



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA
UNIVERSIDAD DE VALENCIA

MÁSTER EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

Trabajo final de máster

CREACIÓN DE UN ATLAS DE SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL PARA LA EXTRACCIÓN AUTOMÁTICA DE FASCÍCULOS AXONALES

Alumno:

- Laura Segura Roda

Directores:

- Ángel Alberich Bayarri
- Montserrat Robles Viejo

Empresa:

- Hospital Quirón Valencia

Valencia

23/01/2014



AGRADECIMIENTOS

Una vez acabado el trabajo final de máster, no puedo evitar hacer marcha atrás en el tiempo y recordar las razones por las que entré. Me había gustado desde siempre la medicina, pero también la ingeniería, así que pensé que uniendo las dos disciplinas, podría “quitarme la espinita” de no haber hecho una carrera de ciencias de la salud. A lo largo de los dos años de máster lo he conseguido, pero ha sido con este trabajo que he podido ver una pequeña parte de la realidad de un hospital. Quiero agradecer a Ángel el haber podido pasar día tras día la puerta de Radiología, como si fuera una más, y dejarme ver cómo trabajaban allí, y revisaban los informes de los pacientes, para ser luego yo quien lo hiciera. Me ha sobrecogido el elevado número de personas con algún tipo de neuropatología, lo que me ha hecho realmente consciente de la necesidad de trabajar en el diagnóstico precoz y en la investigación de dichas alteraciones.

Por otro lado, también quiero agradecer a Montse su paciencia e interés durante el desarrollo del proyecto, ya que, aunque no estaba presente en el hospital Quirón, estaba siempre disponible para la consulta de cualquier duda o bache que surgiera.

Finalmente, agradecer a todas las personas que me han acompañado durante la elaboración de este trabajo, por hacerme los días más llevaderos, disfrutar de los pequeños detalles, arrancarme una sonrisa en momentos de estrés, y hacer que esta etapa la recuerde como una de las más felices y enriquecedoras de las vividas hasta ahora.

RESUMEN

Ciertas patologías cerebrales neurodegenerativas tales como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer o los tumores están estrechamente ligados a la degeneración de la sustancia blanca cerebral. Es, pues, crucial, poder acceder a las conexiones nerviosas para evaluar el estadio de una enfermedad, la eficacia de un tratamiento o los daños ocasionados por un tumor. Consecuentemente, la difusión del agua dentro del tejido afectado se ve alterada por los cambios en la microestructura y organización tisular. Así, los métodos de imagen de resonancia magnética con ponderación en difusión, incluyendo imagen de tensor de difusión, son potentes técnicas para caracterizar los efectos de la enfermedad y del envejecimiento a nivel microscópico.

En concreto, el tensor de difusión describe la magnitud, el grado de anisotropía y la orientación de la difusión anisótropa. Mediante las direcciones principales de la difusión anisótropa se puede obtener una estimación de los patrones de conectividad de la sustancia blanca cerebral. Esta técnica, conocida como tractografía, permite visualizar los tractos de sustancia blanca in vivo y de forma no invasiva. De esta forma, la imagen de tensor de difusión y la tractografía proporcionan una oportunidad excelente en la investigación de las estructuras de sustancia blanca y en la evaluación de cambios debidos a enfermedades cerebrales. No obstante, no existe una metodología estandarizada ni un procedimiento automatizado que permita extraer regiones de interés, por lo que la obtención de los tractos de sustancia blanca está sujeta al criterio subjetivo del profesional sanitario que realice la evaluación.

Por otro lado, utilizando imagen de tensor de difusión se pueden crear atlas de sustancia blanca cerebral, que proporcionan información anatómica equivalente a los antiguos atlas basados en exámenes histológicos y ofrecen un sistema de referencia común para la normalización espacial de diferentes sujetos y su posterior evaluación.

Así, con el fin de crear un atlas de sustancia blanca cerebral y poder aplicar regiones de interés de forma automática a nuevos individuos, se ha desarrollado este trabajo final de máster, fruto del marco colaborativo entre la Universidad Politécnica de Valencia y el Grupo Hospitalario Quirón y su Hospital de Valencia.

Para ello, se han establecido 2 metodologías de creación de atlas de sustancia blanca cerebral. Posteriormente, se ha obtenido dicho atlas a partir de una muestra de 50 sujetos sanos. En él, se han segmentado 8 de las regiones de interés más utilizadas en el escenario clínico de las patologías cerebrales. Posteriormente, dichas regiones han sido aplicadas de forma automática a un nuevo grupo de 8 individuos sanos y 8 enfermos, obteniendo una aplicación óptima de dichas regiones y la consecuente extracción automática de los fascículos de sustancia blanca cerebral. Con ello, se elimina la variabilidad que inherentemente conlleva la segmentación manual.

Dada la relevancia de este trabajo final de máster, ha sido presentado en el congreso internacional de la European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB) 2013, del 3 al 5 de octubre en Toulouse. Además, se está finalizando un artículo científico en el que se incluye una muestra de validación ampliada a un mayor número de sujetos para afianzar los resultados obtenidos, y progresar hacia su integración en el entorno clínico.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	9
1. Neuroanatomía	10
1.1. Anatomía macroscópica	10
1.2. Anatomía microscópica.....	10
2. Introducción a la imagen de resonancia magnética.....	15
3. Imagen de resonancia magnética de difusión.....	17
3.1. Difusión de las moléculas de agua	17
3.2. Adquisición de la imagen de difusión	18
3.3. El tensor de difusión.....	20
4. Tractografía	24
4.1. Reconstrucción de fibras	25
4.2. Limitaciones.....	26
4.3. Patologías cerebrales	29
5. Motivación y objetivos.....	30
CAPÍTULO 2: MATERIALES Y MÉTODOS	32
6. Especificaciones.....	33
7. Preprocesado	33
7.1. Preparación de las imágenes	34
7.2. Análisis de la difusión	35
8. Construcción del atlas	39
8.1. Herramientas utilizadas	39
8.2. Método de construcción 1	42
8.3. Método de construcción 2	50
9. Obtención de los tractos de sustancia blanca cerebral.....	53
10. Validación	60
CAPÍTULO 3: RESULTADOS	63
11. Construcción del atlas	64
11.1. Método de construcción 1	64
11.2. Método de construcción 2	65

11.3.	Comparación de los métodos de construcción	65
11.4.	Atlas definitivo.....	67
12.	Obtención de los tractos de sustancia blanca cerebral.....	68
13.	Validación	73
13.1.	Validación cualitativa.....	73
13.1.1.	Grupo control	73
13.1.2.	Grupo de casos	81
13.2.	Validación cuantitativa.....	87
14.	Implicaciones	88
CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN		90
15.	Discusión.....	91
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES		96
16.	Líneas futuras	97
17.	Conclusiones	98
BIBLIOGRAFÍA.....		100

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	9
Figura 1: División macrocópica de la corteza cerebral	10
Figura 2: Representación esquemática de una neurona.....	11
Figura 3: Representación de algunas de las fibras de asociación.....	13
Figura 4: Representación de algunas de las fibras de proyección:	14
Figura 5: Representación del cuerpo calloso.....	14
Figura 6: RMN y precesión de Larmor	16
Figura 7: Ejemplo de movimiento browniano.....	17
Figura 8: Tipos de difusión.	18
Figura 9: Ilustración de la secuencia espín-eco.....	19
Figura 10: Suma de 2 gradientes de difusión a la secuencia spin-eco.....	19
Figura 11: Matriz del tensor de difusión con cada una de las imágenes de difusión.	20
Figura 12: Gráfica que representa el concepto de vector propio.....	21
Figura 13:Diferentes tipos de tensor asociados a su matriz.	22
Figura 14: Imagen del elipsoide que representa un tensor de difusión.	22
Figura 15: Imágenes asociadas a los valores propios.....	23
Figura 16: Imagen de difusividad media.....	23
Figura 17: Imagen de la fracción de anisotropía	24
Figura 18: Imagen de fracción de anisotropía con codificación de colores.	24
Figura 19: Imagen de una tractografía de sustancia blanca.....	25
Figura 20: Proceso de selección del tracto corticoespinal.....	26
Figura 21: Tensor de difusión como elipsoide y modelando los cruces de fibras.....	27
Figura 22: Imagen de un fascículo afectado por esclerosis múltiple.....	29
Figura 23: Imagen de un fascículo dañado por un tumor.....	30
CAPÍTULO 2: MATERIALES Y MÉTODOS	32
Figura 24: Representación de las direcciones gradiente que componen cada imagen DTI	35
Figura 25: Interfaz gráfica del software FSL.	35
Figura 26: Resultado de aplicar <i>Eddy current correction</i>	36
Figura 27: Ejemplo de aplicación de <i>BET brain extraction</i>	37
Figura 28: Imagen ejemplo de vector propio y valor propio.....	38
Figura 29: Imagen ejemplo de b0 y mapa de fracción de anisotropía.....	38
Figura 30: Esquema resumen de la etapa de preprocesado	38
Figura 31: Interfaz SPM para imagen de resonancia magnética funcional	40

Figura 32: Posibles movimientos del correregistro	40
Figura 33: Movimientos permitidos por el módulo de normalización	41
Figura 34: Punto de la comisura anterior-caudado posterior.....	41
Figura 35: Representación de las 3 iteraciones durante la normalización b0.....	43
Figura 36: Modificación de las imágenes originales b0 al ser normalizadas.....	44
Figura 37: Generación de las imágenes estándar FA	45
Figura 38: Normalización de las imágenes de FA según los parámetros b0 y FA.....	46
Figura 39: Resumen de la primera fase del método 1 de construcción del atlas.....	47
Figura 40: Aplicación del estándar EPI de SPM8 de Matlab a cada una de las direcciones.....	47
Figura 41: Aplicación de los parámetros FA-b0 para las direcciones DTI de un mismo sujeto.....	49
Figura 42: Esquema de la segunda y tercera etapa del método de construcción 1 del atlas.....	49
Figura 43: Normalización de cuerpo rígido	51
Figura 44: Normalización no lineal.....	52
Figura 45: Esquema del segundo método de construcción del atlas.....	53
Figura 46: Interfaz MedINRIA	54
Figura 47: Definición de la región de interés	55
Figura 48: Definición de la región de tipo NOT	56
Figura 49: Segmentación manual para el cuerpo calloso	56
Figura 50: Selección del uncinado.....	57
Figura 51: Selección del cíngulo.....	57
Figura 52: Segmentación del fascículo longitudinal superior	58
Figura 53: Segmentación del fascículo longitudinal inferior	59
Figura 54: Segmentación del fórnix.....	59
Figura 55: Segmentación del tracto corticoespinal	60
CAPÍTULO 3: RESULTADOS	63
Figura 56: Las 16 direcciones que forman el primer atlas de sustancia blanca cerebral.....	64
Figura 57: Las 16 direcciones que forman el segundo atlas de sustancia blanca cerebral.....	65
Figura 58: Mapas de fracción de anisotropía de los 2 atlas de sustancia blanca cerebral.....	66
Figura 59: Secuencia de cortes del mapa de fracción de anisotropía del atlas definitivo.....	68
Figura 60: Tractos de sustancia blanca cerebral del atlas definitivo.....	68
Figura 61: Extracción del cuerpo calloso.....	69
Figura 62: Extracción del fascículo uncinado	69
Figura 63: Fascículo cíngulo del atlas	70
Figura 64: Extracción del fascículo longitudinal superior	71
Figura 65: Obtención del fascículo longitudinal inferior derecho.....	72

Figura 66: Representación del fórnix	72
Figura 67: Representación del fascículo corticoespinal.....	73
Figura 68: Validación de la segmentación automática en sanos del cuerpo calloso.....	74
Figura 69: Validación de la segmentación automática en sanos del cíngulo	76
Figura 70: Validación de la segmentación automática en sanos del fórnix	76
Figura 71: Validación de la segmentación automática en sanos del fascículo longitudinal superior	78
Figura 72: Validación de la segmentación automática en sanos del fascículo longitudinal inferior	79
Figura 73: Validación de la segmentación automática en sanos del fascículo uncinado.	80
Figura 74: Validación de la segmentación automática en sanos del tracto corticoespinal.....	81
Figura 75: Validación de la segmentación automática en casos del cíngulo	82
Figura 76: Validación de la segmentación automática en casos del cuerpo calloso	83
Figura 77: Validación de la segmentación automática en casos del fórnix.....	84
Figura 78: Validación de la segmentación automática en casos del fascículo longitudinal superior	85
Figura 79: Validación de la segmentación automática en casos del fascículo longitudinal inferior .	85
Figura 80: Validación de la segmentación automática en casos del uncinado.....	86
Figura 81: Validación de la segmentación automática en casos del tracto corticoespinal.....	87
Figura 82: Imagen comparativa de los flujos de trabajo actual y mediante segmentación automática	89

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Descripción de las fibras de asociación	12
Tabla 2: Descripción de las fibras de proyección.....	13
Tabla 3: Descripción del cuerpo calloso	14
Tabla 4: Tabla de sujetos empleados durante la validación con alguna alteración significativa	60
Tabla 5: Validación cuantitativa mediante tabla de puntuaciones.	87

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

Durante este capítulo se describe el marco teórico necesario para el desarrollo de este trabajo final de máster. En él se detalla un resumen neuroanatómico, incluyendo una descripción de las fibras que se van a obtener tras la construcción del atlas. Además, se explican conceptos básicos de resonancia magnética, profundizando en la técnica de la difusión. Finalmente, se expone el método de reconstrucción de fibras de sustancia blanca, indicando sus limitaciones y algunas de las patologías cerebrales en las que se ven afectadas dichas fibras.

1. Neuroanatomía

El sistema nervioso es un sistema complejo que tiene bajo su dependencia todas las funciones del organismo [1]. Se compone de:

- Sistema nervioso central: incluye el encéfalo (cerebro y tronco encefálico), protegido por el cráneo, y la médula espinal, protegida por la columna vertebral. Se encarga de recibir, integrar y emitir informaciones.
- Sistema nervioso periférico: incluye las vías nerviosas, encargadas de la transmisión de la información entre el sistema nervioso central y los órganos efectores.

1.1. Anatomía macroscópica

El cerebro es el órgano que “supervisa” el sistema nervioso. Se compone de hemisferios cerebrales y diencefalo. En cada hemisferio se distingue la corteza cerebral o sustancia gris y la sustancia blanca. La corteza es la parte más grande del cerebro humano, asociada con funciones tales como el pensamiento y el movimiento. Se divide en 4 secciones llamadas lóbulos [2] (Figura 1):

- Lóbulo frontal: asociada con el razonamiento, planificación, zonas del habla, movimiento, emociones y resolución de problemas.
- Lóbulo parietal: vinculada con el movimiento, orientación, reconocimiento y percepción de estímulos.
- Lóbulo occipital: asociada con el procesamiento visual.
- Lóbulo temporal: relacionada con la percepción y reconocimiento de estímulos auditivos, memoria y habla.

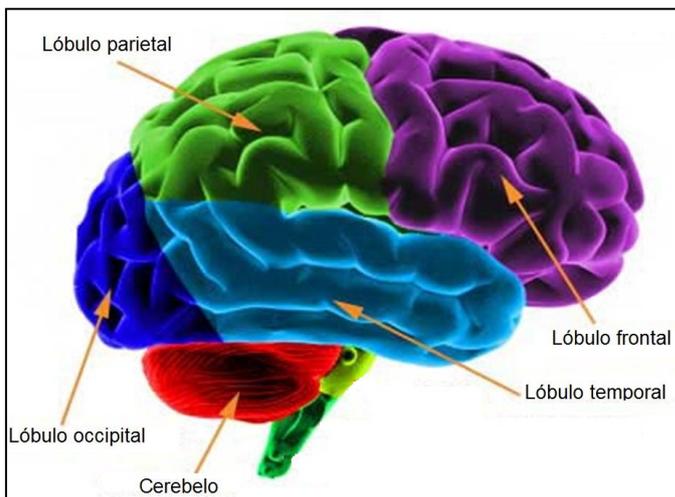


Figura 1: División macroscópica de la corteza cerebral en los cuatro lóbulos principales. Adaptada de: [http://www.bungelab.berkeley.edu/KidsCorner/kidscorner/games.html]

1.2. Anatomía microscópica

A escala microscópica, el sistema nervioso se compone principalmente de 2 tipos de células: las células gliales y las neuronas. Aunque el rol de las células gliales sea esencial

para el funcionamiento del cerebro y el desarrollo del tejido nervioso, son las neuronas quienes constituyen las unidades funcionales, asegurando el tratamiento y la transmisión de la información cerebral. La neurona se compone de un cuerpo celular denominado soma, y de prolongaciones llamadas neuritas. Éstas incluyen el axón y las dendritas (Figura 2).

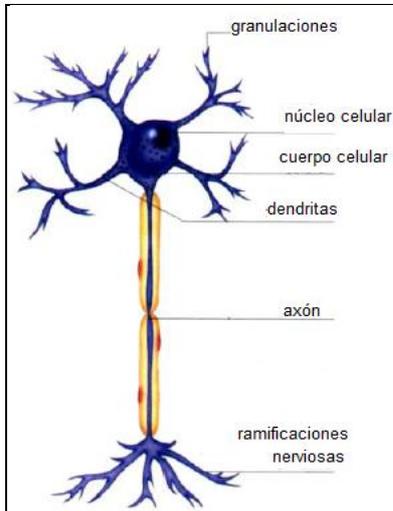


Figura 2: Representación esquemática de una neurona, [1].

Las dendritas son prolongaciones celulares que, en contacto con otras neuronas, constituyen la estructura de entrada de la información. El axón está recubierto de una vaina protectora llamada mielina. Esta vaina se interrumpe a intervalos regulares por los nodos de Ranvier, contribuyendo a acelerar la propagación del flujo nervioso. La terminación axonal contacta con las dendritas o cuerpos celulares de otras neuronas, creando una sinapsis.

Una organización natural de las neuronas permite distinguir 2 estructuras: la sustancia gris y la sustancia blanca.

Los cuerpos celulares de las células nerviosas y las dendritas, carentes de mielina, junto con las células gliales, componen la sustancia gris, dando lugar a escala macroscópica a la corteza cerebral.

Los axones se agrupan en fascículos llamados tractos cerebrales y es la vaina de mielina que recubre los axones quien les confiere una coloración blanca, dándoles el nombre de sustancia blanca [3]. La sustancia blanca constituye una amplia red de conexiones cerebrales permitiendo la transmisión de la información. Así, la señal neuronal se genera en la sustancia gris al nivel de los cuerpos celulares y después se transmite a las diferentes regiones del cerebro gracias a los fascículos de fibras de la sustancia blanca. Los tractos de sustancia blanca tradicionalmente se han clasificado como sigue:

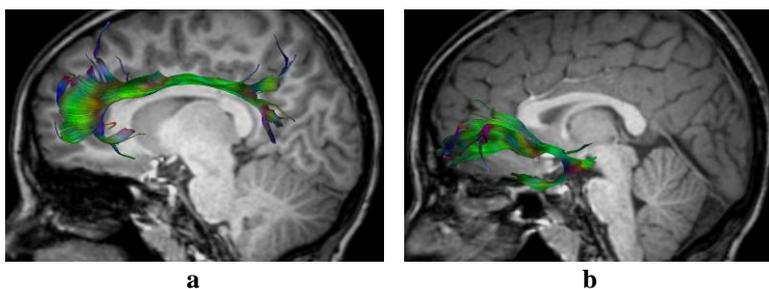
- **Fibras de asociación**

Permiten enlazar las áreas corticales del mismo hemisferio. Los tractos de asociación cortos asocian las áreas del mismo lóbulo, mientras que los largos enlazan los diferentes lóbulos cerebrales. Las fibras de este tipo incluyen el cíngulo, los fascículos fronto-occipital inferior y superior, el fascículo uncinado y el fascículo longitudinal superior e inferior. En la tabla siguiente (Tabla 1) se describen algunos de ellos [4], [5], [6], [7]:

	Origen	Destino	Función
Cíngulo	Lóbulos frontal y parietal, discurre inmediatamente encima del cuerpo calloso	Lóbulo temporal medio	Comunicación entre los componentes del sistema límbico. La parte anterior se asocia con las emociones, especialmente apatía y depresión. La sección posterior se relaciona con funciones cognitivas, incluyendo capacidad de atención, destrezas espaciales y visuales y la capacidad de aprender a corregir errores
Uncinado	Lóbulo frontal inferior, área motora del habla	Lóbulo temporal anterior	Se considera parte del sistema límbico. Anormalidades en el uncinado se asocian con ansiedad social, enfermedad de Alzheimer, desorden bipolar y depresión en ancianos que tuvieron un primer episodio en la adolescencia o edad adulta temprana
Longitudinal inferior	Lóbulo occipital, pasando por fuera de la radiación óptica	Lóbulo temporal	Integra múltiples entradas sensoriales, como la somatosensorial, la auditiva y visual
Longitudinal superior	Lóbulo parietal, occipital y temporal	Lóbulo frontal	Proporciona información para centrar la atención espacial y regular la selección de información espacial. Además, transfiere la información somatosensorial, tal como la articulación del lenguaje, entre la corteza motora y la corteza prefrontal

Tabla 1: Descripción de las fibras de asociación: cíngulo, uncinado, fascículo longitudinal inferior y longitudinal superior.

Los fascículos anteriormente descritos se muestran en la Figura 3.



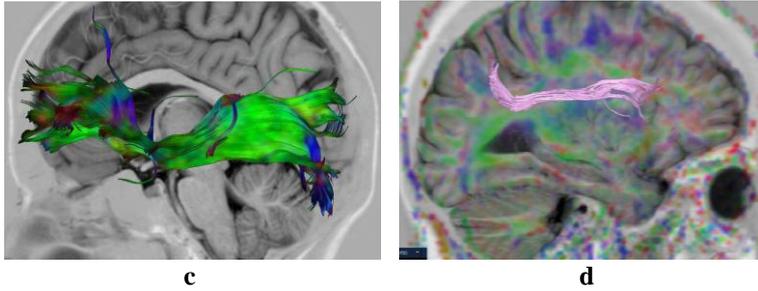


Figura 3: Representación de algunas de las fibras de asociación. En (a) se muestra el cíngulo, en (b) el uncinado, en (c) el fascículo longitudinal inferior y en (d) el fascículo longitudinal superior.

- **Fibras de proyección**

Transmiten los impulsos desde el cerebro hacia la médula espinal y viceversa, interconectando áreas corticales con los núcleos profundos, tronco cerebral, cerebelo y médula espinal. Pueden ser fibras de proyección eferentes (trayecto descendente) y aferentes (trayecto ascendente). A continuación se describen 3 de ellas ([8], [9], [10]), incluyendo la imagen de las 2 últimas en la Figura 4.

	Origen	Destino	Función
Radiaciones ópticas	Neuronas de retransmisión en el núcleo geniculado lateral del tálamo	Corteza visual	Es una colección de axones que llevan información visual, por lo que sufrir lesiones en este tracto puede perjudicar la visión
Tracto corticoespinal	Corteza motora	Tronco cerebral y médula espinal. Se produce un cruce al lado opuesto a través de la decusación piramidal	Transmisión de señales para realizar movimientos voluntarios y especializados.
Fórnix	Hipocampo, a cada lado del hemisferio	Hipotálamo, donde se unen en el cuerpo del fórnix	Lleva las señales del hipocampo al hipotálamo y del sistema límbico de un hemisferio al del otro. Contribuye a la regulación del comportamiento emocional, los procesos de motivación y la memoria

Tabla 2: Descripción de las fibras de proyección: radiaciones ópticas, tracto corticoespinal y fórnix.

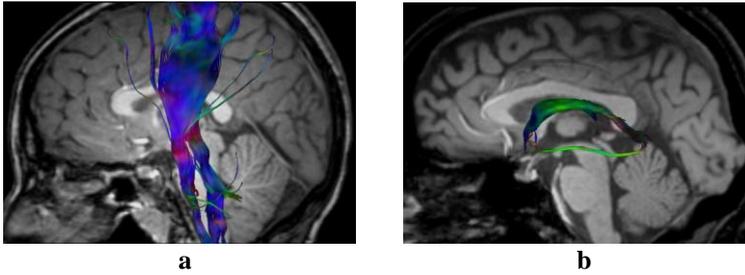


Figura 4: Representación de algunas de las fibras de proyección: en (a) se encuentra el tracto corticoespinal y en (b) el fórnix.

- **Fibras comisurales**

Interconectan y transmiten los impulsos nerviosos desde un hemisferio al otro. Las fibras dentro de este tipo son el cuerpo calloso y la comisura anterior. La tabla 3 y la Figura 5 describen el cuerpo calloso [11].

	Origen	Destino	Función
Cuerpo calloso	Corteza de los hemisferios cerebrales	Corteza de los hemisferios cerebrales	Conecta territorios homólogos de los dos hemisferios cerebrales. La naturaleza compacta de dichos tractos, hace que sean una barrera para el flujo de edema intersticial y la extensión del tumor. Así, solo tumores agresivos, cruzan o envuelven el cuerpo calloso. También es más susceptible a daños por cizalla en el caso de un traumatismo y a los procesos de desmielinización

Tabla 3: Descripción del cuerpo calloso

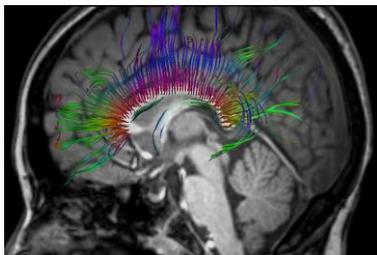


Figura 5: Representación del cuerpo calloso

El cerebro está siendo estudiado por diversas ramas de la ciencia como la neurología, psiquiatría, neurofisiología o psicología, teniendo cada disciplina una visión selectiva del mismo. Se sabe que es el centro primario para la regulación y el control de actividades corporales, que recibe e interpreta impulsos sensoriales, y transmite información a los músculos y órganos corporales. Además, es la sede de la conciencia, pensamiento,

memoria y emoción. No obstante, no se dispone de las herramientas necesarias para modelar con precisión un cerebro patológico y falta una visión dinámica del cerebro como sistema vivo.

Actualmente, los exámenes cerebrales consisten en una aproximación estructural a un nivel macroscópico o microscópico, pero no dejan de ser una estimación, ya que no se tiene una visión generalizada del cerebro completo y su funcionamiento, y no se pueden identificar las redes neuronales de un cerebro vivo. Por todo ello, el cerebro aún puede considerarse como un gran desconocido.

2. Introducción a la imagen de resonancia magnética

La imagen por resonancia magnética (en adelante, RM) es una técnica de imagen médica, que permite obtener vistas en 2D o 3D del interior del cuerpo humano de manera no invasiva, con una resolución espacial elevada y de excelente contraste para los tejidos blandos. La RM se basa en el principio de la resonancia magnética nuclear (en adelante, RMN), que utiliza las propiedades cuánticas de los núcleos atómicos. En concreto, los protones de un núcleo atómico son cargas positivas que giran alrededor de su propio eje (propiedad denominada espín), dando lugar a un momento magnético de espín, representado por un vector con dirección la del eje de giro y sentido en función del sentido de giro de la partícula. Así, los núcleos atómicos tienen un momento magnético neto de espín formado por la composición vectorial de los momentos magnéticos de las partículas del núcleo. Si la suma de protones es impar, el átomo tiene un espín nuclear neto y es susceptible al fenómeno de la RMN.

En RMN, se sitúan los átomos que se desean estudiar dentro de un campo magnético B_0 constante, por ejemplo en la dirección Z. En ese momento, los espines de los núcleos atómicos, que siguen girando sobre sí mismos alrededor de su propio eje, se alinean con la dirección del campo magnético (como se muestra en la Figura 6(a)), produciendo una imantación o magnetización global M en la dirección Z en cada elemento de volumen o vóxel, realizando un movimiento rápido de precesión alrededor del eje del campo magnético que se conoce como precesión de Larmor y tiene una frecuencia proporcional a la intensidad de B_0 (frecuencia de Larmor), [12]. En la Figura 6 (a) se ve un ejemplo de dicho fenómeno.

Es entonces cuando se aplica a los núcleos atómicos una onda electromagnética de frecuencia igual a la frecuencia de Larmor, conocida como frecuencia de resonancia, haciendo que los núcleos entren en resonancia y puedan cambiar el sentido del eje del espín. Dicha onda puede ser:

- Un pulso de 90° : hace que se cancele el momento M_z y se cree otro perpendicular a B_0 girando en el plano XY, M_{xy} . Este es el caso de la Figura 6 (b).
- Un pulso de 180° : hace que se invierta la componente M_z .

Cuando se interrumpe el campo oscilante, el vector imantación M vuelve a la dirección original, tal y como se aprecia en la Figura 6(c) y Figura 6(d).

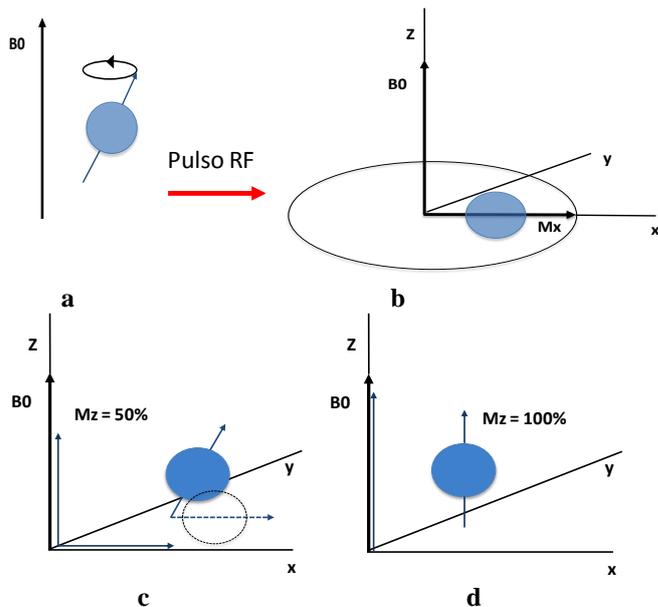


Figura 6: En (a) el momento magnético M se orienta en la dirección del campo magnético externo B_0 . En (b), se aplica un pulso de radiofrecuencia de 90° , haciendo que se cancele la componente M_z y aparezca una componente M_{xy} girando en el plano XY . En (c) M_z empieza a crecer y M_{xy} decae, haciendo que la amplitud de la señal también disminuya. En (d) la componente M_z ha alcanzado su valor original.

A medida que M vuelve a dicha dirección, la señal oscilante que se emite como consecuencia del giro y del cambio de la componente M_{xy} , va disminuyendo, hasta desaparecer cuando M_{xy} sea nula y M_z recupere el valor inicial M [12]. Este fenómeno de relajación se debe a 2 procesos:

- **Relajación longitudinal (T1):** es el tiempo que M emplea en volver a la dirección Z , se denota por $T1$. Este valor depende de la agitación molecular del tejido. Así, si la agitación es muy débil, como es el caso de tejidos duros, o muy fuerte, como en los líquidos, el tejido no es eficiente para absorber la energía de excitación y $T1$ será largo. Por contra, si la agitación es moderada, como en la grasa o en la sustancia blanca, $T1$ es relativamente corto.
- **Relajación transversal (T2):** la agitación molecular hace que los átomos no estén en un entorno físico-químico constante y su frecuencia de Larmor no sea perfectamente igual a la teórica. Por tanto, los momentos magnéticos van a tender a desincronizarse, lo que se traduce en una disminución progresiva de M_{xy} . A mayor agitación molecular, mayor $T2$ presentan los tejidos.

Durante el proceso de relajación se emite una señal con frecuencia igual a la de la onda excitadora. Es esta señal la que se capta en RM mediante una antena receptora.

En los equipos clínicos de RMN, se utilizan principalmente átomos de hidrógeno, cuya frecuencia de resonancia magnética corresponde a la gama de las ondas de radio. El átomo de hidrógeno, con un solo protón en el núcleo, es muy abundante en los tejidos biológicos y su momento magnético nuclear es relativamente fuerte, lo que hace que la resonancia magnética del hidrógeno sea muy fácil de detectar.

Gracias a la aplicación de diferentes secuencias de pulsos, se pueden observar los tejidos blandos con contrastes elevados.

3. Imagen de resonancia magnética de difusión

Como se ha visto, en RM la señal de resonancia magnética proviene de los protones de hidrógeno. Variaciones en el comportamiento de dichos átomos en diferentes tipos de tejido cerebral y estructuras, se traducen en diferencias de intensidad que pueden ser detectadas y visualizadas.

La RM de difusión es una técnica basada en la RM, que permite calcular en cada vóxel de la imagen la distribución de las direcciones de difusión de las moléculas de agua, restringidas por los tejidos circundantes. Esta modalidad de imagen permite obtener indirectamente la posición, la orientación y la anisotropía de las estructuras fibrosas, en especial de los fascículos de sustancia blanca del cerebro.

3.1. Difusión de las moléculas de agua

En un medio homogéneo, cualquier partícula con temperatura por encima del cero absoluto (0K o $-273,15^{\circ}\text{C}$) posee una energía térmica que se manifiesta como un movimiento aleatorio.

Así, la difusión es un proceso físico que implica el desplazamiento aleatorio de las partículas inmersas en un fluido, estando éstas sometidas a la colisión de los átomos o moléculas de menor tamaño. Este fenómeno se conoce también como movimiento browniano [13]. En la Figura 7 se representa un ejemplo del mismo.

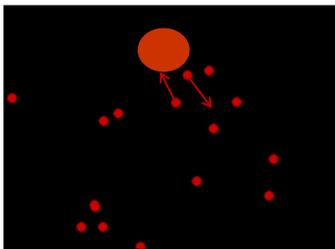


Figura 7: Ejemplo de una molécula moviéndose aleatoriamente debido a la colisión con las otras moléculas más pequeñas.

La difusión que se produce en ausencia de gradiente de concentración se le denomina “auto-difusión”. Fue observada por primera vez en 1827 por Robert Brown, y cuantificada por Einstein en 1905. En un líquido, dicha difusión queda determinada por el tamaño y la temperatura de la molécula, así como por la viscosidad (interacciones moleculares) del medio. Cada molécula se moverá aleatoriamente, siendo su desplazamiento cuadrático medio proporcional al tiempo t , y la raíz cuadrada de su desplazamiento cuadrático medio a lo largo de una dirección dada, queda cuantificado mediante la ecuación unidimensional de Einstein (Ecuación 1):

$$RMS_D = \sqrt{2D_{\text{dif}}t_{\text{dif}}}$$

Ecuación 1: Ecuación de Einstein que cuantifica el movimiento de una molécula en términos de la difusión. RMS_D (del inglés, Root Mean Square) se refiere a la raíz cuadrada de la media de los cuadrados de los desplazamientos.

Donde t_{dif} es el tiempo en que una molécula difunde, y D_{dif} es el coeficiente de difusión o *difusividad*, una constante física que caracteriza la movilidad de las moléculas. Típicamente se expresa en m^2/s y relaciona el desplazamiento promedio de una molécula sobre un área durante un periodo de observación. Cuanto mayor sea el valor de esta constante, mayor movilidad tendrá la molécula. Sin embargo, la distancia que una molécula difunda en una dirección puede no ser la misma que en otra dirección. Así, se puede diferenciar entre:

- **Difusión isótropa:** la difusión es la misma en todas las direcciones. Se da en un líquido que se mueve libremente sin obstáculos, como el líquido cefalorraquídeo, que circula por los ventrículos cerebrales, cuatro cavidades anatómicas interconectadas entre sí y comunicadas con el canal central de la médula espinal (Figura 8 (a)).
- **Difusión anisótropa:** la difusión depende de la dirección y está restringida por barreras (Figura 8 (b)), como en el caso de las moléculas de agua en las fibras de sustancia blanca cerebral, con mayor movimiento a lo largo del eje mayor de la fibra que perpendicular a ella. En un axón mielinizado, elementos tales como la membrana del axón, la composición de su citoesqueleto y la vaina de mielina, son las principales fuentes biológicas de la anisotropía de la difusión.

En la Figura 8 se muestra un ejemplo para cada uno de los dos tipos de difusión molecular.

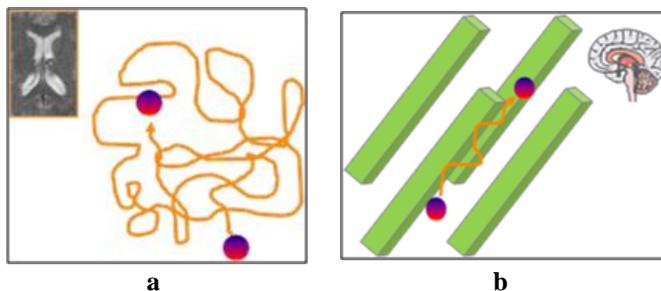


Figura 8: En (a) se muestra un ejemplo de movimiento sin restricciones. En (b) la difusión es anisótropa, ya que la molécula se mueve restringida por las barreras representadas en verde.

El coeficiente de difusión medido mediante RM se conoce como coeficiente de difusión aparente (en adelante, ADC). No se trata de una medida real, sino que refleja las interacciones de la molécula de difusión in vivo con otras fuentes de movimiento biológico, tales como transporte activo, flujo a lo largo de gradientes de presión y cambios en la permeabilidad en la membrana [14].

3.2. Adquisición de la imagen de difusión

La secuencia básica para obtener una señal medible por la antena receptora del aparato de resonancia magnética es la secuencia spin-eco [15]. En primer lugar, un pulso de radiofrecuencia de 90° rota el vector magnetización al plano horizontal. Los espines preceden a la frecuencia de Larmor pero empiezan a desfasarse debido a las heterogeneidades del campo magnético, llevando a un decaimiento de la señal [16]. El

pulso de 180° invierte la fase permitiendo a los espines volver en fase y producir un eco. Esta secuencia se muestra en la Figura 9:

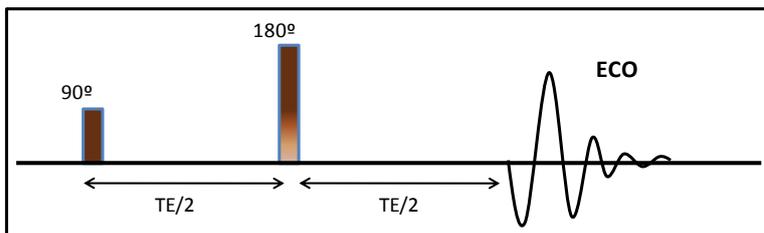


Figura 9: Ilustra la secuencia spin-eco, formada por un pulso de radiofrecuencia de 90° y otro de 180° . El eco del spin tarda un TE en producirse. Esta secuencia se repite cada un cierto TR.

Para que la RM sea sensible a la difusión, en lugar de un campo magnético homogéneo, la homogeneidad varía linealmente mediante un pulso de gradiente de campo.

El método ampliamente utilizado para la adquisición de imagen de difusión es la secuencia spin-eco EPI (del inglés echo-planar imaging) (Figura 10).

Se trata de la suma de un par de pulsos de gradiente a una secuencia espín-eco. Los pulsos de gradiente, de igual amplitud G y duración δ , se colocan antes y después del pulso de 180° , en el mismo eje direccional y separados un tiempo Δ . El primer gradiente da a la precesión de los protones un avance de fase proporcional a su posición sobre el eje del gradiente. El segundo gradiente, exactamente opuesto al primero, da a los protones un retardo de fase del mismo ángulo, recuperando la fase de la magnetización en el vóxel.

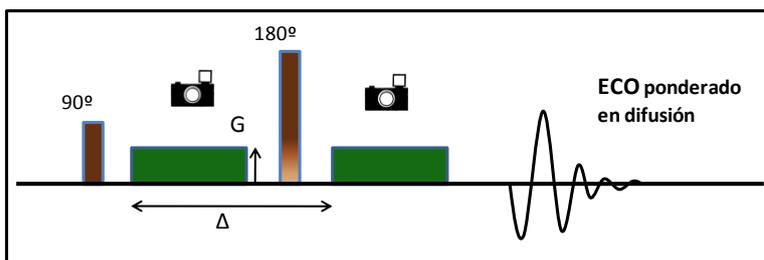


Figura 10: Se muestra la suma de 2 gradientes de difusión (rectángulos en verde oscuro) a la secuencia espín-eco. La amplitud de la señal resultante es menor que la de la Figura 9, correspondiente a la secuencia espín-eco.

