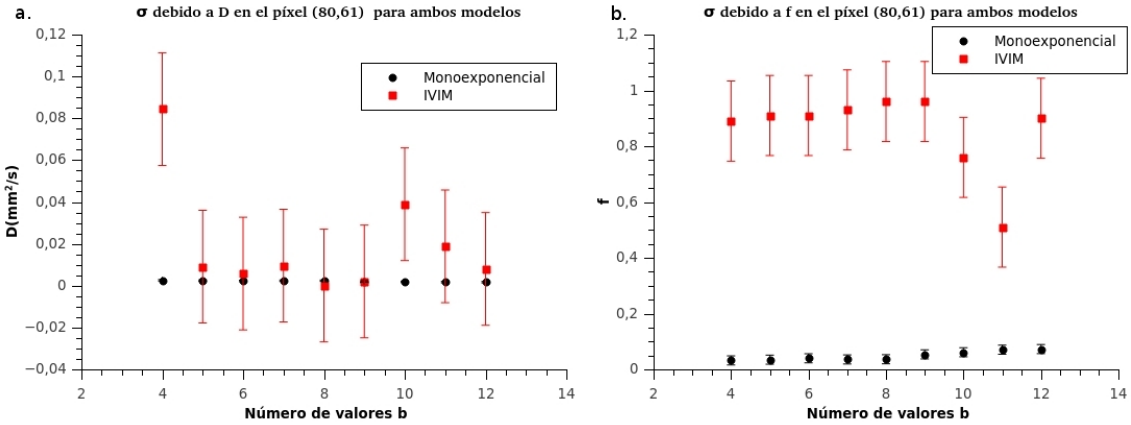

Figura 5.20: Desviación estándar σ (barras verticales) en el píxel (80,61) para los coeficientes de: a) difusión y b) fracción de perfusión con cada modelo.

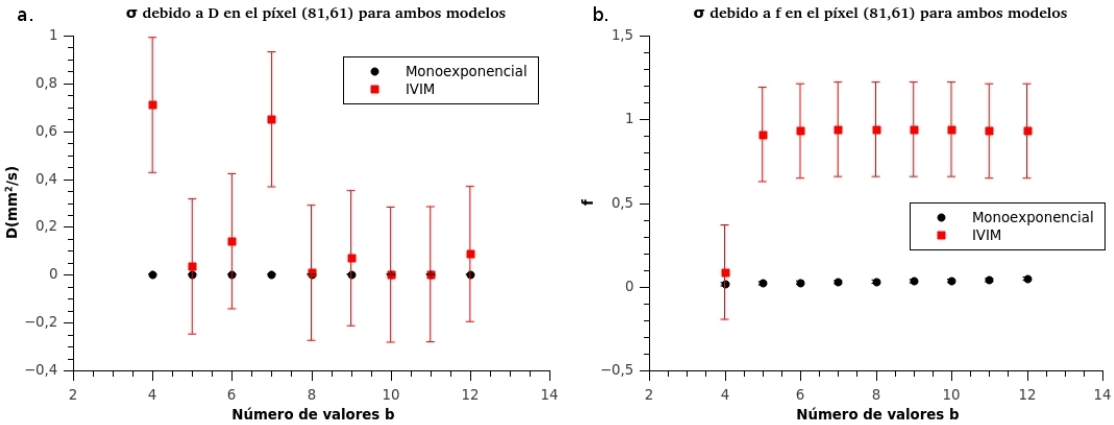

Figura 5.21: Desviación estándar σ (barras verticales) en el píxel (81,61) para los coeficientes de: a) difusión y b) fracción de perfusión con cada modelo.

