

# Resumen NI 2021

**Título:** Caracterización de histopatologías mediante imágenes sensibles a difusión adquiridas con tensor B

**Autores:** Ricardo Rios-Carrillo, Alonso Ramírez-Manzanares, Ricardo Coronado, Mirelta Regalado, Hiram Luna-Munguía, Luis Concha

## Introducción

Las imágenes de resonancia pesadas a difusión (DWI) [1] se utilizan para detectar anomalías en materia blanca (MB). Las técnicas estándar DWI son sensibles pero no específicas a cambios microestructurales patológicos [2]. Diferenciar entre patologías como inflamación o degeneración axonal mediante DWI es de utilidad clínica.

Las adquisiciones DWI con tensor-B [3] adquieren información complementaria que permite el ajuste de modelos más específicos a los utilizados comúnmente. Con ellas, por ejemplo, el modelo estándar (SM) de materia blanca (MB) [4] puede ser obtenido sin necesidad de hacer ciertas suposiciones necesarias en caso de tratar DWI convencionales. El SM utiliza representaciones de compartimientos que capturan las características de la difusión del agua en distintos microambientes tisulares: sticks (cilindros con radio=0) para los axones, zeppelins (tensores de difusión axisimétricos) para el espacio extra-celular, y esferas (tensores de difusión isotrópicos) para líquido libre. Más allá de la estimación de un tensor de difusión, las DWI con tensor-B permiten incluso estimar la distribución de tensores de difusión (DTD) dentro de cada voxel [3]. Las métricas derivadas del SM y DTD pueden ser útiles biomarcadores para caracterizar patologías en microestructura.

Este trabajo explora las métricas derivadas del SM y DTD mediante DWI con tensor-B para detectar/diferenciar entre inflamación y degeneración axonal en un modelo experimental en nervio óptico de roedor. Estos eventos neuropatológicos muestran características celulares que pueden modular los parámetros en ambos modelos de manera específica.

## Métodos

Utilizamos 2 modelos de patología en MB inducidas en ratas Wistar. El nervio óptico derecho fue afectado, mientras que el izquierdo quedó intacto (Figura A). La degeneración axonal es producida mediante isquemia retiniana [5] y la inflamación vía inyección de LPS al nervio [6]. Adicionalmente hay un grupo control activo con inyección de solución salina para cuantificar el daño mecánico al nervio y un grupo control. Cada grupo contiene 4 especímenes (total de n=20). Después de 7 días son perfundidas para obtener DWI *ex vivo*.

Obtenemos DWI con tensor-B basado en [7]. El protocolo consiste en tensor-B lineal, planar y esférico (C) optimizados con NOW [8]. Parámetros MRI: 80x80x1000 $\mu\text{m}^3$ , TR/TE=1500/30.9ms, NEX=2. Se delinearón regiones de interés (ROI) en nervios de manera manual.

El SM es ajustado por mínimos cuadrados con el método descrito en [9] con modificaciones para nuestros datos. Se obtienen mapas de parámetros del SM:

- $D_{is}$ : Difusividad media intracelular.
- $D_{ez}$ : Difusividad media extracelular.
- $D_{\Delta z}$ : Forma del tensor del espacio extracelular.
- $f$ : Fracción de compartimiento intracelular.
- $\rho$ : Dispersión del medio.

Las métricas derivadas de la DTD son obtenidas mediante Imagenología por trayectoria del espacio-Q (QTI) [3] con md-dMRI toolbox. Las métricas obtenidas son:

- $C_{MD}$ : Varianza en tamaños de tensores en la DTD.
- $C_M$ : Anisotropía macroscópica. Relacionada a anisotropía fraccional (FA).
- $C_\mu$ : Anisotropía microscópica. Relacionada a micro anisotropía fraccional ( $\mu$ FA)
- $C_c$ : Coherencia de orientaciones.

## Resultados

Las figuras con gráficos de violín en B y C representan la distribución de los datos en los nervios izquierdos (azul) intactos, y derechos (naranja) que en los grupos experimentales se les realizó algún procedimiento.

En el caso de QTI (Figura B) las métricas son capaces de diferenciar la lesión con respecto a su contraparte de nervio sano.  $C_M$  es la más sensible para detectar cualquiera de las lesiones, lo cual puede ser un indicativo de pérdida axonal.  $C_{MD}$  es baja y estable en nervios intactos, pero su ligero aumento en las lesiones puede ser explicado por infiltración glial, la cual también explicaría el pequeño descenso en  $C_\mu$ . La pérdida de orientación reflejada en  $C_c$  es congruente para ambos escenarios. Interesantemente la distribución en  $C_c$  se encuentra menos concentrada en el experimento de inflamación.

