



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dt-MRI) cerebrales y comportamiento

Trabajo Fin de Grado

Grado en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Andújar Sánchez, Pablo

Tutor/a: Moratal Pérez, David

Cotutor/a: Vallés Lluch, Ana

Cotutor/a externo: DE SANTIS, SILVIA

CURSO ACADÉMICO: 2021/2022



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

**ESTUDIO DE ASOCIACIONES ENTRE
MARCADORES DE INTEGRIDAD AXONAL
EN IMÁGENES DE RESONANCIA
MAGNÉTICA DE DIFUSIÓN AVANZADA
(DW-MRI) CEREBRALES Y
COMPORTAMIENTO**

AUTOR: PABLO ANDÚJAR SÁNCHEZ

TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ

COTUTORA: SILVIA DE SANTIS

Curso Académico: 2021-22

Agradecimientos

En primer lugar, quería agradecer a todo el personal docente que se ha encargado de formarme su labor. Y, por supuesto, a mis tutores, David Moratal y Silvia De Santis, por haberme guiado en la elaboración de este proyecto, y por las oportunidades que me han brindado.

En segundo lugar, quería agradecer a mi familia su incondicional apoyo en mi época universitaria. Sin vosotros, probablemente este documento nunca hubiera sido escrito. Gracias por darme alas y un nido al que volver.

Para continuar, quería agradecer a mis amigas todos los momentos vividos, y todas las enseñanzas que complementan a un título universitario, y que, a otros niveles, también son indispensables para la vida adulta. Gracias a Elena, a Alba, a Marta, a la cuarta generación de ingenieros biomédicos y también a la séptima por acogerme.

Gracias sinceras a todos.

Resumen

En el presente proyecto se pretende estudiar cómo se relacionan diferentes biomarcadores de integridad axonal obtenidos a partir de imágenes de resonancia magnética avanzada cerebrales, con variables que miden el desempeño cognitivo de diferentes sujetos. Para ello, se empleará el modelo de difusión llamado CHARMED, que permite modelar componentes de difusión correspondientes al movimiento de las moléculas de agua en el espacio intraaxonal de las neuronas, diferenciándolo del movimiento de esta en el espacio extraaxonal, permitiendo realizar estudios más precisos sobre integridad axonal en la materia blanca del cerebro humano. Así, el objetivo que se persigue es relacionar las medidas obtenidas para los mencionados biomarcadores de integridad axonal con diferentes pruebas utilizadas para medir el grado de destreza que se tiene para los sujetos de la muestra que se pretende estudiar, teniendo como hipótesis que la variabilidad que estos presentan puede explicarse mediante la mencionada relación y, siendo este estudio de especial relevancia de cara a la prevención y la detección del deterioro prematuro en el tejido nervioso respecto a la edad, que puede originarse por diferentes patologías, entre otras causas. Para ello, se utilizarán doscientos volúmenes cerebrales de resonancia magnética de difusión obtenidos de la base de datos *Human Connectome Project*, que posteriormente deberán ser procesados con el mencionado modelo CHARMED utilizando Matlab. Puesto que el coste computacional de dicho procesamiento es elevado, se utilizará el *cluster* de computación del que dispone el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), llamado Trueno. Respecto a las variables referentes a las destrezas cognitivo-conductuales de los sujetos, estas fueron evaluadas y cuantificadas por *Human Connectome Project*, y liberadas junto con las imágenes de resonancia magnéticas empleadas en este proyecto asociándolas a los sujetos de estudio. Este Trabajo Fin de Grado se realizará en estrecha colaboración con el Instituto de Neurociencias de San Juan de Alicante, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas-Universidad Miguel Hernández.

Palabras clave: imagen médica; IRM; materia blanca; resonancia magnética; integridad axonal; comportamiento; imagen de difusión

Resum

En aquest projecte es pretén estudiar com es relacionen diferents biomarcadors d'integritat axonal obtinguts a partir d'imatges de ressonància magnètica avançada cerebrals, amb variables que mesuren l'exercici cognitiu de diferents subjectes. Per fer-ho, s'emprarà el model de difusió anomenat CHARMED, que permet modelar components de difusió corresponents al moviment de les molècules d'aigua a l'espai intraaxonal de les neurones, diferenciant-lo del moviment d'aquesta a l'espai extraaxonal, permetent realitzar estudis més precisos sobre integritat axonal a la matèria blanca del cervell humà. Així, l'objectiu que es persegueix és relacionar les mesures obtingudes per als biomarcadors d'integritat axonal esmentats amb diferents proves utilitzades per mesurar el grau de destresa que es té per als subjectes de la mostra que es pretén estudiar, tenint com a hipòtesi que la variabilitat que aquests presenten es pot explicar mitjançant la relació esmentada i, sent aquest estudi d'especial rellevància de cara a la prevenció i la detecció del deteriorament prematur en el teixit nerviós respecte a l'edat, que es pot originar per diferents patologies, entre altres causes. Per això, s'utilitzaran dos-cents volums cerebrals de ressonància magnètica de difusió obtinguts de la base de dades Human Connectome Project, que posteriorment hauran de ser processats amb el model CHARMED esmentat utilitzant Matlab. Atès que el cost computacional d'aquest processament és elevat, s'utilitzarà el clúster de computació de què disposa el Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC), anomenat Trueno. Pel que fa a les variables referents a les destreses cognitivoconductuals dels subjectes, aquestes van ser avaluades i quantificades per Human Connectome Project, i alliberades juntament amb les imatges de ressonància magnètiques emprades en aquest projecte associant-les als subjectes d'estudi. Aquest Treball de Fi de Grau es farà en estreta col·laboració amb l'Institut de Neurociències de Sant Joan d'Alacant, del Consell Superior d'Investigacions Científiques-Universitat Miguel Hernández.

Paraules clau: imatge mèdica; IRM; matèria blanca; ressonància magnètica; integritat axonal; comportament; imatge de difusió

Abstract

This project is intended to study the relationship between different axonal integrity biomarkers, quantified using Advance Diffusion Magnetic Resonance Imaging (dt-RMI) to analyze the properties of white matter in different subjects' brain, and several behavioral scores that these subjects have obtained in tests that measure their skills in different fields. For that purpose, CHARMED diffusion model will be used, given that it is able to detect water diffusion in the intraaxonal mean of neurons but also in the extraaxonal mean of them, allowing to analyze white matter axonal integrity in a more accurate way in human's brain. Thus, the purpose of this project is to correlate the mentioned axonal integrity measures quantified, with the different skill scores obtained by the subjects studied, being the main hypothesis that subjects' variability can be explained by the recent relationship mentioned. This relationship could be important to prevent and detect early cognitive impairment related to brain's deterioration which can be caused by different diseases among other different causes. To achieve this purpose, two hundred subject brain volumes obtained using dt-MRI will be processed with CHARMED pipeline using Matlab. These images were obtained from the Human Connectome Project data base. Regarding the high computational costs of this processing, a computational cluster will be used. This cluster is called Trueno and it is hosted by Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). This project will be carried out in close collaboration with Instituto de Neurociencias de San Juan de Alicante, of the Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) and Universidad Miguel Hernández (UMH).

Keywords: medical imaging; MRI; white matter; Magnetic Resonance; axonal integrity; behavior; diffusion imaging

Índice

Capítulo 1. Introducción.....	1
1.1. Motivación y descripción del problema.....	1
1.2. Marco del proyecto	3
1.3. Objetivos del proyecto.....	4
1.4. Estructura del documento	4
Capítulo 2. Marco teórico	5
2.1. Imágenes de resonancia magnética potenciadas en difusión	5
2.1.1. Fundamentos	5
2.1.2. Modelos de difusión avanzada.....	13
Capítulo 3. Materiales y métodos	17
3.1. Materiales.....	17
3.1.1. Bases de datos	17
3.1.2. Hardware	18
3.1.3. Software.....	19
3.2. Métodos	20
Capítulo 4. Resultados.....	24
4.1. Procesado de imágenes y análisis de datos	25
4.1.1. Imágenes de resonancia magnética potenciadas en difusión (dw-MRI).....	25
4.1.2. Variables cognitivas y de comportamiento	27
4.1.3. Análisis: Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)	42
4.2. Discusión.....	56
Capítulo 5. Conclusiones y líneas futuras.....	58
5.1. Conclusiones	58
5.2. Líneas futuras	59
Capítulo 6. Bibliografía	61
Capítulo 7. Presupuesto	65
7.1. Cuadro de precios de mano de obra.....	65
7.2. Cuadro de precios de materiales	66
7.3. Cuadro de precios de maquinaria	67
7.4. Cuadro de precios descompuestos.....	67
7.5. Mediciones	70
7.6. Presupuestos parciales	72
7.7. Presupuesto de ejecución por contrata.....	73
ANEXO I: Conceptos teóricos básicos.....	75
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	75
Anatomía.....	75
Sustancia gris y sustancia blanca.....	77
Resonancia magnética potenciada en difusión	81
Conceptos básicos.....	81
ANEXO II: Mapas estadísticos de variables con una significación estadística por debajo del umbral.....	94
Variables relacionadas con la memoria	94
Variables relacionadas con la atención	97
Variables relacionadas con las destrezas motoras.....	99
Variables relacionadas con las emociones	102
Variables relacionadas con los sentidos	109

Índice de figuras

Figura 1. Representación de la evolución de la difusión de una sustancia desde un origen puntual, de acuerdo con la ley básica de difusión, a lo largo del tiempo, junto con las distribuciones gaussianas de concentración asociadas a estas. Fuente: (Gili & Alonso, 2015).....	6
Figura 2. Representación esquemática de una secuencia SE clásica. Fuente: (Gili & Alonso, 2015).....	7
Figura 3. Representación de la evolución de los spines de los átomos de hidrógeno en el plano transversal en un sistema de referencia móvil, junto con el vector de magnetización del vóxel en una secuencia SE. Fuente: (Gili & Alonso, 2015)	8
Figura 4. Representación de la secuencia de Stejskal y Tanner con los dos gradientes de difusión propios de esta, junto con los parámetros que los caracterizan. Fuente: (Gili & Alonso, 2015)	9
Figura 5. Representación del elipsoide que caracteriza la anisotropía de la difusión en tres dimensiones a partir de los vectores y valores propios obtenidos de la SVD del tensor de difusión. Fuente: (Melhem <i>et al.</i> , 2012)	12
Figura 6. Diagrama de flujo de la metodología empleada en este proyecto.....	24
Figura 7. Diagrama de flujo de las imágenes dw-MRI durante el preprocesado.....	26
Figura 8. Cortes sagital, coronal y axial del sujeto 102715.....	27
Figura 9. Diagrama de flujo correspondiente al proceso asociado al preprocesado de las variables cognitivas y de comportamiento disponibles	28
Figura 10. Extracto de la hoja de cálculo con los coeficientes de correlación de Pearson con código de color.....	30
Figura 11. Diagrama de Pareto de las variables relacionadas con la memoria de los sujetos	32
Figura 12. Diagrama de Pareto de las variables relacionadas con la atención de los sujetos de estudio	34
Figura 13. Diagrama de Pareto de las variables relacionadas con las capacidades motrices de los sujetos objeto de estudio	36
Figura 14. Diagrama de Pareto de las variables relacionadas con el manejo e identificación de emociones de los sujetos objeto de estudio	39
Figura 15. Diagrama de Pareto de las variables relacionadas con calidad del sueño de los sujetos objeto de estudio	40
Figura 16. Diagrama de Pareto de las variables relacionadas con la capacidad perceptiva a través de los sentidos de los sujetos objeto de estudio	42
Figura 17. Mapa de probabilidades umbralizado para valores entre 0.95 y 1 superpuesto a un cerebro medio obtenido durante el análisis TBSS en relación con la prueba MMSE.....	45
Figura 18. Mapa de probabilidades umbralizado para valores entre 0.90 y 0.95 superpuesto a un cerebro medio obtenido durante el análisis TBSS en relación con la prueba Picture Sequence Memory Test.....	46
Figura 19. Mapa de probabilidades umbralizado para valores entre 0.95 y 1 superpuesto a un cerebro medio obtenido durante el análisis TBSS en relación con la prueba Penn Word Memory Test	46
Figura 20. Mapa de probabilidades umbralizado para valores entre 0.95 y 1 superpuesto a un cerebro medio obtenido durante el análisis TBSS en relación con la prueba NIH Toolbox Anger Hostility Test	51
Figura 21. Mapa de probabilidades umbralizado para valores entre 0.95 y 1 superpuesto a un cerebro medio obtenido durante el análisis TBSS en relación con la prueba NIH Toolbox Sadness Test	52
Figura 22. Mapa de probabilidades umbralizado para valores entre 0.95 y 0.994 superpuesto a un cerebro medio obtenido durante el análisis TBSS en relación con la prueba NIH Toolbox Friendship Test.....	52
Figura 23. Mapa de probabilidades umbralizado para valores entre 0.95 y 1 superpuesto a un cerebro medio obtenido durante el análisis TBSS en relación con la prueba NIH Loneliness Test	53
Figura 24. Mapa de probabilidades umbralizado para valores entre 0.95 y 1 superpuesto a un cerebro medio obtenido durante el análisis TBSS en relación con la prueba Pittsburgh Sleep Questionnaire	54

Índice de tablas

Tabla 1. Cuadro resumen de las variables relacionadas con la memoria empleadas a lo largo de esta investigación.....	30
Tabla 2. Cuadro resumen de las variables relacionadas con la atención empleadas a lo largo de esta investigación.....	33
Tabla 3. Cuadro resumen de las variables relacionadas con las destrezas motrices empleadas a lo largo de esta investigación.....	35
Tabla 4. Cuadro resumen de las variables relacionadas con las emociones estudiadas a lo largo de esta investigación.....	36
Tabla 5. Cuadro resumen de las variables y pruebas relacionadas con las capacidades sensoriales empleadas a lo largo de esta investigación.....	41
Tabla 6. Cuadro resumen del nivel de significación estadística (1-p) que guarda la correlación entre las métricas obtenidas en el ámbito de la memoria mediante diferentes pruebas y el grado de integridad estructural de la materia blanca dado por la magnitud de RF.....	44
Tabla 7. Cuadro resumen del nivel de significación estadística (1-p) que guarda la correlación entre las métricas obtenidas en el ámbito de la atención mediante diferentes pruebas y el grado de integridad estructural de la materia blanca dado por la magnitud de RF.....	48
Tabla 8. Cuadro resumen del nivel de significación estadística (1-p) que guarda la correlación entre las métricas obtenidas en el ámbito de las capacidades motoras mediante diferentes pruebas y el grado de integridad estructural de la materia blanca dado por la magnitud de RF.....	49
Tabla 9. Cuadro resumen del nivel de significación estadística (1-p) que guarda la correlación entre las métricas obtenidas en el ámbito de las emociones mediante diferentes pruebas y el grado de integridad estructural de la materia blanca dado por la magnitud de RF.....	50
Tabla 10. Cuadro resumen del nivel de significación estadística (1-p) que guarda la correlación entre las métricas obtenidas en el ámbito de las variables relacionadas con los sentidos mediante diferentes pruebas y el grado de integridad estructural de la materia blanca dado por la magnitud de RF.....	55
Tabla 11. Cuadro de mano de obra del presupuesto asociado al presente proyecto.....	66
Tabla 12. Cuadro de materiales del presupuesto asociado a este proyecto.....	67
Tabla 13. Cuadro de maquinaria del presupuesto asociado a este proyecto.....	67
Tabla 14. Cuadro de precios descompuestos del primer capítulo del presupuesto.....	68
Tabla 15. Cuadro de precios descompuestos del segundo capítulo del presupuesto.....	68
Tabla 16. Cuadro de precios descompuestos del tercer capítulo del presupuesto.....	68
Tabla 17. Cuadro de precios descompuestos del cuarto capítulo del presupuesto.....	69
Tabla 18. Cuadro de precios descompuestos del quinto capítulo del presupuesto.....	69
Tabla 19. Cuadro de precios descompuestos del sexto capítulo del presupuesto.....	69
Tabla 20. Cuadro de precios descompuestos del séptimo capítulo del presupuesto.....	70
Tabla 21. Mediciones relativas a las unidades de obras empleadas en este proyecto.....	71
Tabla 22. Cuadro resumen de los presupuestos parciales asociados al desarrollo de este proyecto.....	72
Tabla 23. Resumen del Presupuesto de Ejecución por Contrata asociado a este proyecto.....	73

Parte I
Memoria

Capítulo 1. Introducción

1.1. Motivación y descripción del problema

Desde su propuesta en 1994 por Basser *et al.*, la modalidad de resonancia magnética basada en el tensor de difusión (dt-MRI) se ha convertido en una de las más empleadas en el estudio del cerebro humano, y más concretamente, en la obtención de biomarcadores asociados a la fisiopatología de la conocida como materia blanca (Basser *et al.*, 1994). Estos biomarcadores contienen información de la arquitectura y/o la integridad de dicha materia blanca, permitiendo evaluar si esta se encuentra en estado óptimo, subóptimo o patológico, siendo ampliamente empleados en la evaluación de enfermedades neurológicas como son la esclerosis múltiple, los ictus, la esquizofrenia, la demencia, así como aquellos estados de deterioro del sistema nervioso central que se asocian con edad. (Assaf & Pasternak, 2007)

Esta modalidad aprovecha la disposición en haces de los axones neuronales en la materia blanca y la difusión del agua en su interior para poder obtener mapas del mencionado tejido. Esto es posible puesto que la difusión del agua en estos haces se produce de forma anisotrópica, al contrario que ocurre cuando el movimiento de dicha sustancia no está sujeto a limitaciones espaciales y por tanto sus moléculas se desplazan en todas direcciones de forma isotrópica, siguiendo un movimiento browniano.

Así, esto pudo confirmarse desde que se realizaron los primeros experimentos en los que se empleó dw-MRI, haciéndose evidente que la difusión del agua en la materia blanca poseía una dirección preferente que se correspondía con la dirección longitudinal de los haces de axones, mientras que, en la dirección perpendicular a estos, esta difusión era significativamente más lenta. Esta diferencia en la dirección y magnitud de la difusión aparente del agua en la materia blanca es la clave de esta modalidad de imágenes. (Basser *et al.*, 1994)

Puesto que un rasgo diferencial del cerebro humano frente a otras especies de animales con una inteligencia destacable, como es el caso de elefantes y delfines, es que la materia blanca del ser humano ha sido uno de los tejidos cerebrales que más ha evolucionado, llegando a ocupar aproximadamente la mitad del volumen cerebral, mientras que la materia gris, presente en la corteza, posee una extensión comparable entre estas especies, parece lógico concluir que, para el estudio de las capacidades cognitivas del ser humano y aquellas enfermedades que puedan mermarlas, será necesario tener en cuenta tanto la materia gris, como la materia blanca, siendo la dw-MRI una herramienta fundamental para el análisis de esta última, como se viene mencionando. (Filley & Fields, 2016)

Cabe destacar, que, a pesar de la gran utilidad que presenta esta modalidad, esta también cuenta con ciertas desventajas y limitaciones, al menos en su versión original, sufriendo artefactos inherentes a la generación de estas imágenes, como es el caso del efecto de volúmenes parciales, así como la dificultad de un modelo tan sencillo como un tensor para modelar patrones de difusión reales y más complejos. Por ello, a pesar de haber probado su relevancia en clínica para el diagnóstico y evaluación de múltiples patologías, así como también

en el ámbito de la investigación, esta modalidad de imagen no ha dejado de incorporar mejoras que permiten obtener mayor cantidad de información y de mejor calidad. (Filley & Fields, 2016)

En la actualidad, a pesar de que se ha avanzado significativamente en el estudio del papel de la materia blanca en las funciones cognitivas y procesamiento emocional del ser humano, confirmando su relevancia a este respecto, todavía sigue formando parte del estado del arte en imagen neurológica el desarrollo de modelos de dt-MRI avanzados, que permitan superar las limitaciones que esta modalidad de imagen presenta, así como también, su aplicación con el objetivo de demostrar aspectos más específicos en la evolución y desarrollo de la materia blanca a lo largo de la vida de las personas. Estos avances son de gran utilidad, puesto que cada vez se hace más evidente que este tejido tiene una evolución muy dinámica a lo largo del desarrollo neurológico en humanos, tanto a nivel microestructural, como celular y macroscópico. (Toschi *et al.*, 2020)

Uno de los modelos más empleados actualmente en el ámbito de las imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada es el llamado *Composite Hindered and Restricted Model of Diffusion* (CHARMED). Este será analizado en profundidad en apartados posteriores de este proyecto, pero a grandes rasgos, tiene la ventaja de que es capaz de modelar diferentes tipos de difusión, entre los que se encuentra aquel que no presenta una naturaleza de tipo Gaussiano, superando una de las limitaciones que poseían modelos de difusión anteriores, y, permitiendo distinguir, para cada voxel, aquella difusión que se produce en el espacio intraaxonal, frente a la que se da fuera de estas estructuras. (Assaf & Basser, 2005)

Modelos como este han permitido abordar aspectos más específicos en la caracterización de la materia blanca del cerebro humano, suponiendo una herramienta capaz de demostrar cuantitativamente algunos fenómenos que, a pesar de haber sido constatados en estudios con una aproximación más cualitativa, no habían sido demostrados desde el punto de vista del modelado matemático.

Un ejemplo de esto es el caso del estudio elaborado por Toschi *et al.*, en el que se encontraron diferencias entre la degeneración de la materia blanca durante el envejecimiento en función del sexo de los individuos, revelando que este se produce de manera prematura en hombres frente a mujeres, algo que, en estudios previos con metodologías convencionales no había podido demostrarse puesto que no se encontraban diferencias significativas entre poblaciones. (Toschi *et al.*, 2020)

Por otro lado, numerosos estudios sostienen que modelos de difusión como CHARMED, constituyen herramientas con un potencial sin precedentes en el análisis *in vivo* del cerebro humano, pudiendo ser la clave para desentrañar los mecanismos que subyacen a la mielinización de las neuronas que forman la materia blanca y que podrían ser clave en la comprensión del desarrollo cerebral humano. (Vasung *et al.*, 2013)

Como las investigaciones mencionadas previamente, este proyecto comparte con ellas la intención de generar conocimiento en torno al papel de la materia blanca durante el desarrollo del cerebro humano, aprovechando las herramientas de las que se dispone actualmente en el ámbito de la imagen médica, y que permiten realizar un estudio más exhaustivo y específico de la integridad axonal en dicho tejido, vinculando dicha caracterización, en este caso, con diferentes medidas obtenidas a través de pruebas realizadas a los mismo pacientes cuyos cerebros se van a analizar. Estas pruebas están orientadas a evaluar el grado de destreza de los

individuos en diferentes subdominios que caracterizan diferentes destrezas, el comportamiento y las capacidades cognitivas de los mismos.

Asimismo, este estudio pretende tener un enfoque que abarque el conjunto de la materia blanca cerebral, no centrándose en regiones de interés concretas (ROIs), con el objetivo de tener un punto de vista que contemple el tejido en su conjunto, y aprovechando los recursos que brinda la base de datos (*Human Connectome Project Data Base*) de la que se han obtenido tanto las imágenes cerebrales como los resultados a las pruebas de destrezas mencionadas anteriormente.

1.2. Marco del proyecto

La investigación que se ha llevado a cabo en este trabajo de fin de grado se enmarca en un proyecto europeo que ha sido propuesto al Consejo Europeo de Investigación, llamado *Shaping MRI Technology to Achieve a Youthful Brain by Uncovering Healthy Patterns* (STAY UP) que fue propuesto por la Dra. Silvia De Santis, cotutora de este trabajo, en calidad de investigadora principal del Instituto de Neurociencias de Alicante asociado a la Universidad Miguel Hernández de Elche (EMH) y al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

Teniendo en cuenta que, actualmente, los avances en medicina, así como las iniciativas públicas en el ámbito de la salud, han llevado a que la esperanza de vida de las personas en todo el mundo se incremente, una de las prioridades en el ámbito de la salud que se plantean en organizaciones como la Unión Europea es la de desarrollar nuevas tecnologías que garanticen a la población envejecida una mayor calidad de vida y autonomía.

En este contexto, STAY UP pretende afrontar este reto mediante una aproximación multidisciplinar e innovadora que permita monitorizar y enlentecer el envejecimiento del tejido cerebral, el cual se relaciona con un deterioro las capacidades cognitivas y habilidades básicas de las personas a lo largo de su vida, y, especialmente, durante la vejez.

Los principales objetivos de este proyecto europeo pueden resumirse en querer dar respuesta a la pregunta 'qué es envejecer bien de acuerdo con la integridad del tejido nervioso'. Por tanto, algunos sus objetivos específicos son (1) implementar un sistema basado en inteligencia artificial para convertir a las imágenes de difusión avanzada en una herramienta que pueda utilizarse no solo en entornos de investigación, sino también entornos clínicos, (2) emplear esta herramienta para comprender detalladamente las bases neurobiológicas que promueven un envejecimiento lo más saludable posible y, por último, (3) elaborar un marco de referencia en el que, aparte de realizar las actividades mencionadas, se tenga en cuenta la importancia de incorporar información a este tipo de investigaciones, relacionada con el estilo de vida de los pacientes, recogida mediante dispositivos *wearables* y *smartphones* de manera que se puedan desarrollar estrategias para guiar a la población hacia una serie de hábitos de carácter personalizado que les permitan alcanzar un estilo de vida más saludable, y que les permita envejecer con la mayor calidad de vida posible en términos de salud.

Para finalizar, cabe destacar que el presente trabajo pretende contribuir, junto con otras líneas de investigación pertenecientes al proyecto STAY UP, a validar los modelos de difusión avanzada como CHARMED, aplicados a imágenes dw-MRI, como herramientas útiles para obtener biomarcadores que permitan evaluar biomarcadores de microestructura cerebral con relevancia funcional a lo largo de la vida de las personas, especialmente durante su envejecimiento. Por

tanto, en este proyecto se parte de la hipótesis de que una mayor integridad de la materia blanca del cerebro implica una mejor conservación de las funciones cognitivas en humanos.

Esta hipótesis se sustenta sobre estudios previos en los que se demostró que, durante el envejecimiento, se producía una pérdida de integridad en la materia blanca cerebral, pero que, sin embargo, esta permanecía en mejor estado en aquellos sujetos que presentaban mejores capacidades, conocidos como '*super-agers*'. (Kim *et al.*, 2020)

1.3. Objetivos del proyecto

1. Demostrar que existe una relación entre las capacidades cognitivas y de comportamiento de diferentes individuos, directa o inversamente proporcional al nivel de integridad de la materia blanca de su cerebro
2. Comprender y aplicar modelos de difusión avanzada en el ámbito de imágenes de resonancia magnética potenciadas en difusión, discutiendo su utilidad
3. Estudiar las diferentes variables cognitivas y de comportamiento que pueden emplearse para evaluar las capacidades de un individuo, agrupándolas en función del ámbito al que estén referidas
4. Elaborar mapas estadísticos que correlacionen diferentes zonas de materia blanca cerebral con variables objeto de estudio en este trabajo mediante la aplicación del análisis *Tract-Based Spatial Statistics*

1.4. Estructura del documento

En el Capítulo 2 se introducen los conceptos básicos relacionados con la resonancia magnética de difusión, además de dar una idea de las propiedades de dichas imágenes así como su interpretación. Para concluir, se hablará del concepto de modelos de difusión avanzada y se incidirá particularmente en el empleado en este proyecto, que recibe el nombre de CHARMED.

En el Capítulo 3 se especificarán los materiales y los métodos empleados para la adquisición de las imágenes de resonancia magnética y los datos asociados a los que se ha dado uso en este proyecto, así como para el procesado estos y los medios empleados con este fin, y, finalmente, se hablará de las herramientas estadísticas y pruebas empleadas con el objetivo de analizar la información contenida en dichas imágenes.

Para continuar, en el Capítulo 4 se hablará de los resultados obtenidos a lo largo de esta investigación, discutiendo aquellas conclusiones que se pueden obtener de ellos, hablando de su relevancia, así como de su interpretación.

En el Capítulo 5 se expondrán las conclusiones obtenidas durante esta investigación y se mencionarán también aquellas posibles líneas futuras de investigación para las que las conclusiones obtenidas en este proyecto podrían servir como punto de partida.

Respecto al Capítulo 6, en él se encuentran las referencias bibliográficas de los artículos empleados en la elaboración de este trabajo, y, finalmente en el Capítulo 7 se encuentra el presupuesto elaborado para la evaluación del coste del proyecto realizado, exponiendo diferentes tablas que disponen esta información de forma complementaria y sintética.

Capítulo 2. Marco teórico

A continuación, se hablará de los métodos de imagen por resonancia magnética que se basan en la potenciación en difusión, sin embargo, en el Anexo I se adjunta documentación complementaria a este marco teórico en el que se habla tanto de los fundamentos básicos de la resonancia magnética, como también se proporciona información acerca del órgano en el que se encuentra el tejido estudiado, el cerebro.

2.1. Imágenes de resonancia magnética potenciadas en difusión

2.1.1. Fundamentos

Las imágenes de resonancia magnética potenciadas en difusión (dw-MRI) tienen como objetivo principal detectar el movimiento de las moléculas de agua presentes en diferentes tejidos biológicos.

Este movimiento puede producirse en todas direcciones indistintamente, y con la misma magnitud, lo que se conoce como difusión isotrópica, pero en algunos tejidos, debido a las características citoarquitectónicas de estos, el fenómeno de la difusión posee direcciones preferentes, lo que es esperable en partes de la anatomía en las que las células que las componen poseen una disposición geométrica con una marcada direccionalidad por su estructura en forma de fibras o haces, como ocurre en tendones o tractos neuronales respectivamente.

A aquellas moléculas de agua que se desplazan en todas las direcciones del espacio de forma aleatoria y sin obstáculos, se las conoce en su conjunto como agua libre, y estas moléculas estarían sujetas a la conocida como difusión simple. El modelado estadístico que explica el comportamiento dependiente del tiempo de este fenómeno viene dado por la ley básica de difusión de Einstein, que tiene en cuenta que existe una gran población de estas moléculas y, por tanto, asume una distribución gaussiana de su concentración que explica cómo es su movimiento, y cuya expresión viene dada por (1) para dos dimensiones y para N dimensiones en (2):

$$\langle r^2 \rangle = 2 \cdot D \cdot t \quad (1) \qquad \langle r^2 \rangle = 2 \cdot N \cdot D \cdot t, \quad \forall N > 2 \quad (2)$$

Por su parte, r sería el radio promedio de la distribución gaussiana de concentración con la que se representa la difusión simple, o lo que es lo mismo, su varianza, D sería el coeficiente de difusión del medio que caracteriza la movilidad de las moléculas de agua en unidades de cm^2/s , y t sería el tiempo. En la Figura 1, puede observarse de forma gráfica la evolución temporal del fenómeno de difusión isotrópica, así como las distribuciones gaussianas de concentración asociadas a estas para diferentes instantes de tiempo:

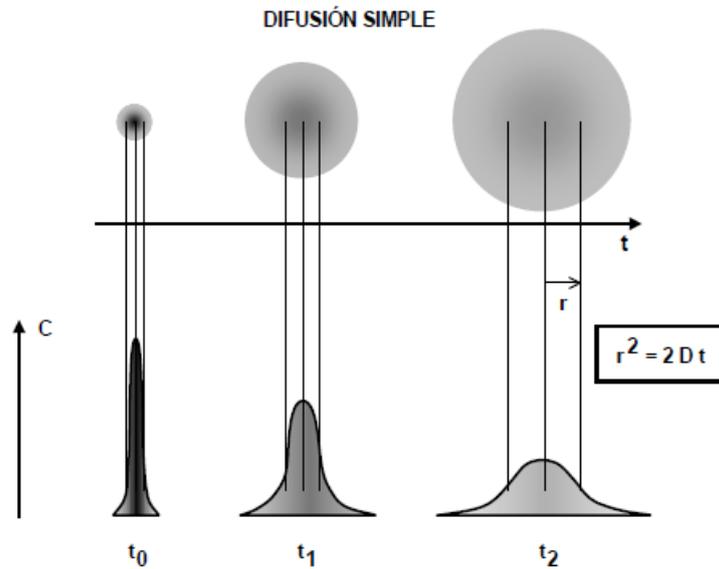


Figura 1. Representación de la evolución de la difusión de una sustancia desde un origen puntual, de acuerdo con la ley básica de difusión, a lo largo del tiempo, junto con las distribuciones gaussianas de concentración asociadas a estas. Fuente: (Gili & Alonso, 2015)

Llegados a este punto, es importante mencionar que la señal de resonancia magnética, por su naturaleza, es sensible a estos desplazamientos del agua, puesto que cuando se produce difusión, estas moléculas sufren cambios de orientación en sus vectores de spin, alterando las interacciones spin-spin que estas tienen con otras moléculas del medio. Por otro lado, puesto que el campo magnético al que se someten los tejidos para la obtención de imágenes ponderadas en difusión varía en función del espacio, aquellas moléculas que se desplacen estarán expuestas a campos magnéticos distintos después de la aplicación del pulso de radiofrecuencia, y esto llevará a que su frecuencia de precesión en la relajación se altere con respecto a aquellas moléculas que permanezcan estáticas en el vóxel que inicialmente se excitó, siendo un vóxel la unidad cúbica que compone un elemento tridimensional, siendo equivalente al píxel en dos dimensiones. Este efecto será acusado en la dirección del gradiente de campo magnético que se aplica en este proceso, generando una mayor incoherencia en la relajación de las moléculas de agua, y por tanto una caída en la señal más rápida. (Gili & Alonso, 2015)

Asimismo, a estas alturas del texto es importante remarcar que las diferentes potenciaciones existentes dentro del ámbito de las imágenes de resonancia magnética surgen de la aplicación de diferentes secuencias de pulsos de radiofrecuencia y activación de gradientes de campo magnético, y, el caso de las imágenes potenciadas en difusión es necesario hablar de aquella que se emplea para su obtención, ampliamente conocida como secuencia de Stejskal y Tanner, que es una modificación de las secuencias de Spin Echo (SE). (Stejskal & Tanner, 1965)

Las secuencias SE siguen el esquema que se puede ver en la Figura 2, y sus parámetros característicos son el tiempo de eco (TE), durante el cual los spines del vóxel se desfazan y refazan después del pulso de radiofrecuencia, y el tiempo de repetición (TR), que da la duración completa de la realización de esta secuencia. Estos dos parámetros permitirán, mediante su modulación, la potenciación en T1, T2 y D, siendo en el caso de difusión necesario emplear largos tiempos tanto de eco como de repetición, pues no se debe olvidar que la referencia de la que parte una imagen potenciada en difusión es una imagen T2. (Gili & Alonso, 2015)

SECUENCIA SE CLÁSICA

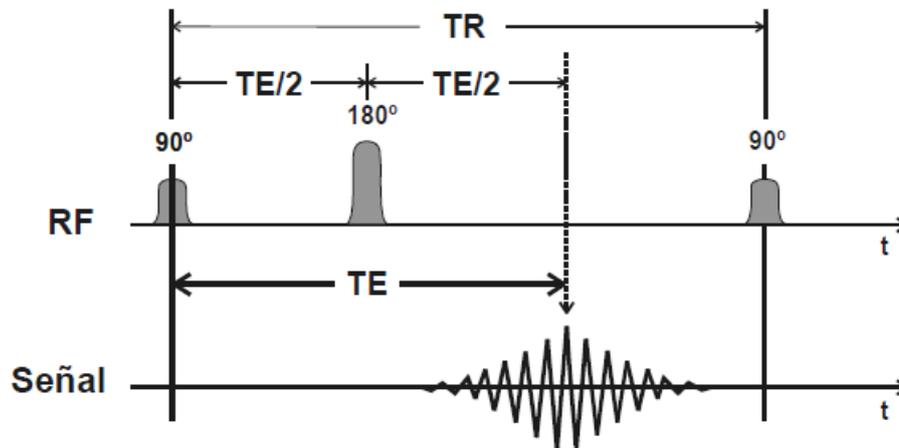


Figura 2. Representación esquemática de una secuencia SE clásica. Fuente: (Gili & Alonso, 2015)

Como puede apreciarse, en estas secuencias se emplean dos pulsos de radiofrecuencia, uno de 90° también conocido como de desfase, después del cual los spines de los átomos de H en el vóxel empiezan a precesar de forma incoherente por inhomogeneidades en el campo magnético, y otro de 180° también conocido como de refase, que a pesar de mantener las diferentes frecuencias de precesión de cada átomo, invierte su orden en el sistema de referencia, de manera que aquellos que se desplazaban en sentido horario, pasan a hacerlo en sentido antihorario, y viceversa, produciendo que estos spines vuelvan a estar en fase de forma transitoria, emitiendo lo que se conoce como eco. Para una visualización más sencilla de esto, se incluye la Figura 3, en la que puede apreciarse como la magnetización decrece después del pulso de desfase habiendo alcanzado su máximo, para, más adelante, volver a crecer después del pulso de refase, emitiendo el ya mencionado eco.

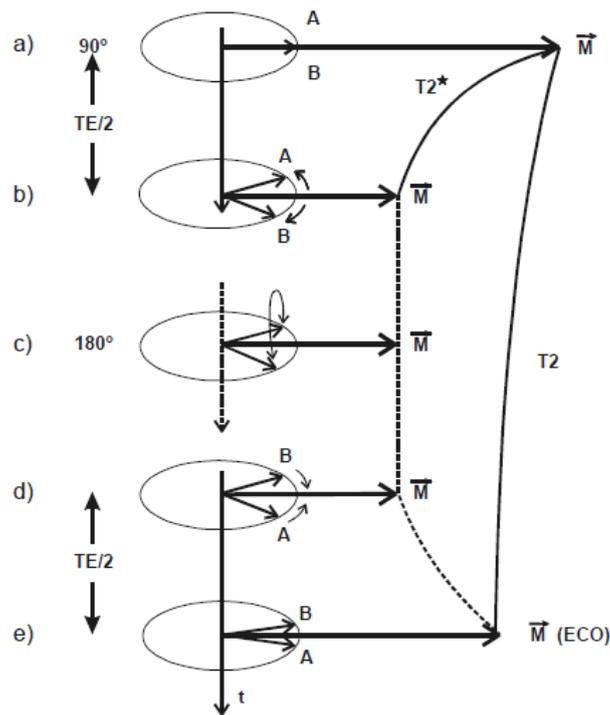


Figura 3. Representación de la evolución de los spines de los átomos de hidrógeno en el plano transversal en un sistema de referencia móvil, junto con el vector de magnetización del vóxel en una secuencia SE. Fuente: (Gili & Alonso, 2015)

Respecto a la secuencia de Stejskal y Tanner, también conocida como *pulsed-gradient spin-echo (PGSE)*, que es la que se emplea para obtener las imágenes de difusión convencionales, esta basa su efectividad en la presencia de un gradiente de campo magnético bipolar en una dirección arbitraria, que permite distinguir aquellas moléculas de agua que están sometidas a difusión, de aquellas que permanecen estacionarias en un vóxel. El principio básico que tiene en cuenta esta secuencia es que, al aplicar dicho gradiente en una dirección, aquellos núcleos que se muevan en esta estarán sometidos a fuertes variaciones de campo magnético, y por tanto la incoherencia de sus fases respecto a otras direcciones, será más evidente.

El hecho de que se empleen gradientes bipolares se debe a que estos tienen efectos distintos en partículas móviles y partículas estacionarias, permitiendo distinguirlos. En el caso de las estacionarias, estas, ante un gradiente bipolar no presentan alteraciones en su fase, mientras que, en el caso de las partículas móviles, estas sí se ven afectadas y presentan una relajación más rápida, dando lugar a una caída de señal respecto a la que se tendría en un vóxel con partículas completamente estacionarias. Este comportamiento se ve reflejado en la expresión (3), en la que $S(0)$ es la imagen que se obtendría de una secuencia clásica de SE potenciada en T_2 , b es un parámetro experimental que depende únicamente de las características del gradiente bipolar aplicado, cuya expresión puede verse en (4) y D es el coeficiente de difusión que se deriva de la aplicación de esta técnica y sobre el que se hablará en detalle más adelante.

$$S = S(0) \cdot \exp(-b \cdot D) \quad (3) \qquad b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \cdot \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (4)$$

Respecto a (4), γ es la constante giromagnética de los átomos de hidrógeno, G es la amplitud del gradiente bipolar, δ es la duración de cada uno de los lóbulos del gradiente y Δ el intervalo

entre los gradientes de difusión. Esto queda patente en la Figura 4, en la que se muestra un ejemplo de la secuencia en cuestión, aunque no se muestre la polaridad de los gradientes. (Gili & Alonso, 2015)

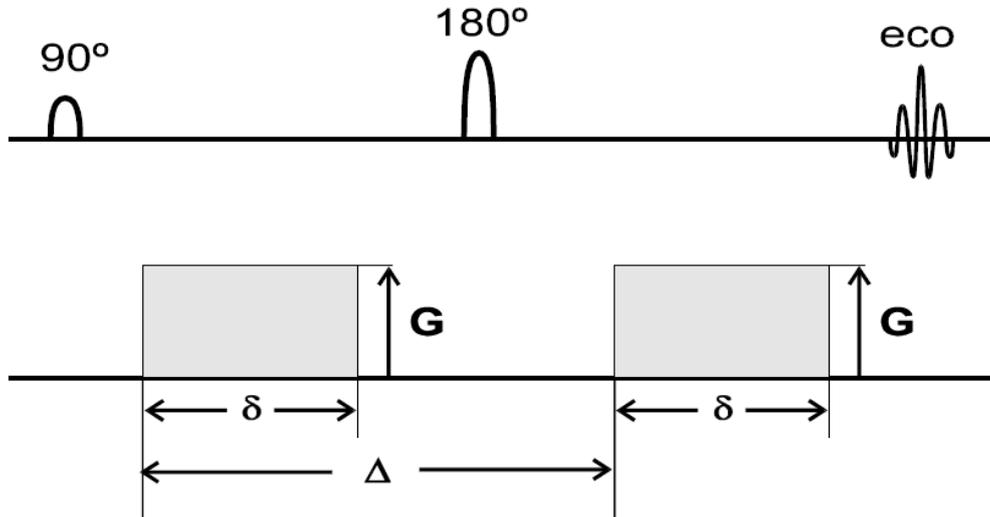


Figura 4. Representación de la secuencia de Stejskal y Tanner con los dos gradientes de difusión propios de esta, junto con los parámetros que los caracterizan. Fuente: (Gili & Alonso, 2015)

Es importante darse cuenta de que en este tipo de imágenes la atenuación que sufren los vóxeles debida a la difusión no depende del TE, sino que pasa a depender del parámetro b recién desarrollado, con unidades de s/cm^2 y que regulará el contraste de la imagen potenciada en difusión, permitiendo en última instancia calcular el parámetro D que será de interés cuantificar en este tipo de imágenes.

La expresión que caracteriza la caída de la señal de resonancia magnética en aquellas direcciones en las que se produce difusión es la que puede verse en (6), teniendo en cuenta que el exponente de dicha expresión representa la acumulación total de fase en el momento de la adquisición de la señal de resonancia magnética, teniendo la expresión (5). (Martinez-Heras *et al.*, 2021)

$$\phi = -\gamma \cdot \int_0^T G(t) \cdot r(t) \cdot dt \quad (5) \qquad A = \langle s \rangle = \langle e^{-j\gamma \cdot \int_0^T G(t) \cdot r(t) \cdot dt} \rangle \quad (6)$$

Siendo, en (5), γ la ya mencionada constante giromagnética del protón en átomos de hidrógeno, $r(t)$ el movimiento browniano de las moléculas a lo largo del tiempo cuya expresión se tenía en (1), $G(t)$ el gradiente empleado para la potenciación en difusión a lo largo del tiempo y, finalmente, T , el instante de adquisición de la señal de resonancia magnética desde el inicio del proceso.

De estas expresiones se deriva, teniendo en cuenta que los tiempos de adquisición típicos para este tipo de imágenes suelen estar entre 10 y 100 ms, que las moléculas de agua presentes en los tejidos, a una temperatura aproximada de 37 °C y con un coeficiente de difusión de $2 \mu m^2/ms$, son capaces de recorrer hasta $35 \mu m$, que es un orden de magnitud que permitiría a

estas moléculas recorrer una célula humana en toda su dimensión, permitiendo que se de una caracterización de estas. (Martinez-Heras *et al.*, 2021)

Por ello, las imágenes potenciadas en difusión, desde su creación, constituyeron una herramienta muy útil en el estudio de la microestructura y macroestructura de diferentes tejidos humanos, de forma no invasiva e *in vivo*.

