

Proyecto Fin de Máster
Ingeniería de Telecomunicación

PROTOCOLO PARA ANALIZAR DIFFUSION TENSOR IMAGING (DTI) DEL CEREBRO HUMANO

Autor: Ana María Escorza Aguilar

Tutor: Rafael Estepa Alonso

Co-tutor: José Luís Cantero

Dep. Ingeniería Telemática
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla

Sevilla, 2016



Proyecto Fin de Máster
Ingeniería de Telecomunicación

PROTOCOLO PARA ANALIZAR DIFFUSION TENSOR IMAGING (DTI) DEL CEREBRO HUMANO

Autor: Ana María Escorza Aguilar

Tutor:
Rafael Estepa Alonso
Co-tutor:
José Luis Cantero

Dep. de Ingeniería Telemática
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla

Sevilla, 2016

Proyecto Fin de Máster: PROTOCOLO PARA ANALIZAR DIFFUSION TENSOR IMAGING (DTI) DEL CEREBRO HUMANO

Autor: Ana María Escorza Aguilar

Tutor: Rafael Estepa Alonso

El tribunal nombrado para juzgar el Proyecto arriba indicado, compuesto por los siguientes miembros:

Presidente:

Vocales:

Secretario:

Acuerdan otorgarle la calificación de:

Sevilla, 2016

El Secretario del Tribunal

No hay peor ciego que el que no quiere ver.

Agradecimientos

Después de recorrer un duro camino, a lo largo del cual he tenido la oportunidad de madurar y adquirir una formación necesaria, aquí me veo escribiendo los agradecimientos en mi proyecto fin de máster. En general, agradecer a todos los que directa o indirectamente han contribuido en este trabajo. En especial a mi tutor, Dr. Rafael Estepa Alonso, por darme la oportunidad para trabajar en este campo. Su influencia ha sido importante para la elaboración de este trabajo.

Dar las gracias a José Luís Cantero por abrirme las puertas de su laboratorio y por su ayuda prestada. Gracias por su paciencia, objetividad y rigor científico en el esclarecimiento de mis dudas y la dedicación ofrecida para llevar todo este estudio a buen puerto.

He de agradecer también a la Dra. Mercedes Atienza por su ayuda adicional en el mismo y su gran corazón. También reconocer a los componentes del equipo que han trabajado conmigo porque me hicieron sentirme integrada desde el primer día, y me prestaron una mano amiga siempre que lo necesité.

Finalmente y no menos importante a mi familia: mi padre, mi madre y mi hermana. Siempre han sido y serán un pilar fundamental en mi vida. Os quiero.

Ana María Escorza Aguilar

Sevilla, 2016

Resumen

El cerebro está compuesto por una gran variedad de células nerviosas que pueden clasificarse, de forma muy general, en neuronas de proyección, cuyos axones integran la sustancia blanca (SB) cerebral, e interneuronas, con axones confinados a la sustancia gris. Por lo tanto, la SB está formada por los haces de fibras nerviosas que facilitan la comunicación entre regiones cerebrales distantes y la integración de la información en un sistema de procesamiento distribuido. El estudio de la conectividad cerebral ha estado siempre muy presente en la investigación neurocientífica, ya que ha permitido delimitar aquellos circuitos cerebrales que subyacen a cada una de las funciones cognitivas y motoras que caracterizan a los humanos. Desde los primeros estudios de tinción neuronal realizados por Camillo Golgi y Santiago Ramón y Cajal, se han diseñado una gran variedad de técnicas dirigidas a estudiar la conectividad cerebral. El nivel máximo de detalle estructural se obtiene a partir de los análisis de microscopía electrónica que permiten identificar los contactos sinápticos de un circuito local y el número de espinas dendríticas de cada neurona. Sin embargo, esta aproximación no permite estudiar la conectividad cerebral mediante técnicas *in vivo* y, por lo tanto, tiene un recorrido muy limitado en el diagnóstico de enfermedades del sistema nervioso.

Actualmente, la aproximación más utilizada para estudiar la conectividad cerebral se basa en el estudio de las propiedades derivadas de las imágenes de difusión (Diffusion weighted imaging, DWI, siglas en inglés) cerebral obtenidas a partir de resonancia magnética (RM). Las imágenes DWI permiten cuantificar la dirección de la difusión de las moléculas de agua del tejido cerebral al someterlas a un campo magnético constante y a pulsos de radiofrecuencia. Debido a que las moléculas de agua se difunden con mayor facilidad en axones recubiertos de vainas de mielina, la secuencia DWI permite detectar la anisotropía producida por la movilidad de las moléculas de agua en los tractos de fibras nerviosas y, posteriormente, reconstruir las trayectorias más probables de estos haces de fibras a partir de sus mapas de tractografía.

No obstante, para realizar una reconstrucción de todos los haces de fibra, tractografía, se necesita de un modelado previo de la imagen cuya finalidad es proveer la orientación de las fibras. En el caso del modelo DTI (*diffusion tensor imaging*) se obtiene mediante la estimación de tensores. Sin embargo, el cálculo de los tensores se ve afectado por diversos artefactos durante la adquisición de la imagen de difusión que requieren de un procesamiento previo para corregirlos.

Nuestro estudio se ha centrado en combinar diferentes técnicas de procesamiento y modelado, y, mediante métodos de evaluación cuantitativos y una estadística posterior, seleccionar los procedimientos que resulten de mejores resultado con el objetivo de obtener una mejor estimación de la reconstrucción de los diferentes tractos, lo cual redundaría en mejores diagnósticos de patologías que cursaran con un daño de estas fibras. Los procedimientos se han aplicado sobre dos adquisiciones diferentes de 15 sujetos cada una. En resumen, nuestro trabajo ha mostrado que un procesamiento óptimo de imágenes de difusión cerebral debería utilizar un método de corrección de artefactos basado en el proceso de Gauss usando la interpolación spline, junto con procedimientos de modelado no lineales (NLLS) o modelar mediante rechazo de valores atípicos (RESTORE).

Abstract

The study of brain connectivity has always been prominent in neuroscientific research because it has allowed investigators to delimit the cerebral circuits that underlie each of the cognitive and motor functions that characterize humans. Since the first studies of neuronal staining performed by Camillo Golgi and Santiago Ramón y Cajal, a great variety of techniques have been designed to study brain connectivity. Maximal structural detail is obtained from electron microscopy analyses, which allow the identification of the synaptic contacts of a local circuit and the number of dendritic spines for each involved neuron. However, this approach does not permit the study of connectivity through in vivo techniques and thus has a very limited capacity for diagnosing diseases of the nervous system.

Currently, the most widely used approach to studying brain connectivity is based on properties derived from magnetic resonance imaging (Diffusion weighted imaging, DWI). DWI images allow the direction of the diffusion of water molecules in brain tissue to be quantified by subjecting them to a constant magnetic field and radiofrequency pulses. Because water molecules diffuse more easily into axons coated with myelin sheaths, the DWI sequence detects the anisotropy produced by the mobility of water molecules in the tracts of nerve fibers and then reconstructs the most likely trajectories of these fiber bundles from their tractography maps.

However, tractography (a reconstruction of all fiber bundles) requires prior modeling of the image, the purpose of which is to provide the orientation of the fibers. In the case of DTI (diffusion tensor imaging), the model is obtained by estimating tensors. However, the calculation of the tensors is affected by various artifacts during the acquisition of the diffusion image that require a prior process to correct them.

Our study has focused on combining different techniques of processing and modeling. By means of quantitative evaluation methods and a subsequent statistical model, we have strived to identify procedures that lead to improved results. The aim of our work has been to obtain a better estimate of the reconstruction of the different tracts of brain, which would result in better diagnoses of pathologies that could lead to fiber damage. The procedures have been applied on two different acquisitions of 15 subjects each. In summary, our work has shown that optimal processing of brain diffusion images should use an artifact correction method based on the Gauss process using spline interpolation, along with nonlinear modeling (NLLS) or modeling by outliers rejection (RESTORE).

Índice

Agradecimientos	viii
Resumen	x
Abstract	xi
Índice	xii
Índice de Tablas	xiv
Índice de Figuras	xv
Notación	xvii
1 Introducción	2
1.1 <i>Motivación</i>	3
1.2 <i>Objetivos</i>	4
1.3 <i>Esquema de la documentación</i>	4
2 Fundamento teórico	5
2.1 <i>Resonancia magnética</i>	5
2.1.1 <i>Del espín a la magnetización</i>	5
2.1.2 <i>Componentes</i>	8
2.1.3 <i>Contraste de una imagen</i>	10
2.1.4 <i>Secuencias de pulso básicas</i>	12
2.1.5 <i>Secuencias de pulso rápidas</i>	14
2.2 <i>Imágenes potenciadas en difusión</i>	15
2.2.1 <i>Imágenes potenciadas en difusión. Fundamento teórico</i>	16
2.2.2 <i>Artefactos</i>	21
2.2.3 <i>Procesamiento imágenes potenciadas en difusión</i>	23
2.2.4 <i>Modelado</i>	29
2.2.5 <i>Tractografía</i>	32
3 Plan de trabajo	35
3.1 <i>Diagrama de Gantt</i>	36
4 Materiales y métodos	37
4.1 <i>Sujetos experimentales</i>	37
4.2 <i>Estaciones de trabajo</i>	38
4.3 <i>Proceso de trabajo de las imágenes potenciadas en difusión</i>	38
4.4 <i>Adquisición de imágenes potenciadas en difusión</i>	38
4.5 <i>Conversión DICOM a NII</i>	39
4.6 <i>Resumen de la calidad de los datos</i>	40
4.7 <i>Procesamiento</i>	42
4.7.1 <i>Procesamiento de imágenes ponderadas en T1</i>	42
4.7.2 <i>Procesamiento de imágenes ponderadas en difusión</i>	43
4.7.3 <i>Evaluación de los procedimientos de procesamiento</i>	47
4.8 <i>Modelado</i>	47
4.8.1 <i>Evaluación de los procedimientos de estimación de tensores</i>	49
4.9 <i>Análisis estadísticos</i>	49
5 Resultados	51
5.1 <i>Procesamiento</i>	51
5.1.1 <i>Resultados obtenidos con imágenes adquiridas en RM de 1.5T</i>	51
5.1.2 <i>Resultados obtenidos con imágenes adquiridas en RM de 3T</i>	52
5.2 <i>Modelado</i>	52
5.2.1 <i>Resultados obtenidos con imágenes adquiridas en RM de 1.5T</i>	53

5.2.2	Resultados obtenidos con imágenes adquiridas en RM de 3T	54
6	Discusión	56
7	Mejoras	58
8	Conclusiones	59
	Referencias	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 - Contraste de las imágenes en función de su TR y TE	12
Tabla 2 - Perfil demográfico de los participantes	38
Tabla 3 Principales parámetros corrección movimiento/corrientes de Foucault en EDTI	45
Tabla 4 - Parámetros PG	46
Tabla 5 - Direcciones de codificación de fase	46
Tabla 6 - Ejemplo cálculo cuarto parámetro acqp.txt	46
Tabla 7 - Ejemplo fichero index.txt y su correspondiente acqp.txt	47
Tabla 8 - Tiempo computación modelado DTI	49
Tabla 9 - Leyenda procedimientos modelado	53