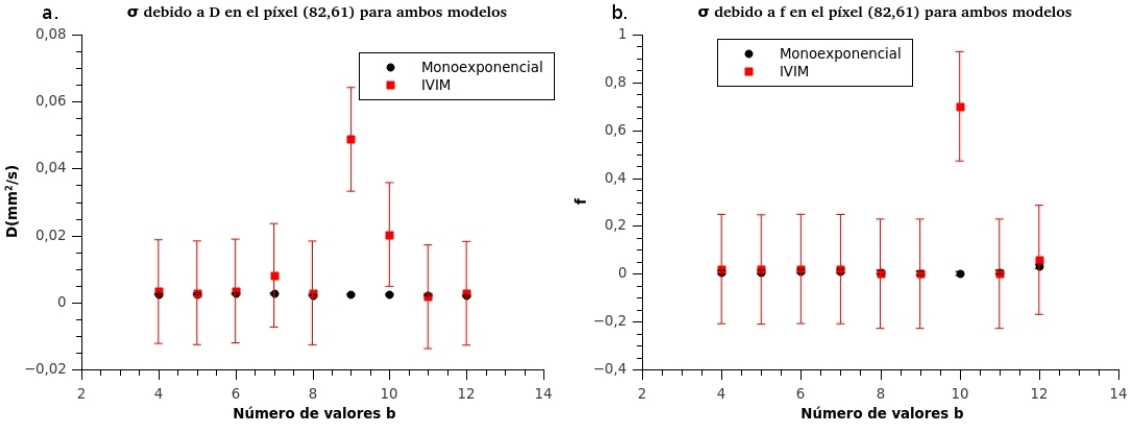

Figura 5.22: Desviación estándar σ (barras verticales) en el píxel (82,61) para los coeficientes de: a) difusión y b) fracción de perfusión con cada modelo.

5.4. Evaluación del coeficiente de correlación del ajuste en función del número de gradientes b para el corte

Para evaluar la correlación del ajuste en función del número de gradientes b seleccionados, se determinó un roi localizado dentro de la próstata, de forma tal que se pudiera cuantificar el error en el ajuste asociado al modelo monoexponencial con base en la consideración mencionada.

Según la distribución en la matriz de la imagen (figura 5.23 b)), el roi (3×3) seleccionado está ubicado dentro de las coordenadas relacionadas en la tabla 5.5.

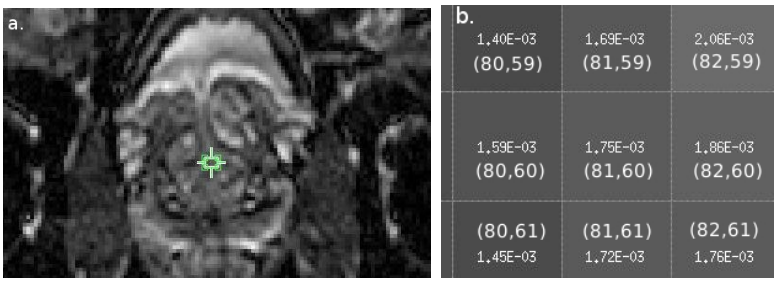

Figura 5.23: a) Roi seleccionado dentro del mapa de difusión para evaluar la correlación del ajuste en función de la cantidad de gradientes aplicados. b) Valores de intensidad para cada píxel del roi.

Con base en el roi definido se evaluó el coeficiente de correlación (R^2) para ambos modelos (monoexponencial e IVIM) en función del número de gradientes b, con el fin de establecer, la cantidad mínima de gradientes de difusión que contribuyen a minimizar el tiempo de adquisición, sin afectar de forma relevante la estabilidad de los modelos, pudiendo acortar el tiempo de examen.

En las figuras 5.24 a 5.26 se muestra la relación entre el coeficiente de correlación (R^2) en

función de la cantidad de gradientes b para los píxeles contenidos dentro del roi definido en la figura 5.23 a).

Coordenadas	Intensidad por pixel
$80, 59$	$1{,}40 \times 10^{-3}$
$81, 59$	$1{,}69 \times 10^{-3}$
$82, 59$	$2{,}06 \times 10^{-3}$
$80, 60$	$1{,}59 \times 10^{-3}$
$81, 60$	$1{,}75 \times 10^{-3}$
$82, 60$	$1{,}86 \times 10^{-3}$
$80, 61$	$1{,}45 \times 10^{-3}$
$81, 61$	$1{,}72 \times 10^{-3}$
$82, 61$	$1{,}76 \times 10^{-3}$

Tabla 5.5 Valores de intensidad para cada coordenada dentro de la matriz del roi (3×3) seleccionado.