Al final, un protón que ha permanecido inmóvil tiene un desfase nulo y no habrá pérdida neta de señal en el espín eco resultante. Los protones que se desplazan entre la aplicación de los 2 gradientes sufren un desfase no nulo, proporcional a su desplazamiento a lo largo del eje de los gradientes. En ese caso, como la señal RM en cada vóxel representa la suma de señales de todas las moléculas de agua en ese vóxel, la reorientación produce la pérdida de señal en el espín eco resultante.

De esta forma, la aplicación de un par de pulsos de gradiente puede hacer sensible a la señal RM para el proceso de difusión del agua.

Un elemento característico de la medida de la difusión basada en RM es que detecta el movimiento del agua solo a lo largo de los ejes donde se aplica el gradiente. Si el gradiente se aplica a lo largo de la orientación horizontal (eje X) solo el movimiento de las moléculas de agua en ese eje resulta en una pérdida de señal. Combinando los gradientes X, Y y Z, es posible medir ADC a lo largo de cualquier orientación; así, para describir la difusión anisótropa en un vóxel, tanto en magnitud como en orientación, es necesario aplicar diferentes direcciones de gradiente.

La señal detectada en RM ponderada en difusión se determina por el ADC y una medida de ponderación de la difusión, llamada b , medida en s/mm^2 . Así, adquisiciones obtenidas con $b = 0 \text{ s/mm}^2$ se trata de imágenes sin ponderación de difusión, únicamente debidas a la potenciación T2. Según aumenta el valor de b , las estructuras susceptibles a la difusión perderán intensidad ya que las moléculas de agua presentarán desfase en su señal, [15].

Por otro lado, elevados valores de ADC, que indican mayor cantidad de movimiento de agua, resultan en una intensidad de señal más baja en la RM ponderada en difusión. Por otro lado, valores reducidos ADC conducen a una intensidad de señal más elevada.

3.3.El tensor de difusión

La disminución de la movilidad de las moléculas de agua en presencia de un obstáculo solo se hace notar en la dirección perpendicular a éste. En el caso de un reparto no isótropo de los obstáculos, la difusión pasa a ser anisótropa, de manera que un coeficiente escalar ADC no es suficiente para describirla. Para considerar la difusión anisótropa se introduce el formalismo del tensor de difusión.

El tensor de difusión es una matriz simétrica 3x3, denotada generalmente por \vec{D} , y cuya forma es la siguiente:

$$\vec{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{yx} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} =$$

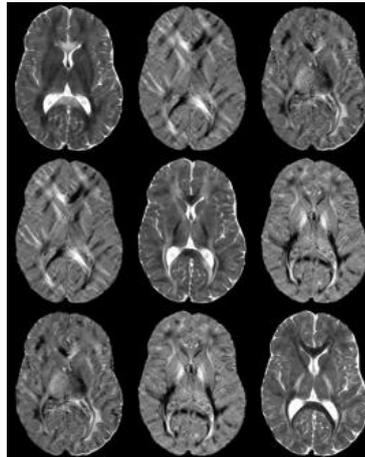


Figura 11: En la imagen se relaciona la matriz del tensor de difusión, a la izquierda, con cada una de las imágenes de difusión adquiridas desde diferentes direcciones, a la derecha. Imagen adaptada de [17].

Los elementos diagonales de la matriz corresponden a la difusividad a lo largo de los tres ejes ortogonales en un vóxel, mientras que los elementos fuera de la diagonal corresponden a la correlación entre los desplazamientos en dichos ejes.

Así, D_{xy} correlaciona los desplazamientos a lo largo de los ejes x e y . Cuanto más se incline la difusividad hacia el eje y , menor será la correlación con el eje x , obteniendo valores más pequeños en D_{xy} . Cuando la difusividad sea paralela al eje y , el eje x ya no estará correlacionado y el elemento D_{xy} valdrá cero.

Los elementos del tensor por encima de la diagonal de la matriz son siempre iguales a aquellos que se encuentran por debajo, propiedad conocida como “simetría conjugada”,

característica del movimiento browniano. Así, hay solo 6 elementos independientes del tensor, lo que hace necesario aplicar gradientes de difusión en un mínimo de 6 direcciones diferentes para obtenerlos.

El formalismo del tensor de difusión proporciona un marco interno de referencia, llamado sistema propio: un conjunto de vectores propios de una matriz, junto con sus correspondientes valores propios [18]. Un vector propio de una matriz cuadrada A es un vector v distinto de cero que, cuando la matriz lo multiplica, se obtiene un múltiplo de v, llamado λ . La constante λ modifica el tamaño del vector propio sin variar su dirección. Este factor puede ser positivo, negativo, o nulo, en cuyo caso el vector transformado es de longitud nula. Esta constante se conoce como valor propio. La gráfica de la Figura 12 ilustra estas nociones.

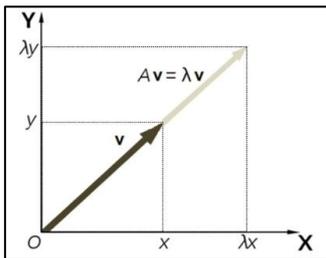


Figura 12: La matriz A actúa “estirando” el vector v sin cambiar su dirección, por lo que v es vector propio de A.

Cuando todos los elementos fuera de la diagonal de la matriz del tensor son cero, significa que está alineado con el eje principal de difusión, ya que no hay correlación entre desplazamientos en las direcciones ortogonales. Bajo esta condición, los elementos de la diagonal de la matriz del tensor corresponden a los valores propios. Así, la matriz del tensor está sujeta a un procedimiento algebraico lineal conocido como diagonalización [19], con el fin de extraer los tres vectores propios del tensor de difusión, junto con sus valores propios correspondientes, como se ve a continuación:

$$\vec{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{yx} & D_{zx} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{zy} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \xrightarrow{\text{Diagonalización}} \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \vec{e}_1 \\ \vec{e}_2 \\ \vec{e}_3 \end{pmatrix}$$

La forma más intuitiva de conceptualizar la información que proporciona el tensor de difusión es mediante una vista geométrica. Comúnmente es considerado como un elipsoide, esto es, una superficie que representa la distancia a la que una molécula difundirá con la misma probabilidad que desde el origen. Para la difusión isotrópica, el elipsoide es una esfera, ya que las moléculas difunden igual en todas las direcciones. En el caso de difusión anisótropa, el tensor se modela como un elipsoide alargado, indicando que las moléculas difunden principalmente a lo largo del eje mayor del elipsoide. Algunos ejemplos de diferentes tensores y sus elipsoides correspondientes se muestran en la Figura 13:

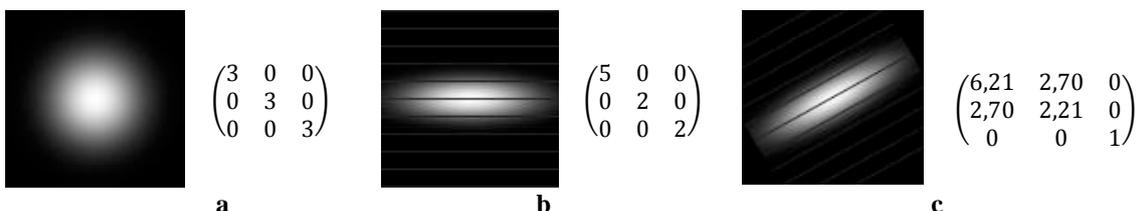


Figura 13: El tensor en (a) es isotrópico, con tres valores iguales en la matriz del tensor. En (b) y (c) los tensores son anisótropos, el primero es paralelo al eje x y, por lo tanto, los elementos externos a la diagonal son cero, y el segundo presenta correlación en el desplazamiento a lo largo del eje x e y. Adaptada de [17].

Los ejes principales del elipsoide de difusión vienen dados por los tres vectores propios, \vec{e}_1 , \vec{e}_2 y \vec{e}_3 , perpendiculares entre sí. Los tres valores propios, denotados por λ_1 , λ_2 y λ_3 , corresponden a la distancia de difusión en un periodo de tiempo t. La Ecuación 1 muestra que el desplazamiento es proporcional a la raíz cuadrada de la difusividad, por lo que los ejes de los elipsoides se escalan de acuerdo a la raíz cuadrada de los valores propios.

La orientación del tensor es la paralela al vector propio principal \vec{e}_1 , que está asociado al valor propio de mayor valor, tal y como se ve en la Figura 14. Dicho vector es paralelo a la orientación de fibras dominante en el vóxel.

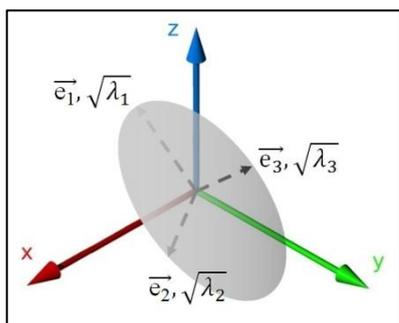


Figura 14: Imagen del elipsoide que representa un tensor de difusión. Se aprecia cómo el eje principal del elipsoide, \vec{e}_1 corresponde con la dirección de mayor difusión.

- **Parámetros derivados del tensor de difusión**

El vector propio principal, asociado con el valor propio λ_1 , caracteriza la difusión preferente de las moléculas de agua, por lo que indica la orientación dominante de las fibras en el vóxel. A λ_1 se le conoce también como difusividad longitudinal.

El segundo y tercer vector propio son ortogonales al vector propio primario, y sus valores asociados, λ_2 y λ_3 , dan la magnitud de la difusión en el plano transversal a los fascículos. Así, la media de λ_2 y λ_3 se conoce como difusividad radial.

En la Figura 15 se muestran las tres imágenes correspondientes a cada uno de los valores propios; en ellas se aprecia cómo la imagen correspondiente al valor propio principal es la que presenta mayor intensidad respecto a la obtenida a partir de λ_2 y λ_3 .

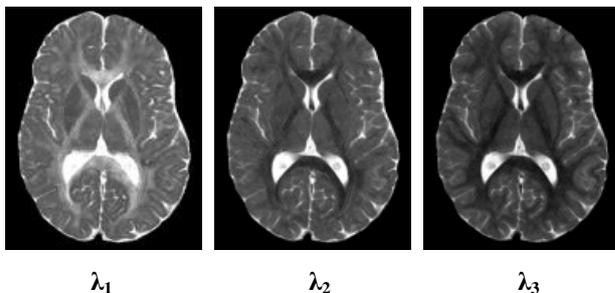


Figura 15: Imágenes asociadas a los valores propios, en orden decreciente de intensidad, siendo el primer valor propio el de mayor intensidad [17].

Cierto número de parámetros cuantitativos derivados de los valores propios se usan comúnmente para describir la microestructura en un vóxel particular. Dichos parámetros son:

- **Difusividad media**, D_{av} : es la media de los tres valores propios y describe la difusividad promedio del agua dentro de un vóxel:

$$D_{av} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} =$$

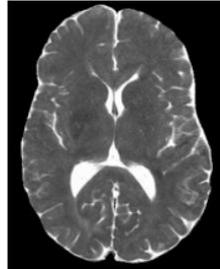


Figura 16: Se muestra la imagen de difusividad media, resultado de dividir entre 3, en cada vóxel, la suma de los valores obtenidos en las imágenes de cada uno de los valores propios correspondientes. Imagen adaptada de [17].

Este parámetro es extremadamente homogéneo en el tejido cerebral, abarcando regiones de estructura muy variable, como la sustancia blanca y la sustancia gris. Además, los valores de difusividad media en el tejido cerebral de diferentes especies de mamíferos son muy similares. Débiles desviaciones de los valores normales son estadísticamente significativas, lo que hace que este parámetro sea muy sensible a la detección de anomalías tisulares.

- **Índices de anisotropía:** En la bibliografía se han propuesto múltiples índices de anisotropía. Deben ser cuantitativos e independientes de la orientación de los gradientes y de la posición de la cabeza de los pacientes, entre otros. La fracción de anisotropía, FA, y la anisotropía relativa, RA, miden el grado de direccionalidad de la difusividad dentro de un vóxel. Cuando el valor propio principal es mucho mayor que el segundo y el tercer valor propio, las medidas de anisotropía tales como FA y RA serán elevadas, indicando una dirección de difusión preferente. Esto corresponde a una forma alargada del elipsoide de difusión y, en el cerebro, indica la presencia de un tracto de sustancia blanca.

La FA permite la detección y el seguimiento de ciertas anomalías que crean modificaciones en la difusión de las partículas de agua en los tejidos. Según la bibliografía de DTI ([19], [20]), FA se ha convertido en la medida más utilizada para medir la anisotropía, y sus valores oscilan desde 0, en el caso de la difusión isótropa, hasta un máximo de 1, indicando la difusión lineal sólo a lo largo del vector propio principal. A continuación se muestra en la Figura 17 un ejemplo de una imagen de fracción de anisotropía junto con la incorporación de la información del vector propio principal. En ella se pueden ver los tensores de cada vóxel y la orientación que ocupan.

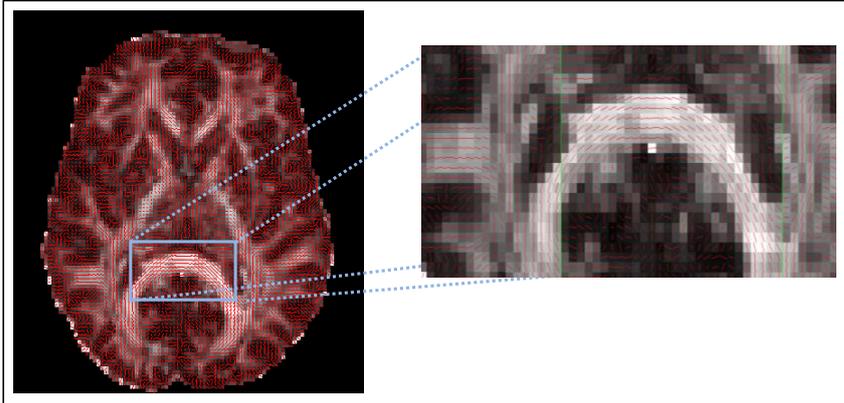


Figura 17: Imagen de la fracción de anisotropía. A la derecha se muestra una ampliación de dicha imagen, incorporando la información del vector propio principal.

Gracias a la incorporación de la información del vector propio principal a la imagen de fracción de anisotropía, se puede obtener un mapa de la misma pero con un código de colores. Si la orientación del tracto es horizontal, se colorea de rojo; si es vertical, se colorea de azul y si es transversal se colorea de verde. La imagen anterior se muestra en la Figura 18 con dicha codificación.

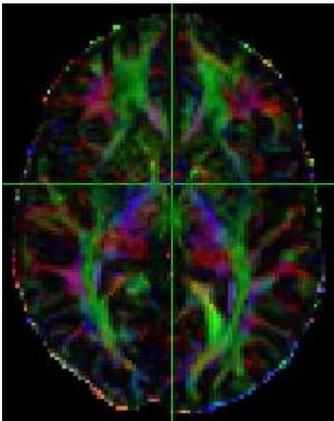


Figura 18: Imagen de fracción de anisotropía con codificación de colores.

4. Tractografía

La tractografía de tensor de difusión es uno de los avances más destacados en el campo de neuroimagen en la pasada década. Este método ofrece una visualización in vivo de la difusión del agua a lo largo de los tractos de fibras neuronales y, como la disección ex vivo, ayuda a determinar la ubicación de fascículos de sustancia blanca (Figura 19).

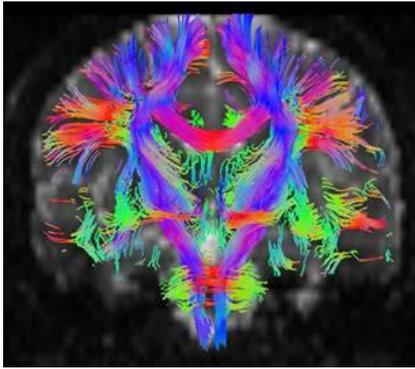


Figura 19: Imagen de una tractografía de sustancia blanca. La codificación de colores establecida para la imagen de FA se mantiene. URL: [<http://www.uqccr.uq.edu.au/research/research-profiles/aprof-stephen-rose.aspx>]

El objetivo principal es esclarecer la arquitectura axonal de los tejidos integrando los caminos de máxima difusión. Cada vóxel de la imagen de RM contiene información sobre el desplazamiento local de los espines, permitiendo hacer explícito el tensor de difusión en ese volumen, en particular con sus vectores propios y valores propios. Asumiendo que el eje principal más largo del tensor de difusión se alinea con la orientación predominante de las fibras en un vóxel RM, se pueden obtener campos vectoriales que representan la orientación de fibras en cada vóxel. La reconstrucción 3D de las trayectorias de los tractos, o tractografía, es una extensión natural de dichos campos vectoriales.

Las fibras representadas con tractografía a menudo se considera que representan axones individuales o fibras nerviosas, pero deben verse como líneas de difusión que siguen la máxima difusión local y ello refleja la arquitectura axonal.

Como herramienta clínica, esta técnica primero tenía como objetivo detectar lesiones intracraneales, como malformaciones vasculares y tumores cerebrales. La resección quirúrgica de masa cerebral sin involucrar a las llamadas zonas elocuentes (áreas corticales que corresponden con determinadas funciones cerebrales) y, en general, determinar la terminación de los fascículos de sustancia blanca, sigue siendo aún un reto para la tractografía.

4.1.Reconstrucción de fibras

La traducción del eje mayor del tensor a trayectorias neuronales puede conseguirse mediante diversos algoritmos que pueden clasificarse en dos tipos: probabilísticos y determinísticos. Estos últimos pueden clasificarse en dos grandes categorías: técnicas de propagación lineal y técnicas de minimización de energía [21].

La propagación lineal, se basa en algoritmos que utilizan la información local del tensor para cada paso de la propagación. Desde una región de interés semilla el trazado sigue el mayor tensor en cada vóxel y lo conecta con el siguiente según unos umbrales específicos de fracción de anisotropía (la sustancia gris tiene una FA entre 0,1 y 0,2, por lo que valores inferiores a 0,2 no se consideran) y de máximo cambio de dirección entre ambos (la presencia de giros bruscos viola la asunción de que el proceso de difusión a lo largo de un eje arbitrario es gaussiano). El algoritmo FACT (asignación de fibras mediante trazado continuo) es el más utilizado dentro de este grupo. No obstante, uno de los inconvenientes de los métodos de propagación lineal es que los errores debidos al ruido se acumulan según la propagación avanza.

La aproximación basada en una minimización de energía global tiene como objetivo encontrar el camino más energéticamente favorable entre dos vóxeles. Para ello, se calcula un mapa de probabilidad de conexiones y, así, desde un punto semilla se puede calcular un volumen de vóxeles conectados. Las técnicas más ampliamente utilizadas en este grupo son FMT (del inglés fast marching tractography) y PICO (índice de conectividad probabilística).

Un desarrollo de las técnicas de propagación lineal permite que se seleccionen diversas regiones para discernir entre las fibras de interés y las que no lo son. Una vez dibujadas una serie de regiones de interés (ROI), el algoritmo inicia una búsqueda para identificar todos aquellos tractos que incluyan las regiones seleccionadas. Por ejemplo, para trazar el tracto corticoespinal, se selecciona primero una ROI común a los dos hemisferios, correspondiente a la cápsula interna, en azul; y una segunda ROI específica (Figura 20).

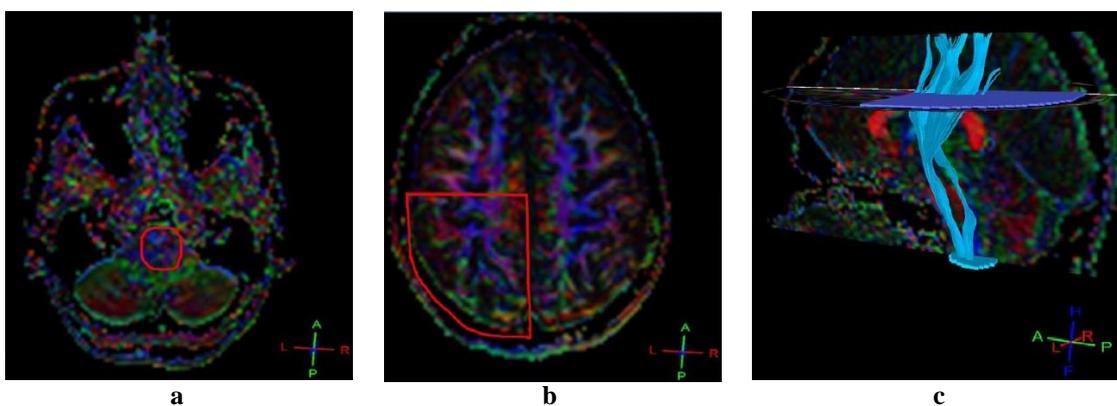


Figura 20: Se muestra el proceso de selección del tracto corticoespinal. En (a) se selecciona la primera ROI común a los dos hemisferios y en (b) la ROI específica para el hemisferio izquierdo. El resultado de las 2 selecciones se muestra en (c).

De esta forma, la reconstrucción es solo para las fibras de sustancia blanca deseadas y puede servir como medio para hacer medidas cuantitativas dentro de las ROI. No obstante, requiere un conocimiento anatómico de la trayectoria de los tractos y es altamente dependiente de los usuarios.

Finalmente, la aproximación probabilística es la alternativa a la aproximación determinista, ya que ésta no puede representar ramificaciones y el umbral de anisotropía aplicado fuerza una parada temprana del camino reconstruido. Los algoritmos probabilísticos construyen un histograma que representa la probabilidad de que un camino con pocos obstáculos a la difusión pase a través de un vóxel. Sin embargo, para planificación quirúrgica la aproximación probabilista tiene algunas debilidades. Primero, es más lenta y, por consiguiente, no puede usarse interactivamente. Segundo, los métodos probabilísticos pueden ser más difíciles de interpretar visualmente ya que en lugar de caminos geométricos discretos, generan un volumen 3D de conectividades potenciales.

4.2.Limitaciones

Los artefactos debidos al movimiento del sujeto, corrientes parásitas, susceptibilidad magnética o ruido en la imagen pueden conducir a una señal degradada o cambiada o a distorsiones geométricas en la imagen. Además, DTI y tractografía tienen diversas

limitaciones, que si no se consideran pueden tener serias consecuencias para la interpretación de la información derivada de estas técnicas [22], [20], [23].

- **Falta de precisión a nivel de sinapsis**

DTI no puede proporcionar información sobre la conectividad axonal a nivel celular. Múltiples axones procedentes de células individuales pueden unirse entre sí o ramificarse desde un vóxel. No obstante, en la práctica, los algoritmos de tractografía utilizan criterios de parada heurísticos o macroscópicos, tales como alcanzar un extremo del cerebro o un vóxel de baja anisotropía, por lo que los puntos finales de la tractografía no necesariamente reflejan el final de los tractos.

- **Dificultades en las ramificaciones**

El tamaño de vóxel utilizado en imagen de tensor de difusión es normalmente de $1-5\text{mm}^3$. Como un axón es del orden de $0,01\text{mm}$, la señal desde un vóxel representa miles de axones que tienen diferentes direcciones. Sin embargo, todos los algoritmos de tractografía asumen que la difusión del agua es una prueba indirecta de la geometría del axón, haciendo que los métodos de procesamiento no puedan manejar correctamente un vóxel conteniendo más de una población de tractos axonales con diferentes orientaciones. A nivel de la imagen, ello implica dificultades para distinguir ramificaciones de uniones de axones.

Modelos más elaborados basados en técnicas de imagen de difusión de alta resolución angular (HARDI), extienden el concepto de una única dirección principal de difusión, permitiendo varias orientaciones de difusión principal (por tanto, orientaciones axonales) dentro del mismo vóxel. Un ejemplo de dicha mejora se muestra en la Figura 21.

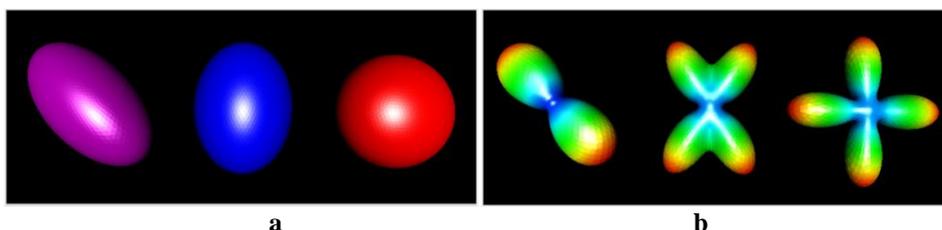


Figura 21: Los cruces de fibras no pueden describirse con un modelo de tensor de difusión y requieren medidas HARDI. En la imagen (a) los tensores de difusión pueden visualizarse como elipsoides con una dirección principal de difusión y una medida de anisotropía. En (b) se utilizan funciones de distribución de orientación y así se pueden modelar los cruces de las fibras. URL: [<http://wias-berlin.de/research/ats/imaging/?lang=0/>].

Aunque estas técnicas han mejorado la precisión de los algoritmos de tractografía para detectar caminos de sustancia blanca secundarios, la geometría detallada de los axones dentro de un vóxel sigue siendo a menudo ambigua si se analizan mediante difusión.

- **Indeterminación de la polaridad**

La tractografía no puede informar de la polaridad de una conexión dada ya que a la difusión del agua no le afecta si un axón es aferente o eferente. Algunos estudios señalan que no es relevante ya que, dentro de un vóxel que contiene fascículos de axones paralelos, habrá axones moviéndose en los 2 sentidos. Sin embargo, cambios estructurales predicen cambios funcionales dependientes de la polaridad, por lo que la distinción entre ramas aferentes y eferentes puede tener importantes aplicaciones.

Quizás, una aproximación multi-modal pueda superar esta dificultad, donde la tractografía de difusión pueda proporcionar información sobre la ubicación de los tractos, mientras que otras técnicas como la magnetoencefalografía podrían informar sobre la polaridad.

- **Falta de validación**

La validación de la tractografía ha sido la mayoría de veces cualitativa, comparándola con la anatomía normal de sustancia blanca derivada de disecciones o estudios histológicos. Algunos estudios han comparado la tractografía directamente con técnicas de trazado invasivas, como RM potenciada con manganeso, obteniendo buena correlación entre métodos, incluso aunque áreas con fibras cruzadas o pequeños tractos no fueran siempre reproducidos con precisión por la tractografía. No obstante, las posibles fuentes de error deben tomarse en consideración.

- **Propiedades cambiantes**

Los resultados de tractografía pueden estar también afectados por propiedades cambiantes de la difusión en zonas de sustancia blanca adyacentes a lesiones. Para definir las condiciones óptimas para tractografía, deben estudiarse los efectos de diferentes lesiones en las propiedades de difusión de los tractos de sustancia blanca.

- **Subjetividad**

Los pasos manuales requeridos para seleccionar las regiones de interés y los umbrales de FA como condición de finalización en las técnicas de propagación de línea presentan un grado de subjetividad que puede afectar a la reproducibilidad de los resultados.

Cabe decir que la conectividad de los mapas obtenidos mediante tractografía varía de acuerdo a la modalidad de imagen de difusión utilizada. Por ejemplo, DTI proporciona una aproximación gaussiana de la distribución de desplazamiento actual, y como dicha representación está restringida a las variaciones de un elipsoide, puede crear sesgos en el resultado.

Por el contrario, la imagen de espectro de difusión vence muchos de esos sesgos y permite un mapa más realista de la conectividad. La difusión en cada posición se describe por una distribución de desplazamiento, que proporciona una descripción detallada de la difusión y una alta resolución de la organización compleja de fibras, incluyendo una diferenciación de entrecruzamientos. No obstante, el tiempo de adquisición es 10 veces más elevado que en DTI que, actualmente, es alrededor de 3 a 6 minutos, y el postprocesado es más complejo, haciendo que estudios del cerebro completo no sean tolerables para los pacientes.

Para combinar los mejores aspectos de DTI e imagen de espectro de difusión, se ha creado la técnica de imagen q-Ball, que permite tener en cuenta los cruces de múltiples fibras dentro de un único vóxel y proporcionar una descripción realista de las áreas de arquitectura compleja. Sin embargo, el tiempo de adquisición sigue siendo más elevado que para DTI y los requerimientos hardware son mayores. Además, aún faltan estudios de validación que determinen si proporcionan imágenes de alta calidad y precisión en todas las regiones del cerebro [24].

La tractografía obtenida a partir de DTI puede considerarse una simplificación utilizada para disminuir el tiempo de adquisición y requerimientos hardware, a la vez que es capaz de revelar arquitecturas macroscópicas 3D de la sustancia blanca y de los tractos

integrantes, proporcionando una nueva oportunidad de investigar tales estructuras en humanos y evaluar cambios debidos a enfermedades cerebrales.

4.3. Patologías cerebrales

La difusión del agua en los tejidos es altamente sensible a las diferencias en la arquitectura microestructural de las membranas celulares. Esta sensibilidad hace que DTI sea un método poderoso para detectar diferencias microscópicas en las propiedades del tejido. Por ejemplo, la isquemia cerebral ocurre cuando los vasos sanguíneos que transportan oxígeno y otros nutrientes a una parte específica del cerebro, se ocluyen o dañan. Como resultado, una gran entrada de agua desde el espacio extracelular hace que la célula se hinche produciendo edema citotóxico y, por lo tanto, un incremento de la difusividad media. Así, mientras la imagen de resonancia magnética no detecta daño isquémico cerebral agudo, las técnicas de tensor de difusión sí, además de distinguir entre agudo y crónico.

En enfermedades complejas, como la esclerosis múltiple, las regiones del cerebro pueden experimentar una combinación impredecible de desmielinización, pérdida axonal, gliosis e inflamación, que podrá resultar en modificaciones del tensor de difusión. Las imágenes convencionales potenciadas en T2 no pueden distinguir tales elementos, ya que tienen una señal idéntica en T2. Estudios recientes demuestran que las lesiones tienen mayor valor de ADC y menor FA que el tejido sano (ver Figura 22), reflejando una pérdida neta y una desorganización de las barreras estructurales para el movimiento de las moléculas de agua [20].

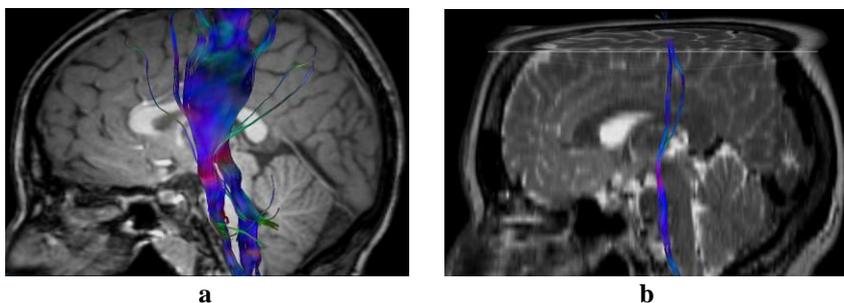


Figura 22: En (a) se muestra el tracto corticoespinal de un sujeto control, mientras que en (b) se muestra ese mismo tracto de un paciente con esclerosis múltiple.

En pacientes que sufren epilepsia, caracterizada por convulsiones recurrentes debido a descargas eléctricas anormales en el cerebro, también se observa una difusividad incrementada y la anisotropía reducida, lo que sugiere la pérdida de organización estructural y la expansión del espacio extracelular. Además, se han observado cambios en la difusividad y anisotropía en tejido cerebral aparentemente normal más allá del origen de las convulsiones.

Por otro lado, existen una serie de desórdenes metabólicos que incluyen un amplio espectro de trastornos neurodegenerativos hereditarios que afectan a la sustancia gris y a la sustancia blanca en diferentes grados. Los cambios en los valores de ADC y FA dentro de la sustancia blanca afectada se correlacionan con cambios histopatológicos, lo que puede indicar un incremento en el agua libre y una pérdida de la integridad de las vainas de mielina y axones [25].

Finalmente, cabe mencionar los tumores cerebrales (Figura 23), responsables de una morbilidad y mortalidad significativas tanto en la población adulta como infantil. A pesar

de la información proporcionada por MR convencional con secuencias potenciadas en T1 y T2, la especificación y el grado de tumores cerebrales aún es limitado. La imagen de difusión se ha usado cada vez más para investigar componentes tumorales y evaluar la invasión tumoral a partir de un tejido normal o edema.

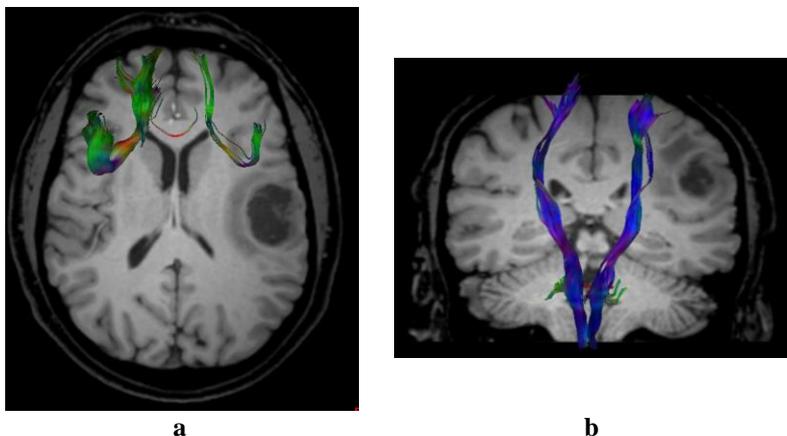


Figura 23: En (a) se muestra cómo un tumor afecta el uncinado izquierdo. En (b), se muestra cómo la zona izquierda del tracto corticoespinal se ve alterada por el tumor.

5. Motivación y objetivos

Como se ha visto en el apartado anterior, muchos de los procesos patológicos y de envejecimiento del sistema nervioso central producen cambios en la composición y arquitectura microestructural de los tejidos afectados. Disponer de una herramienta de ayuda en la localización de las lesiones, que pueda proporcionar información para detectar regiones ocultas dañadas o contribuya a entender el efecto de un tumor en los tractos de sustancia blanca, es de gran ayuda tanto para ofrecer un tratamiento a los pacientes como en planificación quirúrgica.

Dado que la tractografía de resonancia magnética ponderada en difusión permite representar los fascículos de sustancia blanca in vivo, se ha convertido en una importante herramienta clínica. No obstante, aunque actualmente las técnicas de tractografía se están implementando en la mayoría de flujos de trabajo con el fin de caracterizar los principales tractos en enfermedades neurodegenerativas y planificación quirúrgica de tumores, no hay técnicas establecidas que permitan una segmentación automatizada y reproducible de las fibras de sustancia blanca.

Además, el estudio de las regiones de interés mediante segmentación manual puede ser bastante laborioso y llevar a confusión. Profesionales de la salud tales como médicos, ingenieros biomédicos o radiólogos no realizan la delimitación de una región de interés exactamente igual; de hecho, pueden aparecer variaciones incluso dentro de las segmentaciones que realice un mismo profesional, es decir, existe una elevada variabilidad inter-sujeto relacionada con la delimitación manual de las regiones anatómicas.

Por otro lado, el uso de los atlas cerebrales en estudios de neuroimagen permite a los investigadores registrar, identificar y realizar medidas en sujetos individuales dentro de un sistema de coordenadas común. Con la introducción de la imagen de tensor de difusión, se puede construir un atlas de sustancia blanca a partir de DTI con información anatómica

equivalente a los antiguos atlas de histología, y, así, impulsar la relativa falta de información que proporcionaban los atlas corticales.

- **Objetivo general**

El propósito principal de este trabajo es crear un atlas de tractografía de la sustancia blanca a partir de imágenes DTI de RM para automatizar las tareas de postproceso de imagen de tensor de difusión y minimizar la variabilidad existente en los flujos de trabajo actuales.

- **Objetivos específicos**

Para la consecución del objetivo general se necesita cumplir los objetivos específicos que se detallan a continuación:

- Disponer de conocimiento en las técnicas de normalización espacial de imágenes de tensor de difusión existentes, cuáles son las más utilizadas, sus ventajas e inconvenientes, así como el software disponible para su aplicación.
- Creación de un atlas de sustancia blanca a partir de imágenes de tensor de difusión de sujetos sanos. El atlas se generará a partir de una muestra representativa de población sana, consistente en un grupo para cada sexo, de tamaño similar, y cuyos individuos estén pareados en edad.
- Adquisición de la información necesaria para conocer los algoritmos de tractografía de tensor de difusión existentes, el software disponible para su aplicación, así como la compatibilidad entre las herramientas de normalización y de tractografía.
- Obtención de diversas regiones de interés pertenecientes al atlas, para la posterior extracción de los tractos correspondientes. Dichas regiones deben poder aplicarse automáticamente a nuevos sujetos normalizados al atlas creado.
- Detección de cambios en las propiedades microestructurales de las regiones aplicadas a nuevos sujetos.

CAPÍTULO 2

MATERIALES Y MÉTODOS

En este capítulo se describen los materiales y métodos empleados para la construcción del atlas de sustancia blanca. En primer lugar, se especifican los materiales empleados, tanto el aparato de adquisición de imágenes utilizado como los sujetos seleccionados y el formato en que se adquirieron las imágenes.

Posteriormente, se detallan los dos métodos utilizados para la obtención del atlas de sustancia blanca y las herramientas utilizadas para tal fin. Finalmente, se describe la estrategia seguida para la segmentación de las regiones de interés en el atlas construido, además del método empleado para la validación de dichas regiones en nuevos individuos.

6. Especificaciones

En este apartado se describe la población utilizada para la construcción del atlas, el protocolo utilizado para la adquisición de las imágenes de cada sujeto y el formato de las mismas.

En concreto, se seleccionaron las adquisiciones DTI de 50 sujetos sanos, pareados en edad. De ellos, 24 fueron hombres, de (28 ± 17) (media \pm desviación típica en años), y 26 fueron mujeres, de (30 ± 20) años ($p= 0.1176$, t de Student).

Todas las adquisiciones DTI se obtuvieron en equipos de RM del Grupo Hospitalario Quirón, entre los años 2008 y 2012. La máquina fue un 3T (Achieva TX, Philips Healthcare, The Netherlands) con una bobina de 32 canales. Esta bobina tiene 32 pequeños elementos y está diseñada para obtener imágenes del cerebro de alta resolución proporcionando una buena relación señal-ruido (RSR). Para la adquisición de las imágenes se utilizó una secuencia spin-eco EPI (TE=60ms; TR=6955ms; valores de b: 0, 1000 S/mm^2) con una resolución espacial de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ y 16 direcciones gradiente. El tiempo de adquisición fue de 6 minutos-40 segundos.

Las adquisiciones fueron descargadas en formato DICOM desde una estación PACS (del inglés, *Picture Archiving and Communications System*). Se trata de una tecnología de imagen médica que proporciona un almacenamiento y un conveniente acceso a imágenes de múltiples modalidades. Las imágenes electrónicas e informes se transmiten digitalmente, eliminando la necesidad de archivar, recuperar o transportar ficheros manualmente. Para el funcionamiento de un sistema PACS se necesitan cuatro componentes: la modalidad de la imagen con la que se trabaja, una red segura para la transmisión de la información del paciente, una estación de trabajo para interpretar y ver las imágenes, y un sistema de archivos para el almacenamiento y recuperación de imágenes e informes.