Una vez se obtiene una imagen potenciada en difusión, cuyo proceso de adquisición acaba de ser descrito, se pueden emplear numerosos modelos y representaciones de la señal obtenida, en función del enfoque que se quiera adoptar, así como dependiendo de las métricas que se pretendan obtener y estudiar. A continuación, se va a hablar de las imágenes de resonancia magnética derivadas de estudiar el tensor de difusión (dt-MRI), y que es la aproximación más habitual que se realiza en el estudio clínico de las imágenes dw-MRI. Sin embargo, como se mencionará más adelante, existen numerosas aproximaciones para este análisis, pudiendo clasificarse estas, como es el caso de dt-MRI, en representaciones fenomenológicas de la señal dw-MRI, o mediante modelos biofísicos, a los que suele referirse como modelos de difusión avanzada, habiéndose empleado uno de ellos en el presente proyecto. (Martinez-Heras *et al.*, 2021)

Así, a pesar de que en esta investigación explícitamente, es importante mencionar que uno de los parámetros básicos en el mencionado dt-MRI es el coeficiente de difusión aparente (ADC), que recibe este nombre puesto que en tejidos biológicos este fenómeno no depende únicamente de los gradientes de concentración, sino también de los gradientes de presión, siendo ambas causas indistinguibles. Así, por tanto, en este tipo de imágenes será necesario reformular la expresión (3), intercambiando el coeficiente de difusión D, por el recién mencionado ADC, quedando (7), siendo S la señal de resonancia magnética que se adquiere

$$S = S(0) \cdot \exp(-b \cdot ADC) \quad (7)$$

Para continuar, es también relevante hablar de las métricas empleadas para cuantificar la naturaleza anisotrópica de la difusión en tejidos biológicos. Puesto que la anisotropía implica la existencia de direcciones preferentes en los procesos de difusión en un vóxel, será necesario caracterizar dicho fenómeno con más de un valor y no únicamente con un escalar como ocurría en el caso de la difusión simple. Con este objetivo, el procedimiento que se lleva a cabo es la elaboración de un tensor de difusión, que da nombre a la dt-MRI, que deberá contener el valor de ADC que caracteriza al menos seis direcciones del espacio en términos del movimiento que ejercen las moléculas de agua en ellas. Para ello, se aprovecha una de las características del gradiente empleado para cuantificar la difusión, como es la dirección en la que este se aplica. La expresión del tensor de difusión viene dada por (8):

$$\begin{pmatrix} ADC_{xx} & ADC_{xy} & ADC_{xz} \\ ADC_{yx} & ADC_{yy} & ADC_{yz} \\ ADC_{zx} & ADC_{zy} & ADC_{zz} \end{pmatrix} \quad (8)$$

De este cabe destacar que es una matriz simétrica, pues $ADC_{xy} = ADC_{yx}$, $ADC_{xz} = ADC_{zx}$ y $ADC_{yz} = ADC_{zy}$, además de ser semidefinida positiva. Los subíndices en este caso indican la dirección en la que se está midiendo la difusión, siendo las componentes de la diagonal los ADC correspondientes a los ejes x, y y z. Por su parte, aquellos términos que poseen subíndices

cruzados fuera de la diagonal dan una idea de la correlación que existe entre la difusión de los dos ejes notados mediante dichos subíndices.

Una de las características más relevantes de este tensor de difusión se deriva de obtener su descomposición en valores singulares (SVD), de la que se obtienen tanto los vectores propios del tensor, como los valores propios asociados. Estos vectores propios permiten, para cada coordenada del espacio, construir un sistema de referencia para el que todo $ADC_{ij} = 0$ si $i \neq j$, quedando caracterizada la magnitud de la anisotropía de la difusión en estos ejes generados, mediante los valores propios que se obtienen de esta descomposición.

La interpretación de los resultados de aplicar SVD al tensor de difusión puede apreciarse de forma intuitiva en la Figura 5, en la que se visualiza que, a partir de los vectores propios obtenidos, pueden localizarse los tres ejes ortogonales que caracterizan a un elipsoide, y a partir de los valores propios asociados, puede caracterizarse la magnitud de la difusión anisotrópica en cada uno de los ejes de dicho elipsoide, en un espacio tridimensional. (Basser *et al.*, 1994)

Ahondando un poco más en los posibles resultados obtenidos del proceso de SVD del tensor de difusiones, es importante entender que, únicamente mirando los autovalores que se obtienen en la matriz diagonal, se puede tener una idea bastante certera de cómo se produce la difusión. Así, si $\lambda_1 \gg \lambda_2 + \lambda_3$, entonces se tiene una difusión con una marcada anisotropía en la dirección del primer autovector asociado a λ_1 , y que suele aparecer en zonas del tejido nervioso donde hay un gran empaquetamiento de las fibras y con una dirección muy coherente, representando la difusión con un elipsoide que se suele denominar prolato, y que tiene como característica el ser especialmente alargado en la dirección de su eje principal. Por otro lado, si $\lambda_1 = \lambda_2 \gg \lambda_3$, lo que suele ocurrir en se está caracterizan un vóxel en el que se produce un cruce de fibras nerviosas, y la difusión se representa mediante un elipsoide aplanado en eje dado por el tercer autovector, asociado a λ_3 y que suele recibir el nombre de elipsoide oblato. Por último, suele ocurrir que $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$ en zonas del tejido nervioso donde el agua tiene una difusión predominantemente libre, como se da en el caso del líquido cefalorraquídeo, quedando esta difusión representada mediante un elipsoide con forma esférica. (Martinez-Heras *et al.*, 2021)

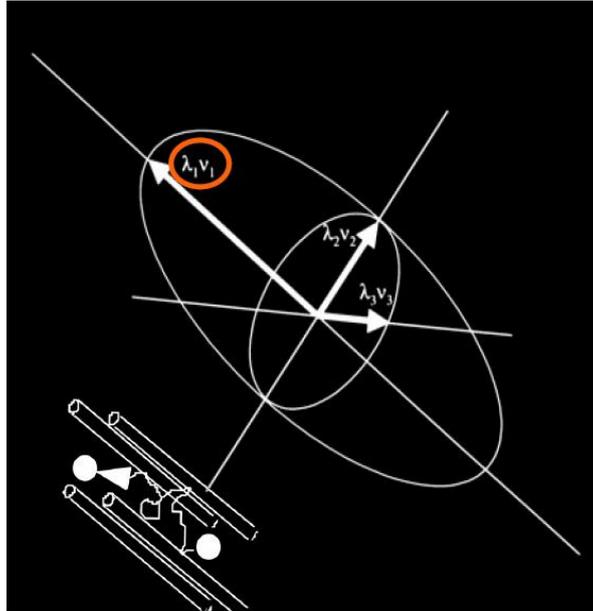


Figura 5. Representación del elipsoide que caracteriza la anisotropía de la difusión en tres dimensiones a partir de los vectores y valores propios obtenidos de la SVD del tensor de difusión. Fuente: (Melhem *et al.*, 2012)

Asimismo, a partir de estos autovalores obtenidos, puede obtener un valor llamado fracción de anisotropía (FA), que es un escalar que cobra valores entre 0 y 1 e indica para cada vóxel el nivel de anisotropía que presenta la difusión en este. Su expresión es la que puede verse en (9):

$$FA = \frac{\sqrt{3}}{\sqrt{2}} \cdot \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \text{ siendo } \lambda = MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (9)$$

Para concluir procede señalar que, de todos los parámetros expuestos en este apartado, se derivan numerosas imágenes funcionales en forma de mapas sintéticos que indican diferentes propiedades de los tejidos biológicos, especialmente útiles en el caso del sistema nervioso central, dando una idea, en el caso de los mapas de ADC, de la difusión y la dirección preferente que posee cada zona de la región de interés (ROI). Además, pueden obtenerse mapas de la llamada *Mean Diffusivity* (MD) que aparece en (9), mostrándose en estos hiperintensas aquellas zonas con un mayor valor para esta variable, y este procedimiento será necesario para obtener el mapa de FA del que se hablará a continuación.

Los llamados mapas de FA dan una idea del grado de anisotropía que presenta la difusión en diferentes vóxeles, y, por último, son muy empleadas también las tractografías con código de color, en las que en base a las mediciones obtenidas a partir de la SVD del tensor de difusión para cada vóxel, presentan una reconstrucción virtual de los tractos nerviosos detectados, indicando mediante el mencionado código de color la orientación de estos, empleando típicamente los colores rojo, verde y azul para las direcciones medio-lateral, antero-posterior y longitudinal, respectivamente. (White & Zhang, 2010)

2.1.2. Modelos de difusión avanzada

Las imágenes de resonancia magnética potenciadas en difusión típicamente empleadas, como son las mencionadas en el apartado anterior, son muy útiles para el estudio de lesiones que se dan especialmente en el tejido cerebral, como puede ocurrir durante y después de un infarto cerebral o en el transcurso de enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, algo que los investigadores persiguen desde la creación de estas aproximaciones, es desarrollar otros modelos para poder discernir en cada vóxel, los diferentes compartimentos celulares en los que se produce el fenómeno de la difusión con el objetivo de poder estudiar de forma más específica aquellas patologías que se producen en el mencionado tejido, o simplemente caracterizarlo. Para ello se emplean los llamados modelos biofísicos de difusión avanzada. (Lakhani *et al.*, 2020)

Estos surgen con el objetivo, como ya se ha mencionado, de aumentar la especificidad en el análisis del tejido nervioso, dado que los métodos con una aproximación fenomenológica son muy sensibles a cambios patológicos en dicho tejido, pero también bastante inespecíficos en lo que se refiere a obtener métricas de integridad del tejido, o de las dimensiones de las células que lo constituyen. Asimismo, estas técnicas se han podido desarrollar gracias a la mejora de la tecnología empleada en la obtención de imágenes dw-MRI, pudiendo emplear diferentes valores de b , cada vez de mayor magnitud, lo que permite visualizar patrones de difusión distintos a los que se observaban en dt-MRI, a pesar de que cuando este parámetro se incrementa, la razón señal-ruido, disminuye, siendo posible captar estas señales gracias al aumento de sensibilidad de las antenas de recepción, así como lo mejora de las secuencias empleadas para la obtención de estas señales, etcétera.

A continuación, se expondrán, cualitativamente, algunos de los modelos biofísicos de difusión más empleados y relevantes actualmente en el ámbito de dw-MRI, y posteriormente, se desarrollará el llamado CHARMED, que ha sido empleado en este proyecto.

Los dos primeros modelos biofísicos que se van a exponer surgen directamente del recién mencionado CHARMED, sin embargo, estos realizan asunciones ligeramente distintas a este, además de incluir en el modelado otras variables que permiten obtener mapas cuantitativos distintos a los que este último permite. Estos modelos son los llamados AxCaliber y ActiveAx, íntimamente relacionados entre ellos también.

AxCaliber asume que existen dos compartimentos entre los que no se produce un intercambio o difusión de agua, siendo estos los medios intra y extra-axonal, llamando a la difusión que se produce en el interior de los axones *restricted* o restringida, puesto que se entiende que el agua en estos compartimentos es altamente anisotrópica, mientras que a la difusión del agua fuera de los axones la llamada *hindered*, es decir, difusión obstaculizada, puesto que esta no tiene un comportamiento como el que se da en la difusión libre por la estructura del tejido nervioso, pero no posee unas restricciones tan marcadas como las que se pueden dar en el interior del axón neuronal.

Asimismo, respecto a la difusión restringida intra-axonal, para caracterizar los diámetros de estas estructuras, el modelo asume una distribución de estos de tipo gamma, asumiendo además que, en un mismo vóxel, pueden existir numerosas poblaciones de axones en lo que a su diámetro se refiere.

Respecto a los mapas cuantitativos del cerebro que se pueden realizar gracias a este modelo, se tienen los mapas de densidad axonal y, por otro lado, los mapas de diámetro axonal.

Sin embargo, AxCaliber posee como desventaja el hecho de que los tiempos de adquisición son prolongados y demasiado exigentes como para realizarlos en un contexto fuera de la investigación, como podría ser en clínica. Además, son numerosos los estudios que señalan que este modelo podría sobreestimar los diámetros axonales.

Así, con el objetivo de subsanar las limitaciones de AxCaliber, surge el modelo ActiveAx, que, a pesar de brindar la posibilidad de obtener los mismos mapas cuantitativos que su predecesor, se diferencia de él en que modela un tercer compartimento en el que, como ocurre en el líquido cefalorraquídeo, se produce difusión isotrópica, mejorando los resultados obtenidos y que posteriormente fueron evaluados y validados mediante el análisis de las imágenes histológicas de los tejidos estudiados con dw-MRI aplicando este modelo.

Para continuar, se debe mencionar el modelo llamado *White Matter Tissue Integrity (WMTI)*. Este modela, de la misma forma que lo hacía AxCaliber, dos compartimentos sin difusión entre ellos, el intra y extra axonal. Sin embargo, la base de este modelo se sostiene sobre datos de tipo dk-MRI, además de ser capaz de caracterizar un único haz de fibras nerviosas alineadas paralelamente, como las que se podrían dar en vóxeles de imágenes realizadas en el cuerpo calloso cerebral. Los mapas cuantitativos que se pueden obtener de este modelo son la fracción axonal de agua y las difusividades en los dos compartimentos modelados que previamente se han mencionado.

Finalmente, otros modelos que tienen aproximaciones similares a las ya desarrolladas son el llamado Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI), que modela tres compartimentos tisulares como ocurría como ActiveAx pero asumiendo una distribución estadística para la orientación de los axones en un vóxel llamada de Watson/Bringman, permitiendo obtener mapas cuantitativos que están más centrados en estudiar la dispersión de la orientación en axones de un mismo vóxel, entre otros. Además, también se tienen modelos como Multi-Compartment Spherical Mean Technique (MC-SMT), bastante similar en sus aplicaciones a NODDI, y Diffusion Basis Spectrum Imaging (DBSI), que, según la literatura científica, parece muy prometedor en el ámbito del estudio de enfermedades neurodegenerativas en las que se dé daño axonal, permitiendo analizar su desmielinización y siendo capaz de detectar fenómenos como la inflamación. (Martinez-Heras *et al.*, 2021)

El modelo empleado para el análisis de las imágenes cerebrales objeto de estudio en este trabajo ha sido el ya mencionado Composite Hindered and Restricted Model of Diffusion (CHARMED).

Respecto a su modelado, puesto que AxCaliber es el sucesor de CHARMED, este es bastante similar. Así, este conceptualiza dos compartimentos entre los que no se produce difusión. Estos, corresponden con el espacio intra-axonal y el espacio extra-axonal de las neuronas, dándose dos tipos distintos de difusión en ellos, como son la restringida, y la obstaculizada, respectivamente, que ya han sido descritos previamente.

CHARMED fue creado partiendo de la premisa de que la difusión en el tejido nervioso es función de numerosas variables entre las que destacan la viscosidad del medio, la geometría del tejido, su composición y la permeabilidad de las membranas de las neuronas.

La asunción más importante que realiza este método es que los axones se pueden modelar como cilindros huecos, todos ellos con el mismo diámetro, cuyo valor viene fijado por el modelo.

Para poder aplicar CHARMED, de acuerdo con el marco de referencia presentado por Assaf *et al.* en 2005, se obtendrán imágenes dw-MRI de elevada resolución angular y con este objetivo, será necesario realizar adquisiciones para diferentes valores de b , de los que cabe destacar que se emplean valores nulos para obtener imágenes no potenciadas en difusión. Para continuar, los valores bajos de b , no nulos, se emplean para obtener imágenes potenciadas en difusión en las que la señal proviene principalmente de la difusión obstaculizada del agua en el espacio extra-axonal, mientras que los valores elevados de b , a pesar de obtener señales con niveles de ruido más altos, estas reflejan la difusión en el espacio intra-axonal, de la que también se ha hablado en este texto como *restricted*.

Esta distinción en los tipos de difusión en dos o más compartimentos o *pools* queda reflejada en el desarrollo matemático que subyace a CHARMED, y que, a pesar de no ser expuesto en este apartado, puede verse en el artículo original (Assaf & Basser, 2005). Sin embargo, a continuación, se incluirán algunas de las ecuaciones más relevantes de cara a la comprensión del modelo biofísico, así como las variables más importantes.

CHARMED modela la difusión en el espacio extra-axonal de las neuronas mediante un tensor de difusión tridimensional, que asume que este fenómeno se produce de acuerdo con una distribución gaussiana. Por otro lado, para modelar el espacio intra-axonal, CHARMED emplea un modelado innovador que descompone la difusión que tiene lugar en este *pool* en dos componentes, aquella que se da en la dirección axial del axón y aquella que se da en la dirección perpendicular a este. Para la primera de ellas, el modelo asume la difusión que se produce es de tipo libre, y por tanto puede modelarse mediante la ecuación unidimensional de Stejskal y Tanner expuesta en apartados anteriores. Respecto a la segunda, esta se modela de acuerdo con la teoría de la difusión no local de Neuman, que es adecuada para aquellos experimentos de dw-MRI en los que se mantiene constante el gradiente empleado.

En las expresiones (10) y (11) puede observarse en forma de ecuaciones la expresión principal del modelo CHARMED. En ellas, la difusión obtenida a través de experimentos de dw-MRI es producto de la suma de dos componentes, la difusión extra-axonal o *hindered* y la difusión intra-axonal o *restricted*. Cabe destacar que la ecuación (11) es el caso genérico del que se escinde (10), permitiendo la primera de estas ecuaciones modelar más de un compartimento con una difusión de tipo restringida. En este análisis será de especial relevancia la fracción restringida o *Restricted Fraction*, pues los mapas que se analizarán después de aplicar el procesado mediante CHARMED, se basarán en esta magnitud.

$$E(q, \Delta) = f_h E_h(q, \Delta) + f_r E_r(q, \Delta) \quad (10) \quad E(q, \Delta) = f_h E_h(q, \Delta) + \sum_{j=0}^N f_r^j E_r^j(q, \Delta) \quad (11)$$

Respecto a estas expresiones, es importante aclarar el significado de cada una de las variables. Por su parte, f_h y f_r son las fracciones de difusión obstaculizada y restringida respectivamente, por vóxel y $E_h(q, \Delta)$ y $E_r(q, \Delta)$ la caída de la señal debida a cada uno de los compartimentos mencionados. El resultado de esta ecuación modela la caída global de la señal de resonancia magnética que depende de un parámetro llamado q , cuya expresión puede verse en (12), estando este íntimamente ligado con b , parámetro expuesto previamente, y de Δ , parámetro

típicamente llamado tiempo de difusión y cuyo significado puede apreciarse de forma intuitiva en la Figura 4.

$$q = \sqrt{b \cdot \Delta} \quad (12)$$

Pasando a hablar del conjunto de parámetros propios de los procesos de adquisición de cualquier imagen dw-MRI, de acuerdo con este mismo *framework*, para poder aplicar CHARMED, será necesario emplear escáneres de resonancia magnética con 3 T de campo magnético principal, o superior y bobinas de gradiente con una magnitud mínima de 40 mT/m y un *slew rate* de 200 μ s como máximo. Por otro lado, será también importante cumplir aproximadamente una serie de especificaciones que proponen en el artículo científico mencionado, en el que el tiempo de repetición de las secuencias de adquisición (TR) empleado fue 2.7 s, el tiempo de eco (TE) 133 ms, una duración de cada lóbulo de los gradientes bipolares (δ) de 47 ms, y una duración total de aplicación de estos gradientes (Δ) de 53 ms. (Assaf & Basser, 2005)

Las ventajas que ofrece este modelo biofísico son que se pueden acotar con menos incertidumbre los ángulos en los que se mide la difusión, y, por tanto, es posible obtener mapas más precisos, en este caso, de la materia blanca, tejido que por su arquitectura es especialmente óptimo para la aplicación de este modelo y, además, se puede obtener una estimación insesgada de la orientación de los fascículos que forman los axones neuronales.

Los mapas cuantitativos que se pueden obtener mediante este modelo permiten estudiar principalmente la densidad axonal de los vóxeles, así como la difusión extra-axonal presente en los mismos, pudiéndose extraer de la misma manera métricas relacionadas con la integridad estructural del tejido nervioso, como se ha realizado en el presente proyecto, concretamente para la materia blanca, mediante la métrica *Restricted Fraction*. (Martinez-Heras *et al.*, 2021)

Capítulo 3. Materiales y métodos

3.1. Materiales

3.1.1. Bases de datos

A lo largo de este proyecto se ha empleado la base de datos perteneciente a *Human Connectome Project* (HCP) llamada ConnectomeDB (<https://www.humanconnectome.org>). En esta, se encuentran disponibles numerosas imágenes de alta resolución del sistema nervioso central de sujetos humanos obtenidas mediante resonancia magnética, junto con abundantes métricas acerca de sus capacidades cognitivas y que evalúan su comportamiento.

Human Connectome Project nació con el objetivo de almacenar y distribuir diferentes conjuntos de información provenientes de investigaciones públicas en todo el mundo que pretenden desentrañar, mediante la colaboración de diferentes equipos de investigación, las incógnitas que existen acerca de cómo funciona el cerebro humano de acuerdo con las conexiones existentes entre sus diferentes estructuras.

Concretamente, se ha empleado el conjunto de datos denominado *WU-Minn HCP 1200 Subjects Data Release* que contiene imágenes de resonancia magnética de 1206 sujetos sanos y jóvenes, obtenidas mediante un escáner con un campo magnético principal de 3T.

De estos 1206 sujetos, únicamente 889 poseían adquisiciones potenciadas en difusión con alta resolución angular y vóxeles isotrópicos de 1,25 mm, grupo que a su vez se reduciría a alrededor de 200 volúmenes al tener en cuenta que algunos de los datos asociados con el desempeño cognitivo y comportamiento se encontraban restringidos por ser considerados datos sensibles o, simplemente, no estaban disponibles.

La óptima disponibilidad del conjunto de datos finalmente empleado en este proyecto fue comprobada manualmente mediante la exploración y el filtrado de documentos en formato .xls manejados mediante el software Excel que la propia base de datos proporcionaba con fines informativos. Finalmente, se empleó un conjunto de 147 volúmenes cerebrales, pues algunos que *a priori* parecían encontrarse en óptimas condiciones, resultaron no poder ser procesados debido a diferentes errores, mayoritariamente relacionados con la capacidad de cómputo y/o almacenamiento de los dispositivos empleados en el procesado llevado a cabo en este trabajo y que se especificarán más adelante.

Una vez seleccionados, los volúmenes cerebrales fueron descargados en formato Nifti mediante el cliente de transferencia de alto rendimiento llamado *IBM Aspera Connect*, que facilitó la descarga de estos ficheros, caracterizados por contener una cantidad de información de entre 1,3 y 1,6 gigabytes por sujeto, lo que se traduce en un volumen de datos de 300 gigabytes en total. (*WU-Minn HCP 1200 Subjects Data Release Reference Manual*, 2017)

Otra de las ventajas de emplear los datos proporcionados por *Human Connectome Project*, es que estos fueron previamente preprocesados por la institución, con el objetivo de mantener una buena calidad de estos, así como también mantener el máximo grado de estandarización entre imágenes y modalidades.

En el caso de las imágenes potenciadas en difusión, y de cara al preprocesado al que debieron someterse, cabe señalar que la adquisición de alta resolución angular mencionada previamente da lugar, por sus características intrínsecas, a la generación de una serie de artefactos concretos sobre los que se debió incidir, íntimamente relacionados también con el empleo de gradientes de campo magnético del orden de 100 mT/m, así como el empleo de secuencias de Stejskal y Tanner monopulares, mencionadas en el capítulo anterior, que permiten alcanzar valores para el parámetro b de una magnitud de hasta 3000 s/mm^2 con una razón señal-ruido aceptable.

Estos artefactos son típicamente generados por las corrientes de Eddy inducidas por las bobinas de gradiente de campo magnético durante el recién descrito proceso de adquisición dando lugar a efectos que se manifiestan de formas diferentes en cada imagen de resonancia magnética y que, dado que su eliminación o corrección es un proceso que requiere una aproximación compleja, HCP se hizo cargo de ello, colaborando en primera instancia en el desarrollo de técnicas que permitieran esta corrección, y finalmente, directamente aplicando los métodos desarrollados a las imágenes que están disponibles en la base de datos que ofrecen, de manera que los usuarios de las mismas pudieran encontrarlas en óptimas condiciones sin necesidad de realizar operaciones de preprocesado costosas. (Glasser *et al.*, 2013)

En cualquier caso, cabe destacar para finalizar este apartado que el preprocesado realizado a dichas imágenes por HCP está estipulado mediante un *pipeline* específico que incluye otros procesos ineludibles entre los que se pueden destacar la normalización de intensidad respecto a una imagen T2 de referencia, la corrección de distorsiones típicas de imágenes obtenidas mediante secuencias eco-planares, la corrección de no linealidades de gradiente, el registro de acuerdo a una imagen anatómica T1 o la aplicación de una máscara. Todos estos procesos son explicados pormenorizadamente en el artículo *The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project*, publicado por Glasser *et al.* en 2013.

3.1.2. Hardware

Respecto a los elementos hardware empleados en este proyecto, se debe mencionar que se han utilizado principalmente dos dispositivos. En primer lugar, un ordenador con un procesador AMD Ryzen 7 5800 H, con una capacidad de almacenamiento total de 1 Terabyte, una memoria RAM de 16 GB, una tarjeta gráfica NVIDIA GEFORCE RTX 3060 y un sistema operativo Windows 11 Home de 64 bits, y, en segundo lugar, un dispositivo remoto del *cluster* de computación de Consejo Superior de Investigaciones Científicas llamado Trueno.

El primero de ellos se ha empleado para tareas con un coste computacional asumible para un dispositivo de estas características, mientras que, para el tratamiento de los volúmenes cerebrales y la aplicación del modelo biofísico CHARMED, teniendo en cuenta que para cada uno de estos volúmenes el tiempo medio de procesado es aproximadamente de 24 horas, se empleó el cluster de computación Trueno, no tanto por disponer de recursos más potentes de cara al procesado individual de las imágenes, sino por su capacidad de paralelizar dicha tarea, pudiendo trabajar con hasta quince volúmenes cerebrales a la vez y permitiendo también generar una cola en la que se pudieran dejar indicados procesados pendientes, de manera que cuando alguno de los procesados en ejecución finalizara, se iniciara de forma automática el procesado de un nuevo volumen, permitiendo así reducir significativamente el tiempo global de tratamiento de los datos disponibles empleado a lo largo de este proyecto.

Trueno es un servicio de computación ofrecido por el CSIC para todos aquellos investigadores asociados a él, que necesiten llevar a cabo procesados de información exigentes. Para gestionar el acceso a los recursos del *cluster*, se emplea un sistema de colas llamado SLURM, que permite arbitrar de forma eficiente las solicitudes de procesamiento realizadas desde diferentes terminales a dicho servidor. Estas solicitudes poseen una sintaxis propia, de manera que se puede solicitar acceso a colas con recursos computacionales más o menos potentes en función de la tarea que se vaya a realizar, pudiendo también especificar el número de nodos y el número de cores (CPUs) necesarios para la tarea que se vaya a realizar en cada caso, habiendo sido empleada en este proyecto la cola denominada *generic*, utilizando a su vez un nodo por volumen y 8 cores para cada nodo, con 16 GB de capacidad de almacenamiento para cada nodo. En el caso de esta cola, los nodos empleados son los DELL PowerEdge M630, cada uno de ellos con dos procesadores Intel Xeon E5-2680 V3.

3.1.3. Software

Pasando a hablar de los programas informáticos empleados a lo largo de este proyecto, estos, en orden de uso, han sido: IBM Aspera Connect, mencionado en apartados anteriores, el lenguaje de programación Matlab y su correspondiente entorno, dos clientes SSH como son Putty y Cyberduck como herramientas para conexión al cluster Trueno, una máquina virtual con el sistema operativo Ubuntu, y el programa FSL, empleado para el análisis y visualización de imágenes de resonancia magnética.

En el caso de IBM Aspera Connect, como se mencionó en el apartado sobre bases de datos, este software sirvió como cliente de transferencia rápida para la descarga de los volúmenes de resonancia magnética obtenidos de la web de HCP, dado que estos se caracterizaban por tener gran tamaño y es por ello que era necesario, para su descarga, el uso de este tipo de software.

Por su parte, Matlab es una plataforma de programación creada por Mathworks orientada al cálculo numérico y que presenta una gran versatilidad para su uso en el ámbito la ingeniería, pudiendo ser empleada para diferentes tareas, como han sido en este caso, desde el diezmado de las imágenes empleadas en esta investigación, hasta la aplicación del modelo biofísico de difusión avanzada CHARMED, con un papel central en todo este proyecto.

Para continuar, cabe mencionar los softwares empleados como clientes SSH, como son Putty y Cyberduck, que se utilizaron para establecer conexiones seguras con el servidor del cluster de computación Trueno, mediante el protocolo seguro que caracteriza a Secure Shell. Ambos programas fueron utilizados con el objetivo de aprovechar las ventajas que caracterizan a cada uno de ellos. Por su parte, Cyberduck es un software que presenta una interfaz amigable de cara a la visualización y transmisión de ficheros desde un dispositivo local hasta un servidor remoto, mientras que en el caso de Putty, el uso que se le ha dado en este caso, ha estado más orientado a la modificación y ejecución de scripts en el servidor remoto, así como la realización de solicitudes de procesamiento al sistema de colas SLURM ya mencionado, todo esto a través de comandos propios de UNIX y una consola que, a pesar de ser menos amigable que la interfaz de Cyberduck, permitía realizar este tipo de tareas de una forma más consistente.

Finalmente, en el flujo de trabajo que se presenta en el siguiente apartado se empleó una máquina virtual con el sistema operativo Ubuntu 18.04.5, que se utilizó para poder ejecutar el software FSL.

FSL, por su parte, es un programa ampliamente utilizado en el ámbito de la imagen médica, presentando diferentes módulos que permiten desde la visualización de volúmenes tridimensionales obtenidos mediante resonancia magnética en el caso de FSLeys, hasta la realización de análisis estadísticos como es el caso del Tract-Based Spatial Statistics (TBSS), aplicables a imágenes de resonancia magnética potenciadas en difusión, y que permiten realizar mapas de significación estadística que explican la correlación entre el estado de distintas regiones del sistema nervioso central y diferentes variables, que en el caso de presente trabajo, eran aquellas que caracterizaban el comportamiento y las habilidades cognitivas de cada paciente del que se había obtenido una imagen cerebral.

3.2. Métodos

Con el objetivo de poder completar la investigación llevada a cabo en este proyecto, se planificó y siguió una metodología concreta, de la que se va a hablar en este apartado.

Una vez elegida la temática del trabajo, en primera instancia se realizó un planteamiento del problema que se quería solucionar junto con una búsqueda bibliográfica inicial con la intención de conocer las últimas publicaciones científicas existentes en el ámbito propio de este proyecto, conociendo aquellas investigaciones que se habían llevado a cabo, el estado del arte, así como aquellos estudios pertenecientes al proyecto dentro del que se enmarca este trabajo.

Para continuar, se elaboró un diagrama de Gant con la intención de planificar y acotar los tiempos dedicados a cada etapa de elaboración del proyecto.

El siguiente paso fue familiarizarse con la base de datos de HCP, mencionada en el apartado anterior, de la que se obtuvieron las imágenes de resonancia magnética potenciadas en difusión empleadas durante la investigación, realizando tareas relacionadas con la selección del conjunto de imágenes que cumplieran una serie de criterios que también se plantearon en esta etapa, con el fin de tener toda la información necesaria disponible de cara al análisis posterior de esta que se iba a realizar. Aquellas imágenes que no cumplieron los criterios estipulados fueron eliminadas, siendo el más relevante que, para un mismo sujeto con imágenes disponibles de tipo dw-MRI, este tuviera a su vez disponibles todas las métricas asociadas a la evaluación de sus capacidades cognitivas y de comportamiento, objeto de estudio en este proyecto.

Una vez realizado este cribado, se llevó a cabo, mediante el cliente de transferencia rápida IBM Aspera Connect, la descarga de las imágenes finalmente seleccionadas junto con los datos asociados. Además, a pesar de que las imágenes ya habían sido sometidas a un preprocesado por parte del equipo de HCP, se realizó un diezmado de estas, con el fin de mantener un muestreo adecuado para cada vóxel, pero que a su vez no supusiese un coste computacional inasumible. Es necesario mencionar que también se realizó una modificación en la estructura de los datos iniciales para que estos pudieran ser procesados adecuadamente en Matlab, al aplicarles el modelo CHARMED.

Posteriormente, se realizaron todos los pasos necesarios para obtener acceso a los recursos de computación ofertados por el CSIC y, una vez completado este proceso, se procedió a la instalación de los dos softwares empleados para acceder al mencionado *cluster* Trueno mediante clientes SSH. Los programas empleados fueron Putty y Cyberduck, utilizando el primero de ellos para realizar solicitudes al servidor remoto que daba acceso al *cluster* y

Cyberduck para la subida y posterior descarga de aquellas imágenes que debieran ser procesadas, como se mencionado en el apartado de materiales.

Para el procesado de cada una de las imágenes tuvo que realizarse una solicitud independiente, mediante el *script* llamado `Trueno_commands.sh`. En este punto se debe mencionar que, una vez concluido el procesado, el servidor enviaba a través de correo electrónico una notificación, especificando si este se había desarrollado con éxito o si, por el contrario, el procesado de la imagen había desencadenado algún fallo. En el caso de los procesados fallidos, estos se solventaron sencillamente volviendo a iniciar el procesado en su mayoría. Esta fase tuvo una duración aproximada de dos meses.

Una vez se comprobó manualmente que se habían obtenido de forma correcta las imágenes con el modelo CHARMED aplicado, estas fueron descargadas, de nuevo, a través de Cyberduck, y fueron almacenadas tanto en el disco duro de la computadora empleada a lo largo de este proyecto, como en el servicio de almacenamiento en la nube de Google, llamado Drive, permitiendo así generar una copia de seguridad de los datos con el objetivo de asegurar que estos se mantuvieran intactos y pudieran recuperarse en caso de producirse algún fallo inesperado.

Después de todos los procesos relacionados con la elección, procesado y almacenamiento de las imágenes de resonancia magnética objeto de estudio, comenzó la elección de aquellas variables cognitivas y de comportamiento asociadas a los sujetos de la muestra estudiada, estando disponibles 111 de estas métricas por individuo. Estas, a su vez, se agruparon en seis categorías dependiendo de las funciones a las que estuvieran asociadas, como son la motora, la memoria, la atención, el sueño, los sentidos, y, finalmente, gestión de las emociones. Dicha agrupación se realizó de forma coherente a la que se proponía en la página web llamada HCP wiki (<https://wiki.humanconnectome.org>) para este conjunto de datos.

Con el objetivo de distinguir aquellas métricas con un mayor grado de representatividad respecto de las habilidades que pretendían evaluar, se implementaron diferentes estrategias empleadas en el ámbito de análisis de datos, como por el ejemplo el Análisis de Componentes Principales (PCA), cuyos resultados e interpretación se expondrán a lo largo del Capítulo 4, en conjunto con aquella información obtenida durante el proceso de experimentación.

El Análisis de Componentes Principales es una técnica de aprendizaje no supervisado que se basa en la estructura de un conjunto de datos dado para reducir su dimensionalidad basándose en diferentes parámetros estadísticos, así como en técnicas de álgebra lineal. Las aplicaciones más relevantes de esta técnica en este trabajo fueron, en primer lugar, reducir la dimensionalidad de las variables cognitivas y de comportamiento que se ofrecían en la base de datos de HCP, todo esto teniendo en cuenta el ámbito de destrezas al que se referían cada una de ellas, en segundo lugar, obtener una serie de nuevas variables que condensaran la mayor cantidad de información posible de acuerdo a la variables iniciales, y, por último, la obtención de diagramas de Pareto que permitieran cuantificar de forma gráfica la variabilidad explicada por parte de las variables obtenidas empleando PCA, con respecto a las variables del espacio de origen. Estas gráficas serán incluidas en el capítulo referente a los resultados obtenidos.

Por último, respecto a la metodología empleada en este trabajo, cabe destacar que, con el objetivo de obtener mapas de significancia estadística que vincularan la integridad de la materia blanca de los sujetos estudiados con las diferentes métricas que evaluaban sus destrezas en los

ámbitos mencionados, se empleó el software FSL, para realizar un análisis denominado *Tract-Based Spatial Statistics* o TBSS, para el que fue necesario elaborar diferentes matrices de diseño mediante la interfaz gráfica disponible en FSL con este propósito. De este último paso de la metodología se obtuvieron las conclusiones que se escindieron del proceso de experimentación y estas serán desarrolladas en los Capítulos 4 y 5.

El análisis TBSS, fundamental en la obtención de los resultados de este proyecto, se basa en realizar pruebas estadísticas a vóxeles de volúmenes que cuantifican el parámetro FA del cerebro. TBSS es un análisis que surge con el objetivo de enmendar aquellas debilidades que presentan otros análisis *vóxel-wise* como es el caso del ampliamente conocido *Voxel-Based Morphometry (VBM)*, empleado para encontrar diferencias significativas en la materia gris de diferentes grupos de personas, ofreciendo mapas anatómicos que localizan dichas variaciones.

Las principales limitaciones de VBM se relacionan precisamente con la dificultad implícita en el proceso de superposición espacial de imágenes cerebrales intersujeto, puesto que para esta labor se emplean los llamados registros no lineales que, a pesar de poder dar buenos resultados, al tratar de hacer coincidir todas las estructuras de cerebros distintos, en ocasiones dan fallos lo suficientemente significativos como para alterar los resultados de técnicas como esta. Por tanto, TBSS intenta desligar sus resultados de la corrección con la que se lleve a cabo un registro no lineal, puesto que además no es un método orientado a discernir diferencias anatómicas entre estructuras como el anterior, estando planteado en un *framework* concreto, con ajustes precisos tanto de parámetros como de funciones de coste.

Para ello, TBSS lleva a cabo un procesado de seis pasos cuidadosamente definidos. En primer lugar, para la aplicación de este análisis se recomienda aplicar un preprocesado que consta de un registro afín, cálculo de mapas de FA, extracción del cerebro respecto al fondo, etcétera. En segundo lugar, se realiza un registro no lineal llamado *warping* con unos grados de libertad restringidos por una malla elaborada a partir de B-splines. Este, se lleva a cabo teniendo como imagen de referencia aquella del conjunto de toda la población a estudiar que mejor se ajuste al resto, por tanto, todos los sujetos son registrados entre sí en primera instancia para poder estimar la imagen que resultados respecto a la función de coste empleada, como la correlación cruzada. Más adelante, se genera lo que se denomina una imagen media de FA (o RF, en este caso) a partir de los mapas de toda la población. Con este objetivo, las imágenes son incluidas con anterioridad en el espacio normalizado llamado MNI152 con una resolución dada por vóxeles isotrópicos de 1x1x1 mm. Para obtener la imagen media, simplemente se promedian todas las imágenes del conjunto de pacientes, dando lugar a una imagen suavizada.

Asimismo, otra estructura virtual generada a lo largo del análisis TBSS es la que se denomina esqueleto, obtenida a partir de la estimación de la dirección perpendicular de los tractos de materia blanca y posterior supresión no máxima de la FA de los vóxeles, obteniéndose así el eje central de este esqueleto como los valores máximos de FA. Este esqueleto lo que pretende es dar una representación a las diferentes estructuras que componen los tractos nerviosos de la materia blanca de los sujetos de estudio. La generación de esta estructura de especial relevancia en este análisis puesto que, después de su creación, se realizará uno de los pasos clave que permite desligar la calidad de los resultados de la calidad del registro y/o preprocesado. Esto es, la proyección de los valores de FA de los diferentes sujetos en dicho esqueleto, tomando la dirección perpendicular del tracto y buscando el valor máximo de FA en cada imagen, y

asignándolo a dicha estructura. Asimismo, esta búsqueda se lleva a cabo ponderando las medidas de esta magnitud en función de la distancia con un kernel gaussiano.

Después de este proceso, se generan una serie de mapas sintéticos que serán adecuados como entrada para el análisis estadístico que se quiera realizar, en el caso de este trabajo, basado en un Modelo General Lineal (GLM) y en la realización de pruebas como es *randomise*, al estar el proceso sustentado sobre el software FSL. (Smith *et al.*, 2006)

La metodología empleada a lo largo de este proyecto, recién descrita, se expone de forma gráfica y sintética en la Figura 6, a través de un diagrama de flujo.

Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

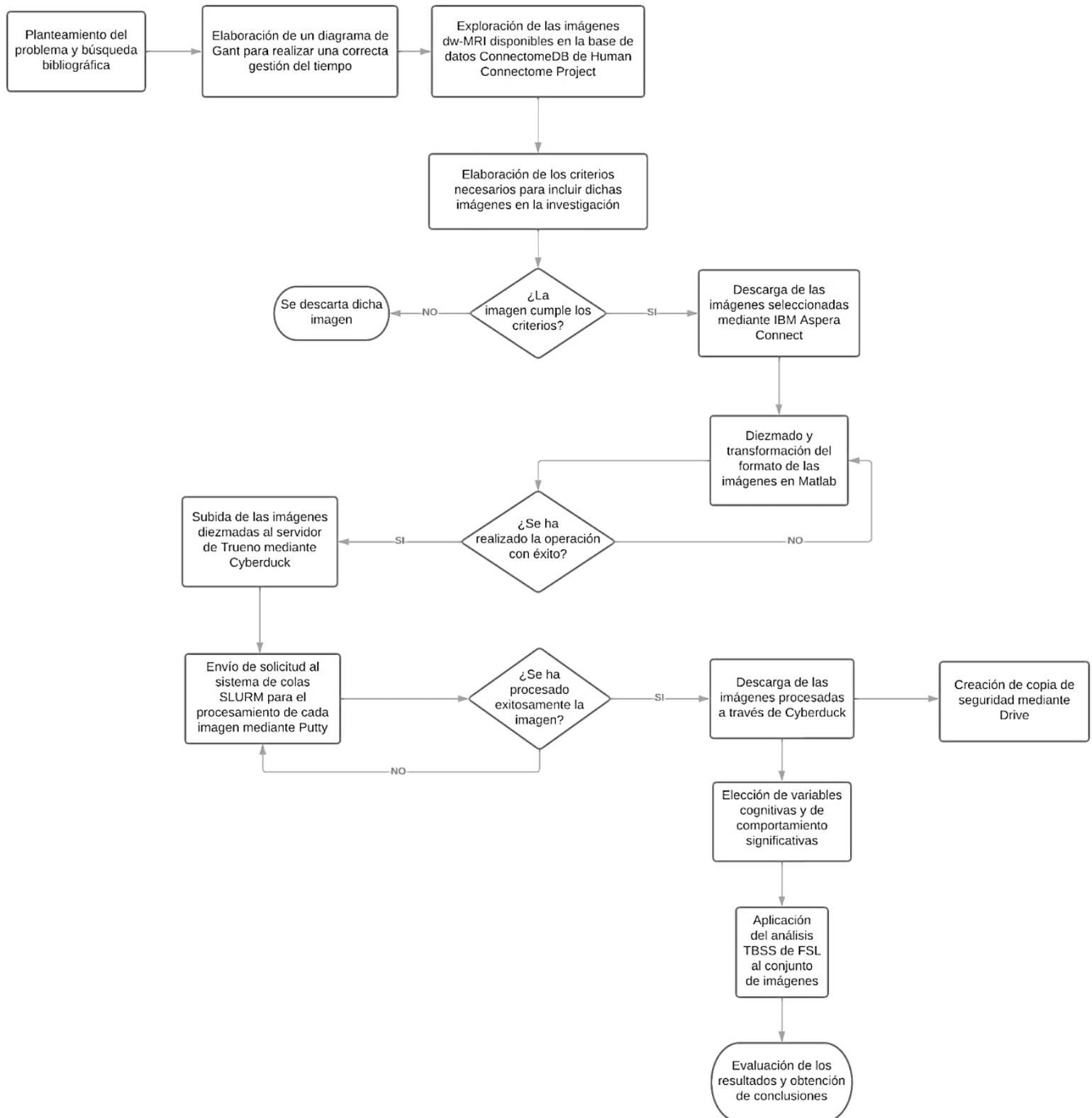


Figura 6. Diagrama de flujo de la metodología empleada en este proyecto

Capítulo 4. Resultados

4.1. Procesado de imágenes y análisis de datos

En este apartado se van a presentar los resultados intermedios que se han ido obteniendo a lo largo de la experimentación con las imágenes objeto de estudio pero que, sin embargo, no constituyen más que un paso previo necesario a la obtención de los mapas estadísticos obtenidos mediante el análisis TBSS realizado en FSL y que será expuesto en el apartado de procesado.

4.1.1. Imágenes de resonancia magnética potenciadas en difusión (dw-MRI)

Respecto a las imágenes empleadas a lo largo de la investigación, estas fueron sometidas a un conjunto de operaciones de forma secuencial, quedando los diferentes pasos llevados a cabo resumidos en la Figura 7. Este diagrama de flujo va a explicarse cualitativamente atendiendo a los scripts o procesos llevados a cabo. Sin embargo, no se incluirán los códigos empleados puesto que estos fueron proporcionados por parte de la Dra. Silvia De Santis, la cotutora del presente trabajo, y, por tanto, han sido empleados como herramientas y no son objeto de este trabajo. Aun así, si se quisiera profundizar un poco en estos programas, estos están disponibles en el Anexo II del trabajo, permitiendo así la reproducibilidad del procedimiento de investigación del análisis.