ÍNDICE DE FIGURAS

FIG. 1 Proceso global esquematizado RM	5
FIG. 2 - Movimiento de rotación y precesión de los protones	6
FIG. 3 - Relajación longitudinal	6
FIG. 4 - Fase. El vector B tiene una fase de $+10^\circ$ con relación a mientras que C tiene una fase de -30°	7
FIG. 5 - Relajación T2. Pérdida de coherencia fase	7
FIG. 6 - Representación en el tiempo de la forma de los gradientes lineales.	9
FIG. 7 - Relación entre TR y contraste T1	11
FIG. 8 - Relación entre TE y el contraste T2.	11
FIG. 9 - Secuencia SE.	13
FIG. 10 - EPI. Ocho ecos son generados con diferente fase de codificación en este ejemplo.	14
FIG. 11 - Esquema de algunos modelos de adquisición y orientación de fibra.	15
FIG. 12 – a) Difusión isotrópica b) Difusión anisotrópica	17
FIG. 13 - Esquema de secuencia de difusión.	18
FIG. 14 - Imágenes variando el valor d b	19
FIG. 15 – IVIM.	20
FIG. 16 - Ejemplos de artefactos.	22
FIG. 17 - Artefacto de pérdida de señal. Volumen del plano sagital del cerebro de una imagen DW.	23
FIG. 18 - Algoritmo de corrección	26
FIG. 19 - Elipsoides de difusión y tensores.	30
FIG. 20 – Parámetros del tensor de difusión	31
FIG. 21 - Ejemplo conceptual de tractografía (a) determinista y (b) probabilística	32
FIG. 22 - bval.txt	40
FIG. 23 - bvec.txt	40
FIG. 24 – Control de calidad en 4 sujetos diferentes	41
FIG. 25 Gráfica %outliers/Volumen	42
FIG. 26 – Ejemplo imagen potenciada en difusión enmascarada y sin enmascarar	43
FIG. 27 – Imagen potenciada en difusión con la correcta orientación de gradientes.	44
FIG. 28 - Estructura de datos obtenida en EDTI	44
FIG. 29 - Referencia	46
FIG. 30 - Valor medio del número de valores atípicos en cada uno de los métodos de procesamiento en adquisiciones de 1.5T	51
FIG. 31 - Valor medio del número de valores atípicos en cada uno de los métodos de procesamiento en adquisiciones de 3T	52
FIG. 32 – Media y error estándar de E en resultados adquiridos en 1.5T	54
FIG. 33 – Media y error estándar de SSE en resultados adquiridos en 1.5T	54
FIG. 34 - Media y error estándar de E en resultados adquiridos en 3T	55

Notación

□	Como queríamos demostrar
e.o.c.	En cualquier otro caso
SNR	Relación señal a ruido
MSE	Error cuadrado mínimo
RM	Resonancia magnética
IRM	Imagen de resonancia magnética
DTI	Imagen de tensor en difusión
RF	Radiofrecuencia
TR	Tiempo de repetición
TE	Tiempo de eco
T1	Relajación longitudinal
T2	Relajación transversal
DWI	Imagen potenciada en difusión
SB	Sustancia blanca
HARDI	Imagen potenciada en difusión con alta definición angular
CSD	Imagen de espectro de difusión
QBI	Imagen Q-Ball
PAS-MRI	Estructura de persistencia angular IRM
SG	Sustancia Gris
FA	Anisotropía fraccional
TAC	Tomografía axial
SE	Secuencia espín eco
EPI	Imagen eco planar
GRE	Eco de gradiente
ADC	Coefficiente de difusión aparente
AP	Anterior-posterior
PA	Posterior-anterior
SSE	Suma de los errores de los residuos al cuadrado
FOV	Región de interés
OLLS	Mínimos cuadrados ordinarios
WLLS	Mínimos cuadrados ponderados
NLLS	Mínimos cuadrados no lineal
RESTORE	Estimación robusta de tensores por rechazo de valores atípicos
IVIM	Movimiento coherente intra vóxel

1 INTRODUCCIÓN

"La ciencia no es un lujo, es la clave del éxito de un país"

- Daniel Zajfman -

El cerebro humano representa el sistema de computación biológica más avanzado que existe en la naturaleza. En esta estructura residen gran parte de las funciones sensoriales, motoras y cognitivas superiores que permiten al organismo adaptarse a las demandas del ambiente [1]. Su elegante organización, diversidad celular, sorprendente capacidad de conectividad y extraordinaria variedad de códigos neurales, convierten al cerebro en un inevitable objeto de estudio para entender funciones cognitivas extremadamente complejas como la memoria, el lenguaje o la inteligencia. Está constituido por dos tipos de sustancia: la sustancia blanca (SB) y sustancia gris (SG). Históricamente, como la SG está asociada con el procesamiento y el conocimiento de la información, ha tenido un papel más relevante en el estudio del cerebro. Esto es debido a que se pensaba que el cerebro estaba formado por estructuras modulares que funcionaban de forma aislada entre sí.

Motivo por el que durante mucho tiempo la SB ha estado olvidada para la neurociencia. Sin embargo, hoy en día toma gran relevancia debido al paradigma reticular en neurociencia cognitiva. Según este paradigma, el cerebro no está formado por estructuras modulares sino por redes neuronales distribuidas que conectan diferentes regiones y las integran en redes funcionales amplias. Dentro de este contexto la SB es la responsable de la interconexión y velocidad, luego, participa en dos características funcionales y estructurales básicas del cerebro según este último paradigma.

Aunque, la SB no interviene directamente en el proceso cognitivo en sí (como la SG) desempeña su función haciendo posible que las distintas regiones cerebrales implicadas en la cognición se mantengan conectadas y que la información fluya a una velocidad adecuada. Por esto, las alteraciones de la sustancia blanca pueden ocasionar variaciones en las funciones cognitivas como la atención, la memoria, o el lenguaje, en definitiva, para cualquier proceso cognitivo. Estas alteraciones pueden deberse al deterioro propio y normal de la edad o a cualquier patología que afecte al cerebro como Ictus, tumores o enfermedades neurodegenerativas. Gran parte del avance en el conocimiento de la conectividad cerebral y de su funcionamiento en redes neuronales distribuidas ha venido de la mano de la neuroimagen, más concretamente del desarrollo de técnicas de resonancia magnética potenciada en difusión que nos permite estudiar las propiedades de la sustancia blanca y la conectividad cerebral.

Esta técnica se beneficia del movimiento aleatorio de las moléculas de agua. Estas moléculas presentan diferencias en sus desplazamientos en los distintos tejidos, dependiendo de su interacción con las membranas celulares y con otras macromoléculas. Este fenómeno se denomina difusión anisotrópica, es decir, el desplazamiento de dichas moléculas en el interior de los tejidos, y es lo de lo que se nutren las técnicas en resonancia magnética ponderadas en difusión para proporcionar el contraste en las imágenes.

En el caso del cerebro, la dirección del movimiento viene determinada por el sentido en que se agrupan las fibras de SB. Esto dicho de otro modo, quiere decir que las fibras nerviosas o SB actúan como carreteras por las que viaja el agua, y con las imágenes potenciadas en difusión (DWI, *diffusion weighted imaging*) podemos captar dicho viaje, luego, si durante la observación comprobamos que el agua viaja en una misma dirección constante, deducimos que lo hace recorriendo una carretera que constituirá un tracto, y esto nos permite conocer los tractos dentro del cerebro y dibujar un mapa de fibras [2]. Llevado a una situación patológica, cuando observamos que el agua, que debería estar siguiendo un camino determinado, de pronto se sale de ese camino o tracto y se difunde en todas direcciones, podemos pensar que dicho tracto está lesionado. El poder conocer qué tractos están lesionados nos permite comprender mejor la asociación entre localización y extensión de la lesión y la sintomatología clínica.

Actualmente, las técnicas de RM potenciadas en difusión tienen diferentes aplicaciones como el modelo DSI (*Diffusion spectrum imaging*), HARDI (*High Angular Resolution Diffusion Imaging*) o DTI (*Diffusion Tensor Imaging*). Dado que el modelo DTI no requiere de tiempos de adquisición largos, ha sido el más empleado en contextos clínicos, reduciendo de esta manera el riesgo de movimientos del paciente dentro del escáner y la inestabilidad de la señal adquirida debido al calentamiento del equipo. El modelo DTI permite extraer diferentes descriptores a partir de la imagen DWI. Las medidas más utilizadas son la anisotropía fraccional (FA, *fractional anisotropy*), la difusividad media (MD, *mean diffusivity*) y la difusividad axial (AD, *axial diffusivity*). Cada una de estas medidas permite detectar cambios en la microestructura de la SB que caracterizan patrones de conectividad normal o afectados por una patología concreta [3].

1.1 Motivación

La utilización del modelo DTI permite crear un mapa de conectividad cerebral que facilita el diagnóstico de determinadas patologías neurológicas y/o psiquiátricas, o un seguimiento de los procesos de maduración cerebral en la infancia o aquellos asociados al envejecimiento normal. A su vez, la capacidad de este modelo para detectar pequeñas lesiones de la sustancia blanca cerebral es superior a la mostrada por la mayoría de técnicas de neuroimagen. Por ejemplo, lesiones axonales difusas que con una tomografía axial computerizada (TAC) o un estudio de RM convencional pudieran parecer leves, el modelo DTI podría revelar un diferente grado de afectación o anomalía microestructural que permitieran explicar determinados síntomas en el paciente.

En este contexto, parece importante destacar que las imágenes potenciadas en difusión son especialmente sensibles al ruido y a determinados artefactos, como las susceptibilidades del campo magnético, movimientos del paciente dentro del escáner o las distorsiones geométricas causadas por el tipo de secuencia empleada. Todos estos elementos artefactuales requieren de un conocimiento detallado sobre las ventajas e inconvenientes de los diferentes métodos de procesamiento de la imagen potenciada en difusión que aparecen implementados en los programas más populares para el análisis de estas imágenes. Es posible que la combinación de diferentes técnicas de procesamiento de cada uno de estos artefactos resulte en una mejor estimación de la reconstrucción de los diferentes tractos de SB cerebral, lo cual redundaría en mejores diagnósticos de patologías que cursaran con un daño de la SB.

Por otro lado, al igual que el procesamiento, también es importante aplicar el mejor algoritmo de modelado de orientación de fibras. Ya que una vez que conocemos la orientación de las fibras, en cada punto del cerebro, podemos unir estas direcciones hasta reconstruir vías completas y, por lo tanto, conexiones cerebrales. A esta reconstrucción es lo que denominamos tractografía. Por lo tanto por muy bueno que sea el algoritmo de tractografía si no corregimos y modelamos bien nuestros resultados no serán acordes a la realidad.