Por su parte, el formato DICOM, del inglés, *Digital Imaging and COmmunications in Medicine*, es un estándar para manejar, almacenar, imprimir y transmitir información de imagen médica, lo que le ha llevado a una aceptación universal entre los proveedores de equipos de imágenes médicas y organizaciones de TI de la salud. Permite la integración de escáneres, servidores, estaciones de trabajo, impresoras y hardware de red en el sistema PACS.

Para la obtención de las imágenes se accedió al sistema de archivos PACS, con el fin de seleccionar aquellos sujetos que estuvieran etiquetados como sujetos sanos. Una vez recuperadas las imágenes DICOM, fueron anonimizadas en una estación de trabajo para su posterior uso.

7. Preprocesado

Durante la etapa de preprocesado se generaron, para cada una de las 50 adquisiciones DTI, las siguientes imágenes:

- Solución de la diagonal del tensor: se trata de las imágenes correspondientes a los vectores y los valores propios asociados.

- Parámetros derivados del tensor de difusión: se trata de la imagen de fracción de anisotropía, de difusividad media, y la imagen correspondiente a la señal T2 sin ponderación de difusión.
- Mapa codificado en color de la fracción de anisotropía: corresponde a la imagen que muestra la intensidad de la difusión así como la dirección preferencial (rojo: eje X, verde: eje Z, azul: eje Y).

Una vez obtenidas dichas imágenes, quedó completamente caracterizada la difusión para cada adquisición DTI y se dispuso del material necesario para la construcción del atlas.

7.1.Preparación de las imágenes

La muestra de datos que se tenía estaba inicialmente en formato DICOM. La mayor parte de las adquisiciones se trataba de volúmenes de 144x144x64 mm, con 16 direcciones gradiente, lo que se traducía en un total de 64x16 imágenes.

Sin embargo, el formato con el que se trabaja para realizar el análisis de la difusión es NIFTI, del inglés, *Neuroimaging Informatics Technology Initiative*. Este estándar se diseñó para el estudio científico de imágenes cerebrales y tiene como objetivo fomentar la interoperabilidad de ficheros entre los diferentes software de análisis de datos de imagen de resonancia magnética.

Así, para el presente trabajo, fue necesario convertir todas las adquisiciones DICOM a formato NIFTI. Para ello, se utilizó el software dicom2nii de MRICron, que convierte las imágenes en formato DICOM, utilizado por los escáneres, al formato NIFTI [26]. Los ficheros con los que se trabajó tras la conversión fueron los siguientes:

- **fichero bvals:** intensidad de la ponderación de difusión b para cada dirección gradiente. En este trabajo, para todos los sujetos, el fichero consistió en una fila de 16 valores separados por un espacio, siendo el primero 0, correspondiente a la imagen b0. Un ejemplo de fichero bvals es el siguiente:

```
0 800 800 800 800 800 800 800 800 800 800 800 800 800 800 800
```

- **fichero bvecs:** contribución específica de cada dirección gradiente a la difusión. Para las adquisiciones de este trabajo, el fichero consistió en una matriz de 3 filas, correspondientes a los ejes X, Y y Z, y 16 columnas, una por cada dirección. A continuación se muestra un ejemplo:

```
0 0.50376164913177 0.54396146535873 -0.67106246948242 0.12523317337036 -
0.27284988760948 -0.63020473718643 -0.66282296180725 0.6838851571083 -
0.663871884346 0.7235192656517 0.7410904765129 0.33493426442146 -
0.23502191901207 -0.6683103442192 -0.67070150375366

0 -0.45252421498298 -0.49553444981575 -0.74139267206192 -0.67901021242141 -
0.69305062294006 -0.3400028347969 -0.2845614850521 -0.49212259054184 -
0.54118013381958 -0.23844230175018 -0.67126387357711 -0.71137702465057 -
0.73474311828613 -0.74219095706939 -0.2606112062931

0 0.7358301281929 -0.67716431617736 0.00347552355378 0.72336840629577
0.66725844144821 0.69802582263946 0.69259697198867 0.53862458467483 -
0.516137778759 -0.6478157043457 0.01377367414534 -0.61786872148513 -
0.63633108139038 -0.05013831332325 -0.69443595409393
```

- **imagen DTI:** se trata de un fichero 4D comprimido. Contení 16 imágenes tridimensionales de la difusión, correspondientes a las 16 direcciones gradiente. De esta forma, para un corte axial concreto, se tenían 16 imágenes tal y como se refleja a continuación:

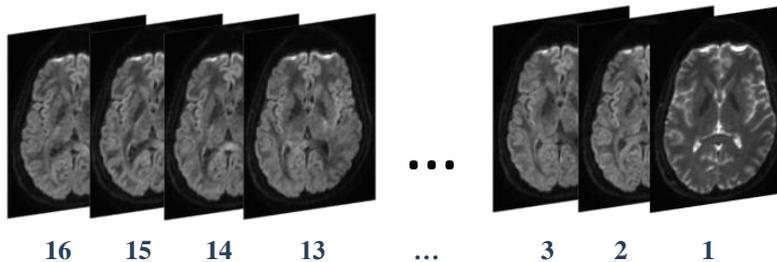


Figura 24: En esta imagen se trata de reflejar las direcciones gradiente que componen cada imagen DTI con la que se ha trabajado. Se encuentran ordenadas de derecha a izquierda, y de menor a mayor numeración, siendo la primera imagen aquella sin ponderación en difusión.

La imagen DTI mostrada pertenece a un sujeto sano varón de 33 años que ha sido utilizado para la construcción del atlas y va a servir de ejemplo en las aplicaciones posteriores de cada uno de los pasos de preprocesado.

7.2. Análisis de la difusión

La etapa de preprocesado de cada una de las exploraciones DTI se realizó mediante la librería software FMRIB (en adelante, FSL) [27]. Contiene herramientas estadísticas y de análisis de imágenes para trabajar con resonancia magnética funcional, estructural y de difusión. Los módulos indicados con un círculo rojo en la Figura 25 son los que se emplearon para realizar los pasos que se describen a continuación:



Figura 25: Interfaz gráfica del software FSL. En rojo se indica la selección del apartado *FDT diffusion* y *BET brain extraction*, los dos utilizados para la etapa de preprocesado.

- **Corrección de corrientes parásitas y movimiento del sujeto**

La DTI depende de la velocidad de conmutación de los gradientes magnéticos para determinar la codificación de fase de los protones en el cerebro. Dicha conmutación de gradientes de un lado a otro, produce circulación de corrientes eléctricas inducidas (ley de inducción de Faraday), conocidas como corrientes de Foucault (también conocidas como *eddy currents*, en inglés). Estas corrientes parásitas provocan un flujo secundario que cancela parcialmente el flujo de corriente eléctrica producida por la conmutación de los gradientes magnéticos.

La ubicación 3D de los vóxeles de una imagen de resonancia magnética se determina por la combinación lineal de un gradiente para seleccionar el corte, otro para la codificación de frecuencia y un tercero de codificación de fase. Las corrientes parásitas especialmente ensucian la codificación de fase, lo que produce que el receptor de MRI malinterprete la posición de los vóxeles y quede como resultado una imagen en la que parezca que el sujeto se estuviera moviendo [28].

Por otro lado, también puede aparecer movimiento de la cabeza del sujeto, produciendo una mala alineación de los volúmenes de difusión y artefactos que resulten en estimaciones erróneas de la información del tensor de difusión.

El apartado *Eddy Current Corrections* dentro de la sección *FDT diffusion*, corrige dichas distorsiones mediante registro afín de la imagen a un volumen de referencia. Dicha transformación incluye traslación, escalado, rotación, cizalladura y cualquier composición de ellas. En este trabajo, para cada sujeto, las imágenes ponderadas en difusión se corrigieron tomando la imagen sin ponderación en difusión, $b=0$ (en adelante, b_0), como volumen de referencia.

Un ejemplo de la aplicación de esta herramienta es el siguiente:

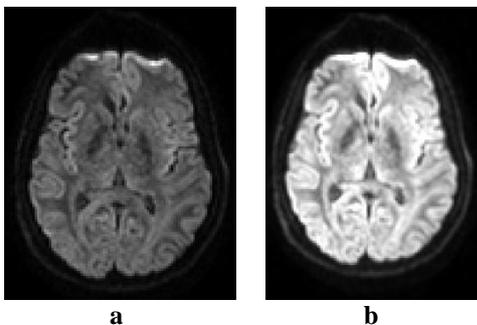


Figura 26: En (a) se muestra la imagen DTI original, mientras que (b) corresponde a la imagen tras la corrección de corrientes parásitas y del movimiento de la cabeza del sujeto. Se trata del corte $Z=32$ de la dirección gradiente 2 del sujeto de ejemplo.

- **Extracción de la máscara del cerebro**

Para el siguiente paso fue necesario disponer de la máscara del cerebro de la DTI correspondiente, ya que esto aseguraba que solo se fueran a calcular los tensores dentro del cerebro. Para ello, se utilizó la sección *BET brain extraction* de FSL. Esta herramienta obtiene un umbral de intensidad para determinar qué zona pertenece al cerebro y cuál no, utilizando dicho umbral realiza una binarización para encontrar el centro de gravedad del cerebro y el radio de un volumen equivalente a una esfera. Posteriormente, la superficie

esférica es teselada mediante triángulos conectados. Iterativamente se subdividen para formar una superficie tan esférica como sea posible y que va creciendo hasta una estimación óptima del cerebro [29].

Para su ejecución, se indicó la imagen DTI obtenida tras la corrección de corrientes parásitas y movimientos del sujeto, y el umbral de intensidad. El valor por defecto es 0.5, si se reduce, el cerebro segmentado será más grande y si se incrementa, el cerebro resultante será menor. A continuación se muestra la aplicación de *BET brain extraction* a la imagen de ejemplo:

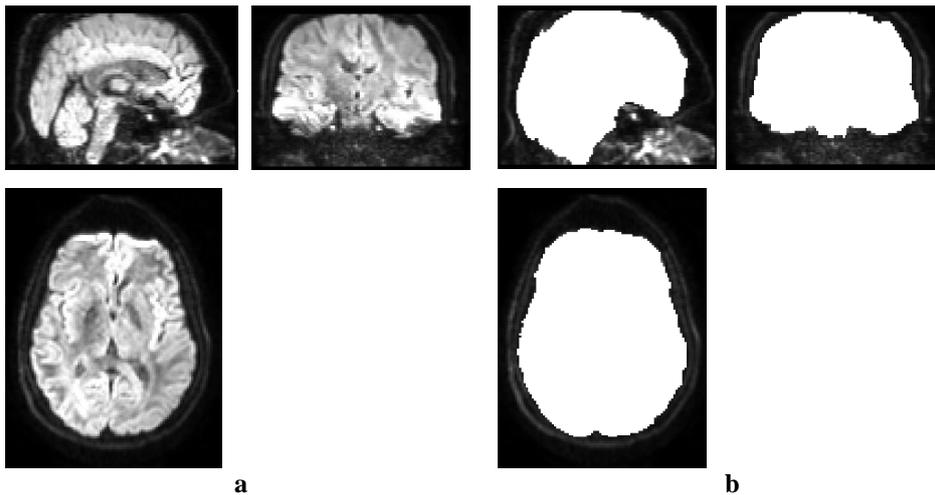


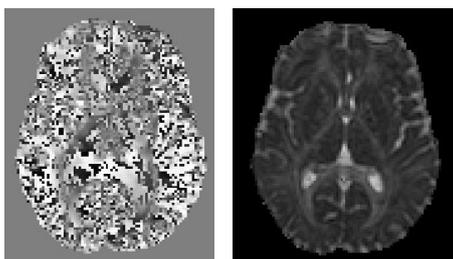
Figura 27: Ejemplo de aplicación de *BET brain extraction* para la obtención de la máscara del cerebro en cada una de las vistas. Corresponde al corte Z=32 de la dirección gradiente 8 del sujeto de ejemplo mencionado anteriormente.

- **Obtención del mapa de fracción de anisotropía**

Para esta fase se utilizó el apartado *DTIFIT*, de la sección *FDT diffusion* del software FSL, encargada de ajustar un modelo de tensor de difusión en cada vóxel. Para ello, fue necesario el volumen en 4D tras la corrección de las corrientes parásitas y del movimiento de la cabeza del sujeto y la máscara binaria del cerebro. Además, se incluyeron los ficheros *bvecs* y *bvals* obtenidos tras la conversión DICOM-NIfTI, ya que contenían la información de las direcciones gradiente y de la intensidad de *b*, respectivamente.

Tras la ejecución se obtuvo:

- Solución de la diagonal del tensor: una imagen NIfTI para cada vector propio (V1 para el vector propio principal y V2 y V3 para los vectores propios secundario y terciario, respectivamente); y una imagen NIfTI para cada valor propio, designados por L1, correspondiente al valor propio principal, y L2 y L3 para los valores propios secundario y terciario. Un ejemplo de L1 y V1 se muestra a continuación:



a

b

Figura 28: En (a) se muestra la imagen V1: las zonas en blanco corresponden a zonas de elevada anisotropía con un tensor alargado (máximo en 1), las áreas en gris no presentan anisotropía (valores igual a 0) y las zonas de gris oscuro/negro tienen valores cercanos a -1. En (b) se trata de la imagen L1.

- Parámetros derivados del tensor de difusión: una imagen NIfTI de difusividad media denotada por MD, la imagen de fracción de anisotropía y la imagen T2 sin ponderación de difusión, S0. También se obtuvo una imagen MO que indicaba el modo de la anisotropía (1 si es totalmente anisótropa, 0 si es isótropa, o -1, si se asocia con un tensor achatado por los polos). En la Figura 29 se muestra el mapa de fracción de anisotropía y la imagen S0 correspondiente al sujeto de ejemplo:

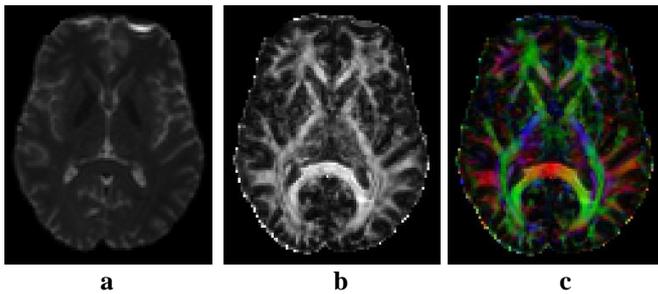


Figura 29: La imagen (a) se trata de S0, la imagen T2 sin ponderación de difusión. La imagen (b) es el mapa de fracción de anisotropía. En (c) aparece la imagen de fracción de anisotropía en color, ya que se le ha añadido a la imagen (b) la información del vector propio principal, V1.

Finalmente, se muestra un esquema a modo de resumen de la etapa de preprocesado:

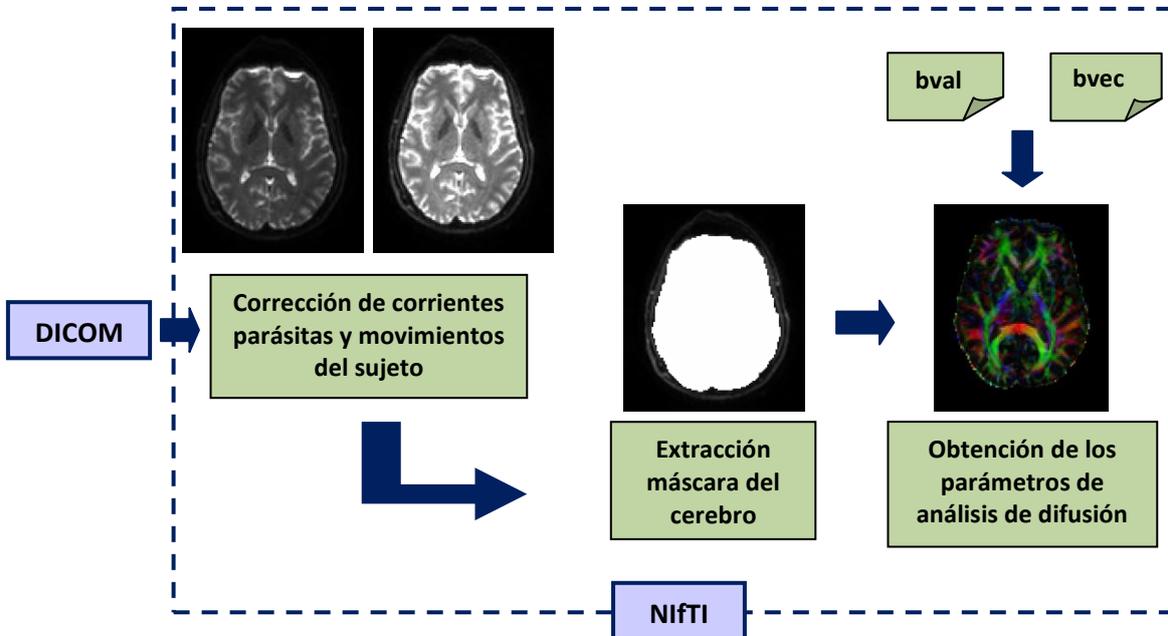


Figura 30: Esquema resumen de la etapa de preprocesado. Se representan los 2 formatos DICOM y NIfTI, así como los pasos que se realizan para cada una de las adquisiciones DTI mediante el software FSL.

8. Construcción del atlas

En este apartado se describen los pasos seguidos para la construcción del atlas. El objetivo era obtener una imagen plantilla que hiciera la función de un sistema de coordenadas común a cualquier individuo; de manera que, al normalizar un nuevo sujeto a dicho sistema, los vóxeles que se superpusieran espacialmente, pertenecientes a una región en el sujeto, correspondieran a la misma estructura anatómica en el atlas. Además, fue necesario tener en cuenta que iba a construirse a partir de imágenes de tensor de difusión formadas por 16 direcciones gradiente. Ello implicaba que, para cada dirección, había una imagen en 3 dimensiones en la que, dentro de cada vóxel, estaba representado un tensor describiendo el proceso de difusión tridimensional en dicho vóxel.

Para la creación del atlas, se siguieron 2 métodos diferentes (explicados en el apartado 8.1 y 8.2), pero con características comunes. A continuación se explican los 3 pasos que ambas metodologías tienen en común:

1. Ajuste de las imágenes DTI
 - a. Transformación afín de las imágenes: ajuste de la posición de todas las imágenes y su tamaño, de manera que todas tuvieran las mismas dimensiones.
 - b. Transformación no lineal de las imágenes: ajuste de las diferencias locales de las imágenes.
2. Creación de una imagen DTI que fuera el sistema de coordenadas común a las 50 adquisiciones.
3. Actualización de la información de difusión.

Ambas metodologías dieron lugar a dos atlas DTI. Tras analizarlos, en el resto de etapas solamente se utilizó el que dio una mayor relación entre la densidad de fibras y el número de fascículos aberrantes.

8.1. Herramientas utilizadas

En ambos casos, se utilizó la herramienta SPM8 (de las siglas en inglés, *Statistical Parametric Mapping*) [30]. Se trata de un paquete software que funciona dentro del entorno Matlab y está diseñado especialmente para el análisis de secuencias de imagen cerebral, como PET, EEG, MEG e imagen de resonancia magnética funcional.

Por otro lado, SPM8 trabaja con imágenes NIfTI tridimensionales y sin comprimir, mientras que en FSL se había trabajado con la imagen de tensor de difusión en cuatro dimensiones y comprimida. Por ello, y para no perder información durante la construcción del atlas, cada una de las imágenes de DTI se descompuso en las 16 direcciones gradiente (imágenes NIfTI tridimensionales) mediante el software dcm2nii. Además, como se iba a trabajar con las imágenes de FA y b0, que habían sido obtenidas en formato NIfTI comprimido, también se convirtieron mediante dcm2nii a formato NIfTI sin compresión.

Respecto a las herramientas de SPM8 utilizadas para este trabajo, se aplicaron las pertenecientes a la sección de imagen de resonancia magnética funcional, cuya interfaz se muestra en la Figura 31:

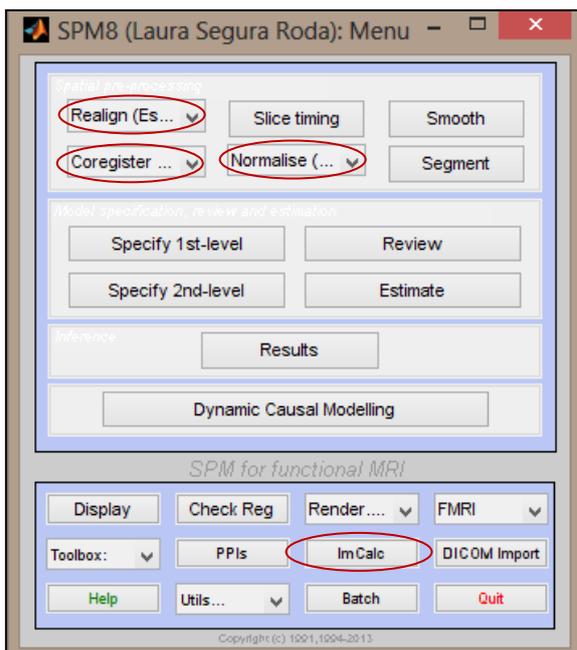


Figura 31: Interfaz SPM para imagen de resonancia magnética funcional. En rojo se han marcado los cuatro módulos más utilizados en este trabajo.

Los cuatro módulos más utilizados en este trabajo, indicados mediante un círculo rojo en la Figura 31, fueron:

- **Corregistro**

Esta función se utiliza para adaptar imágenes de diferentes modalidades, como por ejemplo, dos exploraciones potenciadas en T1 y T2. Las transformaciones que realiza son de cuerpo rígido, por lo que solamente incluye traslación y rotación en los 3 ejes (Figura 32).

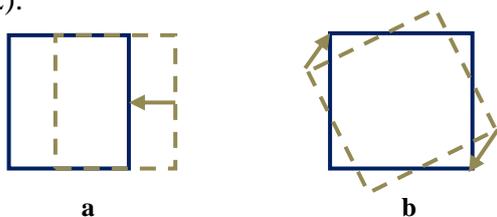


Figura 32: Se muestran los 2 posibles movimientos del corregistro: (a) es la traslación y (b) es la rotación.

Para la estimación de los parámetros de la transformación, utiliza un método de registro basado en el trabajo de Collignon et al. [31], donde dos intensidades a y b de un par de vóxeles correspondientes a dos imágenes diferentes, se relacionan a través de una transformación geométrica T , definida por un parámetro de registro, que hace que, la información mutua (o dependencia estadística) de los valores de intensidad, sea máxima si las imágenes están registradas [32].

En SPM8, el método original de interpolación descrito fue cambiado para crear una mejor función de coste. Para este trabajo, se eligió un registro mediante información mutua normalizada que, además, de aplicar el método descrito, establecía un rango de similitud fijo, por ejemplo 0 si los dos conjuntos son completamente independientes o 1 si son

idénticos. Así, la transformación geométrica se aplicaba hasta alcanzar una información mutua normalizada máxima.

- **Normalización**

Este módulo se utilizó para adaptar imágenes a un espacio estandarizado. Para tal fin, SPM8 incluye algunas imágenes estándar, que son estudios de un gran número de sujetos registrados entre sí y promediados. No obstante, debido al suavizado, no permiten representar detalles de alta resolución.

En SPM8, la función de normalización se realiza minimizando la suma de las diferencias de intensidad al cuadrado, por lo que solamente puede utilizarse dentro de la misma modalidad de imagen. Sin embargo, una vez se han determinado los parámetros de deformación, éstos pueden aplicarse a imágenes de diferentes modalidades, siempre que hayan sido previamente corregistradas al espacio de donde se han obtenido los parámetros de deformación [33].

Para maximizar el ajuste entre las imágenes y el espacio estandarizado, además de transformaciones de cuerpo rígido, se permiten escalados, cizalladuras y deformaciones no lineales, con el fin de realizar correcciones más sutiles (Figura 33). Ello consiste en un proceso de 16 iteraciones por defecto.

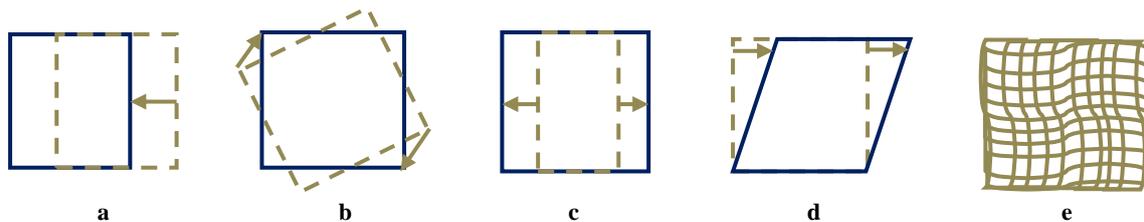


Figura 33: Se reflejan todos los movimientos permitidos por el módulo de normalización: (a) traslación, (b) rotación, (c) escalado, (d) cizalladura, (e) deformación no lineal.

Para realizar la normalización, fue necesario hacer una regularización, que consiste en penalizar deformaciones que impliquen estirar o encoger excesivamente la imagen. Para ello, una solución fue conocer la cantidad aproximada de deformación que va a necesitarse sabiendo la plantilla a la que se estaban normalizando las imágenes [30].

Finalmente, fue necesario también indicar un marco que indicara el volumen de la imagen del espacio estandarizado que se iba a incluir en la normalización. Para ello, las imágenes debían tener el eje central en un punto común del cerebro que, por convención, se sitúa en la comisura anterior-caudado posterior (AC-PC) [34] como sigue:

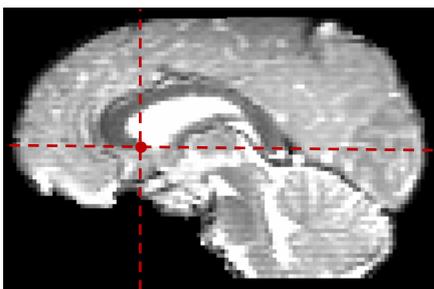


Figura 34: Imagen b0 de uno de los sujetos utilizados para la construcción del atlas. El punto rojo indica la comisura anterior-caudado posterior, eje para la normalización.

- **Cálculo de imágenes**

Se trata de un módulo que permite definir cálculos algebraicos en imágenes tridimensionales, utilizando las expresiones de Matlab. Además, si en algún vóxel el valor resultante de la normalización ha resultado no numérico (NaN), se puede convertir a cero.

- **Realineamiento**

Esta rutina se suele utilizar para realinear una serie de imágenes adquiridas a partir del mismo sujeto utilizando una aproximación de mínimos cuadrados y una transformación espacial de cuerpo rígido. Las imágenes se realinean utilizando una de ellas como referencia; posteriormente, se redimensionan para que coincidan vóxel a vóxel con la imagen de referencia mediante un método de interpolación [33].

Dicho redimensionamiento tuvo que aplicarse tanto en este módulo como en los citados previamente, ya que en todos los casos las imágenes debían adaptarse a un nuevo sistema de coordenadas. Para ello, SPM8 ofrece diferentes métodos, como interpolación trilineal, el vecino más cercano o B-spline. El algoritmo del vecino más cercano utiliza la información del vóxel más cercano, mientras que la interpolación trilineal utiliza un promedio ponderado de 3 vóxeles vecinos. La interpolación B-spline ajusta los vóxeles mediante polinomios, de manera que aumentando el grado de la interpolación se consigue una aproximación más precisa pero también más suave, pudiendo llegar a perder detalles.

Para este trabajo, se optó por la interpolación trilineal durante el uso del módulo de cálculo ya que se había utilizado para promediar las imágenes y, al aplicar interpolación de segundo grado o más, se podía llegar a perder resolución. Para el resto de módulos generalmente se optó por la interpolación B-spline de segundo grado. Con esto se hacía un buen ajuste sin llegar a perder detalles.

Finalmente cabe destacar una herramienta utilizada únicamente para el primer método de construcción: *FA-VBS Normalisation toolbox*. Se trata de una herramienta que prepara la información DTI para realizar análisis estadísticos basados en vóxel (VBS) de las imágenes de FA. Funciona en el entorno de Matlab y permite realizar la normalización combinando imágenes b0 e imágenes de FA [35].

8.2.Método de construcción 1

Para el registro espacial de la imagen de tensor de difusión se encontraron diversos métodos. En un trabajo de Mohammadi S. et al. [35], se descubrió que una aproximación que había demostrado dar menor número de errores en la normalización, era el registro de imágenes DTI utilizando como contraste las imágenes de fracción de anisotropía y b0. Además, en ese mismo trabajo, también se habían encontrado mejoras al normalizar independientemente los hemisferios cerebrales.

Por ello, el primer método de construcción del atlas consistió en un procedimiento iterativo en el que, alternando diferentes contrastes (imágenes b0 y FA), diera lugar a una imagen de

fracción de anisotropía común a los 50 sujetos. No obstante, el objetivo de esta etapa era construir un atlas que mantuviera la información de los tensores para poder crear posteriormente los tractos de determinadas zonas de interés. Así, fue necesario aplicar la transformación que habían sufrido las imágenes de FA, a cada una de las imágenes DTI.

Este método, pese a que sigue los 3 pasos básicos descritos previamente (apartado 8), se ha dividido en fases diferentes, denotadas por F, descritas a continuación:

- **F1. Obtención de una imagen de FA común y de los parámetros de normalización**

Para la normalización combinando diferentes contrastes, fue necesario el uso de *FA-VBS Normalisation toolbox*, herramienta con la que se realizaron las siguientes E etapas:

- **E1. Normalización a partir de las imágenes b0**

La normalización de las imágenes b0 se desarrolló en los siguientes pasos:

- a. Se realizó una transformación afín de las imágenes b0.
- b. Se calculó el promedio de las imágenes b0 adaptadas, dando lugar a una imagen común a todas ellas, llamada plantilla. Dicha imagen se trataba de una imagen NIfTI tridimensional.
- c. Se calculó el registro no lineal de las imágenes b0 al promedio obtenido en el paso b. Por cada registro realizado, se generó un fichero con los parámetros de normalización, donde se incluía, entre otros, la matriz de transformación afín necesaria para adaptar cada imagen a la “plantilla”. Además, se generaron las nuevas imágenes b0, resultado de aplicar los parámetros de transformación a las imágenes b0.
- d. Se calculó el promedio de las nuevas imágenes b0 normalizadas.

Si la diferencia entre la plantilla creada en el paso b y la creada en el paso d era menor al 2%, el algoritmo finalizaba. De lo contrario, se repetían los pasos c y d, comparando la nueva plantilla con la obtenida en la iteración anterior, hasta alcanzar dicho valor umbral. Para este trabajo, tras un proceso de 3 iteraciones se obtuvo un espacio estándar para las imágenes b0, tal y como se ve a continuación:

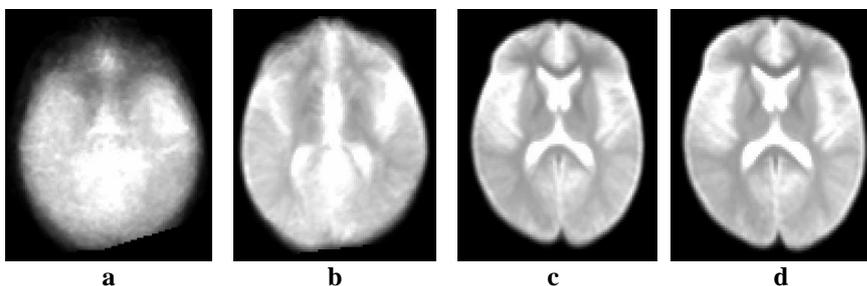


Figura 35: Representación de las 3 iteraciones durante la generación del espacio estandarizado b0. (a) y (b) se refieren a la primera iteración, (c) a la segunda y (d) a la última.

Las dos primeras imágenes corresponden a la primera iteración, en la que en primer lugar se hizo un registro afín de las imágenes y se promediaron (Figura 35 (a)), y posteriormente se hizo un registro no lineal de dichas imágenes al promedio y se promediaron de nuevo (Figura 35 (b)). A lo largo de las 3 iteraciones se aprecia cómo la aplicación sucesiva de la

normalización no lineal mejoró el contraste, pudiendo determinar detalles más finos. Finalmente, las plantillas generadas en la segunda y tercera iteración tenían muy pocas diferencias entre sí, por lo que el algoritmo se detuvo. Las dimensiones de la imagen estándar definitiva b0 fueron 144x144x64.

A continuación se muestran las imágenes originales b0 y las obtenidas tras la normalización a la imagen b0 estándar definitiva (Figura 36). Dado que se ha trabajado con 50 sujetos de 16 imágenes cada uno, y todos se vieron afectados por la normalización de forma similar, se muestran 4 imágenes ejemplo y cómo los distintos pasos de normalización fueron modificando dichas imágenes.

En la primera fila de imágenes se encuentran las b0 originales. En la parte inferior se indica el tamaño de cada imagen, siendo el mismo para 2 de las imágenes (144x144x64) y diferente para las otras 2. Además, en la parte superior se incluye el corte que tiene que aplicarse en cada una de ellas para que aparezca un plano similar. Con esto se pretende reflejar que, inicialmente, cada imagen tenía un tamaño y una forma diferentes entre sí.

En la segunda fila aparecen las imágenes normalizadas al espacio estandarizado b0. Dichas imágenes tienen el mismo tamaño (144x144x64) y, dado un corte, se refiere al mismo en todas las imágenes, así como en el espacio estandarizado (en el ejemplo que se muestra, Z=21). Además, la forma de las mismas ha cambiado, asemejándose más al espacio estandarizado b0 (ver Figura 35).

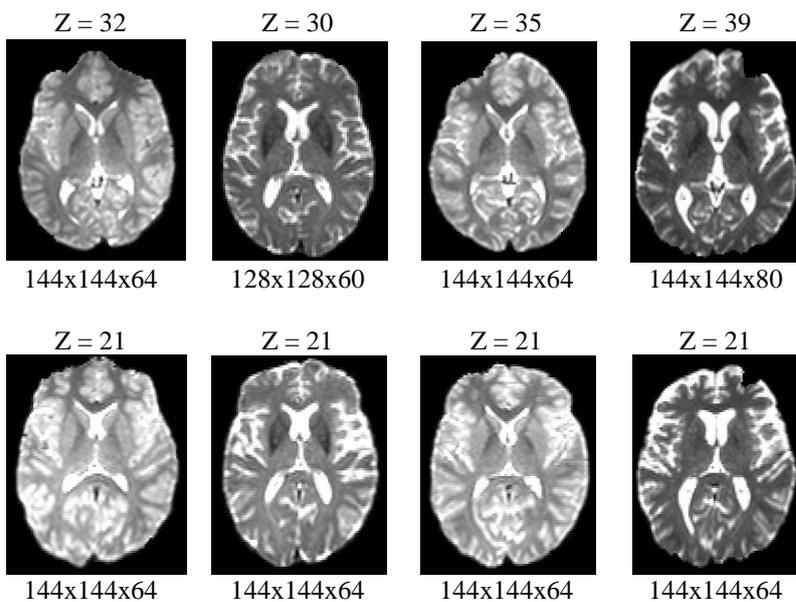


Figura 36: Representación de la modificación de las imágenes originales b0 al ser normalizadas a un espacio estandarizado mediante 4 ejemplos. En la parte superior de cada imagen se muestra el corte Z en el plano axial, mientras que la parte inferior corresponde a las dimensiones de cada imagen.

○ E2. Normalización a partir de las imágenes FA

Una vez obtenida la plantilla definitiva b0, se normalizaron las imágenes FA siguiendo un algoritmo similar al anterior:

- a. Las imágenes de FA, normalizadas según los parámetros de las transformaciones de las imágenes b0, se promediaron. Dicho promedio era una imagen tridimensional en formato NIFTI y era la nueva plantilla común a las 50 imágenes de FA.

- b. Se calculó el registro no lineal de las imágenes de FA al promedio calculado en el paso anterior. Posteriormente, se obtuvo para cada una de las imágenes de FA, el fichero con la matriz de transformación necesaria para normalización, así como la imagen de FA normalizada en formato NIfTI. Asimismo, los parámetros de normalización se aplicaron a las imágenes b0.
- c. Se promediaron las imágenes FA normalizadas.

Al igual que en la normalización anterior, se comprobó que la diferencia entre las plantillas generadas en el paso a y c fuera menor a 0,02. De ser así, el algoritmo finalizaba, de lo contrario, se repetían los pasos b y c, comparando la plantilla de la iteración anterior con la generada en la iteración actual. En este caso, se necesitaron 2 iteraciones para obtener la imagen de FA definitiva, tal y como se puede determinar por las imágenes generadas en la Figura 37:

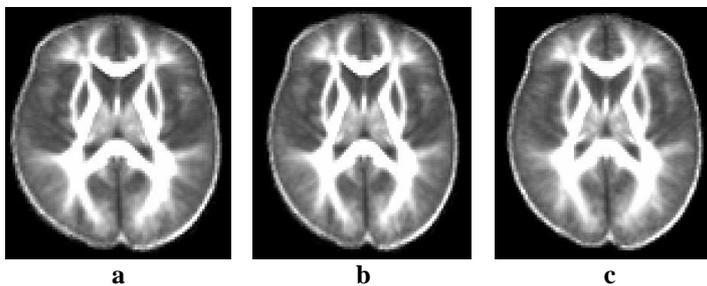
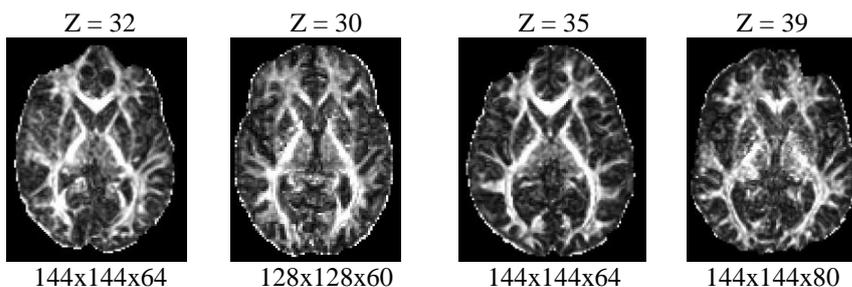


Figura 37: Representación de la evolución de la generación de las imágenes estándar FA. En (a) y (b) se muestran las 2 imágenes generadas durante la primera iteración; en (c) se muestra la imagen correspondiente a la segunda iteración.

La imagen de la Figura 37 (a) se obtuvo al aplicar los parámetros de deformación b0 y promediar las imágenes de FA, por lo que mantenía el tamaño de la imagen común b0 definitiva. La Figura 37 (b) resultó al realizar una transformación no lineal de las imágenes de FA con los parámetros de deformación aplicados y promediarlas de nuevo, dando como resultado dos imágenes muy similares. Tras realizar una segunda iteración se comprobó que ya no se podía mejorar la imagen estándar FA y el algoritmo se detuvo.

Respecto a las transformaciones que tuvieron cada una de las imágenes originales de FA, se ha procedido como en el caso de las imágenes b0 (Figura 38). En la primera fila se encuentran las imágenes de FA originales, con diferentes tamaños y con un corte diferente en cada una para acceder al mismo plano. En la segunda fila, se muestran los 4 ejemplos normalizados tras la adaptación según los parámetros de deformación al estándar b0 y FA, y la transformación no lineal. En ellas se aprecia cómo cambió la forma y el tamaño de cada adquisición según la imagen de referencia de FA generada. Además presentaron cierto suavizado debido a la combinación de los parámetros de normalización b0 y FA.



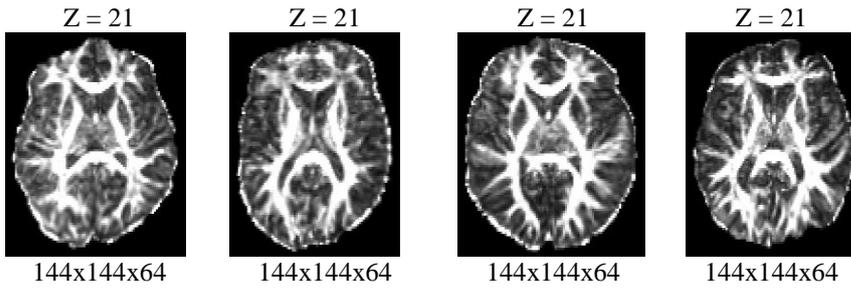


Figura 38: Ejemplo de la normalización de las imágenes de FA según los parámetros de deformación al estándar b0 y FA. Se muestran 4 de los sujetos utilizados para la construcción del atlas.