Así, como puede observarse en el diagrama de flujo, en primer lugar, de acuerdo con lo mencionado en el Capítulo 3, se descargaron las imágenes de la base de datos de HCP ya mencionada, guardándolas en la memoria local del ordenador personal empleado en este proyecto. Una vez almacenadas, cada una de las imágenes en formato .zip, fue descomprimida, obteniendo así un conjunto de archivos en formato .nifti y .txt, denominados data.nii, grad_dev.nii, nodif_brain_mask.nii, bvals.txt y, finalmente, bvecs.txt. Todos ellos estaban archivados e identificados en una carpeta denominada ID_3T_Diffusion_preproc, siendo el prefijo ID la referencia utilizada para referirse a cada uno de los sujetos, identificándolos mediante seis números naturales. Respecto a los archivos .nifti y .txt mencionados, para un sujeto, data.nii contiene las imágenes de difusión preprocesadas en función del tiempo, grad_dev.nii contiene los efectos de las no linealidades de gradiente en los b-valores y b-vectores para cada vóxel, nodif_brain_mask.nii es una máscara del cerebro en el espacio en el que se ha adquirido la difusión, bvals.txt contiene los b-valores aplicados para la obtención de cada uno de los volúmenes o sujetos y, por último, bvecs.txt contiene los b-vectores propios del protocolo de adquisición de imágenes dw-MRI.

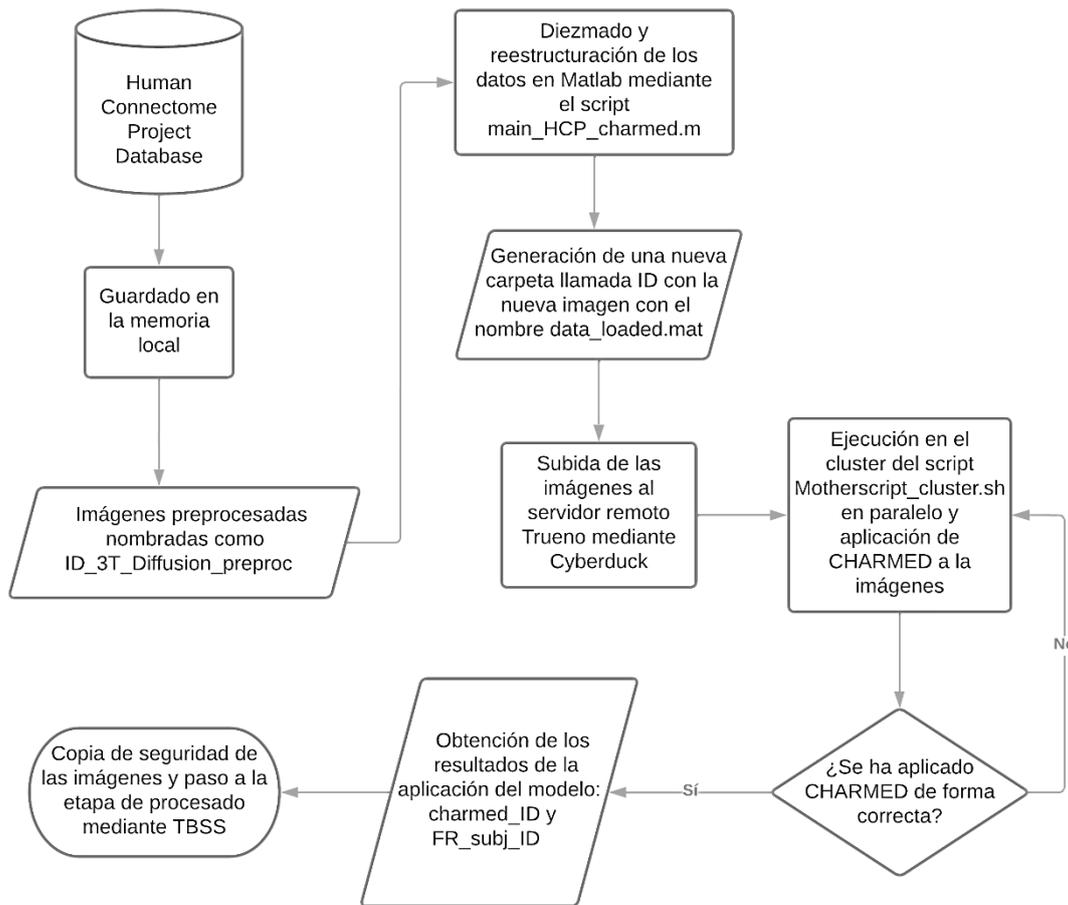


Figura 7. Diagrama de flujo de las imágenes dw-MRI durante el preprocesado

Para continuar, estos archivos fueron utilizados como entradas del script llamado `main_HCP_charmeded.m`, y este fue empleado con el objetivo de reunir la información de todos estos archivos en un único fichero denominado `data_loaded.mat`, además de diezmado los volúmenes descargados con el objetivo de disminuir el coste computacional de la aplicación del modelo biofísico CHARMED que se realizó con posterioridad. La primera tarea, de unificación de la información, fue llevada a cabo llamando a una función `data_load_HCP.m`, mientras que el remuestreo fue llevado a cabo mediante otra función llamada `imresizen.m`, que emplea un factor de diezmado 3, o lo que es lo mismo, que reduce la frecuencia de muestreo en un tercio respecto a su valor inicial.

Más adelante, a partir del archivo obtenido mediante el proceso anterior, se aplicó CHARMED empleando los recursos computacionales propios del *cluster* Trueno que pertenece al CSIC y al que se ha tenido acceso en esta investigación. Para ello fue necesario emplear el software Cyberduck que se ha mencionado previamente, así como Putty, siendo ambos clientes SSH, que tienen diferentes ventajas de cara al acceso al *cluster*. Cyberduck fue especialmente útil para subidas y descargas de archivos al servidor gracias a su interfaz gráfica, mientras que Putty sirvió para hacer solicitudes de procesado al servidor remoto empleado, todas ellas en el lenguaje de programación UNIX. Para la realización de solicitudes de procesado se empleó el script `Trueno_commands.sh`, que fue modificado empleando el comando `nano`, permitiendo este especificar uno o varios identificadores de sujetos que se deseara procesar. Este script, en su

ejecución llamaba al mencionado `Motherscript_cluster.sh`, que era el responsable de aplicar a los ficheros `data_loaded.mat` el modelo biofísico CHARMED, tardando una media de 26 horas por sujeto y volumen.

Una vez procesados los volúmenes, el servidor de Trueno notificaba mediante correo la duración que había tenido el procesado, si la tarea había sido completada o había fallado, así como el identificador asociado al sujeto cuya imagen cerebral acababa de ser obtenida de acuerdo con CHARMED.

Así, los volúmenes de los sujetos ya procesados fueron descargados una vez más a través de Cyberduck, previa comprobación de la coherencia de los resultados de acuerdo con lo esperable.

Finalmente, como se especifica en la Figura 7, se dispuso, en la memoria local del ordenador, de un conjunto de archivos de los cuales el más importante de cara a la investigación realizada denominados `FR_subj_ID`, que contenían los mapas de *Restricted Fraction (FR)*, es decir, la información referente a la difusión en el espacio intraaxonal que modela, como se especifica en el Capítulo 2, el modelo biofísico CHARMED.

En la Figura 8 pueden apreciarse, de izquierda a derecha, los cortes sagital, coronal y axial del sujeto con el identificador 102715, obtenidos a partir del volumen contenido en el archivo `FR_subj_102715` y visualizado mediante el software FSleyes perteneciente a FSL, y a través del cual puede navegarse.

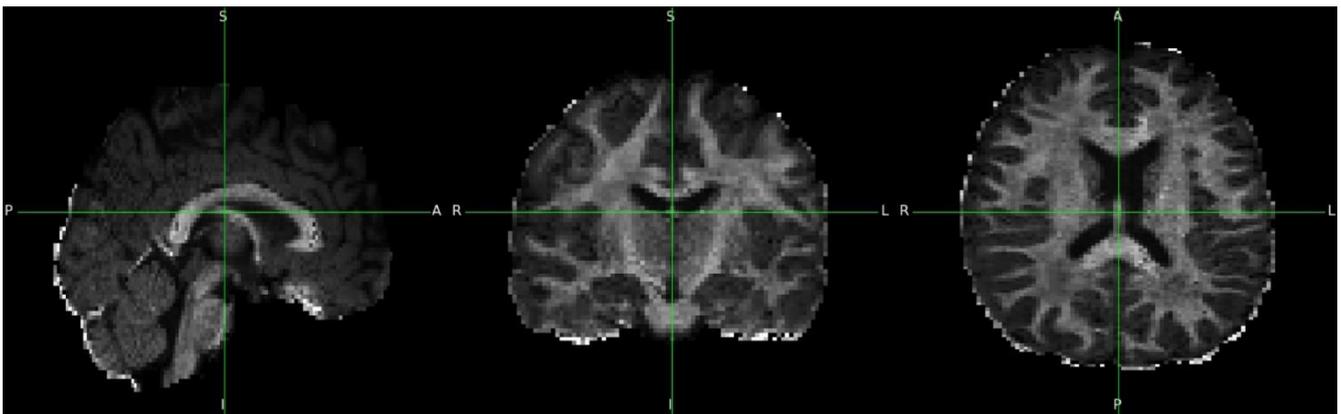


Figura 8. Cortes sagital, coronal y axial del sujeto 102715

4.1.2. Variables cognitivas y de comportamiento

Pasando a hablar de las variables que evaluaban las capacidades cognitivas y destrezas en el comportamiento que acompañaban a cada uno de los volúmenes cerebrales dw-MRI que se han empleado en esta investigación, cabe destacar que se han seguido aquellos pasos que quedan reflejados en el diagrama de flujo de la Figura 9, tomando una serie de decisiones, todas ellas dirigidas, en última instancia, a la selección de un conjunto de métricas significativas y robustas en el contexto del análisis que se está realizando.

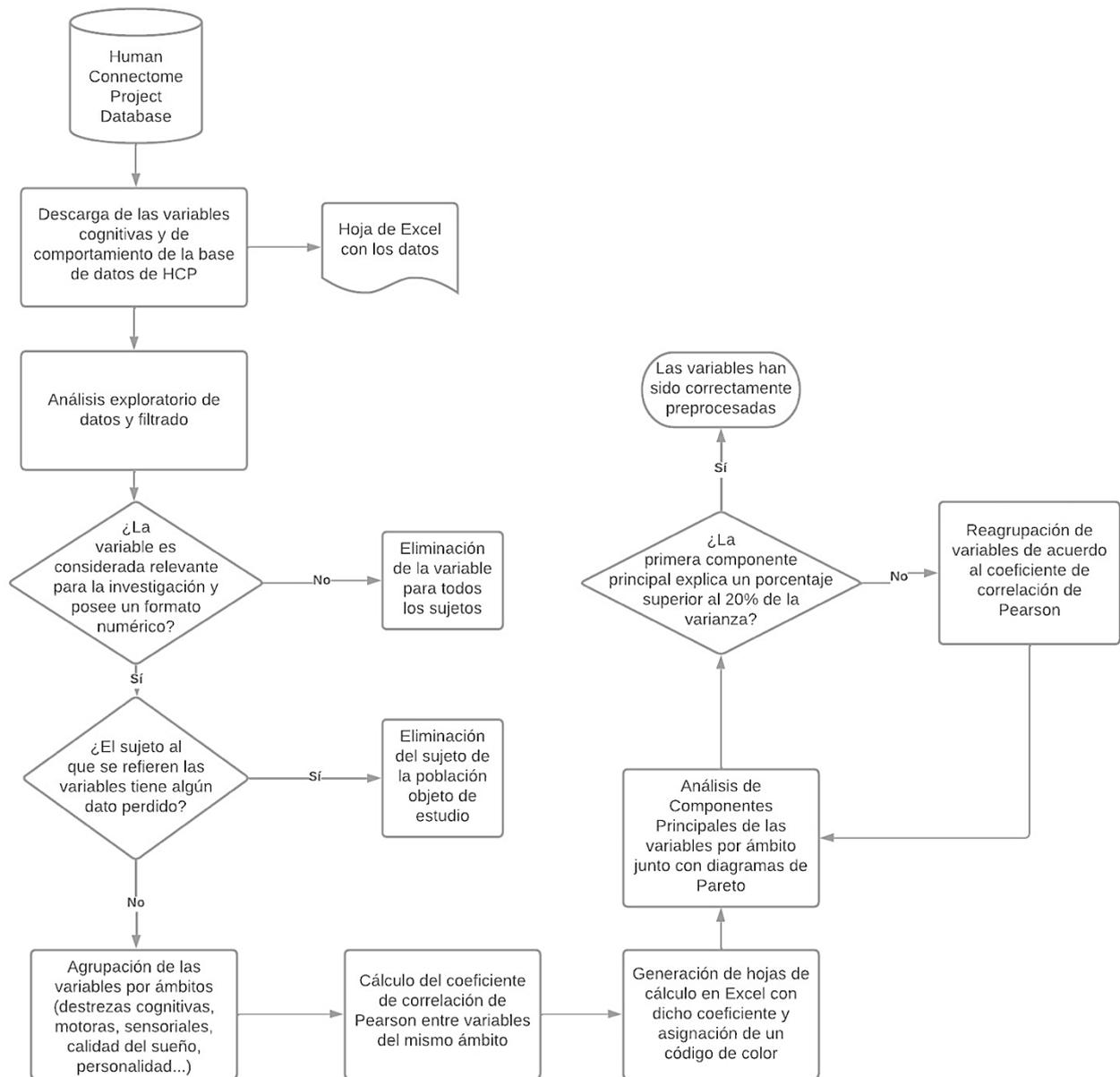


Figura 9. Diagrama de flujo correspondiente al proceso asociado al preprocesado de las variables cognitivas y de comportamiento disponibles

En primer lugar, se descargó de la base de datos de Human Connectome Project un archivo en formato .csv que fue transformado mediante un editor de texto en un formato adecuado para que pudiera ser interpretado por Excel, que emplea la extensión .xlsx.

Una vez se dispuso del conjunto de variables objeto de análisis en este apartado se emplearon las funciones de filtrado para realizar un análisis exploratorio de datos, o, lo que es lo mismo, una revisión manual de los datos disponibles. Durante este proceso, se aplicaron dos criterios para la admisión de dichas métricas, aplicados de forma ordenada. Para comenzar, se evaluó si las variables que se observaban eran relevantes de cara a la investigación del presente trabajo y si estas poseían un formato numérico que el software Matlab pudiera importar como matrices;

en caso de no cumplir estas condiciones, estas variables serían eliminadas. Posteriormente, se revisó, sujeto por sujeto, la completitud de los datos, es decir, si, de las todas variables seleccionadas previamente se encontraban disponibles para su análisis. En caso de no ser así, en este caso se eliminarían los sujetos correspondientes de la población de estudio, junto a su volumen cerebral correspondiente.

Una vez tomadas estas decisiones, producto de la aplicación de los criterios especificados, se procedió a agrupar el conjunto de variables empleadas, cuyo número ascendía a 54, en función del ámbito acerca del cual daban información cada una de ellas, resultando en la elaboración de diferentes categorías como son métricas relacionadas con los diferentes tipos de memoria existentes, otras sobre la calidad y condiciones de sueño de cada sujeto, también un grupo relacionado con la capacidad perceptiva a través de los sentidos y otras referentes a las capacidades motoras de cada sujeto. Por otro lado, también se agruparon aquellas que explicaban la capacidad que los individuos tenían de percibir emociones ajenas o regular las suyas propias y, por último, las variables cuya interpretación se relacionaba con el ámbito de la capacidad de atención, concentración, etcétera.

Siguiendo con el proceso de análisis llevado a cabo, se importaron, categoría a categoría, todas las variables correspondientes al software Matlab con el objetivo de elaborar nuevas hojas de cálculo en las que se reflejaran los coeficientes de correlación de Pearson que las variables poseían entre ellas. Este coeficiente permite conocer a través de un único valor, dispuesto en una matriz simétrica, la correlación existente y, por tanto, la tendencia de estas métricas en términos de proporcionalidad. La expresión de dicho coeficiente de correlación puede observarse en (16), en la que este viene representado por ρ_{XY} y siendo σ_{XY} la covarianza de dos poblaciones cualesquiera de las variables X e Y, y σ_X , σ_Y , la desviación estándar de la variable X y de la variable Y respectivamente.

$$\rho_{XY} = \frac{\sigma_{XY}}{\sigma_X \cdot \sigma_Y} \quad (16)$$

Las hojas de cálculo elaboradas son en la mayor parte de los casos demasiado extensas como para incluirlas en el cuerpo del trabajo, sin embargo, en la Figura 10 puede apreciarse un extracto de estas, referente al conjunto de variables relacionadas con la memoria. Estas, como puede apreciarse, poseen un código de color, asignando el color verde oscuro al valor máximo de correlación presente para una variable, empleando el color naranja para valores mayores a 0.4, verde claro para valores entre 0.2 y 0.39 y el amarillo para valores entre 0.1 y 0.19. Las hojas de cálculo al completo no han sido incluidas en esta memoria a pesar de que parte del razonamiento empleado para la agrupación de variables y pruebas se ha realizado a partir de estas.

Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

	MMSE_Score	PicSeq_Unadj	PicSeq_AgeAdj	CardSort_Unadj	CardSort_AgeAdj	Flanker_Unadj	Flanker_AgeAdj	PMAT24_A_CR	PMAT24_A_SI	PMAT24_A_RTCR
MMSE_Score	1	0,151104804	0,158998314	0,046068067	0,053975984	-0,01188629	0,000954703	0,298733336	-0,303781244	0,243614892
PicSeq_Unadj	0,151104804	1	0,991470243	0,112803561	0,100101145	0,064698243	0,072734985	0,292360479	-0,290237494	0,158672317
PicSeq_AgeAdj	0,158998314	0,991470243	1	0,104984131	0,111372895	0,0536896	0,075092765	0,28898332	-0,294085274	0,164899078
CardSort_Unadj	0,046068067	0,112803561	0,104984131	1	0,97125803	0,52563105	0,517035785	0,204901393	-0,219683281	0,040081717
CardSort_AgeAdj	0,053975984	0,100101145	0,111372895	0,97125803	1	0,500302863	0,516685956	0,194440277	-0,205160524	0,040732814
Flanker_Unadj	-0,01188629	0,064698243	0,0536896	0,52563105	0,500302863	1	0,98678424	0,126063841	-0,128300333	0,022929827
Flanker_AgeAdj	0,000954703	0,072734985	0,075092765	0,517035785	0,516685956	0,98678424	1	0,112736993	-0,115355207	0,015425627
PMAT24_A_CR	0,298733336	0,292360479	0,28898332	0,204901393	0,194440277	0,126063841	0,112736993	1	-0,895515856	0,700849574
PMAT24_A_SI	-0,303781244	-0,290237494	-0,294085274	-0,219683281	-0,205160524	-0,128300333	-0,115355207	-0,895515856	1	-0,655548271
PMAT24_A_RTCR	0,243614892	0,158672317	0,164899078	0,040081717	0,040732814	0,022929827	0,015425627	0,700849574	-0,655548271	1
ReadEng_Unadj	-0,25887359	-0,192763376	-0,200349394	-0,038507121	-0,037336671	-0,084825674	-0,088637798	-0,112449479	0,090354194	-0,080596594
ReadEng_AgeAdj	-0,261217897	-0,192803345	-0,199338278	-0,104527264	-0,107061918	-0,041633382	-0,034397606	-0,320545819	0,299294879	-0,046405469
PicVocab_Unadj	-0,151772948	0,074362369	0,060008813	0,020020214	0,013012127	0,022052767	0,020449276	-0,140147827	0,16341023	-0,115166651
PicVocab_AgeAdj	-0,202099465	-0,170941889	-0,179418554	-0,068450555	-0,096817939	-0,006354095	-0,022649796	-0,315072157	0,310230667	-0,118570943
ProcSpeed_Unadj	0,031712376	0,155355664	0,149138319	0,488478734	0,469434196	0,372650621	0,388649895	0,140156028	-0,150664098	-0,03520034
ProcSpeed_AgeAdj	0,035251323	0,159891164	0,168119334	0,455247676	0,466131903	0,34849675	0,382289204	0,134718785	-0,147801641	-0,026118793
DDisc_SV_1mo_200	0,095160303	-0,016793612	-0,00771128	-0,010514923	-0,004032358	-0,004557829	0,007838422	0,007775343	-0,01861302	0,072530646
DDisc_SV_6mo_200	0,129172282	0,122424636	0,1325147	-0,048495437	-0,027925517	-0,04734315	-0,037266949	0,098688111	-0,120662567	0,116433127
DDisc_SV_1yr_200	0,030381964	0,012878156	0,015077472	-0,087838638	-0,066413862	-0,02376722	-0,02371978	0,160620613	-0,144533053	0,1932365
DDisc_SV_3yr_200	0,085153483	0,100829983	0,109626457	-0,110104346	-0,098363431	0,020621187	0,020832997	0,166283851	-0,126706385	0,158259785
DDisc_SV_5yr_200	0,074236489	0,053139369	0,065347721	-0,057441736	-0,050403768	0,057049381	0,058893062	0,151750357	-0,142589099	0,128625127
DDisc_SV_10yr_200	0,029749894	0,006588216	0,011906309	-0,092694252	-0,088749126	-0,032374745	-0,036839819	0,025404271	-0,038051911	0,018654182

Figura 10. Extracto de la hoja de cálculo con los coeficientes de correlación de Pearson con código de color

Para seguir, y tomando como guía los coeficientes de correlación recién expuestos, se realizó un Análisis de Componentes Principales (PCA) como se mencionó en el Capítulo 3 por cada una de las categorías mencionadas, con el objetivo principal de reducir la dimensionalidad de los datos disponibles, así como condensar la información contenida en estos para más adelante, poder incluirlos de forma sencilla en el modelo estadístico que será expuesto en el siguiente apartado.

Durante el proceso de realización del PCA se aplicó un criterio de representatividad para la primera componente principal obtenida, y este era que esta debería de superar un 20% de variabilidad explicada para dar por satisfactoria la operación.

A continuación, se expondrán los diagramas de Pareto con el objetivo de poder apreciar, por ámbitos, los resultados correspondientes al análisis recién mencionado, dándose además una explicación acerca de las diferentes métricas incluidas en cada categoría.

- **Variables relacionadas con la memoria**

Dentro del grupo de variables relacionadas con la memoria se tienen métricas que estudian diferentes subtipos de esta, como puede ser la memoria episódica, la velocidad de procesamiento, etcétera. Estas serán explicadas de forma sintética en la siguiente tabla:

Tabla 1. Cuadro resumen de las variables relacionadas con la memoria empleadas a lo largo de esta investigación

Variable/Prueba	Descripción
Mini Mental Status Exam (MMSE)	Mide las capacidades cognitivas mediante la realización de una batería de preguntas en diferentes ámbitos como son la orientación temporal y espacial, la memoria inmediata y retención de información, concentración, etcétera
Picture Sequence Memory Test (PicSeq)	Se encarga de evaluar la memoria episódica de un individuo mostrándole una secuencia de imágenes cada vez más extensa, que este deberá tratar de recordar

Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

Dimensional Change Card Sort Test (DCCS)	Evalúa la flexibilidad cognitiva de los sujetos, es decir, la capacidad que este tiene para adaptar su pensamiento a un conjunto de elementos o conceptos cambiantes
Penn Matrix Test (PMAT)	Esta métrica se encarga de evaluar la inteligencia fluida de los sujetos, que hace referencia a la capacidad de los mismos para abordar situaciones cambiantes de forma rápida
Pattern Comparison Processing Speed Test (ProcSpeed)	Esta prueba mide la velocidad de procesamiento de los sujetos. En este caso concreto, esta evaluación se realizaba disponiendo dos imágenes una al lado de la otra y pidiéndole al sujeto que distinguiera si estas eran iguales o distintas en el menor tiempo posible
Variable Short Penn Lien Orientation Test (VSPLIT)	Esta variable se encarga de estudiar el procesamiento cognitivo referente a la orientación espacial
Penn Word Memory Test (IWRD)	Esta prueba es empleada para medir las destrezas de los sujetos en términos de memoria episódica verbal, es decir, la capacidad de recordar secuencias de palabras
List Sorting Working Memory Test (ListSort)	Esta variable se encarga de evaluar la memoria operativa de los sujetos estudiados, es decir, la capacidad de retener cierta información, modificándola a lo largo del tiempo para la consecución de diferentes tareas cognitivas

Una vez detalladas las variables anteriores, es importante remarcar que, en realidad, cada una de las pruebas presentadas cuenta con un número mayor de métricas subyacentes y es por ello por lo que la dimensionalidad de los datos es mayor de la que puede apreciarse en la Tabla 2. Asimismo, el conjunto de pruebas expuestas no incluye todas aquellas de las que se dispone, y no han sido incluidas en este apartado puesto que no van a ser sometidas al Análisis de Componentes Principales y, por tanto, no se pretende condensar su información mediante esta técnica. Posteriormente, se mencionarán las variables restantes, pero con el objetivo de realizar una prueba estadística individual para correlacionarlas con la integridad de la materia blanca cerebral, sin embargo, también se emplearán las componentes principales producto de cada campo para este análisis pretendiendo evaluar conjuntamente las destrezas que miden las variables a las que se ha aplicado el PCA.

Respecto a los resultados obtenidos en la realización de esta técnica, estos se ofrecen tanto en este apartado como en los que siguen mediante un diagrama de Pareto que expone en el eje de coordenadas las componentes principales generadas y, en el eje de abscisas, el porcentaje de variabilidad explicada de cada una de ellas, incluyendo además una función de variabilidad explicada acumulada que se corresponde con la curva estrictamente creciente presente en la mencionada figura.

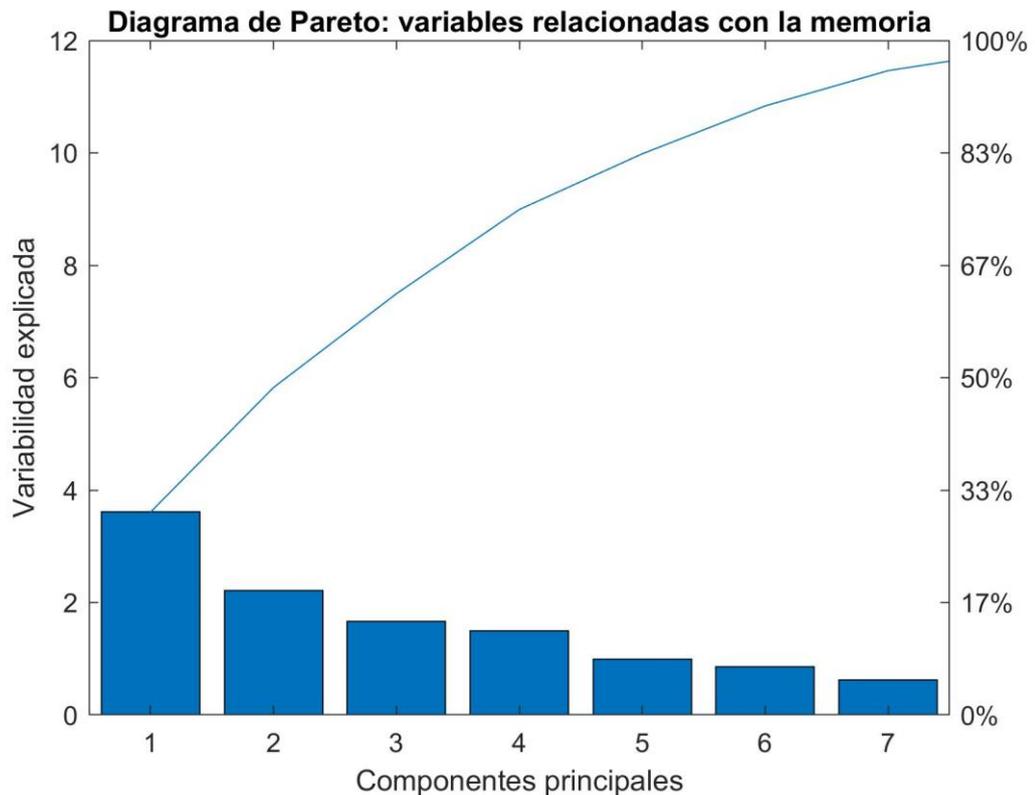


Figura 11. Diagrama de Pareto de las variables relacionadas con la memoria de los sujetos

Como puede observarse, la primera componente principal expuesta en la Figura 11 posee una variabilidad explicada de aproximadamente un 26%, superando el umbral impuesto y especificado en el diagrama de flujo de la Figura 9. Además, si se atiende a la curva de porcentaje de variabilidad explicada acumulada, mediante siete componentes principales la PCA es capaz de captar casi el 100% de esta.

○ **Variables relacionadas con la atención**

Pasando a exponer las variables y pruebas empleadas que evalúan las destrezas relacionadas con la atención de los sujetos, estas quedan resumidas en la Tabla 3.

Tabla 2. Cuadro resumen de las variables relacionadas con la atención empleadas a lo largo de esta investigación

Variable/Prueba	Descripción
Flanker Inhibitory Control and Attention Test (Flanker)	La prueba de Flanker se encarga de evaluar la capacidad de un sujeto de prestar atención a un estímulo concreto, mientras inhibe las distracciones que puede suponer un segundo estímulo distinto al anterior.
Delay Discounting Test (DDisc)	Prueba elaborada para estudiar la capacidad de autocontrol y la impulsividad de un sujeto. En ella, se le ofrecen al paciente distintas cantidades de dinero en función del tiempo que este tendría que esperar para recibir dicha suma. La cantidad del premio aumenta proporcionalmente al tiempo de espera que se propone al sujeto.
Short Penn Continuous Performance Test (SCPT)	Esta métrica pretende estudiar las destrezas de un sujeto en el ámbito de la atención sostenida. Es decir, pretende evaluar la capacidad de un sujeto de mantenerse concentrado en una cierta tarea de forma sostenida en el tiempo

Respecto al Análisis de Componentes Principales realizado en este ámbito de destrezas, a pesar de que este sea integrado únicamente por tres pruebas como puede verse en la Tabla 3, cada una de ellas posee un alto número de variables subyacentes distintas como es el caso por ejemplo del Delay Discounting Test, conformado por dieciséis de estas.

Los resultados obtenidos quedan sintetizados en la Figura 12, que se corresponde con el Diagrama de Pareto elaborado en este ámbito. En él, se aprecia que la primera componente principal supera ampliamente el umbral de variabilidad explicada exigido del 20%, ascendiendo a un total de 41%. Asimismo, puede apreciarse que para explicar la variabilidad contenida en el conjunto de datos en cuestión por completo, son necesarias diez componentes principales, un número mayor de lo que ocurría con las variables relacionadas con la memoria del apartado previo, a pesar de que la primera componente principal en este caso es más significativa en término de representatividad de las variables del espacio origen del que se han obtenido las nuevas variables, o, lo que es lo mismo, la componentes principales.

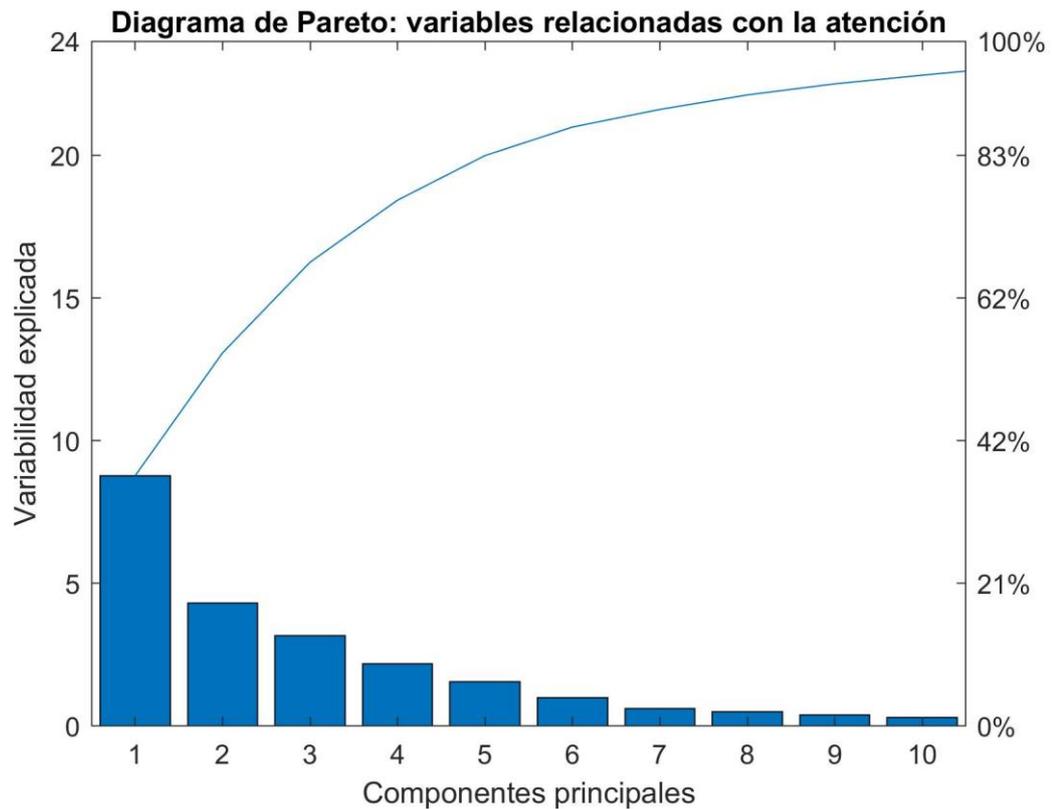


Figura 12. Diagrama de Pareto de las variables relacionadas con la atención de los sujetos de estudio

- **Variables relacionadas con capacidades motrices**

Siguiendo con la exposición de las métricas utilizadas en esta investigación, ahora se mencionarán aquellas relacionadas con las capacidades motrices de los individuos estudiados, es decir, las que evalúan si los individuos poseen un buen grado de movilidad y capacidades físicas. Estas se exponen en la Tabla 4:

Tabla 3. Cuadro resumen de las variables relacionadas con las destrezas motrices empleadas a lo largo de esta investigación

Variables/Pruebas	Descripción
NIH Toolbox 2-minute Walk Endurance Test (Endurance)	Esta prueba es una modificación de la prueba <i>6-Minute Walk Test Protocol</i> , ideada originalmente por la <i>American Thoracic Society</i> . Esta, está encargada de medir la resistencia de un sujeto en función de la distancia que es capaz de recorrer en dos minutos, alcanzando un esfuerzo cardiovascular cercano al máximo apropiado.
NIH Toolbox 4-Meter Walk Gait Speed Test (GaitSpeed_Comp)	En esta prueba los sujetos objeto de estudio recorren cortas distancias, cuatro metros aproximadamente, en un recorrido habitual para estos, dando una idea de las capacidades motrices de los sujetos en este contexto
NIH Toolbox 9-hole Pegboard Dexterity Test (Dexterity)	Esta variable refleja el grado de destreza que un sujeto posee en movimientos realizados con las manos. Para ello, a este se le pide que introduzca en un tablero con nueve orificios el mismo número de clavos, para después retirarlos, siempre con su mano dominante.
NIH Toolbox Grip Strength Test (Strength)	Esta prueba es una modificación del test propuesto por la <i>American Society of Hand Therapy</i> orientado a medir la fuerza de agarre de los sujetos estudiados. Para ello, estos deben sujetar un dinamómetro que deberán apretar tan fuerte como les sea posible, permitiendo dicho dispositivo saber la fuerza equivalente ejercida.

En el caso de las variables relacionadas con las destrezas motrices, por cada una de las pruebas se ofrecen dos métricas distintas, ascendiendo el número total a ocho. Al aplicar el PCA toda la variabilidad de estas métricas queda capturada por cuatro componentes principales, poseyendo la primera de ellas un porcentaje de variabilidad explicada del 55%, como puede apreciarse en el diagrama de Pareto de la Figura 13.

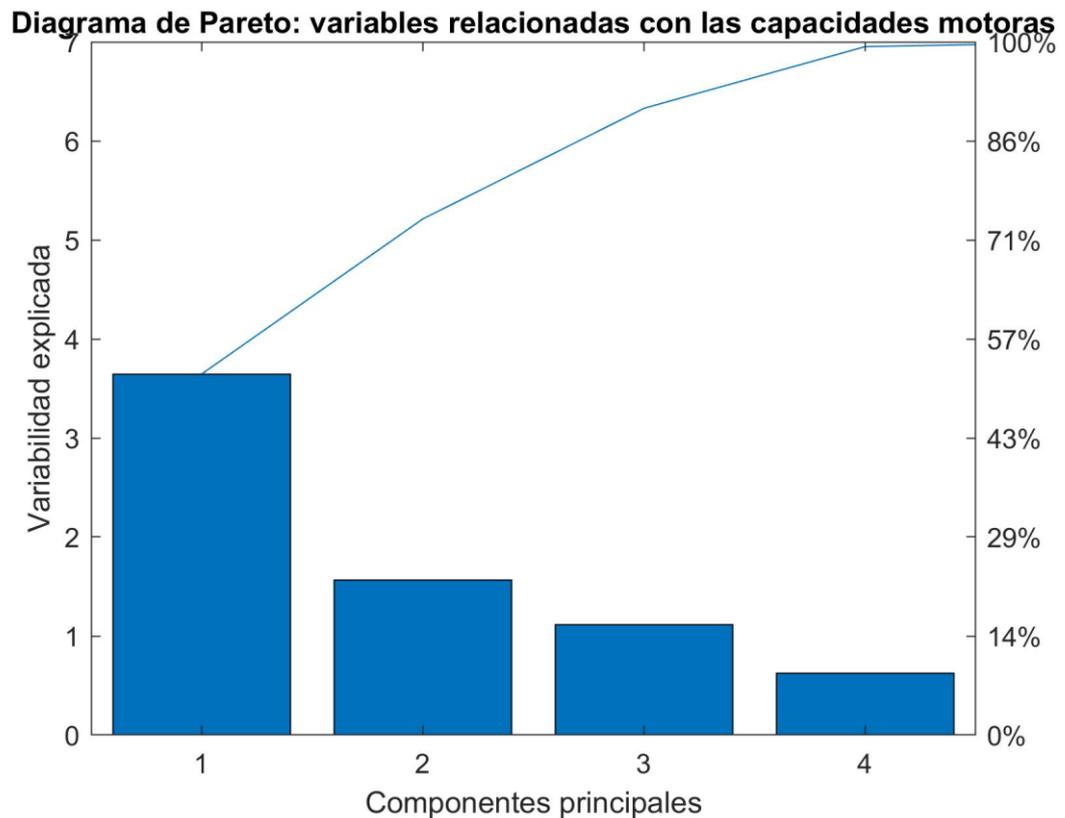


Figura 13. Diagrama de Pareto de las variables relacionadas con las capacidades motrices de los sujetos objeto de estudio

○ **Variables relacionadas con las emociones**

Las principales métricas empleadas en este apartado se centran en estudiar la relación que tienen diferentes sujetos con sus emociones, así como también, por otro lado, su capacidad para reconocerlas en otros seres humanos. Las pruebas empleadas se resumen en la Tabla 5:

Tabla 4. Cuadro resumen de las variables relacionadas con las emociones estudiadas a lo largo de esta investigación

Variables/Pruebas	Descripción
Penn Emotion Recognition Test (ER40)	Prueba empleada para la medida del procesamiento de emociones y su reconocimiento en las expresiones faciales de otros seres humanos. Los sujetos son evaluados con 40 fotografías distintas en las que las emociones presentes pueden ser felicidad, tristeza, rabia, miedo o ningún sentimiento.
NIH Toolbox Anger-Affect Survey (AngAffect)	Medida del nivel de presencia de la emoción de ira en un sujeto

NIH Toolbox Anger-Hostility Survey (AngHostil)	Medida del nivel de hostilidad mostrado por el sujeto estudiado en situaciones en las que experimenta ira
NIH Toolbox Anger-Physical Aggression Survey (AngAggr)	Medida de la predisposición de un sujeto a realizar agresiones físicas a otros individuos en situaciones en las que sienta ira
NIH Toolbox Fear-Affect Survey (FearAffect)	Medida del nivel de presencia de la emoción de miedo en un sujeto
NIH Toolbox Fear-Somatic Arousal Survey (FearSomat)	Esta métrica se encarga de la medida de síntomas relacionados con la somatización del estrés en forma de hipervigilancia o sensaciones irracionales de amenaza
NIH Toolbox Sadness Survey (Sadness)	Métrica relacionada con la evaluación de los niveles de tristeza, emoción caracterizada por un bajo estado de ánimo, así como un deterioro cognitivo, siendo este último especialmente importante en el diagnóstico de trastornos depresivos
NIH Toolbox General Life Satisfaction Survey (LifeSatif)	El concepto de satisfacción vital se enmarca en la subcategoría de emociones relacionadas como el bienestar psicológico. Esta métrica se encarga evaluar si las experiencias vitales y preocupaciones asociadas llevan a los sujetos a percibir su vida como satisfactoria o no.
NIH Positive Affect Survey (PosAffect)	El concepto de afecto positivo se encuentra, como el descrito previamente, en la subcategoría de emociones relacionadas con el bienestar psicológico. Esta prueba brinda información acerca del afecto positivo percibido por un sujeto, siendo captado en forma de emociones relacionadas la felicidad, alegría y entusiasmo, generalmente provenientes de estímulos del entorno.

Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

<p>NIH Toolbox Friendship Survey (Friendship)</p>	<p>El compañerismo es un término empleado para hablar, en el ámbito de las emociones, de las relaciones sociales establecidas por un sujeto. Esta métrica se encarga de aportar información acerca de la capacidad percibida por un sujeto para establecer relaciones de amistad o alianza con otras personas.</p>
<p>NIH Toolbox Loneliness Survey (Loneliness)</p>	<p>Esta prueba es complementaria a la anterior y abarca los sentimientos de soledad percibidos por los sujetos de la población estudiada</p>
<p>NIH Toolbox Perceived Hostility Survey (PercHostil)</p>	<p>La angustia o ansiedad social es un concepto que también se emplea para evaluar la calidad de las relaciones sociales llevadas a cabo por un individuo. Esta prueba trata de ofrecer una puntuación en función de si un individuo percibe sus interacciones diarias como negativas o ansiógenas, fruto, en este caso, de comportamientos hostiles en el entorno</p>
<p>NIH Toolbox Perceived Rejection Survey (PercReject)</p>	<p>Métrica complementaria a la anterior que también pretende evaluar la ansiedad social procedente de sensación de rechazo por parte del entorno de un sujeto que este percibe</p>
<p>NIH Toolbox Emotional Support Survey (EmotSupp)</p>	<p>El apoyo social es un concepto empleado para evaluar desde las emociones experimentadas por un sujeto, la calidad de las relaciones sociales que este entabla. Esta prueba trata de evaluar si un individuo percibe en su entorno relaciones sociales que puedan servirle de apoyo en caso de que esta sufra algún problema.</p>
<p>NIH Toolbox Instrumental Support Survey (InstruSupp)</p>	<p>Esta prueba está íntimamente relacionada con la anterior, estando más enfocada a la percepción de un individuo acerca de aquellas relaciones sociales que ante un problema podrían proporcionarle apoyo instrumental en forma de asistencia material o funcional</p>

<p>NIH Toolbox Perceived Stress Survey (PercStress)</p>	<p>El estrés percibido es un ámbito evaluable dentro de las emociones percibidas por un individuo que se define como las percepciones subjetivas relacionadas con el estrés que un sujeto experimenta al exponerse a interacciones o estímulos de distinta naturaleza. Esta prueba se encarga de cuantificar el estrés percibido por un sujeto.</p>
<p>NIH Toolbox Self-Efficacy Survey (SelfEff)</p>	<p>La autoeficacia es un concepto empleado para evaluar, en el ámbito de las emociones, como la creencia de un individuo en su capacidad para resolver problemas o mantener el control en situaciones consideradas importantes por él. Esta prueba se encarga de cuantificar la autoeficacia experimentada por un sujeto.</p>

En lo relativo a la aplicación del PCA a este subconjunto de variables recién descritas, es importante mencionar que incluyendo todas ellas en el análisis, la primera componente principal explicaba un gran porcentaje de la variabilidad presente en el conjunto de dato, con una cifra del 41% aproximadamente. Sin embargo, como puede apreciarse en el diagrama de Pareto de la Figura 14, empleando diez componentes principales en la descomposición, a partir de la segunda la variabilidad explicada disminuye progresivamente, no alcanzando una cifra tan elevada de esta magnitud acumulada, y pudiendo alcanzar un 87% en total.