1.2 Objetivos

El principal objetivo del presente trabajo es establecer un protocolo óptimo de procesamiento y modelado de las potenciadas en difusión adquiridas en equipos de RM de diferente campo magnético (i.e., 1.5T y 3T). Para alcanzar este objetivo, se compararán diferentes algoritmos de corrección de artefactos de movimiento basados en métodos de interpolación lineal y spline, así como diferentes algoritmos del modelo DTI.

En última instancia, este trabajo permitirá seleccionar el mejor protocolo de procesamiento de imágenes potenciadas en difusión en función de la intensidad del campo magnético con el que se hayan adquirido las imágenes, de la cantidad de artefactos que contengan dichas imágenes y del tiempo de cómputo de estos análisis. El fin es obtener los mejores resultados y un buen modelado de nuestras imágenes y de esta manera conseguir un mejor diagnóstico.

1.3 Esquema de la documentación

En esta sección se planificará la estructura de la memoria. Esto simplificará las labores de navegación a través del documento y ayudará a situar los distintos apartados. La memoria está dividida en bloques que se describirán brevemente a continuación:

Bloque 1 Introducción:

Visto hasta ahora, donde hemos presentado el proyecto, sus objetivos y la motivación personal.

Bloque 2 Fundamento teórico:

Esta sección permitirá clarificar algunos aspectos sobre los fundamentos teóricos de la RM y la difusión en imágenes cerebrales.

Bloque 3: Plan de trabajo:

Donde se expone la estimación temporal del proyecto.

Bloque 4: Materiales y métodos:

Se definen los diferentes materiales, métodos y tareas realizadas para conseguir los resultados.

Bloque 5: Resultados:

En este bloque se resumen los resultados estadísticos obtenidos.

Bloque 6: Discusión

En este punto se analiza y examina los resultados obtenidos para llegar a una conclusión

Bloque 7: Mejoras

Mejoras en la adquisición de técnicas de imágenes potenciadas en difusión.

Bloque 8: Conclusiones

En este apartado se extraerán las conclusiones finales del proyecto, y la experiencia de desarrollo del mismo.

Bloque 9: Bibliografía

Por último, es en este apartado donde se exponen las fuentes consultadas a lo largo del desarrollo del mismo.

2 FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1 Resonancia magnética

La RM es un fenómeno físico por el cual ciertas partículas como los electrones, los protones y los núcleos atómicos con un número impar de protones (Z) y/o un número impar de neutrones (N) pueden absorber selectivamente energía de radiofrecuencia al ser colocados bajo un potente campo magnético.

Las imágenes de RM utilizadas en contextos clínicos y de experimentación aprovechan la resonancia magnética del núcleo de H-1 al ser él átomo más abundante en el organismo. Por tanto, nos vamos a referir únicamente a los núcleos de Hidrógeno. Una vez esta energía es absorbida (resonancia), devuelven el exceso energético mediante una liberación de ondas de radiofrecuencia (relajación). Este fenómeno induce una señal eléctrica en una antena receptora que permite la obtención de la imagen (FIG. 1). Esta imagen, a su vez, está formada por varios volúmenes y cada volumen está integrado por diferentes secciones (o cortes) del órgano de interés.

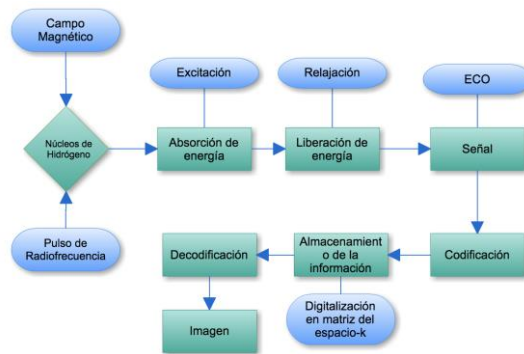


FIG. 1 Proceso global esquematizado RM

2.1.1 Del espín a la magnetización

Un átomo de hidrógeno está compuesto por un núcleo que contiene un único protón y electrón que rodean al núcleo, y por lo tanto se considera eléctricamente neutral. El protón, además de su carga positiva, da vueltas sobre sí mismo. A esto lo llamamos espín (campo magnético, \vec{B}).

Todo protón introducido en un campo magnético se orienta en la dirección de dicho campo. Cuando el paciente es introducido en un imán muy potente, los protones se alinean con ese campo magnético externo y, además del espín, tienen un movimiento alrededor del eje mayor del campo magnético externo (movimiento de precesión o magnético, resultante de \vec{B}) (FIG. 2). [4]

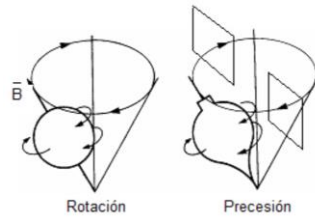


FIG. 2 - Movimiento de rotación y precesión de los protones

Dado que la mayoría de los protones se alinean en la dirección del campo magnético del imán del equipo (magnetización longitudinal), no es posible medirlos directamente. Para cambiar la dirección del campo magnético de los protones (cambiar su momento en un sentido distinto del inicial), el equipo emite una ráfaga de pulsos de radiofrecuencia transmitiéndoles energía. Solamente pulsos con la misma frecuencia que la de la precesión de los protones pueden transmitirles energía. La frecuencia de precesión se calcula con la ecuación de Larmor (Ecuación 1):

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad \text{Ecuación 1}$$

donde ω_0 es la frecuencia de precesión (MHz), γ es el radio giromagnético que varía para los diferentes materiales, y B_0 , la fuerza del campo magnético externo (T).

Al enviar pulsos de radiofrecuencia con la misma frecuencia de precesión calculada con la ecuación de Larmor estamos transfiriendo energía a los protones (fenómeno de resonancia), de tal forma que la magnetización longitudinal disminuye y aparece una magnetización transversal. Cuando la ráfaga de pulsos de radiofrecuencia cesa, los fenómenos de magnetización vuelven a la situación inicial. [5] De esta forma, la magnetización longitudinal es restaurada lentamente (relajación longitudinal o recuperación T1) y la magnetización transversal disminuye y desaparece (relajación transversal T2) hasta alcanzar el equilibrio, donde existe una transferencia de espín entre los núcleos excitados que dispersa esta magnetización que carece de equilibrio.

La energía liberada durante la relajación se capta desde el exterior con una antena, o sea, capta los cambios en la magnetización que se producen en los protones después de haber recibido la energía de los pulsos de radiofrecuencia. La información obtenida se almacena en una matriz de datos crudos, también denominada espacio k, que no es más que una matriz de valores que debe transformarse mediante la ecuación de Fourier para obtener una imagen interpretable.

2.1.1.1 Relajación longitudinal (T1, $M_{x,y}$)

El T1 de un tejido es el tiempo que tarda un espín desde su excitación hasta su recuperación (63%), estando disponible para la próxima excitación. Durante este tiempo decae la magnetización transversal y emerge la magnetización longitudinal a lo largo del eje z, requiriendo un intercambio de energía.

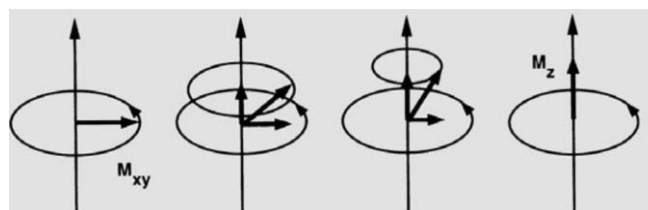


FIG. 3 - Relajación longitudinal

2.1.1.2 Relajación transversal (T_2/T_2^* , M_z)

Tiempo T_2 determina cómo de rápido una señal de RM decae después de ser excitada. Para entender la relajación transversal, es necesario conocer primero el significado de la fase en este contexto. La fase se refiere a la posición de un momento magnético en su ruta circular y es expresada como un ángulo. Inmediatamente después de la excitación, empieza el proceso de sincronización de espín. Estos espines tienen una fase de 0° y se dice que están en fase. Este estado se llama coherencia de fase.

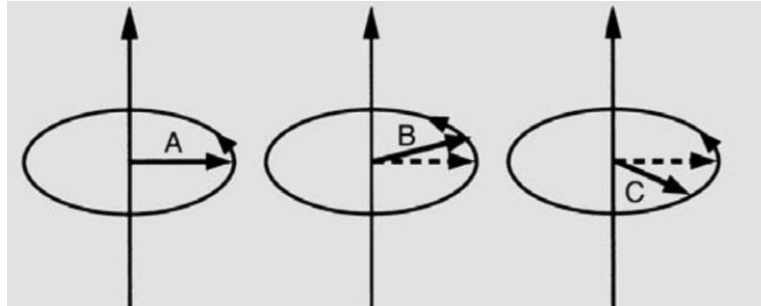


FIG. 4 - Fase. El vector B tiene una fase de $+10^\circ$ con relación a mientras que C tiene una fase de -30°

La coherencia de fase se pierde gradualmente a medida que unos espines avanzan y otros se retrasan en sus rutas. La magnetización individual del vector comienza a cancelarse en vez de sumarse y el resultado del vector suma, la magnetización transversal, comienza a hacerse más y más pequeña hasta desaparecer la señal de RM. En otras palabras, la relajación transversal es el decaimiento de la magnetización transversal cuando los espines pierden coherencia (desfase).

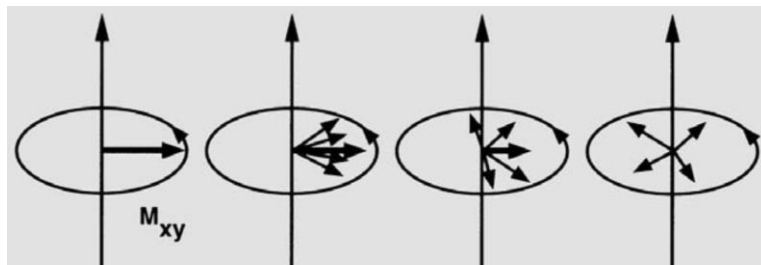


FIG. 5 - Relajación T_2 . Pérdida de coherencia fase

T_1 y T_2 son fenómenos completamente independientes, pero ocurren de manera más o menos simultánea. La coherencia se pierde de dos formas:

- T_2 que denota el proceso de energía transferida entre espín como resultado de un cambio local en el campo magnético
- T_2^* hace referencia a los efectos adicionales de la inhomogeneidades del campo contribuyendo al desfase, la cual es típicamente menor que T_2 .

