



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

Curso Académico:

Resumen

El objetivo principal de este trabajo es el cálculo de una serie de biomarcadores basados en la difusión de los tejidos de la mama a partir de imágenes de resonancia magnética para poder desarrollar a posteriori un algoritmo que permita identificar los tejidos cancerosos.

La primera parte del trabajo consistirá en una breve descripción de la técnica de RMI DTI empleada para obtener las imágenes, así como la exposición del estado del arte en cuanto al diagnóstico del cáncer de mama.

El siguiente paso es el diseño de un algoritmo de segmentación que nos permita separar la mama del fondo de la imagen y el resto del tórax.

A continuación se calculará el tensor de difusión de los voxeles contenidos en la máscara generada en el paso anterior, para ello se emplearán mínimos cuadrados para ajustar el modelo general de difusión a los valores de la imagen.

Por último, se obtienen los autovalores del tensor y a partir de estos se calculan los biomarcadores.

Palabras clave: RMI DTI, tensor de difusión, cáncer de mama, biomarcadores.

Resum

L'objectiu principal d'aquest treball és el càlcul d'una sèrie de biomarcadors basats en la difusió dels teixits de la mama a partir d'imatges de ressonància magnètica per poder desenvolupar a posteriori un algoritme que permeti identificar els teixits cancerosos.

La primera part del treball consistirà en una breu descripció de la tècnica de RMI DTI utilitzada per obtenir les imatges, així com l'exposició de l'estat de l'art pel que fa al diagnòstic del càncer de mama.

El següent pas és el disseny d'un algoritme de segmentació que ens permeti separar la mama del fons de la imatge i la resta del tòrax.

A continuació es calcularà el tensor de difusió dels vòxels continguts en la màscara generada en el pas anterior, per a això s'utilitzaran mínims quadrats per ajustar el model general de difusió als valors de la imatge.

Finalment, s'obtenen els autovalors del tensor i a partir d'aquests es calculen els biomarcadors.

Paraules clau: RMI DTI, tensor de difusió, càncer de mama, biomarcadors.

Abstract

The main objective of this work is the calculation of a series of biomarkers based on the diffusion of the tissues of the breast from magnetic resonance images to be able to develop an algorithm to identify cancerous tissues.

The first part of the work will consist of a brief description of the RMI DTI technique used to obtain the images as well as the state of the art exposition regarding the diagnosis of breast cancer.

The next step is the design of a segmentation algorithm that allows us to separate the breast from the background of the image and the rest of the thorax.

Next, the diffusion tensor of the voxels contained in the mask generated in the previous step will be calculated, so that least-squares are used to adjust the general diffusion model to the values of the image.

Finally, the eigenvalues of the tensor are obtained and from these the biomarkers are calculated.

Keywords: MRI DTI, diffusion tensor, breast cancer, biomarkers.

Documentos contenidos en el TFG

- Memoria
- Presupuesto
- Anejos

Índice de la memoria

1. Introducción	1
2. Objetivos	4
3. Marco teórico	5
3.1. Introducción al cáncer de mama	5
3.2. Bases de la resonancia magnética	7
3.2.1. Equipo	7
3.2.2. Reacción en el campo magnético	9
3.2.3. Excitación	10
3.2.4. Relajación	11
3.2.5. Adquisición	12
3.2.6. Gradientes y codificación	14
3.2.7. Espacio K	17
3.3. Resonancia magnética potenciada en difusión	17
3.4. Fenómeno físico de la difusión	18
3.5. Modelo asumido	21
3.6. Cálculo del tensor de difusión	23
3.6.1. Estructura de datos	23
3.6.2. Calculo del tensor y autovalores	25
3.6.3. Calculo de biomarcadores	27
4. Desarrollo del algoritmo	29
4.1. Estructura general del algoritmo	29
4.2. Lectura y reestructuración de los datos	29
4.3. Preprocesado	32
4.4. Cálculo del tensor	38
4.4.1. Método matricial sin restricciones	38
4.4.2. Método de cálculo con restricciones	38
4.4.3. Estructura final del algoritmo	41
4.5. Cálculo de autovalores y parámetros del volumen	42
5. Discusión	44
5.1. Discusión de los resultados	44
5.2. Propuestas de mejora	48

5.2.1. Propuestas en el conjunto de datos	48
5.2.2. Propuestas en el algoritmo	49
5.2.3. Propuestas de desarrollo de aplicación	50
5.3. Trabajo futuro	50
6. Conclusiones	53
7. Bibliografía	55

Índice del presupuesto

1. Mediciones	1
1.1. Búsqueda bibliográfica	1
1.2. Desarrollo e implementación del algoritmo	1
1.3. Redacción de la memoria	1
2. Presupuesto general	2

Índice de los anejos

1. Funciones y <i>scripts</i> del algoritmo	1
1.1. <i>Script main</i>	1
1.2. <i>Script BreastCancer_difussion</i>	2
1.3. Función <i>gradient_extraction</i>	3
1.4. Función <i>image_preprocessing</i>	3
1.5. <i>Script Mask_generation</i>	5
1.6. Función <i>Tensor_calculus</i>	7
1.7. Función <i>verification</i>	8
1.8. Función <i>Tensor_calculus_with_restrictions</i>	8
1.9. Función <i>Calc_eig</i>	9
1.10. Función <i>Parameter_calculus</i>	10

CÁLCULO DE BIOMARCADORES BASADOS EN EL TENSOR DE DIFUSIÓN A PARTIR DE IMÁGENES DE MRI DTI DE CÁNCER DE MAMA.

MEMORIA

Robles Lozano, Guillermo.

Universidad Politécnica de Valencia

Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales

Grado en ingeniería biomédica



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

Tutor: Ferrer Riquelme, Alberto José

Cotutor: Prats Montalbán, José Manuel

Curso académico 2016-2017

1. Introducción

El presente trabajo pretende afianzar los conocimientos obtenidos por el alumno durante la carrera cursada, siendo el tema central del trabajo el análisis de imágenes debido a la especialización elegida y al propio interés en este campo. Sin embargo, éste no es el único aspecto de la formación del alumno a potenciar, destacándose además del análisis de imágenes, el desarrollo y programación de algoritmos informáticos como principales motivaciones.

El trabajo se apoya en las publicaciones previas del Grupo de Ingeniería Estadística Multivariante (GIEM) acerca del análisis estadístico de imágenes de resonancia magnética de cáncer de próstata, tanto de difusión como perfusión. Debido a los buenos resultados obtenidos por estos estudios se ha planteado repetirlos en el cáncer de mama. Esta propuesta viene acompañada de dificultades que requerirán variaciones en el planteamiento del estudio.

En primer lugar hay que destacar que la elección de la técnica de resonancia magnética no es arbitraria, ya que debido a las características típicas del cáncer, principalmente las que alteran el flujo sanguíneo y la composición del tejido debido a la neovascularización que lo acompaña, es posible explotar esta técnica para mejorar el diagnóstico debido a la posibilidad de una detección temprana, lo que incrementa el éxito de un tratamiento posterior ya que podría permitir una mejor localización y caracterización del tejido canceroso.

El cáncer de mama es uno de los más extendidos entre todos los tipos existentes actualmente, además de ser el cáncer más frecuente y el principal causante de muertes por cáncer dentro de la población femenina. Además, el desarrollo de este cáncer contiene un fuerte componente genético, por lo que su prevención no tiene una fuerte dependencia de los hábitos de vida como pueden ser otros cánceres también comunes como el cáncer de pulmón o el de piel.

Debido a la carencia de indicadores más allá de los genéticos que permitan dirigir los esfuerzos en la prevención y el alto número de muertes que causa, el cáncer de mama ha sido foco de atención de la comunidad sanitaria durante mucho tiempo. Fruto de esto se han desarrollado numerosos métodos de diagnóstico y tratamiento del cáncer, siendo la medida más popular el *screening* de la población mediante la técnica denominada mamografía, que se basa en el empleo de rayos X con el fin de identificar alteraciones que puedan indicar la presencia del cáncer.

A pesar de que la mamografía tiene un uso muy extendido y numerosos países disponen de programas dirigidos a la detección temprana del cáncer que la emplean, presenta diversos problemas. Por un lado, el empleo de radiaciones ionizantes en medicina siempre conlleva un riesgo, tanto para la salud del paciente como para la del propio profesional encargado del equipo. También hay que añadir la incomodidad que se achaca a la aplicación de la técnica. Por último, debido a las características de la imagen por rayos X, en las cuales lo único que podemos apreciar son proyecciones en 2 dimensiones de las densidades de un volumen en 3 dimensiones, la detección de todos los tumores o la correcta medida del tamaño o forma del mismo presenta dificultades.

Para solventar estos problemas se recurren a técnicas complementarias, como puede ser el estudio del historial familiar del paciente para poder obtener un indicador del riesgo de padecer el cáncer, o el empleo de análisis de sangre para detectar sustancias químicas indicadoras de una actividad celular anormal. Sin embargo, dentro del campo de la imagen no existen verdaderas alternativas para el diagnóstico del cáncer, aunque el empleo de la resonancia magnética podría solucionar esto.

La resonancia magnética es una técnica de imagen basada en el comportamiento de los núcleos de los átomos, especialmente el hidrógeno, al someterlos a un campo magnético de alta intensidad. Su origen es muy reciente y aún se está estudiando sus posibles aplicaciones, pero ya ha quedado patente su gran potencial dentro de la medicina. Prueba de ello es su presencia en la mayor parte de estudios acerca de la estructura del cerebro. Su gran éxito se debe a varias razones. La principal es que es la técnica de imagen más flexible desarrollada, permitiendo no sólo imágenes con información anatómica precisa, cosa que ya lograban otras técnicas, sino que permite el estudio de procesos fisiológicos como es la difusión de líquidos dentro de los tejidos o la perfusión de la sangre por los mismos; todas estas modalidades de gran utilidad en el estudio del cuerpo humano. De estas últimas la modalidad empleada en el presente trabajo es la que obtiene imágenes potenciadas en difusión, mediante la cual se registra el movimiento del agua en diversas direcciones para poder calcular cómo es el movimiento de la misma dentro del cuerpo.

Teniendo en cuenta todo esto podemos establecer como objetivo principal de este trabajo el desarrollo de un algoritmo que, a partir de imágenes de resonancia magnética de mama, pueda extraer el tensor de difusión en cada punto de la imagen y obtener diversos biomarcadores a partir de él.

Este trabajo está dividido en 6 secciones. La primera y la segunda presentan la introducción y los objetivos del trabajo, respectivamente. En la sección 3 se define el marco teórico del trabajo. En una primera parte de esta sección se realiza una introducción teórica acerca de la fisiología del cáncer de mama, así como su alcance y las diferentes técnicas existentes para su diagnóstico, explicando dónde se encuentra dentro de ellas la técnica de resonancia magnética. También se describen las bases de la técnica de resonancia magnética que se empleará en este trabajo, dando una visión completa de todo el proceso de toma de imágenes, incluyendo las peculiaridades de la resonancia magnética de difusión. En la segunda parte de la sección 3 se aborda primero la explicación del fenómeno de la difusión y de los diferentes casos que podemos encontrar y sus diferencias, continuando después con la exposición de los fundamentos matemáticos del cálculo del tensor de difusión obtenido de las imágenes de resonancia magnética a partir del cual se calcularán los biomarcadores. En esta parte se exponen tanto los pasos necesarios para realizar el cálculo, como los modelos que se emplearán para poder aproximar matemáticamente un proceso complejo como es la difusión anisotrópica.

En la sección 4 se describe el algoritmo desarrollado para el cálculo del tensor de difusión a partir de las imágenes suministradas, así como todo el proceso seguido de creación y prueba del algoritmo. Es en esta parte en la que se ha centrado la mayor parte del trabajo realizado. Corresponde a la programación en Matlab de un algoritmo que sea capaz de leer las

imágenes en su formato nativo y realizar operaciones con ellas hasta obtener para cada píxel de la región deseada el tensor de difusión, sus autovalores y los biomarcadores.

La sección 5 discute los resultados obtenidos, proponiendo diferentes mejoras. Por último, la sección 6 presenta las conclusiones del trabajo, enumerando posibles nuevas aplicaciones del tensor de difusión a otros ámbitos clínicos. Para cerrar el trabajo se incluyen las fuentes bibliográficas consultadas para la realización del mismo.

2. Objetivos

El principal objetivo de este trabajo es el desarrollo de un algoritmo para el cálculo del tensor de difusión a partir de imágenes de resonancia magnética de difusión. Con esta meta en mente se han planteado una serie de objetivos secundarios a cumplir para poder completar la meta principal.

El primer objetivo secundario corresponde a la exposición teórica del contexto tanto del objeto de estudio, i.e. el cáncer de mama y las distintas formas existentes para su tratamiento y prevención, así como de las técnicas y procedimientos empleados para lograr este objetivo.

Debido a que se trata de un trabajo de corte académico será también uno de los objetivos el desarrollo de las habilidades del alumno de cara al futuro. Las principales habilidades a desarrollar son las siguientes:

- Un pensamiento crítico, desarrollado principalmente por la componente matemática y algorítmica presente en el trabajo, así como el análisis de los resultados obtenidos del proyecto.
- Capacidad de resolución de problemas, debido a que a pesar de disponer de un método definido extraído de la literatura, se presentarán dificultades de cara al desarrollo del algoritmo.
- Capacidad de redacción y de desarrollo de un trabajo con una estructura coherente y cohesionada.
- Habilidad en el uso de herramientas informáticas para la programación de algoritmos, muy necesaria dentro de la especialidad elegida.

Como último objetivo secundario tendremos el desarrollo de unas conclusiones a partir del análisis de los resultados obtenidos por nuestro algoritmo.

3. Marco teórico

3.1 Historia del cáncer de mama

El cáncer de mama es el tumor que se da con más frecuencia en las mujeres, siendo detectados cada año cerca de 250.000 nuevos casos únicamente en US, siendo el 15% de todos los cánceres diagnosticados en el país. Además, constituye la mayor causa de mortalidad entre los cánceres en la población femenina. Se estima que en 2017 cerca de 40.000 mujeres fallecerán por esta causa en Estados Unidos ^[15].

Existen distintos tipos de cáncer de mama, aunque los principales son 2:

El cáncer lobulillar: se produce en los lobulillos mamarios [Figura 1], órganos encargados de generar la leche dentro de la mama ^[3]. La incidencia de este tipo de tumor es en torno al 10 % del total diagnosticado ^[5].

El cáncer ductal: se produce en los ductos que conectan los lobulillos con el pezón ^[3] [Figura 1]. Es el más común de todas las variantes, alcanzando una incidencia en torno al 80 % de todos los casos detectados ^[4].

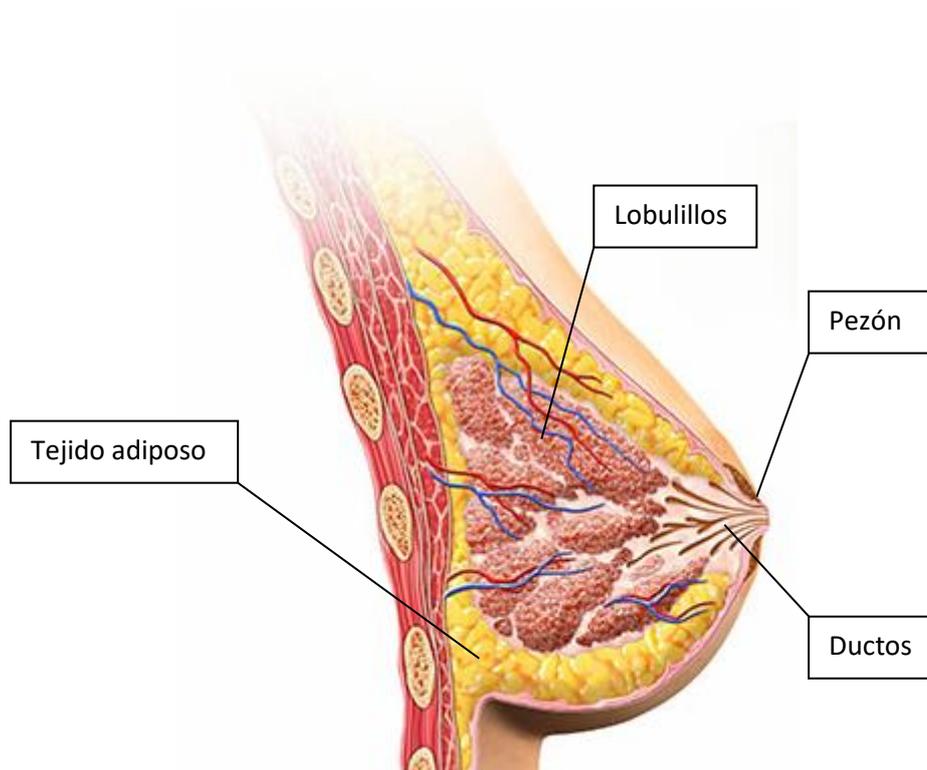


Figura 1. Estructura de la mama^[3].

Aparte de esta primera clasificación, los tumores pueden ser clasificados según si se ha producido infiltración o no y según el estado de la enfermedad en el que se encuentran.

Una de las características de este tipo de tumores es que su expansión hacia el resto del cuerpo se produce mediante el sistema linfático, de forma que a cada región de la mama le corresponde un único ganglio del sistema linfático [Figura 2]. Por ello, una vez detectado el tumor se puede estudiar este ganglio para determinar si se ha extendido al resto del cuerpo. En caso de que este ganglio esté limpio existe una gran probabilidad de que el tumor sea sólo local, simplificándose su tratamiento.

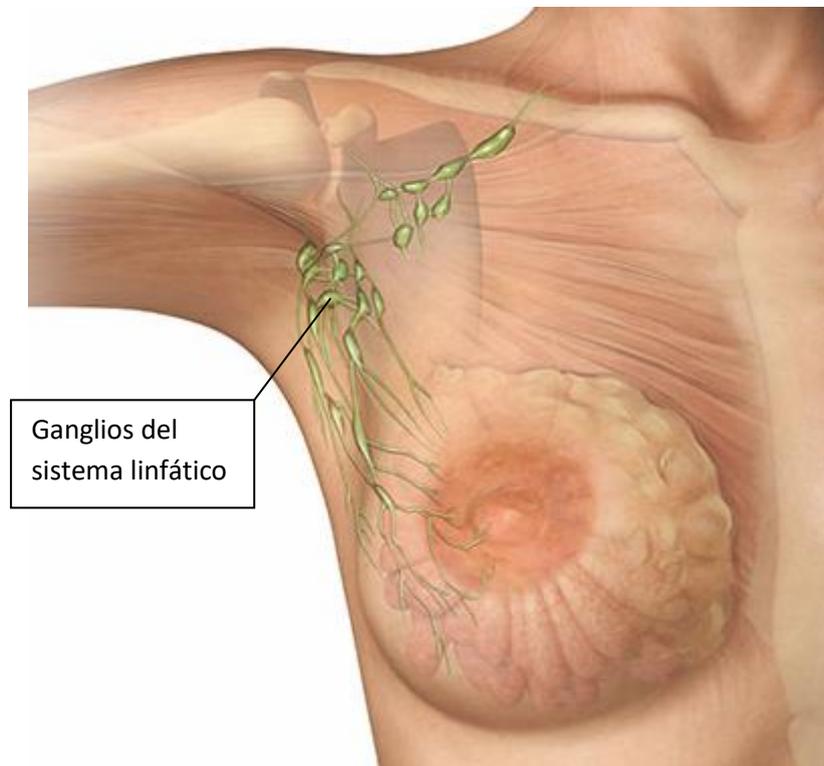


Figura 2. Estructura de los ganglios linfáticos.

Debido a esta peculiaridad del tumor, la detección del mismo antes de que células cancerígenas pasen al sistema linfático es la mejor herramienta para evitar su mortalidad, ya que de detectar el cáncer estando éste aún en la mama la tasa de supervivencia a los 5 años es del 99%.

Existen varias técnicas empleadas para poder detectar lo más pronto posible el cáncer^[2]. Una de estas técnicas es el estudio de la historia clínica, ya que una de las causas más comunes de este cáncer es la mutación de los genes BCRA1 y BCRA2. Como esta mutación es hereditaria la presencia de casos de cáncer de mama en parientes es indicadora de su posible aparición.

Otro método también utilizado es la exploración física en busca de protuberancias y durezas, o el análisis de sangre buscando marcadores de acción tumoral. Sin embargo, la técnica más extendida y que forma parte de programas de detección de cáncer de mama en numerosos países es la mamografía mediante el empleo de rayos X.

Sin embargo, esta técnica presenta varias dificultades. Una de ellas es que únicamente es capaz de detectar variaciones de densidad, por lo que es posible que tumores poco densos

pasen desapercibidos. Además, la técnica tiene un cierto riesgo de inducir por sí misma un cáncer debido al empleo de radiaciones ionizantes.

Aparte de la mamografía existen técnicas basadas en imagen ^[2], como la ecografía o la resonancia magnética, aunque tienen una relevancia menor. No obstante, debido a la utilidad que la resonancia magnética posee en otras áreas médicas y al reciente desarrollo de técnicas de diagnóstico basadas en biomarcadores, la resonancia magnética se está planteando como una alternativa para el diagnóstico.

3.2 Bases de la resonancia magnética

La resonancia magnética es una de las técnicas de imagen más potentes y avanzadas tecnológicamente en la actualidad, no sólo por su capacidad de obtener imágenes tridimensionales desde cualquier punto de vista posible, sino que permite una gran flexibilidad debido a los virtualmente infinitos modos en los que puede operar. Sin embargo, se trata de una modalidad de imagen con numerosas peculiaridades que dificultan su completa comprensión, por lo que en esta sección se pretenden explicar a grandes rasgos dichas peculiaridades.

3.2.1 Equipo

El equipo de resonancia magnética se compone de varias partes, de las cuales la primera es el imán; empleándose actualmente imanes superconductores refrigerados con helio líquido. Estos imanes son capaces de producir un campo magnético elevado; siendo lo más común el empleo equipos que producen un campo de entre 1.5 y 3 Teslas. Este campo tan elevado tiene como funciones la correcta alineación de los espines de los núcleos de hidrógeno y la de proporcionar un fondo uniforme para la toma de las imágenes ^[9] [Figura 3].