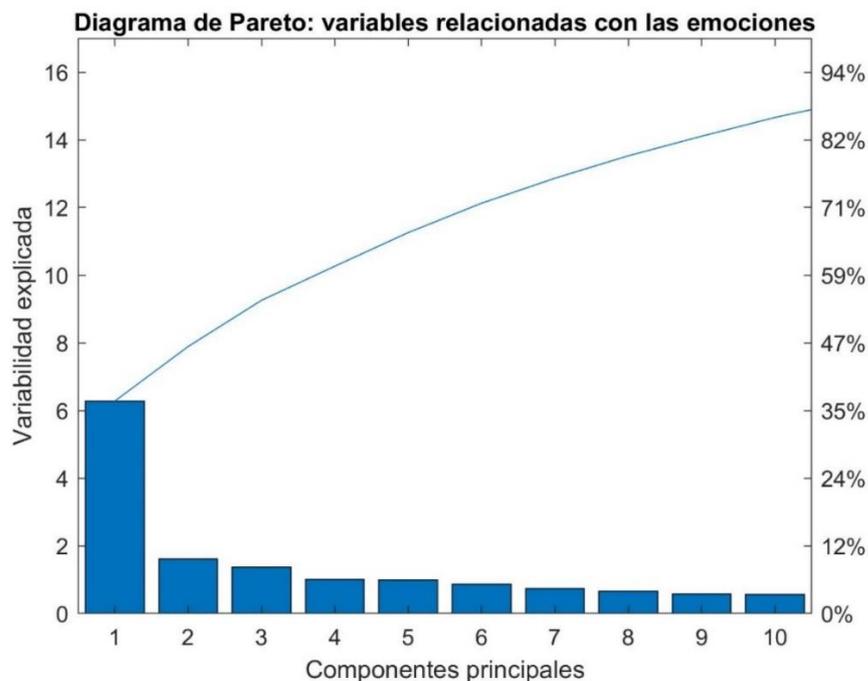


Figura 14. Diagrama de Pareto de las variables relacionadas con el manejo e identificación de emociones de los sujetos objeto de estudio

○ **Variables relacionadas con la calidad del sueño**

En el caso de las variables y pruebas relacionadas con la calidad del sueño de los sujetos de estudio se ha empleado el llamado *Pittsburgh Sleep Questionnaire*, una encuesta con veintiséis ítems. Estos, en conjunto, han sido sometidos a un PCA para poder incluir toda la información presente en la primera componente principal obtenida. Sin embargo, este cuestionario ofrece en sí mismo una puntuación global, por tanto, en el apartado de procesado se emplearán ambos elementos para realizar el análisis estadístico correspondiente con el objetivo de obtener un análisis más robusto.

Respecto al contenido de este cuestionario, este evalúa una gran cantidad de aspectos relacionados con la calidad del sueño, desde el tiempo total de sueño, pasando por interrupciones de este, problemas al conciliarlo o al despertarse, e incluso, evaluando si la presencia de dolor, frío o calor, ronquidos o suelos, perturban esta actividad. Un mayor valor para este indicador indicaría una peor calidad del sueño.

Los resultados obtenidos de la aplicación del PCA quedan resumidos en el diagrama de Pareto de la Figura 15, y, como se puede observar, la variabilidad explicada de la primera componente principal, así como la de las diez obtenidas en conjunto es llamativamente baja respecto al resto de ámbitos de estudio.

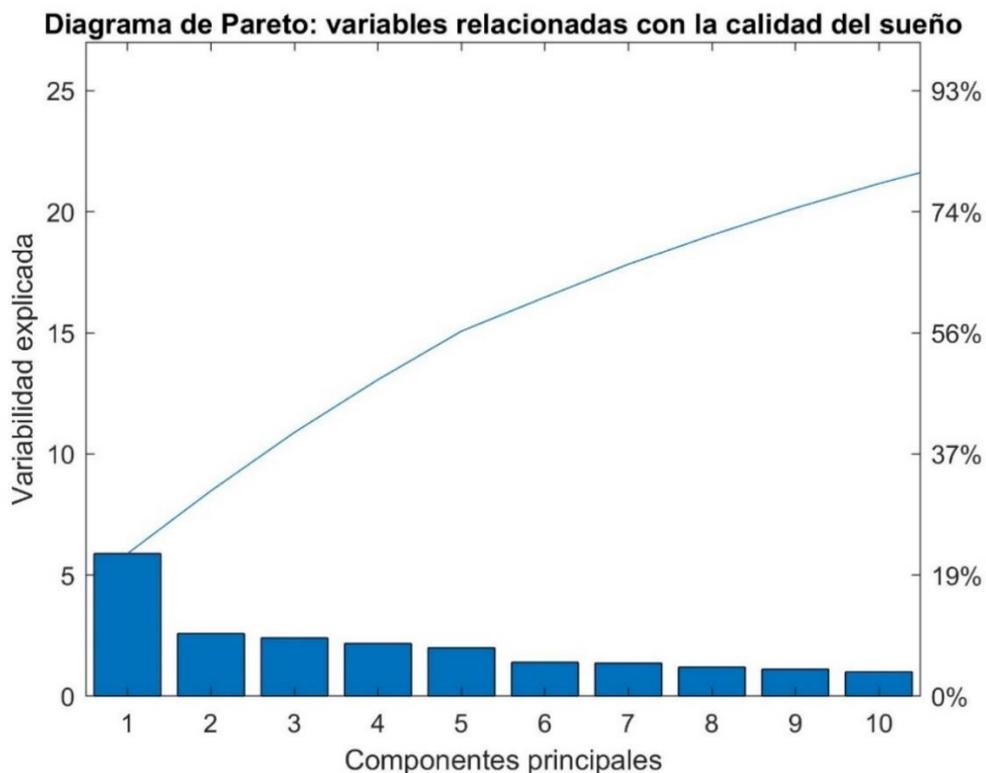


Figura 15. Diagrama de Pareto de las variables relacionadas con calidad del sueño de los sujetos objeto de estudio

- Variables relacionadas con los sentidos

Finalmente, en este apartado se exponen aquellas variables y métricas relacionadas con las capacidades de percepción asociadas a los sentidos como es la audición, el olfato, el umbral del dolor, el gusto, y la visión. Estas se exponen en la Tabla 6.

Tabla 5. Cuadro resumen de las variables y pruebas relacionadas con las capacidades sensoriales empleadas a lo largo de esta investigación

Variables/Pruebas	Descripción
NIH Toolbox Words-In-Noise Age (Noise_Comp)	Esta prueba realiza una audiometría automatizada empleando diferentes umbrales en frecuencia (0,5, 1, 2, 4, 6 y 8 kHz) de forma independiente para cada oído. En cada prueba se le pide al sujeto que afirme o niegue si escucha el sonido emitido. El objetivo de esta variable es evaluar donde se encuentra el umbral de audición del sujeto.
NIH Toolbox Odor Identification Scale (Odor)	En esta prueba se expone al sujeto a diferentes olores, analizando si este es capaz de percibirlos e identificarlos.
NIH Toolbox Pain Intensity Survey (PainIntens)	Métrica obtenida con el objetivo de evaluar el umbral del dolor de un sujeto a través de preguntas relacionadas con los tipos de dolores sentidos en los últimos días y su descripción en una escala de 0 a 10
NIH Toolbox Regional Taste Intensity Scale (Taste)	Prueba elaborada con el objetivo de evaluar la capacidad de un individuo de detectar diferentes sabores básicos (dulce, salado, ácido o umami), así como el grado de satisfacción que un individuo siente al alimentarse.
Mars Contrast Sensitivity Test (Mars)	En esta prueba al sujeto se le muestran una serie de cartulinas en las que deberá detectar una serie de caracteres de mayor a menos contraste, con el objetivo de evaluar la agudeza visual que este es capaz de percibir

Como puede apreciarse en la Figura 16, el resultado del PCA realizado en este ámbito consigue aunar toda la variabilidad explicada en cinco componentes principales. La primera de estas componentes explica el 41% de toda la variabilidad encontrada en los datos ofrecidos por las pruebas recién mencionadas.

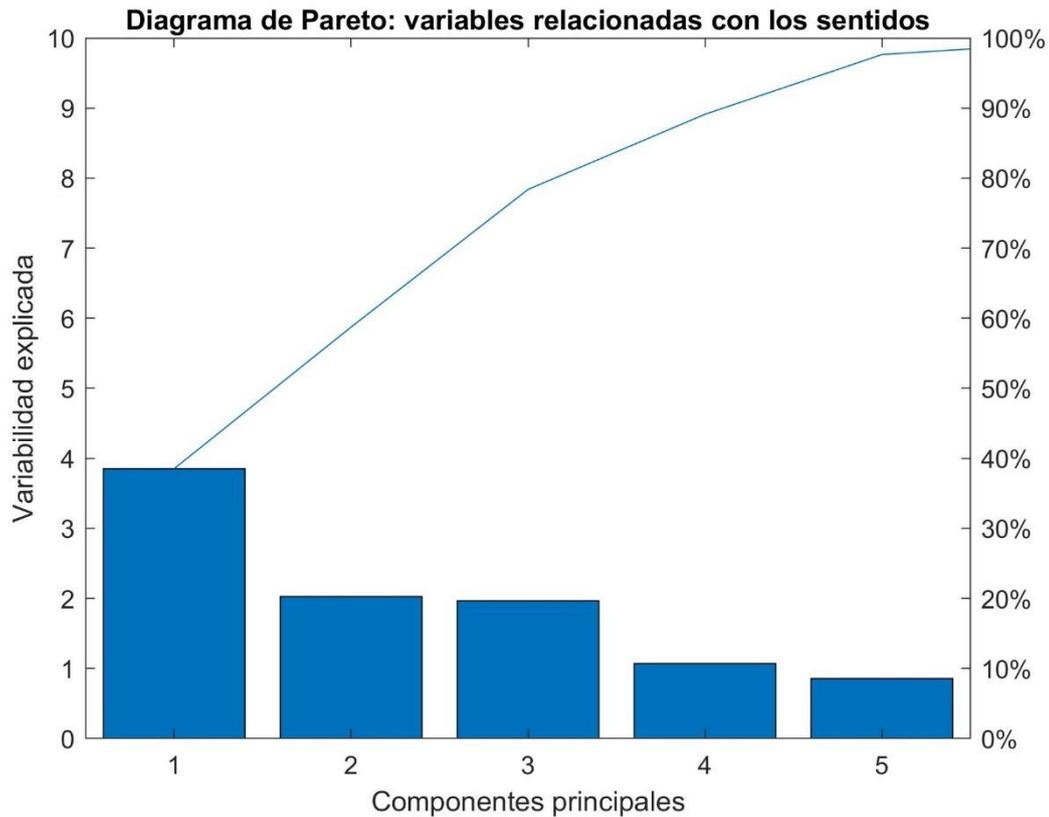


Figura 16. Diagrama de Pareto de las variables relacionadas con la capacidad perceptiva a través de los sentidos de los sujetos objeto de estudio

4.1.3. Análisis: Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)

Para finalizar este capítulo, se van a exponer los resultados obtenidos de la aplicación del análisis TBSS, descrito en el Capítulo 3, y que servirá para entender la relación estadística existente entre la integridad de los tractos de materia blanca de los diferentes sujetos estudiados, y las diferentes variables cognitivas y de comportamiento expuestas en el apartado previo.

Para ello, se va a recurrir al software FSL, soportado en una máquina virtual con el sistema operativo Linux. Así, mediante comandos en el lenguaje UNIX, se realizará el procesamiento descrito en el apartado correspondiente a los métodos empleados en el trabajo. Asimismo, serán empleadas diferentes interfaces gráficas ofrecidas por este mismo software, como son aquella que permite configurar el Modelo Lineal General empleado, así como aquella que corresponde a FSLeys, un módulo que permite visualizar las diferentes imágenes obtenidas a lo largo del proceso de aplicación del análisis TBSS, así como, en última instancia, los mapas de significación estadística obtenidos en la aplicación de la prueba *randomise*, que realiza, vóxel a vóxel, una prueba T de Student que pretende correlacionar las diferentes variables mencionadas, con la magnitud de *Restricted Fraction* obtenida previamente mediante el modelo CHARMED, para cada uno de los sujetos. *Randomise* es un algoritmo que permite realizar inferencia por permutación de acuerdo con unos contrastes impuesto en un GLM, teniendo como base el método de Fredman-Lane. (Winkler *et al.*, 2014)

Los mapas estadísticos obtenidos poseen en cada vóxel la magnitud correspondiente a $1-p$, siendo p ampliamente conocido *p-value*, que se corresponde con la probabilidad de que, dada una hipótesis nula cierta en una prueba estadística convencional como la que se ha realizado, el valor estadístico calculado sea correcto.

A lo largo de este análisis, se buscará que el nivel de significación estadística α para cada prueba realizada sea 0.05, es decir, que se rechazará la hipótesis nula en el caso de que $p < 0.05$, o lo que es lo mismo, cuando $1-p > 0.95$.

Para continuar, se van a exponer los resultados obtenidos en cada uno de los ámbitos descritos al respecto de las variables y pruebas encargadas de evaluar las capacidades cognitivas y de comportamiento de cada individuo, realizando primero un estudio que busca establecer una relación estadística entre la primera componente principal del PCA realizado en cada categoría, y posteriormente, se mostrarán los resultados correspondientes al estudio de variables de forma independiente, sin pretender condensar la información de un conjunto de ellas mediante la mencionada técnica de reducción de la dimensionalidad.

Dada la matriz de contrastes empleadas, se buscará una relación de correlación directa a inversa entre la integridad del tejido correspondiente a los tractos de materia blanca respecto a las diferentes variables de las que se dispone. Estas relaciones, en forma de mapas estadísticos, quedarán recogidos en los ficheros denominados `tbss_tfce_corr_p_tstat1.nii` y `tbss_tfce_corr_p_tstat2.nii` respectivamente.

Respecto a la interpretación de los mapas probabilísticos que se incluirán a continuación, cabe destacar que estos representan el esqueleto generado durante el procesado TBSS, en el que se han proyectado los valores de *Restricted Fraction (RF)* en los centros de los tractos de materia de los diferentes sujetos incluidos en esta investigación. Estos se disponen, de izquierda derecha, en un corte sagital, otro sagital, y, finalmente, uno axial. El código de color hace referencia al tipo de relación estadística existente entre los valores de RF en el esqueleto generado y las diferentes variables y pruebas analizadas; por su parte, el rojo simboliza una relación de proporcionalidad directa, mientras que el color azul señala aquellas zonas en las que se refleja una relación de proporcionalidad inversa. Sin embargo, la presencia de dichos colores no implica un valor de $1-p > 0.95$ exigido y, por tanto, dicha significancia estadística, en caso de existir, se hará explícita en el texto que acompaña a la imagen.

Cabe destacar antes de continuar, que, puesto que se han llevado a cabo 44 análisis estadísticos, de los cuales únicamente 8 mostraban una significancia estadística por encima del umbral establecido, únicamente se van a exponer los mapas de probabilidad correspondientes, resumiendo el resto de los resultados obtenidos en tablas por ámbitos, especificando el valor de $1-p$ obtenido tanto al estudiar correlaciones directas como inversas para cada caso. El resto de los mapas estadísticos obtenidos se incluirán en el Anexo II en favor de la extensión del presente documento, así como la síntesis con la que se ofrecen los resultados obtenidos.

○ **TBSS y variables relacionadas con la memoria**

- Variables con un nivel de significación 1-p inferior a 0,95

En la siguiente tabla se ofrecen los resultados de significación estadística obtenidos para aquellas variables que no han superado el mínimo exigido como para confirmar la hipótesis alternativa de correlación entre integridad estructural del tejido y mejor desempeño en las pruebas realizadas.

Tabla 6. Cuadro resumen del nivel de significación estadística (1-p) que guarda la correlación entre las métricas obtenidas en el ámbito de la memoria mediante diferentes pruebas y el grado de integridad estructural de la materia blanca dado por la magnitud de RF

Variable/Prueba	Significación estadística (1-p)	
	Correlación directa	Correlación inversa
Primera componente principal obtenida del PCA del conjunto de variables	0,824	0,066
Dimensional Change Card Sort Test (DCCS)	0,095	0,84
Penn Matrix Test (PMAT)	0,828	0,04
Pattern Comparison Processing Speed Test (ProcSpeed)	0,269	0,653
Variable Short Penn Lien Orientation Test (VSPLIT)	0,622	0,374
List Sorting Working Memory Test (ListSort)	0,769	0,64

- Mini-Mental Status Exam (MMSE)

Pasando a analizar aquellas variables relacionadas con aspectos específicos de la memoria que se incluyen en el análisis de este apartado, en el caso de la prueba Mini-Mental Status Exam esta si obtuvo un grado de significancia estadística por encima de 0,95 correspondiente a la métrica 1-p, con un valor que asciende a 0,998, en el caso de estudio de la correlación directa entre los valores de RF y esta prueba. Sin embargo, en el caso de la correlación inversa, el grado de significancia estadística tiene un valor de 0,034, siendo esto coherente con la relación descrita previamente.

Por tanto, se puede confirmar que existe una estrecha relación directa entre la integridad estructural de la materia blanca cerebral y las capacidades relacionadas con la memoria y la

Dada la relación encontrada de esta prueba con respecto al parámetro FR, se ha extraído una imagen más de FSL, que es la que se encuentra en la Figura 17, en la que se encuentran

umbralizados los valores para la métrica 1-p, mostrando únicamente aquellos vóxeles que se encuentran dentro de dicho rango, incluyendo, además, en este caso, una imagen media de los cerebros estudiados a lo largo de este estudio, con el objetivo de dar una mayor información anatómica de los hallazgos explicados.

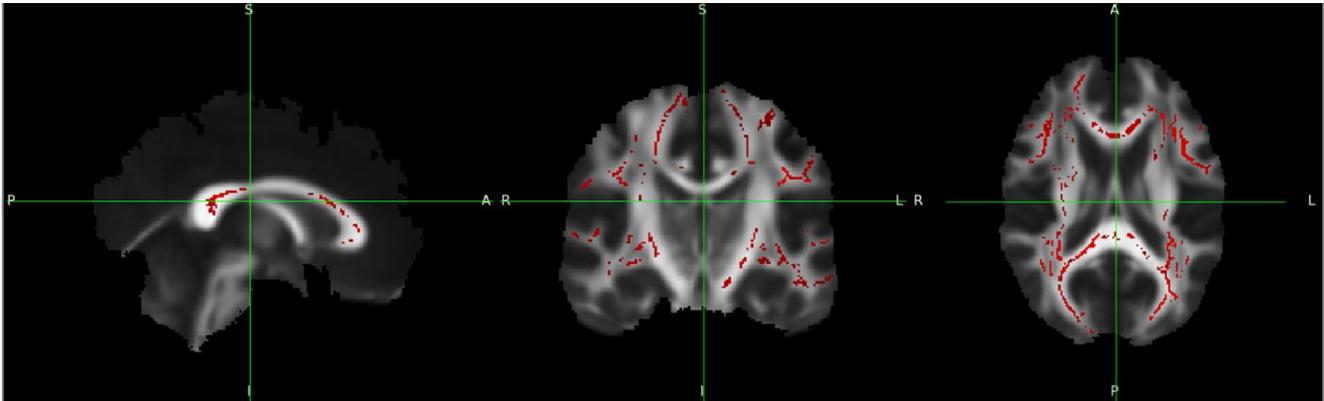


Figura 17. Mapa de probabilidades umbralizado para valores entre 0,95 y 1 superpuesto a un cerebro medio obtenido durante el análisis TBSS en relación con la prueba MMSE

En el caso de MMSE, se ha encontrado correlación directa con integridad de la materia blanca en prácticamente todas las estructuras analizadas: el cuerpo calloso desde el esplenio hasta el genu, todas las estructuras de la cápsula interna en su recorrido en dirección anteroposterior, las radiaciones talámicas posteriores, el pedúnculo, el fascículo superior longitudinal, la corona radiata y, finalmente, los tractos corticoespinales.

- Picture Sequence Memory Test (PicSeq)

Por su parte, en el análisis estadístico dedicado a estudiar la relación entre la integridad estructural de la materia blanca cerebral con la memoria episódica que evalúa la prueba *Picture Sequence Memory Test* dio como resultado, con un valor máximo para 1-p de 0,95, la existencia de una relación de proporcionalidad directa entre ambas variables.

Respecto a la correlación inversa, el valor máximo obtenido para 1-p desciende hasta 0,099, no encontrando una significancia estadística relevante en este caso.

Sin embargo, umbralizando aquellos vóxeles con un valor de significancia estadística entre 0,95 y 1, se observa que estos son menos abundantes que en el caso anterior y que, por tanto, la relación existente parece menos consistente. Esto puede comprobarse en la Figura 18, destacando por significación estadística la correlación encontrada en el genu del cuerpo calloso, así como la radiación talámica posterior.

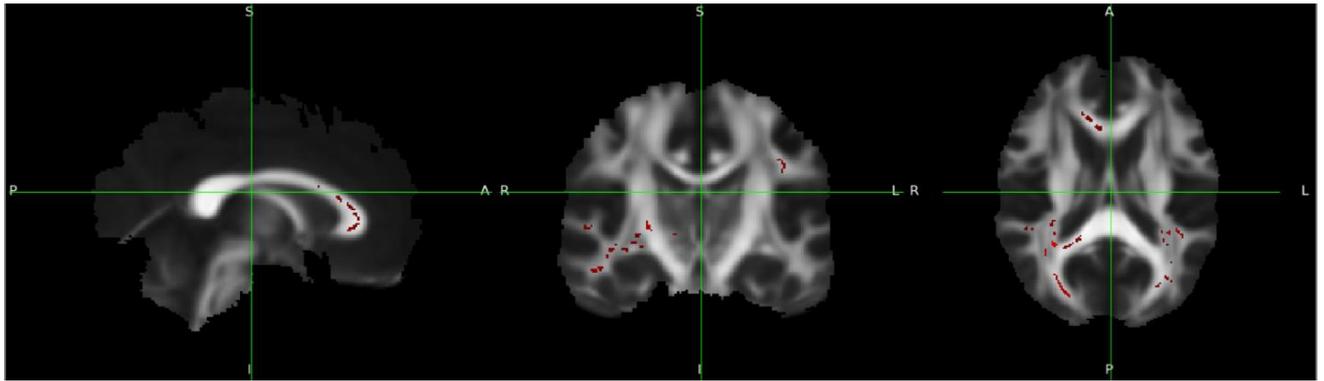


Figura 18. Mapa de probabilidades umbralizado para valores entre 0,95 y 1 superpuesto a un cerebro medio obtenido durante el análisis TBSS en relación con la prueba Picture Sequence Memory Test

- Penn Word Memory Test (IWRD)

En lo que respecta a la memoria episódica verbal, evaluada en este caso por la prueba *Penn Word Memory Test*, se ha encontrado una correlación directa entre esta y la integridad de la materia blanca cerebral caracterizada en este proyecto. Este hallazgo se ha obtenido con una significancia estadística dada por el parámetro 1-p de 0,998.

Por su parte, en el caso de la correlación inversa, no se han obtenido resultados significativos en términos estadísticos, pues el valor de 1-p en este caso es de 0,052, siendo esto coherente con lo expuesto anteriormente.

Pasando a umbralizar dichos mapas estadísticos para un valor de p entre 0,05 y 0, se obtienen los resultados que pueden observarse en la Figura 19. Puede observarse que en este caso los vóxeles encontrados con valores significativos estadísticamente son lo suficientemente abundantes como para afirmar que la relación descrita previamente entre las magnitudes sujeto de estudio es consistente. Esta correlación directa aparece en todas las estructuras

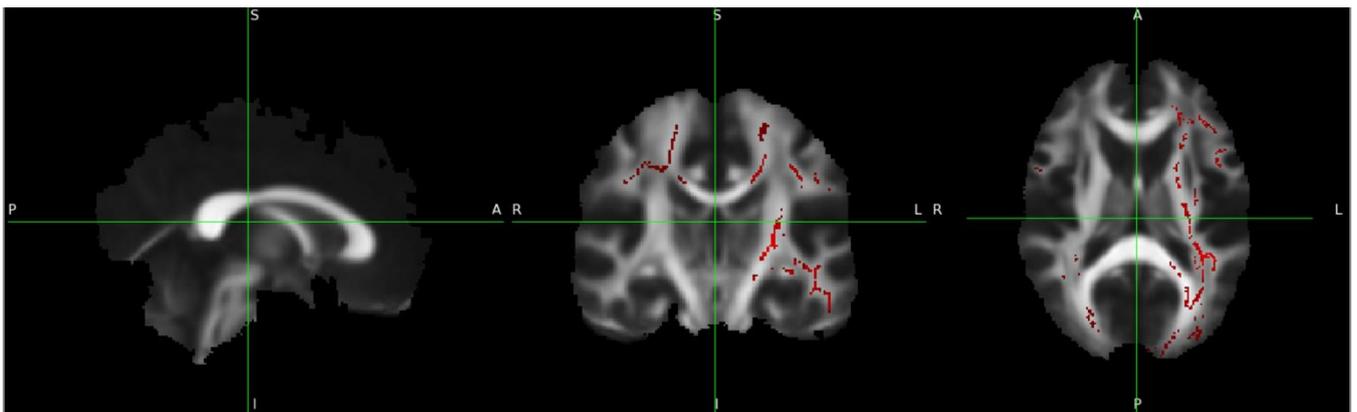


Figura 19. Mapa de probabilidades umbralizado para valores entre 0.95 y 1 superpuesto a un cerebro medio obtenido durante el análisis TBSS en relación con la prueba Penn Word Memory Test

pertencientes a la cápsula interna con una distribución bilateral, así como el fascículo longitudinal superior. Sin embargo, aquellas estructuras que conforman el cuerpo calloso no parecen estar implicadas.

○ **TBSS y variables relacionadas con la atención**

En lo que respecta a los resultados obtenidos al intentar correlacionar las capacidades relacionadas con la atención y la inhibición de estímulos con los niveles de integridad estructural cuantificados en este proyecto, en ninguno de los casos se ha encontrado un grado de significación estadística que permita especificar la relación que ambas magnitudes mantienen. Esta información se resume en la Tabla 8, estando incluidos los mapas estadísticos en el anexo de este documento.

Tabla 7. Cuadro resumen del nivel de significación estadística (1-p) que guarda la correlación entre las métricas obtenidas en el ámbito de la atención mediante diferentes pruebas y el grado de integridad estructural de la materia blanca dado por la magnitud de RF

Variable/Prueba	Significación estadística (1-p)	
	Correlación directa	Correlación inversa
Primera componente principal obtenida del PCA del conjunto de variables	0,933	0,05
Flanker Inhibitory Control and Attention Test (Flanker)	0,799	0,09
Delay Discounting Test (DDisc)	0,91	0,051
Short Penn Continuous Performance Test (SCPT)	0,42	0,737

Cabe mencionar que, a pesar de no haber superado el umbral impuesto en lo que se refiere al p-valor, tanto la correlación directa mostrada por la primera componente principal producto del PCA realizado al conjunto de variables en el ámbito de la atención, como la de prueba *Delay Discounting* superan un valor de significación de 0,9, lo que podría dar indicios de correlación directa, a pesar de no poseer la certeza suficiente para afirmarlo.

○ **TBSS y variables relacionadas con las capacidades motoras**

Al respecto de las variables relacionadas con las capacidades motoras de los individuos objeto de estudio en este trabajo y su relación con la integridad axonal cuantificada mediante la aplicación de CHARMED a imágenes dw-MRI, como ocurría en el caso de las variables relacionadas con la atención, no se ha encontrado un nivel de significación estadística que permita afirmar la existencia de ningún tipo de correlación entre ambas. Siguiendo con el mismo esquema de exposición de resultados, en la Tabla 9 se incluyen los valores de la expresión 1-p para cada una de las pruebas analizadas.

Tabla 8. Cuadro resumen del nivel de significación estadística (1-p) que guarda la correlación entre las métricas obtenidas en el ámbito de las capacidades motoras mediante diferentes pruebas y el grado de integridad estructural de la materia blanca dado por la magnitud de RF

Variable/Prueba	Significación estadística (1-p)	
	Correlación directa	Correlación inversa
Primera componente principal obtenida del PCA del conjunto de variables	0,840	0,228
NIH Toolbox 2-minute Walk Endurance Test (Endurance)	0,727	0,216
NIH Toolbox 4-Meter Walk Gait Speed Test (GaitSpeed_Comp)	0,684	0,460
NIH Toolbox 9-hole Pegboard Dexterity Test (Dexterity)	0,814	0,339
NIH Toolbox Grip Strength Test (Strength)	0,612	0,657

○ **TBSS y variables relacionadas con las emociones**

- Variables con un nivel de significación 1-p inferior a 0.95

En el caso de las métricas obtenidas en el ámbito relacionado con el reconocimiento de emociones, así como la percepción de algunas de estas, a pesar de haberse encontrado algunos casos en los que la significación estadística es suficientemente alta como para afirmar que existe una correlación entre dichas métricas y el grado de integridad del cerebro en la materia blanca, en primer lugar se van a exponer aquellas que no poseen dicho grado de significación, exponiendo análogamente a los apartados anteriores los valores obtenidos para el parámetro 1-p tanto en el estudio de correlación directa como inversa. Estos resultados quedan expuestos en la Tabla 10.

Tabla 9. Cuadro resumen del nivel de significación estadística (1-p) que guarda la correlación entre las métricas obtenidas en el ámbito de las emociones mediante diferentes pruebas y el grado de integridad estructural de la materia blanca dado por la magnitud de RF

Variable/Prueba	Significación estadística (1-p)	
	Correlación directa	Correlación inversa
Primera componente principal obtenida del PCA del conjunto de variables	0,838	0,158
Penn Emotion Recognition Test (ER40)	0,852	0,165
NIH Toolbox Anger-Affect Survey (AngAffect)	0,674	0,260
NIH Toolbox Anger-Physical Aggression Survey (AngAggr)	0,299	0,9
NIH Toolbox Fear-Affect Survey (FearAffect)	0,816	0,139
NIH Toolbox Fear-Somatic Arousal Survey (FearSomat)	0,606	0,51
NIH Toolbox General Life Satisfaction Survey (LifeSatif)	0,234	0,374
NIH Positive Affect Survey (PosAffect)	0,368	0,618
NIH Toolbox Perceived Hostility Survey (PercHostil)	0,762	0,503
NIH Toolbox Perceived Rejection Survey (PercReject)	0,512	0,642
NIH Toolbox Emotional Support Survey (EmotSupp)	0,289	0,935
NIH Toolbox Instrumental Support Survey (InstruSupp)	0,685	0,251
NIH Toolbox Perceived Stress Survey (PercStress)	0,529	0,315
NIH Toolbox Self-Efficacy Survey (SelfEff)	0,743	0,463

- NIH Toolbox Anger-Hostility Survey (AngHostil)

Pasando a evaluar los resultados obtenidos en el ámbito de la manifestación de la ira en forma de conductas de naturaleza hostil, cuantificada a través de la prueba *NIH Toolbox Anger-Hostility Survey*, después de aplicar el análisis estadístico empleado, parece existir una correlación directa entre la integridad de la materia blanca cerebral y la manifestación de este tipo de comportamientos. Esta correlación se ha hallado con una significación estadística máxima en lo que respecta a la expresión 1-p de 0,953, sin embargo, la correlación inversa no ha podido ser demostrada puesto que este mismo valor desciende hasta 0,27.

Para comprobar en qué zonas anatómicas se da esta relación, se ha umbralizado entre 0,95 y 1 el mapa estadístico obtenido, que puede apreciarse en la Figura 20. Como queda patente, esta significancia estadística aparece en el esplenio del cuerpo calloso. Esta relación anatómica es consistente puesto que esta estructura ha sido vinculada con el procesamiento emocional en seres humanos.

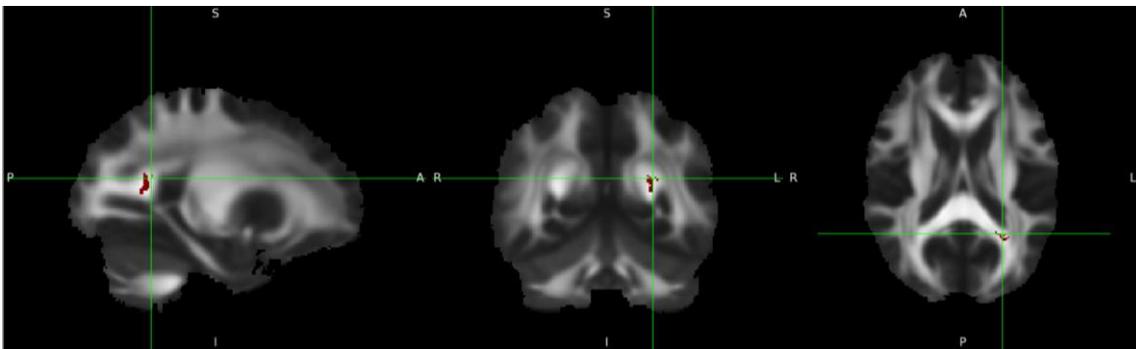


Figura 20. Mapa de probabilidades umbralizado para valores entre 0,95 y 1 superpuesto a un cerebro medio obtenido durante el análisis TBSS en relación con la prueba NIH Toolbox Anger Hostility Test

- NIH Toolbox Sadness Survey (Sadness)

En lo que respecta a la encuesta NIH Toolbox Sadness Survey, encargada de obtener una evaluación del grado de tristeza de un individuo, se ha encontrado una correlación directa con la integridad de la materia blanca cerebral con un valor de significación estadística para la expresión 1-p de 0,974, sin embargo, la correlación inversa posee un valor muy inferior, descendiendo hasta 0,08.

Umbralizando el mapa de probabilidades obtenido para valores entre 0,95 y 1, se puede observar en la Figura 21 que los vóxeles significativos se encuentran en la capsula interna derecha, con una significación estadística que aparece lateralizada, en esta ocasión abarcando un volumen mayor del que se podía visualizar en el caso del apartado previo.

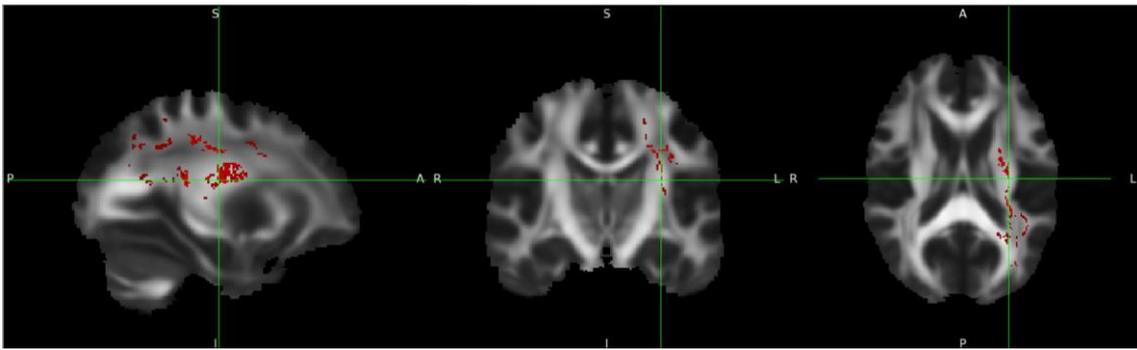


Figura 21. Mapa de probabilidades umbralizado para valores entre 0,95 y 1 superpuesto a un cerebro medio obtenido durante el análisis TBSS en relación con la prueba NIH Toolbox Sadness Test

- NIH Toolbox Friendship Survey (Friendship)

En el caso de NIH Toolbox Friendship Survey, una encuesta orientada a evaluar la sensación subjetiva de un individuo de poseer vínculos marcados por el compañerismo y la amistad se ha encontrado correlación inversa en entre la integridad de los tractos de materia blanca cerebral y dicha métrica, obteniendo un valor de significación estadística máxima para 1-p de 0,994. Por el contrario, en el caso de la correlación directa, dicho valor desciende hasta 0,002.

Con el objetivo de localizar anatómicamente aquellas áreas que posean un valor de significancia estadística por encima del umbral establecido en 0,95, se ha umbralizado el mapa de probabilidad elaborado para mostrar únicamente aquellos vóxeles en los que se cumpla este criterio, como se ve reflejado en la Figura 22.

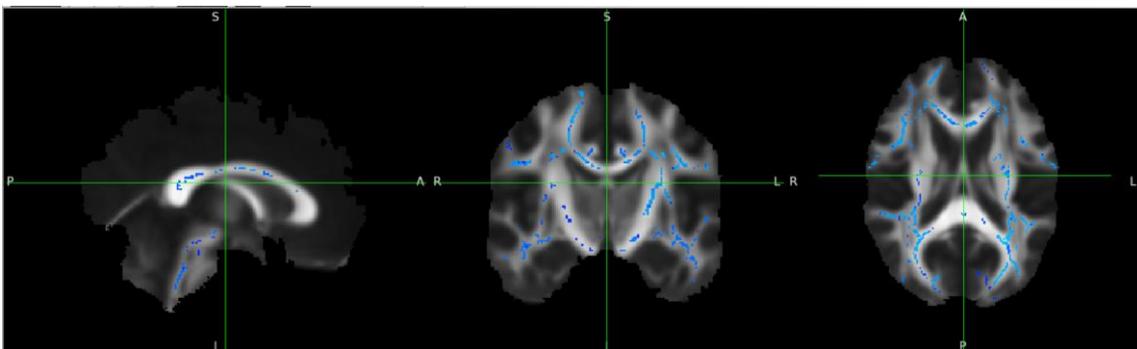


Figura 22. Mapa de probabilidades umbralizado para valores entre 0,95 y 0,994 superpuesto a un cerebro medio obtenido durante el análisis TBSS en relación con la prueba NIH Toolbox Friendship Test

Como puede observarse, esta relación es especialmente consistente, hallando vóxeles significativos en la mayor parte de los tractos cerebrales analizados, entre los que destacan el cuerpo calloso, el genu, el esplenio y la corona radiata en toda su extensión.

- NIH Toolbox Loneliness Survey (Loneliness)

Por último, en lo que se refiere al apartado dedicado al estudio de variables relacionadas con las emociones y su relación con la integridad de la materia blanca cerebral, se ha encontrado correlación directa entre dicha integridad y la percepción subjetiva de los sujetos estudiados de no poseer en su círculo de amistades relaciones marcadas por el compañerismo y la disponibilidad. El valor de máximo de significancia estadística encontrado en el caso de la expresión 1-p ha sido de 1. Por el contrario, en el caso de la correlación inversa, dicho valor desciende hasta la cifra de 0,04.

Análogamente a apartados anteriores, se va a exponer una imagen con los valores de significancia estadística umbralizados a partir de 0,95, superpuesto a su vez a una imagen media obtenida del conjunto de volúmenes empleados en esta investigación. Estos resultados pueden verse en la Figura 23, en la que la significación es especialmente alta en estructuras como la cápsula interna, en ambos hemisferios y otros tractos pertenecientes al sistema límbico entre los que se encuentra el cuerpo calloso y otras estructuras adyacentes.

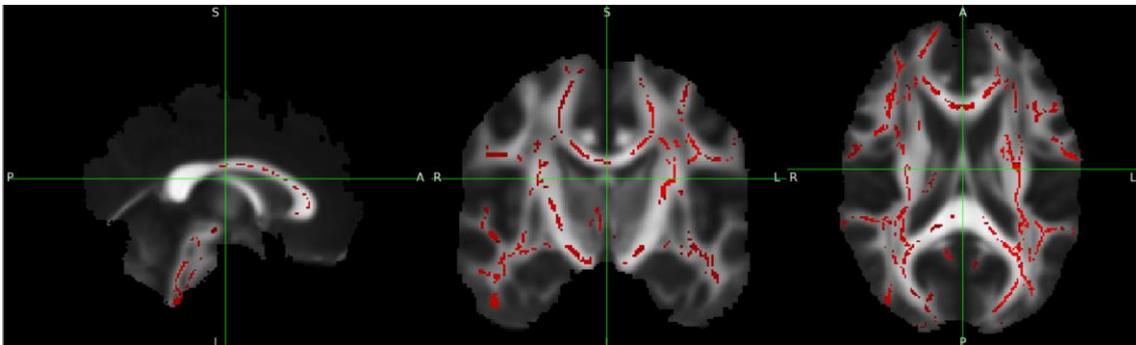


Figura 23. Mapa de probabilidades umbralizado para valores entre 0,95 y 1 superpuesto a un cerebro medio obtenido durante el análisis TBSS en relación con la prueba NIH Loneliness Test

Cabe destacar que estos resultados son complementarios a los obtenidos en el apartado relacionado con la encuesta NIH Toolbox Friendship Survey, puesto que ambas métricas miden percepciones antagónicas, encontrando coherentemente correlación inversa para esta métrica, y directa en el caso de la prueba contemplada en este apartado.

- **TBSS y variables relacionadas con la calidad del sueño**

- PSQI Score

Al respecto de las variables relacionadas con la calidad del sueño, se realizaron dos pruebas estadísticas que pretendían evaluar de forma global si existía una relación entre la integridad de los tractos de materia blanca del cerebro y dichas métricas. En primer lugar, se introdujo la primera componente principal obtenida de aplicar un PCA a los distintos ítems del PittsBurgh Sleep Questionnaire, que presentaba una variabilidad explicada del 21%, sin embargo, las métricas asociadas al *p-value* no superaron el umbral impuesto, obteniendo en el estudio de correlación directa un valor para 1-p de 0,24, y en el caso de correlación inversa, 0,927, un valor llamativamente alto pero insuficiente de acuerdo con los criterios aplicados.

Sin embargo, puesto que el grado de variabilidad explicada obtenido en este ámbito por la primera componente principal era llamativamente bajo, se decidió aplicar otra prueba utilizando como métrica la propia puntuación global obtenida por los sujetos de la población estudiada en

el cuestionario PSQI. En este caso, sí que se encuentra una fuerte relación de correlación inversa entre el grado de integridad del tejido estudiado y la calidad del sueño de los pacientes, con una significación estadística máxima de 0,99 para el valor 1-p. Con respecto a la correlación directa, coherentemente la significación estadística encontrada tiene un valor máximo que desciende hasta 0,087.

Para continuar, en la Figura 24 se muestra, superpuesta a una imagen media del conjunto de cerebros estudiados, el mapa estadístico umbralizado para valores entre 0,95 y 1 para el parámetro 1-p.

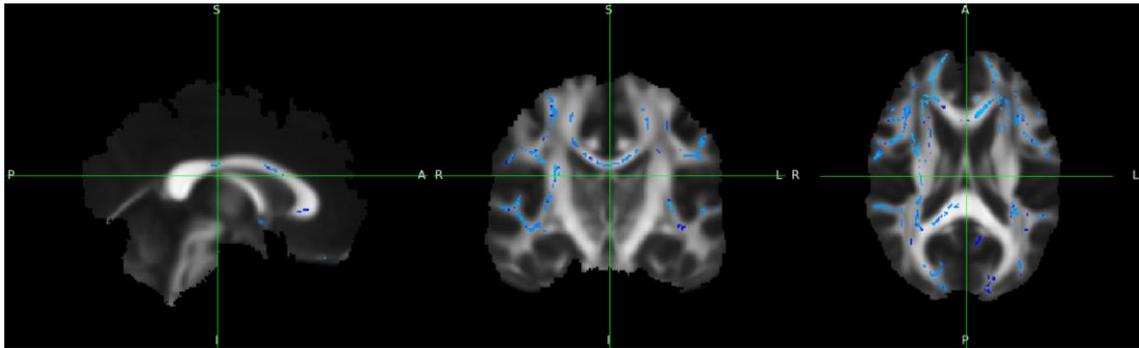


Figura 24. Mapa de probabilidades umbralizado para valores entre 0,95 y 1 superpuesto a un cerebro medio obtenido durante el análisis TBSS en relación con la prueba Pittsburgh Sleep Questionnaire

Esta actividad se observa de forma generalizada en el sistema límbico, con especial extensión en el cuerpo caloso, desde el esplenio hasta el genu, y en la mayor parte de los fascículos de la cápsula interna, así como en fascículos como los superior longitudinales izquierdo y derecho.

- **TBSS y variables relacionadas con los sentidos**

Para finalizar este apartado, se van a exponer los resultados vinculados con las variables obtenidas mediante diferentes pruebas que tienen como finalidad evaluar la capacidad de los sujetos objeto de estudio para percibir a través de los sentidos estímulos de diferente naturaleza.

Como ocurría en el ámbito de las métricas relacionadas con la capacidad de atención, así como en el relacionado con las capacidades motoras, las variables pertenecientes a este apartado no han mostrado una correlación directa o indirecta con la integridad de la materia blanca cerebral con la suficiente significación estadística. Estos resultados pueden observarse en la Tabla 11. Por su parte, los mapas de significación estadística en este ámbito quedan recogidos en el anexo de este documento.

Tabla 10. Cuadro resumen del nivel de significación estadística (1-p) que guarda la correlación entre las métricas obtenidas en el ámbito de las variables relacionadas con los sentidos mediante diferentes pruebas y el grado de integridad estructural de la materia blanca dado por la magnitud de RF

Variable/Prueba	Significación estadística (1-p)	
	Correlación directa	Correlación inversa
Primera componente principal obtenida del PCA del conjunto de variables	0,374	0,895
NIH Toolbox Words-In-Noise Age (Noise_Comp)	0,764	0,204
NIH Toolbox Odor Identification Scale (Odor)	0,09	0,769
NIH Toolbox Pain Intensity Survey (PainIntens)	0,386	0,418
NIH Toolbox Regional Taste Intensity Scale (Taste)	0,416	0,804
Mars Contrast Sensitivity Test (Mars)	0,68	0,115

4.2. Discusión

En cuanto a la discusión de los resultados obtenidos, en primer lugar, se debe señalar que en este proyecto de investigación se han encontrado correlaciones, tanto directas como indirectas, entre la integridad de la materia blanca cerebral de los sujetos estudiados mediante imágenes dw-MRI y aplicando el modelo biofísico CHARMED, y diferentes variables cognitivas y de comportamiento que evaluaban las capacidades de dichos individuos en diferentes subdominios.

Los hallazgos más relevantes se encuentran relacionados con la memoria episódica de los sujetos, la calidad del sueño de estos, así como su procesamiento emocional.