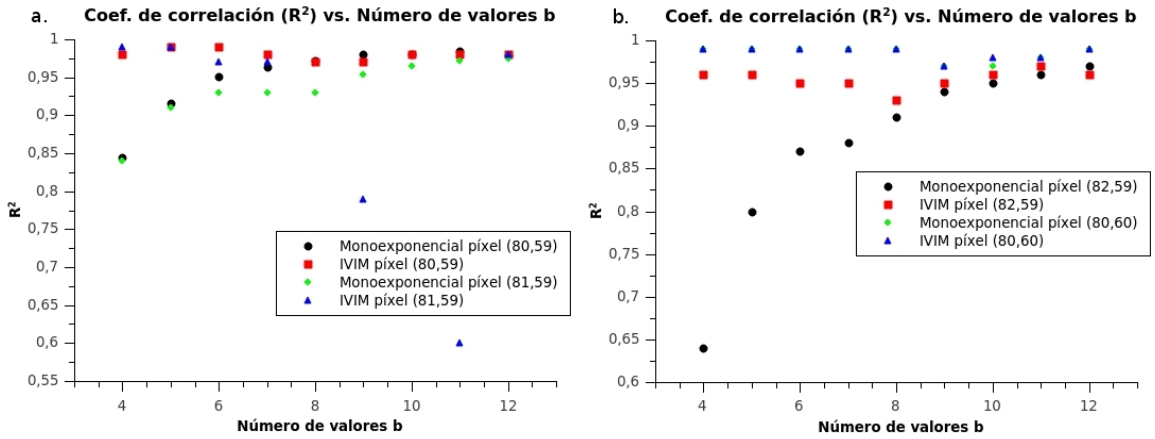

Figura 5.24: Coeficiente de correlación (R^2) en función de la cantidad de gradientes b para cada uno de los dos modelos ajustados en los píxeles a) (80,59), (81,59) b) (82,59), (80,60).

Según las gráficas anteriores, la tendencia a conservar un coeficiente de correlación R^2 cercano a la unidad a medida que aumenta la cantidad de gradientes b, se mantiene en el intervalo entre el octavo y el decimosegundo gradiente de difusión, por lo que no se recomienda que sean tomados menos de ocho valores de b para este estudio en particular.

Comparación de los modelos mediante imágenes RGB

Coeficiente de difusión

Las figuras 5.3 (mapa de difusión creado con el modelo Mono exponencial) y 5.7 (mapa de difusión creado con el modelo IVIM) en formato RGB[2] se presentan en las figuras 5.27 y 5.28. A partir de dichas imágenes se realizó una comparación entre ambas, realizando una sustracción entre las matrices que las componen (figura 5.29).

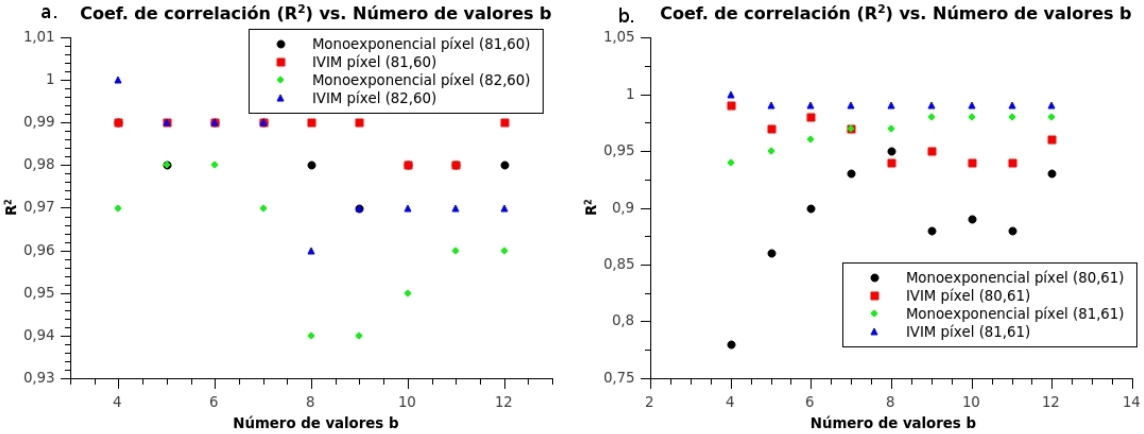

Figura 5.25: Coeficiente de correlación (R^2) en función de la cantidad de gradientes b para cada uno de los dos modelos ajustados en los píxeles a) (81,60), (82,60) b) (80,61), (81,61).