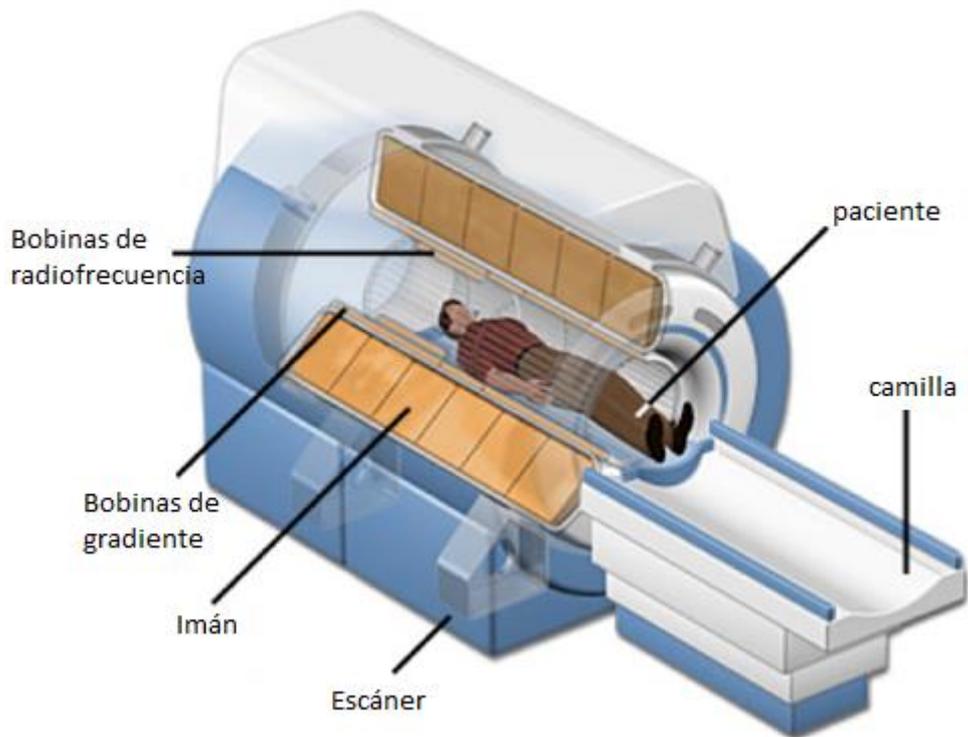


Figura 3. Equipo de resonancia magnética.

La otra parte del equipo la componen las antenas de radiofrecuencia, que cumplen dos funciones: por un lado, son las encargadas de transmitir los pulsos de radiofrecuencia que generarán las imágenes y de generar los gradientes que permiten identificar la procedencia de las señales emitidas por el cuerpo ^[9] [Figura 4]; por otro, recogen los pulsos procedentes del cuerpo para generar las imágenes ^[9] [Figura 5].

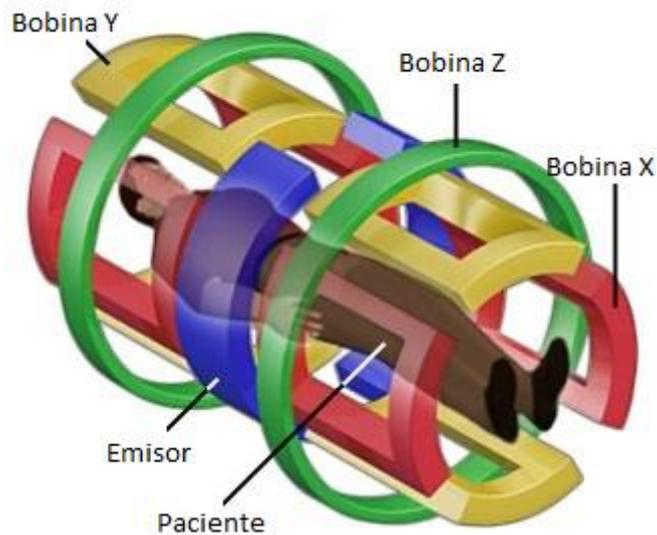


Figura 4. Posiciones de las bobinas de emisión.



Figura 5. Antenas de recepción para la cabeza.

Aparte del equipo de toma de imagen, es necesario que el entorno posea unas condiciones adecuadas, de forma que la habitación que aloja el equipo consiste en una jaula de Faraday para minimizar los efectos de campos magnéticos externos al proceso.

3.2.2 Reacción en el campo magnético

Los núcleos de hidrógeno se encuentran rotando constantemente en torno a su eje, lo que produce que se comporten como pequeños imanes. Debido a que las direcciones de los ejes se encuentran distribuidas de forma aleatoria, los campos magnéticos generados por los protones se anulan unos con otros, por lo que la magnetización total del cuerpo es nula por la cancelación mutua de dichos campos ^[11] [Figura 6].

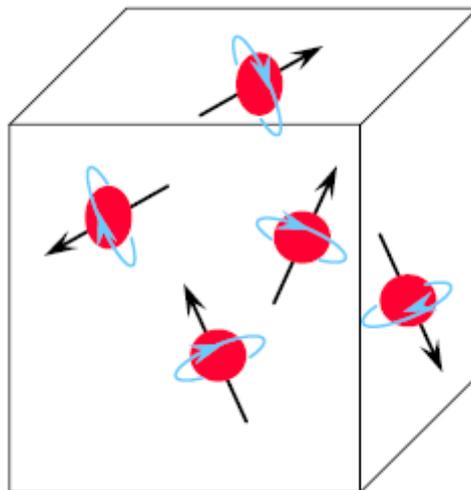


Figura 6. Esquema de la distribución de las orientaciones de los espines de los núcleos de hidrógeno en el cuerpo.

Al someter estos núcleos a un campo intenso, como es el campo generado por el electroimán del equipo de resonancia magnética (RM), los ejes se orientan en la dirección del campo. Además, comienzan a precesar a una frecuencia característica conocida como frecuencia de Larmor, que depende del radio giromagnético del átomo (42.6 MHz/T en el caso del hidrógeno), y de la intensidad del campo magnético aplicado ^[11]:

$$[1] \quad \omega_0 = \gamma B_0$$

Dónde ω_0 es la frecuencia a la que rota el átomo, B_0 la intensidad del campo magnético y γ el radio giromagnético del átomo.

Con todos los ejes alineados, el campo magnético en la dirección del campo generado ya no se anula, por lo que se genera una magnetización neta dentro de los tejidos. Hay que destacar que los ejes se alinean en la misma dirección pero no en el mismo sentido, pudiendo encontrar 2 estados de energía: el estado de mínima energía cuando el eje se orienta en sentido del campo magnético, en el que se encontrarán la mayor parte de los núcleos; y el estado de máxima energía si el eje se orienta en sentido contrario. Por otro lado, como cada núcleo precesa en una fase distinta, la componente transversal sí que se anula^[11] [Figura 7].

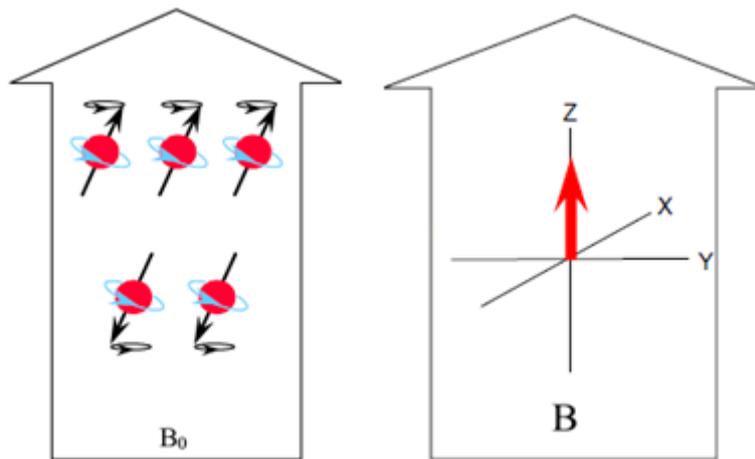


Figura 7. Esquema de la reorientación de los espines al someterse a un campo magnético.

3.2.3 Excitación

Cuando los núcleos están orientados en la dirección del campo y precesando a la frecuencia de Lamor y se le aplica un pulso de radiofrecuencia a esta misma frecuencia se producen dos efectos. El primero consiste en que algunos núcleos en el estado de baja energía absorben fotones del pulso y pasan al estado de alta energía, de forma que la magnetización en la dirección del campo magnético disminuye. El segundo es que los núcleos comienzan a precesar en fase, lo que implica que las magnetizaciones transversales ya no se anulan, surgiendo así una magnetización transversal al eje del campo que rota a la frecuencia de Lamor^[11] [Figura 8].

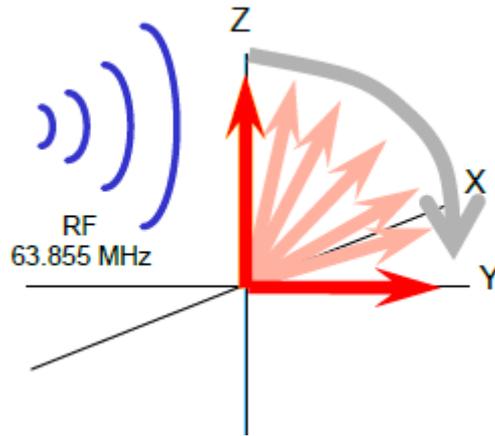


Figura 8. Efecto de la excitación en la magnetización de un vóxel.

3.2.4 Relajación

Cuando cesa la aplicación del pulso de radiofrecuencia los núcleos comienzan a relajarse. Este proceso de relajación se produce mediante dos fenómenos: uno sobre el eje longitudinal y otro sobre el transversal ^[9] [Figura 9].

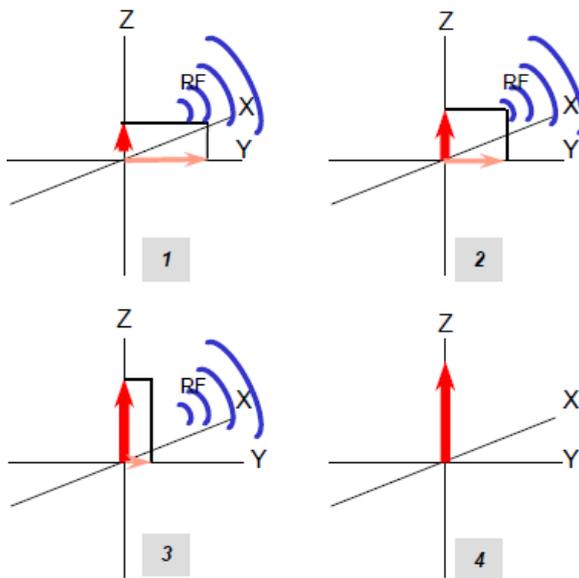


Figura 9. Esquema del proceso de relajación en la magnetización del vóxel.

La relajación en el eje longitudinal consiste en el retorno de núcleos en la posición de alta energía a la posición de baja energía. El fenómeno macroscópico de esta relajación es la recuperación de la magnetización en la dirección del campo que se conoce como relajación T1 ^[9] [Figura 10].

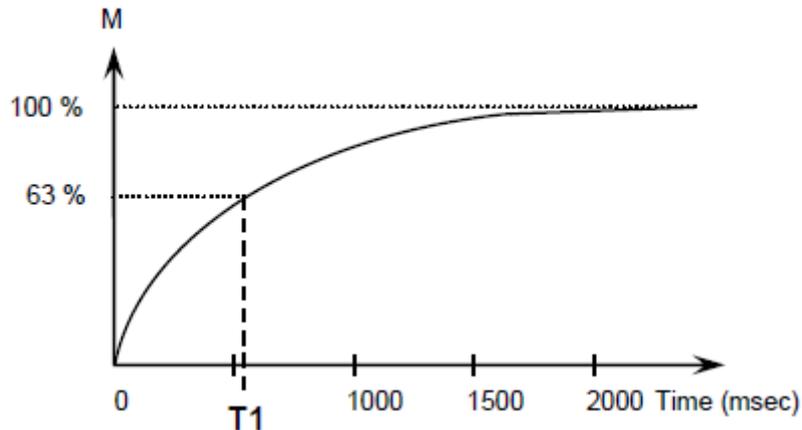


Figura 10. Magnetización medida en el eje longitudinal durante la relajación.

Por otro lado, tenemos la relajación en el eje transversal, que es fruto de la pérdida de fase de los núcleos en precesión, por lo que se pierde la magnetización en el plano transversal a la dirección del campo ^[9] [Figura 11].

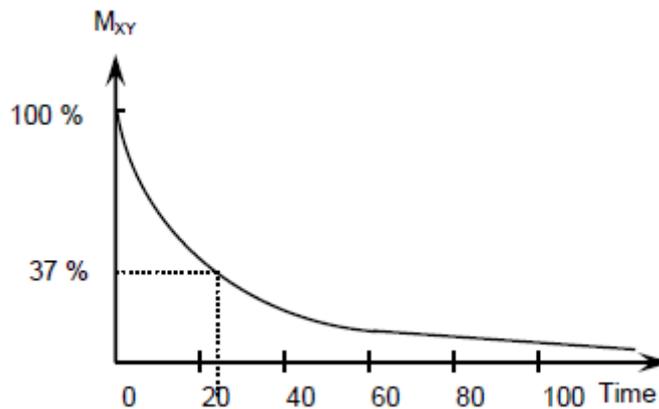


Figura 11. Magnetización medida en el eje transversal durante la relajación

Estos dos fenómenos suceden simultáneamente, pero se trata de sucesos separados. La pérdida de magnetización en el plano transversal al campo es mucho más rápida que la recuperación de la magnetización en la dirección del campo ^[9].

3.2.5 Adquisición

La adquisición se hace mediante espiras que registran la variación del campo magnético en la relajación, estas espiras se colocan de forma que su superficie es transversal a la dirección del campo magnético principal, que debido a su intensidad no permitiría obtener señal si atravesase la espira [Figura 12]. En esta posición obtenemos información acerca de la pérdida de magnetización debido al desfase en el eje transversal ^[9].

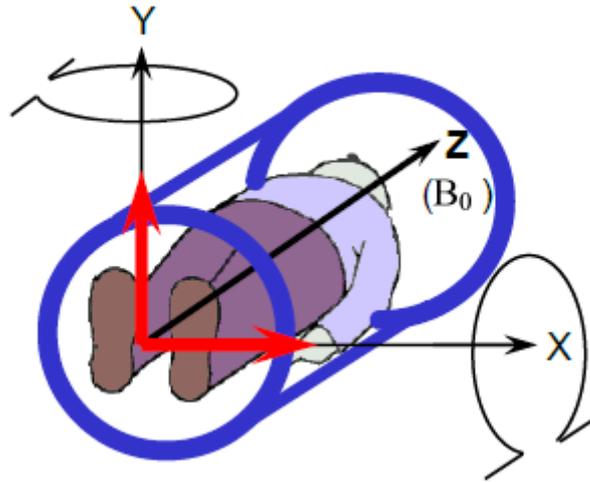


Figura 12. Posición de las antenas respecto al campo principal

Como la relajación en el plano transversal (relajación T2) es demasiado rápida, para ser registrada fielmente es necesario recurrir a un gradiente de desfase-refase para producir un eco que podemos medir más fácilmente, el efecto de este gradiente es una caída más brusca de la señal al principio, que luego se recupera en forma de ecos de decreciente magnitud. Como es más sencillo predecir la aparición de los ecos que la caída de señal original se emplean estas secuencias para medir. Este tipo de secuencias se conocen como secuencias spin-eco y son las que generan la relajación T2* [20] [Figura 13].

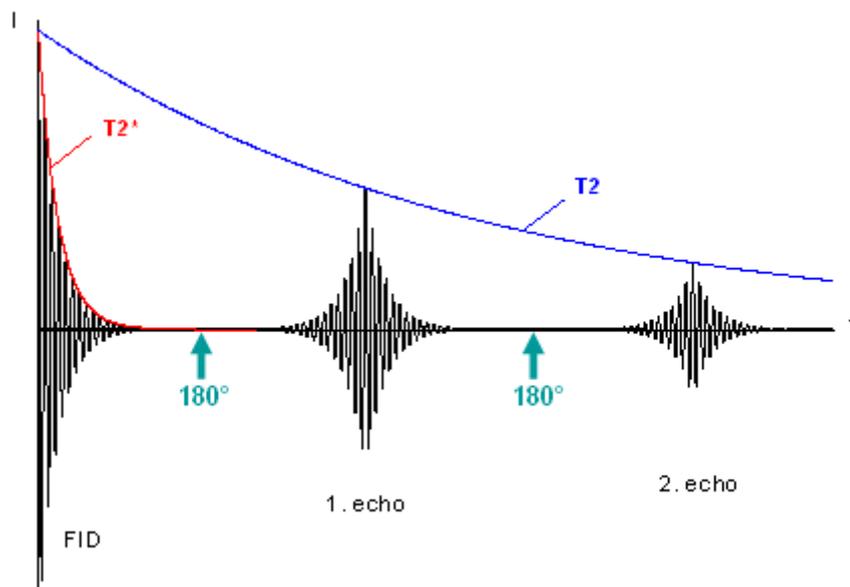


Figura 13. Señal medida durante la relajación empleando un gradiente de desfase-refase (T2*) y sin emplearlo (T2)

Los parámetros que podemos controlar en esta secuencia son el tiempo entre el pulso de radiofrecuencia inicial y el tiempo en el que se produce el eco, llamado tiempo de eco o TE, y el tiempo entre tomas de imágenes, llamado tiempo de repetición o TR ^[20] [Figura 14]. Alterando estos parámetros obtenemos las distintas modalidades de imagen: por ejemplo, las imágenes T1 se obtienen con TE y TR breves, mientras que en las imágenes T2 es al contrario ^[20].

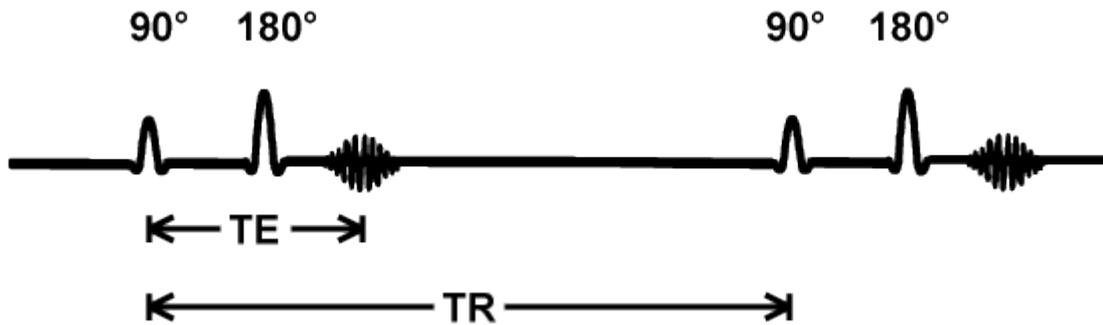


Figura 14. Parámetros de la secuencia de una resonancia magnética

3.2.6 Gradientes y codificación

Dentro del campo magnético uniforme todos los átomos de hidrógeno se encuentran rotando en la misma frecuencia y con el eje orientado en la misma dirección, por lo que no seríamos capaces de identificar la procedencia de la señal cuando se produjese la emisión de radiofrecuencia de los núcleos de hidrógeno durante la relajación. Con el fin de diferenciarlos se codifica la señal mediante gradientes.

La primera forma de codificar la señal es un gradiente en la dirección del eje axial. Este gradiente produce una gradación en el campo magnético en la dirección en la que se aplica, de forma que los protones que se encuentren en diferentes puntos del eje axial tendrán una frecuencia de rotación diferente [Figura 15]; por lo que si aplicamos una radiofrecuencia de excitación de una determinada frecuencia sólo se excitarán aquellos núcleos que roten a dicha frecuencia. Este gradiente nos permite seleccionar qué corte en dirección de eje axial vamos a excitar para realizar la imagen ^[9].

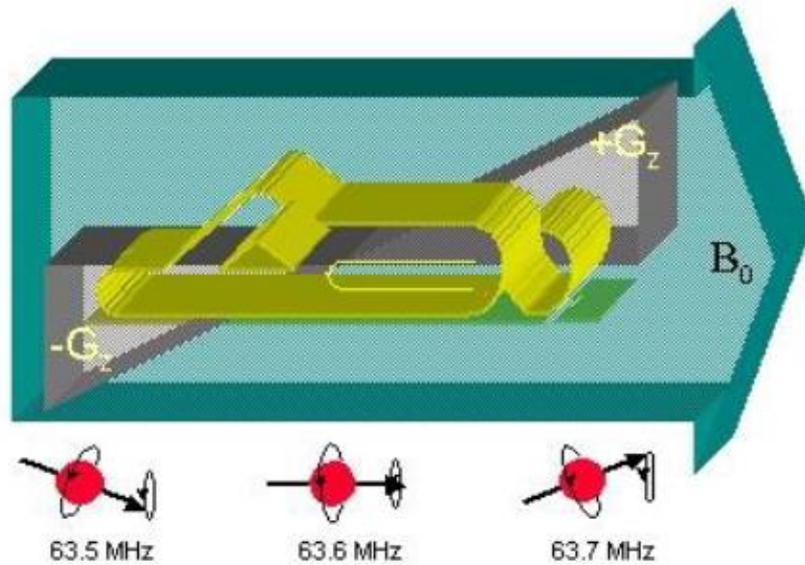


Figura 15. Cambio de la frecuencia de precesión al aplicar un gradiente del campo magnético

El siguiente paso es la codificación en fase, dentro del corte seleccionado, debida al pulso de radiofrecuencia emitido. Todos los núcleos están rotando a la misma frecuencia y se encuentran en la misma fase. El cambio de fase de los núcleos se realiza mediante la aplicación de un gradiente en la dirección antero-posterior, lo que hace que los núcleos comiencen a rotar a diferentes velocidades. Al desconectar el gradiente en esta dirección los núcleos vuelven a rotar a la frecuencia original, pero con distinta fase, dependiendo de la posición respecto al eje antero-posterior en el que se encuentren^[9] [Figura 16].

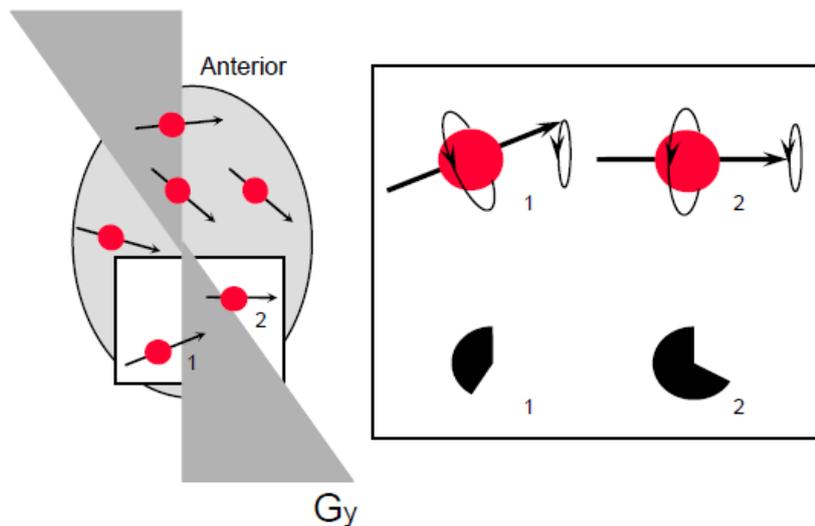


Figura 16. Cambio en la fase al aplicar brevemente un gradiente magnético

Por último, para codificar la dirección del eje sagital se recurre a otro gradiente en esta dirección que altere la frecuencia a la que rotan los núcleos de manera similar al primer gradiente aplicado para codificar la dirección axial. De esta forma se tienen todos los vóxeles

del corte seleccionado identificados con una combinación única de fase y de frecuencia ^[9] [Figura 17].