Para continuar, cabe destacar que estos resultados son en parte coherentes con estudios como los llevados a cabo por (Bennett & Madden, 2014), confirmando que existe una correlación directa entre la memoria de diferentes individuos y la integridad en los tractos de la materia blanca de sus cerebros. De hecho, como concluyen (Goldstein *et al.*, 2009), en el presente estudio se ha encontrado una elevada significancia estadística en los casos en los que se analizaba la memoria episódica de los pacientes, mencionando también la memoria episódica verbal, incluida en el análisis realizado en este trabajo. Por el contrario, algunos hallazgos de este estudio que no coinciden con los obtenidos en los mencionados artículos son, por ejemplo, el hecho de que la velocidad de procesamiento o *processing speed* este significativamente correlacionada con la integridad de la materia blanca cerebral a pesar de haberse encontrado una tendencia positiva elevada en este caso. Esto también ocurre con la inteligencia fluida, evaluada en este análisis a través de la prueba Penn Matrix Test (PMAT), para la que no se han hallado relaciones significativas desde un punto de vista estadístico.

Asimismo, estudios como el llevado a cabo por (Bozzali *et al.*, 2002) confirman la existencia de una correlación directa, de forma coherente a los resultados de este estudio. entre la prueba MMSE, que evalúa de forma genérica las capacidades cognitivas (memoria, atención, lenguaje...) y el grado de integridad hallado en la materia blanca a través de imágenes de difusión, a pesar de emplear metodologías distintas y no aplicar modelos de difusión avanzada. Sin embargo, artículos como los publicados por (Sydykova *et al.*, 2007) descartan dicha correlación, por tanto, también existe bibliografía que contradice este resultado.

En el caso de la relación entre la calidad del sueño de diferentes sujetos evaluada en este proyecto mediante el índice PSQI y la integridad de la materia blanca en sus tractos cerebrales, los resultados obtenidos se han podido vincular coherentemente con publicaciones previas, de hecho, en artículos como (Kocevska *et al.*, 2019) vinculan un deterioro de la materia blanca con una mala calidad del sueño, y, en este estudio, se obtiene con un elevado grado de significación estadística que una mala calidad del sueño está inversamente correlacionada con la integridad de la materia blanca cerebral.

Pasando a hablar de las variables relacionadas con el procesamiento de las emociones, en lo que respecta a bibliografía relacionada con actitudes vinculadas a la ira y la hostilidad, evaluada en este estudio mediante la métrica *NIH Toolbox Anger-Hostility Survey*, los resultados obtenidos en este caso son coherentes con los publicados en (He *et al.*, 2021), encontrando en ambos casos una correlación directa entre la integridad de la materia blanca cerebral y la tendencia a reaccionar con hostilidad a diferentes estímulos. Por el contrario, en el mencionado artículo

asocian dicha integridad al *Cingulum*, mientras que la correlación encontrada en este análisis aparece lateralizada en el hemisferio derecho, en la zona posterior de Fascículo Longitudinal Superior.

Con respecto a los resultados obtenidos acerca de la percepción de soledad, tristeza y amistad, evaluadas por las encuestas *NIH Toolbox Loneliness Survey*, *NIH Toolbox Sadness Survey* y *NIH Friendship Survey* respectivamente, cabe destacar que aquellas métricas asociadas con experiencias negativas como la soledad o la tristeza, aparecen directamente correlacionadas con la integridad de la materia blanca, mientras que aquellas asociadas a experiencias positivas, están inversamente correlacionadas con la integridad de dicho tejido. Estos hallazgos son opuestos a los obtenidos en diferentes artículos que estudian de forma genérica la predisposición a experimentar sensaciones negativas, asociadas por ejemplo a trastornos depresivos o neurodegenerativos, en los que se concluye que, a mayor integridad de la materia blanca, menor predisposición existe de sufrir este tipo de emociones. (de Witte & Mueller, 2017; Greenberg *et al.*, 2021; Kavanaugh *et al.*, 2017; Shen *et al.*, 2019)

Acercas de las limitaciones relacionadas con la investigación que se ha descrito en este documento, en primer lugar, cabe destacar el alto coste computacional que ha acarreado el procesamiento de los volúmenes cerebrales, que llevó a realizar un diezmado de estos, comprometiendo levemente su resolución. De la misma forma, la capacidad necesaria para el almacenamiento de dichos volúmenes llevó a un manejo de los ficheros y sus copias de seguridad exigentes, teniendo que recurrir a servicios de almacenamiento en la nube.

Asimismo, una de las metodologías ideadas para relacionar subdominios de las capacidades cognitivas de forma global con la integridad de los tractos de materia blanca, en la que se intentó condensar la información de diferentes variables mediante la aplicación de un Análisis de Componentes Principales no resultó fructífera dado que los porcentajes de variabilidad explicada obtenidos eran relativamente bajos, y no dieron resultados concluyentes en el análisis estadístico posterior.

Por último, la aplicación de un GLM univariante junto con la prueba estadístico *randomise*, a pesar de haber obtenido resultados coherentes en muchos de los casos, podría haber sido complementada por la utilización de modelos estadísticos más complejos como modelos de mediación, que hubieran permitido cuantificar el grado de influencia de otras variables como la edad o el género de los pacientes, entre otras, a pesar de exceder los objetivos planteados para este proyecto.

Capítulo 5. Conclusiones y líneas futuras

5.1. Conclusiones

En este proyecto, en el que se ha estudiado la relación existente entre la integridad de la materia blanca cerebral mediante imágenes de resonancia magnética con diferentes variables cognitivas, y relacionadas con la conducta y diferentes destrezas, se han encontrado numerosas conclusiones, que se detallarán a continuación.

Así, las conclusiones obtenidas a lo largo de esta investigación pueden calificarse como mixtas en el sentido de que la correlación encontrada entre la integridad del tejido estudiado y los diferentes subdominios de destrezas cognitivas y patrones de conducta se ha observado en 8 de los 44 casos analizados.

Como queda patente en el apartado de resultados, aquellas pruebas que han demostrado tener una significancia estadística suficiente como para poder dar por válida la correlación encontrada se relacionan principalmente con la memoria, la calidad del sueño y, finalmente las emociones.

En primer lugar, en lo que respecta a la memoria, se han encontrado correlaciones directas con el nivel de integridad de la materia blanca y este subdominio. Es decir, que, a mayor integridad de este tejido nervioso, mejor desempeño tienen los sujetos pertenecientes a la cohorte estudiada. Concretamente, se ha encontrado una significancia estadística máxima dada por la expresión 1-p de 0,988 en el caso de la prueba *Mini-Mental Status Exam*, que, como se ha mencionado previamente, da una medida global al respecto de diferentes ámbitos de la memoria, incluyendo también algunas pruebas relacionadas con el lenguaje o la atención. Esta elevada vinculación se ha hallado, anatómicamente, en el cuerpo calloso desde el esplenio hasta el genu, todas las estructuras de la cápsula interna, las radiaciones talámicas posteriores, el pedúnculo, el fascículo superior longitudinal, la corona radiata y, finalmente, los tractos corticoespinales.

Asimismo, se ha encontrado a través de la prueba *Picture Sequence Memory Test*, que la memoria episódica de los sujetos está directamente correlacionada con la integridad del tejido analizado, con una significancia estadística máxima de 0,95. Este resultado es complementario al obtenido mediante el análisis de la prueba *Penn Word Memory Test*, que, con una significancia de 0,988, confirma la existencia de una correlación directa entre la integridad de la materia blanca cerebral y la memoria episódica verbal en este caso. Anatómicamente la correlación encontrada es especialmente significativa en el genu del cuerpo calloso, así como la radiación talámica posterior para la primera de las pruebas evaluadas, mientras que en el caso de *Penn Word Memory Test*, esta correlación aparece en todas las estructuras pertenecientes a la cápsula interna con una distribución bilateral, así como el fascículo longitudinal superior.

En lo referente al subdominio evaluado relacionado con la calidad del sueño de los pacientes estudiados a través del *Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire*, se ha encontrado una vinculación de correlación inversa entre una mala calidad del sueño y la integridad de la materia blanca de

los diferentes sujetos, es decir, que, a menor integridad de este tejido, menor calidad de sueño manifiestan los sujetos.

Finalmente, en el ámbito relacionado con el procesamiento emocional, cuatro pruebas han obtenido una significación estadística superior al umbral establecido. Aquellas que mantienen una correlación directa con la integridad de la materia blanca son la percepción de la soledad, la tristeza y la rabia, con manifestaciones de esta última en forma de hostilidad, con una significación máxima de 1, 0,974 y 0,953 para la expresión 1-p, respectivamente.

En el caso de las manifestaciones de rabia en forma de hostilidad, la estructura más significativa en la que se ha encontrado vinculación con la integridad de la materia blanca es el esplenio del cuerpo caloso. Por su parte, la métrica relacionada con la soledad aparece especialmente vinculada a la integridad como la cápsula interna, en ambos hemisferios y otros tractos pertenecientes al sistema límbico entre los que se encuentra el cuerpo caloso y otras estructuras adyacentes, típicamente asociadas al procesamiento emocional. Y, finalmente, respecto a la métrica encargada de evaluar la percepción de tristeza de los sujetos aparece relacionada con la integridad de zonas del cerebro como la capsula interna derecha, con una significación estadística que aparece lateralizada.

En este mismo ámbito, se ha hallado una correlación inversa entre la integridad del tejido nervioso estudiado y la percepción de los sujetos de sus amistades como relaciones sólidas y basadas en el compañerismo, con un grado de significación estadística de 0,994 que aparece en estructuras como el cuerpo caloso, el genu, el esplenio y la corona radiata.

Con respecto a las variables que no han obtenido una significación estadística por encima del umbral establecido, los valores obtenidos para 1-p pueden interpretarse como tendencias, especialmente cuando estos valores son altos, como ocurre en el caso de la prueba Delay Discounting, que es una métrica empleada para estudiar la impulsividad de los individuos, en el de NIH Toolbox Fear Affection Survey, que estudia las experiencias relacionadas con el miedo que los sujetos de la población habían experimentado, o el caso de la prueba *Penn Matrix Test*, utilizado para evaluar la inteligencia fluida, entre otras.

Por otro lado, cabe mencionar que el modelo biofísico de difusión avanzada aplicable a imágenes de resonancia magnética empleado en este proyecto, como es CHARMED, ha demostrado tener utilidad en el estudio de los tractos de materia blanca cerebral, permitiendo obtener volúmenes cerebrales con información referente a su integridad, mediante la métrica *Restricted Fraction*, que da una idea de la anisotropía de la difusión en el interior de los axones de las neuronas que forman este tejido. Así, este estudio proporciona un caso más de evidencia en lo relacionado con la utilización de CHARMED como modelo biofísico del que se pueden obtener biomarcadores útiles para caracterizar el tejido nervioso en humanos y con relevancia en el estudio de la función.

5.2. Líneas futuras

En lo relativo a las posibles líneas futuras de investigación que se derivan de la llevada a cabo en este proyecto, en primer lugar, sería adecuado analizar de forma más extensa la relación que guardan los subdominios detectados como relevantes con la integridad de la materia blanca en el cerebro, empleando nuevas y numerosas métricas referidas a estos ámbitos de destrezas.

Asimismo, sería interesante analizar poblaciones más extensas de individuos en caso de disponerse de la suficiente capacidad de procesamiento y almacenamiento, que probablemente con el tiempo será desarrollada y accesible.

Por último, podrían emplearse técnicas relacionadas con inteligencia artificial en diferentes fases del procesado llevado a cabo en esta investigación, permitiendo llevar a cabo una aplicación de modelos biofísicos con CHARMED con una mayor eficiencia y rapidez. También podría ser útil evaluar la adecuación de diferentes pruebas y modelos estadísticos para su aplicación en investigaciones de esta naturaleza, pudiendo dilucidar si existe mediación de otras variables en las relaciones obtenidas, así como incluyendo diferentes covariables a las pruebas realizadas, con el objetivo de llevar a cabo una aproximación más holística para este tipo de análisis.

Capítulo 6. Bibliografía

- Áreas de Brodmann: Anatomía y funciones | Kenhub. (2022). <https://www.kenhub.com/es/library/anatomias/areas-de-brodmann>
- Assaf, Y., & Basser, P. J. (2005). Composite hindered and restricted model of diffusion (CHARMED) MR imaging of the human brain. *NeuroImage*, 27(1), 48–58. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2005.03.042>
- Assaf, Y., & Pasternak, O. (2007). *Diffusion Tensor Imaging (DTI)-based White Matter Mapping in Brain Research: A Review*. <https://doi.org/10.1007/s12031-007-0029-0>
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, 66(1), 259–267. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80775-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80775-1)
- Bennett, I. J., & Madden, D. J. (2014). Disconnected aging: Cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*, 276, 187–205. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2013.11.026>
- Bozzali, M., Falini, A., Franceschi, M., Cercignani, M., Zuffi, M., Scotti, G., Comi, G., & Filippi, M. (2002). White matter damage in Alzheimer’s disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 72(6), 742–746. <https://doi.org/10.1136/JNNP.72.6.742>
- de Witte, N. A. J., & Mueller, S. C. (2017). White matter integrity in brain networks relevant to anxiety and depression: evidence from the human connectome project dataset. *Brain Imaging and Behavior*, 11(6), 1604–1615. <https://doi.org/10.1007/S11682-016-9642-2/TABLES/5>
- Filley, C. M., & Fields, R. D. (2016). Glial Cells and Neuronal Signaling: White matter and cognition: making the connection. *Journal of Neurophysiology*, 116(5), 2093. <https://doi.org/10.1152/JN.00221.2016>
- Gili, J., & Alonso, J. (2015). *INTRODUCCIÓN BIOFÍSICA A LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN NEUROIMAGEN Con la colaboración del*.
- Glasser, M. F., Sotiropoulos, S. N., Wilson, J. A., Coalson, T. S., Fischl, B., Andersson, J. L., Xu, J., Jbabdi, S., Webster, M., Polimeni, J. R., van Essen, D. C., & Jenkinson, M. (2013). The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *NeuroImage*, 80, 105–124. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.04.127>
- Goldstein, F. C., Mao, H., Wang, L., Ni, C., Lah, J. J., & Levey, A. I. (2009). White Matter Integrity and Episodic Memory Performance in Mild Cognitive Impairment: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Brain Imaging and Behavior*, 3(2), 132–141. <https://doi.org/10.1007/S11682-008-9055-Y>
- Greenberg, T., Bertocci, M. A., Versace, A., Lima Santos, J. P., Chase, H. W., Siffler, R., Aslam, H. A., Graur, S., Bebko, G., Lockovich, J. C., & Phillips, M. L. (2021). Depression and anxiety mediate the relationship between frontotemporal white matter integrity and quality of life in distressed young adults. *Journal of Psychiatric Research*, 132, 55–59. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2020.10.001>
- He, Y., Li, K., Li, J., Wang, J., Cheng, N., Xiao, J., & Jiang, T. (2021). Cingulum White Matter Integrity as a Mediator Between Harm Avoidance and Hostility. *Neuroscience*, 461, 36–43. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2021.02.031>
- Hendrick, R. Edward. (2008). *Breast MRI fundamentals and technical aspects*.

- Kavanaugh, B., Correia, S., Jones, J., Blum, A., Curt LaFrance, W., & Davis, J. D. (2017). White matter integrity correlates with depressive symptomatology in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 77, 99–105. <https://doi.org/10.1016/J.YEBEH.2017.07.035>
- Kevin T. Patton, & Gary A. Thibodeau. (2013). *Anatomía y fisiología* (8th ed.). Elsevier.
- Kim, B. R., Kwon, H., Chun, M. Y., Park, K. D., Lim, S. M., Jeong, J. H., & Kim, G. H. (2020). White Matter Integrity Is Associated With the Amount of Physical Activity in Older Adults With Super-aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 294. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2020.549983/BIBTEX>
- Kocevska, D., Cremers, L. G. M., Lysen, T. S., Luik, A. I., Ikram, M. A., Vernooij, M. W., & Tiemeier, H. (2019). Sleep complaints and cerebral white matter: A prospective bidirectional study. *Journal of Psychiatric Research*, 112, 77–82. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2019.02.002>
- La microglía en el sistema nervioso central - MiSistemaInmune*. (n.d.). Retrieved May 8, 2022, from <https://www.misistemainmune.es/inmunologia/componentes/la-microglia-en-el-sistema-nervioso-central>
- Lakhani, D. A., Schilling, K. G., Xu, J., & Bagnato, F. (2020). *Advanced Multicompartment Diffusion MRI Models and Their Application in Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6484>
- Lóbulos del cerebro: MedlinePlus enciclopedia médica ilustración*. (2020). https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/9549.htm
- Martinez-Heras, E., Grussu, F., Prados, F., Solana, E., & Llufríu, S. (2021). Diffusion-Weighted Imaging: Recent Advances and Applications. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 42(5), 490–506. <https://doi.org/10.1053/J.SULT.2021.07.006>
- Melhem, E. R., Mori, S., Mukundan, G., Kraut, M. A., Pomper, M. G., & van Zijl, P. C. M. (2012). Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and White Matter Tractography. *Http://Dx.Doi.Org/10.2214/Ajr.178.1.1780003*, 178(1), 3–16. <https://doi.org/10.2214/AJR.178.1.1780003>
- Osuna Suárez, E. Danilo. (2016). *Neuroanatomía*.
- Shen, X., Adams, M. J., Ritakari, T. E., Cox, S. R., McIntosh, A. M., & Whalley, H. C. (2019). White Matter Microstructure and Its Relation to Longitudinal Measures of Depressive Symptoms in Mid- and Late Life. *Biological Psychiatry*, 86(10), 759–768. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2019.06.011>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., Watkins, K. E., Ciccarelli, O., Cader, M. Z., Matthews, P. M., & Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4), 1487–1505. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.02.024>
- Stejskal, E. O., & Tanner, J. E. (1965). Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time Dependent Field Gradient. *Citation: J. Chem. Phys*, 42, 288. <https://doi.org/10.1063/1.1695690>
- Sydykova, D., Stahl, R., Dietrich, O., Ewers, M., Reiser, M. F., Schoenberg, S. O., Möller, H. J., Hampel, H., & Teipel, S. J. (2007). Fiber connections between the cerebral cortex and the corpus callosum in Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 17(10), 2276–2282. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHL136>
- Toschi, N., Gisbert, R. A., Passamonti, L., Canals, S., & de Santis, S. (2020). Multishell diffusion imaging reveals sex-specific trajectories of early white matter degeneration in normal aging. *Neurobiology of Aging*, 86, 191–200. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2019.11.014>

- Toschi, N., Passamonti, L., & Bellesi, M. (2021). Sleep quality relates to emotional reactivity via intracortical myelination. *Sleep*, *44*(1). <https://doi.org/10.1093/SLEEP/ZSAA146>
- Vasung, L., Fischi-Gomez, E., & Hüppi, P. S. (2013). Multimodality evaluation of the pediatric brain: DTI and its competitors. *Pediatric Radiology*, *43*(1), 60–68. <https://doi.org/10.1007/S00247-012-2515-Y>
- White, M. L., & Zhang, Y. (2010). Three-tesla diffusion tensor imaging of Meyer’s loop by tractography, color-coded fractional anisotropy maps, and eigenvectors. *Clinical Imaging*, *34*(6), 413–417. <https://doi.org/10.1016/J.CLINIMAG.2009.11.010>
- Winkler, A. M., Ridgway, G. R., Webster, M. A., Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2014). Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*, *92*, 381–397. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.01.060>
- WU-Minn HCP 1200 Subjects Data Release Reference Manual. (2017).

Parte II

Presupuesto

Capítulo 7. Presupuesto

En este último capítulo se incluye el presupuesto elaborado para este proyecto, con el objetivo de exponer los costes asociados a realización de las tareas asociadas a este, pudiendo dar una idea de los recursos necesarios, así como de la inversión requerida en caso de querer reproducir el estudio.

Para su elaboración, se ha empleado el programa Arquímedes Versión Estudiantes dado que este es un software gratuito que permite, al introducir las unidades de obra con los precios descompuestos de los recursos implicados, obtener numerosos documentos útiles de forma automatizada y que se expondrán a continuación.

7.1. Cuadro de precios de mano de obra

Respecto a la mano de obra necesaria en este proyecto, esta fundamentalmente ha sido ejercida por el tutor y la cotutora del proyecto, junto con el alumno encargado de realizar el presente Trabajo de Fin de Grado.

Para obtener el pago por hora correspondiente a cada uno de ellos, se han consultado las tablas retributivas publicadas por el Departamento de Recursos Humanos de la Universidad Politécnica de Valencia y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. En el caso de profesor tutor, se calcula que este tendría un salario de 30.68 euros/hora, en el caso de la investigadora cotutora, esta cifra sería de 19.67 euros/hora, y finalmente, el alumno encarga de la realización de este proyecto, sería retribuido con 12.5 euros/hora.

Asimismo, para este mismo cálculo se han tenido en cuenta los puestos que ocupan cada uno de los integrantes mencionados, los días laborables a lo largo de todo un año, el número de horas de la jornada laboral por día, así como los trienios y también el número de pagas extra realizadas por convenio para cada uno de estos puestos.

En el caso del alumno encargado de la realización del trabajo, a este se le ha asignado el salario correspondiente a un ayudante, concepto incluido en las tablas de retribuciones anteriormente mencionadas.

Como puede apreciarse en la Tabla 2, el coste total asociado a la mano de obra del proyecto en forma de salarios fue de 5757.15 €.

Toda esta información queda sintetizada en la siguiente tabla:

Cuadro de mano de obra					Página 1
Núm.	Código	Denominación de la mano de obra	Precio	Horas	Total
1	MO.01	Mano de obra del profesor tutor	30,68	23,500 h	720,98
2	MO.02	Mano de obra de la profesora cotutora	19,67	49,500 h	973,67
3	MO.03	Mano de obra del alumno encargado de la realización del Trabajo de Fin de Grado	12,50	325,000 h	4.062,50
Total mano de obra:					5.757,15

Tabla 11. Cuadro de mano de obra del presupuesto asociado al presente proyecto

7.2. Cuadro de precios de materiales

Pasando a mencionar los materiales empleados a lo largo de este proyecto, estos están constituidos principalmente por licencias para diferentes softwares empleados, así como un ordenador portátil personal que, por su parte, no se ha considerado maquinaria puesto que no se necesita mano de obra especializada para su empleo.

En el caso del ordenador portátil, el cálculo del coste de su uso por meses se ha realizado asumiendo que este tendrá un periodo de amortización de cinco años, y que su coste inicial fue de 1299.99 €, dando lugar a un coste mensual del 19.99 €/mes.

Respecto a las licencias de los softwares empleados, en el caso de Office 365 Empresa Básico, este tuvo un coste de 5.10 €/mes y del conjunto de programas que incluye, los más utilizados fueron Word, para la redacción de notas, borradores, y, finalmente la memoria del trabajo, Excel, para la gestión de diferentes documentos en formato .xlsx y, además, PowerPoint para la creación de las diapositivas necesarias de cara a la defensa oral del presente Trabajo de Fin de Grado. Asimismo, siendo junto con Office la licencia que más tiempo se utilizó, está el programa de gestión de bibliografía Mendeley, necesario desde el planteamiento del marco del proyecto, hasta la última fase, en la que se redactó la memoria y se creó la presentación, sumando un coste de 5.10 €/mes.

Por su parte, debido a los requerimientos en términos de memoria de las imágenes empleadas para la experimentación de HCP, se tuvo que adquirir un espacio de almacenamiento en la nube a través de Google One de 2 TB, con un coste de 9.99 €/mes. Y, para finalizar respecto a las licencias requeridas, fue necesario adquirir la de Matlab, para distintas fases del procesado que se detallan en el Capítulo 3, costando 5.75 €/mes.

Así, el coste asociado a los materiales empleados a lo largo de este trabajo asciende a 267.80 €, como puede verse en la Tabla 3.

Es importante mencionar que, en este apartado, solo se han mencionado aquellos materiales con un coste asociado, sin embargo, como se aclara en el apartado en el que se habla de materiales, otros programas con licencia gratuita se han empleado a lo largo de la experimentación.

Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

Cuadro de materiales				Página 1	
Núm.	Código	Denominación del material	Precio	Cantidad	Total
1	MAT.01	Ordenador portátil personal	19,99	7,000 mes	139,94
2	MAT.05	Google One 2 TB	9,99	4,000 mes	39,97
3	MAT.04	Suscripción Matlab & Simulink Student Suite	5,75	3,000 mes	17,25
4	MAT.03	Suscripción Office 365 Empresa Básico	5,10	7,000 mes	35,70
5	MAT.02	Suscripción al software Mendeley: programa de gestión de citas y referencias bibliográficas	4,99	7,000 mes	34,94
				Total materiales:	267,80

Tabla 12. Cuadro de materiales del presupuesto asociado a este proyecto

7.3. Cuadro de precios de maquinaria

La maquinaria empleada en este proyecto está constituida por cinco CPUs dispuestas para llevar a cabo procesados en paralelo del tipo DELL PowerEdge M630, incluyendo cada una de ellas dos procesadores Intel Xeon E5-2680 V3. El coste asociado a cada uno de ellos es 224.24 €/ud y, por tanto, al haberse empleado cinco unidades, esta cifra ascendería a 1121.20 €.

A estos, se les ha considerado maquinaria puesto que, a diferencia del ordenador portátil mencionado en el apartado anterior, para su uso se ha requerido el empleo de clientes SSH y el lenguaje de programación UNIX, siendo por tanto necesaria mano de obra cualificada para el empleo de estos dispositivos.

Cuadro de maquinaria				Página 1	
Núm.	Código	Denominación de la maquinaria	Precio	Cantidad	Total
1	MAQ.01	DELL PowerEdge M630 (2x Intel Xeon E5-2680 V3)	224,24	5,000 ud	1.121,20
				Total maquinaria:	1.121,20

Tabla 13. Cuadro de maquinaria del presupuesto asociado a este proyecto

7.4. Cuadro de precios descompuestos

En este apartado se van a exponer las unidades de obra requeridas para la realización de este proyecto, incluyendo además aquellos recursos, en términos de mano de obra, materiales y maquinaria, que han sido necesarios para la implementación de cada una de ellas, especificando además las unidades de todos estos elementos junto a su coste unitario, así como su coste total asociado. Esto queda patente en las tablas que pueden verse a

Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

continuación:

Nº	Código	Ud	Descripción		Total
1 1. Planteamiento del problema y búsqueda bibliográfica					
1.1 01.01		ud	En esta fase se produjeron las primeras reuniones entre el estudiante a cargo del Trabajo de Fin de Grado y los tutores implicados, encargados de introducir el problema		
	MO.01	3,000 h	Mano de obra del profesor tutor	30,68	92,04
	MO.02	4,000 h	Mano de obra de la profesora cotutora	19,67	78,68
	MO.03	25,000 h	Mano de obra del alumno encargado de la realización del Trabajo de Fin de Grado	12,50	312,50
	MAT.01	0,400 mes	Ordenador portátil personal	19,99	8,00
	MAT.02	0,400 mes	Suscripción al software Mendeley	4,99	2,00
	MAT.03	0,400 mes	Suscripción Office 365 Empresa Básico	5,10	2,04
		2,000 %	Costes indirectos	495,26	9,91
			Precio total por ud		505,17
1.2 01.02		ud	Búsqueda bibliográfica y planteamiento del marco teórico		
	MO.01	4,000 h	Mano de obra del profesor tutor	30,68	122,72
	MO.02	6,000 h	Mano de obra de la profesora cotutora	19,67	118,02
	MO.03	30,000 h	Mano de obra del alumno encargado de la realización del Trabajo de Fin de Grado	12,50	375,00
	MAT.01	0,600 mes	Ordenador portátil personal	19,99	11,99
	MAT.02	0,600 mes	Suscripción al software Mendeley	4,99	2,99
	MAT.03	0,600 mes	Suscripción Office 365 Empresa Básico	5,10	3,06
		2,000 %	Costes indirectos	633,78	12,68
			Precio total por ud		646,46

Tabla 14. Cuadro de precios descompuestos del primer capítulo del presupuesto

Nº	Código	Ud	Descripción		Total
2 2. Obtención de las imágenes de la base de datos de H...					
2.1 02.01		ud	Análisis exploratorio de datos		
	MAT.01	1,000 mes	Ordenador portátil personal	19,99	19,99
	MO.01	2,000 h	Mano de obra del profesor tutor	30,68	61,36
	MO.02	3,000 h	Mano de obra de la profesora cotutora	19,67	59,01
	MO.03	20,000 h	Mano de obra del alumno encargado de la realización del Trabajo de Fin de Grado	12,50	250,00
	MAT.02	1,000 mes	Suscripción al software Mendeley	4,99	4,99
	MAT.03	1,000 mes	Suscripción Office 365 Empresa Básico	5,10	5,10
		2,000 %	Costes indirectos	400,45	8,01
			Precio total por ud		408,46

Tabla 15. Cuadro de precios descompuestos del segundo capítulo del presupuesto

Nº	Código	Ud	Descripción		Total
3 3. Fase de preprocesado					
3.1 03.01		ud	Diezmado y ajuste de formato de las imágenes dw-MRI		
	MAT.01	1,000 mes	Ordenador portátil personal	19,99	19,99
	MAT.02	1,000 mes	Suscripción al software Mendeley	4,99	4,99
	MAT.03	1,000 mes	Suscripción Office 365 Empresa Básico	5,10	5,10
	MO.02	8,000 h	Mano de obra de la profesora cotutora	19,67	157,36
	MO.03	50,000 h	Mano de obra del alumno encargado de la realización del Trabajo de Fin de Grado	12,50	625,00
	MAT.04	1,000 mes	Suscripción Matlab & Simulink Student Suite	5,75	5,75
	MO.01	2,000 h	Mano de obra del profesor tutor	30,68	61,36
		2,000 %	Costes indirectos	879,55	17,59
			Precio total por ud		897,14

Tabla 16. Cuadro de precios descompuestos del tercer capítulo del presupuesto

Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

Nº	Código	Ud	Descripción		Total
4 4. Fase de procesado					
4.1 04.01		ud	Aplicación de CHARMED a las imágenes dw-MRI en el cluster de computación Trueno		
	MO.02	8,000 h	Mano de obra de la profesora cotutora	19,67	157,36
	MO.03	40,000 h	Mano de obra del alumno encargado de la realización del Trabajo de Fin de Grado	12,50	500,00
	MAT.01	1,000 mes	Ordenador portátil personal	19,99	19,99
	MAT.02	1,000 mes	Suscripción al software Mendeley	4,99	4,99
	MAT.03	1,000 mes	Suscripción Office 365 Empresa Básico	5,10	5,10
	MAT.04	1,000 mes	Suscripción Matlab & Simulink Student Suite	5,75	5,75
	MAQ.01	5,000 ud	DELL PowerEdge M630 (2x Intel Xeon E5-2680 V3)	224,24	1.121,20
	MAT.05	1,000 mes	Google One 2 TB	9,99	9,99
	MO.01	2,000 h	Mano de obra del profesor tutor	30,68	61,36
		2,000 %	Costes indirectos	1.885,74	37,71
			Precio total por ud		1.923,45

Tabla 17. Cuadro de precios descompuestos del cuarto capítulo del presupuesto

Nº	Código	Ud	Descripción		Total
5 5. Fase de postprocesado					
5.1 05.01		ud	Aplicación del análisis Tract-Based Spatial Statistics de FSL a las imágenes obtenidas del procesado		
	MO.02	10,000 h	Mano de obra de la profesora cotutora	19,67	196,70
	MO.03	50,000 h	Mano de obra del alumno encargado de la realización del Trabajo de Fin de Grado	12,50	625,00
	MAT.01	1,000 mes	Ordenador portátil personal	19,99	19,99
	MAT.04	1,000 mes	Suscripción Matlab & Simulink Student Suite	5,75	5,75
	MAT.03	1,000 mes	Suscripción Office 365 Empresa Básico	5,10	5,10
	MAT.05	1,000 mes	Google One 2 TB	9,99	9,99
	MO.01	2,000 h	Mano de obra del profesor tutor	30,68	61,36
	MAT.02	1,000 mes	Suscripción al software Mendeley	4,99	4,99
		2,000 %	Costes indirectos	928,88	18,58
			Precio total por ud		947,46

Tabla 18. Cuadro de precios descompuestos del quinto capítulo del presupuesto

Nº	Código	Ud	Descripción		Total
6 6. Elaboración de la memoria y el presupuesto					
6.1 06.01		ud	Elaboración de la memoria y el presupuesto		
	MO.01	4,500 h	Mano de obra del profesor tutor	30,68	138,06
	MO.02	4,500 h	Mano de obra de la profesora cotutora	19,67	88,52
	MO.03	70,000 h	Mano de obra del alumno encargado de la realización del Trabajo de Fin de Grado	12,50	875,00
	MAT.01	1,500 mes	Ordenador portátil personal	19,99	29,99
	MAT.02	1,500 mes	Suscripción al software Mendeley	4,99	7,49
	MAT.03	1,500 mes	Suscripción Office 365 Empresa Básico	5,10	7,65
	MAT.05	1,500 mes	Google One 2 TB	9,99	14,99
		2,000 %	Costes indirectos	1.161,70	23,23
			Precio total por ud		1.184,93

Tabla 19. Cuadro de precios descompuestos del sexto capítulo del presupuesto

Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

Nº	Código	Ud	Descripción		Total
7 7. Preparación de la defensa oral					
7.1	07.01	ud	Preparación de la defensa		
	MO.01	4,000 h	Mano de obra del profesor tutor	30,68	122,72
	MO.02	6,000 h	Mano de obra de la profesora cotutora	19,67	118,02
	MO.03	40,000 h	Mano de obra del alumno encargado de la realización del Trabajo de Fin de Grado	12,50	500,00
	MAT.01	0,500 mes	Ordenador portátil personal	19,99	10,00
	MAT.02	0,500 mes	Suscripción al software Mendeley	4,99	2,50
	MAT.03	0,500 mes	Suscripción Office 365 Empresa Básico	5,10	2,55
	MAT.05	0,500 mes	Google One 2 TB	9,99	5,00
		2,000 %	Costes indirectos	760,79	15,22
			Precio total por ud		776,01

Tabla 20. Cuadro de precios descompuestos del séptimo capítulo del presupuesto

Por último, cabe destacar que en todas las unidades de obra se ha añadido un 2% de costes indirectos, los cuales sirven para dar un cierto margen de gasto para recursos como pueden ser los desplazamientos, el material de oficina, etcétera.

7.5. Mediciones

Este apartado sirve como complemento al anterior, aclarando el número de unidades necesarias de cada unidad de obra expuesta, para la elaboración del trabajo realizado, quedando:

01 1. Planteamiento del problema y búsqueda bibliográfica

Nº	Ud	Descripción	Medición
01.01	Ud	En esta fase se produjeron las primeras reuniones entre el estudiante a cargo del Trabajo de Fin de Grado y los tutores implicados, encargados de introducir el problema	
			Total ud : 1,00
01.02	Ud	Búsqueda bibliográfica y planteamiento del marco teórico	
			Total ud : 1,00

02 2. Obtención de las imágenes de la base de datos de Human Connectome Pr...

Nº	Ud	Descripción	Medición
02.01	Ud	Análisis exploratorio de datos	
			Total ud : 1,00

03 3. Fase de preprocesado

Nº	Ud	Descripción	Medición
03.01	Ud	Diezmado y ajuste de formato de las imágenes dw-MRI	
			Total ud : 1,00

04 4. Fase de procesado

Nº	Ud	Descripción	Medición
04.01	Ud	Aplicación de CHARMED a las imágenes dw-MRI en el cluster de computación Trueno	
			Total ud : 1,00

05 5. Fase de postprocesado

Nº	Ud	Descripción	Medición
05.01	Ud	Aplicación del análisis Tract-Based Spatial Statistics de FSL a las imágenes obtenidas del procesado	
			Total ud : 1,00

Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

06 6. Elaboración de la memoria y el presupuesto

Nº	Ud	Descripción	Medición
06.01	Ud	Elaboración de la memoria y el presupuesto	
			Total ud : 1,00

07 7. Preparación de la defensa oral

Nº	Ud	Descripción	Medición
07.01	Ud	Preparación de la defensa	
			Total ud : 1,00

Tabla 21. Mediciones relativas a las unidades de obras empleadas en este proyecto

Como puede apreciarse, en este caso particular, únicamente se requiere una unidad de cada unidad de obra, sin embargo, en caso contrario, sería necesario tenerlo en cuenta a la hora de presupuestar el proyecto.

7.6. Presupuestos parciales

En este apartado puede verse de forma sintética el coste total asociado a cada una de las unidades de obra que se han expuesto previamente, incluyendo, de izquierda a derecha, el número que designa a cada una de estas, su designación y el importe tanto en cifras como en letras.

Tabla 22. Cuadro resumen de los presupuestos parciales asociados al desarrollo de este proyecto

Nº	Designación	Importe	
		En cifra (Euros)	En letra (Euros)
1.1	1 1. Planteamiento del problema y búsqueda bibliográfica ud En esta fase se produjeron las primeras reuniones entre el estudiante a cargo del Trabajo de Fin de Grado y los tutores implicados, encargados de introducir el problema	505,17	QUINIENTOS CINCO EUROS CON DIECISIETE CÉNTIMOS
1.2	ud Búsqueda bibliográfica y planteamiento del marco teórico	646,46	SEISCIENTOS CUARENTA Y SEIS EUROS CON CUARENTA Y SEIS CÉNTIMOS
2.1	2 2. Obtención de las imágenes de la base de datos de Human Connectome Project ud Análisis exploratorio de datos	408,46	CUATROCIENTOS OCHO EUROS CON CUARENTA Y SEIS CÉNTIMOS
3.1	3 3. Fase de preprocesado ud Diezmado y ajuste de formato de las imágenes dw-MRI	897,14	OCHOCIENTOS NOVENTA Y SIETE EUROS CON CATORCE CÉNTIMOS
4.1	4 4. Fase de procesado ud Aplicación de CHARMED a las imágenes dw-MRI en el cluster de computación Trueno	1.923,45	MIL NOVECIENTOS VEINTITRES EUROS CON CUARENTA Y CINCO CÉNTIMOS
5.1	5 5. Fase de postprocesado ud Aplicación del análisis Tract-Based Spatial Statistics de FSL a las imágenes obtenidas del procesado	947,46	NOVECIENTOS CUARENTA Y SIETE EUROS CON CUARENTA Y SEIS CÉNTIMOS
6.1	6 6. Elaboración de la memoria y el presupuesto ud Elaboración de la memoria y el presupuesto	1.184,93	MIL CIENTO OCHENTA Y CUATRO EUROS CON NOVENTA Y TRES CÉNTIMOS
7.1	7 7. Preparación de la defensa oral ud Preparación de la defensa	776,01	SETECIENTOS SETENTA Y SEIS EUROS CON UN CÉNTIMO
	Valencia, Junio 2022 Ingeniería Biomédica Pablo Andújar Sánchez		

7.7. Presupuesto de ejecución por contrata

Por último, en la Tabla 14 puede apreciarse el presupuesto de ejecución por contrata. Puesto que este proyecto se ha desarrollado amparado por instituciones públicas como la Universidad Politécnica de Valencia y el Instituto de Neurociencias asociado al Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Universidad Miguel Hernández de Elche, se ha decidido configurar el programa Arquímedes para que elabore este presupuesto asumiendo que este será destinado al ámbito de la Administración Pública. Es por ello, que aparte de contemplar el pago de un 21% de IVA, se ha añadido también un 6% de beneficio industrial y un 13% de gastos generales, siendo estas cifras las empleadas habitualmente en este contexto.

Por tanto, como puede verse, en este presupuesto se tienen en cuenta, aparte de los costes ya detallados en los presupuestos parciales expuestos en el apartado anterior, los costes asociados a los impuestos y gastos recién mencionados, que se calculan como un porcentaje del total obtenido de estos presupuestos parciales.

Proyecto: Presupuesto relativo a la elaboración del Trabajo de Fin de Grado 'Estudio de asociacio...

Capítulo	Importe
1 1. Planteamiento del problema y búsqueda bibliográfica	1.151,63
2 2. Obtención de las imágenes de la base de datos de Human Connectome Proj...	408,46
3 3. Fase de preprocesado	897,14
4 4. Fase de procesado	1.923,45
5 5. Fase de postprocesado	947,46
6 6. Elaboración de la memoria y el presupuesto	1.184,93
7 7. Preparación de la defensa oral	776,01
Presupuesto de ejecución material	7.289,08
13% de gastos generales	947,58
6% de beneficio industrial	437,34
Suma	8.674,00
21% IVA	1.821,54
Presupuesto de ejecución por contrata	10.495,54

Asciende el presupuesto de ejecución por contrata a la expresada cantidad de DIEZ MIL CUATROCIENTOS NOVENTA Y CINCO EUROS CON CINCUENTA Y CUATRO CÉNTIMOS.

Valencia, Junio 2022
Ingeniería Biomédica

Pablo Andújar Sánchez

Tabla 23. Resumen del Presupuesto de Ejecución por Contrata asociado a este proyecto

Así, finalmente, el coste total presupuestado para este proyecto ascendería a un total de diez mil cuatrocientos noventa y cinco euros con cincuenta y cuatro céntimos.

Parte III

Anejos

ANEXO I: Conceptos teóricos básicos

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Anatomía

El sistema nervioso central (SNC) está formado por dos estructuras fundamentales como son el encéfalo y la médula espinal. Por su parte, el encéfalo se encuentra en el interior del cráneo y la médula espinal, íntimamente relacionada con el anterior, se encuentra canal vertebral, comunicado con el cráneo a través del conocido *foramen magnum*, un orificio que se encuentra en la base del cráneo y que permite la continuidad del SNC. (Kevin T. Patton & Gary A. Thibodeau, 2013)

El encéfalo, por su parte, puede subdividirse en cuatro estructuras como son el tronco del encéfalo, el cerebelo, el diencefalo y, por último, el cerebro. En esta última parte de la anatomía es en la que se centra este proyecto. Como puede apreciarse en la figura 1, estas estructuras poseen otras subdivisiones anatómicas que no serán analizadas en profundidad en el presente texto, puesto que no forman parte del objeto de estudio. (Osuna Suárez, 2016)

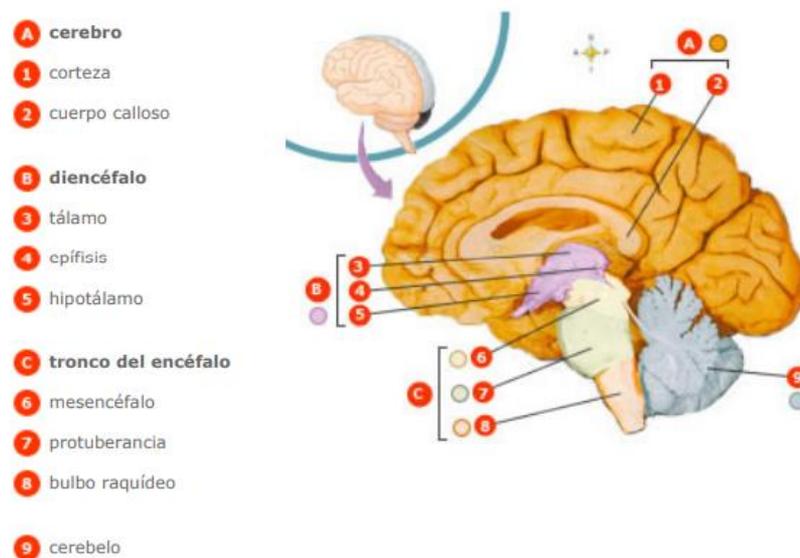


Ilustración de un corte sagital del encéfalo humano. (Kevin T. Patton & Gary A. Thibodeau, 2013)

Sin embargo, respecto al cerebro, cabe destacar que es una de las estructuras que más volumen ocupa en el conjunto del encéfalo, estando dividido este en dos hemisferios. A grandes rasgos, este está formado, en su parte más externa, por la corteza cerebral, formada a nivel histológico por la llamada sustancia gris. Esta estructura ha sido ampliamente estudiada, y como se puede apreciar en la figura 2, puede clasificarse en diferentes lóbulos en función de su disposición espacial, como son el occipital, el frontal, el parietal y los temporales.