En la Figura 39 se muestra un esquema a modo de resumen de las 2 etapas explicadas.

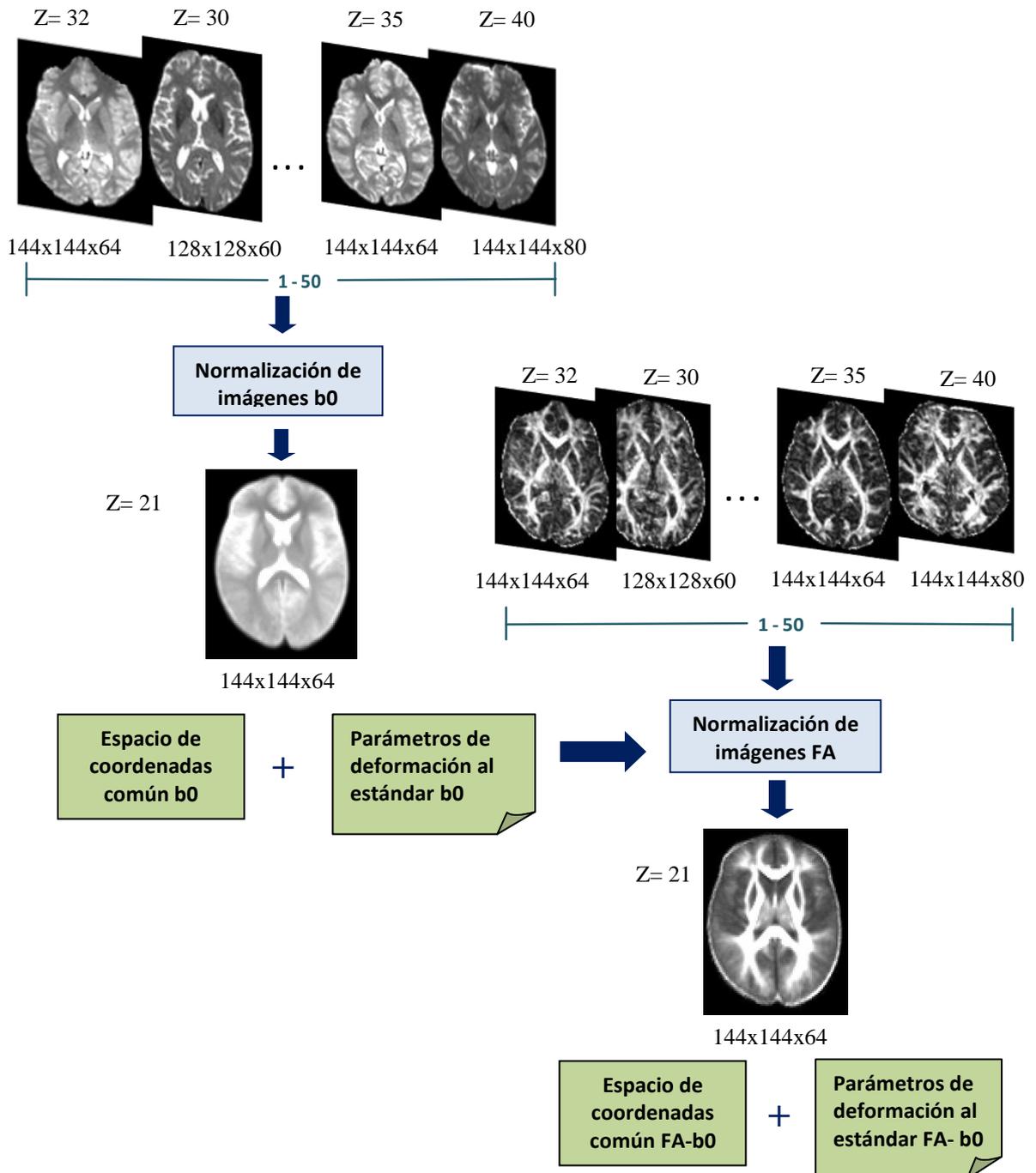


Figura 39: Esquema resumen de la fase 1 (F1) del método 1 de construcción del atlas.

- **F2. Normalización de las direcciones a un sistema común**

En esta etapa se trabajó con cada una de las direcciones de DTI. En un principio se pensó normalizar las direcciones de DTI a cada plantilla creada, pero se trataba de imágenes con un contraste muy diferente a las plantillas, por lo que no iba a dar resultados satisfactorios. Por otro lado, durante la normalización multi-contraste, se obtuvo un fichero con los parámetros de deformación para cada una de las imágenes de FA originales. Así, a cada una de las direcciones DTI, se les podía aplicar el fichero correspondiente con los parámetros de deformación obtenidos durante la normalización multi-contraste.

Dado que las imágenes DTI debían pertenecer a un sistema de coordenadas común para la aplicación de los parámetros de deformación, se investigó cuál sería el sistema que daría mejores resultados. Tras las pruebas realizadas, finalmente, se optó por una normalización al estándar de secuencia EPI que SPM8 incluye. Además, para no perder la información de la difusión, fueron cada una de las 16 direcciones DTI de cada sujeto las que se normalizaron al estándar de secuencia EPI.

Para todo ello, se utilizó el módulo de *Normalización* de SPM8, con interpolación B-spline de segundo grado. Respecto al tamaño de vóxel y el marco delimitador del espacio estándar se dejaron las opciones que por defecto SPM8 ofrece (vóxel de 2x2x2 mm y un marco de (-78 -112 -50; 78 76 85)). Finalmente, para la regularización se indicó que fuera relativa al espacio ICBM/MNI, al que la secuencia EPI de SPM8 pertenece.

A continuación, se muestran las modificaciones realizadas en las direcciones 1 y 4 para los 2 primeros sujetos de los ejemplos previos.

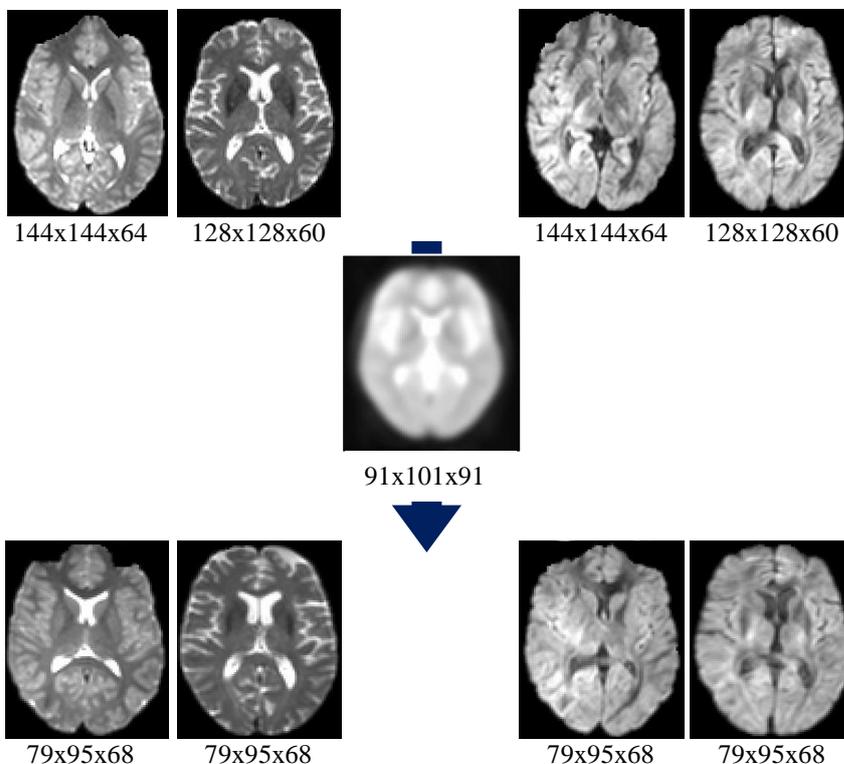


Figura 40: Ejemplo de un resultado de la aplicación del estándar EPI de SPM8 de Matlab a cada una de las direcciones. En este ejemplo, solamente se muestran, de izquierda a derecha, las direcciones 0, 4, 8, 12 y 16. Dicho ejemplo pertenece

a uno de los sujetos utilizados durante la construcción del atlas. La zona inferior de cada imagen corresponde a sus dimensiones.

En los 4 casos se aprecia la modificación de la forma del cerebro para asemejarse más a la de referencia. Además, en el plano axial de las imágenes originales, cada una tenía que tener un corte en Z para que los ventrículos aparecieran en una perspectiva similar. Tras la normalización al estándar de secuencia EPI, dado un corte, éste era común a todas las direcciones, con independencia del sujeto al que pertenecían previamente.

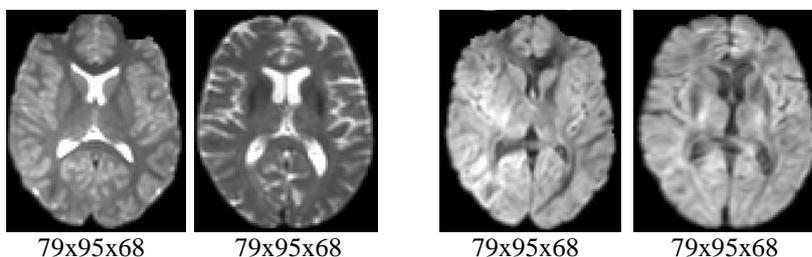
Por otro lado, el tamaño de las mismas fue idéntico entre ellas, pero resultó diferente al original y al de la imagen de referencia. Esto se debió a que se utilizó un marco delimitador del volumen de la plantilla y se especificó un tamaño de vóxel para todas las direcciones. Dado que el marco tenía las dimensiones (-78 -112 -50; 78 76 85), si se calcula el volumen que incluye y se divide por el tamaño de vóxel (2x2x2mm), se obtienen las nuevas dimensiones de las imágenes aproximadamente.

En SPM8, la normalización se realiza mediante un proceso iterativo de minimización de la suma de las diferencias de intensidad entre la imagen de referencia y la que es objeto de normalización, por lo que la futura imagen normalizada se vio afectada por la intensidad de la imagen estándar. Así, en el ejemplo de la Figura 40, se observa cómo las nuevas direcciones normalizadas perdieron nitidez ya que se había utilizado como referencia un promedio de imágenes de secuencia EPI que, además de tratarse de un promedio, éste estaba formado por imágenes de secuencia de inferior calidad.

- **F3. Aplicación de los parámetros de normalización y creación de la imagen DTI**

Una vez normalizadas las direcciones DTI a un espacio común, se les aplicó los parámetros de deformación FA-b0 correspondientes; es decir, a las 16 direcciones de cada sujeto se les aplicó el mismo fichero de deformación. Para este paso, se utilizó de nuevo el módulo de *Normalización* de SPM8. En él, se indicaron los parámetros de deformación para cada dirección gradiente, así como el tamaño de vóxel y el marco delimitador del espacio estándar, que fueron idénticos a la etapa anterior, y el método de interpolación, B-spline de segundo grado.

Las direcciones DTI modificadas se muestran en la siguiente Figura 41, donde aparecen las 4 direcciones de ejemplo utilizadas en el paso anterior.



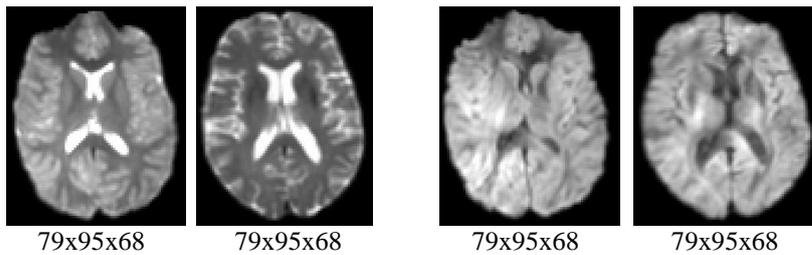


Figura 41: Ejemplo de aplicación de los parámetros de FA-b0 para las direcciones DTI de un mismo sujeto. Dicho individuo corresponde al mismo que en la Figura 40. El orden de las direcciones es, de izquierda a derecha, 0, 4, 8, 12 y 16. En la parte inferior de cada una de ellas se muestran sus dimensiones.

El tamaño de las direcciones DTI se mantuvo igual que el obtenido tras realizar la primera normalización al estándar de secuencia EPI. No obstante, se puede apreciar cómo, para un corte dado ($Z=30$), una misma dirección no mostraba exactamente el mismo plano antes y después de aplicársele los parámetros de deformación, y el contorno del cerebro, así como el contraste, quedaron ligeramente modificados.

Una vez normalizadas todas las direcciones, se promediaron, de manera que se obtuvo un promedio por cada dirección. El promediado se calculó mediante el módulo de *Cálculo de imágenes*, eliminando previamente los posibles NaN que se hubieran creado durante la normalización y reemplazándolos por ceros.

Un esquema resumen de la segunda y tercera fase (F2 y F3) se muestra a continuación:

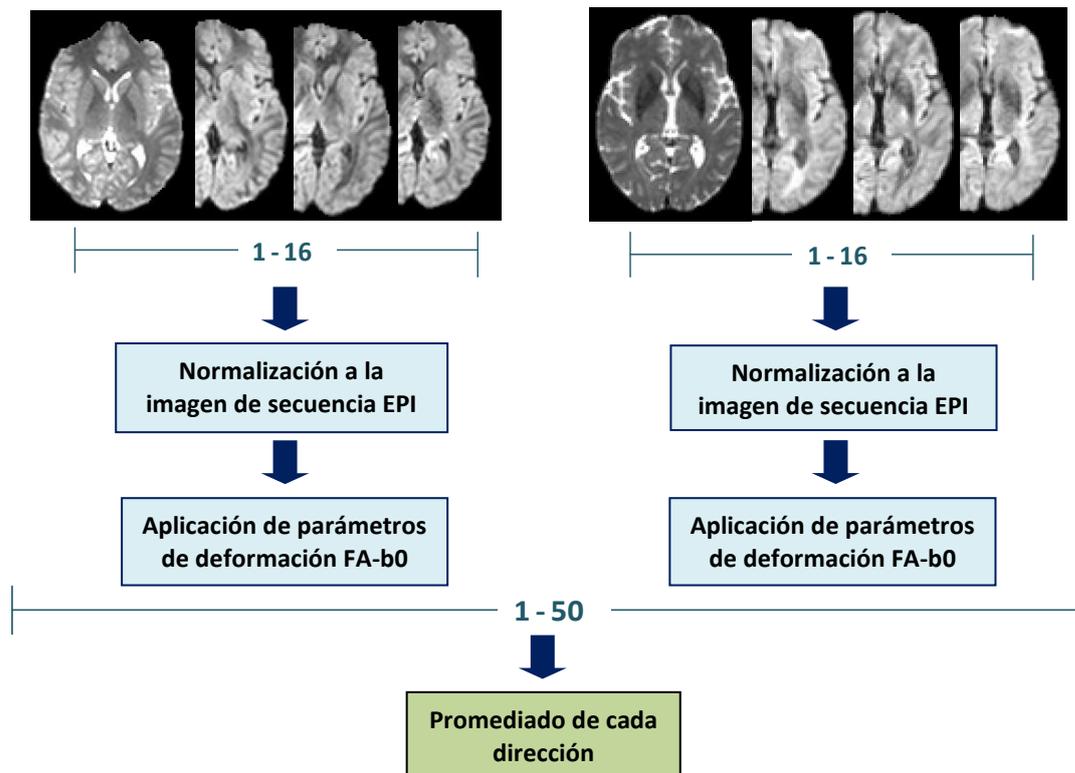


Figura 42: Esquema de la segunda y tercera fase del método de construcción 1 del atlas.

- **F4. Actualización de la difusión**

Finalmente, cada una de las imágenes DTI originales, contenía un fichero bvecs con la información de los tensores para cada dirección gradiente. Con el fin de actualizar dicha información para el futuro atlas, se realizó un promediado de dicha matriz.

Así, como resultado de la aplicación del método 1 se obtuvo una imagen DTI de 16 direcciones gradiente y un fichero bvec con la información de la difusión para cada vóxel.

8.3.Método de construcción 2

En el anterior método se realizó una normalización a un espacio estandarizado que, pese a que diversos estudios también lo habían aplicado, dicho espacio estaba formado por imágenes adquiridas mediante una secuencia de pulso diferente a la utilizada para el presente trabajo (SE-EPI).

Con el fin de solventar este aspecto, se desarrolló un algoritmo en el que las imágenes se normalizaban al promedio de las mismas. Dicho promedio se actualizaba al realizar una normalización no lineal de las imágenes. El proceso siguió las siguientes F fases:

- **F1. Ajuste de las imágenes DTI**

En esta fase, las imágenes DTI pasaron por dos procesos de normalización diferentes. Dado que en ambos casos se había trabajado con las direcciones DTI, se separaron en 16 grupos, uno por cada dirección, de manera que cada uno de ellos contenía 50 imágenes correspondientes a la dirección de cada sujeto. Las E etapas que se siguieron fueron:

- **E1. Transformación de cuerpo rígido**

Posteriormente, a cada grupo de imágenes se le aplicó una transformación de cuerpo rígido mediante el módulo *Realineamiento* de SPM8. Dicho módulo está pensado para realinear imágenes de la misma modalidad y pertenecientes a un mismo sujeto; no obstante, la finalidad era realizar una primera transformación general para que las imágenes coincidieran en tamaño y orientación, por lo que el módulo *Realineamiento* permitió cumplir dicho objetivo.

Para realizar la transformación de cuerpo rígido se tomó como referencia la primera imagen del grupo de direcciones, correspondiente a un sujeto varón de 22 años; de forma que cada una de las direcciones del mismo sujeto funcionó como referencia y se registraron a ella las 49 imágenes restantes. Para la estimación de los parámetros que minimizan la diferencia entre dos imágenes se utilizó interpolación B-spline de segundo grado. Posteriormente, para el ajuste a las dimensiones de la imagen de referencia, se eligió una interpolación B-spline de cuarto grado, la opción por defecto de SPM8.

El resultado de dicha normalización se muestra a continuación para las direcciones 1 y 8, empleando 2 sujetos como ejemplo para cada una:

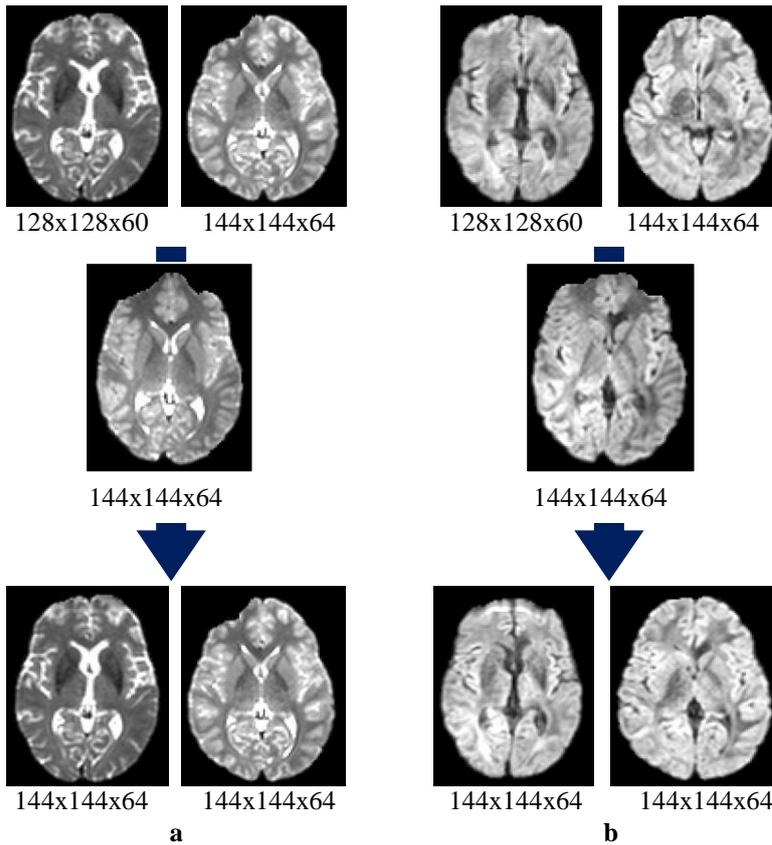


Figura 43: Representación de la normalización de cuerpo rígido realizada para cada grupo de direcciones. Se ha dividido la imagen en 2 grupos. En (a) se encuentran las imágenes originales (en la primera fila) y las normalizadas (en la tercera fila) de la dirección 1. En (b) aparecen las imágenes correspondientes a la dirección 8, previas a la normalización (primera fila) y post-normalización (en la tercera fila). En medio aparecen las dos direcciones de referencia a las que se normalizan las respectivas imágenes.

Al tratarse de una transformación de cuerpo rígido, las imágenes no cambiaron su forma, únicamente tomaron las dimensiones de la imagen de referencia y sufrieron ligeras rotaciones y traslaciones con el fin de adaptarse a dicha imagen. Anteriormente, por ejemplo, el primer sujeto de la Figura 43 tenía un tamaño de vóxel de 1,75x1,75x2mm, además de las dimensiones indicadas. Tras la normalización, todas las direcciones tuvieron unas dimensiones de 144x144x64 y un tamaño de vóxel de 1,56x1,56x1,87mm.

Una vez transformadas todas las direcciones, se realizó un promedio de cada una. Para ello, se hizo que todos los valores no numéricos obtenidos tras la transformación, fueran considerados como ceros y que la interpolación fuera trilineal.

○ E2. Normalización no lineal

Con cada grupo de direcciones transformadas, se realizó una normalización afín y no lineal, mediante el módulo *Normalización* de SPM8, a la dirección promedio correspondiente. Se estableció como método de interpolación B-spline de segundo grado y una regularización teniendo en cuenta que la imagen de referencia no pertenecía al espacio ICBM/MNI. Respecto al tamaño del vóxel, se indicó el de la imagen promedio creada previamente. Para ello, se examinó en Matlab la cabecera de la imagen NIfTI promedio de cada dirección, siendo éste el mismo para todas ellas y de dimensiones 1,56x1,56x1,87mm.

Finalmente, se especificó el marco delimitador del espacio estándar. En este caso, se examinó cada una de las direcciones promedio mediante el software MRICro y se obtuvo para la primera dirección unas dimensiones de (-102 -86 -8; 122 138 110) y para el resto de direcciones un marco de (-106 -102 -20; 118 122 98).

Siguiendo con el ejemplo previo, se muestran los promedios de las direcciones 1 y 8, así como la transformación que sufrieron las imágenes realineadas de la Figura 43 tras la normalización.

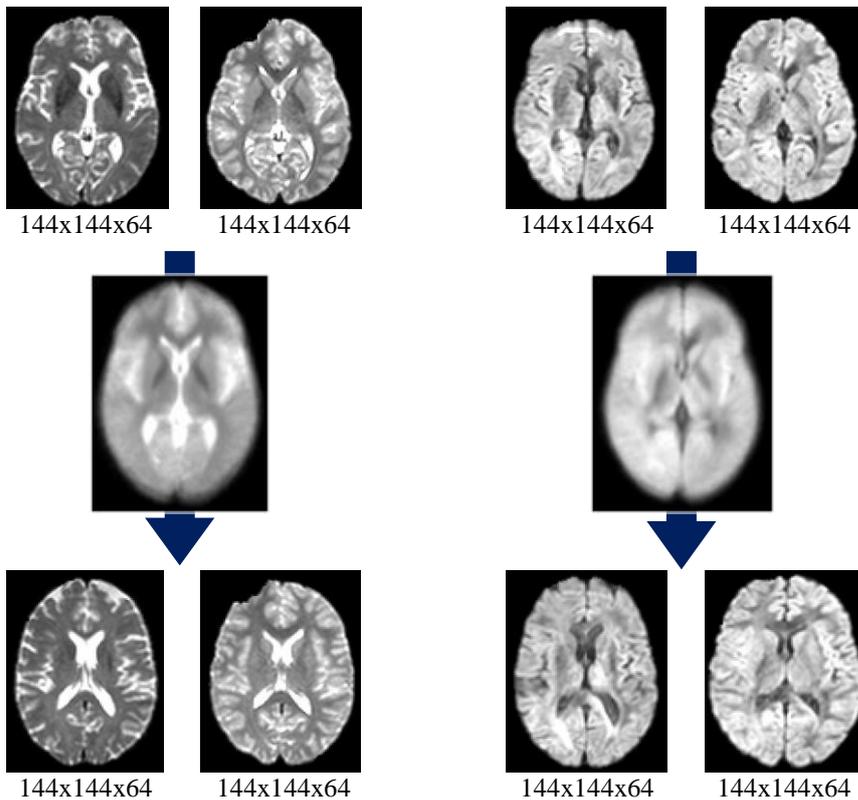


Figura 44: Representación de la normalización no lineal aplicada a las direcciones realineadas y a su imagen de referencia correspondiente. Se ha dividido en dos grupos: (a) perteneciente a la dirección 1 y (b) perteneciente a la dirección 8.

Para ambos grupos de imágenes se aprecian las modificaciones en cuanto a nitidez y forma de las imágenes normalizadas. Tanto para la primera fila como para la segunda se trata de un plano axial con corte en $Z=32$. Dado que el promedio obtenido tenía las mismas dimensiones y tamaño de vóxel que las imágenes realineadas, las nuevas imágenes normalizadas también mantuvieron dichas dimensiones. No obstante, el corte en $Z=32$ para las imágenes solamente realineadas es más profundo que el corte en las imágenes finalmente normalizadas.

- **F2. Creación de la imagen DTI**

Una vez normalizadas las 16 direcciones para los 50 sujetos, se promedió cada dirección mediante el módulo de *Cálculo de imágenes* de SPM8. El método de interpolación que se eligió para el promediado fue trilineal y previamente se habían convertido todos los valores no numéricos a cero.

La imagen final DTI son las 16 direcciones promediadas y, para que quedara completamente caracterizada, se promediaron los ficheros bvecs, obteniendo un único fichero bvec para el atlas creado.

Las dos fases realizadas durante el método 2 de construcción del atlas se resumen en el siguiente esquema:

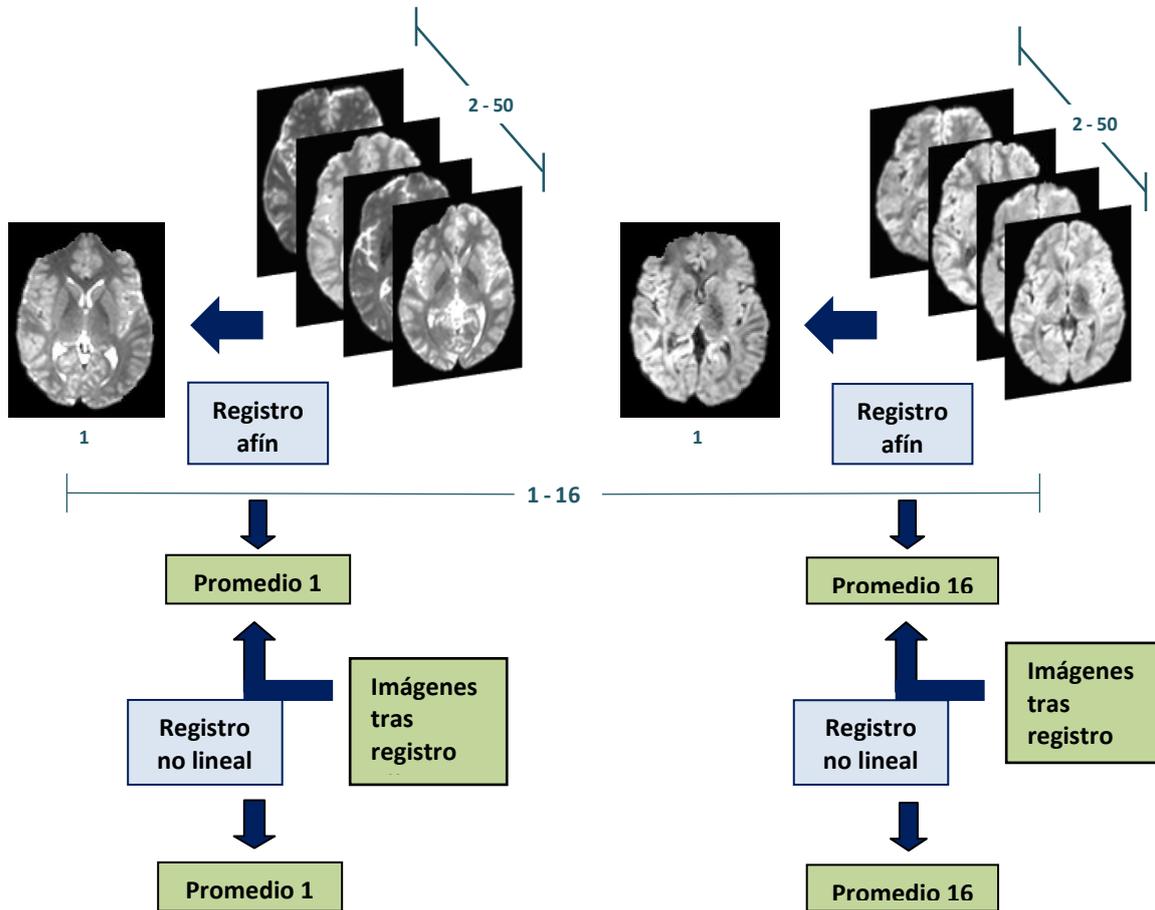


Figura 45: Esquema del segundo método de construcción del atlas.

9. Obtención de los tractos de sustancia blanca cerebral

Una vez construidos ambos atlas cerebrales, se procedió a su comparación con el fin de determinar cuál se iba a utilizar en los siguientes pasos de este trabajo. Para ello se obtuvo el mapa de fracción de anisotropía y la reconstrucción de los tractos de cada uno de ellos mediante el software MedINRIA [36]. Dicha herramienta propone una solución integrada para el procesamiento DTI y su análisis, con un entorno gráfico sencillo.

Contiene un módulo de visor de imágenes, *Image Viewer*; uno para visualizar los tensores, *Tensor Viewer*; un tercero para obtener las trayectorias de los fascículos de sustancia blanca, *DTI Track*, y un último que permite la comparación de dos imágenes, *Image Fusion*. El módulo que se utilizó para la segmentación de regiones de interés es *DTI Track*, cuya interfaz se muestra a continuación.

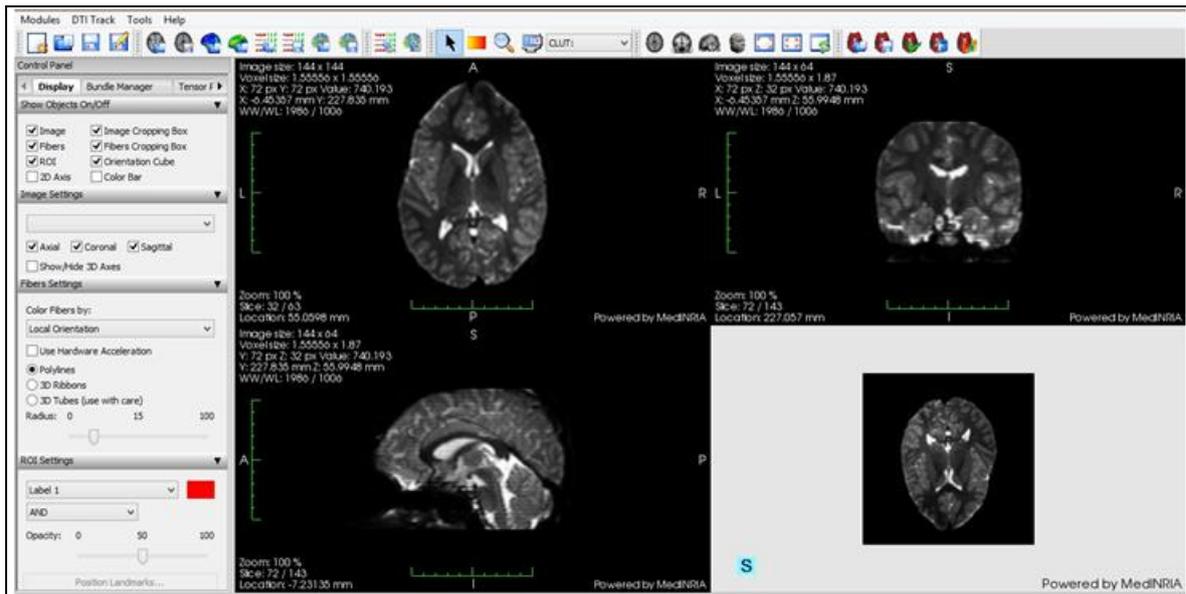


Figura 46: Ofrece las vistas axial, coronal y sagital, así como una vista tridimensional de un examen DTI. En cada una de las vistas planas se especifica el tamaño del píxel, así como el corte que se está visualizando y las dimensiones de dicho corte.

Para su correcto uso, en primer lugar, un asistente guía al usuario para importar los datos. Se debe indicar la imagen DTI en tres dimensiones para cada dirección, así como la secuencia de gradientes de difusión utilizada. Una vez importados los datos, el algoritmo de tractografía empieza a ejecutarse [37]:

- Primero, se realiza un ajuste lineal por mínimos cuadrados de los coeficientes del tensor. Los gradientes de difusión, incluyendo las imágenes b_0 , son promediados automáticamente para incrementar la relación señal-ruido.
- En segundo lugar, los tensores no positivos se eliminan (la estimación lineal no asegura que el resultado sea positivo) reemplazando matrices con valores nulo o valores propios negativos mediante el promedio log-euclidiano de sus vecinos positivos.
- Finalmente, para la obtención de los tractos se han visto anteriormente algoritmos como FACT, que utilizan el vector propio principal como la única información para determinar la dirección del tracto. MedINRIA emplea un algoritmo alternativo, llamado deformación del tensor TEND, que utiliza la información completa del tensor para determinar la dirección de la propagación de las fibras.

Cabe decir que el procedimiento general permite realizar la tractografía sobre imágenes ponderadas en difusión con una relación señal-ruido moderada y con pocos gradientes (de 6 a 30), ya que dependiendo de la resolución de la imagen, la tractografía puede llegar a generar más de 100.000 fibras, con el consiguiente coste computacional.

Por otro lado, *DTI Track* permite definir manualmente una región de interés corte a corte, pudiendo acceder al fascículo exacto que atraviesa dichas regiones, por lo que también se utilizó dicha herramienta para la segmentación de las regiones de interés y para la posterior extracción de los fascículos de sustancia blanca.

Para este trabajo se siguió una estrategia de combinación lógica de las regiones de interés que *DTI Track* ofrece:

- AND: regiones por las que las fibras sólo pueden pasar por el espacio encerrado dentro de la ROI.
- NOT: regiones por las que los tractos no pueden pasar por el área que engloba dicha ROI.
- OR: se trata de la unión de dos regiones de interés AND diferentes.

Mediante la combinación de estas 3 operaciones, aplicándolas en cortes diferentes, se definieron las regiones que dieron lugar a los tractos de interés. Éstos fueron: cuerpo caloso, tracto corticoespinal, fascículo longitudinal inferior, fascículo longitudinal superior, cíngulo, fórnix y uncinado, descritos todos ellos en la sección 1.1 de Anatomía microscópica.

Una vez obtenido cada tracto, las regiones que los definieron se guardaron como un único fichero de formato NIfTI, permitiendo la posterior aplicación automática.

A continuación se muestra un ejemplo sencillo de segmentación del cuerpo caloso (Figura 47). Para ello, dado que MedINRIA permite obtener el mapa de fracción de anisotropía, se dejó siempre esta vista en la realización de la segmentación. Los colores ayudaban a visualizar donde se encontraba la región de interés y hasta dónde podía llegar el futuro tracto.

En la primera captura de pantalla se trazó manualmente (línea verde) el contorno del cuerpo caloso, definiendo una región AND en corte sagital. Posteriormente, se indicó que se trazaran las fibras del atlas, obteniendo únicamente las que discurren por la región definida.

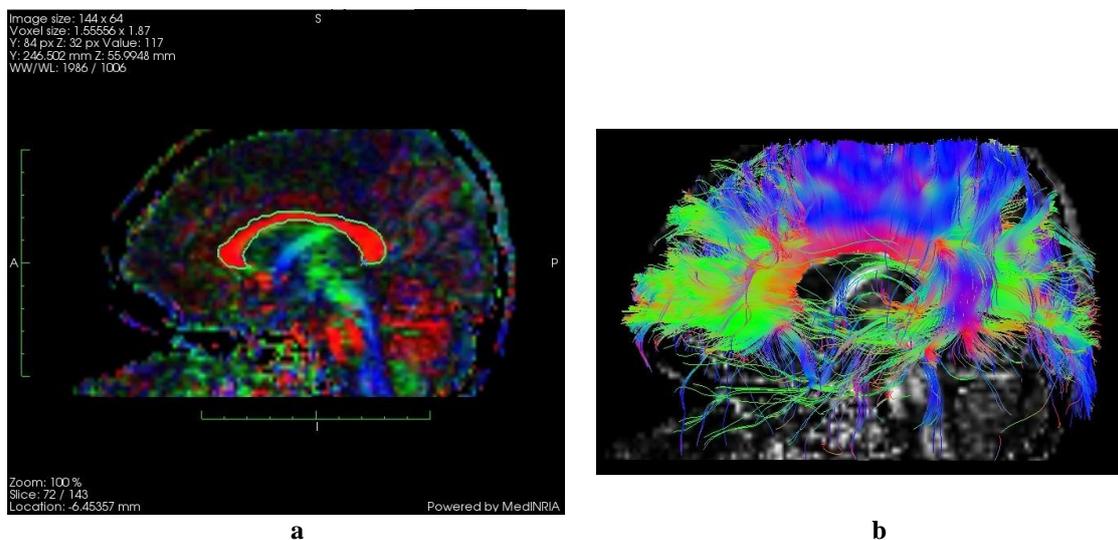


Figura 47: En (a) se muestra la región de interés delimitada por un trazo verde. En (b) se muestran los tractos obtenidos, aquellos que solamente pasan por la región definida.

Al obtener el tracto e incluir en la región segmentada fibras no deseadas, se trazó una nueva región, pero esta vez NOT, con el fin de eliminarlas. En el caso del cuerpo caloso de ejemplo, al obtenerse fibras por debajo de él, se definió una región NOT en el plano axial tal y como se puede comprobar (Figura 48):

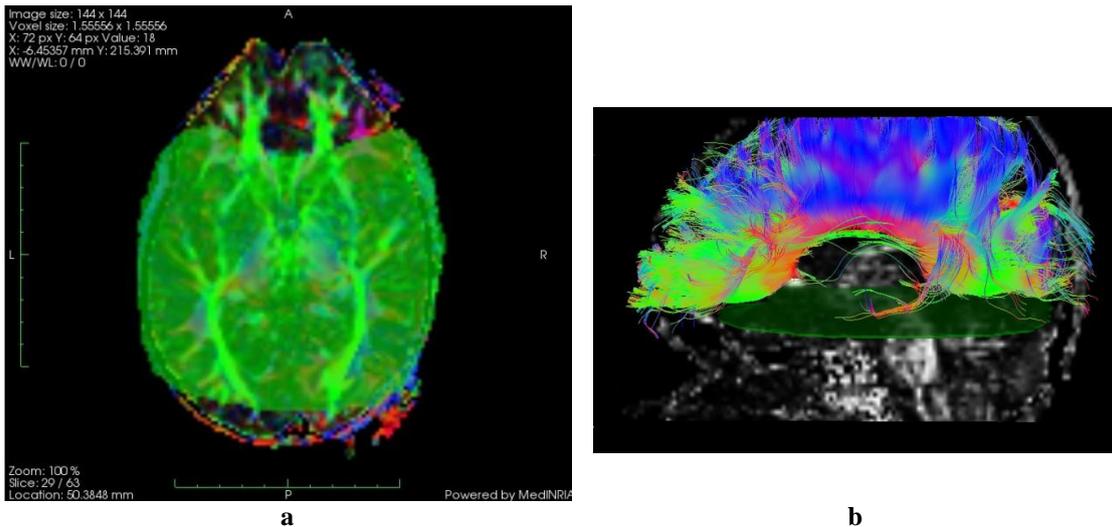


Figura 48: En (a) se muestra la región NOT definida en el plano axial para eliminar posibles fibras que no pertenecen al cuerpo calloso. En (b) se muestra la aplicación de la región AND para definir el cuerpo calloso y de la región NOT.