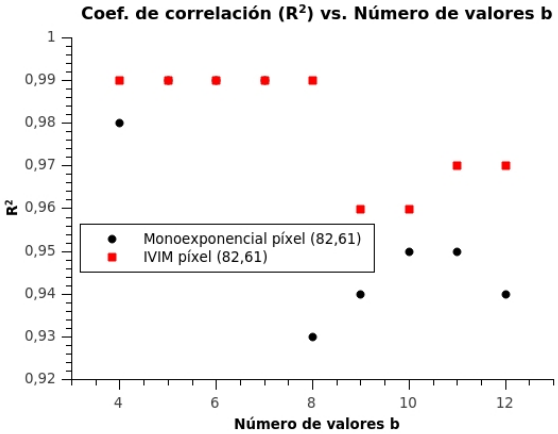

Figura 5.26: Coeficiente de correlación (R^2) en función de la cantidad de gradientes b para cada uno de los dos modelos ajustados en el píxel (82,61).

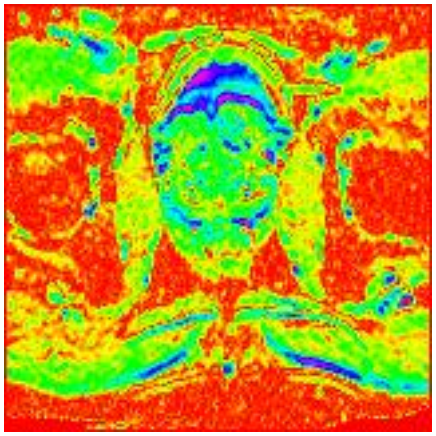

Figura 5.27: Representación en formato RGB del mapa de difusión creado a partir del modelo mono exponencial.

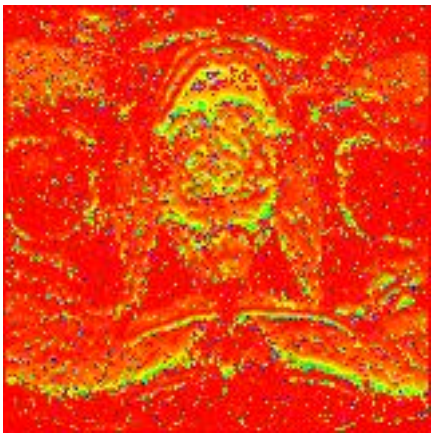

Figura 5.28: Representación en formato RGB del mapa de difusión creado a partir del modelo IVIM.

En las figuras 5.27 y 5.28 aunque se evidencia la diferencia en las intensidades de los píxeles, se puede apreciar la relación anatómica que existe entre ambas. De ahí que la imagen resultante de la diferencia entre cada uno de los 160 × 160 píxeles no posea similitud morfológica con cada una de las imágenes producto del ajuste a cada modelo.

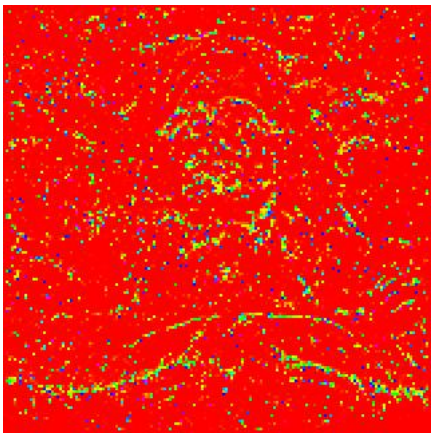

Figura 5.29: Diferencia entre los mapas de difusión creados a partir de los modelos mono exponencial e IVIM.