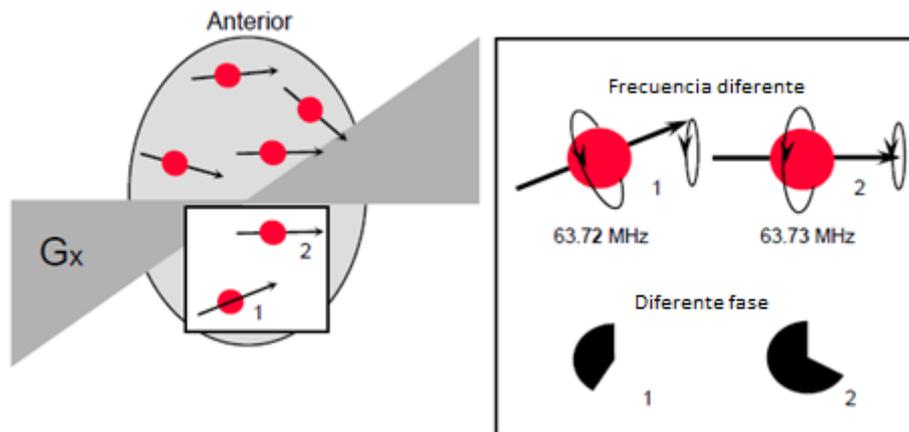


Figura 17. Cambio de la frecuencia de precesión al aplicar el tercer gradiente de codificación

Cuando suceda la relajación del corte y se mida la señal de retorno, lo que se obtiene será un eco compuesto por la suma de todas las frecuencias en todas las fases de la imagen. De aquí es posible extraer tanto las frecuencias de la señal como su amplitud, pero debido a las interferencias entre ondas de la misma frecuencia, no se pueden identificar las diferentes fases originales, por lo que será necesario repetir la toma tantas veces como resolución tengamos en el eje antero-posterior, cada vez con una codificación de fase diferente ^[20] [Figura 18].

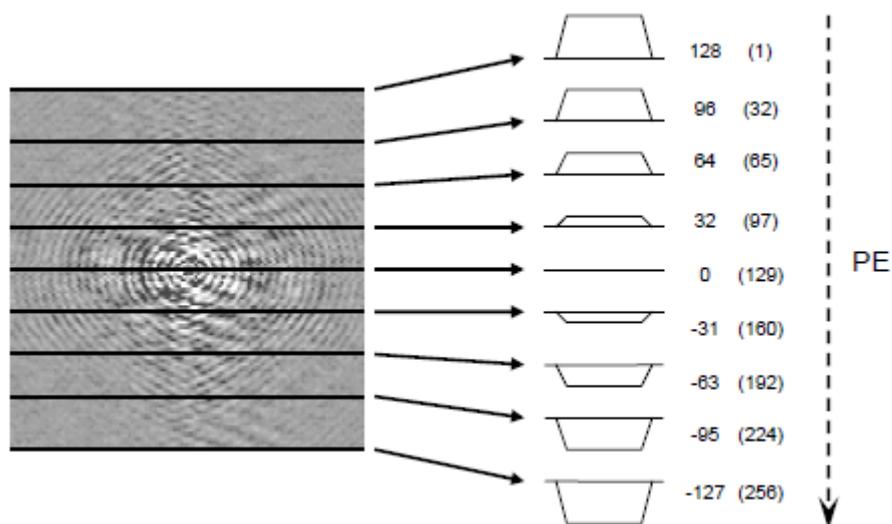


Figura 18. Almacenamiento de la señal obtenida por las diferentes codificaciones de fase en el espacio K

3.2.7 Espacio K

Los ecos que se recogen al realizar la imagen se van almacenando en lo que se llama el espacio K: una representación de la imagen en la que cada posición, en lugar de representar una posición de la imagen y su valor asociado, representa una frecuencia espacial y su amplitud ^[20].

Se puede dividir el espacio K en dos dimensiones, cada una de ellas representando las frecuencias espaciales en las direcciones x e y , y en varias regiones, siendo la parte central de la imagen en el espacio K la que contiene información acerca de la relación señal-ruido de la imagen y de las bajas frecuencias de la misma, que corresponde con el contraste (área encerrada dentro del círculo rojo de la Figura 19), mientras que las zonas más externas corresponden con las altas frecuencias de la imagen, que componen los detalles más finos de la imagen ^[20] [Figura 19].

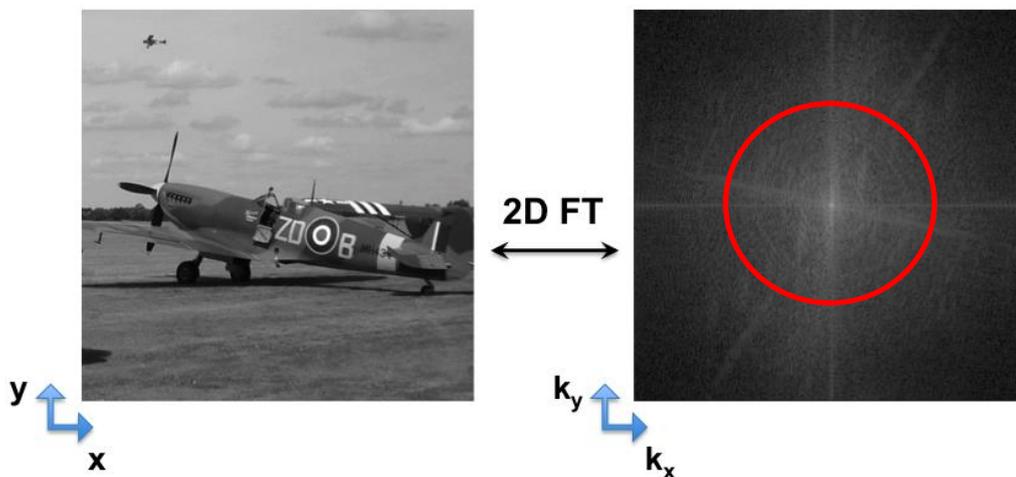


Figura 19. Transformación entre la imagen y el espacio K por la transformada de Fourier 2D

3.3 Resonancia magnética de difusión

Todo lo anteriormente descrito corresponde a los pasos básicos necesarios para cualquier imagen que se desee realizar. En caso de necesitar imágenes especiales, como son las imágenes de difusión o de perfusión, se necesitan gradientes especiales y contrastes, dependiendo de la imagen deseada.

Para la obtención de imágenes de resonancia magnética potenciadas en difusión es necesario emplear un par de gradientes especiales que permitan obtener una imagen dependiente de la movilidad del agua dentro de los tejidos ^[14]. El primer gradiente empleado se encarga de producir un cambio en la fase de los núcleos y el segundo gradiente compensa los efectos del primero. La clave está en si se han movido o no las moléculas de agua [Figura 20].

Si los núcleos no se han movido de su posición se recupera la fase original y la señal obtenida es máxima. Sin embargo, si debido a la difusión los núcleos se desplazan, éstos no recuperan completamente la fase inicial, perdiendo señal. Esta pérdida de señal es más rápida cuanto mayor es la difusión en el tejido^[14].

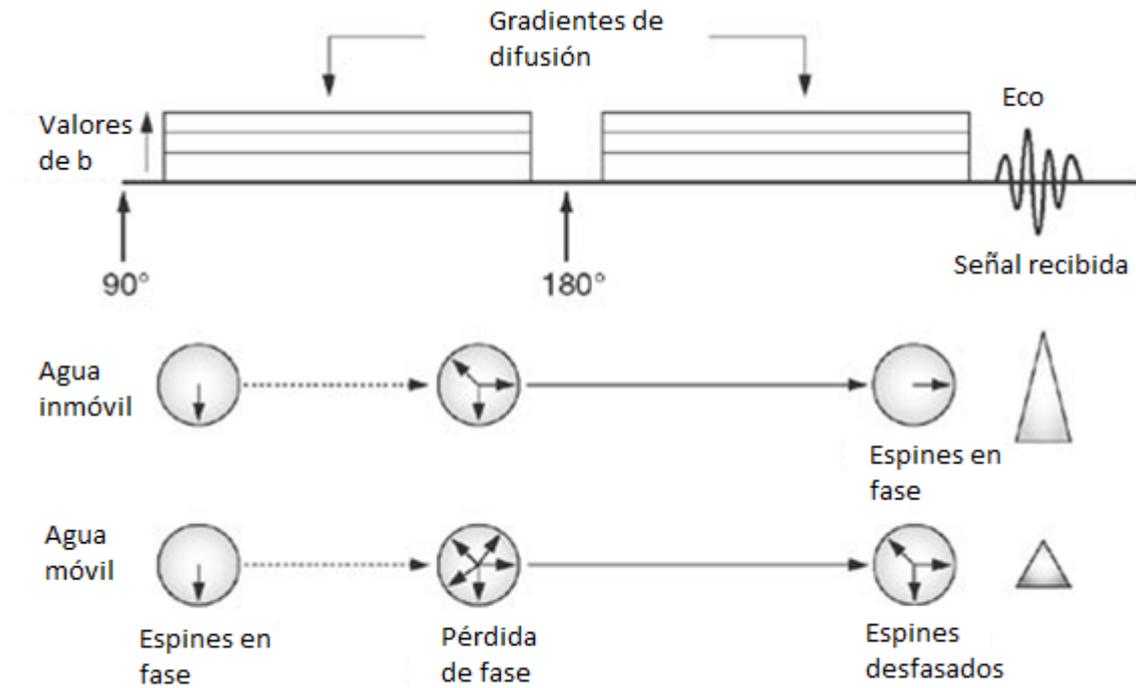


Figura 20. Efecto del gradiente de desfase-refase en la secuencia de resonancia magnética de difusión

3.4 Fenómeno físico de la difusión

El fenómeno de la difusión es el efecto macroscópico de un conjunto de moléculas siguiendo un movimiento browniano dentro de un fluido^[7]. Esto es observable al poner en contacto dos fluidos con distintas concentraciones de un soluto; con el tiempo las concentraciones tienden a igualarse [Figura 21].

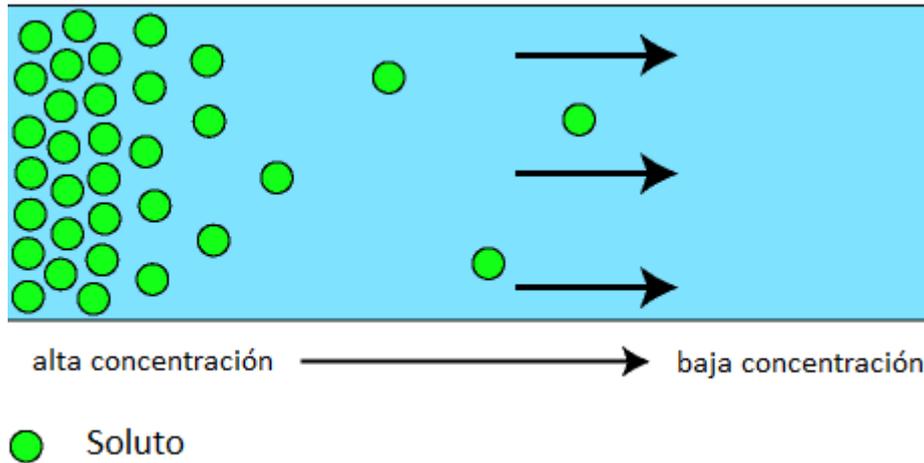


Figura 21. Difusión de partículas de soluto en un fluido

El fenómeno está descrito mediante la ley de Fick ^[7], que postula que el flujo de partículas de soluto en una disolución es proporcional a la magnitud de gradiente y de signo, contrario; es decir la difusión se produce siempre de las regiones con menor concentración a las de mayor:

$$[2] \quad J = -D \frac{dc}{dx}$$

, donde J corresponde al flujo de soluto por una sección del fluido, D es el coeficiente de difusión y dc/dx es la variación de la concentración con la posición.

Según la forma en la que se produce la difusión se distinguen dos modos de difusión [Figura 22]:

- Difusión isotrópica ^[7]: es la que se produce cuando es igual de probable el movimiento en las tres dimensiones del espacio, por lo que la variación de la concentración es igual en cualquier dirección.
- Difusión anisotrópica ^[7]: es la que se produce cuando alguna de las tres dimensiones presenta algún impedimento, lo que se traducirá en distinta probabilidad de movimiento según la dirección.

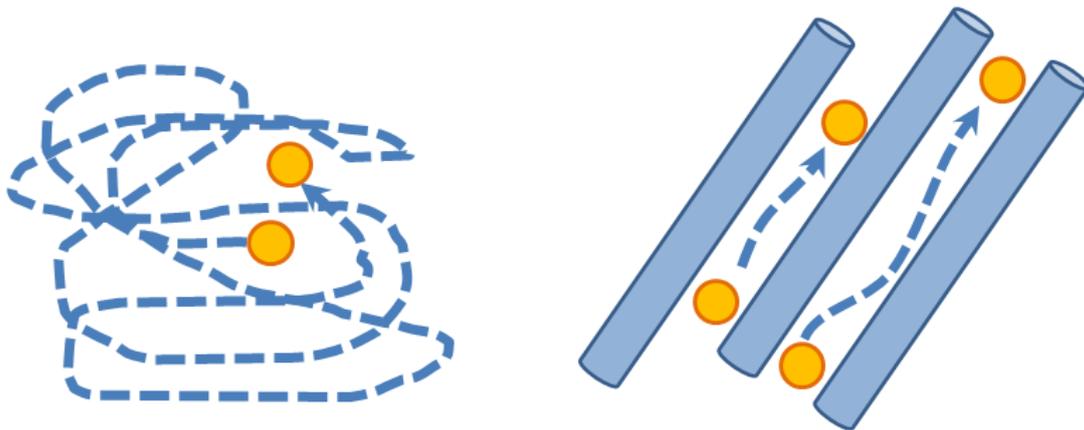


Figura 22. Esquema del movimiento de una partícula en difusión isotrópica (izquierda) y anisotrópica (derecha).

Todos los modos de difusión pueden ser representados por el tensor de difusión. Se trata de una matriz simétrica 3×3 que representa matemáticamente la estructura elipsoidal de la difusión anisotrópica para cada píxel. Expresa tanto la magnitud como la dirección de la difusión, donde la magnitud viene representada por los autovalores de la matriz y la dirección por sus autovectores ^[17].

$$[3] \quad \mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

La matriz puede ser visualizada gráficamente con el elipsoide de difusión ^[7] [Figura 23].

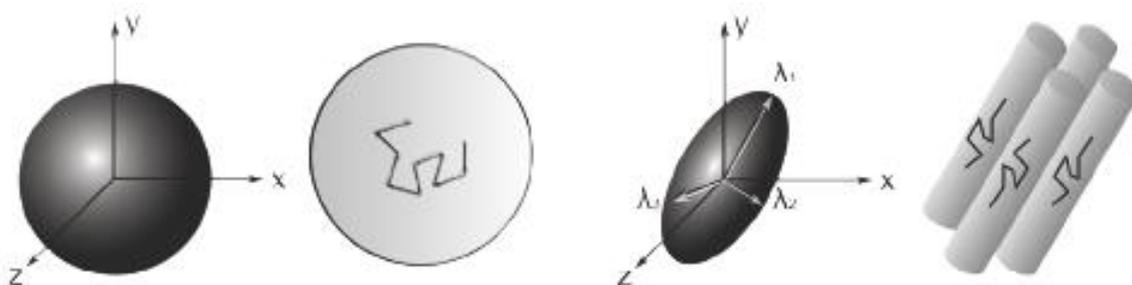


Figura 23. Visualización del elipsoide de difusión en un caso isotrópico (izquierda) y anisotrópico (derecha).

Un aspecto a destacar del tensor de difusión es que debido a que la difusión, como explica la ley de Fick, no puede ir a favor del gradiente de concentraciones de una disolución. Esto implica que los autovalores que representan los valores del coeficiente de difusión en las tres direcciones principales del elipsoide de difusión deben ser positivos. Las matrices que poseen esta propiedad se denominan definidas positivas.

Para poder estimar el tensor de difusión en el cuerpo humano se emplea la resonancia magnética de difusión. A partir de la resonancia magnética se obtienen los ficheros DICOM con la información de las imágenes obtenidas por la resonancia, así como con información referente al proceso de adquisición, que corresponde a la información de los gradientes empleados en cada toma del volumen.

Para la estimación del tensor de difusión se aplica un campo magnético de la misma magnitud en diferentes direcciones definidas por los vectores gradiente \mathbf{g} ^[18]:

$$[4] \quad \mathbf{g} = (g_x \ g_y \ g_z)^T$$

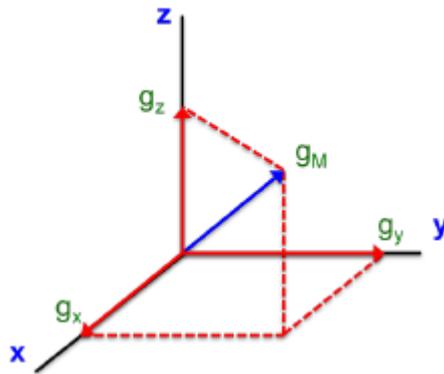


Figura 24. Ejemplo de gradiente magnético y sus componentes en las tres direcciones del espacio

Para cada dirección \mathbf{g} del gradiente aplicado se puede construir la siguiente matriz de gradiente \mathbf{G} ^[18]:

$$[5] \quad \mathbf{G} = \mathbf{g}\mathbf{g}^T = \begin{pmatrix} g_x^2 & g_x g_y & g_x g_z \\ g_x g_y & g_y^2 & g_y g_z \\ g_x g_z & g_y g_z & g_z^2 \end{pmatrix}$$

3.5 Modelo asumido

Se asume que en cada dirección obtenida el modelo para la difusión es una caída de la intensidad de la señal de forma monoexponencial^[19] [Figura 24], que en entornos isotrópicos tiene la siguiente expresión:

$$[6] \quad I = I_0 e^{-bd}$$

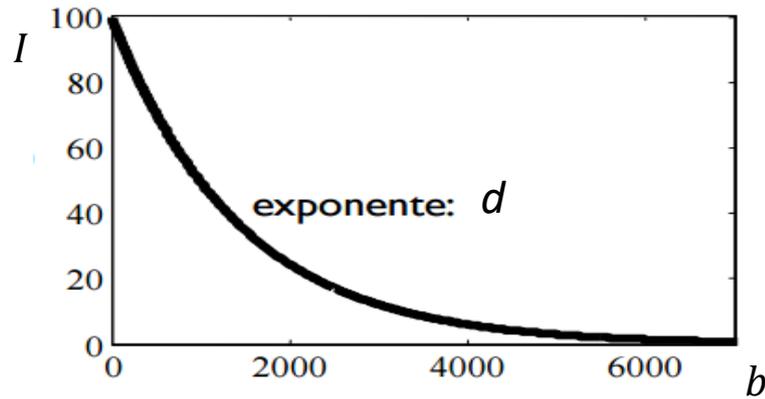


Figura 25. Representación del modelo monoexponencial

En la expresión b es un parámetro que contiene información del gradiente y de la secuencia empleada en la toma de imagen, En el caso de entornos isotrópicos es indiferente la dirección en la que se aplique el gradiente, pero no la magnitud del mismo. El parámetro d es el valor del coeficiente de difusión aparente. Los parámetros I_0 e I son, respectivamente, la intensidad de la señal base, normalmente correspondiente a la de una imagen potenciada en T2, y de la señal bajo las condiciones del gradiente.

Dado que el caso que nos ocupa posee un entorno anisotrópico es necesario emplear una variación del modelo ^[19]:

$$[7] \quad I = I_0 e^{\mathbf{B:D}}$$

, donde $\mathbf{B:D}$ corresponde al producto tensorial elemento a elemento de las matrices \mathbf{B} y \mathbf{D} ^[19]:

$$[8] \quad \mathbf{B:D} = b_{xx}D_{xx} + b_{yy}D_{yy} + b_{zz}D_{zz} + \\ + 2 b_{xy}D_{xy} + 2 b_{xz}D_{xz} + 2 b_{yz}D_{yz}$$

La matriz \mathbf{D} representa al tensor de difusión en cada píxel, mientras que la matriz \mathbf{B} surge a partir de la información de los gradientes contenida en los metadatos de la imagen ^[19]:

$$[9] \quad \mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix}; \quad \mathbf{B} = \begin{pmatrix} b_{xx} & b_{xy} & b_{xz} \\ b_{xy} & b_{yy} & b_{yz} \\ b_{xz} & b_{yz} & b_{zz} \end{pmatrix}$$

Cada elemento de la matriz \mathbf{B} se puede obtener a partir de las direcciones de los gradientes en las direcciones principales junto con una serie de parámetros de la secuencia en concreto empleada ^[20].

$$[10] \quad B_{ij} = \gamma^2 G_{ij}^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

Donde el parámetro δ corresponde a la duración del gradiente, Δ al tiempo entre gradientes y γ al ratio giromagnético del hidrógeno y G_{ij} el elemento correspondiente de la matriz del gradiente aplicado, \mathbf{G} .

Si todos los parámetros excepto las direcciones de los gradientes son constantes para todas las imágenes adquiridas podemos agruparlos todos bajo el parámetro b obteniendo la siguiente expresión ^[19]:

$$[11] \quad \mathbf{B} = b\mathbf{G} = b \begin{pmatrix} g_x^2 & g_x g_y & g_x g_z \\ g_x g_y & g_y^2 & g_y g_z \\ g_x g_z & g_y g_z & g_z^2 \end{pmatrix}$$

Teniendo todo esto en cuenta la expresión del modelo queda de la siguiente forma:

$$[12] \quad I = I_0 e^{-b(\mathbf{G}:\mathbf{D})}$$

Al tomar logaritmos en ambas partes se llega a la expresión final del modelo ^[19]:

$$[13] \quad \frac{\ln \frac{I}{I_0}}{b} = -\mathbf{G}:\mathbf{D}$$

Esta expresión representa el modelo de la caída de señal para un píxel en una única dirección, la indicada por la matriz \mathbf{G} . Para obtener el valor del tensor de difusión \mathbf{D} , en cada píxel, es necesario construir la ecuación con diversas direcciones del gradiente.