De esta manera las fibras que aparecían sin pertenecer realmente al cuerpo calloso desaparecieron. Este procedimiento es el que se aplicó para la segmentación de los tractos mencionados, generando regiones NOT suficientemente grandes como para eliminar las fibras aberrantes que atravesaran un plano determinado y, así, dar más generalidad a las ROI's definidas.

A continuación se detalla el procedimiento de generación de las regiones de interés de cada fascículo, incluyendo la metodología de extracción de fibras aberrantes:

- **Cuerpo calloso**

Con el fin de segmentar el cuerpo calloso se crearon regiones de interés de tipo AND en los cortes 72, 73, 74, 75 y 76 sagital, como en el ejemplo de la Figura 49, correspondiente al corte 75 sagital.

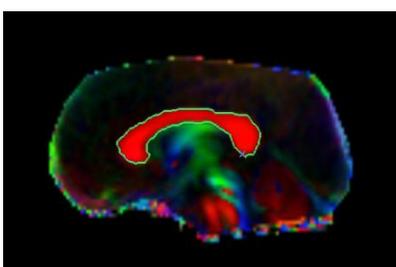


Figura 49: Segmentación manual de la región de tipo AND para el cuerpo calloso en el corte 75 sagital.

Posteriormente, con el fin de eliminar posibles fibras seleccionadas que no pertenecieran al cuerpo calloso, como por ejemplo, aquellas procedentes del cíngulo o del fórnix, se trazaron regiones NOT en los cortes 42, 26 y 17 axial y 94,74 y 54 sagital.

- **Uncinado**

Para la obtención del fascículo uncinado izquierdo, se eligió la vista coronal y se dibujaron dos ROI de tipo AND en los cortes 63 y 65. Un ejemplo de dicha selección se muestra en

la Figura 50 (a), donde se marca en rojo la región seleccionada y en verde su contorno. Posteriormente, se dibujaron regiones NOT para eliminar posibles fibras aberrantes en los cortes 32 axial, 80 sagital, 81 coronal y 17 axial.

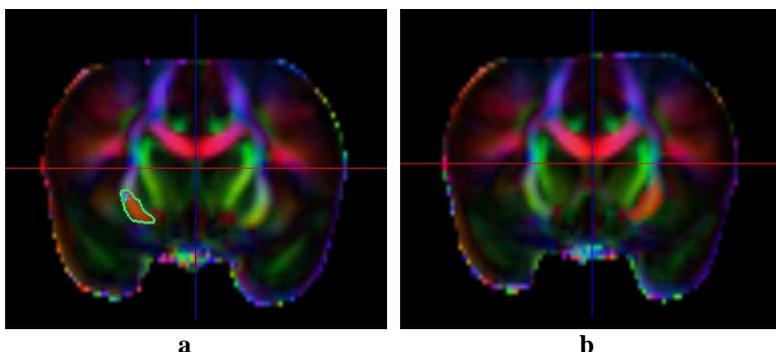


Figura 50: Selección del uncinado izquierdo mediante una región de interés de tipo AND en el corte 65 coronal (a). En (b) se trata de la selección del uncinado derecho en el corte 63 coronal.

Respecto al uncinado derecho se procedió de forma similar. Se seleccionaron los cortes 63 y 65 coronal y se trazó la región de interés de tipo AND correspondiente, tal y como se muestra en la Figura 50 (b) marcado en rojo. Además de dichas regiones AND, se generaron las regiones de tipo NOT pertenecientes a los cortes 17 y 31 axial, 74 sagital y 82 coronal con el fin de evitar fibras no deseadas, como por ejemplo, las pertenecientes al fascículo longitudinal inferior.

- **Cíngulo**

Con el objetivo de segmentar este fascículo, dada su longitud, se seleccionaron diversos cortes durante todo su recorrido y, así, asegurar la obtención del mismo. Para el cíngulo izquierdo se eligieron los cortes 57, 60, 76, 87 y 95, todos ellos en vista coronal, como se refleja en la Figura 51 (a). Al igual que en los fascículos anteriores, se generaron regiones de tipo NOT, en este caso, en los cortes 36 axial, 72 sagital y 90 sagital, con el fin de evitar fibras procedentes del cuerpo caloso.

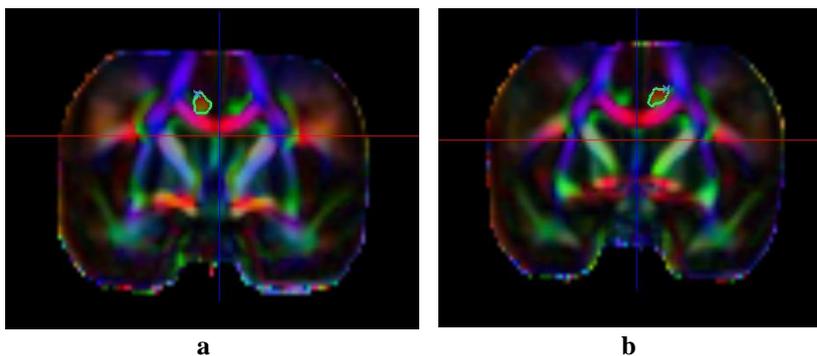


Figura 51: En (a), selección del cíngulo izquierdo en el corte 76 coronal. En (b), corte 72 coronal en el que se ve seleccionado el cíngulo derecho. De verde se muestra el contorno de la región segmentada y ésta, sombreada de color rojo.

Respecto al cíngulo derecho, se siguieron los pasos similares a los del cíngulo izquierdo (ver Figura 51 (b)). En este caso, las regiones de tipo AND segmentadas fueron 84, 72, 61 y 55 coronales; y las regiones NOT, se crearon en los cortes 36 axial, 60 sagital y 78 sagital.

- **Fascículo longitudinal superior**

Para la obtención del fascículo longitudinal superior utilizó de nuevo el corte coronal del mapa de fracción de anisotropía. La región de interés que permite obtener el fascículo longitudinal superior derecho se formó mediante la unión de las regiones de tipo AND que delimitan dicho fascículo en el corte 89 y 94 coronal (ver Figura 52 (a)). Además, con el fin de excluir las posibles fibras aberrantes, especialmente las pertenecientes al tracto corticoespinal, se definieron regiones NOT en los cortes 59 sagital, 29 axial y 60 coronal.

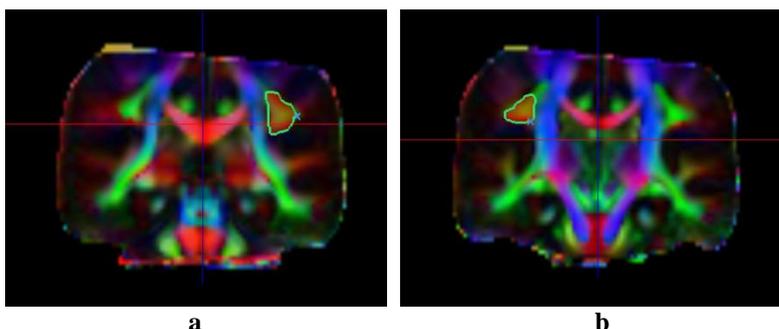


Figura 52: En (a), corte 94 coronal del mapa de fracción de anisotropía para obtener el fascículo longitudinal superior derecho. En (b) se muestra el corte 90 para la segmentación del fascículo longitudinal superior izquierdo. El contorno en verde delimita el fascículo longitudinal superior derecho, marcado en rojo.

Respecto al fascículo longitudinal superior izquierdo, para su obtención se realizaron pasos similares. En primer lugar se definieron dos regiones de tipo AND en los cortes 90 y 94 coronales (ver Figura 52 (b)). Posteriormente, dado que se observó que había una gran cantidad de fibras que no correspondían al fascículo longitudinal superior, se definieron dos regiones NOT en vista sagital (cortes 82 y 116), dos en vista coronal (cortes 60 y 123) y una en vista axial (corte 30), completando así la región de interés que delimita dicho fascículo.

- **Fascículo longitudinal inferior**

Para la obtención del fascículo longitudinal inferior se utilizó de nuevo el corte coronal del mapa de fracción de anisotropía del atlas creado. Para el fascículo derecho se seleccionó una región de tipo AND en los cortes 70, 79, 90 y 96 en vista coronal (Figura 53 (a)). Además, debido a que el fascículo longitudinal inferior tiene un extenso recorrido, las regiones AND creadas incluían gran cantidad de fibras que no pertenecían al tracto de interés. Por ello, se generaron diversas regiones de tipo NOT en el plano axial (en los cortes 43, 35, 16, 14 y 9) y dos en el plano sagital (en los cortes 39 y 70).

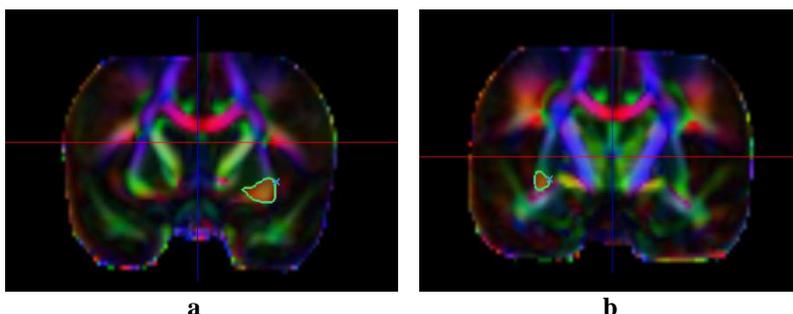


Figura 53: En (a), región que delimita el fascículo longitudinal inferior derecho en el corte 70 coronal. En (b), segmentación del fascículo longitudinal inferior izquierdo en el corte 79 coronal. Dicha región se indica marcada en rojo y con contorno verde

Respecto al fascículo longitudinal inferior izquierdo, se utilizó el mapa de fracción de anisotropía para su segmentación, delimitándolo en los cortes 79, 81 y 92 de la vista coronal (Figura 53 (b)). Al igual que en el caso del fascículo longitudinal inferior derecho, se necesitaron diversas regiones NOT para delimitar el tracto completamente. Dichas regiones se encontraban en los cortes 43, 39, 35, 16 y 10 de la vista axial y en el corte 80 de la vista sagital.

- **Fórnix**

Con el fin de obtener el fórnix se utilizó la vista coronal del mapa de fracción de anisotropía, segmentándolo en los cortes 75, 76, 77, 78 y 80 correspondientes al cuerpo del fórnix para las regiones de tipo AND. También se emplearon los cortes 36, 35 y 34 de la vista axial donde se aprecia la cruz del fórnix ya que, al tratarse de un tracto relativamente fino que se origina en ambos hemisferios, se deseaba incrementar la precisión de la delineación de su recorrido (Figura 54).

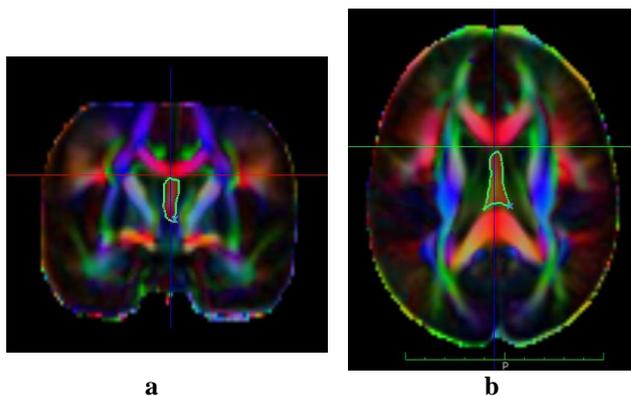


Figura 54: Segmentación del fórnix. En (a) se ha definido la región AND en el corte 76 coronal, mientras que en (b) se ha determinado la región de tipo AND en el corte 35 axial.

Respecto a las regiones NOT necesarias, se ubicaron en todos los planos para delimitar las fibras pertenecientes al fórnix. Así, se utilizaron como regiones de tipo NOT los cortes 38 y 17 axial, 81 y 68 sagital, y 104 y 61 coronal.

- **Tracto corticoespinal**

Para la obtención de dicho fascículo se segmentaron las regiones de interés desde la vista axial, en los cortes 39, 28, 22, 19 y 17 (Figura 55).

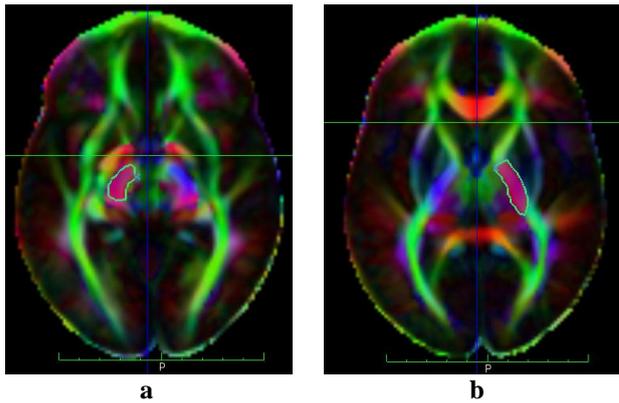


Figura 55: En (a) se muestra la segmentación del tracto corticoespinal en el corte 17 axial, mientras que en (b) se muestra dicha segmentación en el corte 22 axial.

Respecto a la creación de las regiones NOT, se enmarcó al fascículo para impedir cualquier fibra aberrante, pero sin cerrarlo demasiado para darle generalidad durante la validación. Los cortes fueron en el plano axial (corte 30) y sagital (cortes 85, 95, 66 y 54).

10. Validación

Con el objetivo de validar cada uno de los tractos, se realizó una segmentación automática de las regiones que los definen en un grupo de sujetos que no había sido incluido en la construcción del atlas. De ellos, 8 individuos eran sanos (3 hombres y 5 mujeres), con edad media de 35 ± 15 años. Los 8 sujetos restantes (4 hombres y 4 mujeres) presentaban alguna alteración significativa cuyo diagnóstico se recoge en la Tabla 4.

Año nacimiento	Sexo (M o F)	Alteración
1958	F	Persistencia de meningioma frontal
1938	M	Meningioma frontal. Cambios de sustancia blanca en lóbulo frontal derecho
1948	F	Progresión tumoral por imagen morfológica
1933	M	Atrofia cortical difusa. Pequeños focos de desmielinización por hipoxia crónica
2008	M	Agnesia completa del cuerpo calloso
1951	F	Teratoma pineal
1957	M	Múltiples pequeñas áreas de desmielinización de tipo hipóxico-isquémico
1941	F	Focos de desmielinización de causa hipóxico-isquémica en ambos hemisferios

Tabla 4: Tabla de sujetos empleados durante la validación con alguna alteración significativa

Para la validación del atlas, cada una de las nuevas adquisiciones, previamente fueron convertidas a formato NIFTI mediante el software dcm2nii. Posteriormente, mediante el software FSL, fueron preprocesadas al igual que las utilizadas para la construcción del atlas, dejando para la validación solamente el volumen que incluye el cerebro. A continuación, para cada adquisición, cada una de sus direcciones se registró únicamente mediante traslación y rotación a las correspondientes en el atlas, utilizando el módulo de *Realineamiento* de SPM8. Así, adquirirían las mismas dimensiones y tamaño de vóxel que el atlas. Posteriormente, mediante el módulo de *Normalización* de SPM8 fueron normalizadas de forma no lineal al nuevo atlas, utilizando una interpolación B-spline de segundo grado y un marco delimitador de (-102 -81 -5; 122 143 113) para la primera dirección y de (-106 -102 -20; 118 122 98) para el resto de direcciones.

Una vez normalizadas las nuevas imágenes al atlas creado, mediante *DTI Track* de MedINRIA, se les aplicó automáticamente cada una de las regiones generadas previamente para la obtención de los tractos de interés. El objeto de la validación es determinar la viabilidad y la exactitud de dicha aplicación automática, con el fin de, en caso de resultados positivos, eliminar la variabilidad inter-sujeto durante la segmentación de los tractos de sustancia blanca.

Actualmente, evaluar la precisión y reproducibilidad de las segmentaciones en tractografía es un reto, ya que para conducir un análisis de validación de la calidad de la imagen, es típicamente necesario conocer un *gold standard*. La tractografía se trata de una estimación de la arquitectura axonal, puesto que su visualización representa las líneas de máxima difusión local, no los verdaderos axones; además, limitaciones como determinar adecuadamente los cruces de fibras o dónde acaba exactamente un fascículo, aún están presentes en dicha técnica.

Estudios experimentales han utilizado como estándar la disección, así como diversos tipos de trazadores, tales como toxinas y sus conjugados, colorantes fluorescentes o iones Mn^{2+} , de elevada toxicidad [38]. Estos métodos, sin embargo, son altamente invasivos y requieren un tejido fijado y procesado para el análisis de datos, impidiendo su uso para mapas de conectividad *in vivo*.

Por otro lado, estudios comparativos de segmentación emplean un índice de superposición espacial conocido como el coeficiente de similitud Dice (DSC). Este coeficiente es un índice de superposición espacial y una métrica de validación de reproducibilidad. El valor de DSC va desde 0, indicando no superposición espacial entre dos conjuntos de segmentación binaria, a 1, indicando superposición completa. No obstante, para la aplicación de dicho coeficiente, sería necesario que una de las imágenes fuera la reproducción perfecta de los tractos de sustancia blanca, o que el objetivo de la validación fuera determinar cuánto se aproxima la segmentación automática respecto a la manual en la representación real de los tractos de sustancia blanca, no en una estimación.

Por todo ello, para este trabajo se empleó una comparación cualitativa-cuantitativa. Desde el punto de vista cualitativo, para cada tracto, se comparó la mejor y la peor segmentación automática con la correspondiente delimitación manual del mismo, incluyendo tanto las regiones AND como las de tipo NOT, y así tener una primera aproximación de la calidad de la automatización.

Desde el punto de vista cuantitativo, cada una de las regiones aplicadas de forma automática fue puntuada por un experto en neuroimagen del Grupo Hospitalario Quirón y

su Hospital de Valencia. Dicha puntuación valoró la integridad de las fibras generadas y la densidad de fibras aberrantes, dentro de un rango que oscilaba del 1 al 5. Con ello, se realizó una evaluación objetiva de la obtención automática de los fascículos axonales, analizando la calidad de la misma y la viabilidad de la aplicación de determinadas regiones de interés generadas en el atlas creado, para la posterior extracción automática de los tractos.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

En este capítulo se exponen los resultados obtenidos durante este trabajo. La división de esta sección es análoga a la de “Materiales y métodos”, puesto que cada método ha dado lugar a una serie de resultados. En primer lugar, se presentan los atlas obtenidos durante los 2 métodos de construcción, así como los tractos generados tras la segmentación de regiones de interés en el atlas definitivo. Posteriormente, se presenta la validación cualitativa de dicha segmentación, comparando la aplicación automática de las regiones de interés, con la delimitación manual, para finalmente mostrar qué puntuaciones se han obtenido para cada tracto tras la validación cuantitativa.

11. Construcción del atlas

A lo largo de este apartado se exponen los resultados obtenidos durante los dos métodos de construcción del atlas, así como una comparación de ambas soluciones mediante el mapa de fracción de anisotropía y la reconstrucción de los tractos obtenidos para cada uno.

11.1. Método de construcción 1

Una vez obtenidas todas las direcciones normalizadas según la imagen de referencia de secuencia EPI y aplicarles los parámetros de deformación b0-FA, dichas direcciones se promediaron, formando las direcciones del atlas de sustancia blanca cerebral. Cada dirección tiene un tamaño de vóxel de 2x2x2mm y unas dimensiones de 79x95x68. A continuación se muestran todas ellas para Z=27, denotadas mediante D.

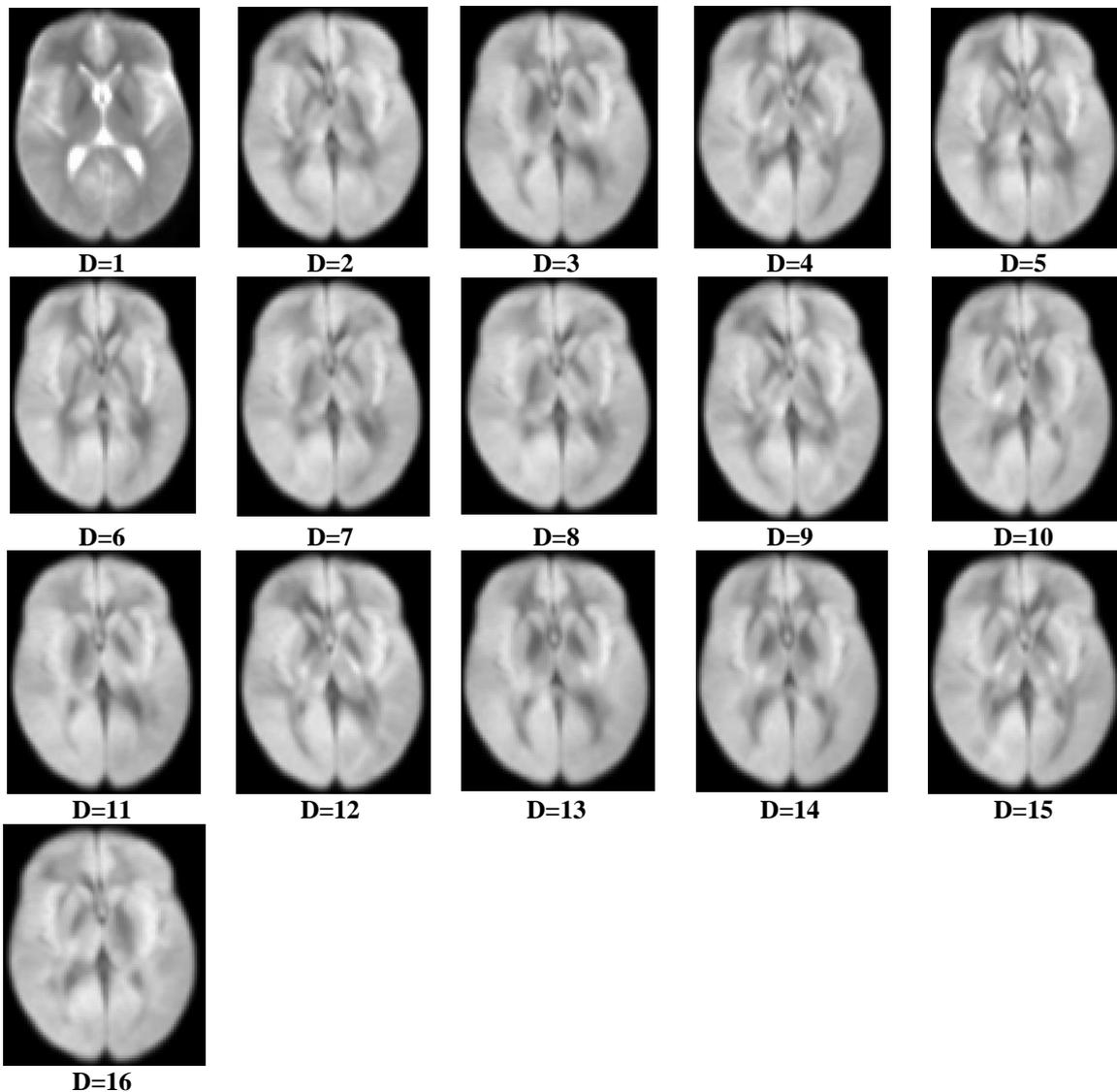


Figura 56: Representación de las 16 imágenes correspondientes a cada una de las direcciones que forman el atlas de sustancia blanca cerebral. Se han dividido en 4 filas de 5 imágenes cada una, a excepción de la última fila, ordenadas en orden creciente de izquierda a derecha.

11.2. Método de construcción 2

Una vez normalizadas cada una de las direcciones DTI, se promediaron, obteniendo 16 promedios, que son las direcciones del nuevo atlas de sustancia blanca cerebral, con unas dimensiones definitivas de 144x144x64 y un tamaño de vóxel de 1,56x1,56x1,87mm. A continuación se muestran todas ellas para Z=32:

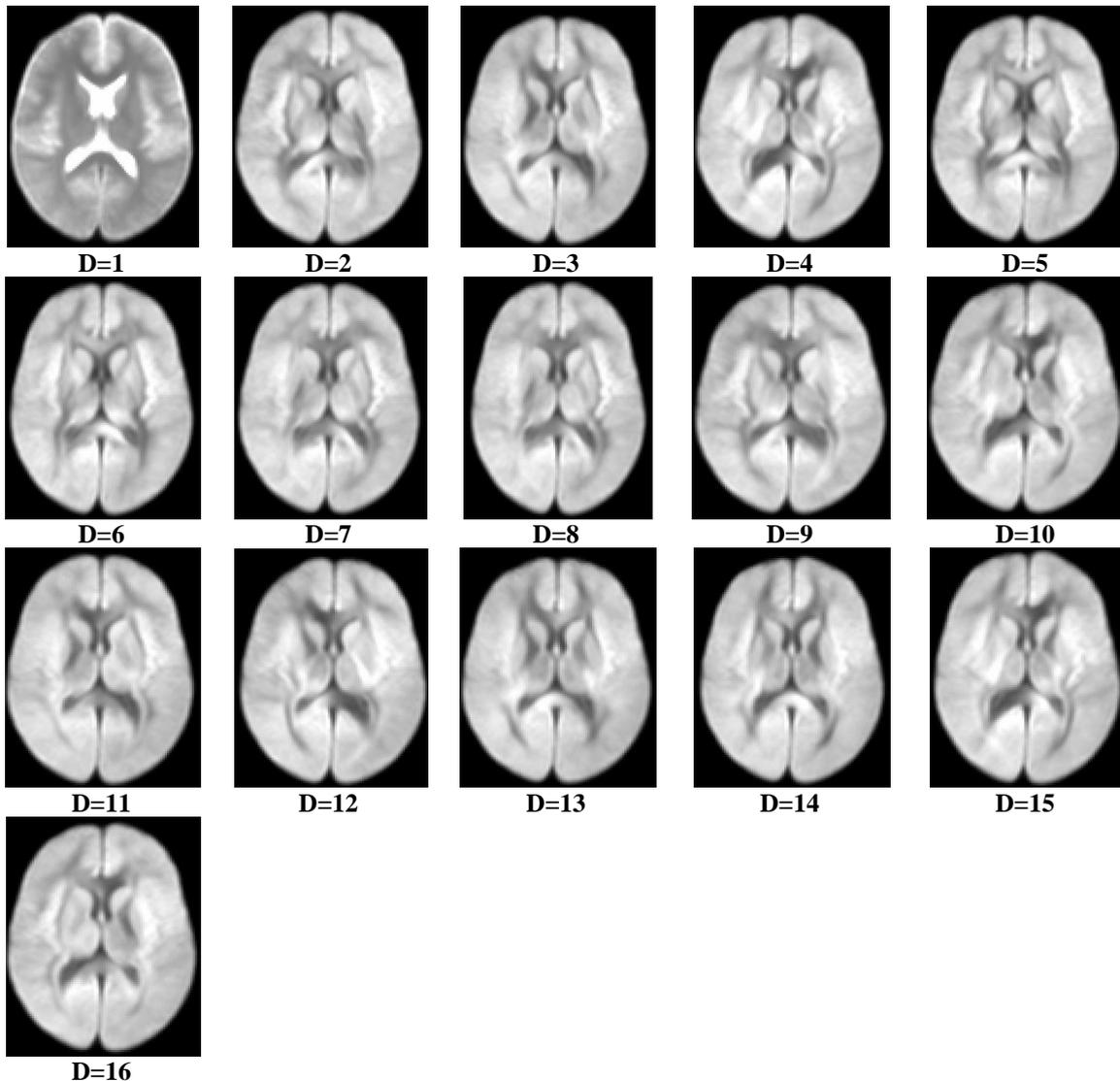


Figura 57: Las 16 direcciones del atlas de sustancia blanca cerebral dispuestas en corte axial. Están divididas en 4 filas de 5 imágenes cada una, excepto la última, ordenadas en orden creciente de izquierda a derecha.

11.3. Comparación de los métodos de construcción

Viendo las direcciones de la Figura 57 se puede apreciar cómo cada una tiene mayor definición y permite distinguir mayor número de detalles que si se comparan con las obtenidas mediante el primer método de construcción. Pese a este incremento del contraste y resolución, con el fin de determinar cuál de los dos métodos ofrece un mejor atlas de sustancia blanca cerebral, se han obtenido los mapas de fracción de anisotropía para cada uno de ellos tal y como se muestra a continuación (Figura 58).

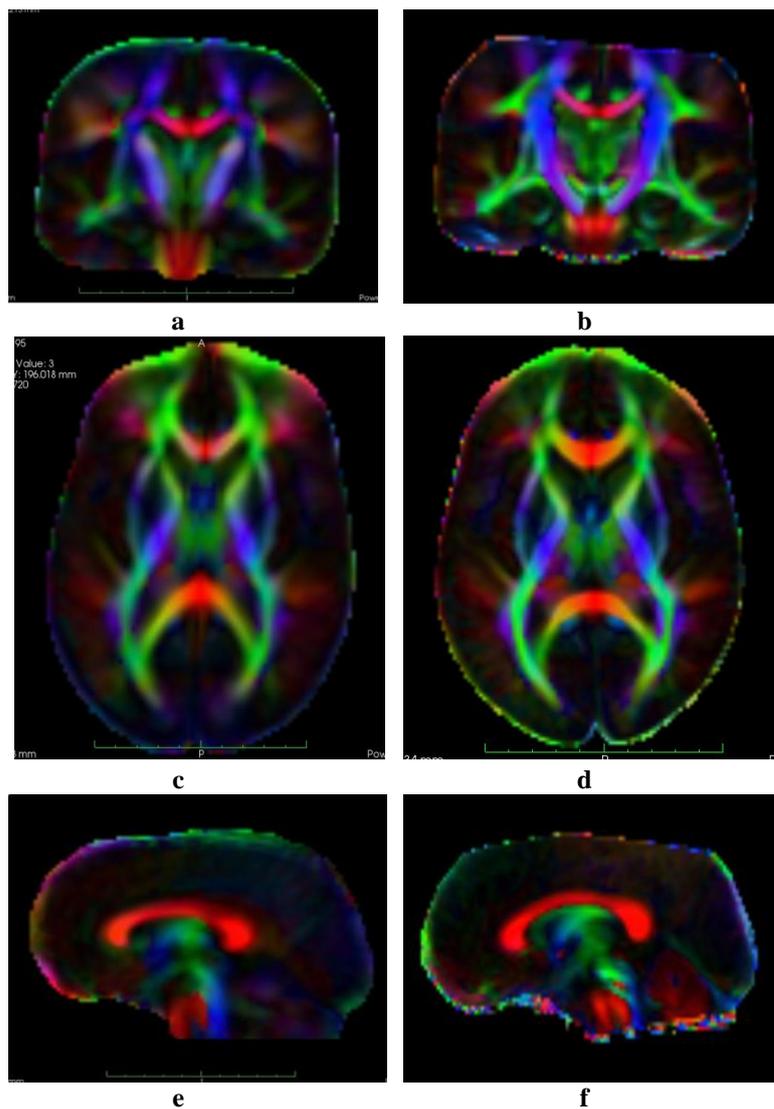


Figura 58: Mapas de fracción de anisotropía de los 2 atlas de sustancia blanca cerebral creados. En la primera columna, es decir, imágenes (a), (c) y (e), se muestran los planos coronal, axial y sagital, respectivamente, para el atlas obtenido mediante el primer método. Las imágenes (b), (d) y (f) corresponden a los planos coronal, axial y sagital, respectivamente del atlas obtenido mediante el segundo método.

En los tres planos pertenecientes al atlas obtenido mediante el segundo método (Figura 58 (b, d, f)), se aprecia mucha más resolución y definición del mapa de fracción de anisotropía. Cabe destacar el corte axial, en el que el cuerpo calloso presenta una intensidad considerablemente mayor al del atlas de la Figura 58 (c). Además, el fascículo longitudinal inferior presenta un contraste mayor, por lo que hace suponer que tendrá mayor densidad de fibras. Si se observa el corte sagital, pese a obtener el cuerpo calloso con mayor definición en el mapa de fracción de anisotropía de la Figura 58 (f), se advierte ruido en la zona frontal de dicho segundo atlas. Por otro lado, en la Figura 58 (e) se aprecian ligeras distorsiones de anisotropía en la región parietal, justo en la misma zona donde el contorno del cerebro ha quedado cortado en el segundo atlas.

Por todo ello, dado el incremento de la densidad de fibras del segundo atlas respecto al primero, así como el mayor número de fibras aberrantes en el primer atlas debido a las distorsiones de la representación de la anisotropía, se ha considerado que el atlas a utilizar

en la segmentación de las regiones de interés es el obtenido mediante el segundo método de construcción.

11.4. Atlas definitivo

A continuación, se muestra el mapa de fracción de anisotropía completo del atlas construido (Figura 59). Se han seleccionado los cortes en vista axial desde Z=15 hasta Z=39.

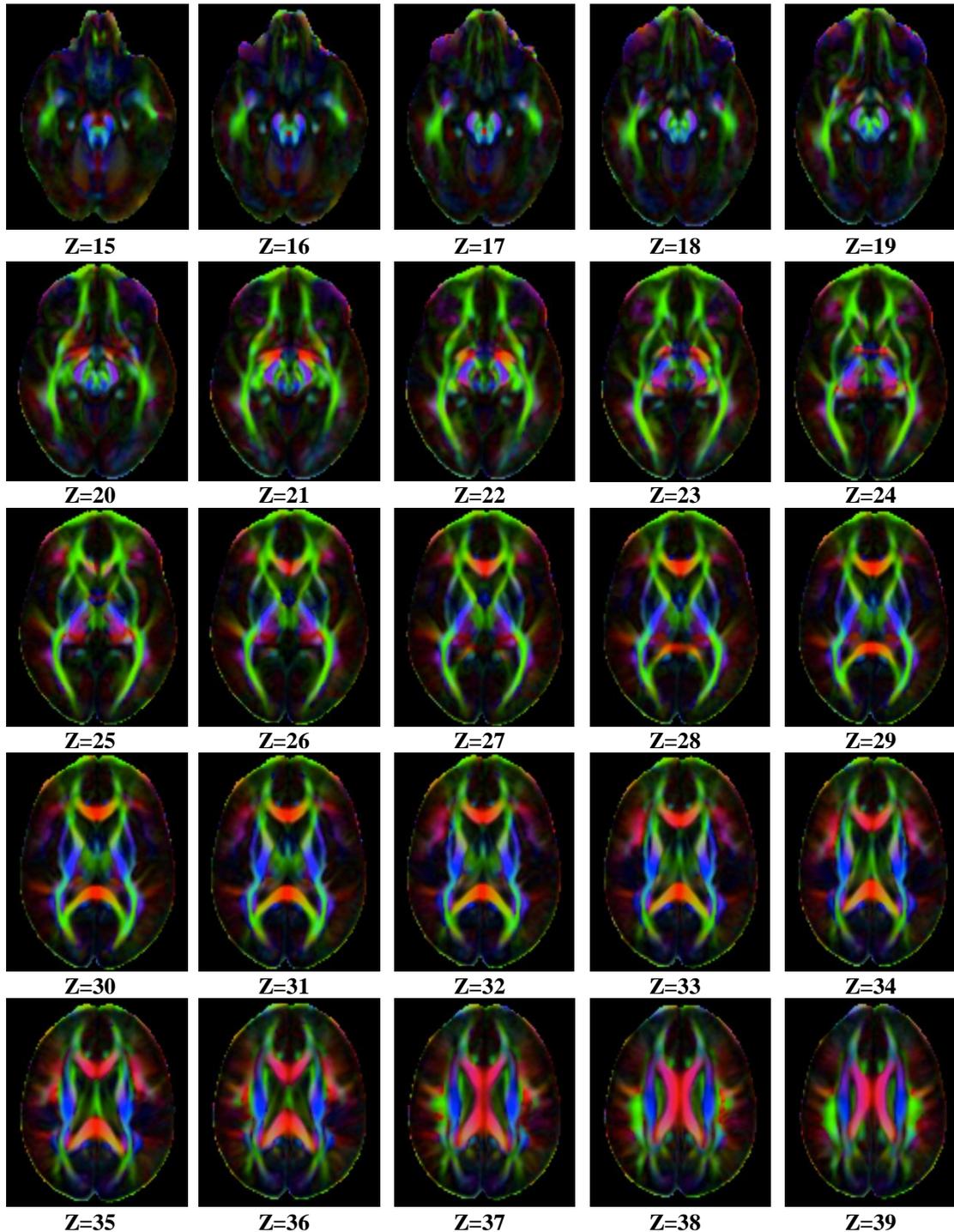


Figura 59: Secuencia de cortes del mapa de fracción de anisotropía correspondiente al atlas definitivo, construido mediante el segundo método.

Finalmente se muestra la reconstrucción de los tractos de sustancia blanca cerebral del atlas definitivo (Figura 60).