Fracción de perfusión

Un análisis similar al que se hizo para lo mapas de difusión, fue realizado para los mapas de fracción de perfusión. En la figura 5.30 se visualiza el mapa de fracción de perfusión en formato RGB, creado a partir de la aproximación monoexponencial del modelo IVIM, tal como se mostró en la figura 5.4. De manera análoga, en la figura 5.31 se muestra el mapa de la fracción de perfusión creado a partir del modelo IVIM.

[2]Escala de colores R:rojo, G:verde, B:azul.

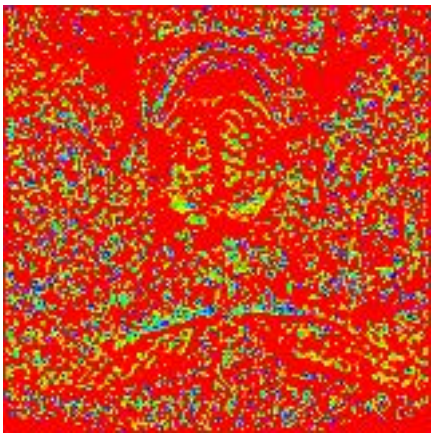

Figura 5.30: Representación en formato RGB del mapa fracción de perfusión creado a partir de la aproximación monoexponencial del modelo IVIM.

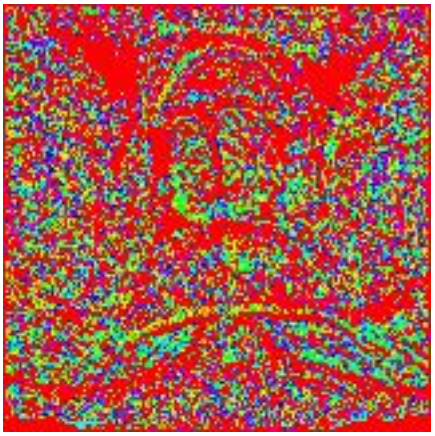

Figura 5.31: Representación en formato RGB del mapa fracción de perfusión creado a partir del modelo IVIM.

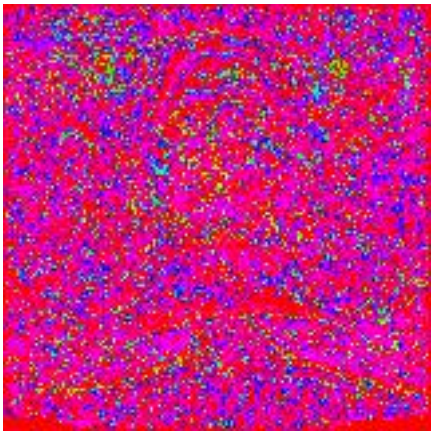

Figura 5.32: Diferencia entre los mapas de la fracción de perfusión creados a partir de la aproximación monoexponencial del modelo IVIM y del modelo bi exponencial.

De las gráficas 5.30 - 5.32 para los mapas de la fracción de perfusión, se aprecia la escasa relación que guarda la imagen resultante (figura 5.32) de la sustracción con cada una de las imágenes originadas a partir de los ajustes con cada uno de los modelos.

Tiempo de repetición (TR)

El tiempo de repetición para la aplicación de cada uno de los gradientes b es $TR = 2500$ ms, por lo que entre más gradientes sean aplicados durante la adquisición de las imágenes, mayor será el tiempo empleado durante el procedimiento. En la figura 5.33 se grafica la cantidad de gradientes b en función del tiempo de repetición TR característico de este estudio.