3.6 Cálculo del tensor de difusión

3.6.1 Estructura de datos

Como se ha dicho anteriormente, a partir de la resonancia magnética se obtienen una serie de imágenes que representan un volumen para varias direcciones del gradiente. Es posible reordenar los datos de cada imagen en una matriz \mathbf{Y} de la siguiente forma [Figura 26]:

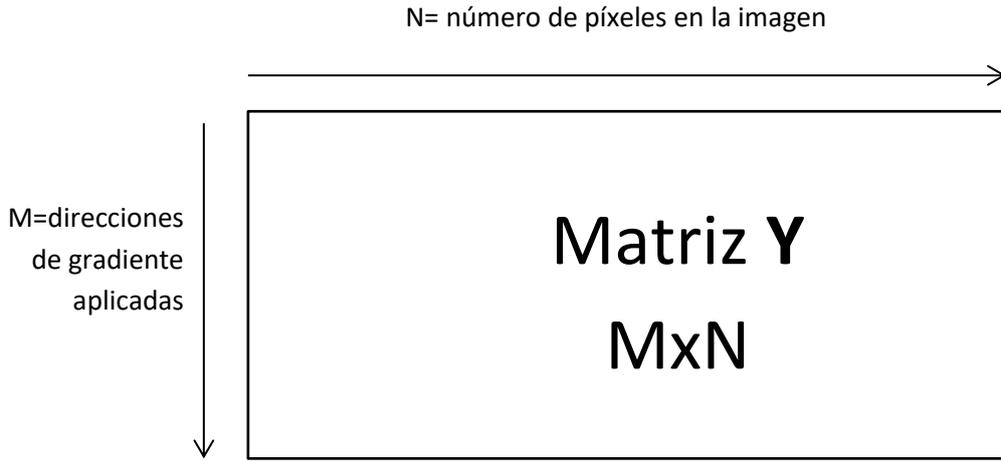


Figura 26. Estructura de la matriz de datos

Donde cada fila representa la intensidad de señal recogida en cada uno de los píxeles de la imagen para una determinada dirección del gradiente aplicado, después de aplicar el logaritmo neperiano al cociente entre la intensidad de señal y la señal base, y dividir por b ^[19]:

$$[14] \quad \mathbf{Y} = \begin{pmatrix} \frac{\ln \frac{I_{11}}{I_{01}}}{b} & \dots & \frac{\ln \frac{I_{N1}}{I_{01}}}{b} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\ln \frac{I_{1M}}{I_{0M}}}{b} & \dots & \frac{\ln \frac{I_{NM}}{I_{0M}}}{b} \end{pmatrix}$$

Además, en los metadatos se encuentra la información referente a los gradientes. A partir de esta información se construye la matriz \mathbf{H} , de dimensiones $M \times 6$, que contiene en cada fila los 6 valores diferentes de la matriz \mathbf{G} de cada uno de los M gradientes aplicados ^[19]:

$$[15] \quad \mathbf{H} = \begin{pmatrix} g_{1x}^2 & g_{1y}^2 & g_{1z}^2 & 2g_{1x}g_{1y} & 2g_{1x}g_{1z} & 2g_{1y}g_{1z} \\ g_{2x}^2 & g_{2y}^2 & g_{2z}^2 & 2g_{2x}g_{2y} & 2g_{2x}g_{2z} & 2g_{2y}g_{2z} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ g_{Mx}^2 & g_{My}^2 & g_{Mz}^2 & 2g_{Mx}g_{My} & 2g_{Mx}g_{Mz} & 2g_{My}g_{Mz} \end{pmatrix}$$

La expresión del modelo $\frac{\ln \frac{I}{I_0}}{b} = -\mathbf{G}:\mathbf{D}$, aplicada a un píxel en una determinada dirección del gradiente, puede generalizarse para los N píxeles de la imagen en los M gradientes aplicados, mediante la expresión ^[19]:

$$[16] \quad \mathbf{Y} = \mathbf{H}\mathbf{A}$$

donde \mathbf{A} es una matriz $6 \times N$ cuyas columnas contienen los 6 elementos diferentes del tensor de difusión en cada uno de los N píxeles ^[19]:

$$[17] \mathbf{A} = \begin{pmatrix} D_{xx1} & D_{yy1} & D_{zz1} & D_{xy1} & D_{xz1} & D_{yz1} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ D_{xxN} & D_{yyN} & D_{zzN} & D_{xyN} & D_{xzN} & D_{yzN} \end{pmatrix}^T$$

3.6.2 Cálculo del tensor y autovalores

En el cálculo del tensor de difusión se pueden dar dos situaciones. La primera es que se disponga de exactamente 6 direcciones de gradiente diferentes ($M=6$). En este caso la matriz \mathbf{H} obtenida es cuadrada y es posible calcular su inversa, obteniéndose así el tensor de difusión para cada uno de los N píxeles de la imagen, almacenados en las columnas de la matriz \mathbf{A} ^[19]:

$$[18] \mathbf{Y} = \mathbf{H}\mathbf{A} \rightarrow \mathbf{A} = \mathbf{H}^{-1}\mathbf{Y}$$

La segunda es cuando existan más de 6 direcciones de gradiente ($M>6$). En este caso no es posible realizar la inversión de la matriz \mathbf{H} , por lo que hay que recurrir a la matriz pseudoinversa, que viene dada por la siguiente fórmula ^[19]:

$$[19] \mathbf{H}^\psi = (\mathbf{H}^T \mathbf{H})^{-1} \mathbf{H}^T$$

Obteniéndose el tensor de difusión mediante la expresión ^[19]:

$$[20] \mathbf{A} = \mathbf{H}^\psi \mathbf{Y}$$

Que no es más que la expresión matricial resultante de la concatenación de las expresiones matriciales que resuelven por mínimos cuadrados el tensor de difusión (columnas de la matriz \mathbf{A}) para cada uno de los píxeles de la imagen (columnas de la matriz \mathbf{Y}).

De los dos casos es preferible el segundo, ya que la obtención del tensor de difusión es muy sensible al ruido presente en los datos, por lo que al tener más direcciones se minimiza el efecto de dicho ruido.

Para poder obtener los biomarcadores es necesario obtenerlas direcciones principales del tensor. Para ello se recurrirá a la descomposición del tensor en vectores y valores propios ^[6].

$$i = 1 \dots 3$$

$$[21] \quad \bar{\bar{D}} \cdot \bar{V}_i = \lambda_1 \cdot \bar{V}_i$$

$$\bar{\bar{D}} = \bar{V} \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \bar{V}^T$$

Una forma de realizar la descomposición es mediante la rotación del tensor de forma que los ejes principales del elipsoide se alineen con las tres direcciones del espacio en el que se encuentra ^[17]. Esto es posible conseguirlo multiplicando por una matriz de rotación.

Las matrices de la propiedad de que son matrices de módulo 1 que al multiplicarlas por un vector, o, en este caso, por un tensor, alteran sus componentes de forma que el vector o tensor resultante es el original rotado respecto un eje. La siguiente matriz es un ejemplo de matriz de rotación respecto al eje x:

$$[22] \quad \mathbf{R}_x = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \theta & -\sin \theta \\ 0 & \sin \theta & \cos \theta \end{pmatrix}$$

Se pueden encadenar diversas rotaciones multiplicando matrices de rotación de forma que al final obtenemos una única matriz de rotación:

$$[23] \quad \mathbf{R} = \begin{pmatrix} \cos \varphi & -\sin \varphi & 0 \\ \sin \varphi & \cos \varphi & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos \theta & 0 & \sin \theta \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin \theta & 0 & \cos \theta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos \psi & -\sin \psi & 0 \\ \sin \psi & \cos \psi & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

En el ejemplo anterior se han encadenado tres matrices de rotación, dos en el eje z y una en el eje y. La matriz resultante de la multiplicación contiene a las 3 rotaciones.

La rotación de un tensor se consigue premultiplicando y posmultiplicando por la matriz de rotación y por su traspuesta respectivamente:

$$[24] \quad \mathbf{D}' = \mathbf{RDR}^T$$

Mediante la rotación se puede obtener los autovalores resolviendo el sistema matricial siguiente:

$$[25] \quad \mathbf{RDR}^T = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \rightarrow$$

$$\mathbf{D} = \mathbf{R}^{-1} \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} (\mathbf{R}^T)^{-1}$$

Hay que indicar que la matriz \mathbf{R}^{-1} Corresponde a la matriz que contiene a los autovectores \mathbf{V} .

3.6.3 Cálculo de biomarcadores

Una vez obtenidos los valores propios λ se procede al cálculo de biomarcadores, La lista de biomarcadores a calcular proceden del libro del que se ha extraído el método de cálculo del tensor ^[18].

Para poder calcularlos es necesario primero calcular los parámetros invariantes rotacionalmente del tensor ^[17]. Estos son parámetros que se mantiene constantes a pesar de la posición que tome el tensor de difusión:

Tabla 1. Parámetros rotacionalmente invariantes del tensor expresados en función de los valores propios del tensor ^[17].

Parameter	Synonyms	Eigenvalue Formula
I_1	Trace	$\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$
I_2		$\lambda_1\lambda_2 + \lambda_2\lambda_3 + \lambda_3\lambda_1$
I_3	Determinant	$\lambda_1\lambda_2\lambda_3$
I_4	$I_1^2 - 2I_2 = \mathbf{D}:\mathbf{D} = \text{Trace}(\mathbf{D}^2)$	$\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2$
D_{av}	$I_1/3$; "A"	$(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$
D_{surf}	$(I_2/3)^{1/2}$; "J"	$[(\lambda_1\lambda_2 + \lambda_2\lambda_3 + \lambda_3\lambda_1)/3]^{1/2}$
D_{vol}	$I_3^{1/3}$; "G"	$(\lambda_1\lambda_2\lambda_3)^{1/3}$
D_{mag}	$(I_4/3)^{1/2} = (3D_{av}^2 - 2D_{surf}^2)^{1/2}$	$[(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)/3]^{1/2}$
$\mathbf{D}_{an}; \mathbf{D}_{an}$	$6D_{av}^2 - 2I_2$	$(\lambda_1 - D_{av})^2 + (\lambda_2 - D_{av})^2 + (\lambda_3 - D_{av})^2$
"K"	I_2/I_1	$(\lambda_1\lambda_2 + \lambda_2\lambda_3 + \lambda_3\lambda_1)/D_{av}$
"H"	$3I_3/I_2$	$3\lambda_1\lambda_2\lambda_3/(\lambda_1\lambda_2 + \lambda_2\lambda_3 + \lambda_3\lambda_1)$

Nota: \mathbf{D}_{an} corresponde a la parte anisotrópica de \mathbf{D} , que se define como $\mathbf{D} - D_{av}\mathbf{I}$.

A partir de estos parámetros invariantes se han propuesto diferentes biomarcadores:

Tabla 2. Resumen de parámetros intravóxel que varían de 0 (isotrópico) a 1 (anisotrópico), expresados en función de los autovalores ^[18].

Index	Definition
Fractional Anisotropy (<i>FA</i>)	$(3\mathbf{D}_{an}:\mathbf{D}_{an}/2\mathbf{D}:\mathbf{D})^{1/2} = (1 - I_2/I_4)^{1/2}$
Scaled relative anisotropy (<i>sRA</i>)	$(\mathbf{D}_{an}:\mathbf{D}_{an}/6)^{1/2}/D_{av} = (1 - D_{surf}^2/I_1^2)^{1/2}/D_{av} = (1 - 3I_2/I_1^2)^{1/2}$
Volume fraction (<i>VF</i>), volume ratio (<i>VR</i>)	$1 - I_3/D_{av}^3 = 1 - (D_{vol}/D_{av})^3 = 1 - 27I_3/I_1^3$
UA_{surf}	$1 - D_{surf}/D_{av}$
UA_{vol}	$1 - D_{vol}/D_{av}$
$UA_{vol,surf}$	$1 - D_{vol}/D_{surf} = (UA_{vol} - UA_{surf})/(UA_{surf} - 1)$
Lattice index, LI_N	$(FA + FA^2)/2$

Aparte de los parámetros proporcionados por el artículo del que se extrae el algoritmo en este trabajo se calculan varios parámetros más propuestos en la bibliografía ^[1]:

Tabla 3. Parámetros adicionales, expresados en función de los autovalores del tensor.

Nomenclatura	Definición
Difusión longitudinal (D_l)	λ_1
Difusión transversal (D_t)	$(\lambda_2 + \lambda_3)/2$
Ratio R_{tl}	D_l/D_t

La difusión longitudinal (D_l) hace referencia a la magnitud de la difusión en la dirección principal de la misma, cuanto mayor es significa que el agua es más móvil en el tejido. Por otra parte, la difusión transversal (D_t) hace referencia a la magnitud de la difusión en los ejes transversales del elipsoide; cuanto mayor es más móvil será el agua en direcciones distintas a la principal. Por último, la relación entre las dos (R_{tl}) expresa la estructura del tejido, si son ambas de magnitud similar el tejido será isotrópico, mientras que si la longitudinal es mayor que la transversal el tejido será anisotrópico.

4. Desarrollo del algoritmo

4.1 Estructura general del algoritmo

El algoritmo desarrollado para el cálculo del tensor de difusión consta de 4 partes o pasos principales:

El primer paso es la lectura de las imágenes de resonancia magnética y la reestructuración de los datos contenidos en ellas. Cada imagen viene separada del resto de imágenes con sus metadatos en un fichero DICOM, de forma que es necesario agruparlas por cortes y extraer la información de estos metadatos.

El segundo paso es la realización de un preprocesado, que consistirá primero en un filtrado para reducir el efecto del ruido seguido de una segmentación de la imagen ^[13]. Esta segmentación se emplea para seleccionar las regiones de la imagen en las que deseamos obtener su tensor de difusión.

La tercera parte es el propio algoritmo de cálculo del tensor de difusión, seguido también por la obtención de sus valores propios. En este paso se comprobará también que el tensor de difusión calculado tiene sentido físico.

Por último, la cuarta parte consiste en el cálculo de los distintos biomarcadores obtenidos a partir del tensor de difusión y la presentación de los resultados mediante nuevas imágenes construidas a partir de los biomarcadores calculados.

4.2 Lectura y reestructuración de los datos

La primera parte del algoritmo corresponde a la extracción de los datos. Se dispone de los datos del volumen a analizar almacenados en un directorio. En total hay 65 cortes con 17 direcciones de gradiente, lo que hace 1.105 imágenes. El primer paso es obtener un fichero que contenga el nombre de todas las imágenes junto con su posición y características del gradiente, de forma que se pueden organizar los datos más fácilmente (Código empleado en la sección 1.2 de los anejos). Una vez construido el directorio se extraen de él los datos relevantes para el algoritmo, que son el nombre del fichero para poder localizar la imagen, su posición respecto al resto de cortes, de forma que es posible ordenar las imágenes, y los parámetros relativos a los gradientes empleados, quedando una matriz similar a la siguiente:

Tabla 4. Ejemplo de la estructura del fichero generado

Nombre	Posición	<i>b</i>	<i>g</i>
...
'IM-0002-0029.dcm'	-91,374	700	[0,288;-0,701;0,651]
'IM-0002-0030.dcm'	-91,374	700	[0,705;-0,706;0,053]
'IM-0002-0031.dcm'	-91,374	700	[0,701;-0,204;0,682]
'IM-0002-0032.dcm'	-91,374	700	[0;0;0]
'IM-0002-0048.dcm'	-88,874	0	[0;0;0]
'IM-0002-0049.dcm'	-88,874	700	[-0,499;-0,499;-0,707]
...

A continuación, para cada uno de los cortes del volumen a analizar se extraen los datos de la matriz **H** ($N \times 6$) que contiene la información de los N gradientes aplicados a cada corte de las imágenes, generándose una estructura matricial 3D [Figura 27] (Código empleado en la sección 1.3 de los anejos):

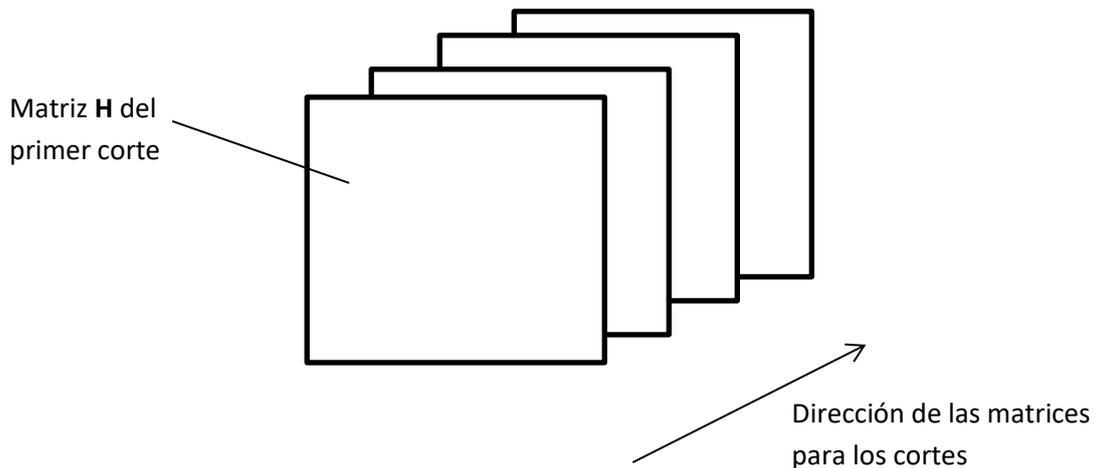


Figura 27. Estructura de la matriz 3D generada como una serie de matrices **H** apiladas en la dirección z .

Hay que destacar que lo usual es que para todos los cortes las direcciones del gradiente empleadas sean las mismas, de forma que con este método se obtiene una misma matriz repetida tantas veces como cortes tenemos en nuestro volumen. Se hace de esta forma para evitar problemas si en alguno de los cortes las direcciones del gradiente cambian.

Lo siguiente es la lectura de las propias imágenes. Para ello se guardan los datos registrados de la intensidad de señal en dos estructuras diferentes (Código empleado en la sección 1.4 de los anejos). La primera es una estructura de 4 dimensiones; las dos primeras contienen las coordenadas (x,y) de las imágenes, en la tercera se encuentran las direcciones de los gradientes aplicados, mientras que en la cuarta se encuentran los cortes. La estructura final desplegada a lo largo de la 4ª dimensión (los cortes) es la siguiente [Figura 28]:

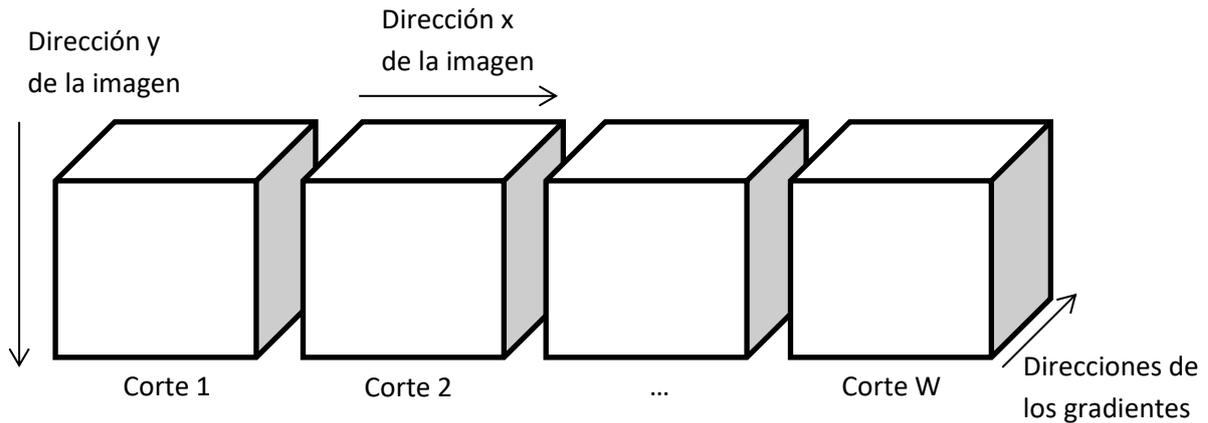


Figura 28. Primera estructura de los datos de la imagen.

La otra estructura es muy similar. La diferencia es que la primera y la segunda dimensión se fusionan de forma que los píxeles de la imagen bidimensional ($N_1 \times N_2$) se convierten en un vector de longitud $N=N_1 \times N_2$ que los contiene a todos, quedando la siguiente estructura [Figura 29]:

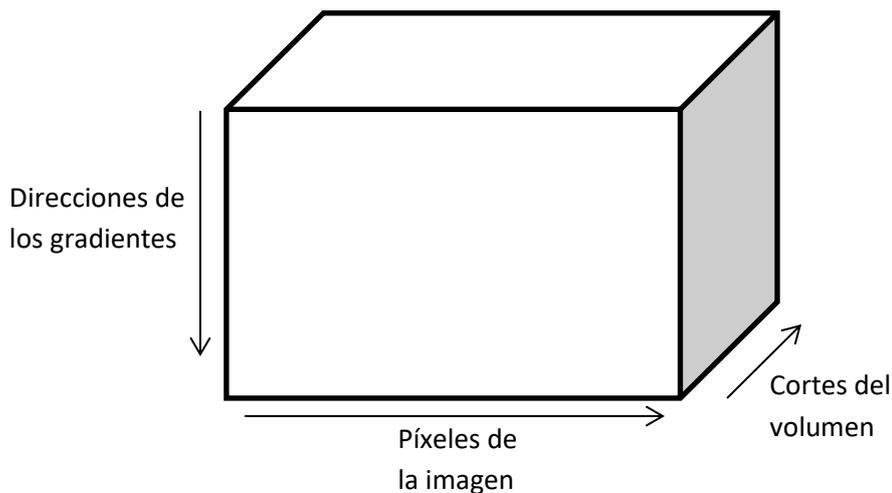


Figura 29. Segunda estructura de los datos de la imagen.

Estas dos estructuras se emplean de forma distinta; la primera es la más adecuada para representar las imágenes, ya que se conservan la estructura de la misma, mientras que la segunda es necesaria para realizar el cálculo del tensor de difusión con el método elegido. La clave para poder usar las dos simultáneamente reside en las diferentes formas de acceso a una matriz.