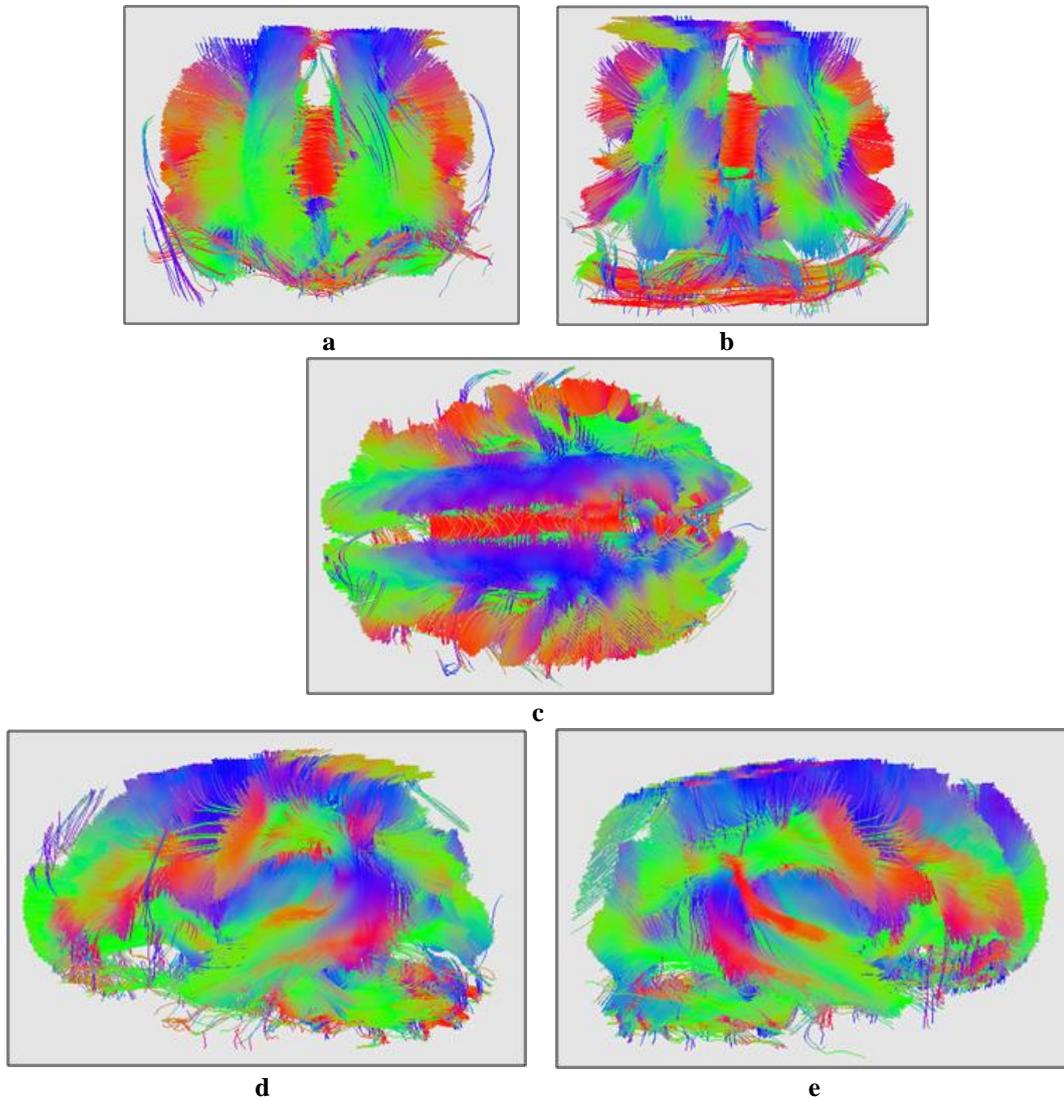


Figura 60: Representación de los tractos de sustancia blanca cerebral obtenidos mediante el segundo método de construcción del atlas. Se ha dividido en 3 filas. La imagen (a) corresponde a la vista anterior, mientras que la (b) se trata de la vista posterior del atlas. La imagen (c) muestra la perspectiva axial, siendo la izquierda de la imagen la zona anterior del atlas, y la derecha la posterior. Las imágenes (d) y (e) corresponden al lateral izquierdo y derecho, respectivamente.

12. Obtención de los tractos de sustancia blanca cerebral

En este apartado se muestran, para cada fascículo, los resultados obtenidos tras la aplicación del procedimiento de segmentación de regiones de interés y de extracción de fibras aberrantes.

- **Cuerpo calloso**

Pese a que algunas fibras pertenecientes al fórnix han quedado incluidas en la región de interés del cuerpo caloso, se han eliminado la mayoría de fibras aberrantes y puede verse correctamente cómo el fascículo une los puntos homólogos de ambos hemisferios, dejando como resultado una densa zona de fibras (Figura 61).

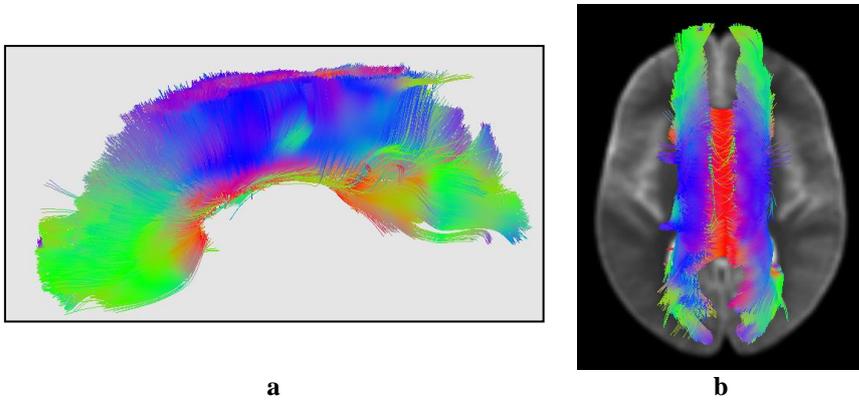


Figura 61: Extracción del fascículo correspondiente al cuerpo caloso. En (a) se representa aislado, mientras que en (b) se muestra con la imagen b0 del atlas construido en corte axial.

- **Uncinado**

Tras la aplicación de las regiones de interés generadas, se ha obtenido el fascículo uncinado izquierdo, mostrado en primer lugar aislado (Figura 62 (a)) y posteriormente en su posición correspondiente del atlas creado. Efectivamente, sigue la trayectoria esperada de los lóbulos temporal a frontal. Igualmente, el uncinado derecho (Figura 62 (c) y Figura 62 (d)), también sigue la trayectoria esperada; además, se distingue la anisotropía más reducida que en su homólogo izquierdo al presentar menor densidad de fibras.

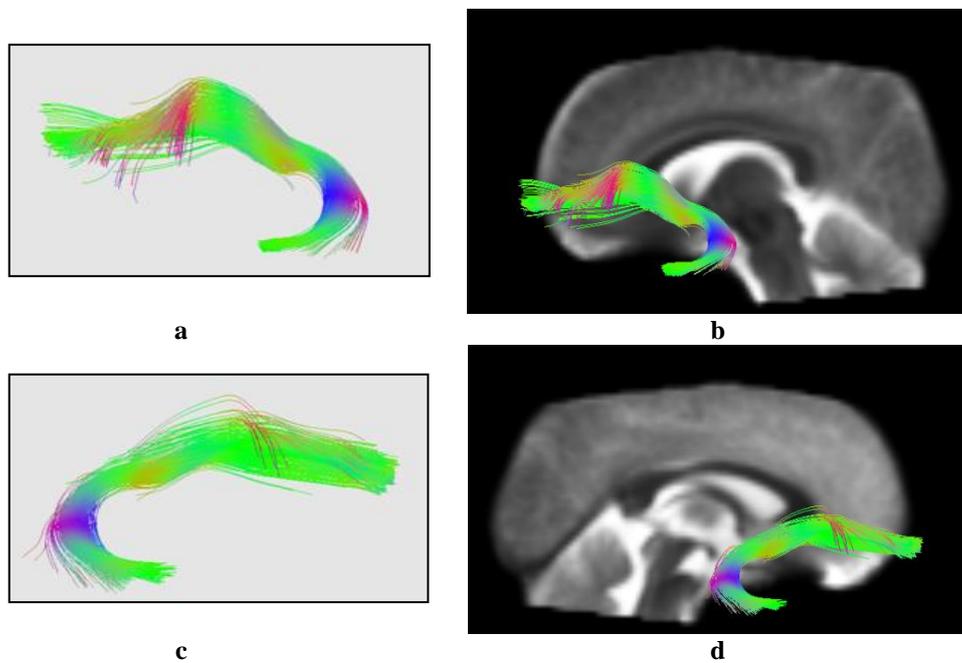


Figura 62: Extracción de los fascículos uncinado izquierdo aislado (a) y junto con la imagen b0 del atlas en corte sagital (b), y uncinado derecho aislado (c) y junto al atlas (d).

- **Cíngulo**

El resultado de la generación de las regiones de interés indicadas en la sección 9 para la extracción del cíngulo, es el que se muestra en la Figura 63. Respecto al fascículo izquierdo (Figura 63 (a) y Figura 63 (b)), pese a las regiones AND creadas en diferentes cortes del plano, su longitud es inferior a la esperada ya que cursa por encima del cuerpo calloso hasta el lóbulo frontal y, en este caso, se obtuvieron fibras q quedaban a mitad trayecto. Solamente se obtuvieron 2 fibras en la región frontal pertenecientes al cíngulo, pero separadas del resto del fascículo. Atendiendo al cíngulo derecho (Figura 63 (c) y Figura 63 (d)), éste queda interrumpido a mitad trayecto. No obstante, se aprecian mayor número de fibras, en comparación con su homólogo izquierdo, que continúan hasta alcanzar la zona frontal

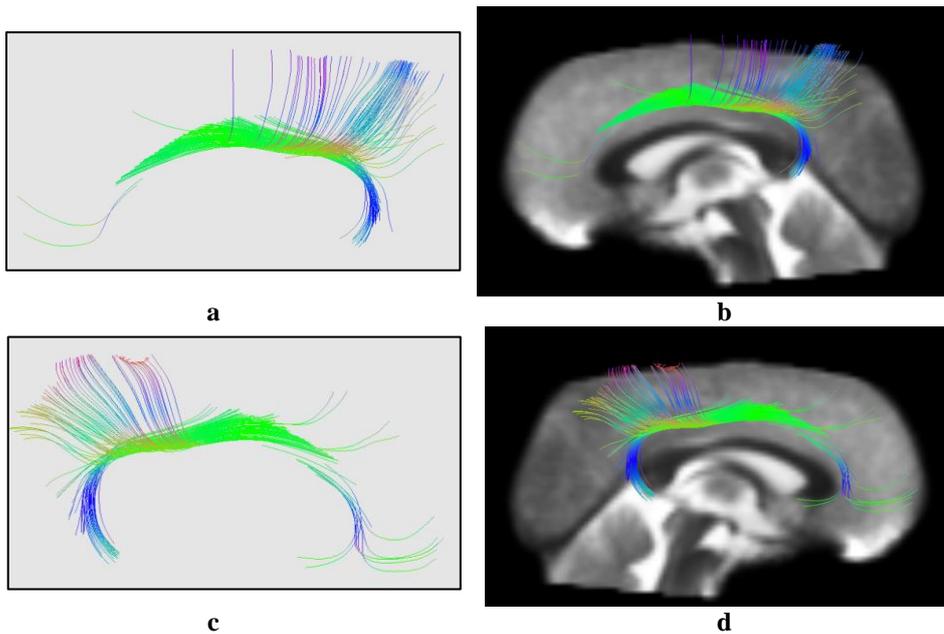
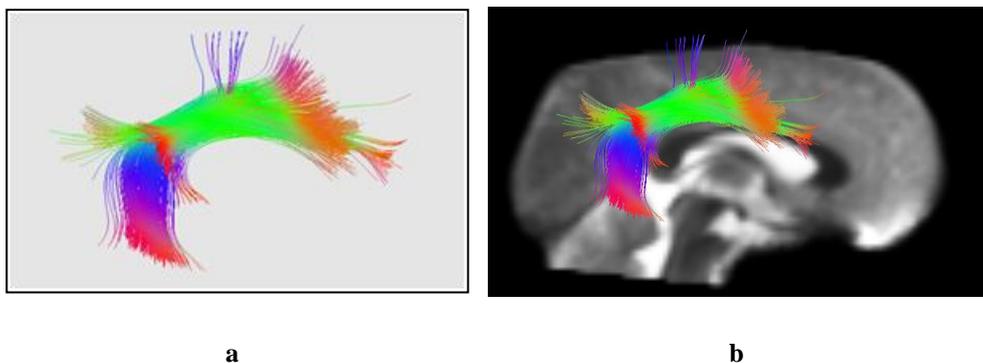


Figura 63: En la primera fila se representa el fascículo cíngulo izquierdo, en (a) se muestra de forma aislada, mientras que en (b) se incluye la imagen b0 DTI del atlas en corte sagital. De forma análoga, en (c) y (d) se representa el cíngulo derecho.

- **Longitudinal superior**

La región de interés completa formada por las regiones NOT y las de tipo AND, dan lugar al siguiente fascículo (Figura 64).



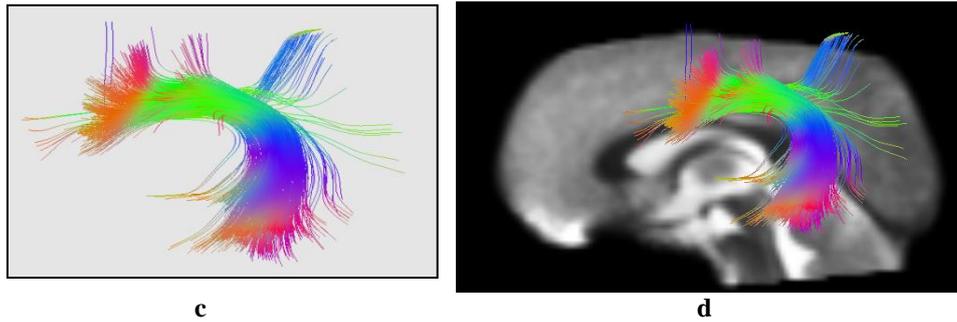
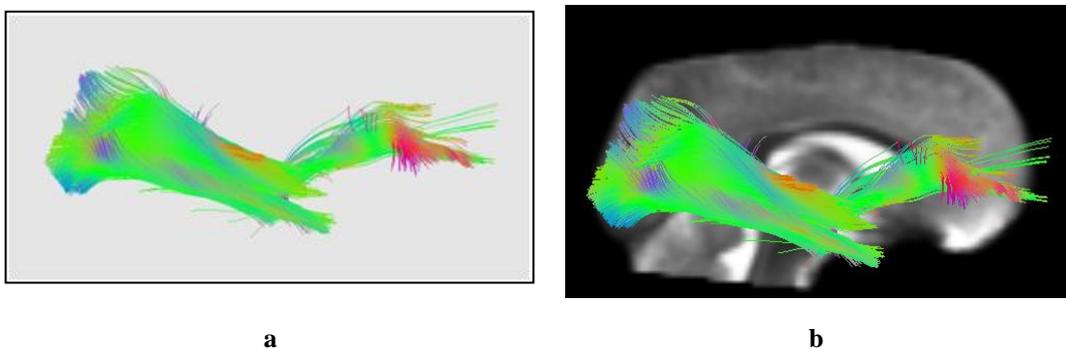


Figura 64: En la primera fila se muestra el fascículo longitudinal superior derecho ((a) y (b)). En la segunda fila se muestra el fascículo longitudinal superior izquierdo ((c) y (d)).

Tanto en el fascículo longitudinal superior derecho (Figura 64 (a) y Figura 64 (b)) como izquierdo (Figura 64 (c) y Figura 64 (d)) se distinguen el arqueado, que conecta el lóbulo temporal y parietal con partes del lóbulo frontal. También se aprecian en azul las fibras que conectan la zona parietal con el área premotora, quienes regulan el comportamiento motor, así como las fibras que proporcionan información a la corteza prefrontal sobre la percepción del espacio visual. No obstante, dado que el atlas se trata, en líneas generales, de un promedio de las características comunes de un grupo de sujetos, no presenta la misma densidad de fibras que se espera de un individuo sano.

- **Longitudinal inferior**

Tras la aplicación de la región de interés creada según la sección 9-Obtención de los tractos de sustancia blanca cerebral, se ha obtenido el fascículo longitudinal inferior de la Figura 65. Este tracto a lo largo de su recorrido se une al fascículo occipitofrontal, así como a las radiaciones ópticas; no obstante, según la literatura encontrada, en ocasiones se tienen en cuenta por separado. En los resultados que se presentan para el fascículo derecho e izquierdo, como se puede comprobar, tanto las radiaciones ópticas como el fascículo occipitofrontal se han incluido en la segmentación. Esto se debe a que las regiones de interés que permiten obtenerlas de forma aislada son muy similares a las del fascículo longitudinal inferior pero es necesario incrementar el número de regiones de tipo NOT, haciendo demasiado restrictiva la región y corriendo el riesgo de no obtener resultados satisfactorios durante la validación. Por ello se han incluido en la segmentación del fascículo longitudinal inferior.



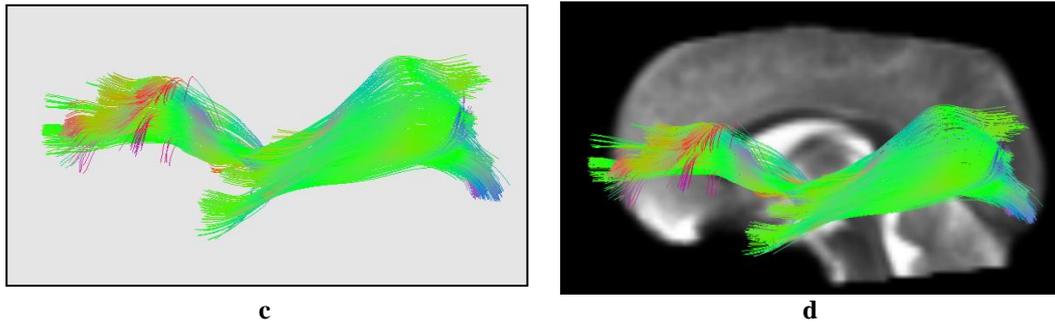


Figura 65: En la primera fila se representa el fascículo longitudinal inferior derecho: en (a) se muestra aislado y en (b) se incluye la imagen b0 del atlas creado. En la segunda fila se muestra el fascículo longitudinal inferior izquierdo, de manera similar a su homólogo derecho.

- **Fórnix**

La unión de todas las regiones ha dado como resultado el recorrido esperado del fascículo, uniéndose las fibras que proceden de cada lado del hemisferio en el cuerpo del fórnix y separándose en la zona anterior para llegar a los cuerpos mamilares del hipotálamo (Figura 66).

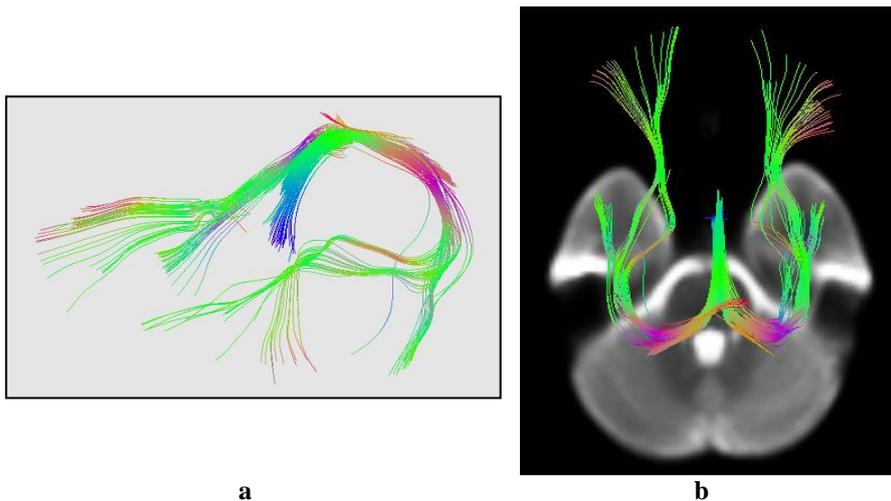


Figura 66: Representación del fórnix, en (a) de forma aislada y en (b) mediante la imagen b0 del atlas.

- **Tracto corticoespinal**

En la imagen (Figura 67) se aprecia la forma piramidal característica de este fascículo, recorriendo desde la corteza motora y lóbulo parietal hasta el mesencéfalo y bulbo raquídeo. Han quedado algunas fibras aberrantes que no pertenecen al tracto corticoespinal, no obstante, no se ha restringido las regiones AND para dar generalidad a la aplicación automática.

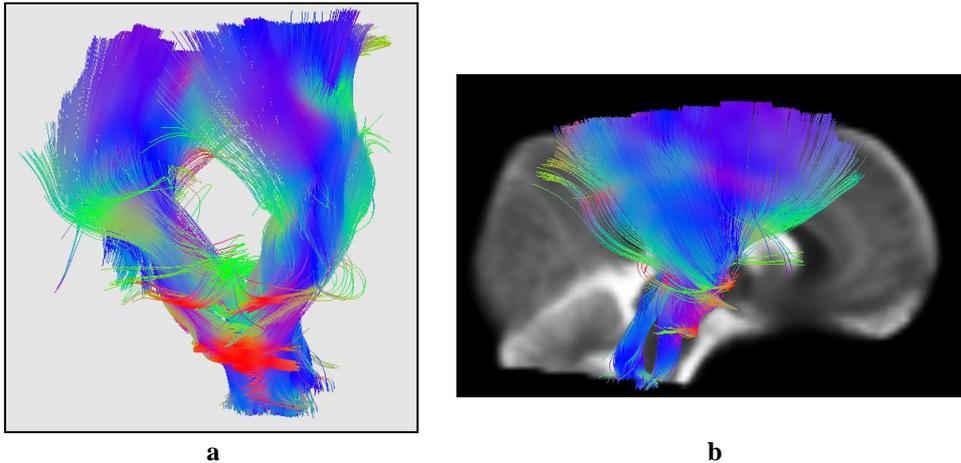


Figura 67: Representación del fascículo corticoespinal. En (a) se observa en perspectiva, mientras que en (b) está incluido en el corte sagital de la imagen b0 del atlas.

13. Validación

13.1. Validación cualitativa

En este apartado se detallan los resultados obtenidos durante la aplicación automática de las regiones de interés anteriormente creadas. En primer lugar, se muestra para cada fascículo algunos de los sujetos más representativos del grupo de individuos sanos (grupo de control), comparando alguno de ellos con el resultado que habría dado la segmentación manual. Posteriormente se muestran los resultados obtenidos al aplicar las regiones de interés en el grupo de individuos con alguna alteración cerebral (grupo de casos).

13.1.1. Grupo control

A continuación se muestran los resultados para el grupo de sujetos sanos con los que se ha realizado la validación. Para cada uno de los fascículos extraídos, se muestra la mejor y peor segmentación realizadas en el grupo de validación. Además, se muestran los fascículos obtenidos habiendo dibujado manualmente las regiones de interés en los mismos cortes que los aplicados de manera automática. Con esto se comprueba la calidad de la aplicación automática de las regiones de interés generadas en el atlas de sustancia blanca cerebral.

- **Cuerpo caloso**

Para este fascículo se muestran la vista sagital izquierda y la vista axial superior tanto en la validación de 2 sujetos como en la segmentación manual. Respecto a la segmentación automática, se observa que se han mantenido algunas de las fibras pertenecientes al fórnix en la zona inferior, siendo notable en el sujeto con una peor segmentación del cuerpo caloso. Por otro lado, se ha conseguido eliminar gran parte de las fibras del cíngulo y se ha obtenido la mayor parte del cuerpo caloso, excluyendo muchas de las fibras aberrantes que lo rodean. Respecto a la segmentación manual, el primer sujeto muestra resultados muy

similares a la segmentación automática en ambas vistas, teniendo menos fibras pertenecientes al cíngulo en (a). Atendiendo al segundo sujeto, correspondiente a la peor segmentación automática del grupo de validación de individuos sanos, también se han obtenido resultados similares. La segmentación manual no ha impedido que se genere un número elevado de fibras aberrantes ni que falte la parte posterior del cuerpo caloso.

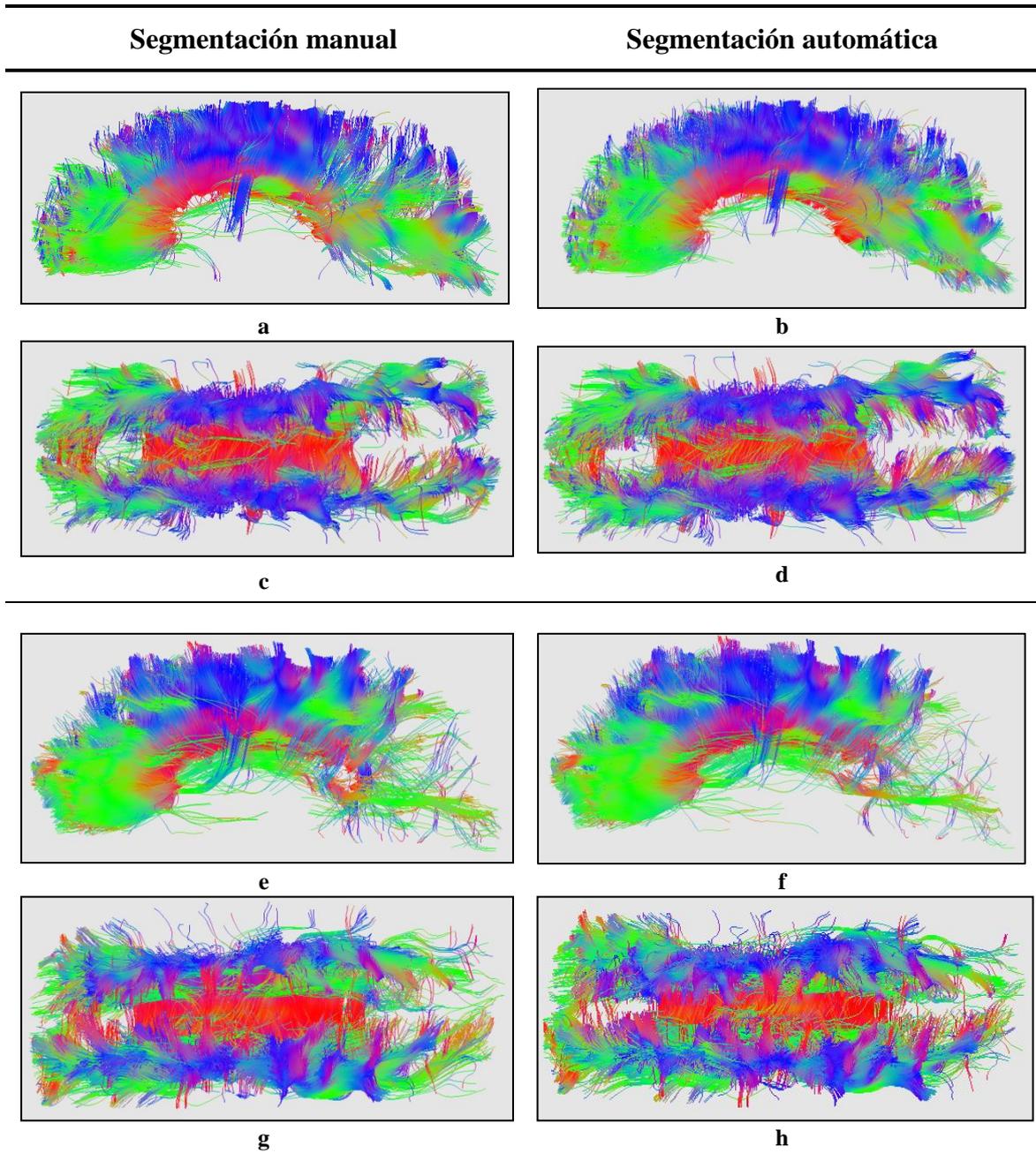


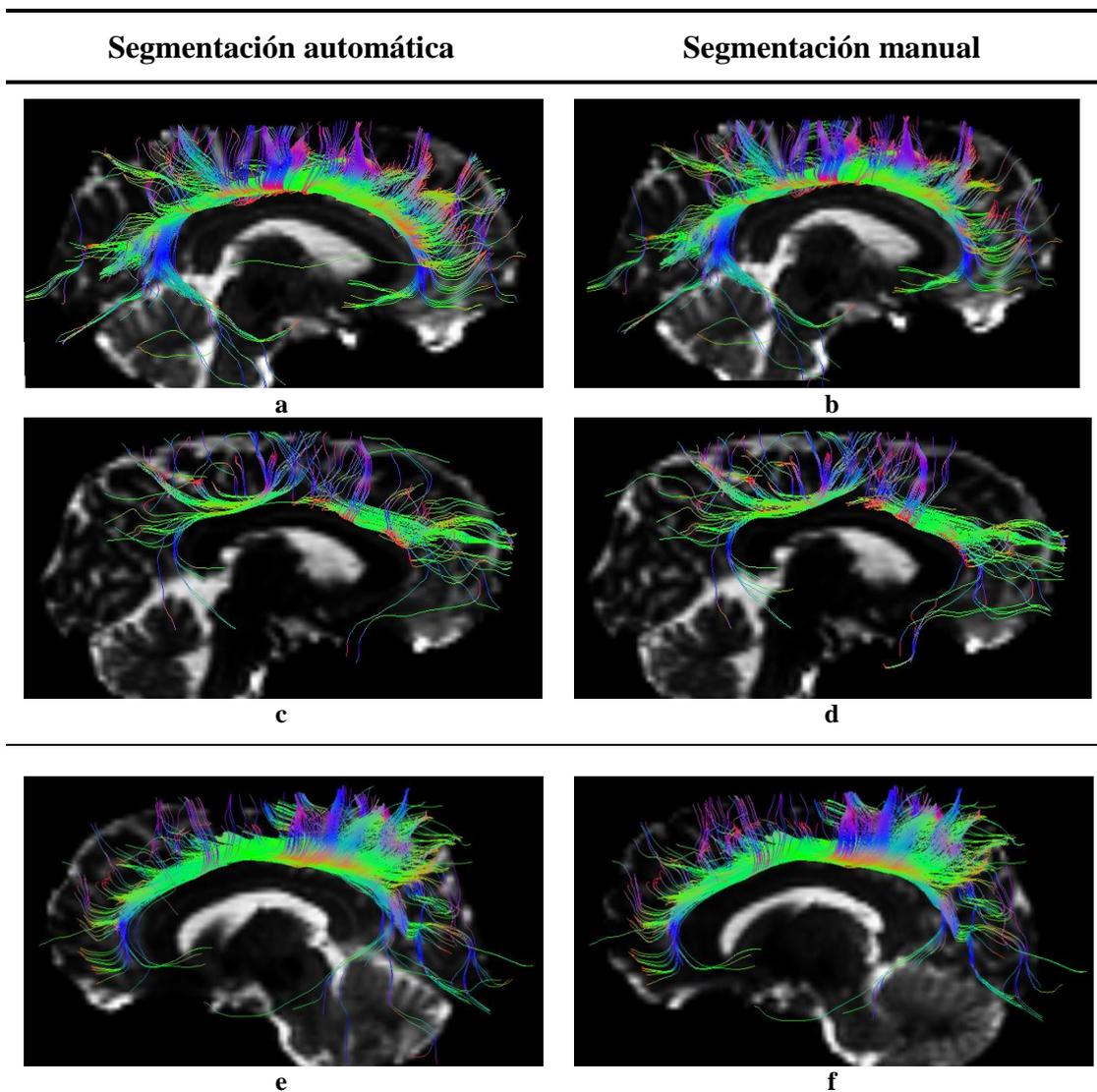
Figura 68: Imagen comparativa del mejor caso de segmentación automática (vistas (b) y (d)) y del caso con menor número de fibras pertenecientes al fascículo (vistas (f) y (h)), frente a su segmentación manual (vistas (a) y (c) y vistas (e) y (g), respectivamente).

Esto sugiere que la segmentación que ha dado peores resultados ha sido por las características propias del individuo y que la segmentación automática del cuerpo caloso se realiza correctamente.

- **Cíngulo**

La segmentación automática del cíngulo derecho ha dado buenos resultados, a excepción de la Figura 69 (c), donde el fascículo ha quedado cortado a mitad recorrido hacia la región frontal. El cíngulo izquierdo también ha presentado una segmentación automática adecuada, siendo la mostrada en la Figura 69 (c) la peor de todas ellas. El recorrido no se ve cortado, pero la densidad de fibras desde la mitad del fascículo hacia la zona anterior ha quedado muy reducida.

La segmentación manual para el sujeto de la Figura 69 (a) ha sido muy similar a la segmentación automática de su homólogo izquierdo, al igual que ocurre con el individuo de la Figura 69 (e) para su análogo derecho. En los individuos donde la aplicación automática de las regiones no ha dado resultados satisfactorios, se ha visto que con la segmentación manual de las mismas regiones de interés ha aumentado ligeramente la densidad de fibras (ver Figura 69(d) y Figura 69 (h)), mateniendo las características encontradas en la segmentación automática. Por ello, se afirma que las 2 regiones de interés del cíngulo realizan una extracción automática de dicho tracto de manera adecuada.



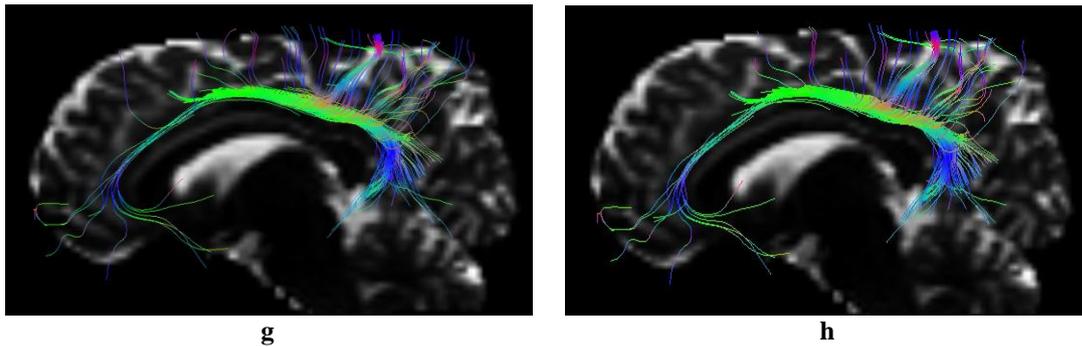


Figura 69: Imagen dividida en dos partes principales, una correspondiente a la validación del fascículo derecho (4 primeras imágenes, (a), (b), (c) y (d)) y una segunda parte para el fascículo izquierdo (segundo bloque de 4 imágenes, (e), (f), (g) y (h)). Dentro de cada grupo se muestra en la primera fila la segmentación automática más parecida a la ideal y en la segunda fila, la segmentación automática que ha dado menor número de fibras, ambas comparadas con la manual.

- **Fórnix**

En la segmentación automática del fórnix, algunos de los sujetos sanos no han presentado una simetría en la densidad de fibras de las proyecciones posteriores del mismo. En la Figura 70(a) se presenta la mejor segmentación, mientras que la Figura 70(c) se refiere a la peor. Tras obtener la región de interés manualmente para cada individuo, se ha percibido un incremento de fibras en la segmentación manual (Figura 70(b) y Figura 70(d)), no obstante, los cambios no han sido considerables, por lo que la segmentación automática del fórnix ha permitido obtener el fascículo de forma muy aproximada a la manual.

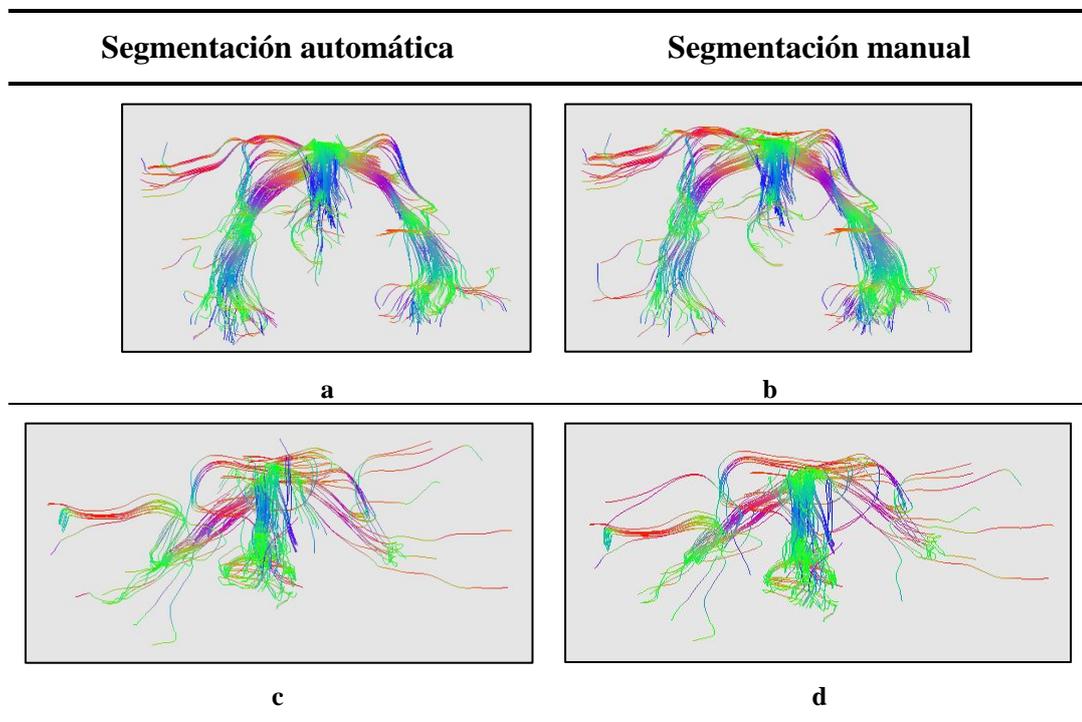
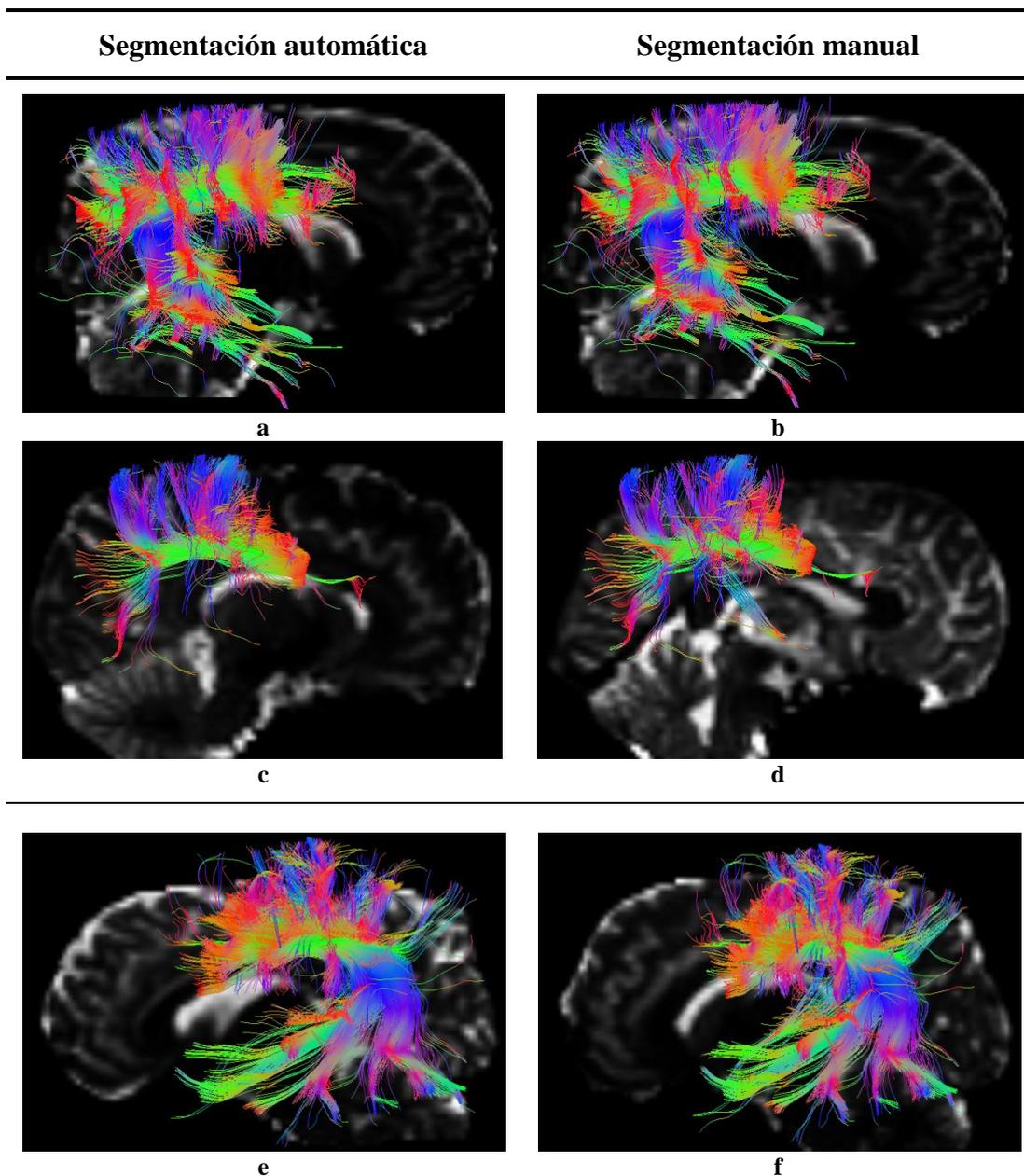


Figura 70: Comparación de la segmentación automática que ha dado lugar al fascículo con mayor y menor número de fibras (a) y (c), respectivamente, con la extracción manual correspondiente (b) y (d).