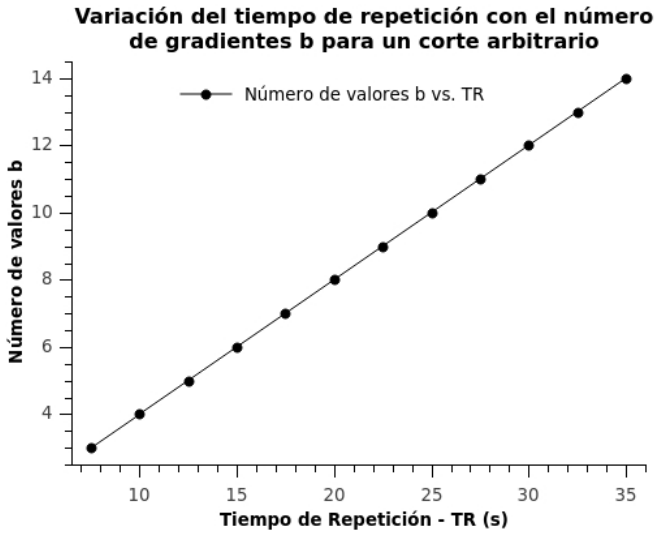

Figura 5.33: Número de gradientes b en función del los tiempos de repetición (TR) para cualquier corte determinado.

Se puede apreciar cómo se incrementa el tiempo de adquisición por corte con el número de gradientes de difusión b, ya que a medida que aumenta la cantidad de gradientes, el tiempo de eco se incrementa proporcionalmente al número de gradientes, aumentando el tiempo por estudio.

Capítulo 6

Conclusiones y perspectivas

- La tendencia a conservar un coeficiente de correlación R^2 cercano a la unidad a medida que aumenta la cantidad de gradientes se mantiene para una cantidad de valores de b superior a 8, por lo que no se recomienda que sean tomados menos de ocho valores de b para este estudio en particular, ya que considerando menos gradientes el ajuste se desvía del comportamiento monoexponencial y biexponencial característico de cada uno de los modelos. De esto se infiere que para lograr una buena aproximación de los modelos y disminuir el tiempo total por estudio, se recomienda tomar la mínima cantidad de gradientes que aseguran una buena correlación, en este caso una cantidad de valores b igual a ocho.

- En este tipo de estudio la presencia de neoplasias en órganos y/o tejidos causa una restricción o disminución en el coeficiente de difusión de los protones unidos a moléculas de agua, con respecto a la difusión del tejido normal o sano. Como resultado habrá una disminución en la intensidad de los píxeles de los mapas ADC para las imágenes potenciadas en difusión (DWI), a medida que el gradiente b de difusión aumenta su magnitud.

- Para un análisis cualitativo de las imágenes, se obtiene una mejor calidad diagnóstica con el modelo monoexponencial que con el modelo IVIM puesto que en este último se observa una leve alteración en la morfología de las imagen.

- La aproximación sugerida mediante expansión de Taylor para el término "fracción de perfusión" en el modelo IVIM no es relevante ya que su resultado difiere muy poco con respecto al resultado obtenido con el término $f = 1 - e^c$, es decir, sin utilizar dicha aproximación, sin embargo es recomendable usar el término completo ya que no siempre se cuenta con valores $f <<< 1$ debido especialmente a la alta densidad celular.

- Con base en las figuras 5.24 - 5.26 se puede ver que la bondad del ajuste en los modelos es bastante sensible a la cantidad de gradientes b seleccionados para el estudio, puesto que en la mayoría de casos la correlación cambia considerablemente.

- Según las desviaciones estándar calculadas para los modelos monoexponencial e IVIM en los píxeles del roi, se puede observar que el modelo IVIM es mucho más

sensible a los cambios en la cantidad de gradientes, por lo que evidentemente sus valores se alejan más con respecto a la media.

- De la figura 5.29 se puede inferir que los valores calculados con cada uno de los modelos para el coeficiente de difusión en las imágenes, no presentan una diferencia tan abrupta a escala de intensidades de píxel, puesto que el resultado obtenido tras la sustracción, no guarda una relación tan cercana con ninguna de las imágenes de las que proviene. Esta misma relación se mantiene en la figura 5.32 para la fracción de perfusión.

- Es recomendado que los pacientes previa la realización del estudio se preparen adecuadamente con una dieta líquida, puesto que la presencia de aire en el recto puede llegar a desplazar la glándula prostática dificultando su visualización y posterior demarcación, además de la posible generación de artefactos en la imagen debido a la sensibilidad que posee el método IVIM.