En Matlab es posible acceder a las posiciones de una matriz de dos formas distintas, la primera es mediante las coordenadas de la posición y la segunda mediante el número de la posición. Por lo tanto, si construimos la segunda estructura de forma que los índices de cada vector correspondan a su posición en la primera estructura el cambio entre ellas es inmediato [Figura 30]:

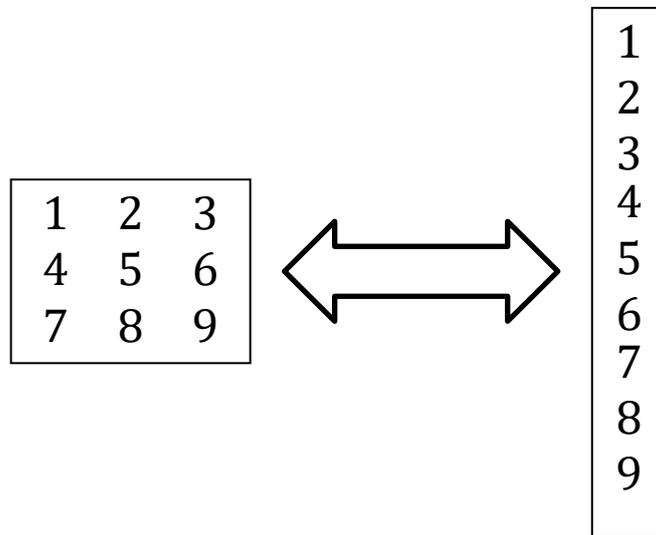


Figura 30. Relación entre los índices de una matriz y un vector en Matlab

4.3. Preprocesado

El siguiente paso a realizar una vez organizados los datos es el preprocesado de la imagen. Esto es necesario para mejorar los resultados a obtener en el proceso de cálculo del tensor de difusión y para reducir la carga de trabajo del algoritmo mediante el empleo de máscaras.

Primero se realizará un filtrado de la imagen con el fin de reducir el nivel de ruido de la señal y así mejorar los resultados obtenidos por el algoritmo (Código empleado en la sección 1.4 de los anejos). El filtro elegido es el LPCA, que se aplicará mediante el paquete de funciones de Matlab 'DWI denoising software' creado por Pierrick Coupé y José V. Manjón ^[12][Figura 31].

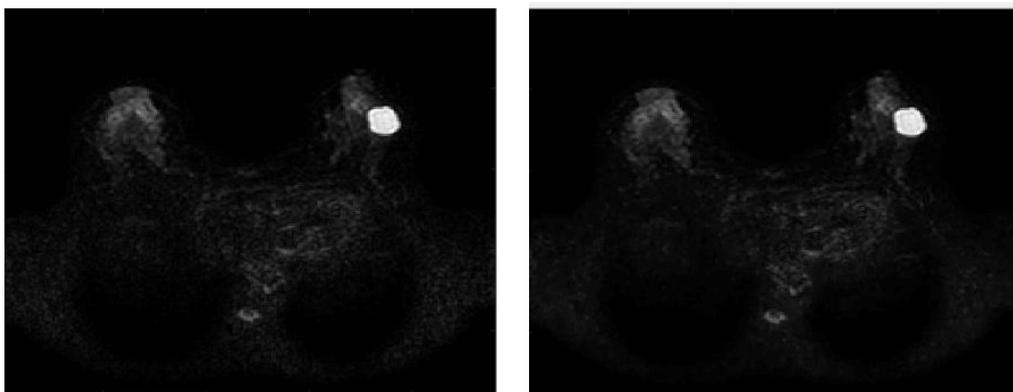


Figura 31. Comparación de un corte antes del filtro y después

Una vez realizado el filtrado se construirá una máscara que permita eliminar todos aquellos píxeles que no sean de interés para la tarea y así reducir el tiempo de cálculo del algoritmo (Código empleado en la sección 1.5 de los anejos).

Se parte de una máscara básica mediante un umbral simple en el que se eliminan todos aquellos píxeles que carezcan de señal en la imagen en T2, es decir, que su valor sea 0 [Figura 32].

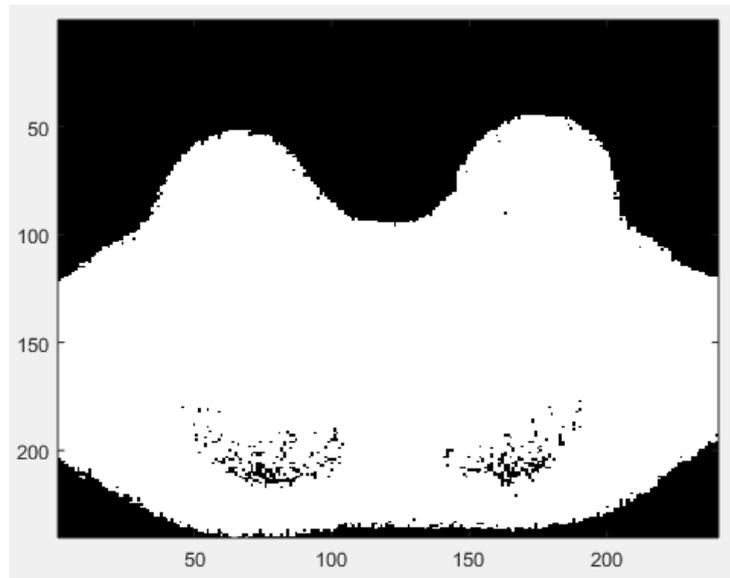


Figura 32. Primera máscara con los píxeles sin señal eliminados.

A continuación se realiza un acotado de la zona restante de forma que queda seleccionado un volumen con forma de caja que incluya las mamas para eliminar así los píxeles correspondientes al tórax y los brazos.

Los límites de esta caja se seleccionan a partir de dos proyecciones de la máscara anterior. Estas proyecciones se obtienen mediante la creación de imágenes MIP (proyección de intensidad máxima) en dos direcciones, axial y sagital [Figura 33].

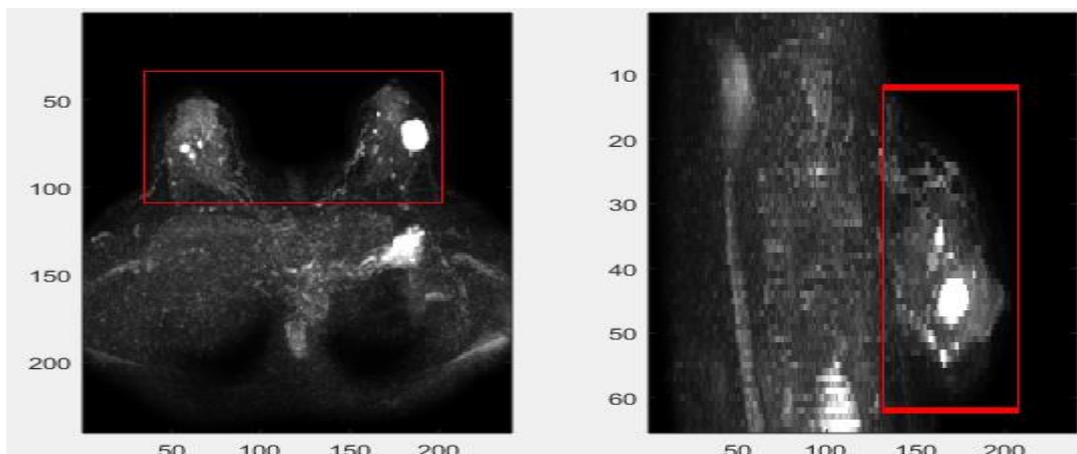


Figura 33. Proyecciones MIP de la imagen T2 con el área de interés seleccionada

Una vez seleccionada la región de interés a partir de las proyecciones MIP se realiza la intersección de ésta con la máscara inicial [Figura 34].

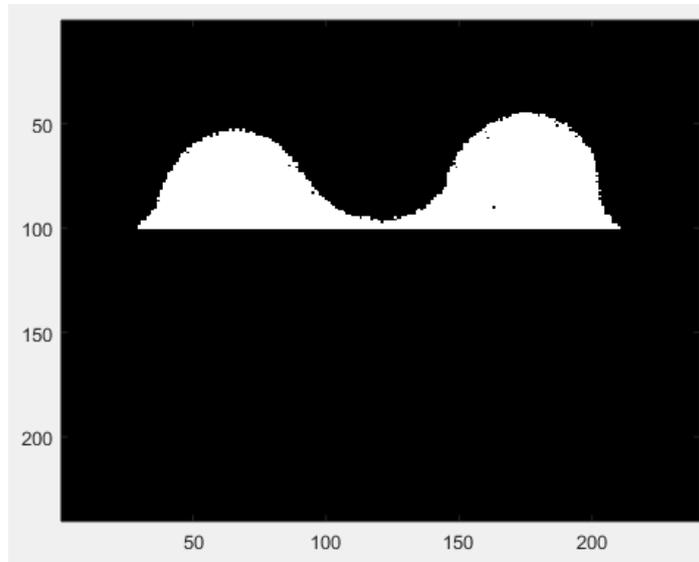


Figura 34. Segunda máscara con la región de interés seleccionada.

A continuación se realiza una apertura, que es una operación de morfología matemática que permite la eliminación de huecos en una imagen binaria se emplea un elemento estructurante pequeño para no alterar demasiado el borde de la máscara. Esta operación se realiza para suavizar los bordes, de cara a acciones posteriores [Figura 35]:

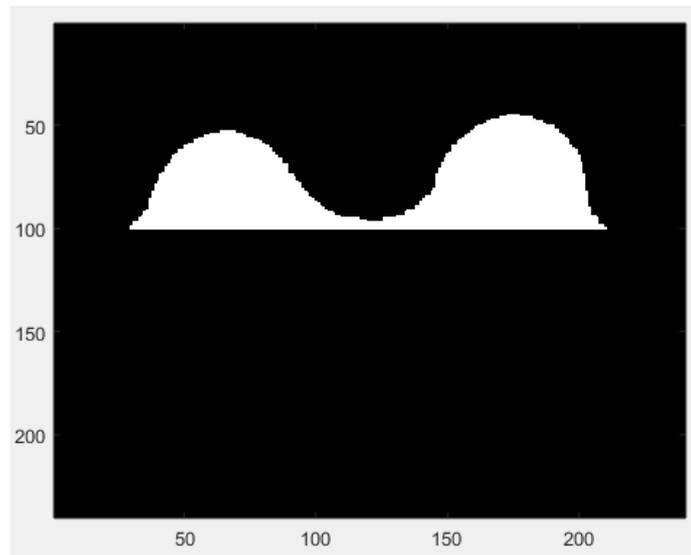


Figura 35. Segunda máscara suavizada.

Se sigue con el cierre de la máscara obtenida en el paso anterior empleando un elemento estructurante mayor; el motivo principal por el que se aplica la apertura descrita anteriormente es para evitar que en este paso queden muescas en los bordes de la máscara [Figura 36]:

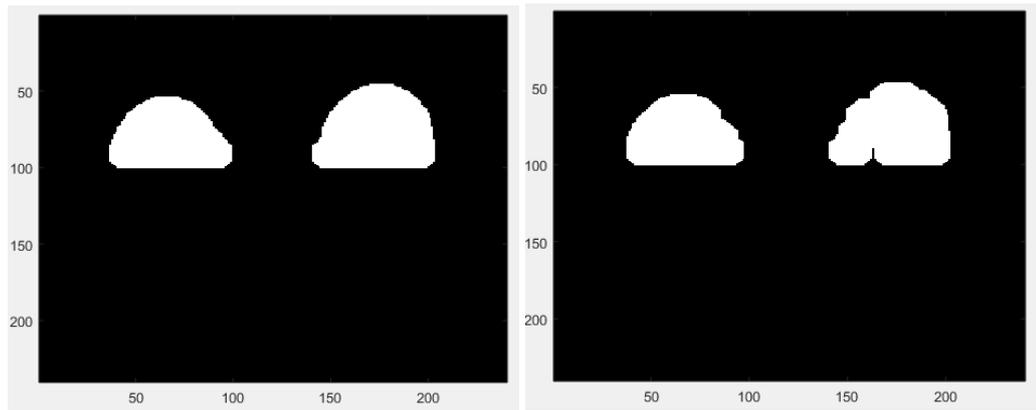


Figura 36. Tercera máscara con los píxeles que no corresponden a la mama eliminados. La imagen de la izquierda se ha obtenido tras el suavizado mientras que la de la derecha sin él.

Por último, se obtiene el producto entre la máscara inicial en la que sólo han sido eliminados los píxeles de valor 0 con la máscara obtenida en el paso anterior. El motivo de realizar esto es que debido a la apertura realizada algunos de los píxeles con valor 0 eliminados han vuelto a ser incluidos en la máscara, por lo que hay que volver a eliminarlos [Figura 37].

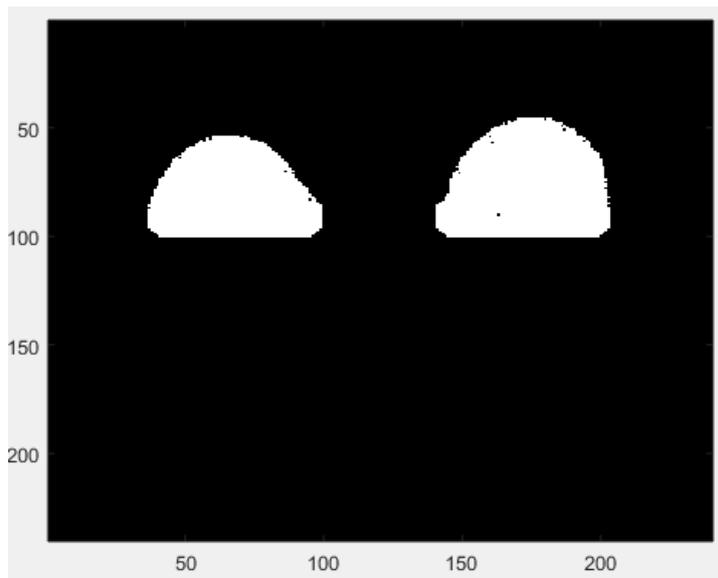


Figura 37. Máscara final obtenida al eliminar los píxeles sin señal de la tercera máscara.

Una vez determinada la región correspondiente a la mama se realiza otra máscara en la que pretendemos eliminar tanto los píxeles vacíos, cuyo nivel de señal será 0, como los que contengan tejido graso, que no es de interés para el cálculo del tensor de difusión y, además, es un tejido hipointenso en las imágenes de resonancia magnética potenciadas en T2. Esta máscara se obtiene aplicando un umbral más restrictivo que el empleado para eliminar los píxeles vacíos. El resultado de este umbral es el siguiente [Figura 38]:

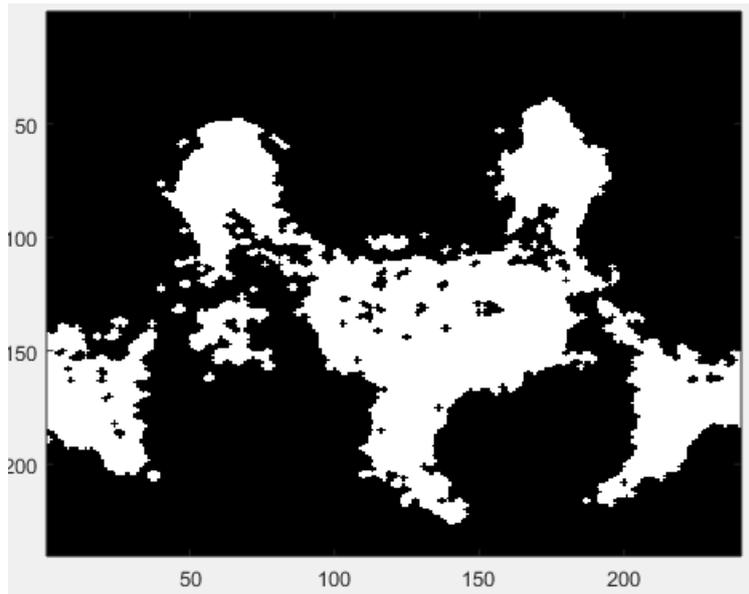


Figura 38. Máscara que elimina los tejidos hipointensos.

Una vez obtenida la máscara que elimina los píxeles correspondientes al tejido se vuelve a realizar la intersección entre la máscara obtenida y la anterior para obtener la máscara definitiva [Figura 39].

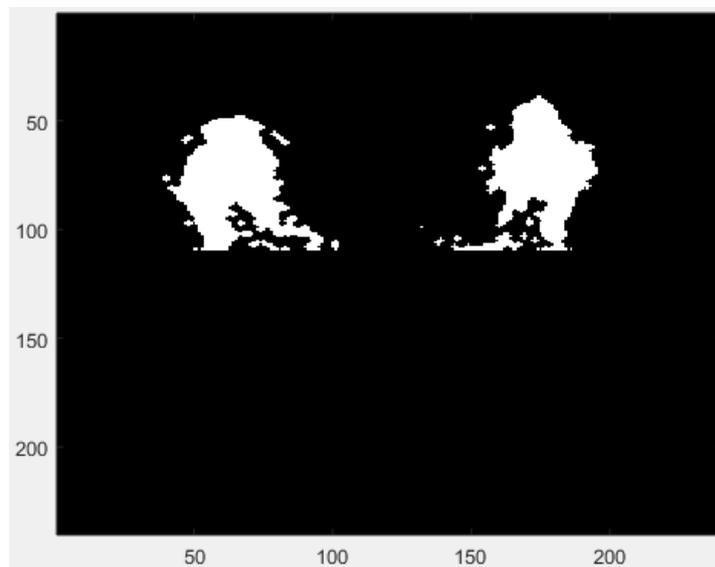


Figura 39. Máscara final.

El diagrama final del proceso de creación de la máscara sería el siguiente:



4.4. Cálculo del tensor de difusión

4.4.1. Método matricial sin restricciones

Una vez segmentada la región se calculará el tensor de difusión en ella. Para ello con los índices píxeles contenidos en la máscara se creará la segunda estructura descrita en el primer paso del algoritmo (sección 4.2). A partir de esa estructura se obtendrán las matrices \mathbf{Y} para cada corte. Como se indica en la sección 3.6.2, como se tienen más de 6 direcciones de gradiente aplicados, el cálculo del tensor de difusión requerirá obtener la pseudoinversa de la matriz \mathbf{H} (Código empleado en la sección 1.6 de los anejos).

Una vez obtenidas estas matrices ya es posible calcular el tensor de difusión empleando una simple multiplicación en Matlab para cada corte, mediante la expresión descrita en el apartado 3.6.2:

$$[27] \quad \mathbf{A} = \mathbf{H}^{\psi} \mathbf{Y}$$

4.4.2. Método de cálculo con restricciones

Este método sin restricciones descrito en el apartado anterior tiene un problema, ya que debido a que se basa en un cálculo por mínimos cuadrados es posible que si el número de direcciones es pequeño o el ruido de fondo es grande puedan surgir coeficientes de difusión con autovalores negativos, lo que implicaría que la difusión en una dirección sucedería en el sentido del gradiente de concentraciones, lo que no es posible en la realidad [Figura 40].

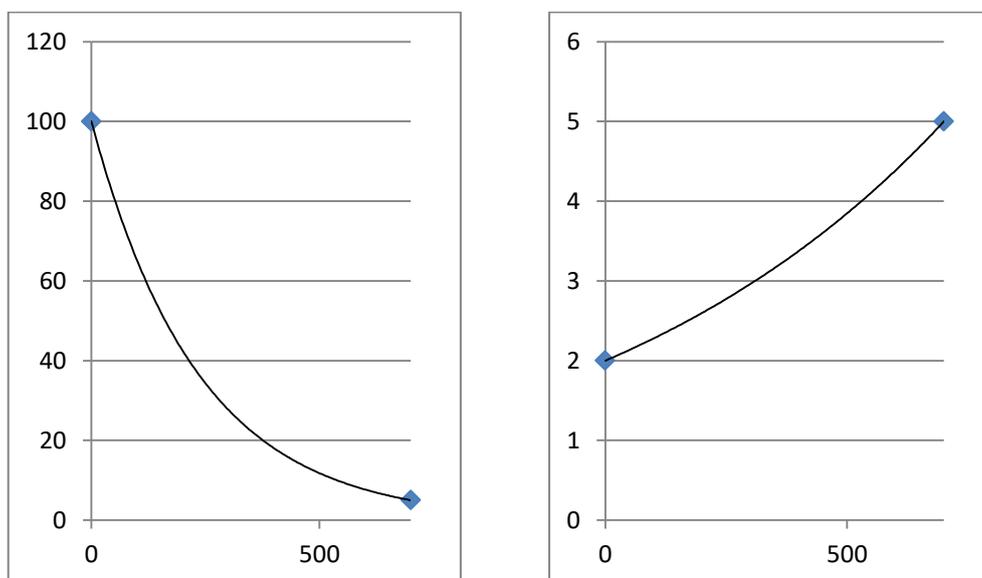


Figura 40. A la derecha el ajuste obtenido si la señal del píxel es buena, se observa que se obtiene una exponencial negativa. A la izquierda un caso en el que la señal sea débil y debido

al ruido la señal obtenida para $b=700$ es mayor que el nivel de $b=0$, lo que da una exponencial creciente, que es imposible físicamente.

Es por esto que es necesaria una aproximación a la solución mediante el empleo de ciertas restricciones que aseguren el valor positivo de los autovalores del tensor de difusión. Esto no es posible realizarlo de forma masiva con el método anterior, por lo que es necesario programar la función de error para cada píxel y minimizarla utilizando un método que permita introducir restricciones en el cálculo. La fórmula del error a minimizar es la siguiente:

$$[28] \quad e(D_i) = \sum_{j=1}^M \left(\frac{I_{ij}}{I_{i0}} - e^{-b(G_j \cdot D_i)} \right)^2$$

,donde $e(D_i)$ se refiere al error obtenido en el tensor de difusión para el píxel i -ésimo; I_{ij}/I_{i0} el ratio de la intensidad de señal en la dirección del gradiente j -ésimo respecto a la intensidad de señal base para el píxel i -ésimo; y $G_j \cdot D_i$ el producto tensorial elemento a elemento entre la matriz del gradiente j -ésimo y el tensor de difusión del píxel i -ésimo.

Con esta ecuación se pretende encontrar los coeficientes del tensor de difusión que minimicen la distancia del modelo respecto a los valores obtenidos mediante la resonancia magnética. Sin embargo, posee el mismo problema que el método anterior, ya que en esta ecuación no existen restricciones que impidan que aparezca un ajuste mediante una exponencial creciente.

Para solucionar esto es necesario programar unas condiciones que limiten los valores que pueden tomar los elementos de la matriz D . Para ello se emplea la propiedad de los tensores de difusión descrita anteriormente que dicta que el tensor de difusión es una matriz definida positiva, lo que implica que todos los autovalores de la matriz son positivos.