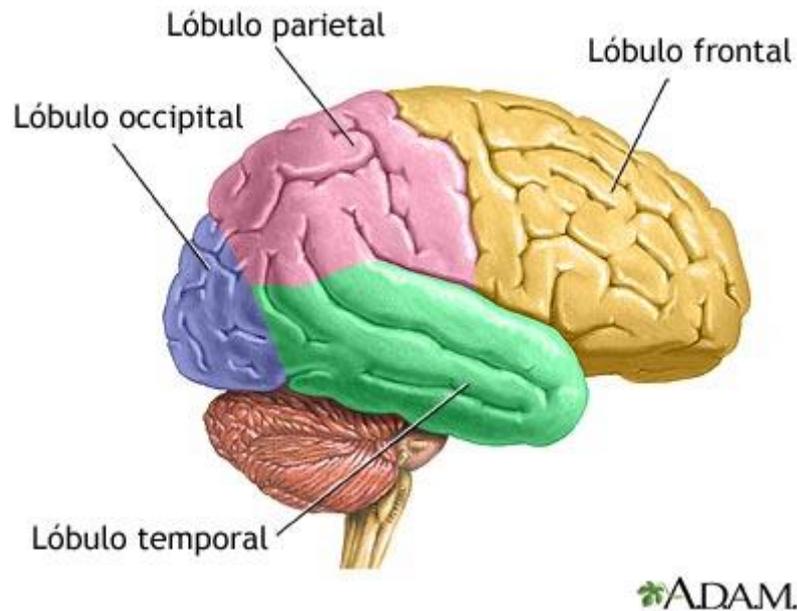


Ilustración de los lóbulos cerebrales humanos. Fuente: (*Lóbulos Del Cerebro: MedlinePlus Enciclopedia Médica Ilustración, 2020*)

Bajo esta corteza, se encuentra la llamada sustancia blanca, objeto de estudio en este proyecto y, por último, comunicando los dos mencionados hemisferios, y, en la parte más profunda del cerebro, se encuentran los llamados núcleos estriados. Cabe destacar que estas dos últimas estructuras que se encuentran en la zona subcortical del cerebro poseen funciones múltiples y variadas, y una única estructura anatómica no posee una función principal, sino que está involucrada en multitud de procesos, como puede ser la transmisión de impulsos desde la corteza a otras estructuras del encéfalo, o la conexión interhemisférica en el propio cerebro. En el caso de la materia gris que forma la corteza, esta sí se ha clasificado dependiendo de las funciones principales que cumplen diferentes zonas mediante las conocidas como áreas de Broadmann, cuya disposición anatómica puede verse en la siguiente figura. (Osuna Suárez, 2016)

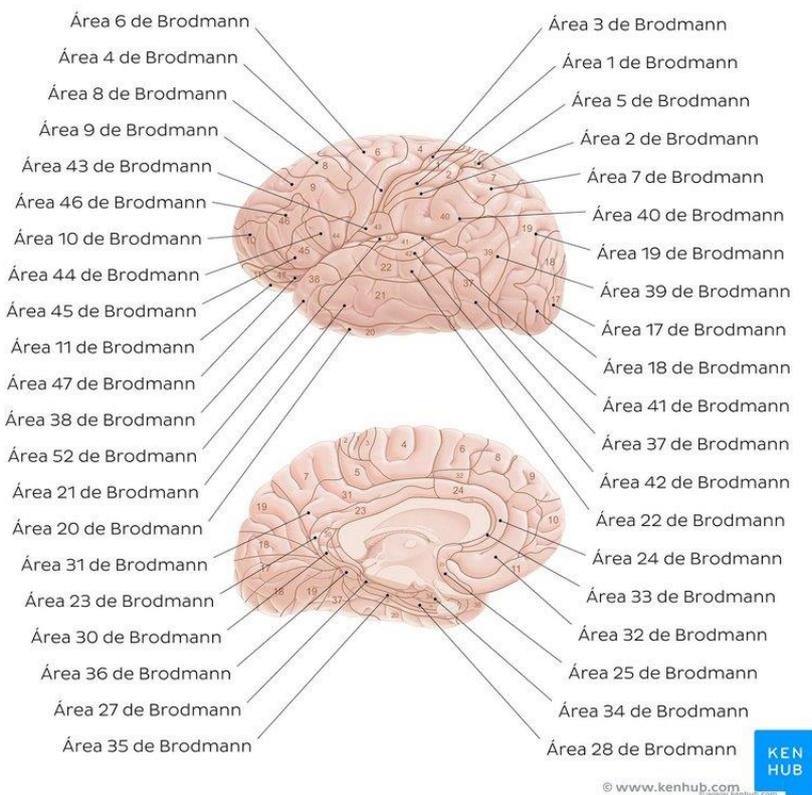


Ilustración de las áreas de Brodmann. Fuente: (Áreas de Brodmann: Anatomía y Funciones / Kenhub, 2022)

A continuación, se va a profundizar, desde un punto de vista histológico en el análisis de la sustancia blanca del cerebro, puesto que el análisis que se pretende realizar trata acerca de la integridad de la microestructura de este tejido, y, por tanto, las nociones anatómicas dadas, teniendo en cuenta la gran complejidad anatómica del cerebro, únicamente pretenden servir a modo introductorio.

Sustancia gris y sustancia blanca

Cuando se habla de las células que forman el tejido del sistema nervioso central, suele mencionarse en términos genéricos a las neuronas y las células gliales.

Dentro de las células gliales, pueden distinguirse distintos subtipos, pero todas ellas comparten la función genérica de mantener el tejido nervioso en condiciones adecuadas, con el objetivo de asegurar que las neuronas se encuentran en estado óptimo, sirviendo la glía incluso de soporte estructural para estas.

Así, las principales células gliales son, en primer lugar, los oligodendrocitos, que son las células responsables de recubrir los axones de las neuronas en el SNC con las llamadas vainas de mielina, proporcionándoles una mejor conductividad eléctrica que se traduce en una mayor velocidad de transmisión del potencial de acción las neuronas. De hecho, como se mencionará más adelante, estas estructuras en forma de vainas son las responsables de las principales particularidades que la sustancia blanca posee.

En segundo lugar, se encuentran los astrocitos. Estos sirven principalmente para proporcionar soporte a las neuronas, gracias a su estructura interna, que cuenta con un citoesqueleto especialmente desarrollado.

Asimismo, los astrocitos se subdividen en dos tipos en función de si se encuentran en la sustancia gris, o en la sustancia blanca. Aquellos que se encuentran próximos a la corteza cerebral y, por tanto, en contacto con la sustancia gris, son los llamados astrocitos protoplasmáticos, de los que es característico una marcada ramificación celular, que tiene como objetivo entrar en contacto con las neuronas de estas zonas, pero también con la piamadre y los capilares sanguíneos. Es por ello por lo que estas células están involucradas en la regulación de las concentraciones de iones en el medio extracelular del tejido, y también en el transporte de metabolitos desde las neuronas hasta el medio y también, de este hasta ellas. Además, al estar vinculados a los capilares sanguíneos que llegan al cerebro, se considera que estas células forman parte de la llamada barrera hematoencefálica, encargada de, principalmente, regular la entrada de distintas sustancias del torrente sanguíneo al tejido del sistema nervioso central, protegiéndolo. El otro tipo de astrocitos, llamados fibrosos, se encuentran en la sustancia blanca y cumplen funciones relacionadas con la reparación de tejidos dañados.

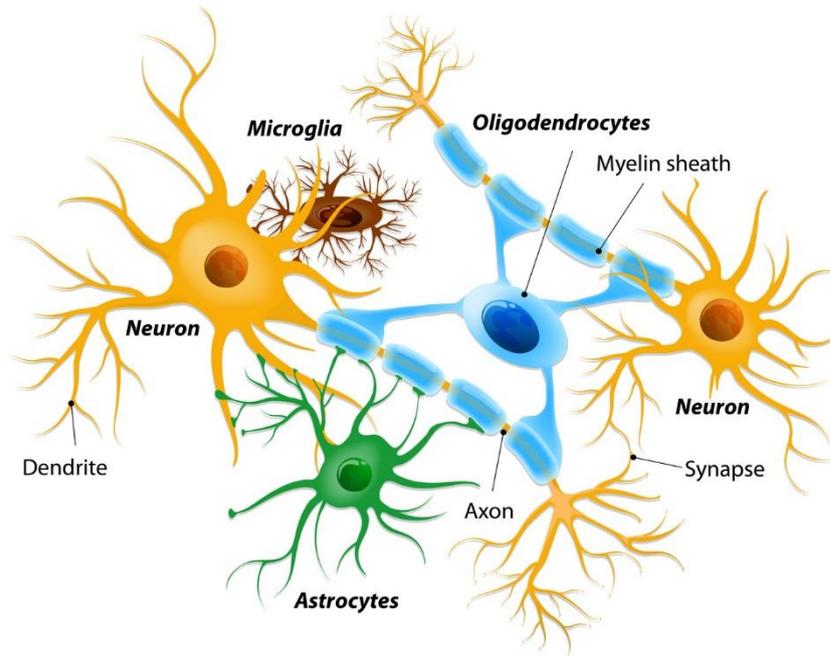
Para continuar, es necesario mencionar las células endoteliales, de las que forman parte los endotelios, los pericitos y las células coroidales. Estas están íntimamente ligadas a las estructuras llamadas ventrículos, caracterizados por poseer en su interior el llamado líquido cefalorraquídeo y en cuya producción están implicadas. El líquido cefalorraquídeo tiene como función la protección del tejido nervioso, sirviendo como amortiguador en caso de este se viera sometido a algún impacto, y también está implicado en la eliminación de ciertos productos de desecho que produce el tejido nervioso.

Por último, es necesario mencionar a las células de menor tamaño del sistema nervioso central y que conforman la denominada microglía. Estas, son las encargadas de defender el tejido nervioso de agentes patógenos, y en caso de que estos aparezcan, este tipo de células migra a la localización de las lesiones que se hayan podido producir, transformándose en otro tipo de células características del sistema inmune, llamadas macrófagos, capaces de fagocitar agentes dañinos que puedan estar afectando al sistema nervioso.

Pasando a hablar de las principales células que forman el sistema nervioso central y, concretamente, el cerebro, tenemos a las ampliamente conocidas neuronas, células especializadas en transmitir información mediante impulsos eléctricos y señales químicas que dotan de sus funciones más características al sistema nervioso. Estas están formadas por tres estructuras principales: el soma que constituye el cuerpo de la célula en el que se encuentran la mayor parte de orgánulos celulares, las dendritas, que son pequeñas prolongaciones que se encuentran en el soma y que se encargan de recibir impulsos nerviosos provenientes de otras neuronas, y, por último, el axón, que es una estructura alargada y que puede llegar a tener gran longitud y que se encarga de transmitir el potencial de acción de una neurona a la siguiente.

El proceso por el que dos neuronas intercambian información se denomina sinapsis, y ocurre entre el axón de la neurona que emite el mensaje en forma de neurotransmisores en respuesta a la llegada de un impulso eléctrico, y las dendritas de la neurona receptora, que detectarán la presencia de ciertos neurotransmisores en el espacio intersináptico, y, en función de su

naturaleza, se producirán respuestas que pueden ser tanto excitatorias como inhibitorias. (Osuna Suárez, 2016)



Representación esquemática de las principales células del SNC. Fuente: (*La Microglía En El Sistema Nervioso Central - MiSistemalnmune, n.d.*)

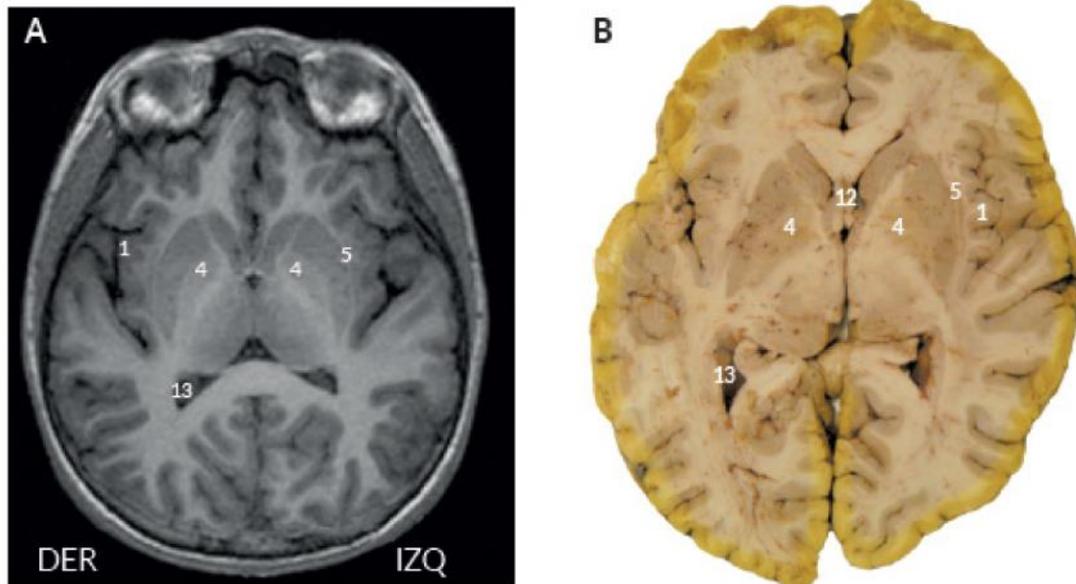
Pasando a hablar del tejido nervioso, que tiene como subunidades al conjunto de células recién descritas, es importante, y especialmente en este proyecto, distinguir la sustancia gris de la sustancia blanca.

La sustancia gris se encuentra en la parte superficial del cerebro como se ha mencionado, y en ella se encuentran principalmente los somas o cuerpos neuronales de las neuronas, junto con sus dendritas, y el cono axonal que une el soma con el axón. Este tejido posee un aspecto grisáceo y es por ello que recibe este nombre, así como ocurre con la sustancia blanca, que debe su aspecto a la mielina que recubre los axones y, que, por su naturaleza lipídica, da esta coloración al tejido. En el caso de esta última, en ella encontramos principalmente los axones de las neuronas cuyo soma encontramos en la sustancia gris. Cabe destacar, que la sustancia blanca tiene como rasgo característico, la abundancia de oligodendrocitos encargados de cubrir los axones neuronales de vainas de mielina, permitiendo que se produzca un fenómeno conocido como conducción saltatoria del potencial de acción, y que permite que el paso de impulso eléctrico que contiene la información que se encarga de transmitir la neurona, llegue a tener velocidades sorprendentemente altas, del orden de 60 m/s. En la figura 5 puede observarse un corte axial del cerebro en los que la sustancia gris y sustancia blanca aparecen perfectamente delimitadas.

Para finalizar, respecto a la sustancia blanca, cabe destacar que los axones se agrupan en haces o tractos, de manera que el conjunto de axones agrupados dentro de un mismo tracto, se encargan de transmitir información de una misma naturaleza. Por lo general, se suelen distinguir

Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

tractos ascendentes o sensitivos, que son aquellos que llevan desde la médula espinal hasta el encéfalo información, mientras que, por otra parte, tenemos tractos descendentes o motores, que son los encargados de llevar desde el encéfalo, a través de la médula espinal, y finalmente al resto del cuerpo, las órdenes motoras pertinentes que tienen origen en el SNC. (Osuna Suárez, 2016)



Cortes axiales del cerebro obtenidos mediante imágenes de resonancia magnética potenciada en T1 (A) e imagen del tejido mediante corte anatómico *ex vivo* (B). Fuente: (Osuna Suárez, 2016)

Es importante subrayar, que a pesar de que pueda parecer inocuo, el hecho de que los axones neuronales formen agrupaciones como son los tractos en el caso de la materia blanca, es lo que permite obtener las imágenes de resonancia magnética potenciadas en difusión de las que se hablará en profundidad en el siguiente apartado. Esto es así, puesto que dichas estructuras constituyen barreras espaciales en la difusión del agua que contiene el tejido nervioso, favoreciendo que esta se mueva con una tendencia direccional marcada, o lo que es lo mismo, con un desplazamiento anisotrópico.

Resonancia magnética potenciada en difusión

Conceptos básicos

Las imágenes de resonancia magnética se pueden obtener gracias a la combinación de numerosos principios físicos que son capaces de explicar el comportamiento de diferentes partículas subatómicas como son los electrones, protones y neutrones, así como también el de los átomos que estos forman, parametrizándolo.

El protón es la partícula protagonista en el contexto de las imágenes de resonancia magnética por una serie de motivos que se expondrán a continuación. Pero, antes de continuar, es importante caracterizar dicha partícula, señalando aquellas características que comparte con otras partículas subatómicas y también hablando de aquellos factores que lo diferencian de las anteriores.

En el caso de los electrones, estos son modelados en física como partículas puntuales cargadas negativamente, y dicho modelado, cuya corrección ha sido comprobada experimentalmente, los convierte en una de las partículas subatómicas más sencillas, pudiendo afirmar que estos no poseen una estructura. Por su parte, los protones y neutrones son partículas con un comportamiento más complejo.

En el caso de los protones, estos comparten con los electrones la magnitud de su carga ($-1.6 \cdot 10^{-19}$ C), pero con signo positivo y, además, el llamado spin cuántico, que modela el momento angular de giro que poseen las partículas subatómicas cargadas, que se encuentran girando sobre sí mismas, realizado el conocido como movimiento de *spinning*, siguiendo el eje marcado por dicho spin que, por ser una magnitud vectorial, posee dirección y sentido, y que tiene un valor de $-1/2$.

Por el contrario, como rasgos diferenciales, el protón es una partícula que posee una masa 1836 veces mayor que la del electrón, lo que lo convierte en una partícula no puntual, sino que posee una estructura con un radio de carga de 0.8 a 0.9 femtómetros. Además, aparte de ser capaces de interactuar electromagnéticamente con otras partículas cargadas, los protones también entablan interacciones con partículas eléctricamente neutras como los neutrones, enlazándose a ellos para dar integridad a los núcleos atómicos, y evitando las fuerzas electromagnéticas de repulsión que los protones poseen entre sí. Estas fuertes interacciones entre neutrones y protones se deben a la magnitud de su spin cuántico.

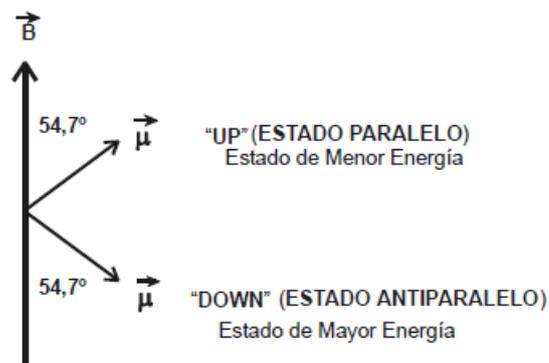
Las propiedades físicas más relevantes de dichas partículas de cara a la obtención de imágenes de resonancia magnética son el momento magnético dipolar y el momento magnético nuclear.

Por su parte, el momento magnético dipolar es una característica de los dipolos magnéticos, que poseen partículas cargadas como electrones y protones. Estos, al ser partículas regidas por la

física cuántica, poseen una masa, carga y spin discretos y únicos, así como ocurre con su momento magnético dipolar. Este modelado discreto, se extiende también a la interacción que dichas partículas subatómicas generan en los átomos que forman, como el hidrógeno, al ser sometidas a un campo magnético externo, pudiendo adoptar únicamente dos estados discretos respecto a este. Estos estados hacen referencia a que el spin de dichas partículas siempre sigue la dirección de las líneas de campo magnético con una cierta angulación, pero puede adoptar dos sentidos, aquel coherente con las líneas de campo (denominado *up*), o el contrario (*down*). Esta orientación se traduce en dos estados energéticos sutilmente distintos, requiriendo una mayor energía posicionarse en orientación *down*, es decir, con un sentido opuesto a las líneas de campo magnético, que posicionarse en un sentido coherente a dichas líneas.

Esta diferencia de energía entre ambos estados es aquella que debería aportar una onda electromagnética a las partículas en cuestión para hacerlas pasar de un estado, al contrario, debiendo poseer además una frecuencia concreta, denominada frecuencia de resonancia.

Estos dos estados mencionados anteriormente en el caso del hidrógeno están caracterizados por una energía concreta, así como formar un cierto ángulo respecto a la dirección longitudinal de la fuerza de campo magnético, como puede apreciarse en la figura 6.



Representación esquemática de los dos estados energéticos en los que puede encontrarse un átomo de hidrógeno en función de la orientación de $\vec{\mu}$. Fuente: (Hendrick, 2008)

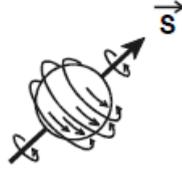
Cabe destacar, que, en este punto, si el modelado se estuviera realizando desde los principios de la mecánica clásica, la orientación del momento magnético debería de encontrar su estado de mínima energía al alinearse por completo con el campo magnético, sin embargo, el hecho de que este permanezca en un ángulo de 54.7° se produce por la aplicación de las leyes de la mecánica cuántica, teniendo en cuenta que estamos hablando de átomos y partículas subatómicas. Esta orientación puede mantenerse gracias al movimiento de giro sobre sí mismas que realizan las partículas y del que se hablará a continuación.

Llegados a este punto es importante señalar que tanto el momento magnético dipolar $\vec{\mu}$ como el spin cuántico \vec{s} son magnitudes vectoriales íntimamente relacionadas mediante el cociente magnético nuclear γ del que se hablará en profundidad más adelante, de acuerdo con (1):

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{s} \quad (1)$$

Sin embargo, ambos vectores describen, a pesar de su relación directa, propiedades muy distintas de las partículas, haciendo referencia el vector de spin a las propiedades mecánicas del

movimiento de *spinning* que las partículas realizan alrededor de sí mismas, mientras que el momento magnético nuclear se encuentra relacionado con las propiedades magnéticas de un elemento. Como puede apreciarse en la figura 7, este vector de spin se encuentra en el eje de giro de la partícula sobre sí misma, de la misma manera que lo hace el momento magnético.



Representación del vector de spin de una partícula, dispuesto de acuerdo con el eje de giro de esta. Fuente: (Gili & Alonso, 2015)

Respecto a la cuantificación del momento magnético dipolar, este fue predicho mediante el modelo de Dirac desarrollado en 1928, y que consiguió una serie de resultados sorprendentemente precisos, al poder asumir que los electrones son partículas puntuales. La expresión del momento magnético nuclear aplicado a electrones es la siguiente:

$$\mu_e = \frac{q_e h}{4\pi m_e} \quad (2)$$

Esta ecuación propone que el momento magnético dipolar de los protones es directamente proporcional a su carga (q), así como a su spin $\frac{h}{4\pi}$, e inversamente proporcional a su masa (m).

A pesar del éxito del mencionado modelo en la predicción del momento magnético dipolar del electrón, que fue comprobado experimentalmente más tarde, este mismo modelo demostró no servir para caracterizar a los protones, prediciendo un valor para su momento magnético nuclear tres veces por debajo de las medidas experimentales que se obtuvieron, de manera que se comprueba lo siguiente:

$$\mu_N = \frac{q_p h}{4\pi m_p} \quad (3) \qquad \mu_p = 2.79\mu_N \quad (4)$$

Siendo (3) la expresión del que posteriormente se denominaría magnetón nuclear, dependiente de la constante de Planck (h), y que se emplearía como referencia para expresión del momento magnético dipolar de los nucleones como ocurre en (4), pasando de modelar dichos elementos como partículas de Dirac, puntuales, a partículas no puntuales, comprobándose posteriormente que estas, están compuestas por otros elementos de menor tamaño, como son los quarks. Así, por tanto, se comprobó que los protones eran partículas complejas y no estrictamente fundamentales, al poseer subunidades que los formaban.

En vista de las expresiones recién expuestas, cabe destacar que, puesto que los protones son partículas con una masa muy superior a los electrones, estos últimos poseen un momento magnético nuclear 658 veces mayor. Esto es especialmente relevante en el caso del hidrógeno, el átomo protagonista en el caso de la obtención de la señal en imágenes de resonancia magnética, puesto que este, al estar formado únicamente por un protón y un electrón, puede ser excitado con ondas electromagnéticas con dos valores discretos, uno afectaría a protones y

otro, a electrones, siendo mucho mayor en el caso de los electrones y haciendo esto inviable a esta partícula para la obtención de la señal de resonancia magnética, puesto que el pulso que se necesitaría para excitarlos, estaría en el rango de las microondas, una radiación con poca capacidad de penetración en los tejidos humanos y que, además, poseen una energía demasiado alta como para que se pudieran obtener imágenes de resonancia magnética de forma segura en humanos.

Así, la partícula subatómica principal en el caso de la resonancia magnética son los protones que forman el núcleo de los átomos de hidrógeno, que pueden ser excitados mediante ondas electromagnéticas que se encuentran en el rango de la radiofrecuencia.

Llegados a este punto, cabe destacar, que los neutrones también pueden poseer un momento magnético dipolar a pesar de ser partículas eléctricamente neutras, lo que es contrario al modelo de Dirac mencionado previamente, demostrando poseer un valor de $\mu_n = -1.91\mu_N$. Esto ocurre por el mismo motivo que dicho modelo no predecía adecuadamente esta magnitud para los protones, y es que los neutrones, como los protones, no pueden ser considerados partículas puntuales al estar formados por lo mencionados quarks, cuya existencia explica también las interacciones a priori inexplicables, que se encontraban entre protones y neutrones en los núcleos de átomos con un número atómico superior al del hidrógeno, cumpliéndose siempre en estos casos, que el número de neutrones debe ser igual o superior al número de protones presentes en el núcleo. Así, a pesar de que en el caso de la resonancia magnética se fundamenta básicamente en el comportamiento de los átomos de hidrógeno que carecen de neutrones, es importante mencionar que otros átomos, para poder presentar resonancia magnética, deben poseer en su núcleo un número impar de protones y/o un número impar de neutrones.

Esto es así puesto que, cuando se habla del núcleo atómico en su conjunto, este poseerá en función de la combinación de momentos magnéticos dipolares de las partículas que lo integran, un momento magnético nuclear que en estos casos es no nulo, y que caracteriza el comportamiento que estos átomos muestran cuando son sometidos a campos magnéticos externos.

En el caso de hidrógeno, cabe destacar que, por su abundancia en los tejidos orgánicos de los animales y su sencillez estructural como átomo, este es el más idóneo de los elementos para ser detectado *in vivo* en experimentos relacionados con la resonancia magnética, y de los que se derivan las imágenes de resonancia magnética que actualmente conocemos.

De hecho, se estima que la presencia de hidrógeno en tejidos animales es de 10^{19} átomos por mm^3 . Esta abundancia permite pasar a modelar el fenómeno que da lugar a la señal empleada para generar imágenes de resonancia magnética como un efecto colectivo denominado magnetización de tejidos, que puede ser modelada desde conceptos de la mecánica clásica, siempre siendo consciente de que el origen se encuentra a nivel subatómico como se ha desarrollado en este apartado.

Otro factor del que se deriva la conceptualización de la magnetización de tejidos es el hecho de que, cuando un conjunto numeroso de átomos de hidrógeno es sometido a un campo magnético externo, no existe un número equilibrado de partículas en estado *up* y *down*; en caso contrario no existiría dicho fenómeno. Afortunadamente, que para un átomo de hidrógeno sea menos

costoso energéticamente mantenerse alineado en el sentido de las líneas del campo magnético, lleva a que una mayor cantidad de estos se encuentren en estado *up*.

Este fenómeno anterior, viene modelado por la ecuación de Boltzman, que describe estadísticamente el comportamiento de un sistema termodinámico fuera del equilibrio, como es el caso de los tejidos orgánicos sometidos a la perturbación que supone un campo magnético externo. Según este modelo estadístico, para 1.5 T, existe un desequilibrio de cinco átomos de hidrógeno más por millón en estado *up*, en comparación a los que hay en estado *down*, siendo este desbalanceo directamente proporcional a la fuerza de campo magnético a la que se someten dichos átomos y está modelado en la expresión (5), donde *f* indica una función de proporcionalidad directa y T es la temperatura absoluta a la que se encuentra el sistema que se quiere analizar:

$$\frac{N_{UP}}{N_{DOWN}} = 1 + f \left(\frac{\gamma \cdot B}{T} \right) (5)$$

La diferencia de energía conjunta entre estos dos estados es clave en el caso del proceso de adquisición de imágenes de resonancia magnética, y depende únicamente de la magnitud del momento magnético dipolar del tejido (μ) y la del campo magnético externo aplicado (B_0):

$$\Delta E = \mu B_0 (6)$$

Esta energía será aquella que deberá poseer un pulso electromagnético para hacer pasar a los átomos de hidrógeno de su estado de energía más bajo, al más alto. Y, puesto que la energía de una onda está íntimamente ligada con la frecuencia que esta posee, esta última será un parámetro clave recibiendo en este caso un nombre propio, la frecuencia de Larmor, que puede calcularse siguiendo la expresión (7):

$$\Delta E = h\nu_0 = h \frac{\omega_0}{2\pi} = \mu B_0 (7)$$

Siendo ν_0 la frecuencia de Larmor en unidades de Hertz, y ω_0 la misma magnitud expresada como pulsación, en radianes por segundo.

De las expresiones (6) y (7) se deriva la ecuación de Larmor (8), siendo γ_p la constante giromagnética, que es el ratio entre el momento magnético dipolar del protón y su momento angular de spin (9):

$$\omega_0 = \gamma_p B_0 (8) \quad \gamma_p = \frac{2\pi\mu_p}{h} (9)$$

La constante giromagnética suele expresarse en unidades de MHz/T, siendo el cálculo de la frecuencia de Larmor trivial conocido el campo magnético al que se someten los tejidos sujetos a estudio, pero de vital importancia, pues la señal de resonancia magnética estará codificada en frecuencia. Empleando como ejemplo los átomos de hidrógeno presentes en los tejidos humanos, conocidas la fuerza de campo magnético externo (1.5 T en este caso) y la constante giromagnética para dicho elemento (42.6 MHz/T), basándose en (8) es:

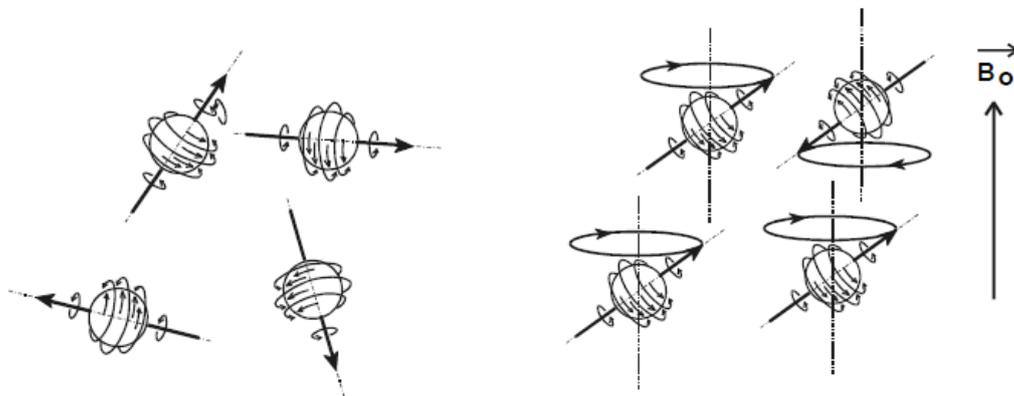
$$\nu_0 = \frac{\omega_0}{2\pi} = \frac{\gamma_p B_0}{2\pi} = 63.9 \text{ MHz} (10)$$

Es importante señalar que, a mayor fuerza de campo magnético, mayor razón señal-ruido se obtiene, influyendo esto también la codificación en frecuencia que posee la señal de resonancia magnética. En el caso del presente estudio, se han empleado imágenes obtenidas mediante la utilización de un campo magnético de 3 T, siendo por tanto la frecuencia de Larmor el doble de la calculada en (10), es decir de 127.8 MHz. (Hendrick, 2008)

Pasando a hablar de la señal de resonancia magnética, desde el punto de vista del volumen virtual que forma un vóxel, en el que se realiza el muestreo, parece evidente que para poder distinguir aquella magnetización que procede de los tejidos, de la que es propia del campo magnético aplicado a estos, será necesario emplear una estrategia concreta.

En primer lugar, será necesario definir un vector de magnetización para cada vóxel como la resultante del conjunto de momentos magnéticos de los átomos de hidrógeno que se encuentren en dicho volumen, y que podrá ser detectado a escala macroscópica. Este vector, será además descompuesto en dos componentes: la magnetización longitudinal \vec{M}_z , correspondiente a la proyección de los diferentes momentos magnéticos sobre la dirección longitudinal que marca el campo magnético externo aplicado, y la magnetización transversal \vec{M}_{xy} , correspondiente a la proyección de estos momentos magnéticos en el plano transversal a dicho eje longitudinal.

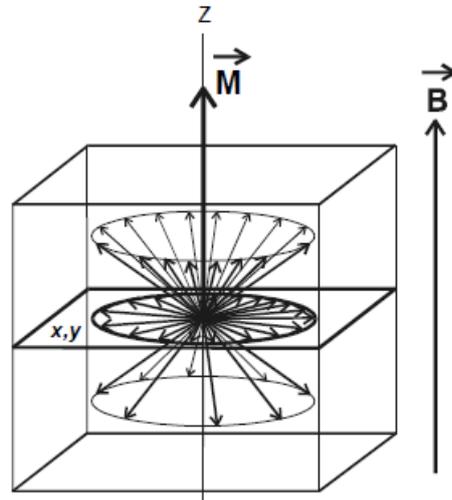
Este vector magnetización aparece simplemente por el hecho de someter un conjunto de átomos de hidrógeno a un campo magnético externo lo suficientemente potente, apareciendo además el conocido movimiento de precesión de los vectores de spin, que también se rigen por la frecuencia de Larmor mencionada anteriormente. Esto queda reflejado en la figura 7:



Representación de los átomos de hidrógeno sin ser sometidos a un campo magnético externo (izquierda) y sometidos a un campo magnético externo (derecha). Fuente:(Gili & Alonso, 2015)

En el caso de RMI, lo que se hace es manipular este vector de magnetización \vec{M} , teniendo en cuenta que la componente longitudinal \vec{M}_z , se maximiza en estado de equilibrio del sistema termodinámico que forma el vóxel, siendo difícil de medir por estar alineada con el campo magnético principal. Por el contrario, la componente \vec{M}_{xy} del conjunto de los átomos del vóxel en equilibrio es nula, puesto que, a pesar de precesar a una misma frecuencia, estos se encuentran desfasados unos de otros, por pequeñas variaciones locales del campo magnético debidas al entorno bioquímico en el que se encuentra cada átomo, así como aquellas variaciones

que producen los gradientes de campo magnético a los que se somete a los tejidos, con una finalidad concreta que será definida más adelante. En la figura 9, encontramos una representación del vector de magnetización en estado de equilibrio, en la que encontramos un desfase que como se indica, se debe a los diferentes campos magnéticos existentes cuyas componentes se exponen en (11).

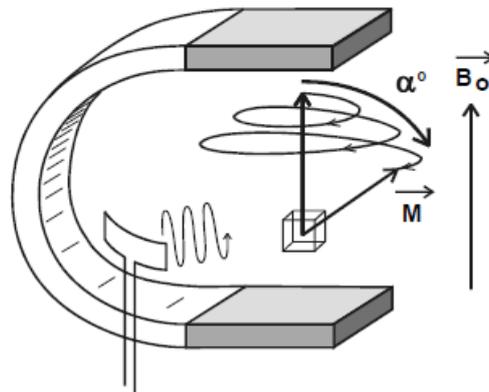


Representación del vector de magnetización de un vóxel en estado de equilibrio, siendo máximo en la dirección longitudinal, y nulo en el plano transversal xy, por el desfase existente en los diferentes vectores de spin de los átomos de hidrógeno. Fuente: (Gili & Alonso, 2015)

$$\vec{B} = \vec{B}_0 + \vec{B}_{grad} + \vec{B}_{bioq} \quad (11)$$

Dejando atrás el estado de equilibrio en el que se encuentran los átomos de hidrógeno cuando estos están sometidos a un campo magnético externo, pero no han sido expuestos a un pulso de radiofrecuencia, se va a exponer la parte del proceso de adquisición de RMI en la que este estado de equilibrio se altera, exponiendo los motivos, así como los mecanismos físicos que explican que esto ocurra.

La alteración de este estado de equilibrio se produce por la excitación nuclear que intencionalmente se induce en los átomos de hidrógeno mediante un pulso de radiofrecuencia. Este pulso de radiofrecuencia tiene origen en las llamadas antenas emisoras de la maquinaria responsable de la obtención de imágenes de resonancia magnética, y su objetivo es conseguir que el vector de magnetización que se viene mencionando, se desplace por completo al plano transversal en el que podrá ser medido, para lo que será necesario un aporte de energía externo, y que será caracterizado por el ángulo de inclinación α , que en un sistema de referencia rotatorio, el vector de magnetización adquirirá desde la dirección longitudinal hasta el plano transversal mencionado previamente. Este vector, para desplazarse, realiza un movimiento conocido como nutación que puede apreciarse en la figura 10, en la que todavía no se ha pasado a un sistema de referencia rotatorio.



Representación esquemática del movimiento de nutación que describe el vector de magnetización al ser sometido a un pulso de radiofrecuencia. Fuente: (Gili & Alonso, 2015)

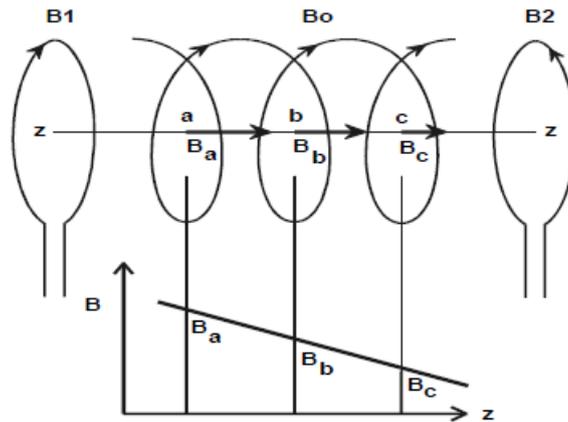
En este punto cabe reseñar la importancia el papel de la codificación en frecuencia que rige todo el proceso de obtención de la señal de resonancia magnética, y que debe de ser tenido en cuenta tanto en la emisión del mencionado pulso de radiofrecuencia como en la recepción de la señal que procede de la relajación de este estado de excitación por el que pasan los vóxeles y su vector de magnetización.

El propósito de someter a los tejidos a un pulso de radiofrecuencia es hacer que el vector de magnetización pase de ser nulo en el plano transversal y máximo en la dirección longitudinal, a ser nulo en dicha dirección, y maximizarse en el plano transversal. Esto ocurre puesto que, cuando el pulso de radiofrecuencia impacta con los átomos de hidrógeno generando resonancia, el número de átomos en estado *up*, igual al número de estos en estado *down*, lo que lleva a \vec{M}_z a anularse. Además, otro efecto de este pulso de radiofrecuencia es hacer que el vector de spin de todos los átomos de hidrógeno que se encontraban realizando el mencionado movimiento de precesión, pero desfasados, entren en fase, maximizando la componente en el plano transversal de la magnetización \vec{M}_{xy} .

A pesar de que la frecuencia de Larmor se deriva únicamente de la constante giromagnética de los átomos de hidrógeno y el campo magnético externo aplicado, a priori conocido, cabe destacar que en vista de la expresión (11), los diferentes tejidos sometidos al campo magnético principal generado por el equipo de resonancia magnética, también están expuestos a otras dos componentes de magnitud significativamente menor y de influencia local, de inducción magnética, como son \vec{B}_{grad} y \vec{B}_{bioq} . Esto debe ser tenido en cuenta en el proceso de generación del pulso de radiofrecuencia pues la frecuencia de este marcará aquellos vóxeles que son afectados por este, dando lugar a la selectividad espacial de los mismo solo modulando la frecuencia de emisión.

Por su parte, \vec{B}_{grad} hace referencia al campo magnético generado por los gradientes a los que se someten los tejidos objeto de análisis en RMI, que introducen una variación lineal sutil en estos con el objetivo de codificar espacialmente los vóxeles que los componen en frecuencia y ser capaces de seleccionar el plano tomográfico que se adquiere en cada momento, así como su grosor, y también para localizar en dicho plano la posición exacta que ocupa cada vóxel.

Estos gradientes de campo magnético por definición en el caso de RMI son variaciones del campo magnético principal medidas a lo largo de una dirección. Estos se expresan mediante una magnitud vectorial llamada \vec{G} , cuyo módulo expresa la variación de campo magnético por unidad de longitud, expresada en mT/m, teniendo como dirección aquella en la que se pretende introducir la variación que el gradiente provoca, y cuyo sentido es positivo en la dirección en el que el campo magnético aumenta. En la figura 12 puede apreciarse esquemáticamente cómo diferentes puntos a lo largo de una dirección, gracias a las bobinas generadoras de gradiente, se encuentran sometidos a campos magnéticos distintos.



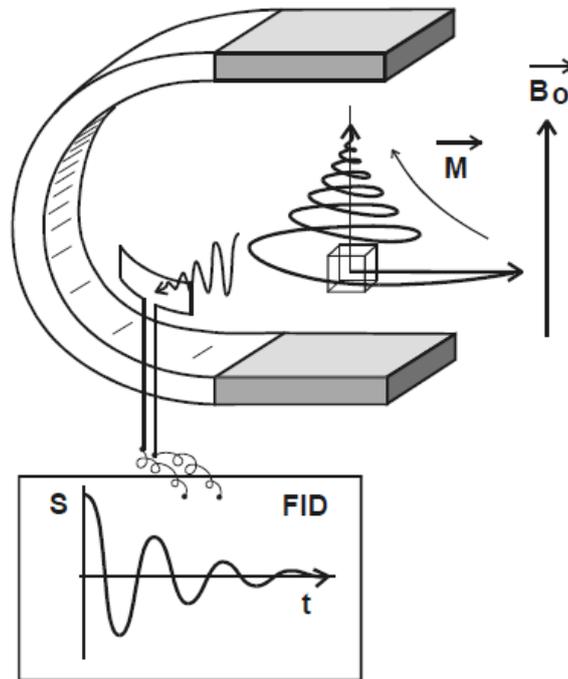
Representación del efecto de la aplicación de un gradiente electromagnético en la dirección longitudinal del campo magnético principal B_0 . Fuente: (Gili & Alonso, 2015)

El hecho de que toda la señal de resonancia magnética se base en una codificación en frecuencia lleva a que, tanto la emisión de pulsos de radiofrecuencia como la recepción de las señales de RMN que se derivan, se realice en un ancho de banda muy estrecho, de en torno a 100 kHz, teniendo típicamente como frecuencia portadora, la frecuencia de Larmor, calculada teniendo en cuenta las pequeñas inhomogeneidades que presentan los tejidos en términos de inducción magnética, generadas por los recién mencionados gradientes, así como los campos magnéticos bioquímicos a los que se somete un vóxel, de acuerdo al entorno bioquímico que el tejido que contiene provoca, y que será el responsable de generar el contraste en las imágenes de resonancia magnética en última instancia, influyendo en la señal adquirida en el proceso de relajación del vector de magnetización que se analizará a continuación.

Cuando la emisión del pulso de radiofrecuencia termina, habiendo producido la excitación que se ha explicado previamente, la magnetización vuelve a su posición inicial, maximizándose en la dirección longitudinal. Para ello, se produce un proceso de liberación de energía, en el que los átomos excitados transfieren la energía que caracteriza a dicho estado, a las moléculas del medio histoquímico que las rodean, a las que en su conjunto se suele llamar red, plasma, látex, etc.

El hecho de que este proceso de relajación se vea altamente influenciado por el medio histoquímico de un vóxel genera una alta variabilidad en las señales de resonancia magnética recogidas por las llamadas antenas receptoras, en las que las variaciones locales de campo magnético que se dan en este paso de la adquisición son recogidas gracias a que estas inducen la aparición de una señal eléctrica en dichas antenas, y este fenómeno es conocido como *Free*

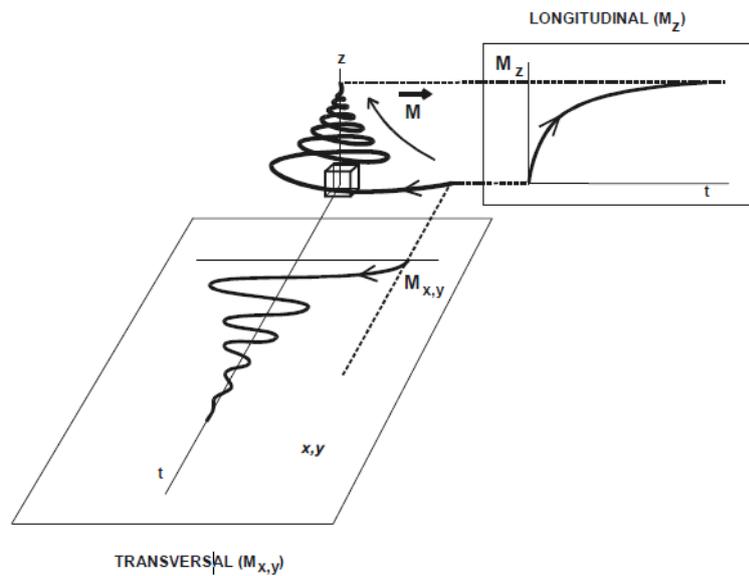
Induction Decay (FID), que es una señal senoidal que va disminuyendo de forma amortiguada su amplitud a lo largo del tiempo y que posee la misma frecuencia que el pulso de radiofrecuencia impuso en su emisión. Todo lo descrito puede apreciarse en la figura x que se muestra a continuación.



Representación esquemática del proceso de relajación del vóxel junto con la señal FID en la bobina receptora. Fuente: (Gili & Alonso, 2015)

El análisis de la señal FID permite obtener información sobre la densidad de átomos de hidrógeno en un vóxel, que será denotada como D , así como otros datos relacionados con el medio histoquímico del mismo mediante los parámetros llamados T_1 , T_2 y T_2^* , que se obtienen de analizar las variaciones del vector de magnetización tanto en el plano transversal como en la dirección longitudinal. Estos cuatro parámetros mencionados dan lugar a las cuatro potenciaciones básicas que se realizan en RMI de forma que cada uno de ellos da una información concreta de los tejidos objeto de estudio.