Perspectivas

Observando la susceptibilidad en la correlación de los ajustes a la cantidad de gradientes de difusión b se puede realizar un estudio adicional con nuevos pacientes con el propósito de implementar diferentes rangos de b para evaluar la reproducibilidad de los resultados obtenidos en el presente trabajo, apoyado por un análisis estadístico riguroso que permita una mejor evaluación de las desviaciones asociadas con los resultados.

Apéndice A

Algoritmo diseñado con Matlab

```
t1=clock; %Inicia el cronómetro para la compilación del programa.
path='/'; %Se asigna la ruta en la cual están contenidas las imágenes.
%Inicialización de variables.
n=linspace(4,560,140);
I=zeros(160,160,140);
b=zeros(1,140);
%Modelo monoexponencial.
DWI=zeros(160,160);
f_p=zeros(160,160);
SIG_1=zeros(1,14);
%Modelo IVIM.
IVIM=zeros(1,14);
IVIM_Map1=zeros(160,160);
IVIM_Map2=zeros(160,160);
IVIM_Map3=zeros(160,160);
IVIM_Map4=zeros(160,160);

corte=6; %Selección del corte, el valor debe estar entre 1 y 14.

%Definición de variables
w=(14*(corte-1))+1; %w es el número del corte para el que 'b=0'.
z=14*((corte-1)+1); %w y z forman la secuencia de las 14 imágenes.

%Se leen las imágenes y se extraen los valores de intensidad y 'b'
%del cabezal Dicom.
for i=1:2
    if 4<=n<=8;
      file=([path '0000000' num2str(n(i))]);
      I(:,:,i)=dicomread(file);
      Inf(i)=dicominfo(file);
      b(i)=Inf(i).DiffusionBValue;
    end
```

```
end
for i1=3:24
      if 12<=n<=96;
       file=([path '000000' num2str(n(i1))]);
       I(:,:,i1)=dicomread(file);
       Inf(i1)=dicominfo(file);
       b(i1)=Inf(i1).DiffusionBValue;
      end
end
for i2=25:140
      if 100<=n<=560
        file=([path '00000' num2str(n(i2))]);
        I(:,:,i2)=dicomread(file);
        Inf(i2)=dicominfo(file);
        b(i2)=Inf(i2).DiffusionBValue;
      end
end

bCorte=b(1,w:z); %Valores de 'b' para la variable 'corte'.

for x=1:160
    for y=1:160
        Sig_b0=I(x,y,w);
        if Sig_b0==0;
            Sig_b0=0.001;
        end
        Sig_b1=I(x,y,w:z);

       for xi=1:14
       SIG=Sig_b1/Sig_b0;
       p=[xi];
       SIG_1(xi)=log(SIG(p));
       %Perfusión
       IVIM(xi)=SIG(p);
       end

       %Mapas Modelo Monoexponencial
       [l_r]=linreg(bCorte,SIG_1);
       DWI(x,y)=abs(l_r(1));
       f_p(x,y)=abs(l_r(2));

       %Mapas Modelo IVIM
       IVIM_Aj=lsqcurvefit('Funcion',[0 0 0 0],bCorte,IVIM);
       IVIM_Map1(x,y)=abs(IVIM_Aj(1)); %Corresponde a '1-f'.
       IVIM_Map2(x,y)=abs(IVIM_Aj(2)); %Corresponde a 'D'.
```

```
        IVIM_Map3(x,y)=abs(IVIM_Aj(3)); %Corresponde a 'f'.
        IVIM_Map4(x,y)=abs(IVIM_Aj(4)); %Corresponde a 'D+D*'.
      end
end
t2=clock;
time=(etime(t2,t1))/60; %Se calcula el tiempo de compilación.

%La función lsqcurvefit es propia de matlab, por lo que representa
%una caja negra. De otro lado, en 'Funcion' se incluyen los
%4 parámetros propios del modelo IVIM que se desean ajustar
%a una función biexponencial.

%El algoritmo para 'Funcion' se detalla a continuación:

function F=Funcion(p,x)
a=p(1); b=p(2); c=p(3); d=p(4);
F=a*exp(b*x)+c*exp(d*x);

%donde a, b, c y d son los 4 parámetros del modelo IVIM que serán
%ajustados.
```

Bibliografía

[1] Krzysztof Iniewski., 2009. Medical Imaging, Principles, Detectors, and Electronics. A John Wiley & Sons, Inc., Publications.