El mejor modo de comprobar esto es mediante los determinantes menores principales, que son aquellos cuya diagonal es parte de la diagonal mayor (Código empleado en la sección 1.7 de los anejos). Una matriz será definida positiva si todos los determinantes menores principales son números reales positivos^[6]. Los determinantes menores principales son los 3 siguientes:

$$[29] \quad A = \begin{pmatrix} a & b & c \\ d & e & f \\ g & h & i \end{pmatrix} \quad \left\{ \begin{array}{l} \det_1 = \begin{vmatrix} a & b & c \\ d & e & f \\ g & h & i \end{vmatrix} \\ \det_2 = \begin{vmatrix} a & b \\ d & e \end{vmatrix} \\ \det_3 = a \end{array} \right.$$

De esta forma se disponen de las condiciones necesarias para programar las restricciones.

El siguiente paso es programar un método que pueda incluir la fórmula del error y las condiciones en el método de cálculo (Código empleado en la sección 1.8 de los anejos). Para esto Matlab dispone de una función de búsqueda de mínimos que permite incluir restricciones. Sin embargo, el tiempo requerido es demasiado alto, por lo que optaremos por un método alternativo.

El método alternativo pasa por introducir las condiciones dentro de la propia función de error, lo que permite emplear la función de búsqueda de mínimos sin restricciones, que es más rápida. La programación de las condiciones se realizará de la siguiente forma [Figura 41]:

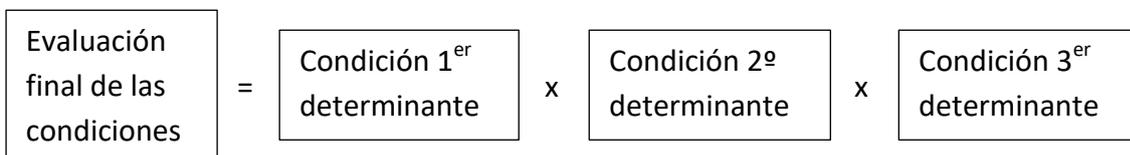


Figura 41. Evaluación final de las condiciones.

Las condiciones sólo podrán tomar el valor 1 en caso de que la condición se cumpla o el valor 0 de no hacerlo. De esta forma, la evaluación final de las 3 condiciones tomará el valor 1 si todas las condiciones se cumplen, y 0 si al menos 1 no se cumple.

Cada condición por separado se implementará empleando la función escalón de MATLAB "heaviside", esta función evalúa el número que se le proporciona devolviendo el valor 0 o 1 según si es menor o mayor que 0. Con esto ya es posible programar la ecuación de error completa, que tomará la siguiente forma:

$$[30] \quad e(D_i) = \sum_{j=1}^M \left(\frac{I_{ij}}{I_{i0}} - e^{-b(G_j D_i)} \right)^2 + c * \left(\text{not} \left(\prod_{n=1}^3 \text{heaviside}(\det_n(D_i)) \right) \right)$$

En esta fórmula se ha añadido el producto de las 3 condiciones con la función "heaviside" de Matlab, que retorna el valor 1 si el parámetro pasado es positivo o 0 en otros casos. Esto hace que si al menos uno de las condiciones es negativa, el producto de las tres dará 0 y, debido a que el valor se encuentra negado, se le sumará la constante c, que es un escalar con un valor superior al error esperado. Los determinantes menores se calculan a partir de la los valores de **D** que se van calculando para minimizar el error.

4.4.3. Estructura final del algoritmo

A pesar de haberse elegido el cálculo con las restricciones programadas en la fórmula por ser más rápida que su alternativa, no llega a ser tan rápida como la aproximación de mínimos cuadrados empleando matrices. Por ello se opta por hacer un sistema híbrido entre los dos.

Primero se calculan todos los píxeles mediante el método matricial y se evalúa si cumplen la condición o no. Aquellos que no lo hagan se recalculan empleando el método de búsqueda de mínimos con restricciones. De esta forma la estructura final del cálculo es la siguiente [Figura 42]:

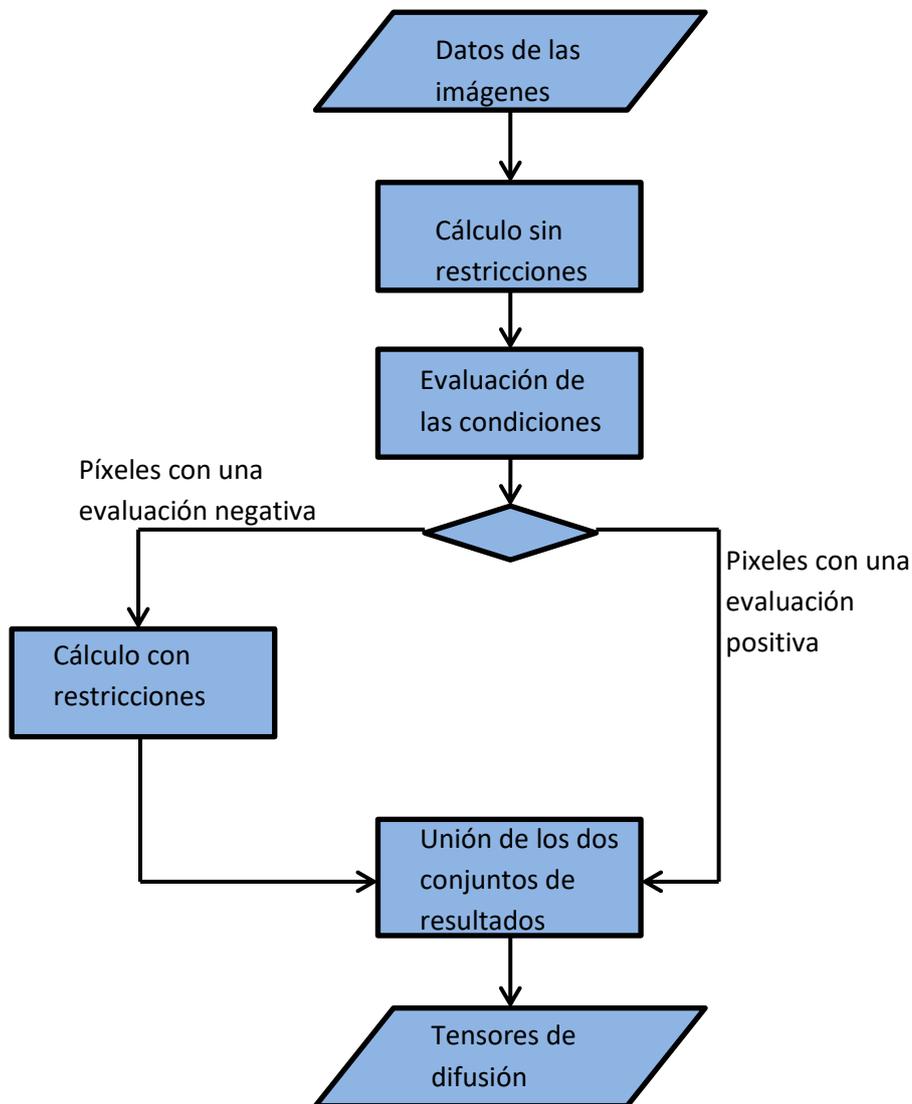


Figura 42. Estructura del algoritmo para el cálculo de los tensores de difusión.

4.5. Cálculo de autovalores y parámetros de la imagen

Una vez calculado el tensor de difusión para cada píxel de la imagen se procede al cálculo de los autovalores, que representan la magnitud de la difusión en los 3 ejes principales del elipsoide de difusión. En la sección 3.6.2 se describieron los fundamentos matemáticos para el cálculo de dichos autovalores. Este cálculo se realiza mediante la función “eig” de MATLAB (Código empleado en la sección 1.9 de los anejos).

Los resultados se almacenan en una estructura 3D donde una dimensión corresponde a los píxeles de la imagen, la segunda dimensión a los 3 autovalores calculados para cada imagen y la tercera corresponde a los cortes del volumen a analizar.

Una vez calculados los autovalores se procede al cálculo de los biomarcadores descritos en el apartado 3.6.3. Para simplificar el cálculo de estos biomarcadores primero es necesario calcular los parámetros invariantes del tensor, descritos en el apartado 3.6.2. Una vez calculados todos estos parámetros, 21 en total, los resultados se organizan en una estructura tridimensional [Figura 43] (Código empleado en la sección 1.10 de los anejos):

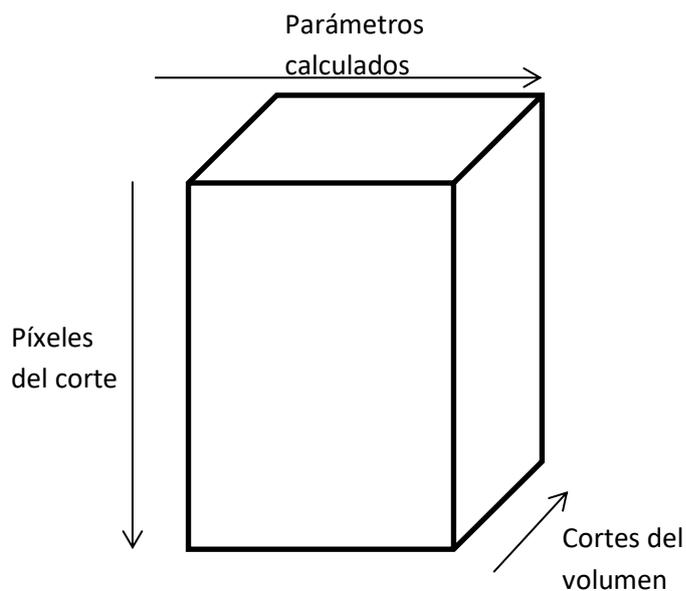
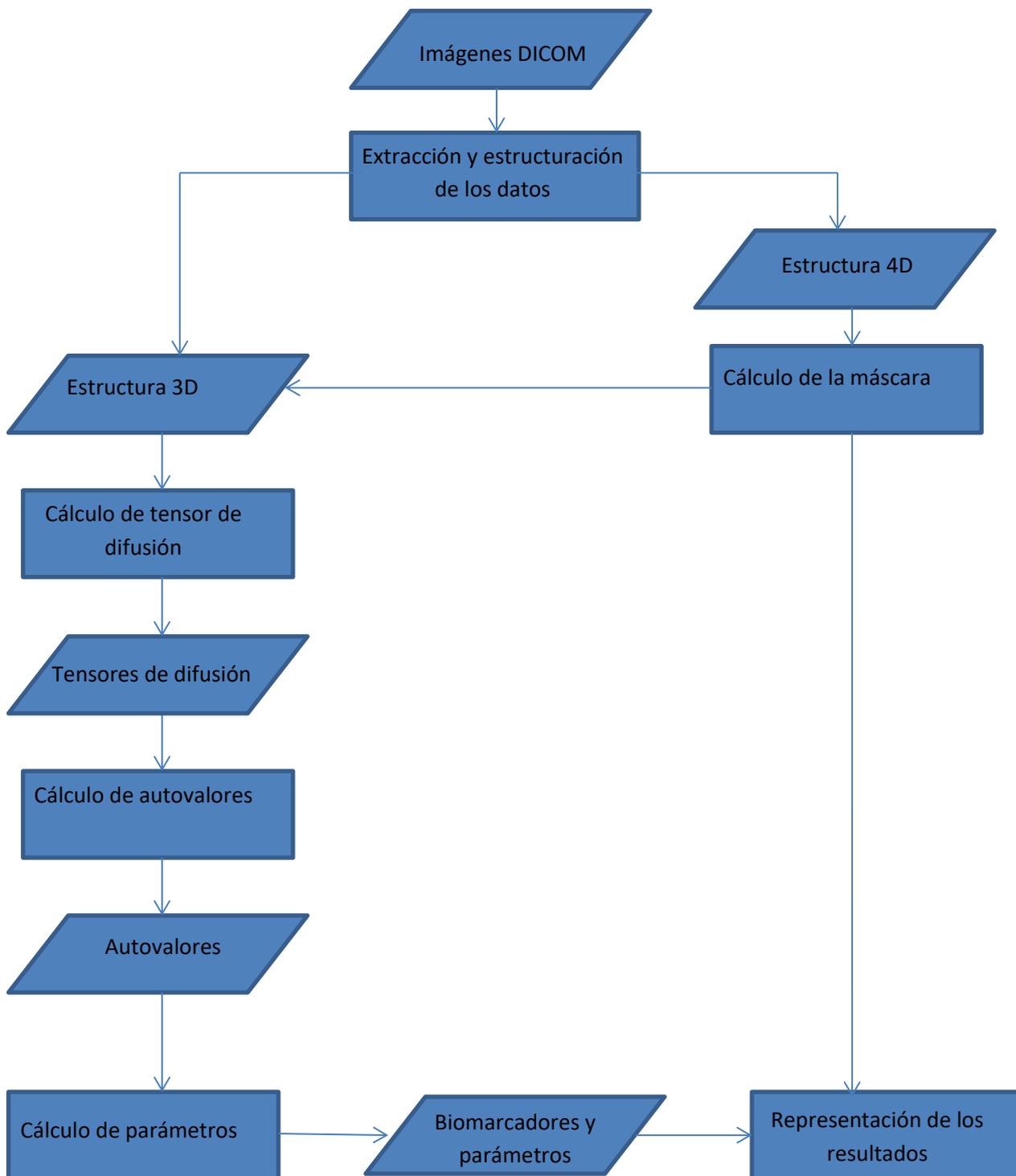


Figura 43. Estructura de los resultados proporcionados por el algoritmo

El diagrama de flujo del algoritmo completo es el siguiente (Código empleado en la sección 1.1 de los anejos):



5. Discusión

Una vez realizada la valoración de los resultados se discutirá acerca de los resultados obtenidos por el algoritmo, realizando un primer análisis cualitativo de su significado y del motivo por el que se han escogido los parámetros calculados.

También se discutirá acerca del desarrollo del algoritmo y de las posibles mejoras que se pueden realizar, así como de las dificultades encontradas durante la realización del mismo.

Asimismo, este trabajo tiene como uno de sus fines el servir como punto de partida para estudios posteriores en la detección temprana del cáncer de mama, por lo que se darán posibles ideas acerca de estudios que requerirían de un algoritmo similar. También se explicará qué sería necesario para convertir el algoritmo en un *software* independiente.

5.1 Discusión de los resultados

Al representar los resultados obtenidos por el algoritmo podemos apreciar unas primeras diferencias entre el tejido sano y el que en teoría es el patológico, debidas a una diferente estructura entre los dos tipos de tejido.

El primer marcador en el que se pueden apreciar las diferencias es en la traza del tensor, que corresponde al coeficiente de difusión medio [Figura 44].

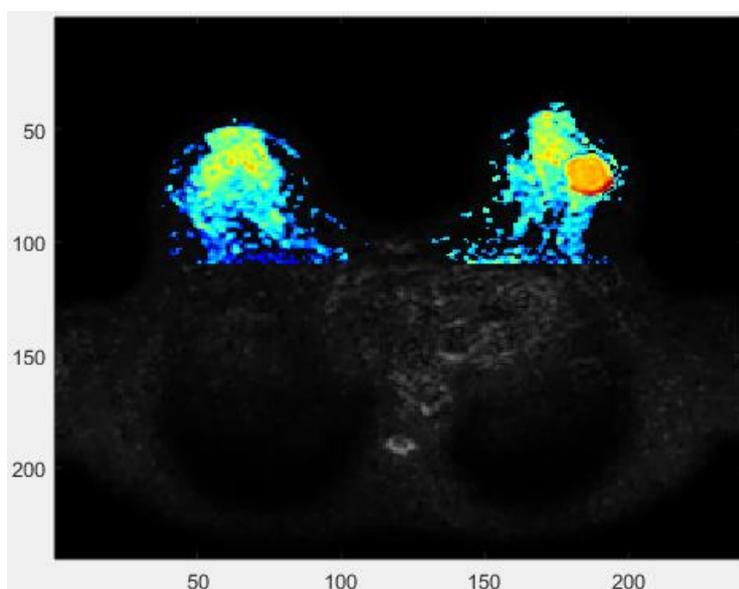


Figura 44. Coeficiente de difusión medio

Esto indica que la zona del tejido supuestamente patológico tejido con valores mayores (círculo derecho en la mama derecha), posee una estructura más libre, lo que coincide con la estructura típica de un tumor maligno. Al tratarse de un tejido muy vascularizado debido a la elevada actividad metabólica la presencia de vasos aumenta el coeficiente de difusión aparente.

Otro biomarcador en el que es posible percibir estas diferencias es la difusión transversal, que es la media de los dos autovalores menores del tensor, que corresponde con la difusión transversal a la dirección principal [Figura 45].

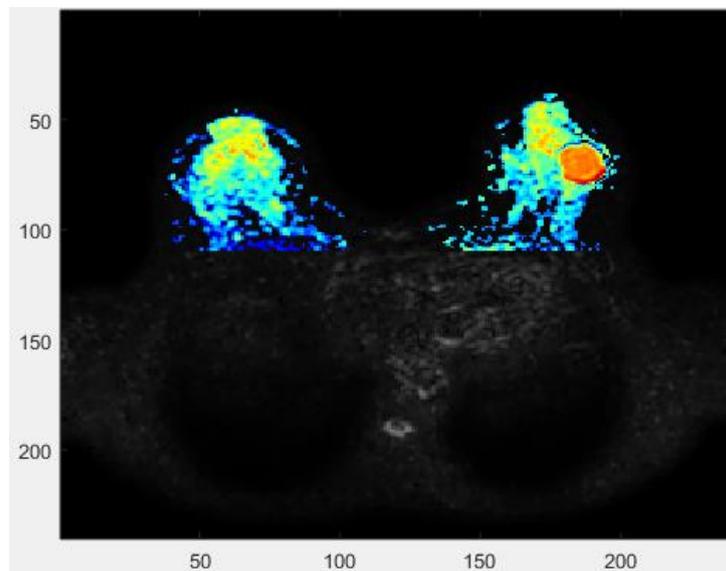


Figura 45. Difusión transversal.

Una mayor difusión transversal significa que el tejido posee una difusión más isotrópica que el tejido tubular sano, lo que se traduce en una mayor difusión en las direcciones no principales.

La difusión longitudinal, correspondiente al autovalor mayor [Figura 46], también da información sobre la posible ubicación del cáncer.

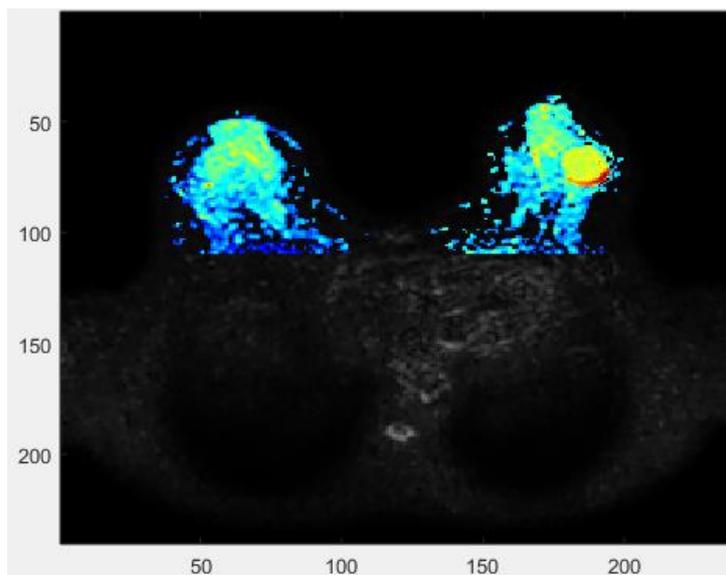


Figura 46. Difusión longitudinal.

En la difusión longitudinal se observa que la diferencia que se apreciaba en la difusión transversal ya no se encuentra presente, esto junto a que la diferencia sí se mantenía en la difusión media indica que el aumento de la difusión se produce principalmente en las direcciones menores, es decir, el tejido se vuelve isotrópico.

Que el aumento del coeficiente de difusión aparente se produzca principalmente en las direcciones transversales también es posible verlo en la fracción anisotrópica. En dicha fracción anisotrópica se observa una reducción de su valor en la zona circular de la mama derecha, lo que concuerda con un tejido más desestructurado [Figura 47].

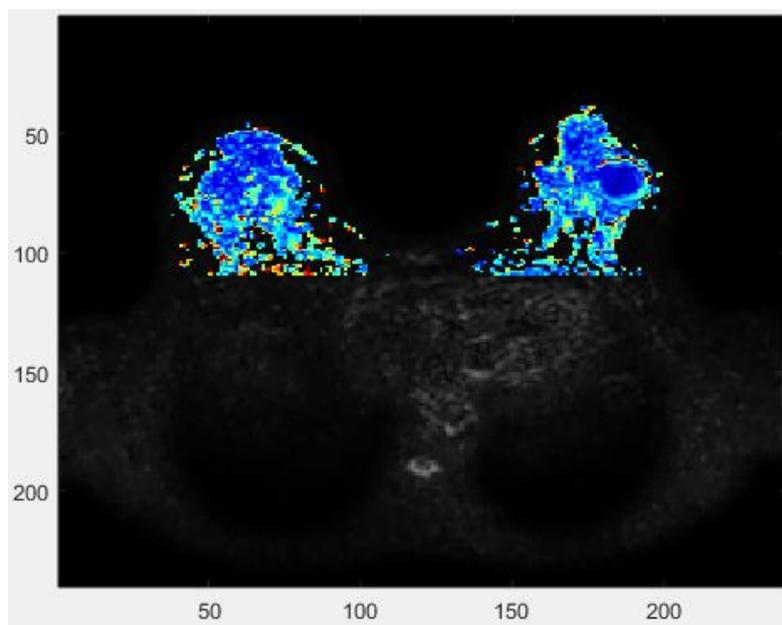


Figura 47. Fracción anisotrópica.

Aparte de estos parámetros en los que el significado clínico es muy sencillo de entender podemos encontrar información en otros parámetros o en los propios parámetros invariantes necesarios para calcular el resto de parámetros. A continuación se ilustran algunos ejemplos referentes al determinante del tensor de difusión y a la magnitud de la difusión. En ambos parámetros se puede observar la misma área circular hiperintensa en la mama derecha.