2.1.2 Componentes

2.1.2.1 Campo Magnético

La intensidad, homogeneidad y estabilidad del campo magnético son los parámetros que determinan la sensibilidad y resolución máximas del imán. El campo magnético lo representaremos por \vec{B} y es una magnitud vectorial. [6] Se expresa en unidades de inducción magnética. En RM las unidades utilizadas son: Tesla (T) y el Gauss (1T=10.000 Gauss). Actualmente podemos encontrarnos aparatos de RM desde 0.02T hasta 3T, 4T, 7T y 8T. Los equipos de RM empleados en el presente trabajo tienen una intensidad de campo magnético de 1.5T y 3T.

Este campo magnético se expande alrededor del imán dentro del helicoide. La expansión del campo magnético fuera del cilindro de exploración puede implicar serios problemas. Para minimizar estos efectos se utilizan los llamados apantallamientos magnéticos.

2.1.2.2 Gradientes magnéticos

Los gradientes magnéticos son las variaciones del campo magnético medidas a lo largo de una dirección. El gradiente se expresa por la magnitud vectorial \vec{G} . El valor o la amplitud del gradiente en un punto es la variación de la magnitud por unidad de longitud en ese punto concreto. La dirección es la orientación de la línea sobre la que se mide la variación y el sentido puede adoptar valores positivos o negativos.

Como norma general, los gradientes magnéticos utilizados en estudios de RM deben ser lineales, es decir que la variación del valor del campo magnético en la dirección del gradiente sea lo más uniforme posible. Ello se logra mediante un par de bobinas recorridas por corrientes continuas en sentido contrario. El resultado de aplicar este par de bobinas (bobinas de gradiente) es la creación a lo largo del eje, de una variación uniforme del campo magnético, es decir, de un gradiente magnético lineal.

El valor del gradiente se expresa en variación del campo magnético por unidad de longitud en una dirección determinada. Es decir por la pendiente de la gráfica de la variación de \vec{B} con la longitud. (representación espacial del gradiente). El valor máximo de esta pendiente (amplitud máxima del gradiente) indica el valor máximo que puede alcanzar un gradiente ($G_{\text{máx}}$) y se expresa en militesla/metro (mT/m) o en Gauss/cm. El valor de $G_{\text{máx}}$ determina la resolución espacial máxima del equipo de RM que es fundamental para fijar el grosor mínimo del corte y el mínimo FOV (*field of view*).

Durante la adquisición de la imagen de RM, los gradientes magnéticos actúan breves instantes (del orden de los microsegundos). Por esto, es frecuente hablar de pulsos de gradiente. Por tanto, la manera usual de representarlos en un diagrama RM es indicando sobre un eje de tiempos cuando entran en juego. Es decir, representar el valor de la variación de \vec{G} con el tiempo, en la que tanto la entrada como la salida de estos gradientes no es instantánea, por lo que esta representación temporal toma forma de trapezoidal. Donde el valor máximo constante de trabajo se denomina '*plateau*', y el tiempo de ascenso y caída (*rise y fall time* respectivamente).

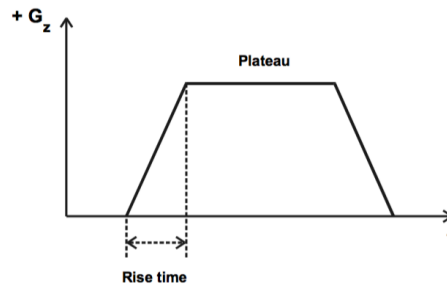


FIG. 6 - Representación en el tiempo de la forma de los gradientes lineales.

Unos tiempos de ascenso cortos permiten aumentar el tiempo útil de trabajo de los gradientes que corresponde al tiempo que se mantienen constante en su valor máximo. Al tiempo en que los gradientes están actuando dentro de una secuencia se le denomina “gradiente de trabajo” y determina el número de planos que podremos adquirir en un tiempo determinado.

También es importante el concepto de velocidad de subida (SR, *slew rate*) que hace referencia a la rapidez con que se los gradientes vuelven a su estado original. El SR se define como el cociente entre el valor máximo del gradiente ($G_{\text{máx}}$) y el tiempo de subida. El SR es el factor más determinante para acelerar la adquisición de las imágenes. Cuanto mayor es el SR, más rápida puede ser la secuencia.

El área delimitada por la variación del gradiente (ascenso, *plateau* y caída) en el dominio del tiempo, fija la resolución espacial que se puede alcanzar. Cuanto mayor sea esta área, mayor resolución espacial se podrá alcanzar. Como regla general, las secuencias ultra-rápidas que precisan de SR altos, deberán trabajar con $G_{\text{máx}}$ lo más elevado posible y con tiempo de subida cortos.

Por otro lado, la actividad de los gradientes genera variaciones de campo magnético que desencadenan la aparición de corrientes inducidas conocidas como corrientes de Eddy. Las corrientes de Eddy inducen campos magnéticos que producirán artefactos en la imagen conocidos como artefactos de Eddy, que necesitan ser corregidos en la fase de post-procesamiento.

2.1.2.3 Generador de radiofrecuencia

Genera las ondas de radiofrecuencia (RF) necesarias para excitar los protones. Deben ser pulsos de muy corta duración aplicados a una frecuencia igual a la frecuencia de precesión de los núcleos que se pretenden excitar y con una amplitud de pico a pico de varios cientos de voltios.

2.1.2.4 Antenas o bobinas

Las antenas son dispositivos que se utilizan para detectar la señal emitida por los tejidos. Pueden ser transmisoras (envían los pulsos de RF que excitan los tejidos), receptoras (captan la señal que emiten los tejidos) o emisoras-receptoras (envían pulsos de RF y captan la señal que emiten los tejidos). Poseen formas diferentes en función de la morfología y el tamaño de la zona anatómica que se desea estudiar.

2.1.2.5 Receptor-amplificador

Es básicamente un detector muy sensible de señales de RF que amplifica las señales liberadas por los protones. Estas señales tienen habitualmente una amplitud de unos pocos microvoltios.

2.1.2.6 Sistema de adquisición de datos

Tras amplificar la señal de RF en el receptor, ésta pasa a un convertor analógico-digital que la transforma en una gama de grises predefinida determinando la intensidad de cada píxel a partir de la aplicación de la transformada de Fourier.

2.1.3 Contraste de una imagen

¿Qué es lo que determina el contraste de una imagen de RM y cómo podemos mejorarlo? Entendiendo los conceptos de excitación y relajación, podemos responder a estas dos preguntas. Recordemos que una vez finalizada la emisión de RF, la magnetización volverá a su posición inicial mediante un proceso de liberación energética denominado relajación.

Dos vóxeles que se encuentren bajo campos magnéticos distintos en el momento de la relajación, tendrán frecuencias de relajación distintas y en consecuencia sus señales pueden ser diferenciadas mediante un análisis de frecuencia como la transformada de Fourier. Estudiando la señal de relajación podemos obtener información sobre la densidad (D) de núcleos de H existentes en el voxel, y también información relacionada con el medio a través de los parámetros llamados T1 y T2. Las imágenes de RM reflejan en mayor o menor grado cada uno de estos parámetros. No obstante se puede potenciar una imagen en uno de ellos mediante la programación de secuencias de pulsos adecuadas. De forma general, las imágenes potenciadas en T1 suelen tener mejor relación señal-ruido (SNR en inglés) que las potenciadas en T2. Por ello, las imágenes T1 se utilizan más frecuentemente para delimitar mejor los detalles anatómicos, mientras que los rasgos patológicos, que suelen acompañarse de edemas (más agua, que brilla en T2), suelen detectarse mejor mediante secuencias potenciadas en T2.

2.1.3.1 Tiempo de repetición (TR) y ponderación T1.

El tiempo de repetición (TR) es el intervalo entre dos excitaciones sucesivas en el mismo corte. Dicho de otra forma, es la longitud del periodo de relajación entre dos pulsos de excitación y, por lo tanto, es crucial para el contraste T1. Variando el TR podemos también controlar el grado de potenciación de T1 de la imagen. Por un lado, los TRs largos impiden que se produzca una diferenciación entre tejidos dado que no hay suficiente tiempo para el rebrote de la magnetización longitudinal (FIG. 7).

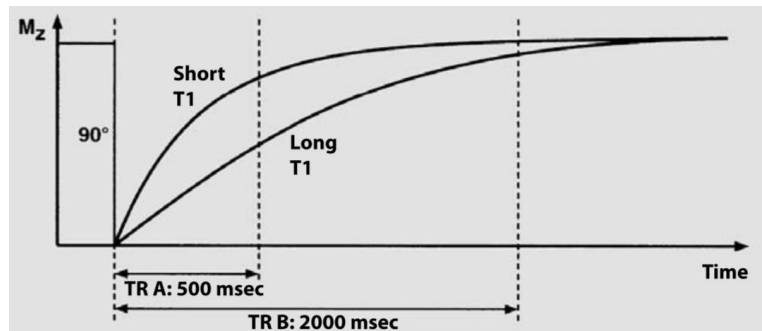


FIG. 7 - Relación entre TR y contraste T1

Sin embargo, los TR cortos (<600 ms) generan imágenes fuertemente afectadas por el contraste T1. Por lo tanto, los tejidos que muestran un corto T1 se relajan rápidamente y generan un incremento de señal después del próximo pulso de RF, produciendo brillo en la imagen. Por otro lado, los tejidos con un largo T1, sufren poca relajación entre dos pulsos de RF y por lo tanto menos magnetización longitudinal al aplicarse la siguiente excitación, produciendo menos señal y mostrando una apariencia oscura.

2.1.3.2 Tiempo de eco (TE, echo time) y ponderación T2

Como ya sabemos se aplican diferentes gradientes magnéticos para generar la imagen de resonancia magnética. Estos gradientes sirven para inducir homogeneidades del campo magnético que son necesarias para codificar el espacio original de la señal RM. Sin embargo, los gradientes también contribuyen al desfase del espín. Estos efectos deben ser revertidos aplicando un pulso de reenfoque previamente a la obtención de la señal de RM. La señal inducida en la bobina del receptor después que la coherencia de fase haya sido restaurada se denomina eco de espín (spin echo, en inglés) y se puede medir.

El tiempo de eco (TE) es el intervalo entre la aplicación del pulso de excitación y la obtención de la señal de RM. El TE determina la influencia de T2 en el contraste de una imagen. Mediante la selección de un tiempo de eco (TE) determinado, se puede controlar el grado de ponderación T2 de la imagen RM resultante (FIG. 8).

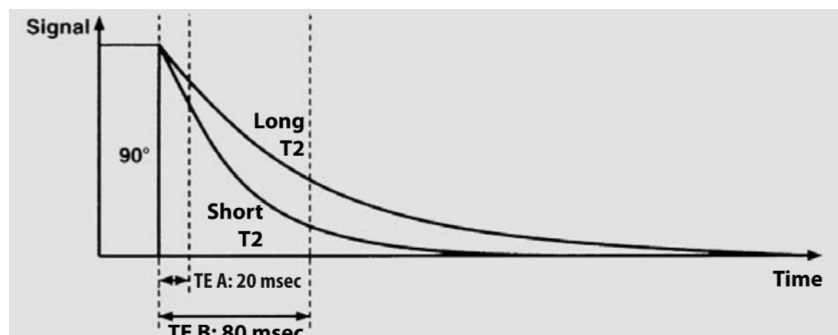


FIG. 8 - Relación entre TE y el contraste T2.