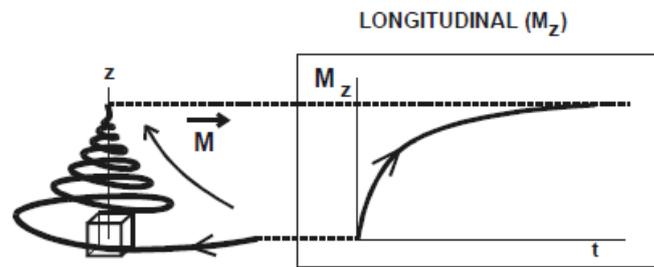
En la siguiente figura puede observarse de forma gráfica cómo evoluciona la magnetización en las dos direcciones mencionadas, y que son clave para las potenciaciones recién mencionadas.



Representación esquemática de la evolución de las diferentes componentes del vector de magnetización en el proceso de relajación nuclear. Fuente: (Gili & Alonso, 2015)

Las imágenes potenciadas en densidad protónica, o lo que es lo mismo en densidad de átomos de hidrógeno se obtienen enviando pulsos de 90° de forma repetitiva, y se generan teniendo en cuenta que la amplitud inicial de la señal FID, es directamente proporcional a D . Asimismo, es importante de cara a la interpretación de estas imágenes, entender que los átomos de hidrógeno, al estar formando radicales como $-CH_3$ u $-OH$, poseen frecuencias de precesión distintas, y esto lleva a que estos átomos puedan excitarse de forma separada de manera que si se consiguen excitar los radicales $-OH$ de forma independiente, se estará obteniendo una idea de la densidad de agua libre presente en el tejido. En el caso del agua ligada, es decir, aquella que se encuentra adyacente a otras partículas cargadas, etcétera, es difícil de detectar puesto que esta posee una frecuencia de resonancia, y, por tanto, una codificación en frecuencia muy dispersa. Por tanto, las imágenes potenciadas en densidad protónica indican básicamente la presencia de agua libre en los diferentes tejidos, siendo esta especialmente abundante en grasa o hueso medular, menos abundante en sustancia gris y blanca, y estando prácticamente ausente en hueso cortical o aire.

En el caso de las imágenes potenciadas en T1, estas se obtienen de estudiar el crecimiento de la magnetización longitudinal \vec{M}_z , después de que el pulso de radiofrecuencia de excitación cese. T1 en realidad es un parámetro también conocido como tiempo de relajación longitudinal y que modela la exponencial creciente que se puede ver que \vec{M}_z forma en su crecimiento en la figura 14. Matemáticamente, T1 es una constante de tiempo, que mide el tiempo que esta componente de la magnetización tarda en recuperar un 63% de su valor máximo y que por tanto rige la forma de onda de la mencionada exponencial, cuya expresión es la que se puede ver en (12)

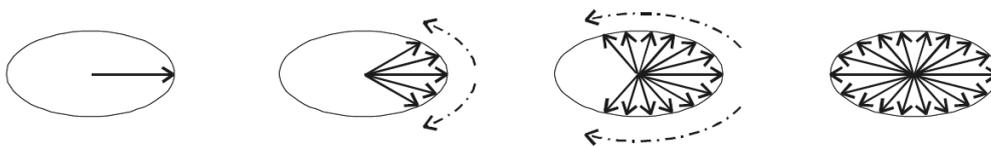


Evolución de la componente longitudinal de la magnetización en el proceso de relajación. Fuente: (Gili & Alonso, 2015)

$$M_z = M \cdot \left(1 - k \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right)\right) \quad (12)$$

Para finalizar, las imágenes potenciadas en T2 y T2* son aquellas que se derivan del estudio de la relajación del vector de magnetización del vóxel en el plano transversal. En este caso, como se aprecia en la ilustración anterior a este párrafo, M_{xy} da lugar a una onda sinusoidal amortiguada, cuya envolvente es una exponencial decreciente. T2 Y T2* son las constantes de tiempo que rigen la velocidad a la que dicha exponencial decrece, cumpliéndose que T2* siempre es menor que T2, puesto que la primera tiene en cuenta las heterogeneidades locales de campo magnético que fomentan la desincronización de los vectores de spin en el plano transversal, mientras que en el caso de T2, estas heterogeneidades son corregidas, y solo se tiene en cuenta las interacciones spin-spin aleatorias que se producen en los tejidos de un vóxel.

Las interacciones spin-spin son aquellas que se producen entre dos partículas, típicamente cargadas, con un spin nuclear, y que, en el caso de los átomos de hidrógeno excitados, promueven la pérdida de la sincronía de los spines de estos en el plano transversal. En cualquier caso, esta incoherencia de fase acaba ocurriendo siempre después del pulso electromagnético emitido, y la forma en la que esto se da se puede apreciar en la siguiente figura.

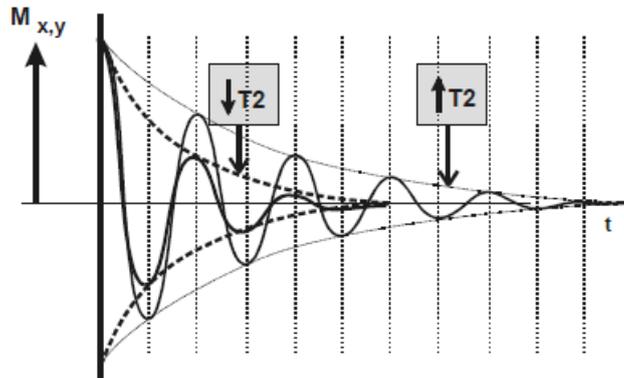


Representación del proceso de relajación en el plano transversal por el desfase que sufren los vectores de spin en su movimiento de precesión. Fuente: (Gili & Alonso, 2015)

Con el fin de comprender mejor este tipo de potenciación, cabe destacar que una relajación con mayor sincronía en el vóxel llevará a una señal en T2 y T2* superior. En el caso del agua libre presente en los vóxeles, esta presentará una relajación bastante coherente teniendo en cuenta que las variaciones magnéticas locales que esta sufre son muy pequeñas, así como también lo son las interacciones spin-spin. Sin embargo, en el caso del agua ligada, estas al interactuar con numerosas moléculas presentes en el medio, tienen unos tiempos T2 y T2* muy cortos, puesto que estas interacciones generan incoherencia de fase rápidamente, además de una dispersión del espectro de frecuencias de emisión de la señal de RMN, que llevan a que esta sea difícilmente detectable en estos casos. Así, por tanto, este tipo de potenciación en RMI

reflejarán básicamente la cantidad de agua libre presente en un tejido, aunque habrá que tener en cuenta que factores como el movimiento browniano de estas moléculas, así como la difusión a la que estén sometidas, lo cual es especialmente relevante en este estudio, influirán también sobre estos valores.

La expresión de la exponencial decreciente que envuelve la señal sinusoidal amortiguada que se ha mencionado, y que se puede apreciar en la siguiente figura, tiene por expresión aquella que se muestra en (13).



Evolución temporal del vector de magnetización en el plano transversal durante el proceso de relajación modulado por la exponencial decreciente que rigen los parámetros T2 y T2*.

Fuente: (Gili & Alonso, 2015)

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \cdot \exp\left(-\frac{t}{T2}\right) \quad (13)$$

Teniendo en cuenta (13), cabe destacar que T2 puede sustituirse por T2* en función de la potenciación deseada, y, al modelar una exponencial decreciente, estas se pueden interpretar como el tiempo necesario para que la magnetización transversal pierda el 67% de su valor máximo. Por último, es importante mencionar que, como constantes de tiempo, tanto T1, como T2 y T2*, se expresan en unidades de milisegundos (ms). (Gili & Alonso, 2015)

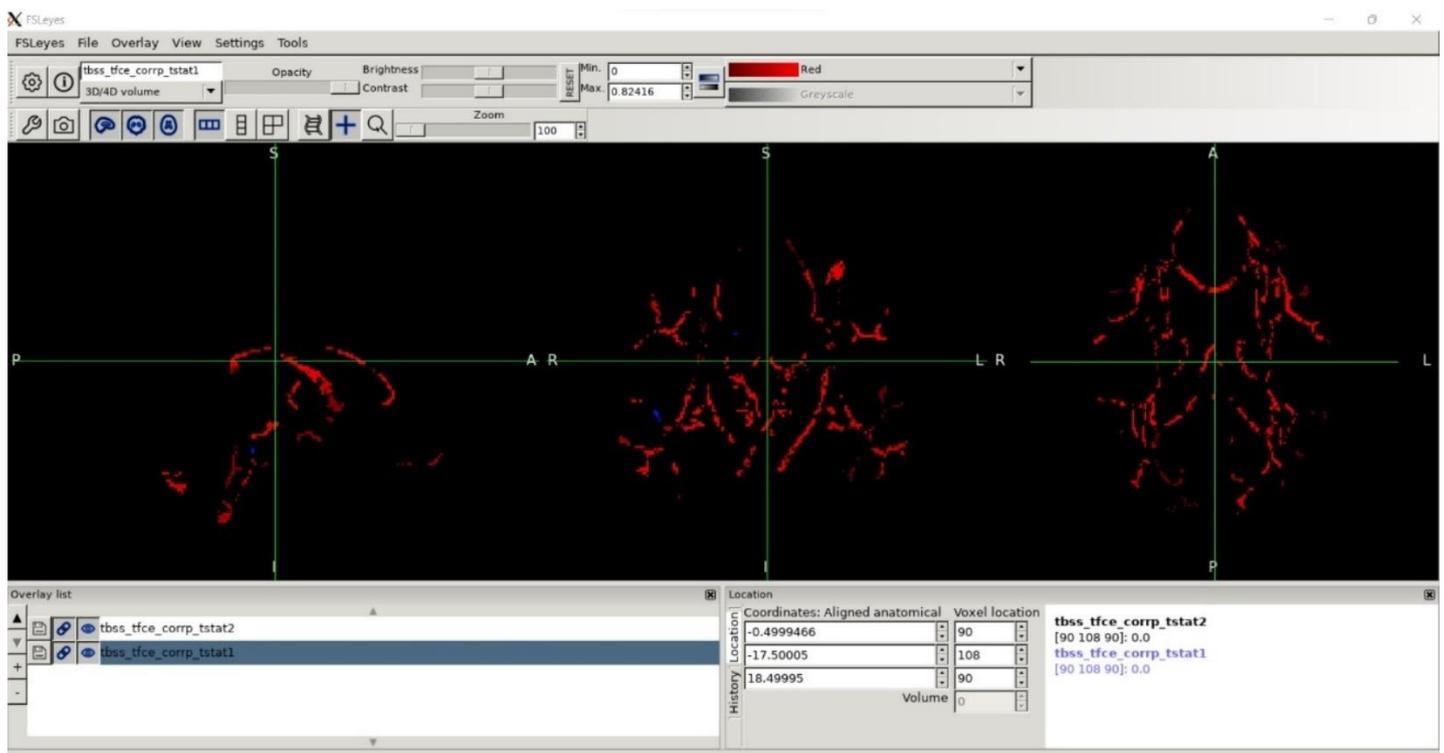
ANEXO II: Mapas estadísticos de variables con una significación estadística por debajo del umbral

Variables relacionadas con la memoria

- **Primera componente principal obtenida del PCA del conjunto de variables**

Para comenzar, se introdujo en el GLM de FSL la primera componente principal obtenida de las métricas de las que se disponía en el ámbito de la memoria, con el objetivo de evaluar de forma global la relación existente entre dichas destrezas y el grado de integridad estructural del tejido de la materia blanca cerebral a través del parámetro *Restricted Fraction*.

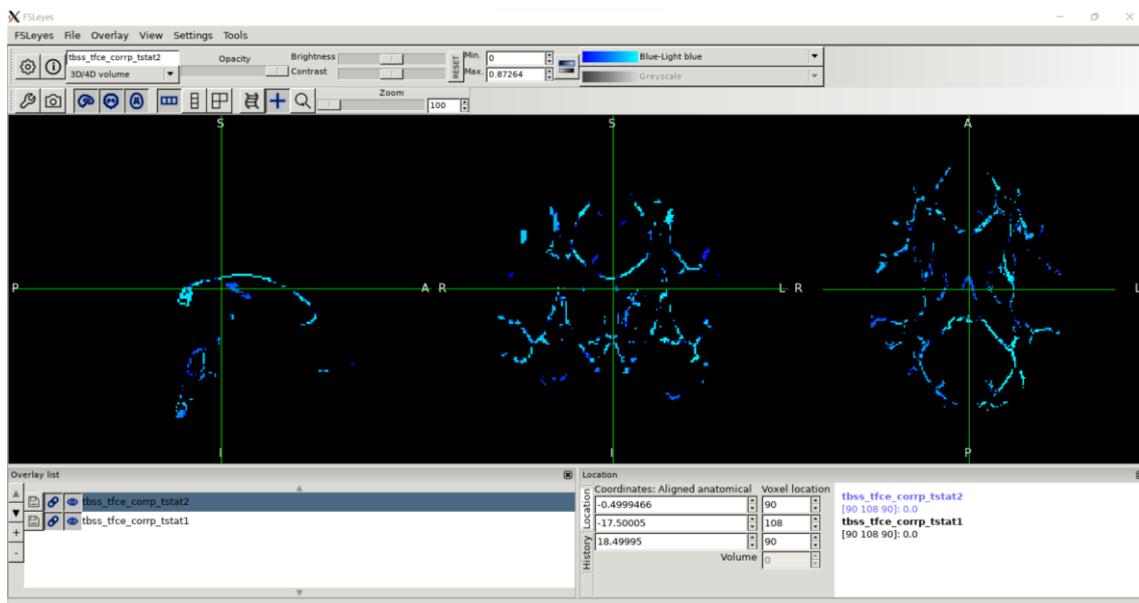
Respecto al análisis de correlación directa expuesto en rojo en la Figura 33, el máximo valor obtenido del parámetro 1-p fue de 0.824, mientras que, en el caso de la correlación inversa, se obtuvo un valor de 0.066 y, como puede verse en la figura, los vóxeles con dicha relación eran poco abundante. La correlación directa, sin embargo, a pesar de no superar el umbral de significancia estadística establecido, si parece manifestar una ocurrencia que se extiende a gran número de vóxeles pertenecientes al esqueleto generado durante el análisis TBSS.



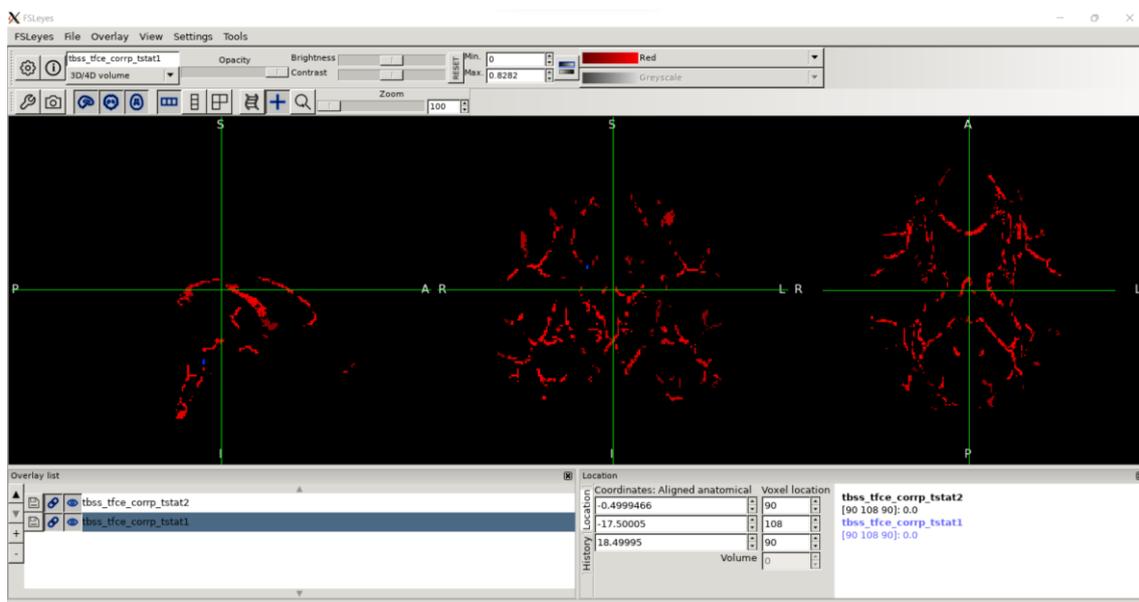
Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

Es importante destacar, como se explicaba en apartados anteriores, que la primera componente principal empleada contenía únicamente un 26% de variabilidad explicada respecto a las variables del espacio inicial. Por tanto, podría ocurrir que este grado de representatividad no fuera suficiente para evaluar de forma global la posible relación existente entre la integridad estructural de la materia blanca de la población de individuos estudiados y las destrezas relacionadas con la memoria que estos demostraron.

○ Dimensional Change Card Sort Test (DCCS)

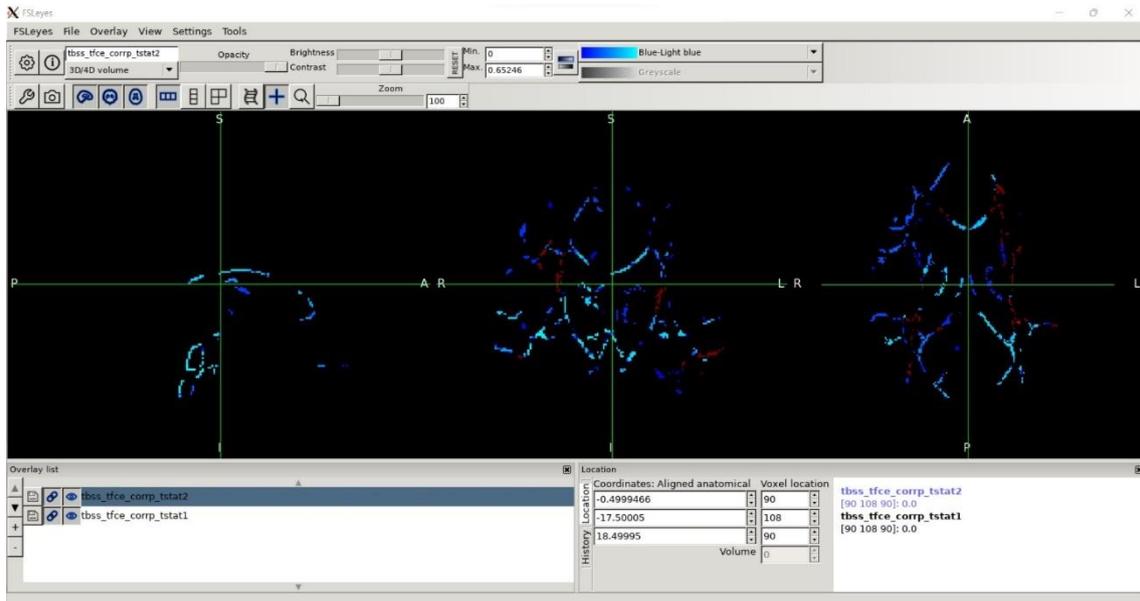


○ Penn Matrix Test (PMAT)

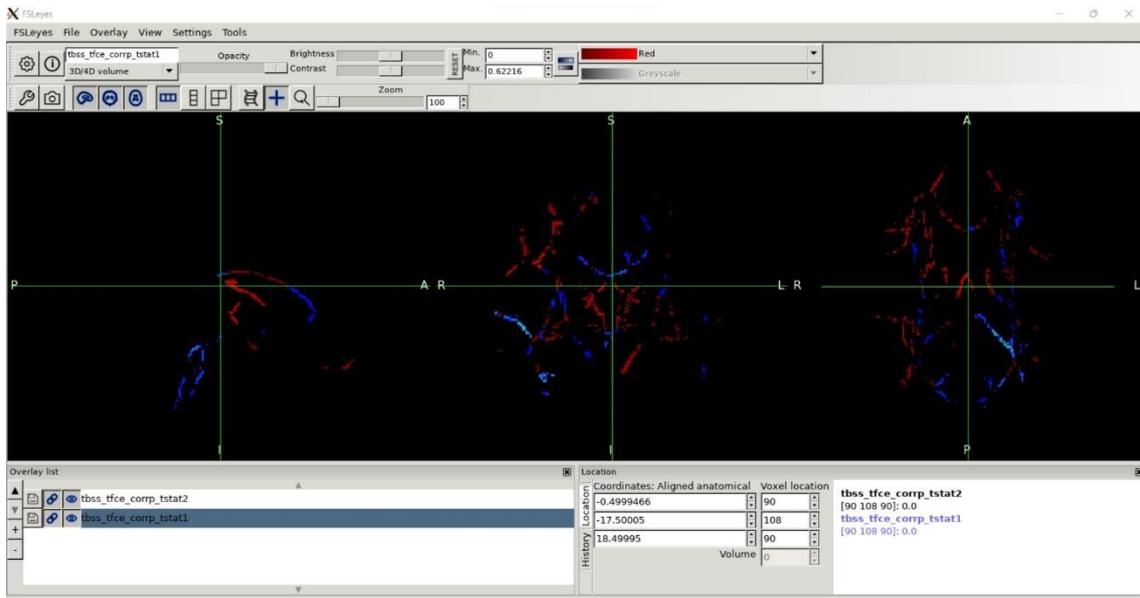


Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

○ Pattern Comparison Processing Speed Test (ProcSpeed)

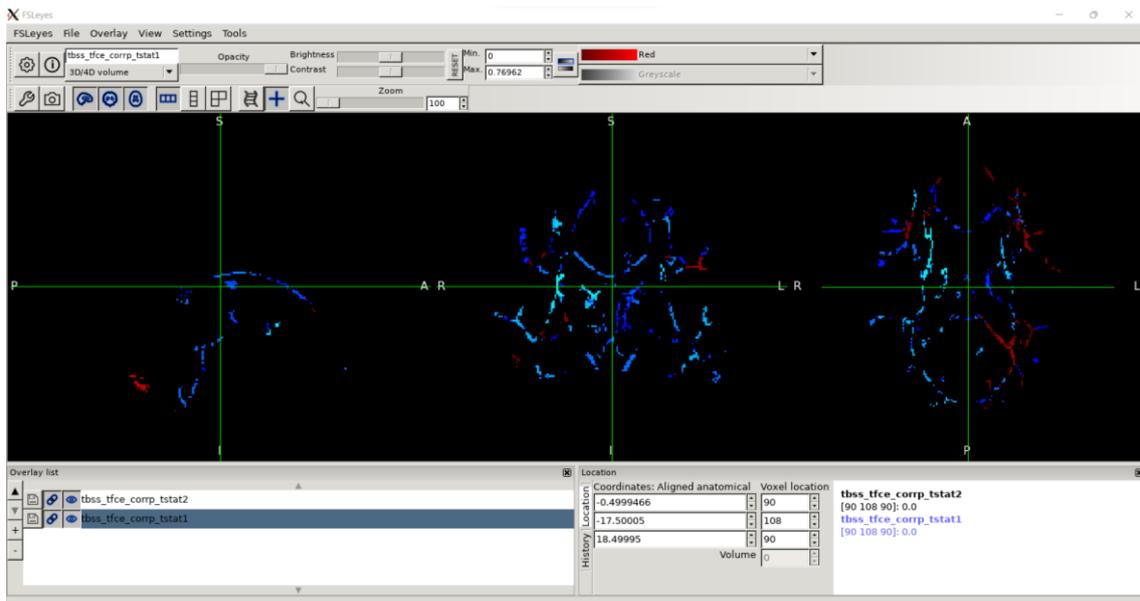


○ Variable Short Penn Lien Orientation Test (VSPLIT)



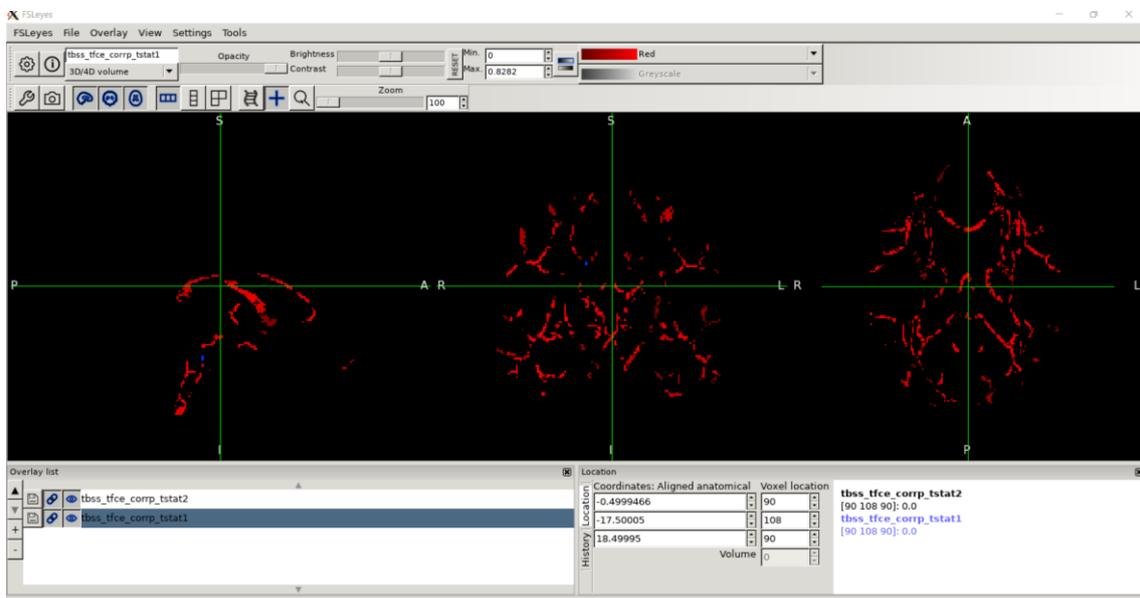
Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

- **List Sorting Working Memory Test (ListSort)**



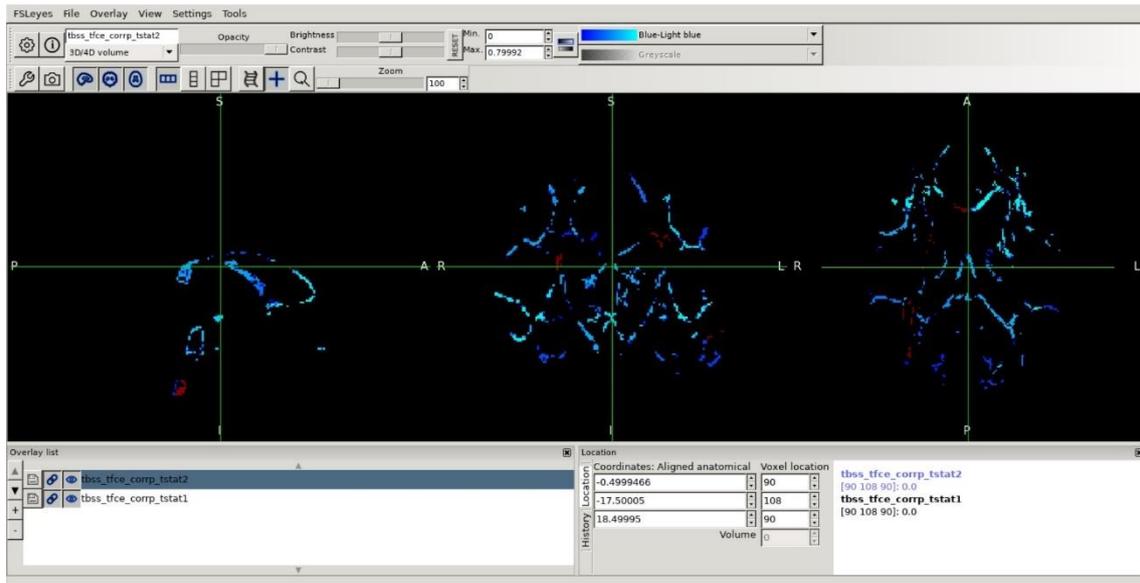
Variables relacionadas con la atención

- **Primera componente principal obtenida del PCA del conjunto de variables**

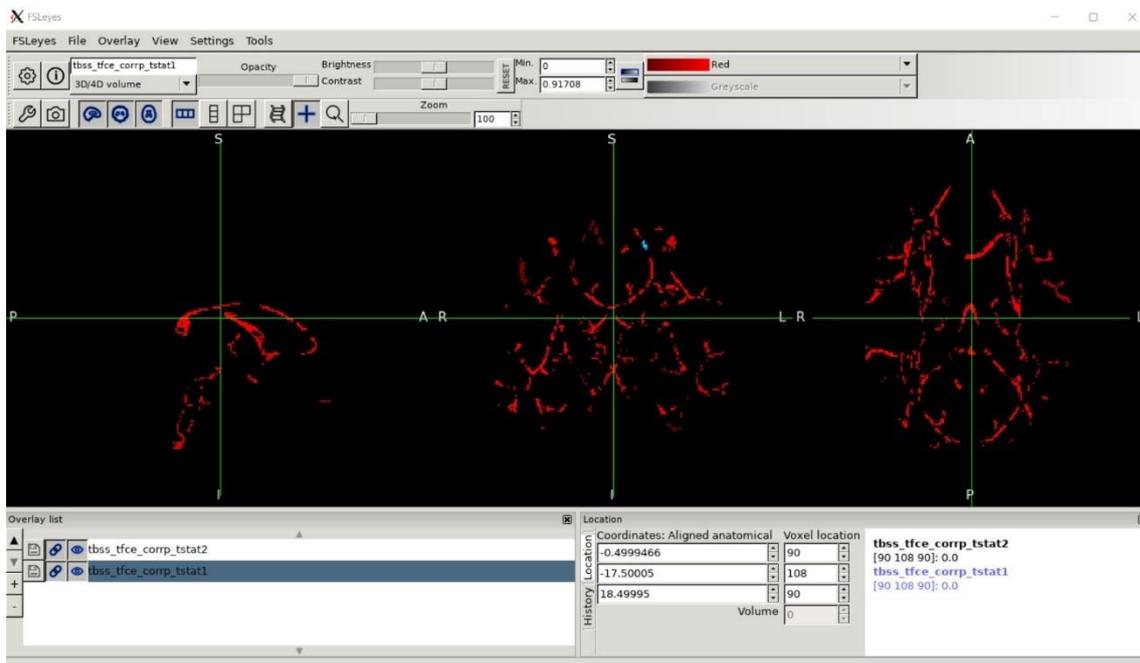


Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

○ Flanker Inhibitory Control and Attention Test (Flanker)

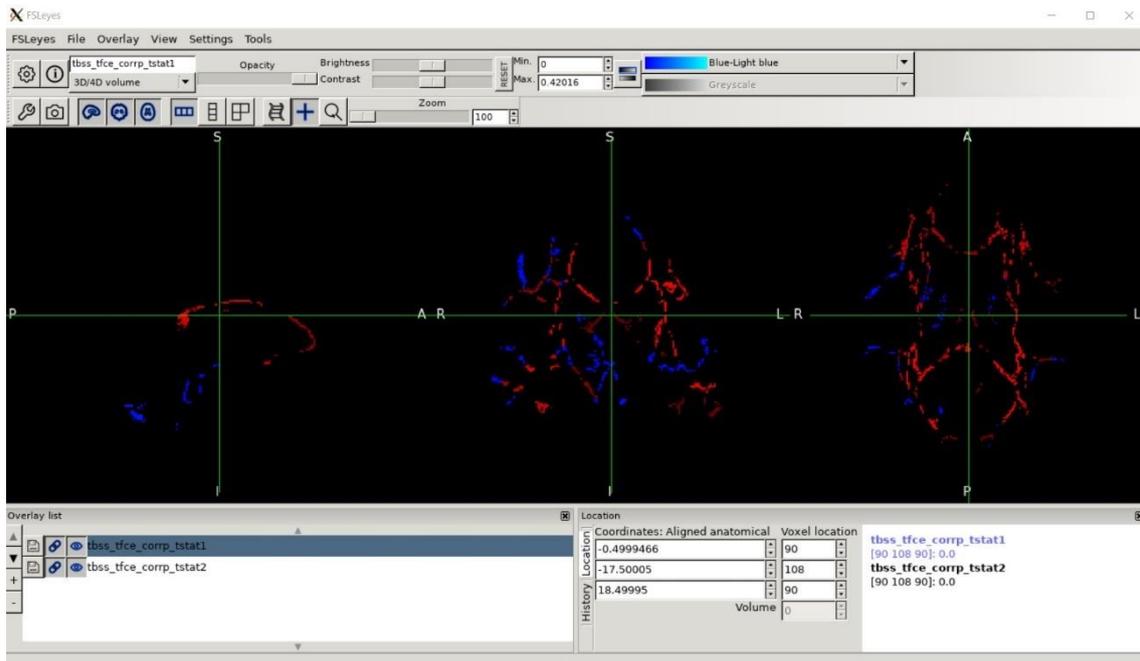


○ Delay Discounting Test (DDisc)



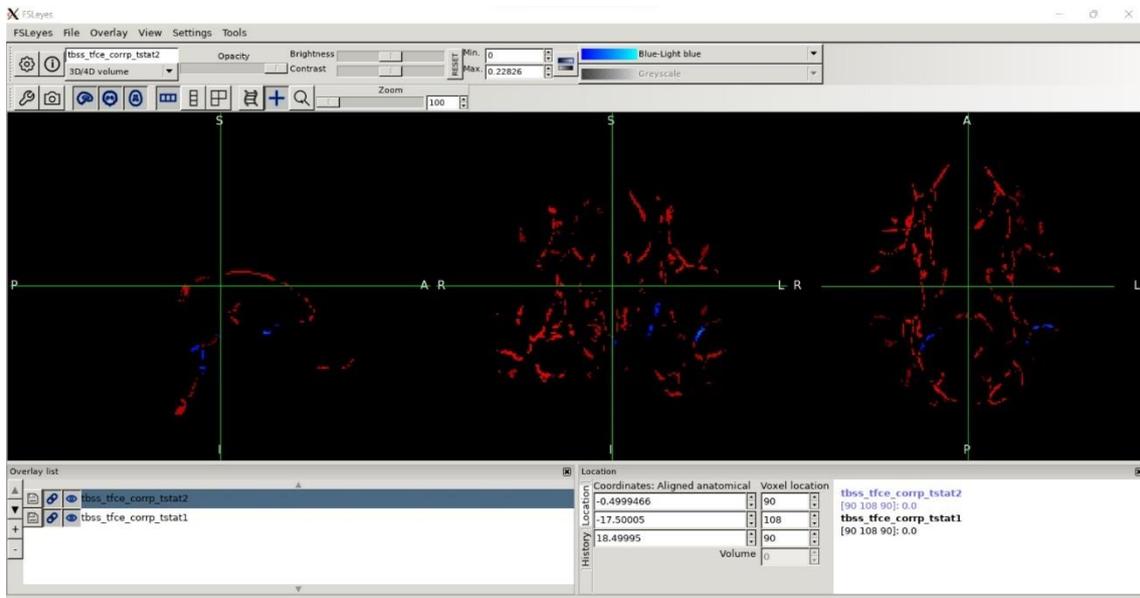
Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

- **Short Penn Continuous Performance Test (SCPT)**



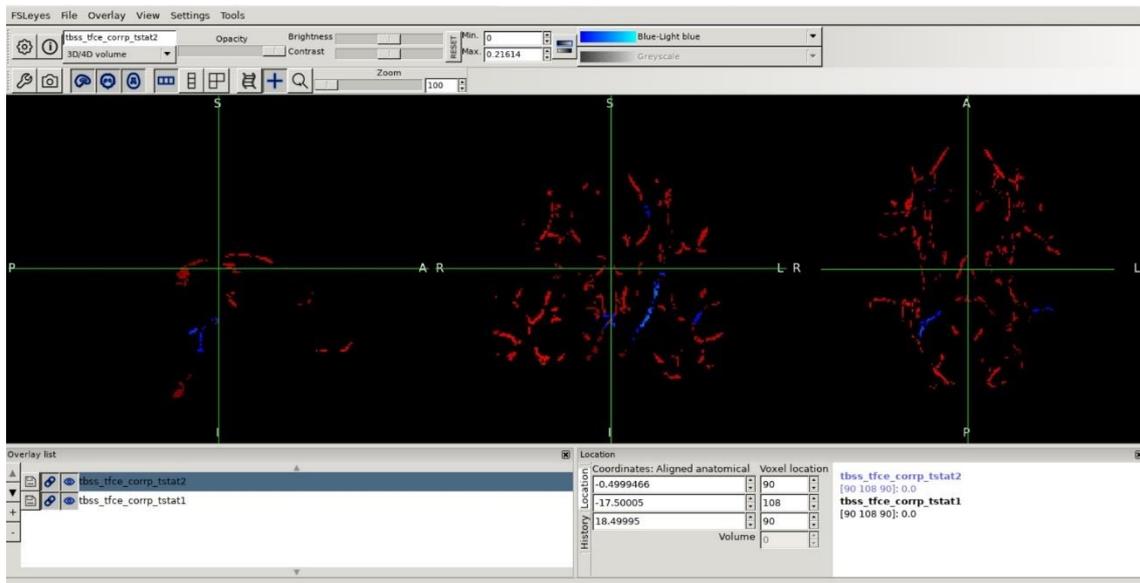
Variables relacionadas con las destrezas motoras

- **Primera componente principal obtenida del PCA del conjunto de variables**

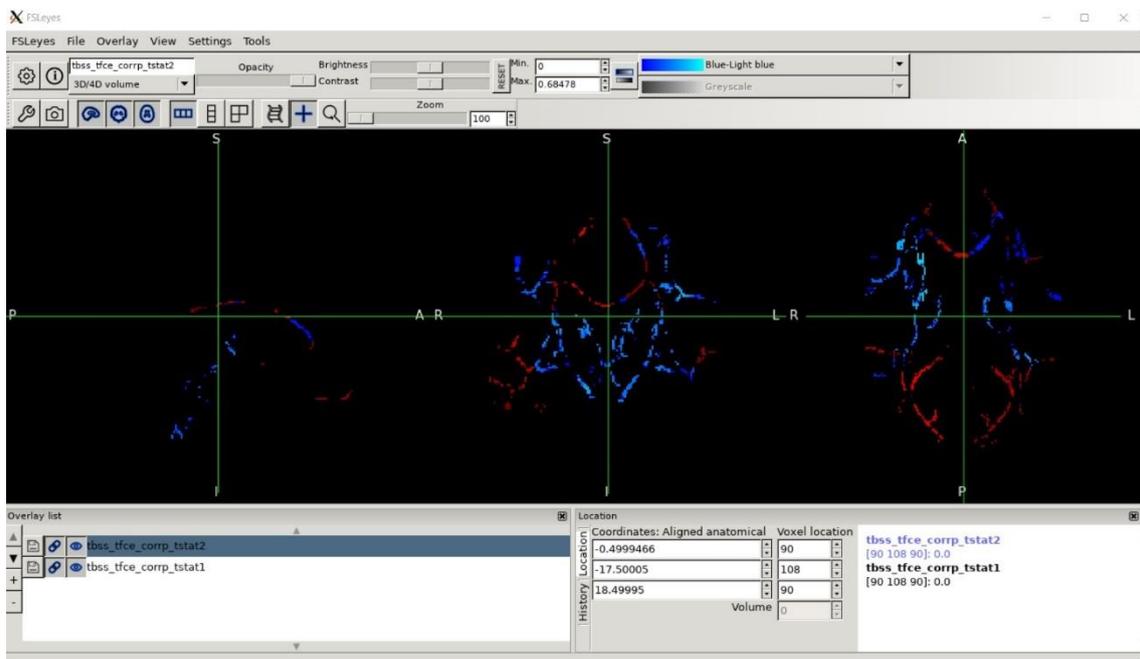


Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

○ NIH Toolbox 2-minute Walk Endurance Test (Endurance)

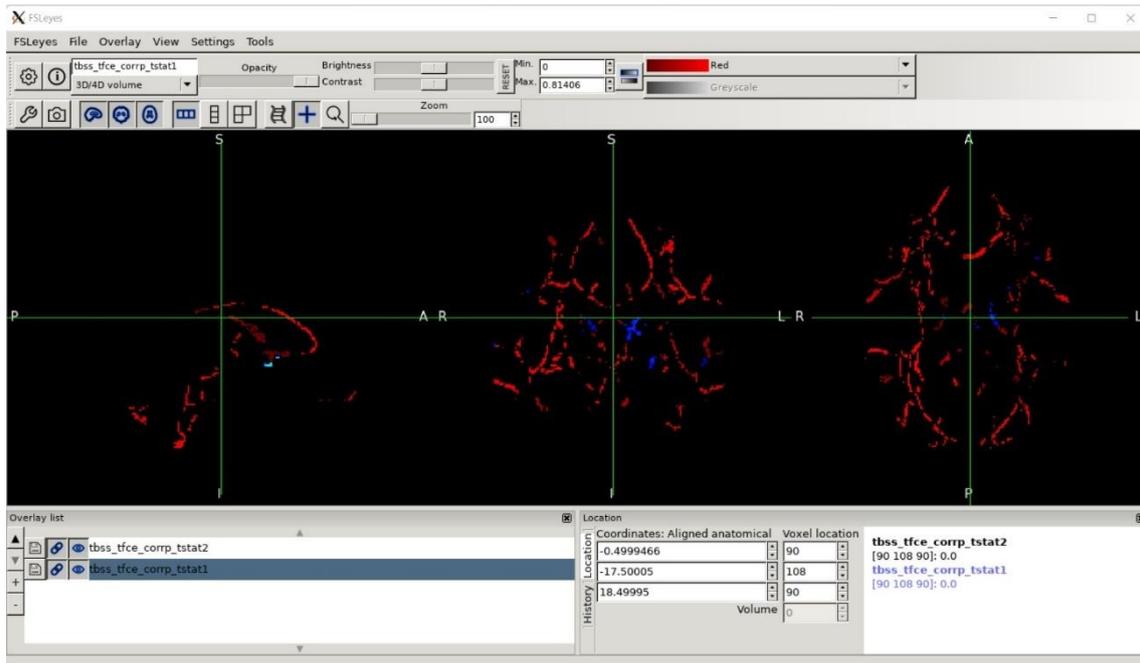


○ NIH Toolbox 4-Meter Walk Gait Speed Test (GaitSpeed_Comp)

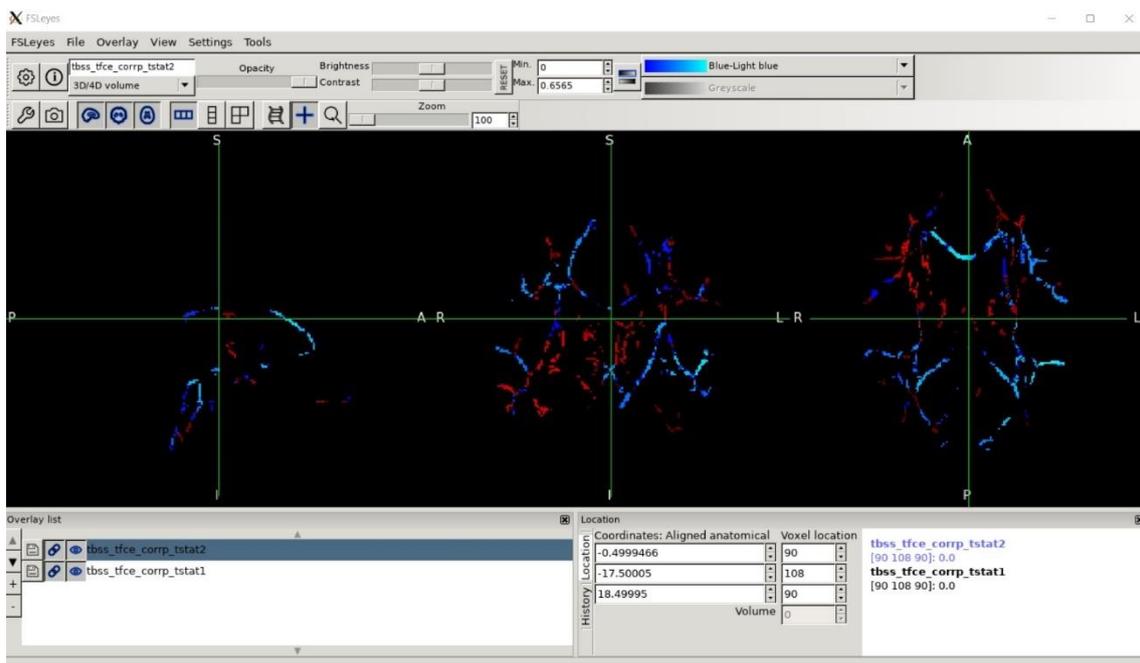


Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

○ NIH Toolbox 9-hole Pegboard Dexterity Test (Dexterity)