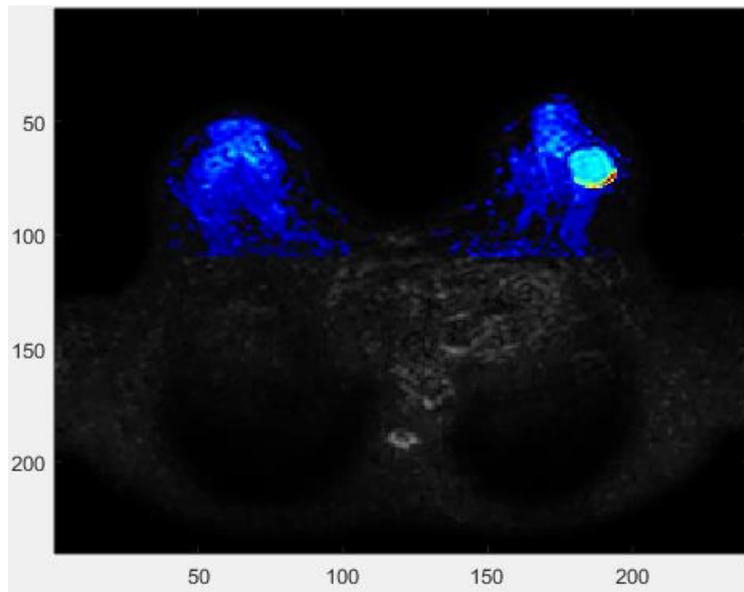


Figura 48. Determinante del tensor de difusión, correspondiente al segundo momento invariante rotacionalmente.

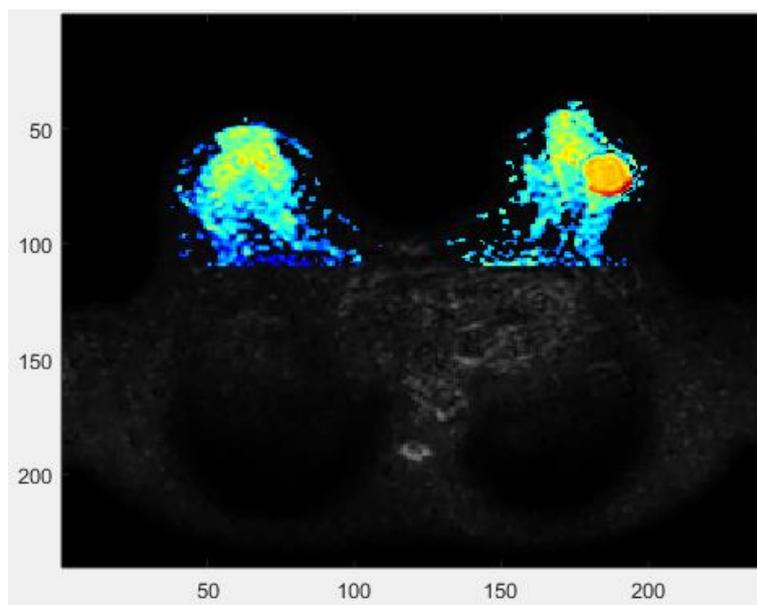


Figura 49. Magnitud de la difusión, entendida como la raíz del coeficiente medio

5.2 Propuestas de mejora

5.2.1 Propuestas en el conjunto de datos

El algoritmo representa una primera versión de lo que podría ser un algoritmo de cálculo del tensor de difusión a partir de imágenes empleado en un servicio de resonancia magnética. Sin embargo, el margen de mejora de los resultados obtenidos es amplio. En esta sección se discutirá acerca de posibles mejoras.

La primera mejora del algoritmo proviene del conjunto de imágenes empleado para el cálculo de la máscara de segmentación. Se ha trabajado con imágenes potenciadas en T2, que debido a sus características es la mejor herramienta para diferenciar tejido dañado de otros tejidos, como se puede ver en este corte [Figura 50]:

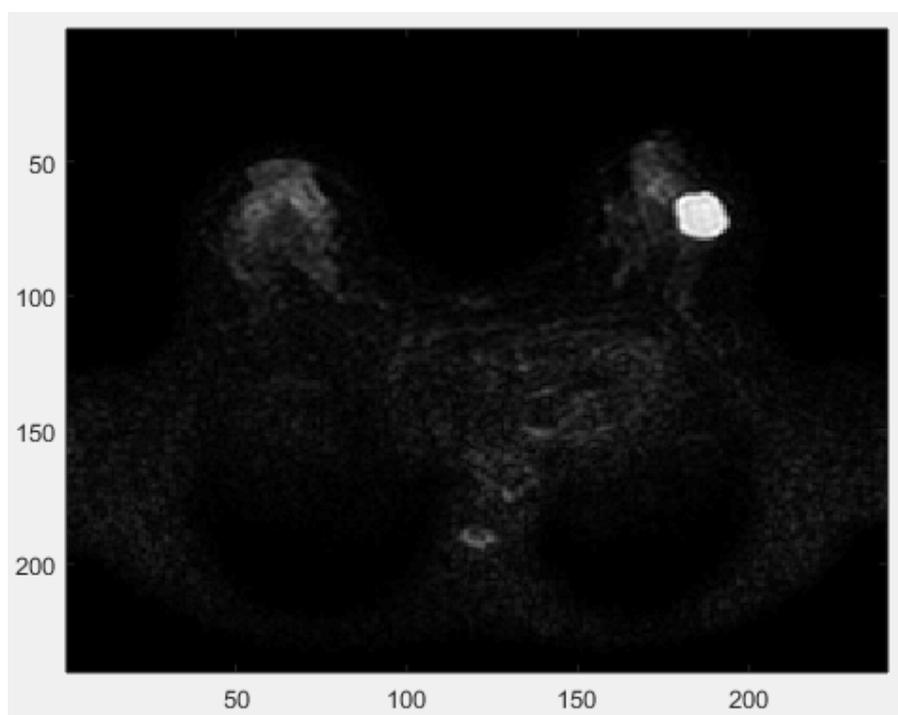


Figura 50. Imagen potenciada en T2 en la que se observa claramente el tejido patológico, hiperintenso, pero no se puede diferenciar el adiposo del glandular.

En el corte se puede apreciar claramente la región ocupada por el tejido patológico, que corresponde a la región hiperintensa de la mama derecha. Sin embargo, el resto de tejidos correspondiente a los túbulos y lobulillos se difumina con el tejido graso del entorno, lo que dificulta su segmentación. Esto es debido a que las secuencias de difusión normalmente presentan una menor resolución, por requerir una velocidad superior a otras imágenes. Esto también afecta al nivel de ruido y hace difícil la segmentación a partir de estas imágenes.

Una mejora para la segmentación es introducir en la adquisición una secuencia de T1^[20] *fat sat*. Estas secuencias poseen una mejor resolución espacial, además de presentar una mejor diferenciación entre tejido adiposo y otros tejidos con mayor contenido en agua [Figura 51]:

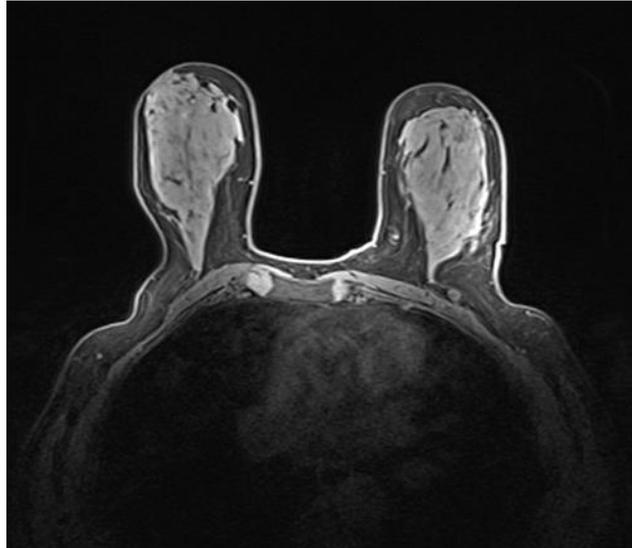


Figura 51. Imagen potenciada en T1 en la que es más fácil distinguir entre tejido glandular, más claro, del adiposo, más oscuro.

Como se puede observar en esta imagen, la anatomía de la mama es perfectamente distinguible. Este tipo de imágenes puede mejorar la segmentación automática de regiones de interés, lo que mejorará el algoritmo desarrollado.

Otra mejora viene del número de gradientes disponibles para hacer el cálculo. En este trabajo se disponen de 17 direcciones aparte de la imagen potenciada en T2 que actúa de punto común a todas las direcciones. Los beneficios principales de un mayor número de direcciones se basan en que al tener más datos de un mismo píxel el error cometido al calcular el tensor disminuye ya que es más probable que los errores aleatorios cometidos se anulen entre ellos.

5.2.2 Propuestas en el algoritmo

La principal mejora que se puede hacer en el algoritmo es la codificación del mismo en un lenguaje compilado, en vez de uno interpretado, como es Matlab. El beneficio de esto es la mejora en los tiempos de cálculo, que se acortarían en gran medida. Una desventaja de la implementación en otro lenguaje proviene del hecho que no sería posible emplear las propias funciones de Matlab. Si se emplearan lenguajes como C# sería necesario, o bien recurrir a alguna librería que tenga las funciones implementadas, o realizar la propia programación de las funciones.

La siguiente mejora incluye el empleo de un método de cálculo numérico más preciso y eficiente. En el estado actual del algoritmo se usa el algoritmo de búsqueda de mínimos de punto interior. Este algoritmo es adecuado para conjuntos de datos grandes, ya que no requiere de un gasto grande de memoria, pero puede ser un poco impreciso. Otros algoritmos más precisos requieren un gasto mayor de memoria y tiempos de cálculo mayores. No obstante, si se implementara el algoritmo en C# o un lenguaje similar se solucionaría parcialmente el tiempo de cálculo.

También es importante la realización de mejoras en el proceso de cálculo del algoritmo. Actualmente los cálculos empleando las restricciones se realizan linealmente mediante un bucle, lo que emplea únicamente un núcleo del procesador. Debido a que el cálculo de cada vóxel es independiente de los resultados de los circundantes, el proceso se puede acelerar empleando varios núcleos del procesador en paralelo, lo que reduciría en gran medida el tiempo de cálculo, optimizando el algoritmo.

5.2.3 Propuesta de desarrollo de aplicación

El algoritmo desarrollado en este trabajo para el cálculo del tensor de difusión se podría emplear para el desarrollo de una aplicación informática independiente de análisis de imágenes, similar a otras como los programas 3D Slicer o AFNI ^[8], ambos con capacidad de estimar el tensor de difusión, aunque en el caso de AFNI está centrado en el análisis del cerebro.

El desarrollo de una aplicación independiente requiere la implementación de elementos más allá del simple cálculo del tensor y sus biomarcadores. Entre los componentes necesarios para el desarrollo de dicha aplicación encontramos el desarrollo de una interfaz de usuario que permita seleccionar al usuario las opciones que desee emplear para el análisis.

Otra opción a añadir sería almacenar la información del tensor de rotación empleado para el cálculo de los autovalores, lo que permitiría la realización de un análisis de la tractografía ^[16], que debido a la estructura de la mama podría ser también de utilidad.

También es necesario el desarrollo de la parte de visualización de los resultados. El algoritmo está realizado de forma que ofrece los resultados para su posterior análisis estadístico y la representación de los resultados presentada en este trabajo se ha realizado aparte del algoritmo principal y únicamente con finalidad ilustrativa. En el caso de que se requiera realizar una representación de los resultados útil al profesional o investigador se deberá profundizar en este aspecto.

5.3 Trabajo futuro

Hay que indicar que el algoritmo para la estimación del tensor de difusión y el cálculo de biomarcadores a partir del mismo desarrollado en este trabajo es el punto de partida para investigaciones posteriores o para el desarrollo de una aplicación que pueda ser usada por equipos de investigación o por equipos médicos. En esta sección del trabajo se introducirán algunas de las posibles aplicaciones futuras en las que se pueden emplear este algoritmo.

En lo referente al desarrollo de la aplicación, en el apartado anterior ya se han introducido los principales aspectos a realizar para ello. Ya existen aplicaciones que permiten el cálculo y la representación del tensor de difusión, de las cuales se han indicado ejemplos en la sección anterior. Muchas de estas aplicaciones se han desarrollado con el fin de ser

empleadas en el estudio del cerebro y carecen de la licencia para ser usadas en la práctica clínica.

Si se desea que la aplicación sea empleada en investigación se requerirá primero un estudio de validación de la misma empleando protocolos ya validados con anterioridad. Esta validación es necesaria para asegurar que los resultados obtenidos por estudios posteriores sean válidos.

Por otro lado, el empleo de la aplicación en la práctica clínica requiere también que la aplicación pase una serie de pruebas para ser apta para esta función. La realización de una aplicación comercial es más compleja que la de una aplicación de carácter docente o empleada en investigación, por lo que será necesario un planteamiento diferente y más profesional.

La información proporcionada por el algoritmo puede ser empleada de distintas formas. La primera y más evidente es el estudio de los distintos biomarcadores, tanto los calculados en este trabajo como otros nuevos que se podrían calcular. Muchas de las investigaciones en la detección del cáncer se centran en el estudio de marcadores de distintos tipos, como químicos o calculados a partir de imágenes. El estudio de dichos marcadores permite:

- En primer lugar, estudiar el desarrollo de la enfermedad a partir de su relación con la evolución de los biomarcadores. Esto es importante, ya que entender los cambios que suceden a nivel del tejido permite centrar la investigación para el tratamiento y la prevención en esos cambios. Por ejemplo, la generación de nuevos vasos en tumores malignos puede ser combatida mediante fármacos que inhiban el crecimiento de esos vasos.
- En segundo lugar, encontrar biomarcadores que faciliten la distinción entre los diferentes tipos de tejido ^[21], lo que permitirá a su vez el desarrollo de nuevas guías clínicas para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. El contar con varios parámetros que ayuden a establecer fronteras de decisión entre tejidos sanos y patológicos permitiría también el desarrollo de sistemas informáticos de ayuda a la decisión simplificando la tarea del profesional médico.

Hay que indicar mejorar de la capacidad de diferenciar el tejido sano y enfermo no sólo permitiría la creación de nuevos tratamientos o la de guías para el diagnóstico, sino que también ayudaría a mejorar tratamientos ya existentes. Este es el caso de la cirugía, que se beneficiaría directamente de una mejora en la segmentación de los tumores.

Otra vía de investigación parte de usar el tensor de difusión en su totalidad y no únicamente sus autovalores. Todos los parámetros calculados en este trabajo son invariantes rotacionalmente, por lo que no poseen información acerca de la orientación del tensor. El estudio de la orientación y de sus cambios puede aportar información extra para el estudio del cáncer de mama ^[16].

El estudio de la dirección del tensor de difusión se conoce como tractografía y es ampliamente utilizado en el estudio estructural y de las patologías del cerebro, ya que permite obtener información acerca de la orientación de los haces de fibras nerviosas y de las

conexiones entre ellas. En la tractografía de lesiones cerebrales se puede observar cómo las fibras se desvían alrededor de las zonas lesionadas, lo que permite localizar y caracterizar las lesiones. La mama es una estructura tubular, por lo que el uso de la tractografía también podría permitir una mejor caracterización de las lesiones [Figura 52].

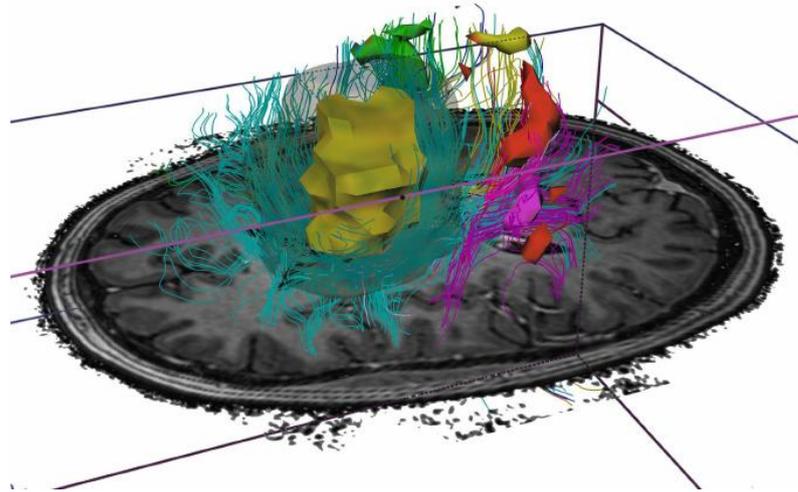


Figura 52. Tractografía del cerebro realizada a partir de imágenes de resonancia magnética.

Un aspecto importante a tener en cuenta al disponer de una gran cantidad de parámetros es la posibilidad de que ninguno de ellos posea la información suficiente como para, de forma individual, poder realizar una distinción clara entre tejidos. De hecho, lo más habitual al tratar con este tipo de imágenes es que el nivel de ruido de los datos sea elevado, o que los parámetros que mejor sean capaces de diferenciar los dos tipos de tejido no lo hagan con la suficiente precisión.

Es por ello que otra vía de estudio es el análisis estadístico multivariante de los parámetros y biomarcadores calculados. Una solución a la gran cantidad de datos de los que se dispone es el empleo de técnicas estadísticas de reducción de la dimensionalidad, como el PCA (Análisis de Componentes Principales), que permitiría encontrar las variables latentes que resumieran la información más relevante, o el PLS (Regresión en Mínimos Cuadrados Parciales), que al analizar simultáneamente la información de todos los píxeles a la vez, permitiría encontrar aquellos parámetros y biomarcadores con mayor capacidad para diferenciar tejidos distintos.

6. Conclusiones

Para finalizar el trabajo se expondrán las conclusiones a las que se ha llegado durante su realización.

En lo referente a la técnica de la resonancia magnética hay que destacar que se trata de la técnica de imagen más versátil de las existentes actualmente, no sólo por su capacidad de generar imágenes en tres dimensiones, sino por la posibilidad de obtener imágenes que permitan caracterizar el funcionamiento del cuerpo humano. Aunque en este trabajo se han empleado únicamente imágenes potenciadas en difusión no hay que olvidarse del resto de modalidades existentes, como es la perfusión, que también pueden ser muy útiles en el estudio del cáncer de mama. Es de esperar que el diagnóstico mediante la resonancia magnética continúe expandiéndose a medida que se desarrollen nuevos protocolos y se mejore la tecnología.

Respecto al estudio del tensor de difusión, hay que dejar claro que este comenzó hace ya varios años. De hecho, el modelo empleado para estimar el coeficiente de difusión fue propuesto en el año 1965 por Stejskal, E. O. y Tanner, J. E. ^[10], que fueron quienes propusieron la secuencia de resonancia magnética potenciada en difusión.

Sin embargo, la mayor parte de los estudios realizados empleando resonancia magnética no corresponden a la mama. En la búsqueda bibliográfica realizada se encontró que el órgano diana principal de esta técnica es el cerebro. Esto se explica debido a que aún no se conoce completamente su funcionamiento, pese a ser uno de los órganos más estudiados de la historia.

Por otro lado, el éxito de este análisis en otras estructuras y la mayor accesibilidad a la técnica que se puede esperar conforme se abarate su coste puede resultar en un incremento en la investigación en esta área.

Durante el desarrollo del algoritmo se han planteado numerosos problemas en lo referente al cálculo y a la estructura del mismo, lo que hace patente la dificultad de realizar un programa o algoritmo de estas características. Se trata de una labor que requiere, no sólo el resolver el problema inicial que se tiene entre manos, sino problemas propios del tratamiento de la información.

Así mismo, también es necesario identificar los posibles problemas que surjan durante el uso del algoritmo. Todo esto en conjunto hace que, en general, sea difícil elaborar un buen algoritmo. El estado final del algoritmo es satisfactorio y adecuado para el propósito principal de este trabajo. Sin embargo, reconocemos que el margen de mejora es amplio.

En cuanto a los resultados, este tipo de técnicas puede ayudar, como se ha comentado en secciones anteriores, a una mejor comprensión de los fenómenos fisiológicos asociados a la enfermedad, no solamente permitiendo nuevos métodos diagnósticos, sino estudiando la evolución y las implicaciones de la enfermedad.

Por ejemplo, las imágenes de difusión permitirían identificar regiones más vascularizadas y estudiar la formación de estos nuevos vasos. En este sentido, las imágenes de perfusión serían más adecuadas y sería conveniente el realizar un estudio similar con imágenes funcionales. Ambas modalidades combinadas permitirían un mejor entendimiento de la estructura que adopta el tejido patológico.

7. Bibliografía

- [1] Alexander Leemans (2010). Theory and applications of diffusion MRI. *Conference Paper in Proceedings / IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: from nano to macro. IEEE International Symposium on Biomedical Imaging.*
- [2] Aliu, Sheye (2009). Diffusion MRI Methods for Improved Treatment Monitoring in Breast Cancer. *University of California. Berkeley*
- [3] A. Wayne Vogl (2004). Gray's Anatomy for Students. *Churchill Livingstone*
- [4] CDI: carcinoma ductal invasivo (2014). Breastcancer.org. Extraído de: <http://www.breastcancer.org/es>. Última vez visitado: 1 de septiembre de 2017.
- [5] CLI: carcinoma lobular invasivo (2012). Breastcancer.org. Extraído de: <http://www.breastcancer.org/es>. Última vez visitado: 1 de septiembre de 2017.
- [6] Departamento de matemáticas aplicada (2013). Apuntes de matemáticas I para el grado en Ingeniería Biomédica. *Universitat politècnica de València.*
- [7] Derek K. Jones (2010). Diffusion MRI Theory, Methods, and Applications. *Oxford University Press.*
- [8] Do Tromp, (2016). DTI Processing - Software Tools, *The Winnower*3:e146057.73165. Extraído de: <http://www.diffusion-imaging.com/2013/03/list-of-software-tools-for-dti.html>. Última vez visitado: 1 de septiembre de 2017.
- [9] Evert J Blink MRI. Physics for anyone who doesn't have a degree in physics. Extraído de: <http://www.mri-physics.net/>. Última vez visitado: 1 de septiembre de 2017.
- [10] E. O. Stejskal, J. E. Tanner (1965). Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics.* 288-292
- [11] Hans H. Schild (1990). MRI made easy. *Schering AG*
- [12] José V. Manjón, Pierrick Coupé, Luis, Concha, Antonio Buades, D. Louis Collins, Montserrat Robles (2013). Diffusion Weighted Image Denoising Using Overcomplete Local PCA. *Journal PLOS ONE.*
- [13] J.M. Soares, P. Marques, V. Alves, N. Sousa (2013). A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in Neuroscience.*

[14] Magnetic Resonance at the Department of Molecular Cardiology (2016). Extraído de: http://www.nmr.uni-duesseldorf.de/asetstheory_c.html. Última vez visitado: 1 de septiembre de 2017.

[15] National Institute of Health, US. Cancer stat facts: breast cancer. Extraído de: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Última vez visitado: 1 de septiembre de 2017.

[16] Noam Nissan, Edna Furman-Haran, Myra Feinberg-Shapiro, Dov Grobgeld, Erez Eyal, Tania Zehavi, Hadassa Degani (2014). Tracking the Mammary Architectural Features and Detecting Breast Cancer with Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging. *Journal of Visualized Experiments*.

[17] Peter B. Kingsley (2006). Introduction to Diffusion Tensor Imaging Mathematics: Part I. Tensors, Rotations, and Eigenvectors. *Concepts Magnetic resonance part A* (pp. 101-122). New York, Wiley Periodicals.