- **Fascículo longitudinal superior**

La segmentación automática del fascículo longitudinal superior ha dado buenos resultados, únicamente ha incluido en algunos sujetos numerosas fibras aberrantes, especialmente en el fascículo longitudinal izquierdo (Figura 71(g)), o no ha obtenido completamente el arqueado del fascículo (Figura 71(c) y Figura 71(g)). Para determinar si mediante la segmentación manual los resultados hubieran sido mejores, se ha realizado la misma para los ejemplos mostrados, obteniendo que las regiones de interés aplicadas de forma manual dan un fascículo muy similar a la segmentación automática. En ninguno de los ejemplos presentados la segmentación manual ha disminuido la densidad de fibras aberrantes; de hecho, en la Figura 71(d) y Figura 71(g) ha aumentado. Por tanto, la segmentación automática del fascículo longitudinal superior mediante las regiones de interés creadas ha sido satisfactoria.



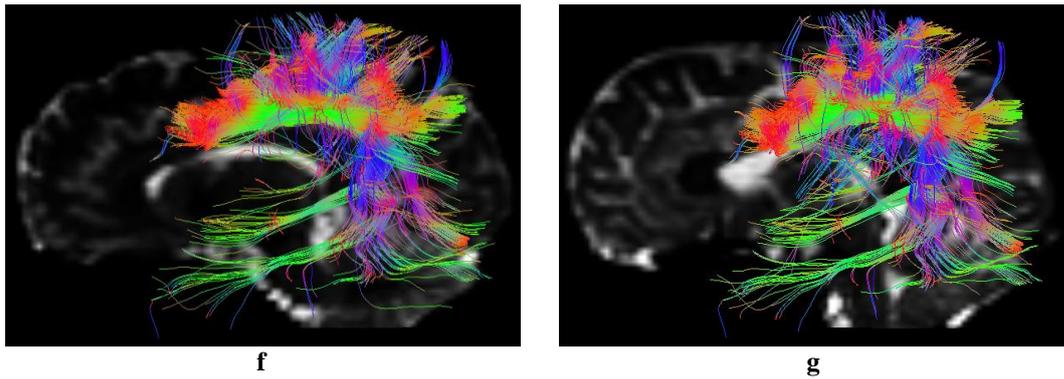


Figura 71: Representación de la segmentación automática y manual para el fascículo longitudinal superior derecho ((a), (b), (c) y (d)) e izquierdo ((e), (f), (g) y (h)). En la primera fila de cada grupo se muestra el fascículo con mayor densidad de fibras para la validación de la segmentación automática, mientras que en la segunda fila de cada grupo se muestra el fascículo resultante con menor densidad.

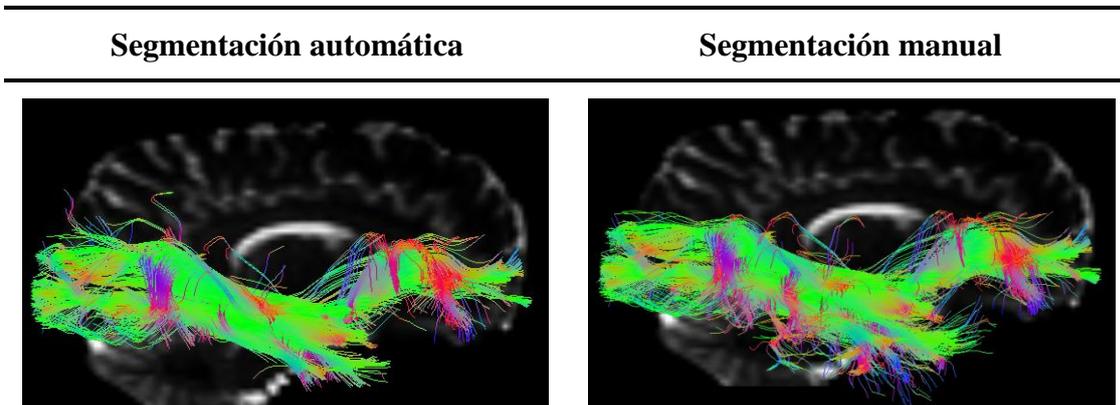
- **Fascículo longitudinal inferior**

La segmentación automática del fascículo longitudinal inferior ha dado en general buenos resultados, a excepción el ejemplo de la Figura 72(c), que presenta un reducido número de fibras en comparación con el resto de sujetos. En la siguiente imagen se muestra la comparación entre la segmentación automática y la manual para el mejor y el peor caso, tanto para el fascículo longitudinal inferior derecho como izquierdo.

Para el fascículo longitudinal inferior derecho, la delineación manual ha incrementado considerablemente el número de fibras en el individuo cuya segmentación automática había resultado menos satisfactoria (Figura 72(d)), incluyendo las radiaciones ópticas en el fascículo de interés. En la Figura 72(b) la obtención manual también ha aumentado la densidad de fibras, pero especialmente las inusuales.

Respecto al fascículo longitudinal inferior izquierdo, la segmentación manual ha dado resultados similares a la automática, tanto en el mejor caso (Figura 72(f)) como en el peor (Figura 72 (h)), llegando a aumentar la densidad de fibras aberrantes de la Figura 72(g).

Por todo ello, la segmentación automática para la extracción del fascículo longitudinal inferior es adecuada, especialmente la correspondiente al tracto izquierdo. Respecto al homólogo derecho, cabe destacar que, dependiendo de las características del individuo, las radiaciones ópticas no siempre se van a poder extraer mediante la segmentación automática.



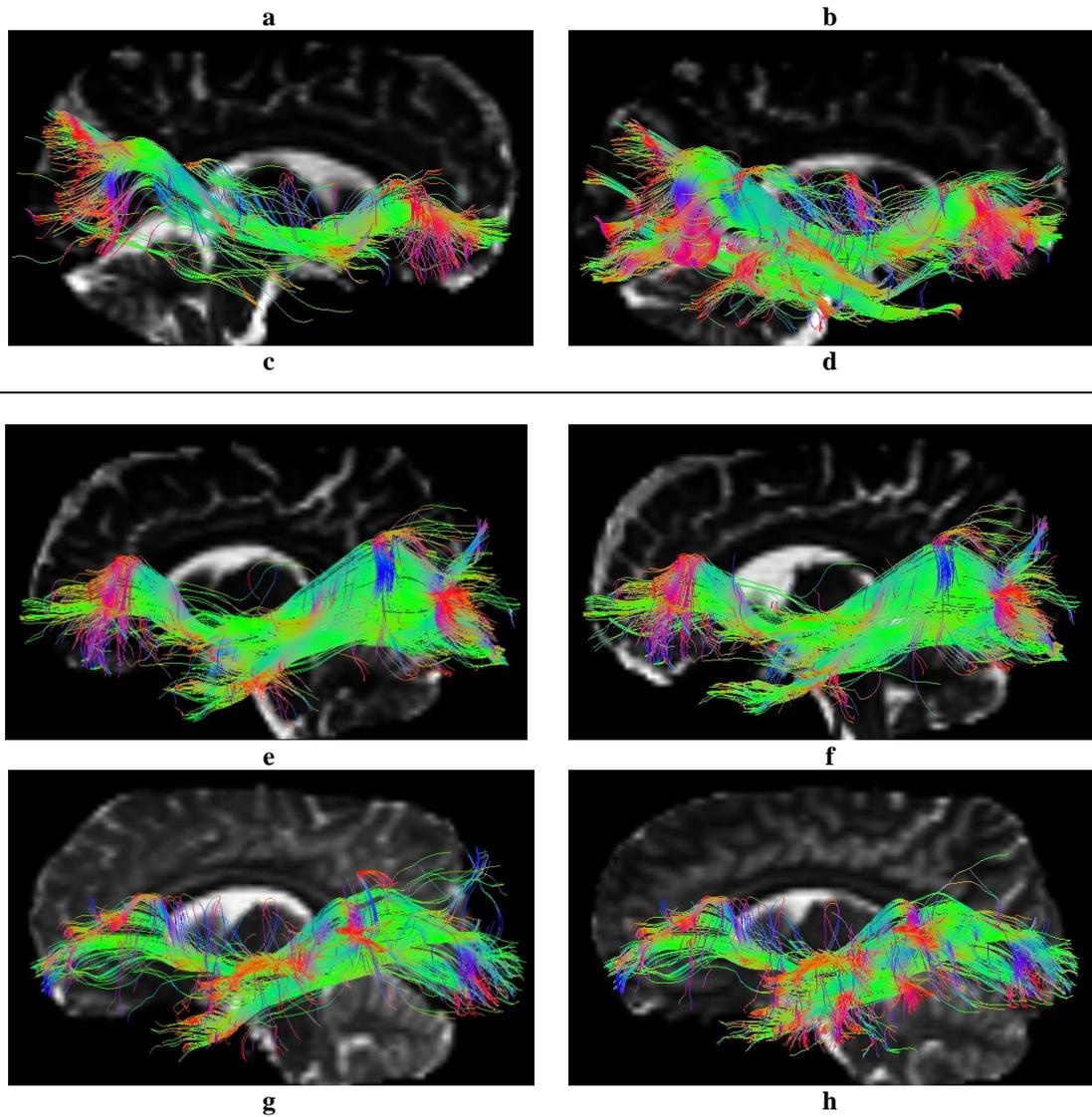


Figura 72: El grupo de imágenes se divide en dos partes, una para el fascículo derecho ((a), (b), (c) y (d)) y otra para el izquierdo ((e), (f), (g) y (h)). La primera fila de cada subgrupo corresponde a la segmentación automática que ha dado un tracto con mayor número de fibras, y la segunda al fascículo con menor número de fibras.

- **Fascículo uncinado**

Con el fin de realizar la validación cualitativa del uncinado, se ha comparado la segmentación manual y la automática tanto en el uncinado derecho como izquierdo. Respecto al fascículo derecho, se ha obtenido una densidad de fibras adecuada, siendo el peor caso el mostrado en la Figura 73(c). En él, la segmentación manual ha obtenido mayor densidad de fibras, pero no se ha incrementado de forma considerable, por lo que el resultado de la segmentación automática se debe a las características propias del individuo.

Respecto al uncinado izquierdo, la segmentación manual de la Figura 73(h) ha incrementado ligeramente el número de fibras del fascículo, pero sin cambios de gran relevancia. Por todo ello, se confirma que la extracción automática del uncinado se realiza adecuadamente y según las características del individuo.

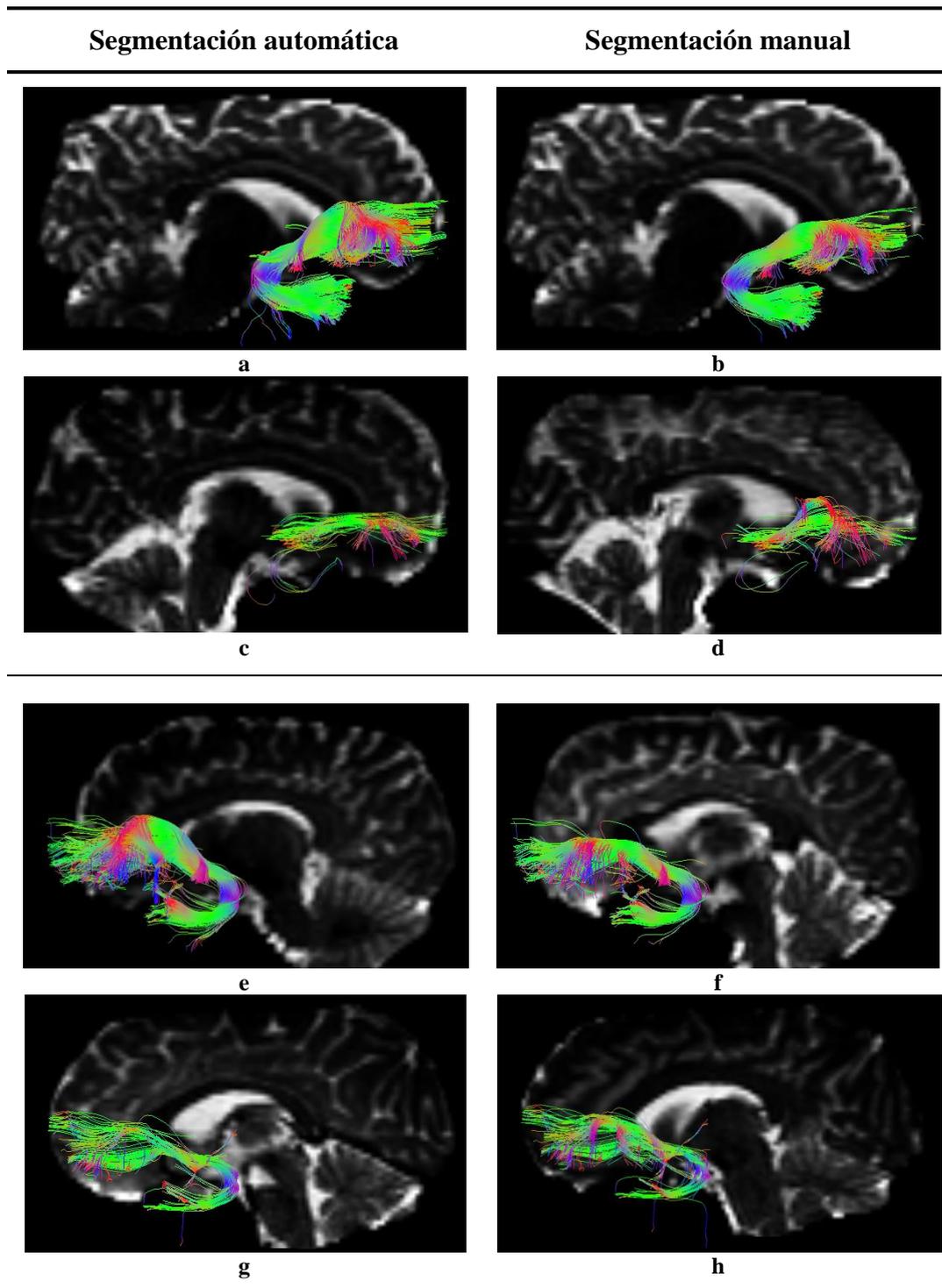


Figura 73: Validación de la segmentación automática de los fascículos uncinado derecho ((a), (b), (c) y (d)) e izquierdo ((e), (f), (g) y (h)). Dentro de cada subgrupo de imágenes se encuentra la segmentación automática más cercana a la ideal en la primera fila y en la segunda la que más se aleja.

- **Tracto corticoespinal**

La segmentación automática del tracto corticoespinal ha sido muy aproximada a la manual, obteniendo en todos los casos una densidad de fibras adecuada. La peor segmentación que se muestra en la Figura 74 (c) se debe a la cantidad de fibras aberrantes que aparecen, no

obstante, la delineación manual (Figura 74 (d)) permite eliminar solo una parte de dichas fibras. Respecto al tracto corticoespinal mejor segmentado de forma automática, el haber diseñado las regiones de interés manualmente ha incrementado la cantidad de fibras, pero especialmente las que no pertenecen a dicho tracto. Por todo ello, la segmentación automática del fascículo corticoespinal se ajusta fielmente a la manual.

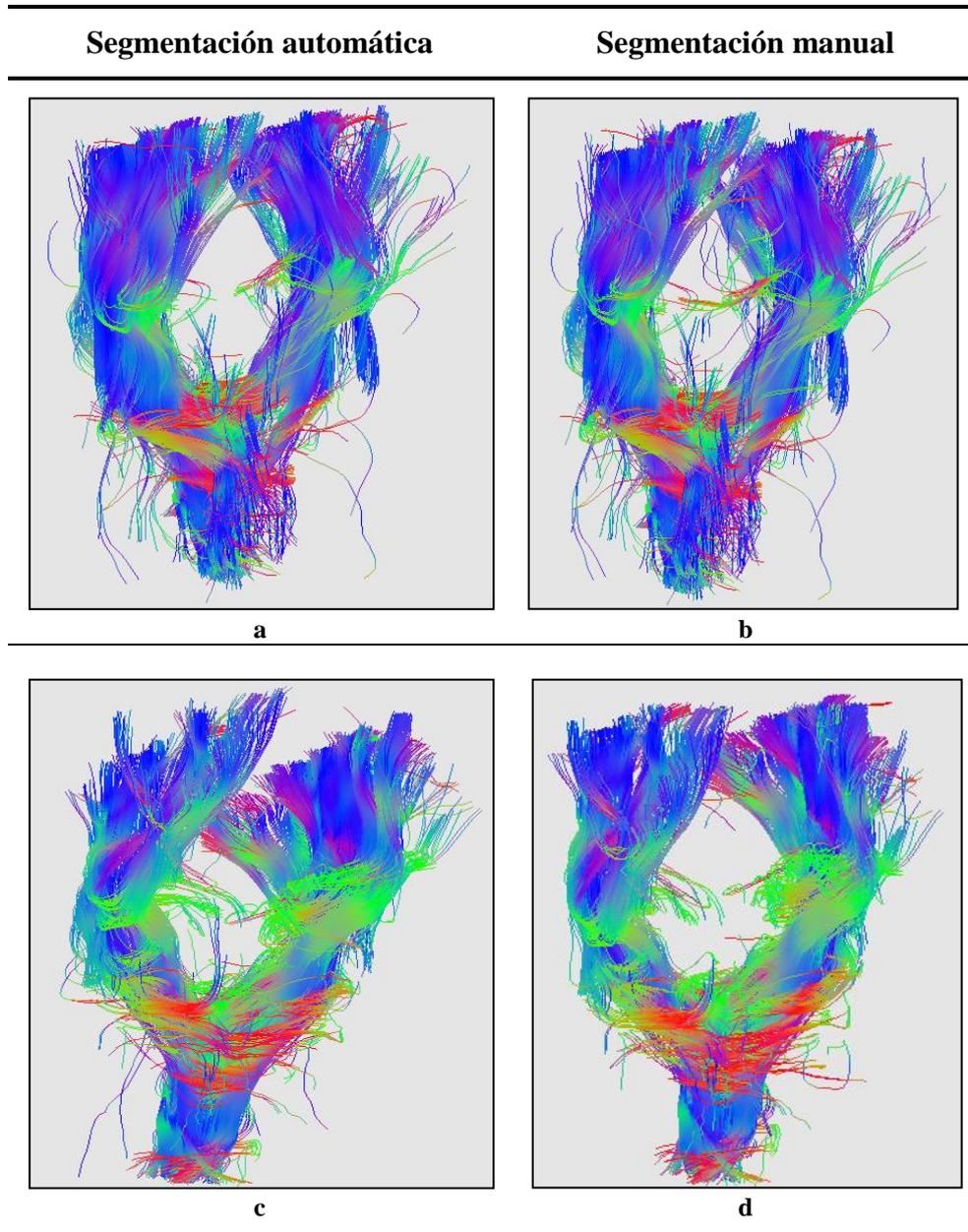


Figura 74: Validación de la segmentación automática del tracto corticoespinal. Se muestra en la primera fila el fascículo con menor número de fibras aberrantes que ha resultado de la segmentación automática y en la segunda fila el menos definido.

13.1.2. Grupo de casos

Una vez validada cualitativamente la segmentación automática de cada uno de los fascículos y habiendo determinado que reflejan las características propias de cada

individuo, se ha analizado dicha aplicación automática en individuos con alguna patología cerebral.

- **Cíngulo**

En la siguiente secuencia de imágenes se muestran 3 casos de anomalías cerebrales que han afectado al cíngulo. La primera fila corresponde al caso de teratoma pineal, donde tanto el fascículo derecho (Figura 75 (a)) como izquierdo (Figura 75 (b)) se ven desplazados de su posición original debido a la localización de la progresión tumoral. Además, el grosor del fascículo, es inferior a la usual. La segunda fila se trata de un sujeto con atrofia cortical difusa, cuyo cíngulo izquierdo (Figura 75 (d)) tiene un grosor muy inferior al usual, indicando la presencia de los focos de desmielinización detectados en la exploración del paciente. En tercer lugar, las imágenes de la Figura 75 (e) y Figura 75 (f) corresponden a un sujeto con meningioma frontal, donde se ve cómo se ha alterado el fascículo, tanto izquierdo como derecho.

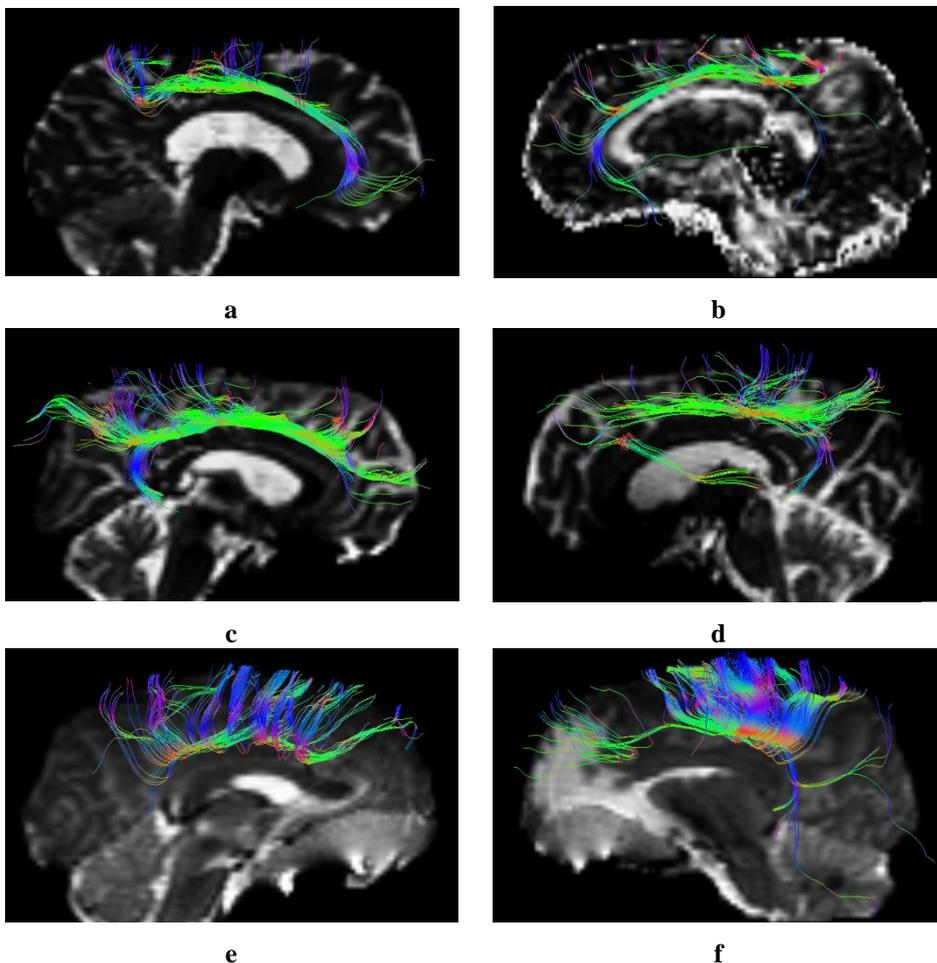
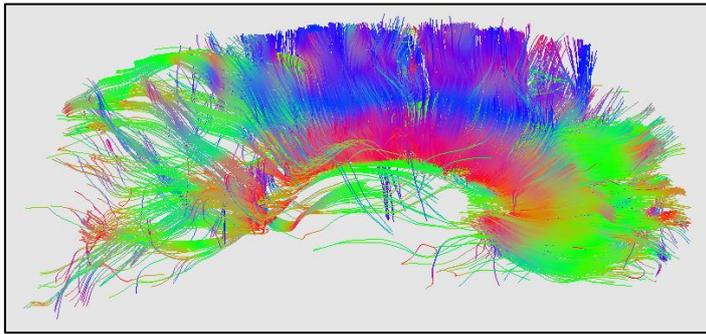


Figura 75: Ejemplos de validación automática para 3 patologías cerebrales: (a) y (b) corresponden a teratoma pineal, (c) y (d) se trata de atrofia cortical difusa, y (e) y (f) de meningioma frontal.

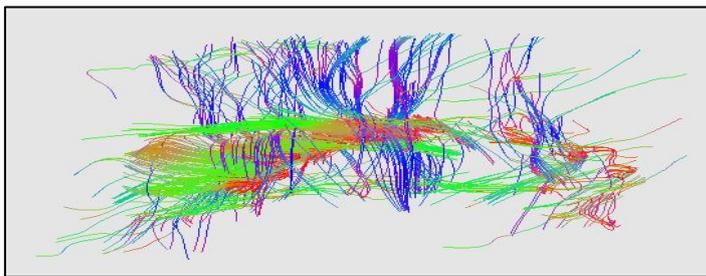
- **Cuerpo calloso**

Los dos casos que se muestran a continuación se tratan de la vista sagital derecha un sujeto con pequeñas áreas de desmielinización (Figura 76 (a)) y de un paciente con agenesia

completa del cuerpo calloso (Figura 76 (b)). En este último se aprecia cómo en la parte posterior hay ciertas fibras que tratan de unir los dos hemisferios, aunque se trata de una población muy reducida de fibras. En la zona posterior de la Figura 76 (a), hay una ausencia notable de fibras pertenecientes al cuerpo calloso. Pese a que dicho fenómeno también se ha visto en la validación de un sujeto sano en la sección 13.1.1-Grupo control, en este caso se observa además una pérdida de la densidad de las fibras que unen ambos hemisferios en la zona media del fascículo, correspondiendo a las zonas de desmielinización.



a



b

Figura 76: Validación de dos de las patologías que afectan el cuerpo calloso: (a) corresponde a un paciente con áreas de desmielinización; en (b) se trata de una agenesia completa de dicho fascículo.

- **Fórnix**

Las siguientes imágenes corresponden a la vista superior axial del fórnix. La primera imagen (Figura 77 (a)) se trata del mismo sujeto de la Figura 76 (a), mostrada con el fin de indicar que el fórnix no se ha visto tan afectado por los focos de desmielinización como el cuerpo calloso. La Figura 77 (b) se trata del fascículo de un paciente con meningioma frontal y cambios de sustancia blanca, donde se ve una acusada disminución del número de fibras del fascículo. Finalmente, en la Figura 77 (c) se muestra el fascículo de un individuo con focos de desmielinización en el que sí se refleja la disminución de mielina en sus axones.

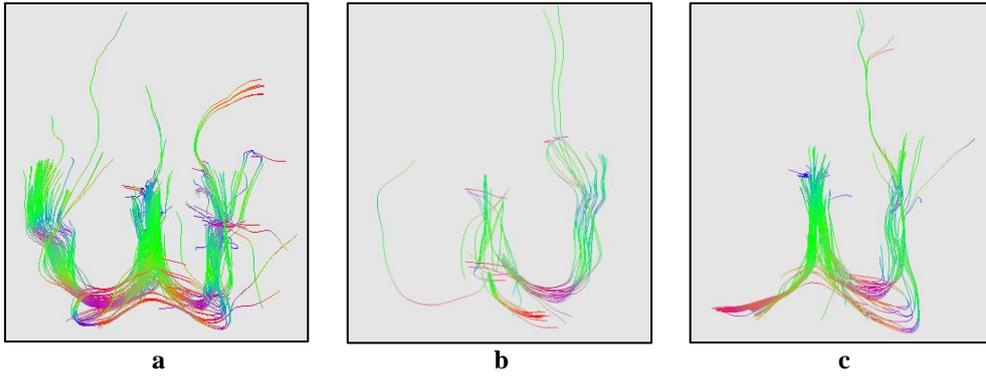
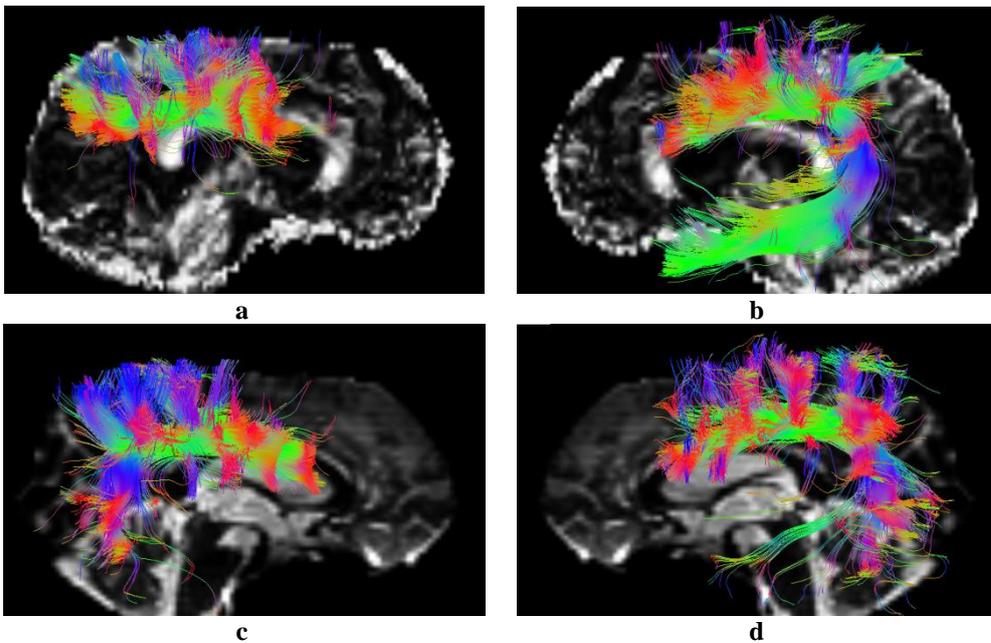


Figura 77: Validación de 3 fórnix: (a) y (c) corresponden a un paciente con áreas desmielinizantes, y (b) a un sujeto con meningioma frontal.

- **Fascículo longitudinal superior**

En la primera fila de la siguiente secuencia de casos, se muestra la imagen de fracción de anisotropía para un individuo con áreas de desmielinización. Además de apreciarse los pequeños focos especialmente en la zona frontal, el fascículo longitudinal superior derecho se ve afectado por la patología, presentando una notable deficiencia en el arqueado. Su homólogo izquierdo (Figura 78 (b)) también tiene una disminución en el número de fibras, pero no tan acusada. La segunda fila (Figura 78 (c) y Figura 78 (d)) corresponde al fascículo longitudinal superior de un paciente con meningioma frontal en el que las fibras no se han visto tan afectadas como el caso de las Figuras 78(e) y Figura 78 (f), pertenecientes a un paciente con progresión tumoral en la región frontal. En él, tanto el fascículo izquierdo como el derecho presentan una considerable reducción de sus fibras, tanto del arqueado como de aquellas que cursan en dirección antero-posterior y del lóbulo parietal a la región premotora.



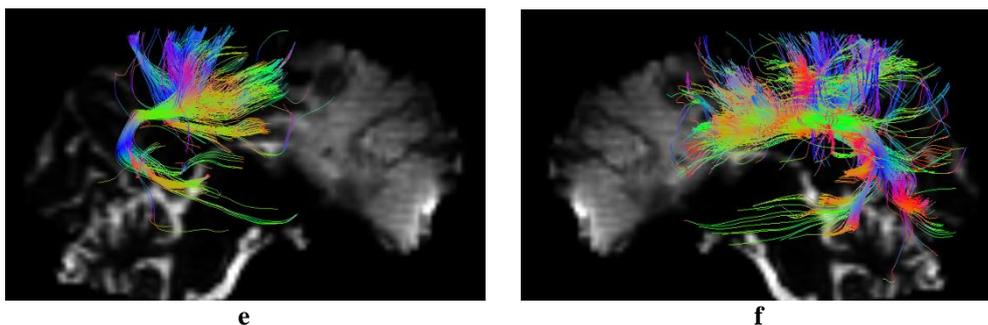


Figura 78: Validación de 3 ejemplos de patología que afectan al fascículo longitudinal superior. La primera fila muestra la imagen de fracción de anisotropía junto con el fascículo correspondiente a un individuo con focos desmielinizantes. La segunda fila ((c) y (d)) corresponde a un fascículo afectado por meningioma frontal, y ((e) y (f)) a una progresión tumoral.

- **Fascículo longitudinal inferior**

Como ejemplo de casos en los que se ve perjudicado el fascículo longitudinal inferior, se muestra en la Figura 79(a) y Figura 79(b) el individuo que presenta un teratoma en la región pineal. En ellas se ve que el fascículo longitudinal inferior, tanto derecho como izquierdo, está considerablemente dañado, especialmente las fibras correspondientes a la radiación óptica en la Figura 79(a) y al fascículo occipitofrontal en la Figura 79(b). Las imágenes de la segunda fila (Figura 79(c) y Figura 79(d)) corresponden al paciente con progresión tumoral mostrado en las Figuras previas 79(e) y Figura 79(f), con el fascículo longitudinal inferior muy afectado. El tracto izquierdo solamente conserva las fibras correspondientes a la radiación óptica, mientras que en el homólogo derecho dichas fibras también están considerablemente dañadas.

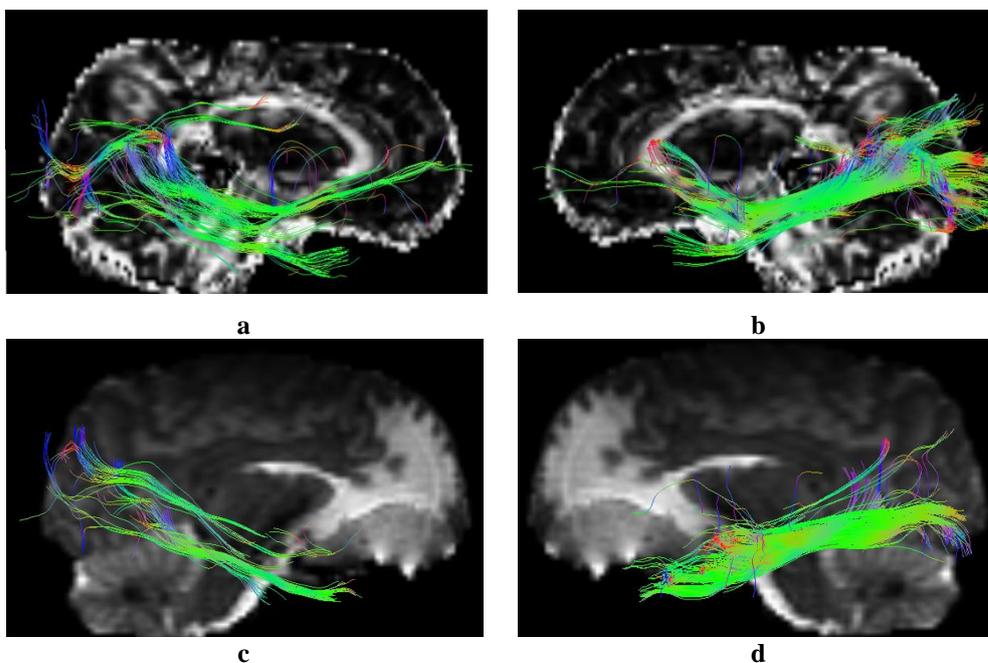


Figura 79: En (a) y (b) se presenta la validación en imágenes de fracción de anisotropía para el fascículo longitudinal inferior del individuo afectado por un teratoma pineal. En (c) y (d) se muestra la validación para dicho fascículo en un sujeto con progresión tumoral.

- **Uncinado**

En la siguiente secuencia de imágenes se muestra en primer lugar el individuo de ejemplo con atrofia cortical difusa (Figura 80(a) y Figura 80(b)). En ambos fascículos se aprecia una disminución del número de fibras, resultado de los pequeños focos de desmielinización. En la Figura 80(c) y Figura 80(d), se muestra el uncinado de uno de los individuos con meningioma frontal, cuya tumoración ha afectado el fascículo, especialmente el del hemisferio izquierdo.

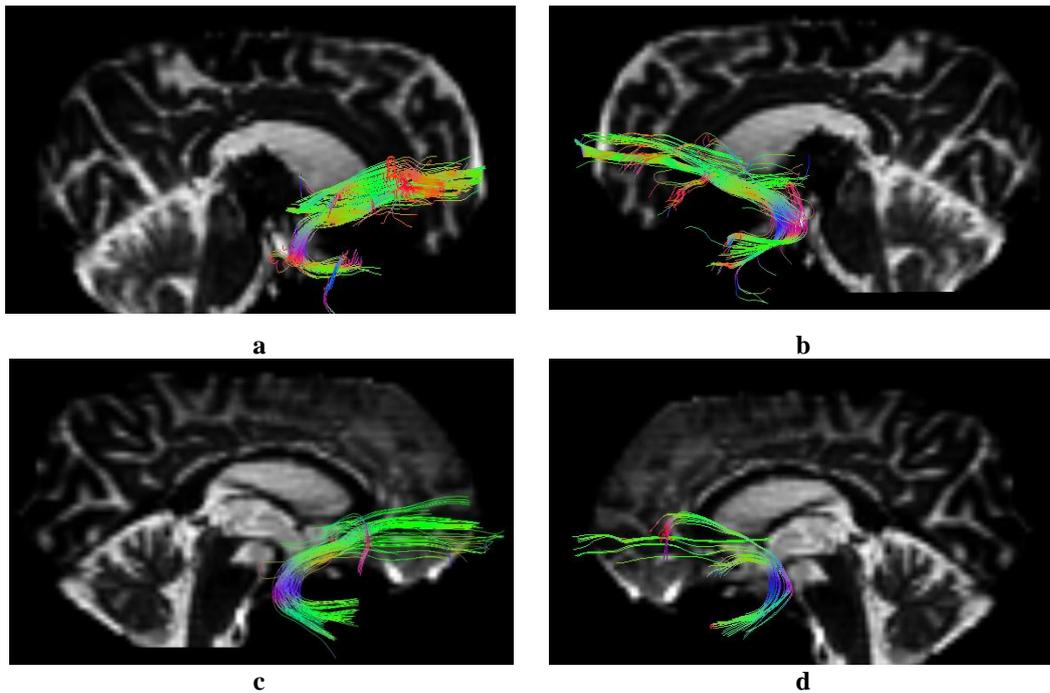


Figura 80: Validación del uncinado para un individuo con atrofia cortical difusa (a) y (b), y meningioma frontal (c) y (d).

- **Corticoespinal**

En este trabajo, el fascículo corticoespinal se ha visto afectado especialmente en los casos de meningioma frontal. El primero de los ejemplos de patologías que se muestran a continuación (Figura 81(a)) se trata de uno de los individuos con dicha afección. En la imagen se aprecia una reducción de la densidad de fibras del tracto en la región anterior, presentando además un aumento de fibras aberrantes en esa zona. La Figura 81(b) corresponde al paciente con agenesia completa del cuerpo caloso. Pese a dicha afección, el tracto corticoespinal mantiene parte de su estructura, aunque con una densidad de fibras inferior y un mayor número de desorganización de las mismas.