T2 tiene una duración más corta que T1. Por lo que si usamos un TE corto (<30ms), la diferencia de señal entre tejidos es pequeñas porque la relajación T2 acaba de comenzar y existe muy poco decaimiento de señal en el tiempo de colección eco, por lo tanto el resultado es una imagen escasamente ponderada en T2. En aquellos casos en los que se use un TE largo (60ms), los tejidos se representan con intensidades de señal diferentes sobre la imagen resultante: tejidos con un T2 corto, el cual ha perdido la mayor parte de su señal, aparecen oscuras en la imagen mientras que los tejidos con un T2 largo todavía producen una señal más fuerte y por lo tanto aparecen brillantes. Es por eso que, por ejemplo, el líquido cefalorraquídeo con su T2 más largo (como el agua) es más brillante en las imágenes ponderadas en T2 en comparación con el tejido cerebral.

2.1.3.3 Imágenes potenciadas en densidad de protones

Las imágenes de RM que combinan los efectos T1 y T2 se conocen como imágenes potenciadas en densidad de protones (imágenes PD). El valor de la magnetización es proporcional a la densidad de núcleos de hidrógeno que contiene el voxel. Dos vóxeles con distinta densidad tienen magnetizaciones distintas. Después de enviar a ambos un pulso, el valor inicial de la señal recogida en la antena receptora será proporcional a sus densidades respectivas. Podemos por tanto realizar una imagen que esté contrastada en densidad en la que la intensidad de la imagen es directamente proporcional a ella.

Para obtener una imagen potenciada en densidad de protones, uno de los procedimientos que puede realizarse, consiste en enviar pulsos separados un TR suficientemente largo para que la magnetización longitudinal se restablezca. Así, se obtendrá mayor potenciación en densidad cuanto mayor sea el TR. Mientras tanto, un TE más pequeño minimiza el decremento de señal debido al decaimiento de la magnetización transversal.

Tabla 1 - Contraste de las imágenes en función de su TR y TE

	TR	TE
Imágenes potenciadas en T1	Corto	Corto
Imágenes potenciadas en T2	Largo	Largo
Imágenes potenciadas en densidad	Largo	Corto

2.1.4 Secuencias de pulso básicas

Las diferencias entre unas secuencias y otras depende del tipo de pulso radiofrecuencia utilizado y del tiempo de separación entre ellos. Al combinar estas variables se obtienen secuencias cuyo resultado puede ser diferenciar sobre todo los tejidos como hemos visto anteriormente según su T1 (imágenes potenciadas en T1), según su T2 (imágenes potenciadas en T2), o según su densidad protónica.

El diseño de las secuencias de pulsos es uno de los objetivos fundamentales en el avance de la RM. Aparte de obtener potenciaciones distintas sobre un mismo plano tomográfico, su interés reside en la posibilidad de lograr tiempos de exploración cada vez más cortos. Por lo tanto, en la actualidad, existen numerosas secuencias de pulsos con multitud de variantes y con nombres distintos según las casas comerciales. Las

principales son espín eco (*spin echo, SE*), recuperación de inversión (*inversion recovery, IR*), y eco de gradiente (*gradient echo, GRE*), los cuáles son los pulsos básicos de RM. Las secuencias de pulsos consisten en módulos básicos formados por pulsos de RF de valores concretos separados intervalos de tiempo adecuados. Estos módulos se repiten a lo largo de la obtención de la imagen con un tiempo de repetición (TR). Explicaremos con mejor detalle las secuencias de espín eco (SE) por ser una de las utilizadas en nuestro estudio.

2.1.4.1 Secuencia espín eco (SE)

La secuencia de espín eco (SE) usa un impulso de RF de 90° para la excitación, justo después decae la magnetización transversal junto con $T2^*$. Debido a las inhomogeneidades del campo magnético estático, algunos espines procesan más rápido que otros produciéndose desfase entre ellos.

Para invertir o volver a enfocar los espines, justo a la mitad del tiempo de eco (TE), se envía un pulso de radiofrecuencia de 180° de reenfoque. Así, los espines que se encontraban adelantados están ahora atrasados y viceversa. Sin embargo, después de la segunda mitad del intervalo TE, todas las vueltas se encuentran una vez más en fase debido a las mismas inhomogeneidades del campo que causó las diferencias de fase en primer lugar. Este es el momento en que se forma el eco (FIG. 9).

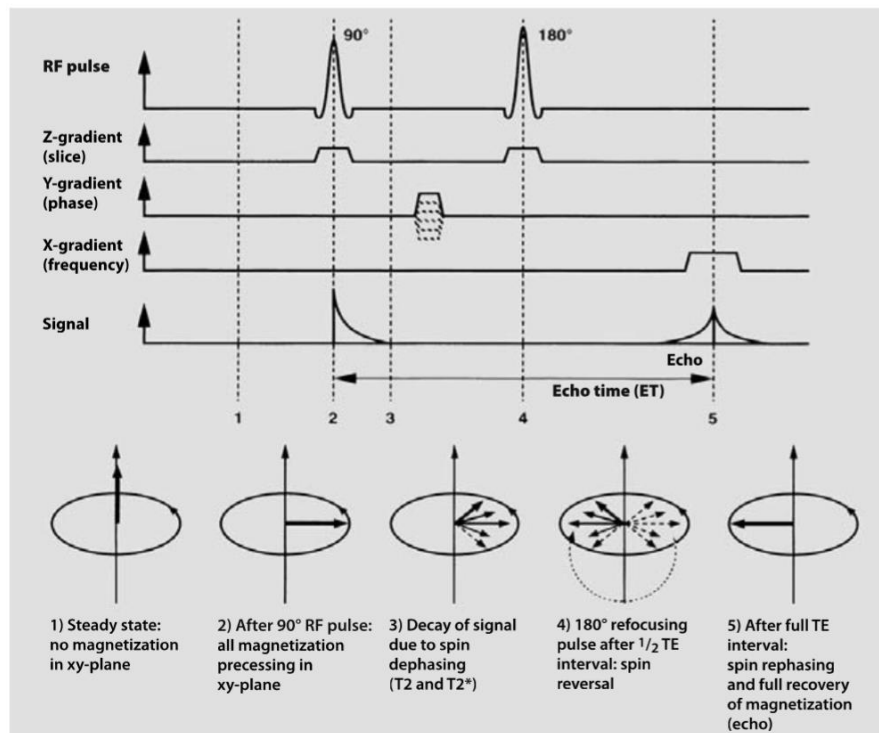


FIG. 9 - Secuencia SE. El pulso de excitación siempre tiene un ángulo de inclinación de 90° ; el desfase de los espín son reenfocados por el pulso de 180° , las líneas discontinuas indican las etapas de codificación de fase.

Las secuencias de espín eco se caracterizan por una excelente calidad de imagen ya que gracias al pulso de reenfoque eliminamos los efectos de las inhomogeneidades del campo magnético. No obstante, es una secuencia muy propensa a artefactos de movimiento ya que requiere un tiempo de adquisición bastante largo.

2.1.5 Secuencias de pulso rápidas

Uno de los principales objetivos en el uso clínico de la resonancia magnética ha sido rebajar los tiempos de adquisición ya que permite estudios más dinámicos y las hace menos propensas a artefactos de movimiento. Podemos encontrar diferentes tipos:

- Secuencias que derivan de la secuencia clásica espín eco pero logran mayor rapidez al llenar varias líneas del espacio K en el mismo tiempo de repetición (*fast/turbo spin eco*).
- Secuencias similares a la secuencia clásica eco de gradiente que logran gran rapidez suprimiendo el pulso de 180° y disminuyendo enormemente el tiempo de repetición.
- Las secuencias EPI (Echo Planar Imaging) usan una configuración especial de gradientes. Es la más comúnmente usada para la adquisición de imágenes potenciadas en difusión porque es rápida y produce una alta SNR.
- Las secuencias híbridas que llenan el espacio-K mediante ecos de espín y ecos de gradiente.
- Las secuencias rápidas en inversión recuperación (*fast/turbo ir*)

2.1.5.1 Secuencias Echo Planar Imaging (EPI)

Las secuencias EPI son típicamente usadas para la adquisición de imágenes potenciadas en difusión ya que son relativamente cortas [7]. Este método requiere un cambio fuerte y rápido en la frecuencia de codificación de gradientes. Varios ecos, denominados tren de ecos, son generados con diferente codificación de fase y pueden constar de hasta 128 ecos (FIG. 10). De esta forma, es posible obtener una imagen con una resolución de 256×128 en un único pulso de excitación (*single shot*) en 70 ms, que corresponde a 15 imágenes por segundo.

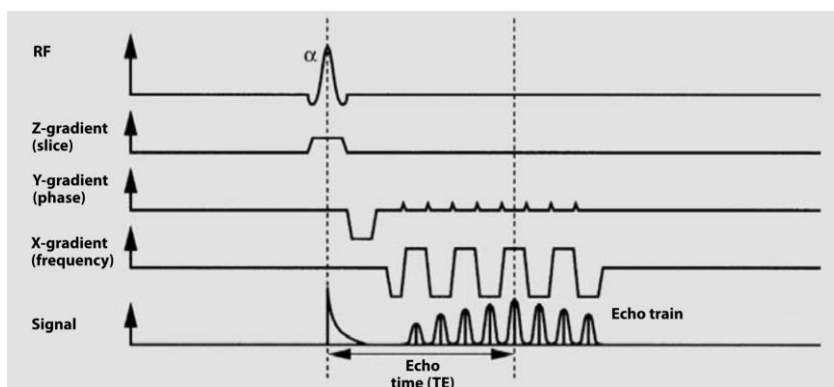


FIG. 10 - EPI. Ocho ecos son generados con diferente fase de codificación en este ejemplo.

Sin embargo, este enfoque sufre de efectos de distorsión en la geometría y la intensidad, resultando en mala calidad de imagen. Las distorsiones son causadas principalmente por las inhomogeneidades en el campo magnético interno provocadas por las diferencias de susceptibilidad en el tejido/aire y en los tejidos/huesos. Este efecto combinado con el largo tiempo de lectura de eco (tren de ecos) conducen a la pérdida de intensidad y a distorsiones geométricas (cambios de vóxel). Esto último es particularmente severo en la dirección de codificación de fase.

2.2 Imágenes potenciadas en difusión

La resonancia magnética está reconocida como una de las herramientas más poderosas para el estudio del movimiento in/coherente de las moléculas de agua en los tejidos. Las imágenes producidas con las técnicas de resonancia magnética que estudian estos procesos se denominan genéricamente imagen potenciada o sensible a la difusión. Esta técnica de imagen puede delinear la organización axonal del cerebro que no se puede apreciar con la RM convencional.