[18] Peter B. Kingsley (2006). Introduction to Diffusion Tensor Imaging Mathematics: Part II. Anisotropy, Diffusion-Weighting Factors, and Gradient Encoding Schemes. *Concepts Magnetic resonance part A* (pp. 123-154). New York, Wiley Periodicals.

[19] Peter B. Kingsley (2006). Introduction to Diffusion Tensor Imaging Mathematics: Part III. Tensor Calculation, Noise, Simulations, and Optimization. *Concepts Magnetic resonance part A* (pp. 155-179). New York, Wiley Periodicals.

[20] Questions and answers in MRI. Extraído de: <http://mriquestions.com>. Última vez visitado: 1 de septiembre de 2017.

[21] Savannah C. Partridge, Ali Ziadloo, Revathi Murthy, Steven W. White, Sue Peacock, Peter R. Eby, Wendy B. DeMartini, Constance D. Lehman (2010). Diffusion tensor MRI: Preliminary anisotropy measures and mapping of breast tumors. *JMRI February 2010*. 339-347.

CÁLCULO DE BIOMARCADORES BASADOS EN EL TENSOR DE DIFUSIÓN A PARTIR DE IMÁGENES DE MRI DTI DE CÁNCER DE MAMA.

PRESUPUESTO

Robles Lozano, Guillermo.

Universidad Politécnica de Valencia

Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales

Grado en ingeniería biomédica



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

Tutor: Ferrer Riquelme, Alberto José

Cotutor: Prats Montalbán, José Manuel

Curso académico 2016-2017

1. Mediciones

1.1. Búsqueda bibliográfica

El precio de un artículo varía de la fuente de la que se extraiga y puede rondar entre los 30 euros de páginas de suscripción al acceso libre en páginas de acceso abierto, teniendo esto en cuenta se ha tomado como precio del artículo el precio medio. El salario medio por hora de un ingeniero biomédico se ha estimado en 35 € y se le ha sumado una cuota patrimonial del 35%.

Unidades	Descripción	Cantidad	Precio(€)	Total(€)
h.	Ingeniero biomédico J.	60	47,25	2835,00
ud.	Gray's anatomy for students	1	45,00	45,00
ud.	Apuntes de matemáticas I para el grado en Ingeniería Biomédica	1	12,00	12,00
ud.	Difusion MRI: Theory, Methods and aplicaciones	1	220,00	220,00
ud.	MRI made easy	1	52,00	52,00
ud.	Acceso a artículos	7	15,00	105,00
TOTAL				3269,00

1.2 Desarrollo e implementación del algoritmo

Unidades	Descripción	Cantidad	Precio(€)	Total(€)
h.	Ingeniero biomédico J.	120	47,25	5670,00
ud.	Licencia Matlab 2017	1	2000,00	2000,00
ud.	Toolbox de procesamiento de imágenes	1	1000,00	1000,00
ud.	Toolbox de optimización	1	1150,00	1150,00
TOTAL				9820,00

1.3 Redacción de la memoria

Unidades	Descripción	Cantidad	Precio(€)	Total(€)
h.	Ingeniero biomédico J.	120	47,25	5670,00
ud.	Licencia office hogar y estudiante 2016	1	149,00	149,00
TOTAL				5819,00

2 Presupuesto general

Concepto	Unidades	Precio (€)	Total (€)
Búsqueda bibliográfica	1	3269,00	3269,00
Desarrollo e implementación del algoritmo	1	9820,00	9820,00
Redacción de la memoria	1	5819,00	5819,00
TOTAL			18908,00

CÁLCULO DE BIOMARCADORES BASADOS EN EL TENSOR DE DIFUSIÓN A PARTIR DE IMÁGENES DE MRI DTI DE CÁNCER DE MAMA.

ANEJOS

Robles Lozano, Guillermo.

Universidad Politécnica de Valencia

Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales

Grado en ingeniería biomédica



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

Tutor: Ferrer Riquelme, Alberto José

Cotutor: Prats Montalbán, José Manuel

Curso académico 2016-2017

1. Funciones del algoritmo

1.1 *Script main*

El *script main* es el encargado de ejecutar el resto de funciones y scripts del algoritmo:

Main:

```
% This is the main archive to execute the algorithm to calculate the
% difussion tensor in breast RMI difussion weighted images

% This file is property of Robles Lozano, Guillermo.
% Contact info: robleslozano26@gmail.com

currentfolder=pwd;

% introduce here the folder where the DICOM files are located
datafolder='C:/Users/Domingo/Documents/4° GIB/TFG/
casos difusion TFG/DWI_SSh/';

% Generation of the directory
BreastCancer_diffusion;
% Generation of the H matrix
[g_values,b_values,H]=gradient_extraction(sort_data,n_gradients,
n_slices);

% Calculation of the mask an generation of the array with the image
data
[matrix_4D_image,mask_final,array_data_image]=image_preprocessing(T,
sort_data,datafolder,currentfolder, n_gradients, n_slices);

% Calculation of the difussion tensor
[Coeff_diff]=Tensor_calculus(H,array_data_image,b_values,n_gradients);

[evaluation]=verification(Coeff_diff,n_gradients,n_slices);

[Coeff_diff]=Tensor_calculus_with_restrictions(array_data_image,
evaluation,Coeff_diff,H,n_slices,n_gradients)

% Calculation of the difussion tensor and parameters
[eigenvalues]=Calc_eig(Coeff_diff,n_slices);
[diffusion_parameters]=Parameter_calculus(eigenvalues,n_slices);
```

1.2 Script *BreastCancer_difussion*

Este *script* genera el fichero que contiene los datos necesarios para la lectura y ordenamiento de las imágenes:

BreastCancer_difussion:

```
% In this script a cell with the information required to read the
% images is generated

cd(datafolder);

% generation of a cell with the name of all RMI images in the
% directory
T=dir('*.dcm');
info=struct;
for i=1:size(T,1)
    info(i).W=dicominfo(T(i).name);
end

% extraction of the relevant information: slice position, b values and
% g values
for k=1:size(T,1)
    sort_data{k,1}=k;
    sort_data{k,2}=info(k).W.SliceLocation;
    sort_data{k,3}=info(k).W.DiffusionBValue;
    sort_data{k,4}=info(k).W.DiffusionGradientOrientation;
    n_slices(k,1)=info(k).W.SliceLocation;
end

% sort by the slice position
sort_data=sortrows(sort_data,2);

% n_slices is used to extract the number of slices an number of
% gradients
n_slices=size(unique(n_slices),1);
n_gradients=size(T,1)/n_slices;

clear k
clear i
cd(currentfolder)
```

1.3 Función *gradient_extraction*

En esta función se extraen los valores g y b de las imágenes y se calcula la matriz H.

gradient_extraction:

```
% In this function the information extracted from
% BreastCancer_diffusion is used to extract the information of the
% gradients used to calculate the diffusion tensor later

% This file is property of Robles Lozano, Guillermo.
% Contact info: robleslozano26@gmail.com

function [g_values,b_values,H]=gradient_extraction(sort_data,
    n_gradients,n_slices)

    for i=1:n_slices
        g_values(:, :, i)=cell2mat
            (sort_data((n_gradients*(i-1)+1):(n_gradients*i),4)');

        b_values(:, i)=cell2mat
            (sort_data((n_gradients*(i-1)+1):(n_gradients*i),3)');

        H(:, :, i)=[g_values(:,1).^2 g_values(:,2).^2 g_values(:,3).^2
            2*g_values(:,1).*g_values(:,2) 2*g_values(:,1).*g_values(:,3)
            2*g_values(:,2).*g_values(:,3)];

    end

end
```

1.4 Función *image_preprocessing*

En esta función se extraen los datos de las imágenes, se les aplica el preprocesado y se reestructuran los datos.

image_preprocessing:

```
% In this function, the image data are extracted and preprocessed to
% calculate the diffusion tensor

% The LPCA filter is part of the DWI Denoising package, which is
% property of Pierrick Coupé and Jose Vicente Manjón:
%
% Pierrick Coupe - pierrick.coupe@labri.fr
% Jose V. Manjon - jmanjon@fis.upv.es
% LaBRI UMR 5800
% Universite de Bordeaux 1
%
% Copyright (C) 2008-2013 Pierrick Coupe and Jose V. Manjon
%
% *****/
```

```

% The rest of the file is property of Robles Lozano, Guillermo.
% Contact info: robleslozano26@gmail.com

function
[matrix_4D_image,mask_final,array_data_image]=image_preprocessing(T,
    sort_data,datafolder,currentfolder, n_gradients, n_slices)

warning off
% in this section a 4D volume is created with the image data
cd(datafolder);
for i=1:size(sort_data,1)
    k=mod(i,n_gradients)*(mod(i,n_gradients)~=0)+
        n_gradients*(mod(i,n_gradients)==0);

        matrix_4D_image(:,:,k,ceil(i/n_gradients))=dicomread
            (T(cell2mat(sort_data(i,1))).name);
end
cd(currentfolder);

% application of the LPCA filter, it is required to have installed
% the DWI Denoising Package

[flag method beta searchradius suffixfile rician verbose] = gui;
nbthread = maxNumCompThreads*2;
matrix_4D_image = permute(matrix_4D_image,[1 2 4 3]);
    matrix_4D_image = DWIDenoisingLPCA(matrix_4D_image, beta,
        rician, nbthread, verbose);
matrix_4D_image = permute(matrix_4D_image,[1 2 4 3]);

% generation of the mask
Mask_generation;

% in this section, a cell structure with the different matrix that
% are going to be used to calculate the diffusion tensor
for i=1:n_slices;

    image_slice=matrix_4D_image(:,:,:,i);
    slice_pixels=image_slice(find(mask_final(:,:,:,i)>0));

    array_data_image{i}=reshape(slice_pixels,
        [size(slice_pixels,1)/n_gradients n_gradients]);
end
end
end

```

1.5 Script Mask_generation

En este *script* se genera la máscara para seleccionar los píxeles sobre los que se realizará el cálculo.

Mask_generation:

```
% In this script, the mask to select the pixels that are going to be
% analyzed is generated

% This file is property of Robles Lozano, Guillermo.
% Contact info: robleslozano26@gmail.com

% First, we generate a MIP view of the T2 image to select the zone of
% interest the selection is done by an interactive window
matrix_4D_image=int16(matrix_4D_image);
MIP_axial=squeeze(max(matrix_4D_image(:,:,1,:),[],4));
MIP_sagital=imrotate(squeeze(max(matrix_4D_image(:,:,1,:),[],2)),-90);

answer='n';
while(answer=='n')
    x=[1 0];y=[1 0];z=[1 0];
    while(x(2)<x(1)||y(2)<y(1)||z(2)<z(1))
        imagesc(MIP_axial);
        title('select the point corresponding to the upper left corner of
the region');
        colormap gray
        [x(1),y(1)]=ginput(1);
        title('select the point corresponding to the lower right corner of
the region');
        colormap gray
        [x(2),y(2)]=ginput(1);

        imagesc(MIP_sagital);
        title('select a point corresponding to the upper limit of the
region');
        colormap gray
        [w(1),z(1)]=ginput(1);
        title('select a point corresponding to the lower limit of the
region');
        colormap gray
        [w(2),z(2)]=ginput(1);
        x=round(x);
        y=round(y);
        z=round(z);
        if(x(2)<x(1)||y(2)<y(1)||z(2)<z(1))
            disp('selected points were incorrect, please, select them
again')
        end
    end
end

Map=gray(255);
imagen_comprobation_ax=ind2rgb(MIP_axial,Map);
imagen_comprobation_ax(y(1),x(1):x(2),:)=repmat([255,0,0],
(x(2)-x(1)+1),1,1);
imagen_comprobation_ax(y(2),x(1):x(2),:)=repmat([255,0,0],
(x(2)-x(1)+1),1,1);
imagen_comprobation_ax(y(1):y(2),x(1),:)=repmat([255,0,0],
(y(2)-y(1)+1),1,1);
```

```

imagen_comprobation_ax(y(1):y(2),x(2),:)=repmat([255,0,0],
(y(2)-y(1)+1),1,1);

imagen_comprobation_sag=ind2rgb(MIP_sagital,Map);

imagen_comprobation_sag(z(1):z(2),241-y(2),:)=
repmat([255,0,0],(z(2)-z(1)+1),1,1);
imagen_comprobation_sag(z(1):z(2),241-y(1),:)=
repmat([255,0,0],(z(2)-z(1)+1),1,1);
imagen_comprobation_sag(z(1),(241-y(2)):(241-y(1)),:)=
repmat([255,0,0],(y(2)-y(1)+1),1,1);
imagen_comprobation_sag(z(2),(241-y(2)):(241-y(1)),:)=
repmat([255,0,0],(y(2)-y(1)+1),1,1);

close

figure('name','Is the region correct? (type(y/n) in the
console)');
subplot(1,2,1);imagesc(imagen_comprobation_ax)
subplot(1,2,2);imagesc(imagen_comprobation_sag)
prompt = 'Is the region correct? (y/n) ';
answer = input(prompt, 's');
if(answer~='n'&&answer~='y')
    disp('the answer is neither n or y, please answer with (y/n)')
end

while (answer~='n'&&answer~='y')
    prompt = 'Is the region correct? (y/n) ';
    answer = input(prompt, 's');
    if(answer~='n'&&answer~='y')
        disp('the answer is neither n or y, please answer with
(y/n)')
    end
end
close

end
close

% Once the region is selected we proceed to the generation of the
% mask, as described in the TFG
maskborders=zeros([size(matrix_4D_image(:, :, 1, 1)) n_slices]);
maskborders(y(1):y(2),x(1):x(2),z(1):z(2))=1;

SE=strel('disk',3);
mask=matrix_4D_image>0;
for i=1:n_slices
mask2(:, :, i)=prod(mask(:, :, :, i), 3);
end
mask2=mask2.*maskborders;

for i=1:n_slices
mask3(:, :, i)=imclose(mask2(:, :, i), SE);
end

SE=strel('disk',15);
for i=1:n_slices
mask4(:, :, i)=imopen(mask3(:, :, i), SE);
end

```

```

mask5(:,:,1,:)=mask2.*mask4;

mask6(:,:,1,:)=matrix_4D_image(:,:,1,:)>15;
SE=strel('disk',1);
for i=1:n_slices
    mask6(:,:,1,i)=imopen(mask6(:,:,1,i),SE);
    mask6(:,:,1,i)=imclose(mask6(:,:,1,i),SE);
    mask6(:,:,1,i)=imdilate(mask6(:,:,1,i),SE);
end

mask7=mask5.*mask6;
mask_final=repmat(mask7,1,1,n_gradients,1);

```

1.6 Función *Tensor_calculus*

Esta función calcula el tensor de difusión de forma matricial sin restricciones empleando el método descrito en la memoria.

Tensor_calculus:

```

% In this function the diffusion tensor is calculated without any kind
% of restrictions

% This file is property of Robles Lozano, Guillermo.
% Contact info: robleslozano26@gmail.com

function[Coeff_diff]=Tensor_calculus(H,array_data_image,b_values,
    n_gradients)

for i=1:size(array_data_image,2)

    slice_data=double(array_data_image{i});
    b=-max(b_values(:,i));
    matrix_coefficients=[];
    Hpsinv=(H(:,:,i)'+H(:,:,i))^-1*H(:,:,i)';

    if(not(isempty(slice_data)))
        Y=log(slice_data(:,:)./repmat(slice_data(:,1),[1 n_gradients]))/b;
        matrix_coefficients=Hpsinv*Y';
    end

    Coeff_diff{i}=matrix_coefficients;
end

```

1.7 Función *verification*

Esta función comprueba las condiciones de forma en los tensores calculados por la función anterior.

Verification:

```
% In this function the tensor calculate is evaluated to be sure that  
% is correct, the output is 0 if the tensor is correct and 1 if not.
```

```
% This file is property of Robles Lozano, Guillermo.  
% Contact info: robleslozano26@gmail.com
```

```
function [evaluation]=verification(Coeff_diff,n_gradients,n_slices)  
for i=1:n_slices  
    slice_tensor = Coeff_diff{i};  
    slice_evaluation=[];  
  
    if(not(isempty(slice_tensor)))  
        for j=1:size(slice_tensor,2);  
            slice_evaluation(j)=1;  
            coeff=slice_tensor(:,j);  
            if(sum(isnan(coeff))+sum(isinf(coeff)))==0  
  
                slice_evaluation(j)=not(heaviside(coeff(1))*  
heaviside(det([coeff(1) coeff(4);coeff(4) coeff(2)]))*  
heaviside(det([coeff(1) coeff(4) coeff(5);coeff(4) coeff(2)  
coeff(6); coeff(5) coeff(6) coeff(3)])));  
  
                end  
            end  
        end  
  
        evaluation{i}=slice_evaluation;  
    end  
end
```

1.8 Función *Tensor_calculus_with_restrictions*

Esta función coge aquellos píxeles que han sido etiquetados como incorrectos y vuelve a ejecutar el cálculo introduciendo restricciones de forma.

Tensor_calculus_with_restrictions:

```
% In this function the pixels that have a negative evaluation are  
% recalculated with some restrictions to be sure that te tensor is  
% correct
```

```
% This file is property of Robles Lozano, Guillermo.  
% Contact info: robleslozano26@gmail.com
```

```
function[Coeff_diff]=Tensor_calculus_with_restrictions  
(array_data_image,evaluation,Coeff_diff,H,n_slices,n_gradients)
```

```

for i=1:n_gradients

    slice_data=array_data_image{i};
    coeff_data=Coeff_diff{i};
    b=max(b_values(:,i));
    if(not(isempty(slice_data)))
        bad_pixels=find(evaluation{i)==1);
        coefficients=[];
        if(not(isempty(bad_pixels)))
            for j=1:size(bad_pixels,2)
                gradient = H(2,:,i);

                f=@(x)((single(slice_data(bad_pixels(j),2))/
                single(slice_data(bad_pixels(j),1))-
                exp(-b*gradient*[x(1);x(2);x(3);x(4);x(5);x(6)]))^2);

                for k=3:(n_gradients-1)
                    gradient =H(k,:,i);

                    f=@(x)(f(x)+(single(slice_data(bad_pixels(j),k))/
                    single(slice_data(bad_pixels(j),1))-
                    exp(-b*gradient*[x(1);x(2);x(3);x(4);x(5);x(6)]))^2);

                end

                f=@(x)(f(x)+10000*(not(heaviside(x(1)))*
                heaviside(det([x(1) x(4);x(4) x(2)]))*
                heaviside(det([x(1) x(4) x(5);x(4) x(2) x(6); x(5) x(6)
                x(3)]))));

                if(sum(isnan(coeff_data(:,bad_pixels(j)))+
                sum(isinf(coeff_data(:,bad_pixels(j))))))==0)

                    coefficients(j,1:6)=
                        fminsearch(f,[0.001 0.001 0.001 0 0 0]);

                end

            end

            coeff_data(:,bad_pixels)=coefficients';
        end

    end
    Coeff_diff{i}=coeff_data;
end
end

```

1.9 Función *Calc_eig*

Esta función calcula los autovalores de los tensores calculados

Calc_eig:

```

% In this function the eigenvalues of the diffusion tensor are
% calculated using the matlab function eig

```

```

% This file is property of Robles Lozano, Guillermo.
% Contact info: robleslozano26@gmail.com

```

```

function [eigenvalues]=Calc_eig(Coeff_diff,n_slices)
for i=1:n_slices
    slice_coefficients=Coeff_diff{i};
    slice_eigenvalues=[];
    if (isempty(slice_coefficients)==0)
        for j= 1:size(slice_coefficients,2)

            coeff=slice_coefficients(:,j);

            tensor=[coeff(1) coeff(4) coeff(5) ; coeff(4) coeff(2)
                    coeff(6) ; coeff(5) coeff(6) coeff(3)];

            slice_eigenvalues(:,j)=sort(eig(tensor), 'descend');
        end
    end
    eigenvalues{i}=slice_eigenvalues;
end
end

```

1.10 Función *Parameter_calculus*

En esta función se calculan los biomarcadores y parámetros del tensor de difusión:

Parameter_calculus:

```

% In this function the different parameters that characterize
% diffusion are calculated.

% This file is property of Robles Lozano, Guillermo.
% Contact info: robleslozano26@gmail.com

function
[diffusion_parameters]=Parameter_calculus(eigenvalues,n_slices)
for i =1:n_slices

    slice_eigenvalues=eigenvalues{i};
    parameters=[];
    if (isempty(slice_eigenvalues)==0)

        % The first 11 parameters are the invariant parameters that
        % are
        % needed to calculate the remaining parameters

        % I1
        parameters(1,:) = sum(slice_eigenvalues);
        % I2
        parameters(2,:) =
        slice_eigenvalues(1,:).*slice_eigenvalues(2,:)+
        slice_eigenvalues(1,:).*slice_eigenvalues(3,:)+
        slice_eigenvalues(2,:).*slice_eigenvalues(3,:);
        % I3
        parameters(3,:) = prod(slice_eigenvalues);
        % I4
        parameters(4,:) = sum(slice_eigenvalues.^2);
        % Mean diffusion
        parameters(5,:) = parameters(1,+)/3;
        % Surface diffusion

```

```

parameters(6,:) = (parameters(2,+)/3).^0.5;
% Volume diffusion
parameters(7,:) = parameters(3,).^1/3;
% Diffusion magnitude
parameters(8,:) = (parameters(4,+)/3).^0.5;

parameters(9,:) = 6*parameters(5,).^2-2*parameters(2,);
parameters(10,:) = parameters(2,)./parameters(1,);
parameters(11,:) = parameters(3,)./parameters(2,);

% The next parameters present different measurements of the
% magnitude and anisotropy of the diffusion
% Anisotropic fraction
parameters(12,:) = sqrt(1-parameters(2,)./parameters(4,));
% Relative anisotropy
parameters(13,:) =
    sqrt(1-3*parameters(2,)./parameters(1,).^2);
% Volumetric fraction
parameters(14,:) = 1 - parameters(3,)./parameters(5,).^3;
% Ultimate anisotropy
parameters(15,:) = 1 - parameters(6,)./parameters(5,);
parameters(16,:) = 1 - parameters(7,)./parameters(5,);
parameters(17,:) = 1 - parameters(7,)./parameters(6,);
% Laticce index
parameters(18,:) = (parameters(12,)+parameters(12,).^2)./2;
% transversal diffusion
parameters(19,:) = mean(slice_eigenvalues(:,2:3));
% longitudinal diffusion
parameters(20,:) = slice_eigenvalues(:,1);
% LT ratio
parameters(21,:) = parameters(19,)./parameters(20,);
end
% the parameters are saved in a cell structure
diffusion_parameters{i}=parameters;
end
end

```