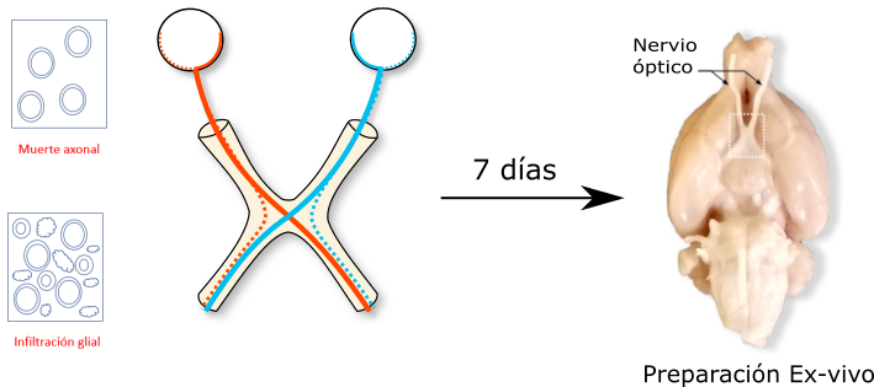
En el caso del SM (Figura C), las difusividades medias de ambos compartimentos sufren una caída con respecto al control. Este comportamiento era de esperar para el stick pero no es muy intuitivo para el zeppelin donde esperábamos un posible aumento del espacio extracelular para el experimento isquémico. Bajo el mismo argumento, el aumento positivo en la forma del zeppelin (que se porte más como un stick) es contraria a la idea de que a mayor espacio extracelular debería reducirse. Como es de esperar,  $\rho$  se correlaciona con  $C_c$  de QTI dado que ambas son medidas de dispersión de orientación.

El grupo con inyección salina sugiere que el procedimiento experimental produce un daño considerable al nervio. Bajo este análisis no está claro si la lesión experimental es suficiente para explicar los cambios en las métricas con respecto al tejido sano.

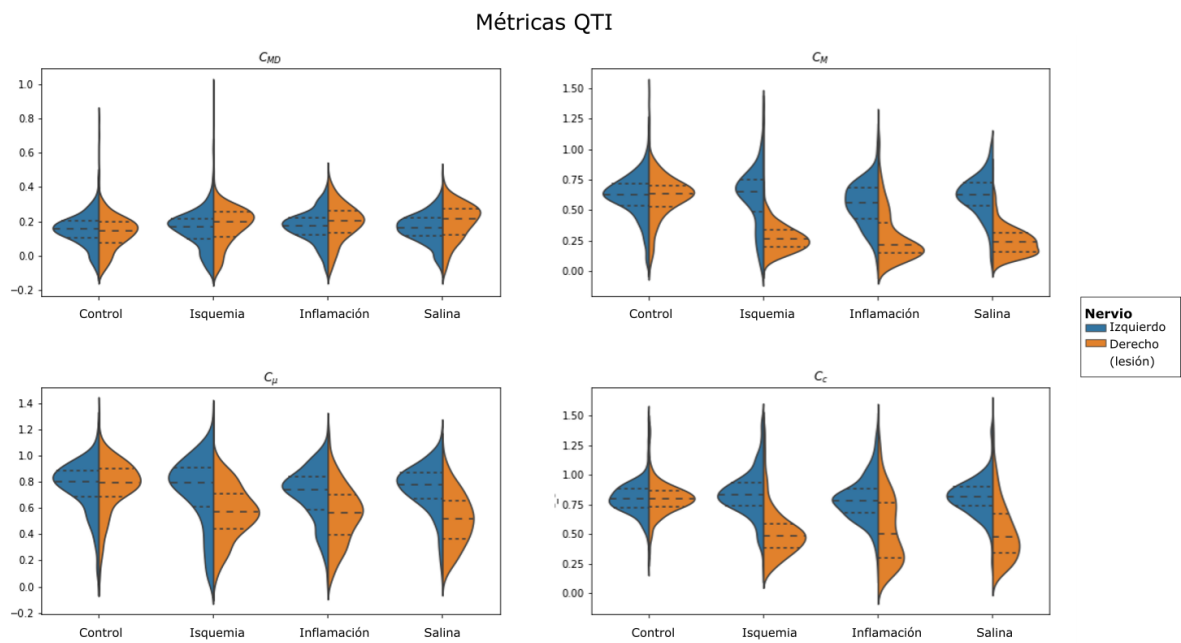
## Conclusiones

Exploramos dos modelos (SM y DTD) obtenidos mediante adquisiciones de tensor B para caracterizar histopatología. Ambos modelos son sensibles a cambios microestructurales entre el grupo control y los experimentales, demostrando su sensibilidad para caracterizar histopatología. Sin embargo, las métricas obtenidas no fueron capaces de distinguir entre las condiciones histopatológicas experimentales.