Existen diferentes modelos de imágenes potenciadas en difusión fuertemente relacionados con las características de adquisición. Entre ellos podemos encontrar el utilizado en nuestro estudio, DTI (*diffusion tensor imaging*), y otros más complejos como HARDI (*high angular resolution diffusion imaging*). En cada modelo de adquisición se pueden aplicar diferentes modelos específicos de orientación de fibra. El objetivo de estos modelos es describir las propiedades de difusión y extraer información anatómica más fina de cada vóxel, información utilizado por la tractografía.

Ambos deben ser cuidadosamente elegido antes de configurar el protocolo de adquisición de imagen. Modelos tales como DTI (*Diffusion Tensor Imaging*), QBI (*Q-Ball Imaging*), PASMRI (Persistent Angular Structure MRI), DSI (*Diffusion Spectrum Imaging*), B&S (Ball & Stick) (FIG. 11). Por ejemplo, DTI no requiere muchas direcciones y valores de b altos por lo que los tiempos de adquisición son pequeños. Por otro lado, DSI opera sobre datos adquiridos con vectores q dispuestos en una rejilla cartesiana. El modelo CHARMED requiere datos adquiridos en múltiples direcciones. Además, estos algoritmos requerirán valores de q máximos relativamente grandes, que sólo pueden lograrse en sistemas clínicos aumentando el tiempo de eco. Por otra parte, una gran parte de modelos hacen uso de los datos adquiridos usando la estrategia HARDI [8] que es una secuencia que necesita diferentes valores-b y un número alto de direcciones, sin embargo es más rápida de adquirir comparando con otras de las mismas características.

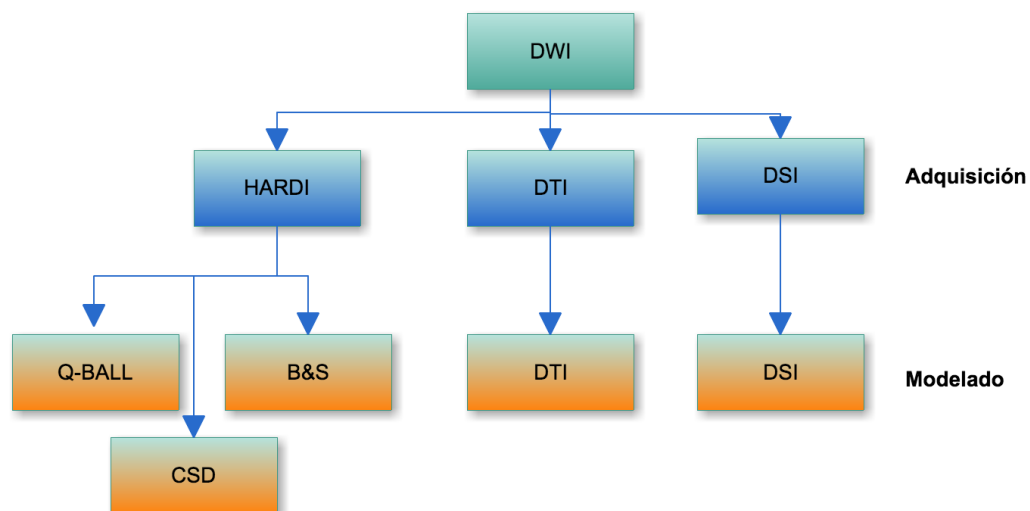


FIG. 11 - Esquema de algunos modelos de adquisición y orientación de fibra.

Se ha demostrado que el modelo DTI es inadecuado en muchas regiones del cerebro que contienen lo denominado “cruce de fibras” [9], es decir, dos o más haces de fibra con orientación diferenciada co-localizadas en el mismo vóxel, donde se puede llegar a obtener tanto falsos positivos como falsos negativos. Sin embargo, es el más rápido y simple de adquirir y con ellos menos propenso a artefactos de movimientos y

pérdidas de estabilidad de la máquina. A continuación, pasaremos a explicar el fundamento teórico de las imágenes potenciadas en difusión centrándonos en el modelo DTI (*diffusion tensor imaging*).

2.2.1 Imágenes potenciadas en difusión. Fundamento teórico

El objetivo de las secuencias ponderadas en difusión es obtener imágenes cuyo contraste es influenciado por las diferencias en la movilidad de las moléculas de agua. Esto se realiza mediante la adición de gradientes de difusión durante la fase preparatoria de una secuencia, usualmente la secuencia clásica espín eco (SE) seguida de una secuencia de lectura EPI.

Las secuencias de difusión son en realidad secuencias ponderadas en T2 sensibilizadas a la difusión a través de la aplicación de gradientes que deben repetirse en al menos 3 direcciones espaciales (x,y,z). Por otro lado, el grado de ponderación en difusión se mide con un valor denominado b (s/mm^2).

Las imágenes ponderadas en difusión se introdujeron a mediados de los años noventa y se le encontró rápidamente utilidad para la evaluación del accidente cerebrovascular isquémico agudo. Desde entonces, grandes avances en la tecnología de difusión de imágenes han mejorado mucho la calidad de estas imágenes. En la práctica actual, la imagen de difusión del cerebro consiste en una adquisición con un factor $b = 0 s/mm^2$ (T2), denominado b_0 (cero difusión) y una imagen con uno o varios factores de b (con ponderación de difusión).

2.2.1.1 ¿Qué es la difusión?

La difusión, también conocida como “movimiento browniano” es un proceso físico por el cual una molécula en un fluido se transporta de una parte a otra de un sistema como resultado del movimiento browniano asociado a la energía térmica interna de la misma. Dicho de otra forma, hace refiere al constante movimiento microscópico aleatorio debido al calor. En una temperatura fijada, la tasa de difusión puede describirse por la ecuación de Einstein (Ecuación 2).

$$\langle r^2 \rangle \geq 6D_t, \quad \text{Ecuación 2}$$

Donde $\langle r^2 \rangle$ se refiere a la media al cuadrado del desplazamiento de las moléculas, t es el tiempo de difusión, y D es la constante de difusión particular de la sustancia medida. Esta constante, normalmente expresada en unidades de milímetros al cuadrado por segundos, relaciona la media del desplazamiento de una molécula sobre un área con el tiempo de observación. Cuanto mayor sea la constante más movimiento en las moléculas de agua.

ADC, en inglés *Apparent Diffusion Coefficient*, es la constante de difusión medida en configuraciones clínicas. Refleja la limitación de que la difusión in vivo no puede separarse de otras fuentes de movilidad de agua fluyendo a lo largo de la presión de los gradientes y cambios en la permeabilidad de la membrana. Dicho de otra forma, existen barreras que limitan el movimiento libre de las moléculas. Por tanto ADC [10] refleja la capacidad de difusión específica del tejido y se utiliza para obtener imágenes o mapas de los coeficiente de difusión en el cerebro.

Podemos encontrar diferentes tipos de difusión. Si pensamos en un vaso de agua las moléculas de agua se mueven libremente: este fenómeno recibe el nombre de **difusión isotrópica**, es decir, movimiento molecular igual en todas las direcciones. En el cerebro las estructuras que rodean al agua impiden que sus moléculas se mueven tan libremente y su movimiento queda restringido. El coeficiente de difusión cambia con la dirección, y por tanto el tamaño o magnitud de la difusión cambia con la dirección: este fenómeno se denomina **difusión anisotrópica**.

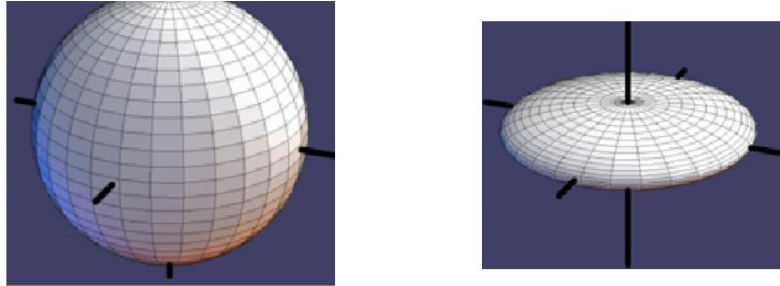


FIG. 12 – a) Difusión isotrópica, igual en todas las direcciones (esfera) b) Difusión anisotrópica: Restringida en una o más direcciones (“elipsoide”).

2.2.1.2 Secuencias de codificación de imágenes ponderadas en difusión

En 1965, Stejskal y Tanner introdujeron una secuencia de resonancia magnética (FIG. 13) que era sensible a este movimiento de las moléculas de agua. Esta secuencia emplea la pérdida de señal generada por la aplicación de unos gradientes de campo magnético, localizados alrededor de un pulso de 180°, como método para potenciar en difusión. El primer pulso de gradiente introduce un desfase en los espines en función de la posición. Después de este pulso de gradiente las moléculas con capacidad de moverse evolucionan cambiando de posición mientras que las moléculas estáticas no varían su posición. Después del segundo pulso de gradiente, con la misma área que el primero, las moléculas estáticas recuperan la fase puesto que no han cambiado su posición. Por otro lado, las moléculas que han cambiado su posición con el segundo pulso de gradiente, no pueden recuperar la fase produciendo una caída de señal en la imagen final. Esta caída de señal aumenta a medida que el desfase de los espines es mayor potenciando más en difusión. Para conseguir una mayor potenciación en difusión existen dos posibilidades. La primera es separar más los gradientes de difusión permitiendo un mayor desplazamiento de las moléculas y por lo tanto, introduciendo un mayor desfase entre las mismas. La segunda opción es aumentar el área de los gradientes de difusión aumentando el desfase entre los espines antes de su desplazamiento. La potenciación en difusión se mide por el valor b.

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

donde G representa la intensidad de los gradientes, δ representa el tiempo de aplicación (ancho), Δ es la separación entre dichos gradientes. γ es la constante giromagnética. Un valor mayor de B implica un mayor desfase entre los espines haciendo que movimientos más pequeños pierdan su señal, quedando señal solamente en aquellas regiones en las que los espines tienen limitado su movimiento, es decir, aumentar b significa un incremento del grado difusión.