[2] Vadim Kuperman., 2000. Magnetic Resonance Imaging, Physical Principles and applications. Academic Press. A Harcourt Science and Technology Company.

[3] Laura Oleaga Zufiría, Javier Lafuente Martínez., 2007. Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética. Editorial Médica Panamericana.

[4] E. Mark Haacke, Robert W. Brown, Michael R. Thompson, Ramesh Venkatesan., 2008. Magnetic Resonance Imaging. Physical Principles and Sequence Design. Second Edition. John Wiley & Sons, Ltd.

[5] Dominik Weishaupt, Victor D. Köchli, Borut Marincek., 2008. How Does MRI Work? An introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging, Second Edition. Springer.

[6] Jaume Gili., 2003. Introducción Biofísica a la Resonancia Magnética en Neuroimagen,. Registro Propiedad Intelectual: B-5124-02. Barcelona.

[7] R. Luypaert, S. Boujraf, S. Sourbron, M. Osteaux., 2001. Diffusion and perfusion MRI: basic physics. European Journal of Radiology 38 (2001) 19-27.

[8] Ronald A. Cohen, Lawrence H. Sweet., 2011. Brain Imaging in Behavioral Medicine and Clinical Neuroscience. Springer.

[9] T. Moritani, S. Ekholm, P.-L. Westesson., 2009. Difussion - Weighted MR Imaging of the Brain. Springer-Verlag Gmbh.

[10] Denis Le Bihan, MD, PhD. Eric Breton, MS. Denis Lallemand, MD. Marie-Louise Aubin, MD. Jacqueline Vignaud, MD. Maurice Laval-Jeantet, MD., 1998. Separation of Diffusion and Perfusion in Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging. Radiology, Volume 168, Number 2.

[11] M.F Mullër, P.V. Prasad, R.R. Edelman., 1997. Can the IVIM model be used for renal perfusion imaging? . European Journal of Radiology 26 (1998) 297-303.

[12] Jörg Döpfert, Andreas Lemke, Anja Weidner, Lothar R. Schad., 2011. Investigation of prostate cancer using diffusion-weighted intravoxel incoherent motion imaging. Magnetic Resonance Imaging 29 (2011) 1053 - 1058.

[13] Edward C. Halperin, Carlos A. Perez, Luther W. Brady., 2008. Perez and Brady's. Principles and Practice of Radiation Oncology, fifth edition.

[14] Maya R. Rodriguez-López, Ileana B. Baluja-Conde, Senia Bermúdez-Velásquez., 2007. Patologías benignas de la próstata: prostatitis e hiperplasia benigna. Rev Biomed 2007; 18:47-59.

[15] Pablo Sofía S., 2009. Difusión por Resonancia Magnética: Bases y Aplicaciones Oncológicas en Órganos Extracraneanos. Revista Chilena de Radiología; 15 Supl (1): s17-s24.

[16] Alessandro Sciarra, Jelle Barentsz, Anders Bjartell, James Eastham, Hedvig Hricak, Valeria Panebianco, J. Alfred Witjes., 2011. Advances in Magnetic Resonance Imaging: How They Are Changing the Management of Prostate Cancer. European Urology 59 (2011) 962 - 977.

[17] Yuxi Pang, Baris Turkbey, Marcelino Bernardo, Jochen Kruecker, Samuel Kadoury, Maria J. Merino, Bradford J. Wood, Peter A. Pinto, and Peter L. Choyke., 2012. Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging for Prostate Cancer: An Evaluation of Perfusion Fraction and Diffusion Coefficient Derived from Different b-Value Combinations. Magnetic Resonance in Medicine 000:000-000 (2012).

[18] Dow-Mu Koh, David J. Collins, Matthew R. Orton., 2010. Intravoxel incoherent Motion in Body Diffusion - Weighted MRI: Reality and Challenges. Medical Physics and Informatics.

[19] http://www.radiologyinfo.org/sp/photocat/gallery3.cfm?image=prostate2-mr.jpg&pg=mr_prostate