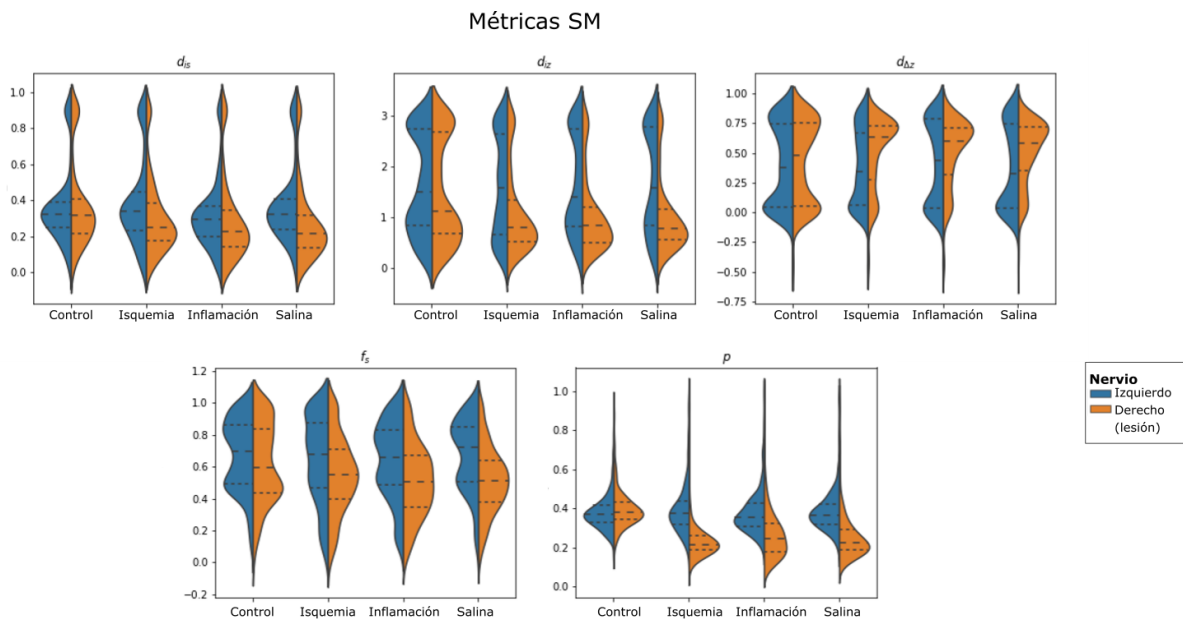
# Figuras



**A)** Modelo experimental animal de histopatología en materia blanca.



**B)** Gráficos de violín para las métricas obtenidas mediante QTI. Las métricas son sensibles al experimento, sin embargo la diferencia entre los distintos daños no es clara.



C) Gráficos de violín para las métricas obtenidas mediante SM.

## Referencias

- [1] D. Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand, P. Grenier, E. Cabanis, y M. Laval-Jeantet, “MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders.”, *Radiology*, vol. 161, núm. 2, pp. 401–407, nov. 1986, doi: 10.1148/radiology.161.2.3763909.
- [2] L. Concha, “A macroscopic view of microstructure: Using diffusion-weighted images to infer damage, repair, and plasticity of white matter”, *Neuroscience*, vol. 276, pp. 14–28, sep. 2014, doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.09.004.
- [3] C.-F. Westin *et al.*, “Q-space trajectory imaging for multidimensional diffusion MRI of the human brain”, *NeuroImage*, vol. 135, pp. 345–362, jul. 2016, doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.02.039.
- [4] D. S. Novikov, E. Fieremans, S. N. Jespersen, y V. G. Kiselev, “Quantifying brain microstructure with diffusion MRI: Theory and parameter estimation”, *NMR Biomed.*, vol. 32, núm. 4, p. e3998, abr. 2019, doi: 10.1002/nbm.3998.
- [5] G. Rojas-Vite *et al.*, “Histological validation of per-bundle water diffusion metrics within a region of fiber crossing following axonal degeneration”, *NeuroImage*, vol. 201, p. 116013, nov. 2019, doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116013.
- [6] M. L. Aranda, D. Dorfman, P. H. Sande, y R. E. Rosenstein, “Experimental optic neuritis induced by the microinjection of lipopolysaccharide into the optic nerve”, *Exp. Neurol.*, vol. 266, pp. 30–41, abr. 2015, doi: 10.1016/j.expneurol.2015.01.010.
- [7] F. Szczepankiewicz, S. Hoge, y C.-F. Westin, “Linear, planar and spherical tensor-valued diffusion MRI data by free waveform encoding in healthy brain, water, oil and liquid crystals”, *Data Brief*, vol. 25, p. 104208, ago. 2019, doi: 10.1016/j.dib.2019.104208.
- [8] J. Sjölund, F. Szczepankiewicz, M. Nilsson, D. Topgaard, C.-F. Westin, y H. Knutsson, “Constrained optimization of gradient waveforms for generalized diffusion encoding”, *J. Magn. Reson.*, vol. 261, pp. 157–168, dic. 2015, doi: 10.1016/j.jmr.2015.10.012.
- [9] B. Lampinen *et al.*, “Towards unconstrained compartment modeling in white matter using diffusion-relaxation MRI with tensor-valued diffusion encoding”, *Magn. Reson. Med.*, vol. 84, núm. 3, pp. 1605–1623, sep. 2020, doi: 10.1002/mrm.28216.