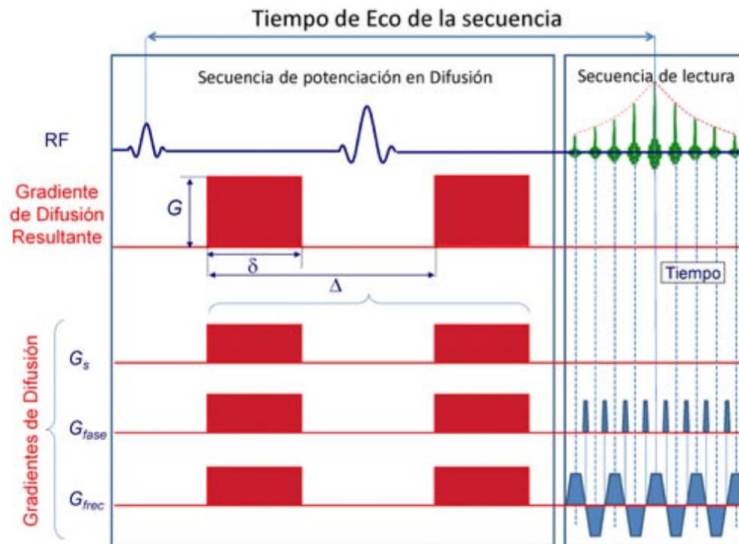


FIG. 13 - Esquema de secuencia de difusión. En la parte de la izquierda se muestra la metodología típica para obtener una potenciación en difusión en una secuencia espín-eco. Se puede apreciar el efecto del gradiente resultante de la combinación de gradientes en distintas direcciones para conseguir una potenciación en difusión en una dirección oblicua del espacio. En la parte de la derecha, se muestra el esquema de la lectura EPI convencional. Por otro lado, esta caída de señal de la imagen de difusión por desfase de los espines se suele modelar por una caída mono exponencial (Ecuación 4):

$$S_i = S_0 \cdot e^{-b \cdot ADC_i} \quad \text{Ecuación 4}$$

donde S es la intensidad de señal ponderada en difusión observada en un vóxel dado con gradiente de sensibilidad de difusión aplicado a lo largo de la dirección i ; ADC el coeficiente de difusión aparente; y, por último, S_0 , la intensidad de señal en el mismo vóxel medido sin gradientes de sensibilidad de difusión, es decir, es la imagen sin ponderación de difusión ($b=0$).

Recordemos que en la imagen DWI se obtenían uno o varios volúmenes con valor $b=0$ (mide la potenciación de difusión). Esto se hace con miras a la parte de procesamiento donde se corrige la imagen de artefactos. De esta manera tenemos un valor más fino de S_0 .

2.2.1.3 Adquisición de imágenes de difusión

La calidad de una imagen médica se puede describir según dos características básicas. La primera y más importante, es la capacidad de la imagen para representar la propiedad que se quiere medir. En el caso de la imagen de difusión, sería la elección del valor b de potenciación en difusión para un contraste adecuado. En segundo lugar, la ausencia de artefactos que puedan alterar la geometría o puedan enmascarar las propiedades relevantes de la imagen como la relación señal a ruido y la resolución de la imagen.

2.2.1.3.1 Elección del valor de b

La elección óptima del valor de b no está claramente definida y depende de la intensidad del campo, del número de señales promediadas, de las características anatómicas del tejido y de la patología a estudiar.

La elección de un mayor o menor valor de b afecta a la SNR y a la calidad de la imagen [11]. Un mayor valor de b requiere un mayor tiempo de eco (mayor duración de adquisición) y como subconsecuencia una menor SNR y más distorsión relacionada con EPI. A la inversa, menor valor de b implica menor ponderación en difusión y más contaminación por perfusión, pero con mayor SNR. La perfusión es el mecanismo por el cual las células son alimentadas en oxígeno y en nutrientes que les permiten funcionar normalmente. Es un artefacto de las imágenes potenciadas en difusión con valores de b bajos. Teniendo en cuenta ambos conceptos, se puede definir que el mejor valor b para una determinada anatomía es el mayor posible que mantenga la señal.

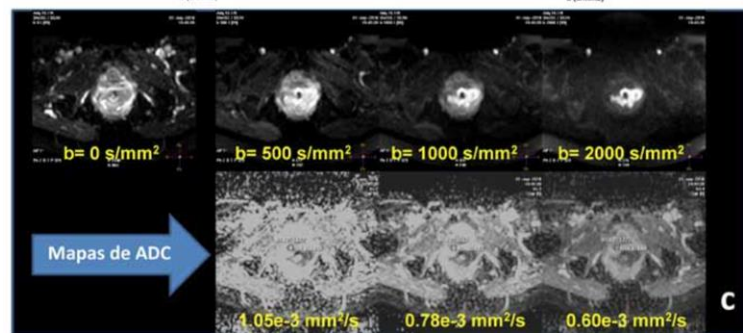


FIG. 14 - Imágenes variando el valor d b: 0, 500, 1000, 2000

2.2.1.3.2 Esquema de potenciación en difusión

La difusión es una propiedad vectorial cuyo valor cambia con la dirección del gradiente en la que se potencia en difusión, aunque todas las secuencias tengan el mismo valor b. Esta característica de la difusión es especialmente relevante en aquellos casos en los que el tejido está muy estructurado, como son los tractos de sustancia blanca en el cerebro.

Para obtener esta información de direccionalidad habría que variar la intensidad de los gradientes en los tres ejes del espacio XYZ para potenciar en una determinada dirección de difusión. No obstante hay que mantener constante la intensidad de los gradientes finales resultado de la combinación de los gradientes en los tres ejes.

En la FIG. 13 se muestra un primer pulso gradiente de difusión resultado de la combinación de los gradientes en tres direcciones del espacio diferentes. Esta combinación obtiene una imagen de difusión con una potenciación en una sola dirección del espacio oblicua a los ejes principales. Para adquirir la misma información en diferentes direcciones del espacio habría que variar el valor en los distintos ejes de gradiente manteniendo constante la intensidad del gradiente total. Cada variación de gradientes corresponderá a un volumen distinto en la imagen. Si esta información se adquiere en suficientes direcciones de difusión es posible estudiar la dirección de la difusión mediante la metodología del tensor de difusión (DTI).

2.2.1.4 Contraste de DWI y cálculo de ADC

Como se ha comentado anteriormente el principal objetivo de los estudios de difusión es la cuantificación del movimiento del agua. Para calcular esta cantidad bastaría adquirir dos imágenes con los valores b adecuados y extraer el valor del ADC de la siguiente ecuación (Ecuación 5):

$$ADC = -\frac{1}{b} \ln\left(\frac{S}{S_0}\right) \quad \text{Ecuación 5}$$

Donde \ln representa el logaritmo neperiano. Esta cantidad se puede extraer para cada una de las direcciones de difusión, pero lo que suele tener un mayor interés es el promedio de los valores de ADC en todas las direcciones. Este valor se suele conocer como ADC isotrópico o difusividad media. En el caso de tener más de dos potenciaciones en difusión la anterior ecuación se puede transformar en una regresión lineal (Ecuación 6).

$$\ln\left(\frac{S}{S_0}\right) = -ADC * b \quad \text{Ecuación 6}$$

Para la cuantificación de la señal de difusión existen otros modelos más complejos como el bicompartimental o IVIM (*Intra Voxel Incoherent Motion*) en los que asumen que la señal de difusión está compuesta por dos componentes; uno rápido, que representa el componente vascular, y uno lento, que representa la difusión real del tejido. En FIG. 15 se muestra una señal de difusión (línea verde claro) formada tanto por el componente rápido (línea verde oscuro) como el componente lento (línea granate). Como se puede ver en la FIG. 15 en valores de b bajos hay una caída rápida de la difusión asociada a la sangre en movimiento en red capilar. Por otro lado, a partir de un cierto valor de b esta componente desaparece y solamente permanece la difusión propia del tejido sin estar afectada por el movimiento de la sangre. Esta componente se conoce como difusión libre de perfusión.

Si queremos una correcta estimación de esta curva hay que adquirir como mínimo 3 valores b diferentes (puntos amarillos en la figura). El primero un valor de b sin potenciar en difusión ($b=0$ s/mm²), otro valor b donde la contribución de la parte de la sangre es despreciable ($b=300$ s/mm²) y finalmente otro valor b en el que se potencie suficiente en difusión. No obstante, este tipo de artefactos no se tienen a la hora de plantear la secuencia de adquisición en imágenes potenciadas en difusión

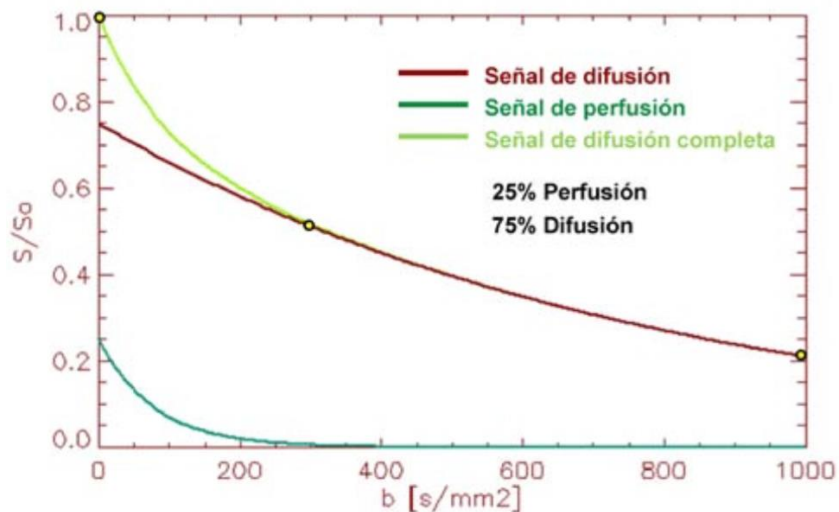


FIG. 15 – IVIM. Muestra una señal de difusión (línea verde claro) que representa un tejido con un 25% de componente de perfusión en la señal. Esta señal de difusión está formada tanto por el componente rápido (línea verde oscuro), como el componente lento (línea granate).

2.2.1.5 Isotropía, Anisotropía, y varianza rotacional

Cuando la difusión es isotrópica la elección de la dirección del gradiente de difusión no es importante porque ADC_i es idéntico en todas las direcciones i . Sin embargo, en difusión anisotrópica, la movilidad molecular no es igual para todas las direcciones. Los tractos de materia blanca con haces de fibra orientados de forma coherente y fuertemente empaquetados dificultan el desplazamiento del agua perpendicular a la dirección de las fibras resultando mayores valores ADC_i paralelos a los tractos en vez de ortogonales a ellos. Por lo tanto, más de una dirección de codificación de difusión se requiere para caracterizar las regiones de difusión anisotrópica. [12]

Si solo una única dirección de difusión fue probada la interpretación de las imágenes potenciadas en difusión será complicada debido a la intensidad de señal variable en los tractos de materia blanca. Sin embargo, esta anisotropía puede ser explotada con el modelo DTI que será discutido posteriormente. Para evitar este problema, podemos computar los parámetros con la propiedad de “invariable en rotación” desde los datos originales de la imagen potenciada en difusión. Esto se debe a que estas medidas matemáticas eliminan cualquier dependencia direccional que pueda provocar confusión en la interpretación como puede ser un movimiento de cabeza durante la adquisición.