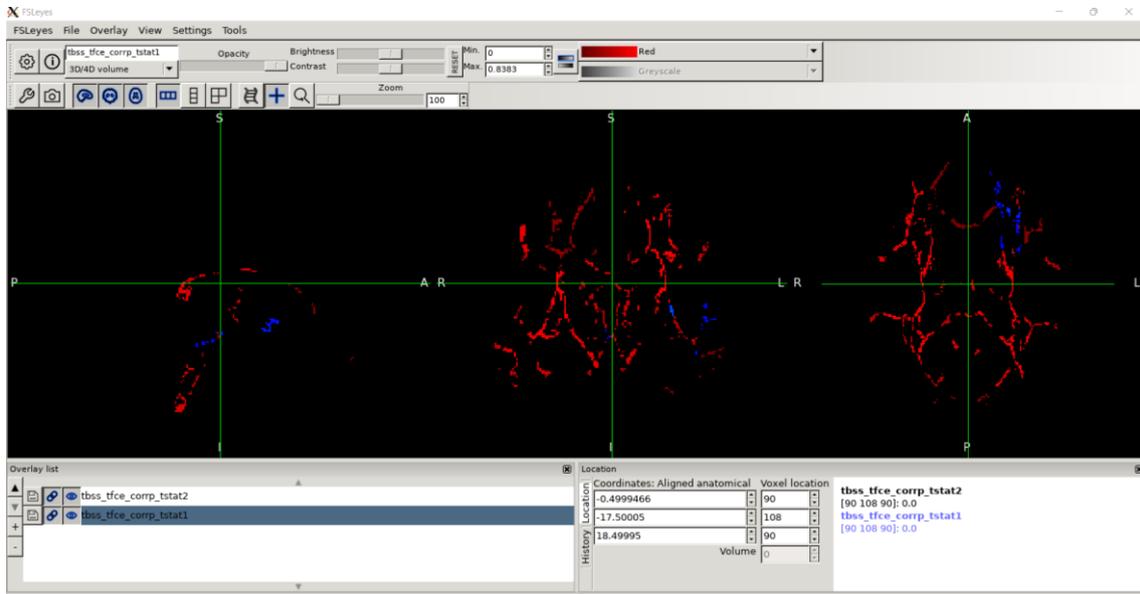


○ NIH Toolbox Grip Strength Test (Strength)

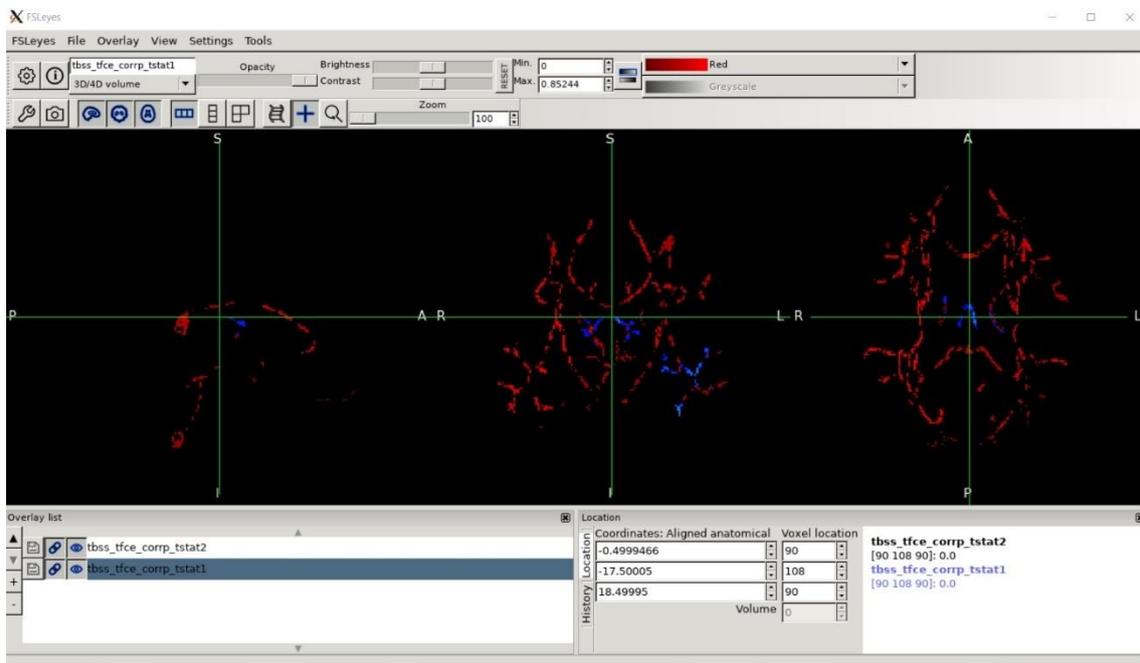


Variables relacionadas con las emociones

- Primera componente principal obtenida del PCA del conjunto de variables

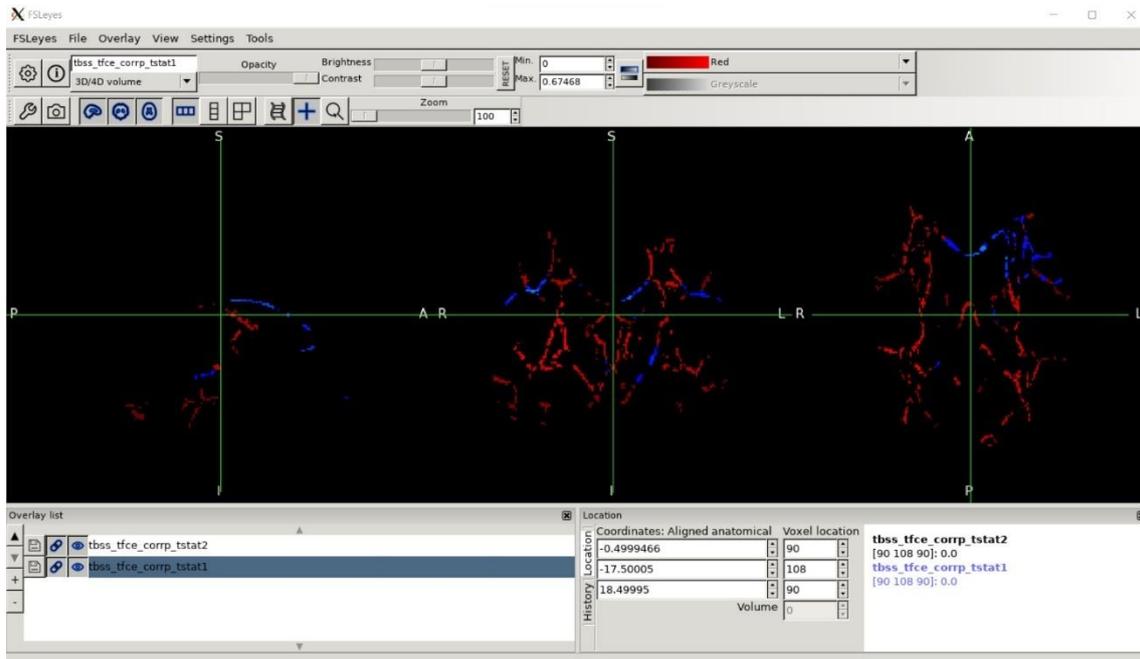


- Penn Emotion Recognition Test (ER40)

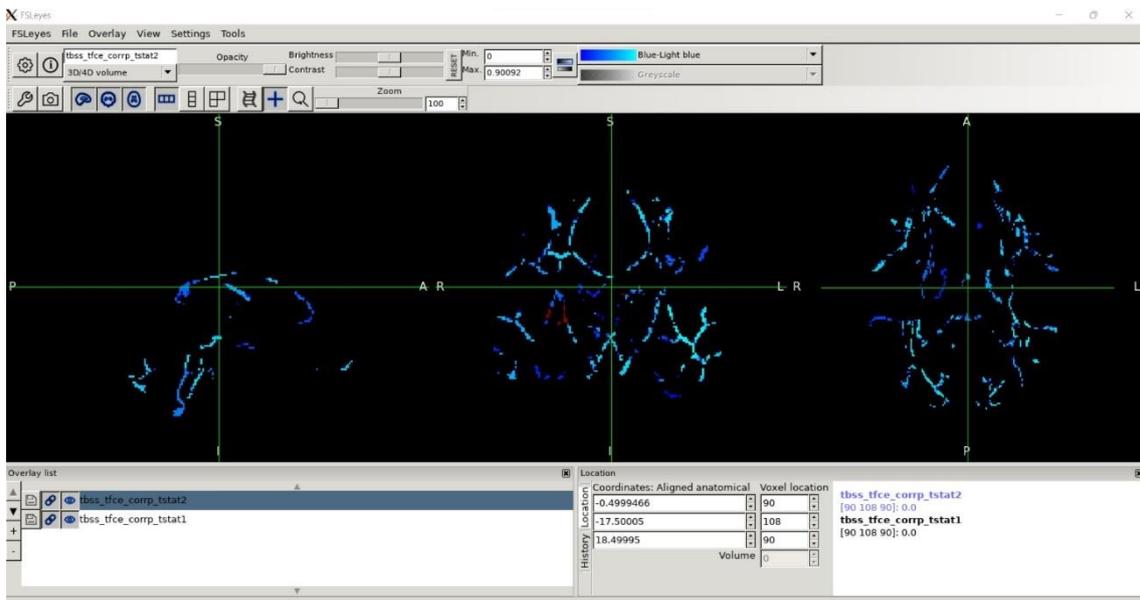


Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

○ NIH Toolbox Anger-Affect Survey (AngAffect)

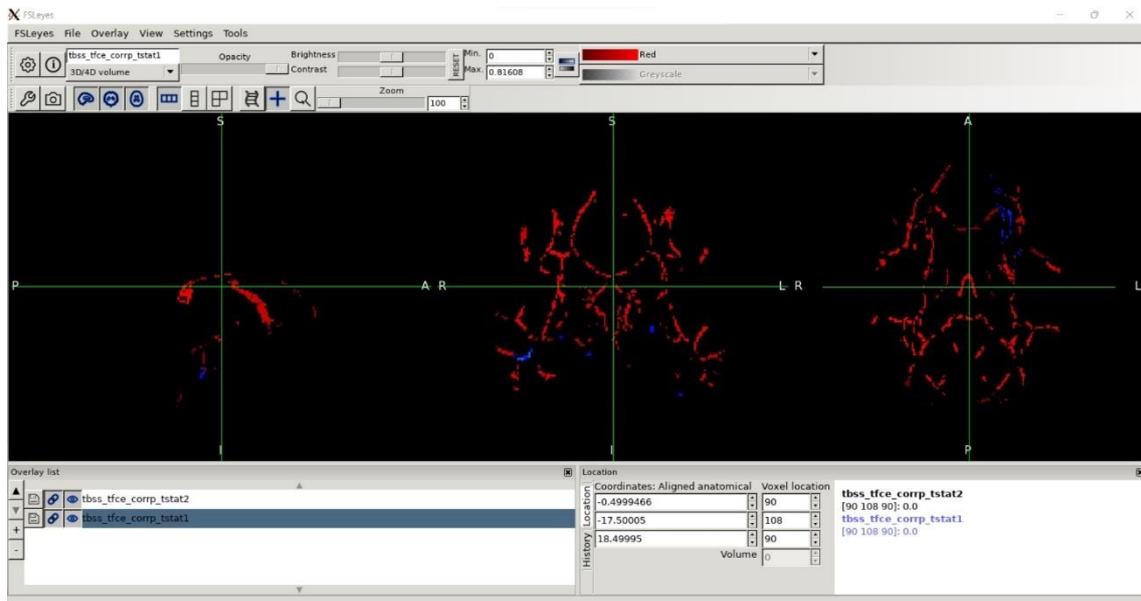


○ NIH Toolbox Anger-Physical Aggression Survey (AngAggr)

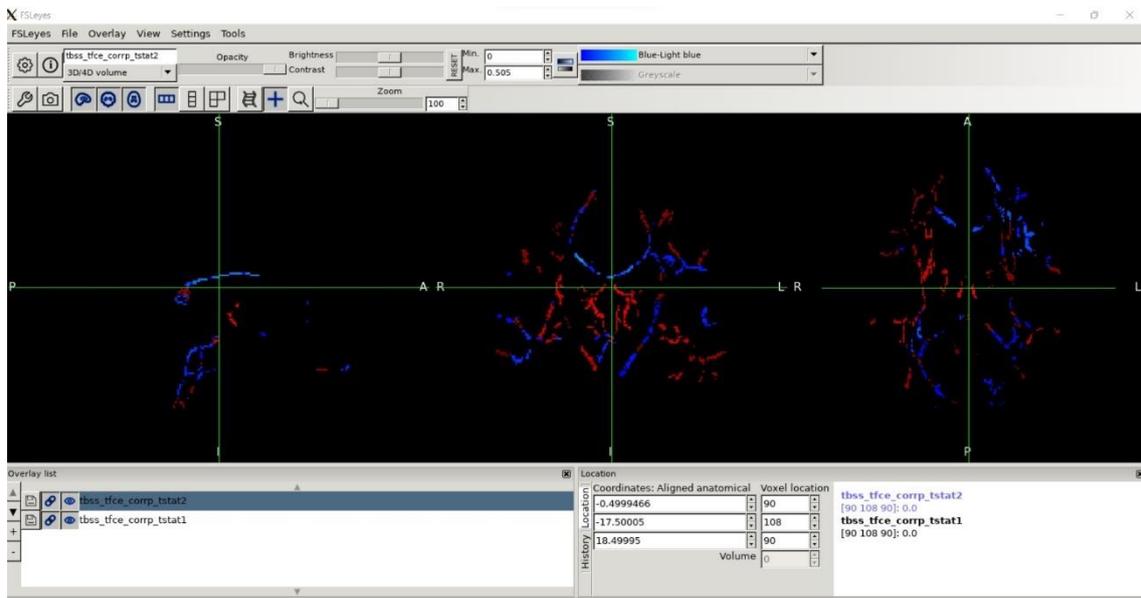


Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

○ NIH Toolbox Fear-Affect Survey (FearAffect)

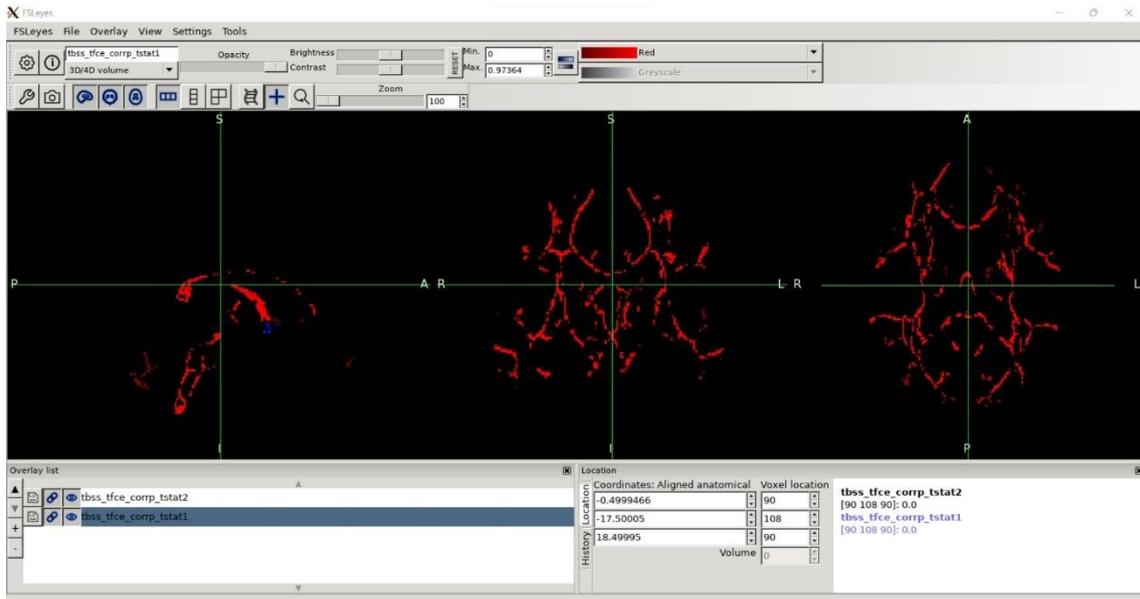


○ NIH Toolbox Fear-Somatic Arousal Survey (FearSomat)

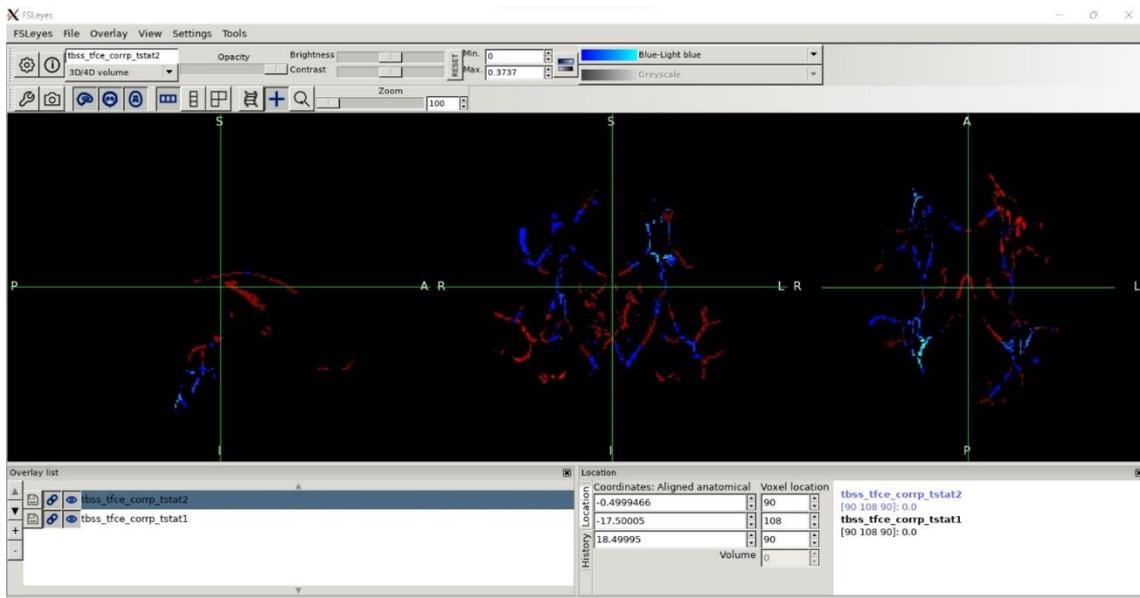


Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

○ NIH Toolbox Sadness Survey (Sadness)

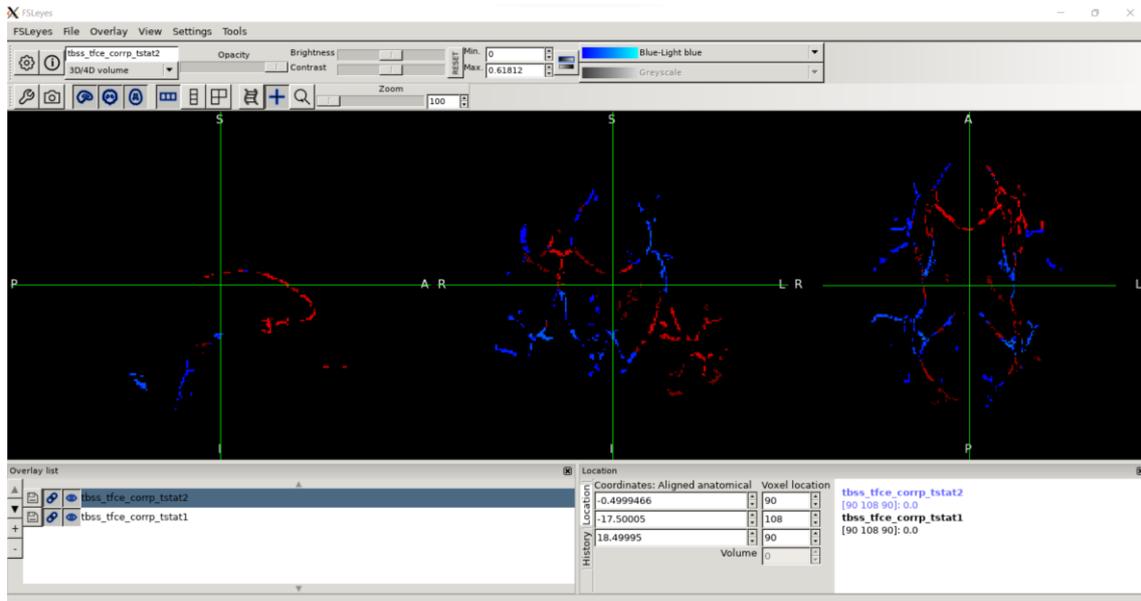


○ NIH Toolbox General Life Satisfaction Survey (LifeSatif)

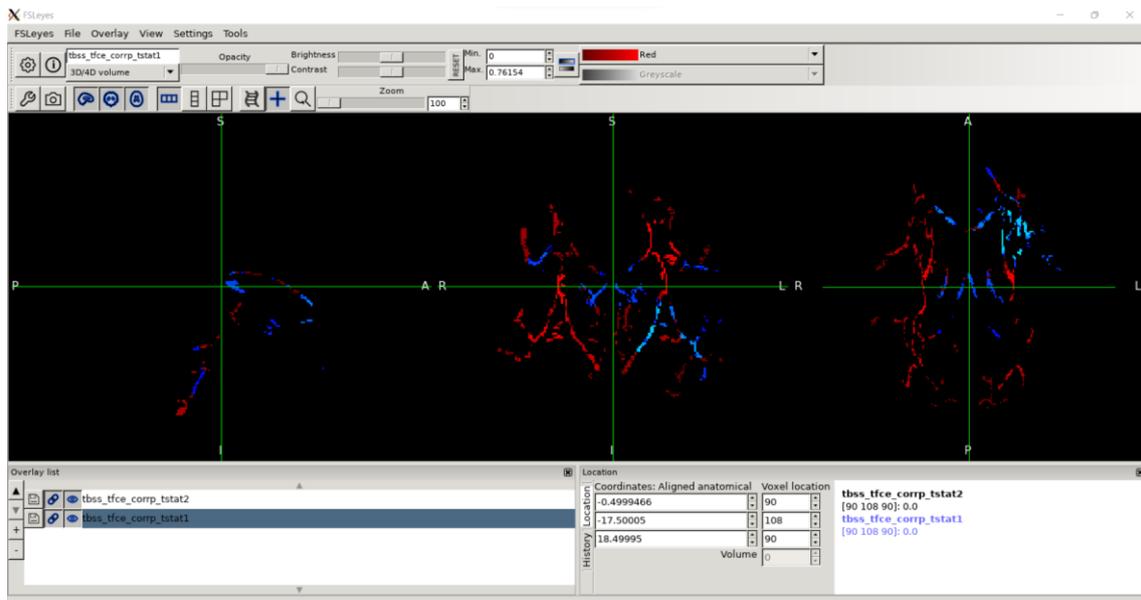


Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

○ NIH Positive Affect Survey (PosAffect)

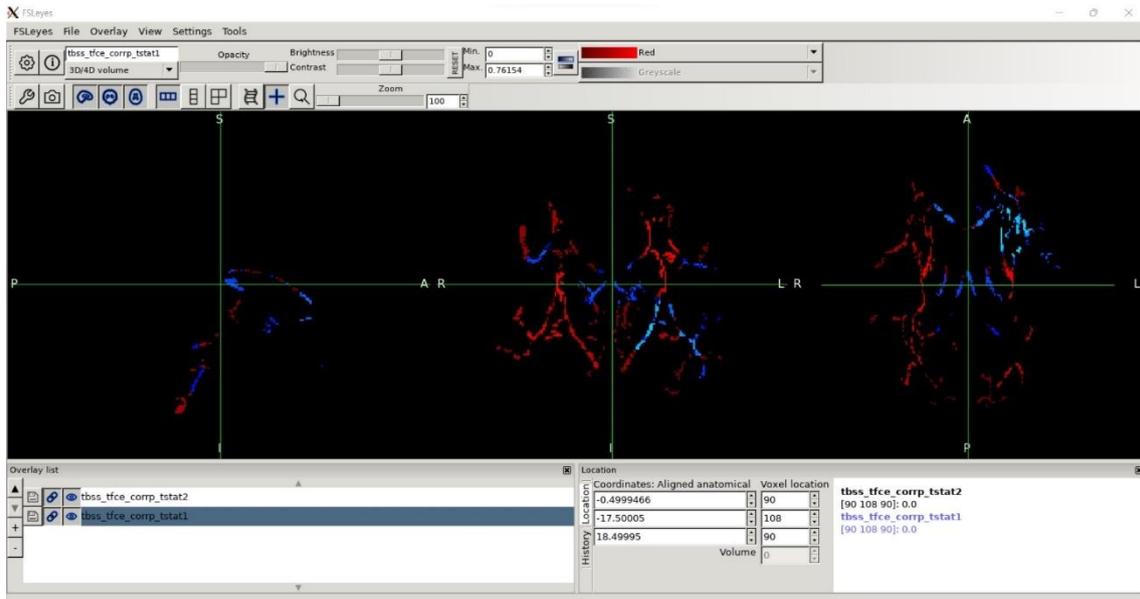


○ NIH Toolbox Perceived Hostility Survey (PercHostil)

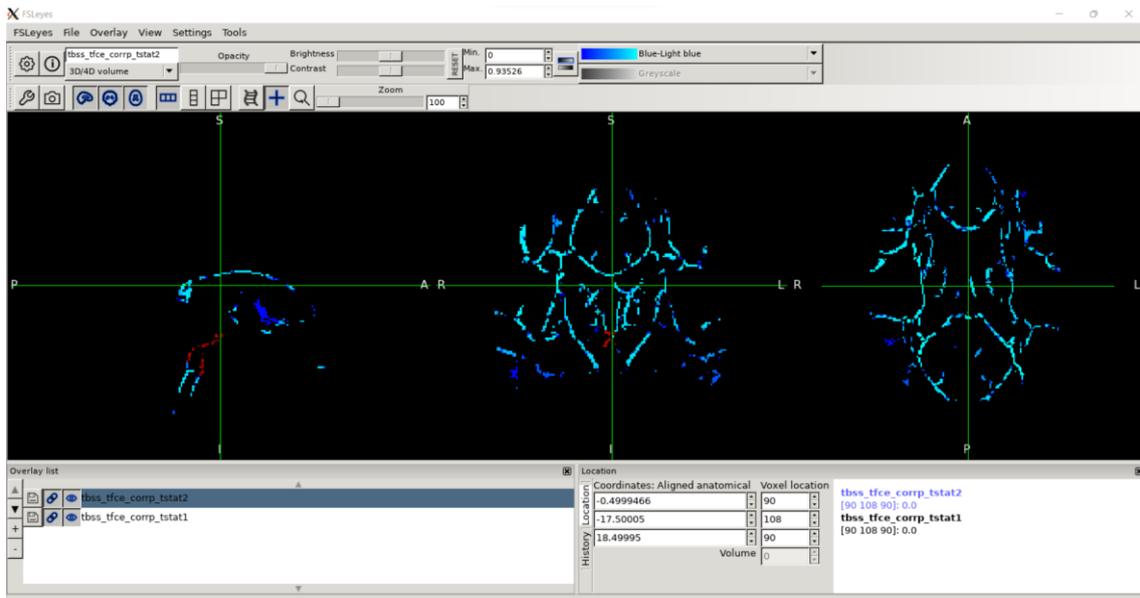


Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

○ NIH Toolbox Perceived Rejection Survey (PercReject)

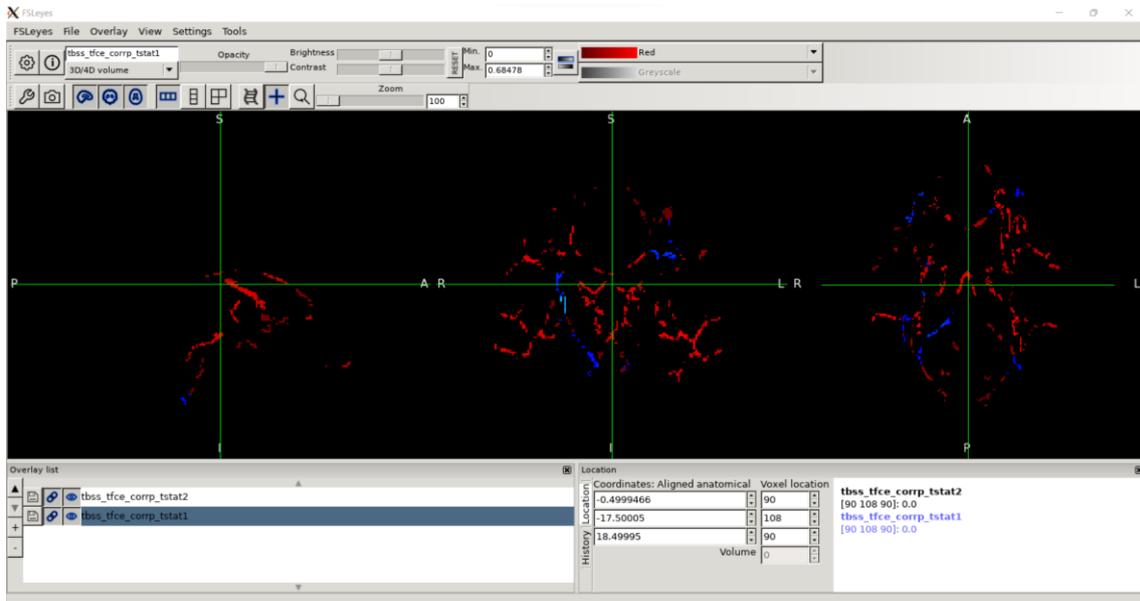


○ NIH Toolbox Emotional Support Survey (EmotSupp)

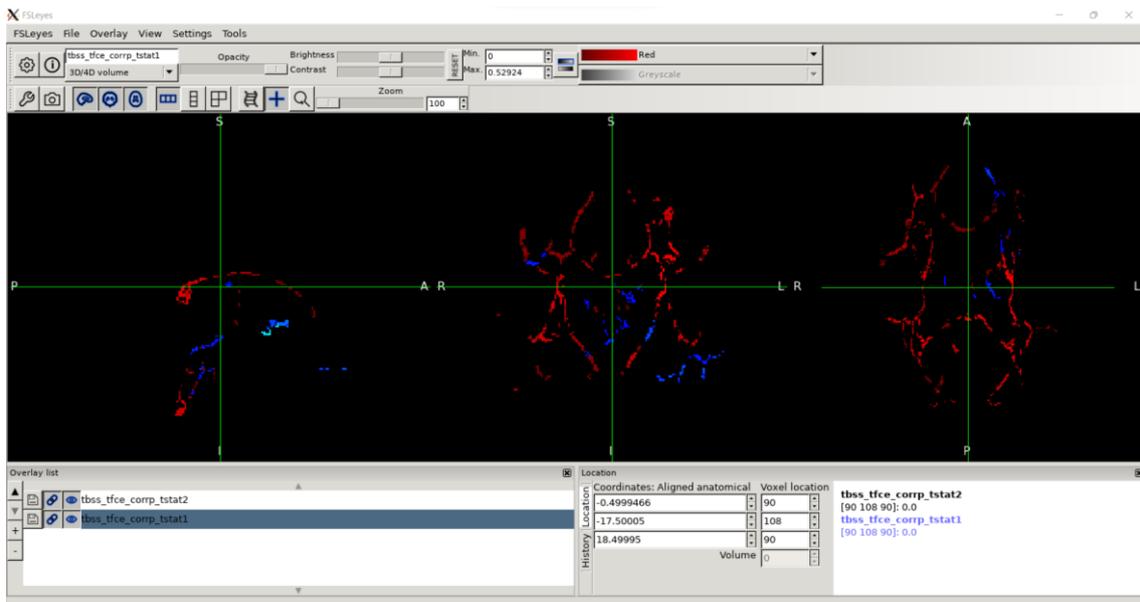


Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

○ NIH Toolbox Instrumental Support Survey (InstruSupp)

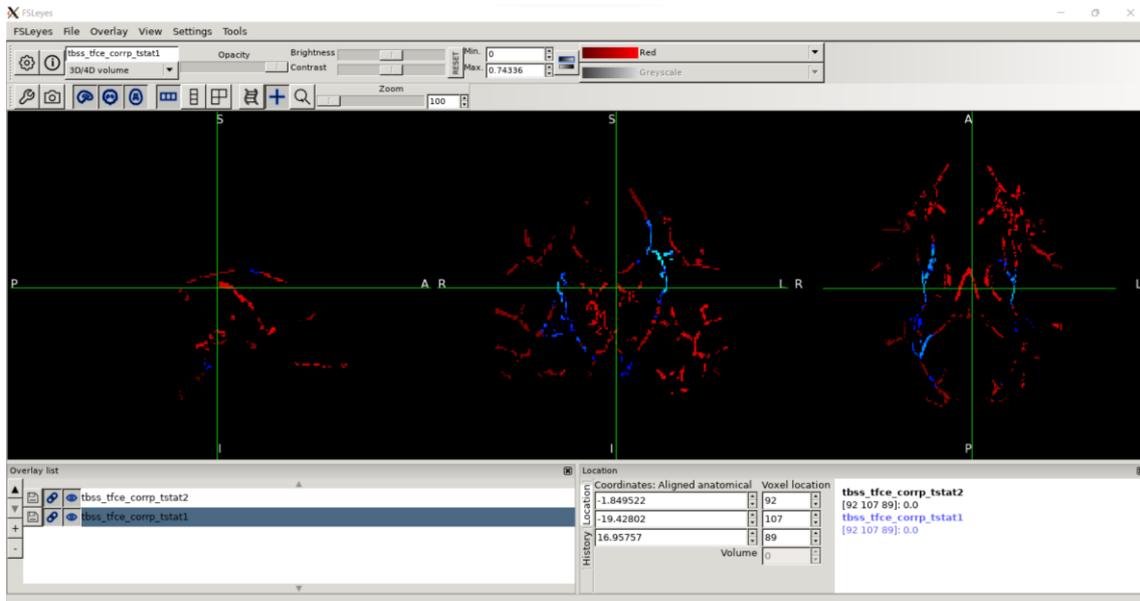


○ NIH Toolbox Perceived Stress Survey (PercStress)



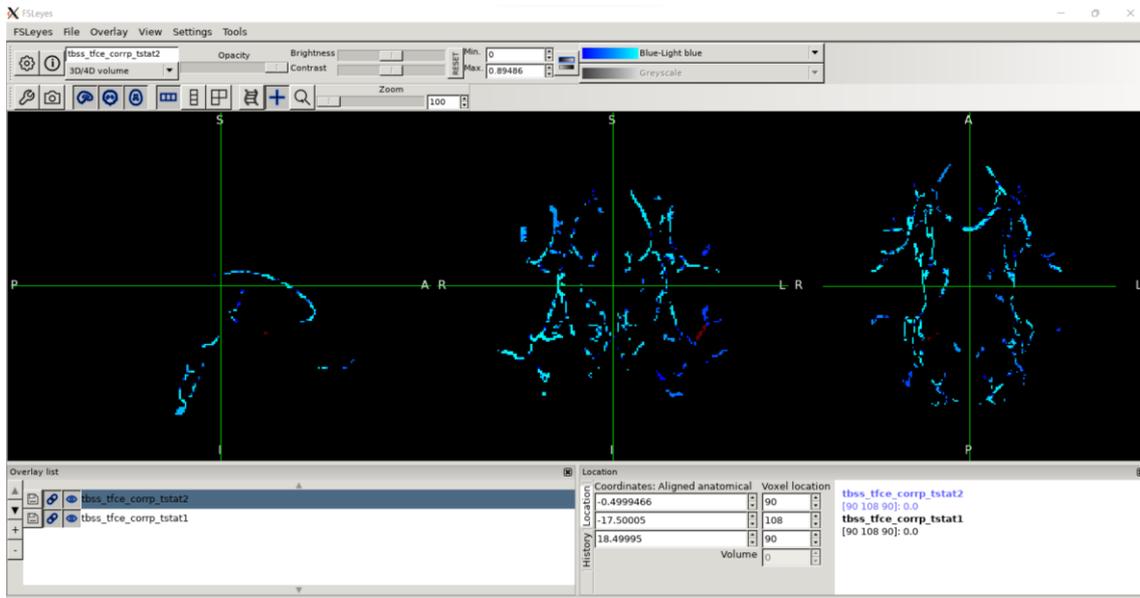
Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

- **NIH Toolbox Self-Efficacy Survey (SelfEff)**



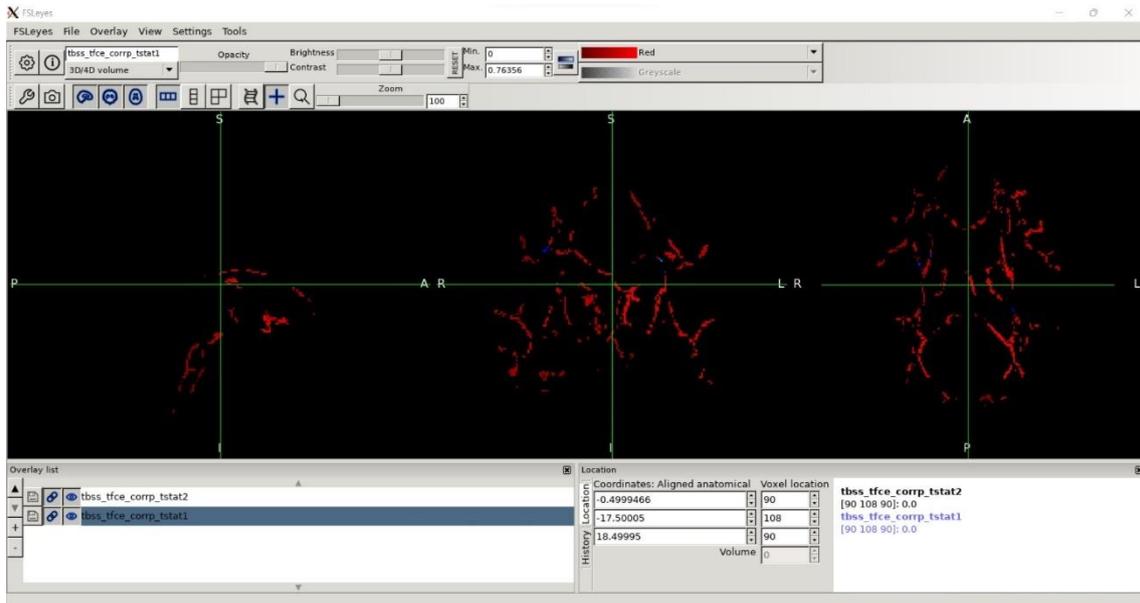
Variables relacionadas con los sentidos

- **Primera componente principal obtenida del PCA del conjunto de variables**

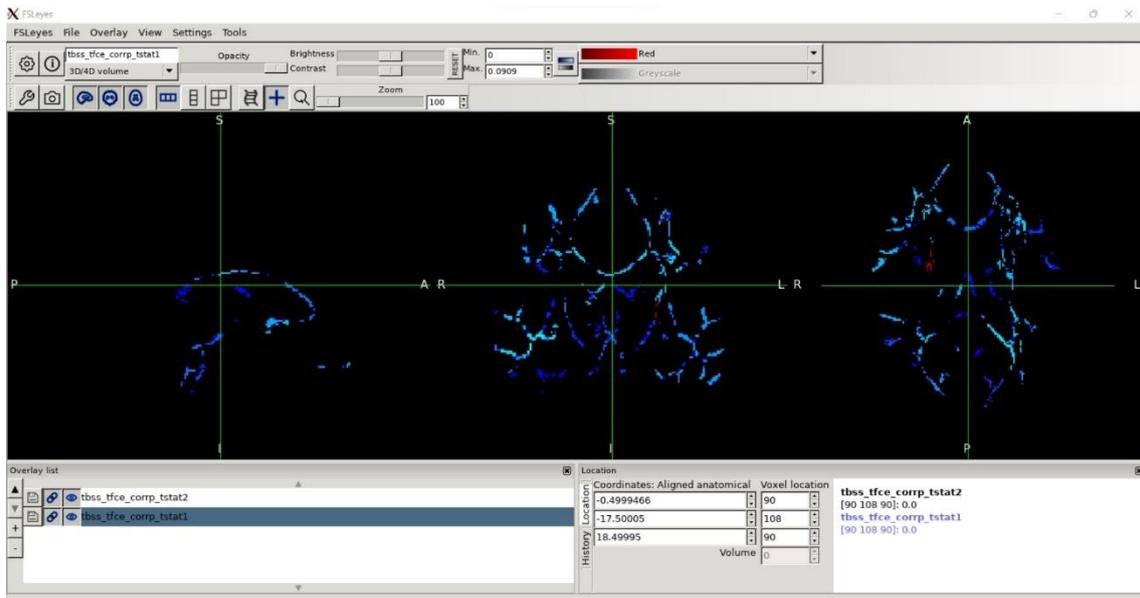


Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

○ NIH Toolbox Words-In-Noise Age (Noise_Comp)

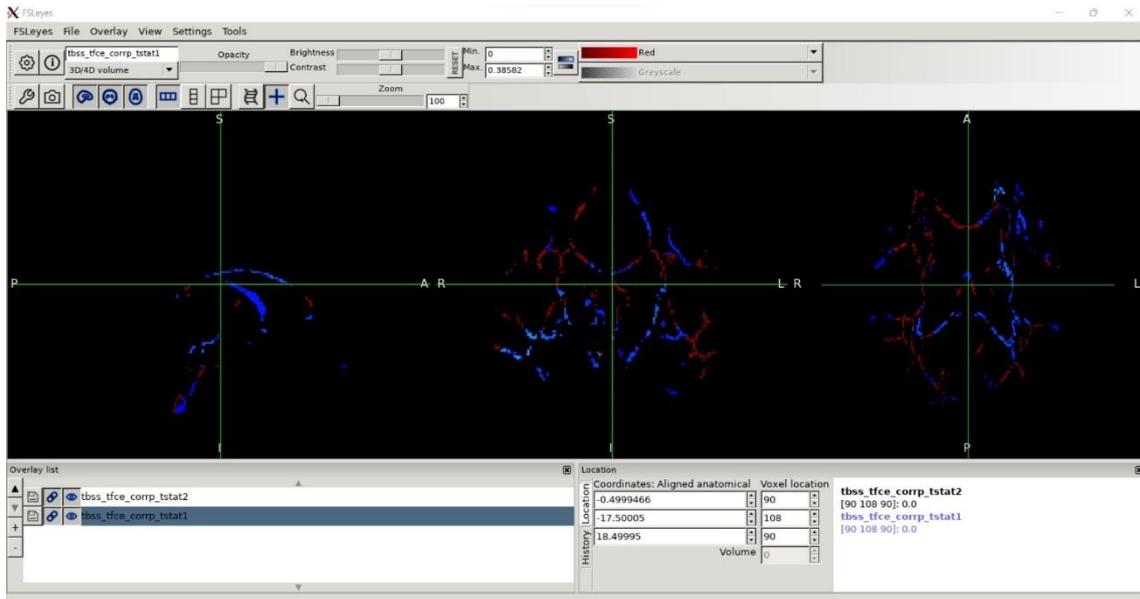


○ NIH Toolbox Odor Identification Scale (Odor)

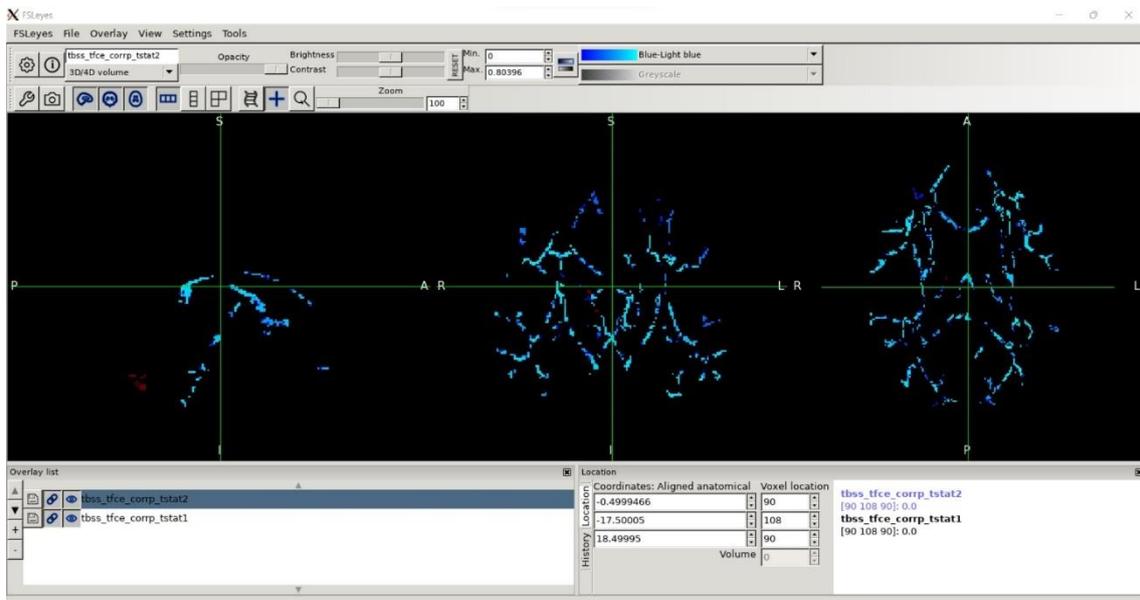


Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

○ NIH Toolbox Pain Intensity Survey (PainIntens)



○ NIH Toolbox Regional Taste Intensity Scale (Taste)



Estudio de asociaciones entre marcadores de integridad axonal en imágenes de resonancia magnética de difusión avanzada (dw-MRI) cerebrales y comportamiento

○ Mars Contrast Sensitivity Test (Mars)