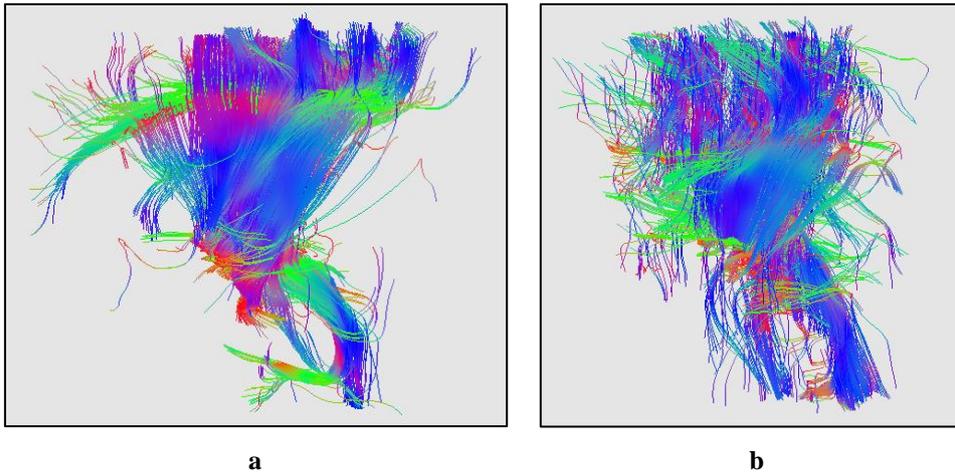


Figura 81: Validación del tracto corticoespinal en un sujeto con meningioma frontal (a) y en un individuo con agenesia del cuerpo calloso

13.2. Validación cuantitativa

Tras evaluar visualmente cada uno de los fascículos en el grupo de sujetos de validación y haber determinado que, efectivamente, la aplicación automática de las regiones de interés definidas en el atlas permite extraer correctamente cada uno de los fascículos, un experto en neuroimagen ha validado el resultado de dicha aplicación automática tal y como se ha comentado en la sección de Materiales y Métodos, obteniendo para cada fascículo la siguiente puntuación:

Fascículo		Puntuación	
		Ausencia fibras aberrantes	Densidad
Cíngulo	Derecho	5	4
	Izquierdo	5	4
Corticoespinal	Derecho	4	5
	Izquierdo	4	5
Cuerpo calloso		5	5
Fórnix		5	4
Longitudinal inferior	Derecho	4	5
	Izquierdo	4	5
Longitudinal superior	Derecho	4	5
	Izquierdo	4	5
Uncinado	Derecho	5	5
	Izquierdo	5	5

Tabla 5: Validación cuantitativa mediante tabla de puntuaciones.

14. Implicaciones

Dados los resultados obtenidos durante la validación, la aplicación automática de las regiones de interés creadas ha demostrado una extracción óptima de los fascículos axonales, permitiendo que en un futuro la variabilidad de la segmentación inter e intra-sujeto desaparezca del entorno clínico.

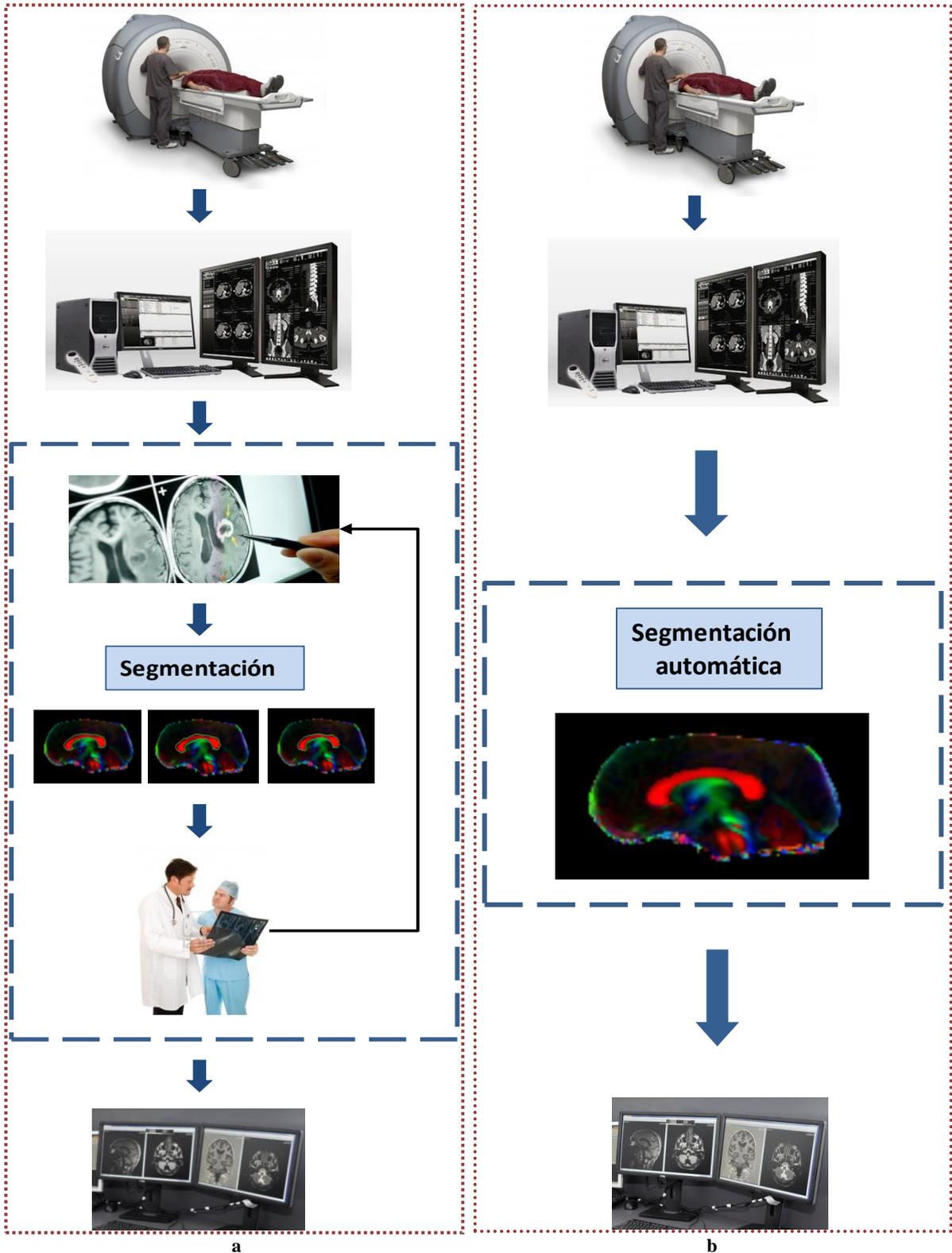


Figura 82: Imagen comparativa del flujo de trabajo actual mediante la segmentación manual (a), y el que se daría empleando la extracción automática de los fascículos de sustancia blanca (b). Adaptado de: [<http://www.plazademayo.info/archives/87968>], [<http://www.tecnicosradiologia.com/2012/10/las-pruebas-de-resonancia-magnetica-se.html>].

Además, dicha extracción automática va a permitir que el flujo de trabajo se simplifique. En la imagen de la Figura 82 se muestra la comparativa entre el entorno presente hasta la actualidad y el futuro que se daría con la automatización de la segmentación.

Ambos diagramas presentan elementos comunes, como es la primera etapa de exploración al paciente y la segunda, correspondiente al almacenamiento de la imagen en una estación Philips. No obstante, el análisis de las adquisiciones es diferente. En el primer diagrama, mediante una segmentación manual, el especialista en neuroimagen genera una región de interés, pero en el caso de presentarse anomalías, debe consultar a otro especialista y éste trazará una región de interés (inevitablemente diferente) para extraer el mismo fascículo, generando incluso más dudas entre los especialistas hasta la elaboración final del informe. En el segundo diagrama, se muestra cómo la segmentación automática elimina el bucle de confusión, haciendo más eficiente y rápido el análisis de la imagen.

CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN

En este capítulo se van a analizar los dos métodos de construcción del atlas, comparando cada uno de ellos y presentando algunos de los métodos utilizados por diferentes autores. Posteriormente se van a mencionar algunos de los atlas de sustancia blanca cerebral existentes en el entorno de la neuroimagen y qué beneficios aporta el atlas creado en el presente trabajo. Finalmente, se hace una valoración de los resultados obtenidos durante la validación así como de las herramientas empleadas.

15. Discusión

La imagen de resonancia magnética de tensor de difusión (DTI) está cobrando cada vez más importancia en la investigación de la neurociencia, ya que puede demostrar la estructura y propiedades de la sustancia blanca cerebral del tejido in vivo y de forma no invasiva [39]. El potencial de la DTI para explorar los caminos de sustancia blanca, consistentes en fascículos axonales, se basa en el hecho de que las moléculas de agua tienen mayor probabilidad de difundir a lo largo de las estructuras axonales que perpendicular a ellas. El método de reconstrucción virtual de los caminos de sustancia blanca, también conocido como tractografía de tensor de difusión, se está convirtiendo en una herramienta de valor diagnóstico para un gran número de enfermedades neuropatológicas. Además, las propiedades de difusión cuantitativas, tales como la fracción de anisotropía, han demostrado ser marcadores sensibles en el estudio de un amplio rango de patologías que alteran la sustancia blanca.

Cada vez más estudios incorporan estrategias de morfometría basada en vóxel para evaluar los cambios de los parámetros de difusión. En dichos análisis, los test estadísticos se realizan vóxel a vóxel, permitiendo detectar pequeñas diferencias entre sujetos pertenecientes a un espacio común. Además, en la rutina clínica también se seleccionan diversas regiones de interés con el fin de extraer los fascículos de sustancia blanca y determinar el alcance de la patología, requiriendo una segmentación automática o semi-automática de dichas regiones. Esta tarea puede ser bastante laboriosa y confusa debido a la variabilidad inter, intra-sujeto durante la delineación.

Durante este trabajo, en primer lugar se ha creado un atlas de sustancia blanca cerebral a partir de imágenes DTI de sujetos sanos, con el fin de normalizar diferentes individuos a dicho estándar y detectar diferencias entre ellos. Seguidamente, se han generado en dicho atlas 7 de las regiones de interés más utilizadas en el escenario clínico actual para su posterior aplicación en nuevos individuos y la extracción automática de los fascículos axonales correspondientes (tracto corticoespinal, cuerpo caloso, fórnix, longitudinal inferior, longitudinal superior, cíngulo y uncinado).

Para la utilización de las imágenes DTI fue necesario una etapa de preprocesado, similar a la seguida por otros autores ([40], [41], [42]). Se empleó la librería software FSL, mediante la que se realizó, para cada individuo, una corrección de las corrientes parásitas y movimientos de la cabeza, la extracción de la máscara del cerebro y la obtención de los parámetros de la difusión, así como de los vectores propios y los valores propios.

Para la creación del atlas se abordaron dos procedimientos, utilizando en ambos casos el software SPM de Matlab ([43], [44]).

El primer método de construcción del atlas consistió en obtener un grupo de parámetros de deformación según la metodología presentada por Mohammadi S. Ésta se basa en un proceso iterativo en el que primero se normalizan las imágenes b_0 de todos los sujetos y se crea un espacio promedio común a todos ellos. Posteriormente, los parámetros de deformación se aplican a las imágenes de fracción de anisotropía (FA) y se realiza un procedimiento iterativo similar al aplicado previamente para b_0 , obteniendo como resultado una imagen de FA común y un fichero con los parámetros de deformación para cada sujeto.

La siguiente fase era normalizar las imágenes DTI a la imagen de FA creada. Dado que las imágenes debían pertenecer a un sistema de coordenadas común para la aplicación de los parámetros de deformación, se investigó cuál sería el sistema que daría mejores resultados.

Según la literatura encontrada ([33], [45]), si las imágenes de una modalidad (DTI) se quieren normalizar a una modalidad diferente (FA), primero tienen que corregistrarse al estándar de FA y posteriormente aplicarles los parámetros de deformación obtenidos durante la normalización de las imágenes de FA a su estándar. No obstante, tras realizar diversas pruebas y encontrar que otros estudios ya habían aplicado con éxito una normalización de secuencias SE-EPI a un estándar de secuencia EPI [46], se optó por esta segunda alternativa.

Por otro lado, la normalización de imágenes de tensor de difusión es un reto en comparación con la alineación de imágenes escalares, ya que cada vóxel se representa por un tensor que describe el proceso de difusión tridimensional [39]. Algunos métodos registran las imágenes del tensor pero no reorientan los tensores durante el registro [47], [48]. No obstante, diversos autores, han demostrado que dicha práctica no ofrece una completa precisión en la correspondencia de las imágenes [49]. En consecuencia, cualquier imagen que vaya utilizarse como referencia para el correregistro, también debe contener dicha información multicomponente.

Así, la imagen DTI de cada sujeto se descompuso en las 16 imágenes correspondientes a cada dirección gradiente. Con el fin de realizar una normalización completa, durante el primer método de construcción del atlas, se normalizó cada una de las direcciones al espacio estándar de secuencia EPI que contiene SPM8 de Matlab. A continuación, para cada sujeto, tras obtener un fichero .mat con las deformaciones aplicadas a cada dirección durante el proceso de la normalización, se aplicó esa misma transformación para cada vector gradiente del fichero .bvec.

Posteriormente, para cada sujeto y a cada una de las 16 imágenes correspondientes a las direcciones gradiente, así como a cada vector gradiente, se les aplicó el parámetro de deformación FA-b0 correspondiente.

A continuación, cada una de las direcciones se promedió, proceso que también se aplicó a cada uno de los vectores gradiente de los ficheros .bvecs. Así, el atlas construido estaba formado por las 16 imágenes promedio y un fichero .bvec. Con el fin de obtener la estimación de los tensores, el mapa de fracción de anisotropía y, finalmente, los tractos correspondientes, el atlas se procesó mediante el software MedINRIA. No obstante, la estimación de los tensores no fue la esperada y, tras realizar diversas pruebas, se concluyó que, las deformaciones aplicadas a los vectores gradiente, introducían alteraciones en la imagen definitiva del atlas, impropias de una normalización precisa, por lo que se optó por realizar únicamente un promedio de cada vector gradiente, omitiendo el resto de deformaciones aplicadas. En definitiva, el atlas obtenido mediante el primer método de construcción, está formado por las 16 imágenes pertenecientes a las direcciones DTI de cada sujeto, normalizadas y promediadas, y por un fichero .bvec resultado de promediar el fichero .bvec de cada individuo.

El segundo método de construcción del atlas se implementó con el fin de eliminar la normalización al estándar de secuencia EPI, ya que se trata de una secuencia diferente a la de las imágenes del presente trabajo y está formada por una transformación de un gran número de imágenes, por lo que no permite reflejar ciertos detalles anatómicos y puede que no represente adecuadamente la población con la que se está trabajando. En diversos estudios, se encontró que uno de los sujetos del grupo de imágenes a procesar se seleccionaba como imagen de referencia ([50], [51]). Por un lado, el atlas construido era específico al estudio, pero, por otro lado, el sujeto seleccionado debía tener una topología representativa de su grupo, ya que de no ser así, el atlas resultante podía presentar

inherentemente características únicas de la imagen de referencia, resultando en un sesgo. Así, se eligió un sujeto varón, de edad similar a la media del conjunto, como individuo que serviría de referencia para la normalización (sujeto varón de 22 años). Para incluir la información del tensor en la medida de lo posible, se dividió cada imagen DTI en sus 16 direcciones y se crearon 16 grupos de 50 imágenes cada uno. Siguiendo una metodología más sencilla, dentro de cada grupo, las 49 imágenes sufrieron una transformación de cuerpo rígido a la dirección de referencia y se promediaron. Posteriormente, las imágenes registradas se normalizaron a dicho promedio, y se promediaron de nuevo. Estas 16 imágenes promediadas forman la imagen DTI del segundo atlas. Respecto a la información de los vectores gradiente, se realizó un promedio de cada fichero .bvec, creando un único fichero correspondiente al del atlas. En este caso, la estimación de los tensores, la obtención del mapa de fracción de anisotropía y la reconstrucción de los tractos también se realizó mediante MedINRIA de forma adecuada.

El primer atlas, mantiene la forma del contorno del cerebro y distingue claramente todos los fascículos de interés en los diferentes cortes. No obstante, debido a las sucesivas etapas de normalización, el atlas tiene unas dimensiones inferiores a las imágenes originales (79x95x68 frente a 128x128x60 de las adquisiciones más pequeñas) y un incremento del tamaño del vóxel (2x2x2mm frente a 1,75x1,75x2mm de algunos escáneres), haciendo que, durante la deformación de algunas de las imágenes al atlas durante el proceso de normalización, se perdiera resolución. El segundo atlas tiene unas dimensiones de 144x144x64 y un tamaño de vóxel igual a 1,56x,156x1,87mm, por lo que en la normalización ha habido imágenes que han incrementado su resolución, mejorando el resultado final del atlas. En todos los planos, el atlas construido mediante el segundo método presenta un incremento de la definición de los contornos y la intensidad de los colores en el mapa de fracción de anisotropía, lo que implica mayor densidad de fibras. No obstante, se ha visto que el segundo atlas tiene el contorno del cerebro cortado en la región parietal, mientras que el primero justo en dicha zona presenta distorsiones de la anisotropía. Así, el primer atlas, aunque mantenga aproximadamente la forma del contorno del cerebro, no refleja de forma veraz la anisotropía en esa zona.

Para confirmar las afirmaciones mencionadas mediante los mapas de fracción de anisotropía, se han reconstruido los tractos de sustancia blanca de cada atlas. De esta manera, pese a la distinción clara de algunos fascículos incluso antes de realizar la segmentación, se ha confirmado el aumento de densidad de fibras en el segundo atlas. El fascículo longitudinal superior, el cuerpo caloso o el cíngulo son tres de los tractos que presentan mayor diferencia con respecto al primer atlas únicamente mediante análisis visual. Además, se han encontrado fibras aberrantes en la zona parietal del primer atlas, coincidiendo con las distorsiones vistas en el corte sagital del mapa de fracción de anisotropía. Así, tal y como se ha mencionado en la sección 11.3 – Comparación entre atlas, el atlas que se utiliza durante la segmentación de las regiones de interés es el construido mediante el segundo método. En él, para la extracción de cada fascículo, se ha aplicado una combinación de regiones de tipo AND y de tipo NOT, siguiendo una metodología de extracción de fibras aberrantes para que la futura aplicación en nuevos individuos sea lo más óptima posible.

Dicha aplicación se ha validado mediante 2 grupos, uno de 8 sujetos sanos y un segundo de 8 individuos con alguna alteración neurológica.

En la tractografía, no existe un *ground truth* para la validación. La mayoría de las veces ha sido cualitativa, comparando los resultados con la anatomía normal de sustancia blanca derivada de disecciones o estudios histológicos. Otros estudios, han comparado la tractografía directamente con técnicas de trazado invasivas, como RM potenciada con manganeso. Por otro lado, las medidas cuantitativas existentes solo son aplicables cuando se compara una segmentación manual con una automática y la manual se haya realizado sobre el elemento real, no sobre una estimación, como es el caso de la tractografía. En este trabajo los resultados se evalúan en base a un conjunto de criterios cualitativos y cuantitativos. La evaluación cualitativa realizada en el grupo de sanos, compara la segmentación manual con la automática analizando la corrección del tracto y la presencia de fibras aberrantes. En este grupo se ha visto que la aplicación de las regiones de interés creadas extrae los fascículos tal y como lo haría la segmentación manual. A excepción de la segmentación automática del fascículo longitudinal inferior, en la que en 7 de los 8 individuos sanos ha extraído los tractos tal y como lo haría la segmentación manual, en el resto de fascículos, la segmentación automática ha obtenido unos resultados muy similares a la manual, por lo que se puede afirmar que extrae correctamente los tractos.

Respecto a la validación del grupo de casos, se ha visto si la segmentación automática obtiene los fascículos en relación a las lesiones (de causa tumoral o desmielinizantes, y en agenesia de cuerpo calloso) que presenta cada sujeto. En el caso del teratoma en la región pineal, se ha visto la relación entre el tumor y el desplazamiento que produce en fascículos cercanos, como en el cuerpo calloso y el cíngulo, y cómo afecta directamente a los fascículos cuyas ubicación es la de la lesión (en este caso, el fascículo longitudinal inferior). En los casos de meningioma y progresión tumoral se ha visto cómo perjudica la infiltración del tumor. Para este último, dado que fascículos como el longitudinal superior e inferior presentan mayor pérdida de fibras en el tracto derecho que en el izquierdo, se puede afirmar que la progresión es más acentuada hacia el hemisferio derecho. En el caso de meningioma frontal, para un mismo paciente se ha mostrado su efecto en el fórnix, fascículo longitudinal superior y tracto corticoespinal, viendo cómo las astas posteriores del fórnix y la región frontal del tracto corticoespinal estaban considerablemente afectadas. Respecto a los focos desmielinizantes, se han obtenido fascículos que efectivamente se veían dañados por dichas lesiones, como por ejemplo el uncinado y el cíngulo de un sujeto con atrofia cortical difusa. Además, para un mismo individuo, no todos los tractos se veían afectados por igual, como es el caso de un paciente en el que la pérdida axonal era considerablemente más acentuada en el cuerpo calloso que en el fórnix, sirviendo como guía para determinar las áreas que se estaban viendo más afectadas. Finalmente, cabe destacar el caso de agenesia completa del cuerpo calloso, en el que la extracción automática ha mostrado las severas diferencias con el resto de pacientes, aún obteniendo algunos de los fascículos, como el tracto corticoespinal.

Respecto a la validación cuantitativa, ésta ha consistido en la puntuación de los fascículos por parte de un experto en neuroimagen del Grupo Hospitalario Quirón. Mediante esta evaluación se ha determinado que tanto en número de fibras aberrantes como en densidad de los fascículos, la segmentación automática podría reemplazar a la manual. En la Tabla 5 se observa cómo la mayor parte de los fascículos han obtenido una puntuación global de 5, tanto para el aspecto de ausencia de fibras aberrantes como para la densidad de fibras pertenecientes a cada fascículo. En concreto, la segmentación automática para el cuerpo calloso y el fascículo uncinado es completamente adecuada. En el resto de fascículos, la peor puntuación ha sido de 4 (siendo el umbral mínimo un 1 y el máximo un 5), por lo que

se puede confirmar que el atlas creado así como las regiones de interés segmentadas son prometedoras para la futura integración en el escenario clínico.

Aspectos como la normalización a la imagen de referencia de secuencia EPI, restringiendo el tamaño de vóxel y las dimensiones de las imágenes a las de dicho espacio, es uno de los motivos que han empeorado los resultados esperanzadores que la deformación basada en contraste FA-b0 podía dar. Por otro lado, en ninguno de los dos métodos se ha podido aplicar una deformación completa de los tensores, puesto que el software utilizado para la normalización, SPM8, presentan ciertas limitaciones. SPM8 no permite trabajar con imágenes NIFTI 4D, tal y como las procesa FSL, y para el registro de las imágenes, si se quiere mantener la información del tensor, se debe descomponer la imagen en cada una de sus direcciones. Se han investigado otras herramientas existentes para la visualización y estimación de los tensores, como TrackVis, pero la reconstrucción de las fibras en imágenes normalizadas mediante los procedimientos anteriormente descritos, no generaba los resultados esperados. Durante la normalización de las imágenes de tipo NIFTI sus cabeceras se modifican, haciendo que la herramienta tenga dificultades durante la lectura de las mismas. Respecto a herramientas de normalización y construcción del atlas, se ha estudiado la herramienta DTI-TK, pero su entorno especializado no permite el funcionamiento para usuarios poco expertos y presenta dificultades en la lectura de las cabeceras de las imágenes NIFTI. Finalmente, se ha estudiado la herramienta Tracula, desarrollada para la reconstrucción de los principales fascículos de sustancia blanca cerebral a partir de imágenes ponderadas en difusión mediante un algoritmo probabilista. Esta herramienta automatiza el proceso de extracción de fascículos axonales, incluyendo las etapas previas de pre-procesado y normalización a un espacio común. Este espacio puede ser el INM o CVS (*Combined volumetric and surface-based registration*), que permite registrar a los sujetos entre sí o a un atlas predeterminado. Este software realiza un flujo de trabajo similar al del trabajo presentado. No obstante, en caso de extraer los fascículos axonales a un único individuo, éste se normaliza al espacio estándar de INM, por lo que puede presentar la falta de precisión mencionada anteriormente en este mismo apartado.

Así, este trabajo aporta el disponer de un atlas específico a la población de Valencia, sobre el que realizar la normalización y la segmentación de las regiones de interés, para posteriormente ser aplicadas de forma automática a nuevos individuos normalizados al atlas construido.

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

A modo de conclusión, en este capítulo se abordan las líneas futuras en las que se está trabajando, así como un resumen de los aspectos logrados en este proyecto.

16. Líneas futuras

Dados los resultados conseguidos, se sigue trabajando para integrar el atlas construido, así como las regiones de interés, en el entorno clínico. Además, se han analizado las propuestas de mejora siguientes:

- **Aumento de la muestra**

Las adquisiciones seleccionadas para este trabajo, corresponden a sujetos que fueron a la unidad de radiología y, debido a la sintomatología, se les hizo una resonancia magnética de tensor de difusión, por lo que el número de sujetos sanos encontrados en el rango de 2008 y 2012 no ha sido numeroso. A pesar de este aspecto, se encontraron 50 sujetos etiquetados como sanos para la construcción del atlas y 16 para la validación posterior. Mediante esta muestra se ha determinado que los fascículos se extraen correctamente en los individuos sanos y que en los sujetos con alteraciones neurológicas se aprecia tanto el alcance del tumor, como el efecto de enfermedades difusas que cursan con focos desmielinizantes. No obstante, para alcanzar una óptima validación, la muestra se ha ampliado a 50 sujetos con el fin de encontrar diferencias estadísticamente significativas entre sanos y enfermos, es decir, que la extracción automática permita distinguir sanos de enfermos con un porcentaje de error inferior al 0,05.

- **Nueva técnica de extracción de los fascículos axonales**

La metodología empleada en la construcción del segundo atlas realiza primero un corregistro afín para que todas las imágenes tengan las mismas dimensiones y el mismo tamaño de vóxel. A continuación se procede a una normalización no lineal para ajustar los pequeños detalles. Estas deformaciones se aplican a cada una de las imágenes correspondientes a las direcciones, pero deberían aplicarse también a los vectores gradiente. Durante este trabajo se ha llevado a cabo una revisión de cada una de las herramientas que permiten la visualización de los fascículos y la normalización de imágenes de tensor de difusión. Una futura propuesta sería, como alternativa a la extracción de los fascículos de sustancia blanca a partir de un atlas DTI, obtener la información de la conectividad cerebral a partir de las imágenes de FA. Esta técnica de análisis estadístico vóxel a vóxel utiliza las imágenes de FA para obtener la estructura direccional de los tractos (o esqueleto) común a una población dada. Dado que a lo largo del primer método de construcción del atlas de este trabajo se ha creado una imagen de FA común a toda la población utilizando una técnica de combinación de contraste FA-b0, y se normalizaron las imágenes originales a dicho espacio, sería posible agrupar dichas imágenes en un fichero 4D y aplicarle el algoritmo de esqueletización, incluido en la librería software FSL.

- **Integración en el entorno clínico**

El objetivo principal de este proyecto es la eliminación de la subjetividad en la segmentación de regiones de interés y consiguiente extracción de los fascículos axonales, disminuyendo posibles interpretaciones erróneas y permitiendo que los especialistas dispongan de más tiempo para un mayor número de pacientes.

Además de la ampliación de la muestra de validación, se ha analizado la aplicabilidad del atlas a adquisiciones de diferentes dimensiones. Para ello, se debe normalizar el nuevo individuo al atlas. Siguiendo con la metodología aplicada mediante SPM8, si no coincide el número de direcciones, se normaliza una proporción de ellas y el resto se normalizan en base a la deformación que hayan seguido las más cercanas. De esta forma, el atlas construido puede utilizarse para comparar adquisiciones de cualquier tamaño de vóxel y dimensiones.

- **Publicación científica**

El artículo científico que se está finalizando, ya incluye una muestra de validación ampliada a un mayor número de individuos sanos y enfermos, lo que permite consolidar los resultados obtenidos y caminar hacia la integración del atlas, así como de las regiones de interés generadas.

17. Conclusiones

Durante este proyecto se ha realizado una amplia revisión de las técnicas de normalización, viendo que la metodología recomendada, especialmente en muestras de diferentes edades y sexo, incluye una transformación de cuerpo rígido en primer lugar para una adaptación de las dimensiones y el tamaño del vóxel, y posteriormente una transformación no lineal para ajustar los pequeños detalles de las imágenes. Tras la implementación de dos metodologías de construcción de atlas, se ha visto que una normalización inicial a un espacio que no sea específico de la población con la que se está trabajando, no ofrece una precisión adecuada, dando mejores resultados una transformación a un sujeto que represente la población.

Por otro lado, mediante el atlas construido se han definido diversas regiones de interés que han extraído correctamente los tractos correspondientes. Dicha segmentación se ha basado en la generación manual de dos tipos de regiones, una por la que se restringen los tractos que discurren por dicha área, y otra encargada de eliminar las fibras aberrantes del plano.

La validación de la aplicación automática de las regiones de interés definidas en el grupo de sanos ha demostrado que obtiene los fascículos de sustancia blanca tal y como lo haría la segmentación manual, ya que los casos con menor densidad de fibras, presentaban dicha característica en ambos tipos de segmentaciones. Respecto a la validación de la automatización de las regiones de interés en sujetos con alguna alteración neurológica, se ha observado qué fascículos estaban más dañados por focos desmielinizantes, así como el efecto de un tumor en las zonas próximas y adyacentes a él.

Estos resultados han despertado el interés de una validación en una muestra de mayor tamaño, con el fin de confirmar los resultados obtenidos e integrar el atlas construido, así como las regiones en él generadas. Esto implicaría una disminución de la variabilidad en la segmentación de regiones de interés necesarias para extraer el fascículo correspondiente y la unificación de resultados en entornos clínicos diferentes.

Ante la importancia de los resultados ya obtenidos en este trabajo, tanto la metodología como los avances logrados hasta la fecha, fueron presentados en la European Society for

Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB) 2013, del 3 al 5 de octubre en Toulouse, mediante formato de poster electrónico.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] A. R. Torner, *Introducción al estudio de la anatomía del sistema nervioso*, Valencia, 2011.
- [2] P. A. Kinser, «serendip,» Septiembre 2012. [En línea]. Available: <http://serendip.brynmawr.edu/bb/kinser/Structure1.html>. [Último acceso: Octubre 2013].
- [3] C. Perrine, «Tractographie cérébrale par IRM de tenseur de diffusion: Influence des paramètres d'acquisition et de la méthode de tractographie sur la reproductibilité et la plausibilité anatomique des résultats dans la perspective d'une application en routine clinique,» Toulouse, 2008.
- [4] «Uncinate fasciculus,» Wikipedia, Junio 2013. [En línea]. Available: http://en.wikipedia.org/wiki/Uncinate_fasciculus. [Último acceso: Octubre 2013].
- [5] «Cingulum (brain),» Wikipedia, 2013. [En línea]. Available: [http://en.wikipedia.org/wiki/Cingulum_\(brain\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Cingulum_(brain)). [Último acceso: Octubre 2013].
- [6] M. ASHTARI, «Anatomy and functional role of the inferior longitudinal fasciculus: a search that has just begun,» *Developmental Medicine & Child Neurology*, vol. 54, nº 1, pp. 6-7, 2012.
- [7] «Superior longitudinal fasciculus,» Wikipedia, Junio 2013. [En línea]. Available: http://en.wikipedia.org/wiki/Superior_longitudinal_fasciculus. [Último acceso: Octubre 2013].
- [8] «Optic radiation,» Wikipedia, 2013. [En línea]. Available: http://en.wikipedia.org/wiki/Optic_radiation. [Último acceso: Octubre 2013].
- [9] «Pyramidal tracts,» Wikipedia, 2013. [En línea]. Available: http://en.wikipedia.org/wiki/Pyramidal_tracts. [Último acceso: Octubre 2013].
- [10] «Fórnix of the brain,» Wikipedia, 2013. [En línea]. Available: http://en.wikipedia.org/wiki/Fornix_of_the_brain. [Último acceso: Octubre 2013].
- [11] «Corpus callosum,» Wikipedia, 2013. [En línea]. Available: http://en.wikipedia.org/wiki/Corpus_callosum. [Último acceso: Octubre 2013].
- [12] «Rappels de RMN,» Wikipedia, Abril 2013. [En línea]. Available: http://fr.wikipedia.org/wiki/Imagerie_par_r%C3%A9sonance_magn%C3%A9tique#Rappels_de_RMN. [Último acceso: Mayo 2013].
- [13] «Brownian motion,» Wikipedia, Marzo 2013. [En línea]. Available: http://en.wikipedia.org/wiki/Brownian_motion. [Último acceso: Mayo 2013].
- [14] P. Mukherjee, J. Bermana, S. Chunga, C. Hessa y R. Henry, «Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings,» *AJNR*, nº 29, pp. 632-641, 2008.

- [15] E. O. Stejskal y J. E. Tanner, «Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient,» *The Journal of Chemical Physics*, vol. 42, p. 288, 1965.
- [16] G. P. Winston, «The physical and biological basis of quantitative parameters derived from diffusion MRI,» *Quantitative imaging in medicine and surgery*, vol. 2, n° 4, pp. 254-265, 2012.
- [17] S. Skare, *Diffusion Tensor Imaging (DTI)*.
- [18] «Valeur propre, vecteur propre et espace propre,» wikipedia, Abril 2013. [En línea]. Available: http://fr.wikipedia.org/wiki/Valeur_propre,_vecteur_propre_et_espace_propre. [Último acceso: Septiembre 2013].
- [19] A. C. Yazid CHERFA, «Tenseurs de Diffusion et IRMS de Diffusion,» *SETIT*, 2009.
- [20] A. L. Alexander, J. E. Lee, M. Lazar y A. S. Field, «Diffusion tensor imaging og the brain,» *Neurotherapeutics*, n° 4, pp. 316-329, 2007.
- [21] «Susumo Mori, Ca M van Ziik,» n° 15, pp. 468-480, 2002.
- [22] S. Jbabdi y H. Johansen-Berg, «Tractography:Where do we go from here?,» *Brain connectivity*, vol. 1, n° 3, 2011.
- [23] K. Yamada, K. Akazawa, S. Yuen y T. Nishimura, «Clinical MR tractography: past, present and future,» *Medicamundi*, vol. 53, n° 2, 2009.
- [24] P. Hangman, L. Jonasson, P. Maeder, J.-P. Thiran, W. Van F y R. Meuli, «Understanding diffusion MR imging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond,» *Radiographics*, n° 26, pp. 205-223, 2006.
- [25] Q. D. MD, R. C. Welsh, T. L. Chenevert, R. C. Carlos y P. Maly-Sundgren, «Clinical applications of diffusion tensor imaging,» *Journal of magnetic resonance imaging*, n° 19, pp. 6-18, 2004.
- [26] «dcm2nii DICOM to NIfTI conversion,» Mc Causland Center, [En línea]. Available: <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/dcm2nii.html>. [Último acceso: Septiembre 2012].
- [27] F. Analysis Group, «FMRIB Software Library v5.0,» FMRIB, Septiembre 2012. [En línea]. Available: <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>. [Último acceso: Septiembre 2012].
- [28] «Diffusion,» MRRC wiki, Junio 2013. [En línea]. Available: <http://mrrcwiki.einstein.yu.edu/index.php/Diffusion>. [Último acceso: Octubre 2013].
- [29] S. M. Smith, «Fast Robust Automated Brain Extraction,» *Human Brain Mapping*, n° 17, pp. 143-155, 2002.
- [30] «SPM,» Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, 2012. [En línea]. Available:

<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>. [Último acceso: Septiembre 2012].

- [31] A. Collignon, F. Maes, D. Vandermeulen, G. Marchal y P. Suetens, «Automated multimodality image registration using information theory», *Proceedings of Information Processing in Medical Imaging (IPMI)*, pp. 263-274, 1995.
- [32] F. Maes, A. Collignon, D. Vandermeulen, G. Marchal y P. Suetens, «Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information», *IEEE Transactions on medical imaging*, vol. 16, nº 2, pp. 187-198, 1997.
- [33] E. J. Hermans, «SPM starter's guide», 2002-2010.
- [34] «Usuario:JAGT/SPM», Wikipedia, Julio 2012. [En línea]. Available: <http://es.wikipedia.org/wiki/Usuario:JAGT/SPM>. [Último acceso: Septiembre 2012].
- [35] S. Mohammadi, S. S. Keller, V. Glauche, H. Kugel, A. Hansen, C. Hutton, A. Flöel y M. Deppe, «The influence of spatial registration on detection of cerebral asymmetries using voxel-based statistics of fractional anisotropy images and TBSS», *PLoS ONE*, vol. 7, nº 6, 2012.
- [36] «MedINRIA», Asclepios Research Project, 2012. [En línea]. Available: <http://www-sop.inria.fr/asclepios/software/MedINRIA/>. [Último acceso: Octubre 2012].
- [37] P. Fillard y N. Toussaint, «DTI Processing and Analysis with MedINRIA», *ISMRM*, nº 19, p. 4030, 2011.
- [38] T. B. Dyrby, L. V. Sogaard, G. J. Parker, D. C. Alexander, N. M. Lind, W. F. Baaré, A. Hay-Schmidt, N. Eriksen, B. Pakkenberg, O. B. Paulson y J. Jelsing, «Validation of in vitro probabilistic tractography», *Neuroimage*, nº 37, pp. 1267-1277, 2007.
- [39] P. Basser y C. Pierpaoli, «Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative diffusion tensor MRI», *J. Magn. Reson. B.*, vol. 111, nº 3, pp. 209-219, 1996.
- [40] R. Cabeen, D. Laidlaw y M. Bastin, «Atlas-based multi-direction tractography using tensor registration and orientation statistics», *OHBM*, 2013.
- [41] G. Prasad, N. Jahanshad, I. Aganj, C. Lenglet, G. Sapiro, A. W. Toga y P. M. Thompson, «Atlas-based fiber clustering for multi-subject analysis of high angular resolution diffusion imaging tractography», *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2011 IEEE International Symposium on*, pp. 276-280, 2011.
- [42] L. Bonzano, M. Pardini, G. L. Mancardi, M. Pizzorno y L. Roccatagliata, «Structural connectivity influences brain activation during PVSAT in Multiple Sclerosis», *NeuroImage*, nº 44, pp. 9-15, 2009.
- [43] M. G. Preti, F. Baglio, M. M. Lagana, L. Griffanti, R. Nemni, M. Clerici, M. Bozzali y G. Baselli, «Assessing corpus callosum changes in Alzheimer's disease: comparison between Tract-Based Spatial Statistics and Atlas-Based Tractography», *PLoS ONE*, vol. 7, nº 4, 2012.

- [44] M. Catani y M. T. d. Schotten, «A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections,» *Elsevier Masson*, pp. 1-28, 2008.
- [45] M. Kyriakopoulos, N. S. Vyas, G. J. Barker, X. A. Chitnis y S. Frangou, «A diffusion tensor imaging study of white matter in early onset schizophrenia,» *Biol. Psychiatry*, vol. 63, nº 5, pp. 519-523, 2007.
- [46] K. P. Miyapuram, P. N. Tobler, W. Schultz, R. Osterbauer y C. Schwarzbauer, «maging Brain Regions with Susceptibility-induced Signal Losses using Gradientand Spin Echo Techniques,» *proceedings of the 31st annual meeting of the Cognitive science society*, pp. 218-223, 2009.
- [47] D. C. Alexander, C. Pierpaoli, P. Basser y J. C. Gee, «Spatial transformations of diffusion tensor magnetic resonance images,» *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 20, nº 11, pp. 1131-1139, 2000.
- [48] J. Ruiz-Alzola, C.-F. Westin, S. Warfield, C. Alberola, S. Maier y R. Kikinis, «Non rigid registration of 3D tensor medical data,» *Medical Image Analyses*, nº 6, pp. 143-161, 2002.
- [49] H. Park, C. F. Westin, M. Kubicki, S. E. Maier, M. Niznikiewicz, A. Baer y M. Frumin, «White matter hemisphere asymmetries in healthy subjects and in schizophrenia: a diffusion tensor MRI study,» *NeuroImage*, vol. 23, nº 1, pp. 213-223, 2004.
- [50] S. M. Smith, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, D. Rueckert, T. E. Nichols y C. E. Mackay, «Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data,» *NeuroImage*, vol. 4, nº 31, pp. 1487-1505, 2006.
- [51] D. Douaud, S. Smith, M. Jenkinson, T. Behrens, H. Johansen-Berg, J. Vickers y S. James, «Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia,» *Brain*, nº 130, pp. 2375-2386, 2007.