Las medidas de “invariable en rotación” computacionalmente utilizadas son la media geométrica de las imágenes potenciadas en difusión y la traza ADC que requieren al menos 4 imágenes separadas en la adquisición (4 volúmenes): uno sin difusión (b_0), etiquetado como S_0 , y 3 muestras de movimiento a lo largo de 3 direcciones mutuamente ortogonales, etiquetadas S_1, S_2, S_3 , respectivamente (Ecuación 4).

Las imágenes potenciadas en difusión entregadas al especialista para la interpretación no son los conjuntos unidireccionales S_1, S_2, S_3 , si no la media geométrica de invariación en rotación computada de estos 3 conjunto de datos, también conocido como “imagen de difusión isotrópica” o la “imagen de difusión combinada” (Ecuación 7).

$$\begin{aligned}
 S_{DWI} &= (S_1 \cdot S_2 \cdot S_3)^{\frac{1}{3}} \\
 &= S_0 \cdot e^{-\frac{B(ADC_1 + ADC_2 + ADC_3)}{3}} \\
 &= S_0 \cdot e^{-B \cdot ADC}
 \end{aligned}
 \tag{Ecuación 7}$$

Donde ADC_1, ADC_2, ADC_3 son los ADCs a lo largo de las tres direcciones de los gradientes de difusión y, como expresión final, $ADC = (ADC_1 + ADC_2 + ADC_3)/3$. Esta última variable es la media de los valores de ADC_i a lo largo de las direcciones ortogonales y es también invariante en rotación. Es conocido de diversas maneras: difusividad media, ADC traza, D_{av} , o, simplemente, ADC. De ahora en adelante, cuando hablemos de ADC nos referiremos al valor promediado. DWI isotrópica y los mapas de traza ADC se deben reconstruir con al menos más de 3 direcciones de difusión (3 pulsos de gradientes). Sin embargo, es preferible que estas direcciones no sean colineales (puntos en opuestas direcciones en la misma recta) y que ellos estén ampliamente distribuidos en el espacio 3D.

2.2.2 Artefactos

Es importante destacar que la adquisición de imágenes potenciadas en difusión es inherentemente una técnica sensible al ruido y propensa a artefactos debido principalmente a artefactos de susceptibilidad magnética, de movimiento y por distorsiones geométricas en el cuerpo (FIG. 16). Por lo tanto no podemos subestimar la importancia de un procesamiento y control de calidad previo.

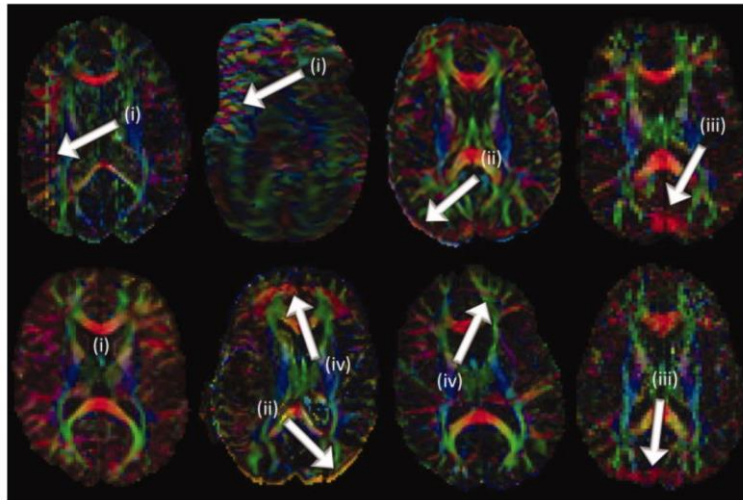


FIG. 16 - Ejemplos de artefactos: (i) desviaciones de señales / volúmenes, (ii) distorsiones geométricas inducidas por corriente de Foucault, (iii) artefactos de vibración sistemáticos, y (iv) fantasmas (supresión insuficiente / incorrecta de grasa).

2.2.2.1 Distorsiones como consecuencia de secuencias EPI

Las distorsiones de EPI ocurren predominantemente a lo largo de la dirección de codificación de fase y son debidas a la susceptibilidad magnética y las corrientes de Foucault. Éstas causan **distorsiones geométricas** (deformación del cerebro: estiramiento y compresión) y **distorsiones de intensidad de señal**. Por otro lado, a parte de la distorsión, las secuencias de EPI también son sensibles al movimiento, microscópico o macroscópico, que surge de varios factores. Estas distorsiones pueden afectar tanto la referencia $b = 0$ como los volúmenes ponderados en gradiente.

2.2.2.1.1 Artefactos de susceptibilidad magnética

Los escáneres 3T ampliamente utilizados se introdujeron a principios de los años 2000 y se adaptaron rápidamente debido a su capacidad para lograr una mayor resolución espacial, una mayor SNR y un mejor contraste que las máquinas de 1.5T. Sin embargo, el aumento de la intensidad de campo contribuyó a la mayor susceptibilidad magnética relacionados con los artefactos en la imagen. El campo magnético B_1 , en el que se coloca el paciente, se vuelve más heterogéneo a medida que aumenta la intensidad del campo, lo que contribuye a un mayor número de errores en la adquisición de imágenes. La secuencia EPI requiere campos magnéticos muy homogéneos para que los giros del protón se ajusten a la velocidad de centrifugado y no desfases, asegurando la precisión en la imagen.

2.2.2.1.2 Corrientes de Foucault

Las corrientes de Foucault (*Eddy Currents*) o corrientes parásitas son generadas por cambios de producción de conmutación de gradiente rápidos en el campo magnético estático, tal como ocurre en las secuencias EPI. Afectan a los volúmenes $b > 0$ de un conjunto de datos de imágenes potenciadas en difusión.

2.2.2.2 Artefactos de movimiento

El movimiento conduce a artefactos que da como resultado la formación de fantasmas o el desenfoque de la imagen potenciada en difusión. Esto podría afectar enormemente las mediciones de difusión y podría generar datos incorrectos en la imagen [13], [14].

No obstante, se pueden tomar precauciones para minimizar el movimiento voluntario del paciente, los movimientos involuntarios como la respiración, el flujo sanguíneo, las vibraciones mecánicas que surgen de la mesa del paciente del escáner son todavía inevitables. Respecto al movimiento voluntario del paciente, cuanto menor sea la secuencia, menor probabilidad hay de movimiento.

2.2.2.3 Pérdida de señal

La pérdida de señal (FIG. 17) puede ocurrir debido a problemas de susceptibilidad y excitación, limitando a veces problemas a un solo volumen. Sin embargo, ese volumen es realmente inútil y uno podría considerar su eliminación o la repetición de la adquisición de la secuencia.

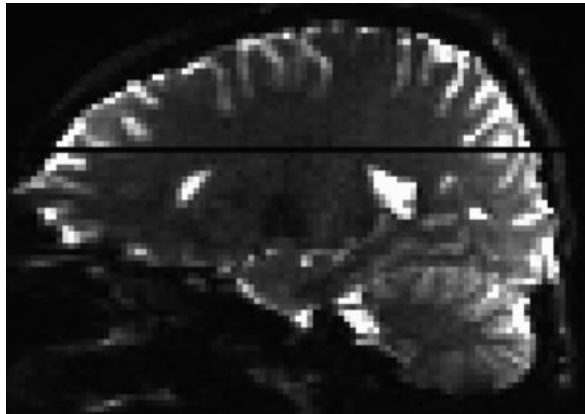


FIG. 17 - Artefacto de pérdida de señal. Volumen del plano sagital del cerebro de una imagen DW.

2.2.3 Procesamiento imágenes potenciadas en difusión

Es extremadamente importante corregir el movimiento del sujeto y las distorsiones inducidas por corrientes parásitas. Aunque la secuencia de espín-eco, dos veces reorientada, mejorará la mayor parte de las corrientes parásitas [15] puede haber distorsiones residuales que necesitan ser atendidas. Además, es improbable que el participante se haya quedado perfectamente inmóvil.

2.2.3.1 Método de corrección de registro basada en una función de coste Q

Es un esquema basado en registro que utiliza una función de coste Q para medir cuán bien se alinean espacialmente las imágenes. En primer lugar, se elige una imagen de destino como referencia para todas las demás imágenes del conjunto de datos (imágenes de origen). Debido a que suele ser menos distorsionada y tiene una relación señal-ruido (SNR) más alta que las imágenes potenciadas en difusión la imagen adquirida sin sensibilización por difusión (la imagen ponderada en T2, $b=0$) se utiliza normalmente como imagen de destino para registrar las imágenes potenciadas en difusión. Aunque este volumen está libre de distorsiones inducidas por corrientes parásitas, contiene distorsiones geométricas debidas a la inhomogeneidad del campo magnético causada por la susceptibilidad magnética del objeto.

A continuación, utilizando un modelo de transformación espacial, se alinean todas las demás imágenes a la imagen de destino mediante la optimización de una función de coste, Q . Los esquemas de registro basados en imágenes difieren entre sí en términos de 1) la definición de Q , 2) los tipos de transformaciones aplicadas a la imagen en la búsqueda del máximo de Q , y 3) el método de optimización numérica utilizado para buscar el máximo de Q .

Este registro es un registro afin global que utiliza 12 grados de libertad y movimientos de translación, rotación, implicación y corte a lo largo de los principales ejes. Dado que el contraste de la imagen es tan diferente entre la imagen $b = 0$ y los adquiridos en $b > 800$ s /mm² las funciones de coste para el registro como para la correlación cruzada tienden a fallar y se obtienen resultados mucho mejores con métricas basadas en entropía, tales como el índice de información mutua (y su versión normalizada).

La estimación de la matriz de tensores requiere un conocimiento exacto de la orientación de codificación del gradiente con respecto a la cabeza del participante. Si el sujeto mueve su cabeza durante la adquisición - esto puede ser corregido con los métodos de realineación de la imagen - como se acaba de discutir. La cantidad de codificación de difusión es la denominada matriz-B y se obtiene para una combinación particular de gradientes (matriz vector-b) y valores de b (matriz valor-b).

Sin embargo, durante dicha rotación, cambia el ángulo entre la cabeza del participante y los vectores de muestreo de gradiente preseleccionados. Si no se tiene en cuenta esto, pueden producirse errores sustanciales en las estimaciones de la anisotropía y de la orientación de las fibras [16]. Por lo tanto, es deseable que, cuando esté disponible, extraigamos la componente rotacional de la transformación para cada volumen y apliquemos esta rotación a las tablas de codificación del gradiente, es decir, la matriz-B.

2.2.3.1.1 Formulación del modelo de transformación espacial

Para registrar un conjunto de volúmenes, primero tenemos que definir un sistema de coordenadas destino x . A continuación, definimos un sistema de coordenadas x_α para cada volumen α . El problema del registro consiste en encontrar la transformación de coordenada $f_\alpha(x)$ para cada volumen α que transforme las coordenadas destino x en las coordenadas de origen x_α . Describimos las transformaciones con un conjunto de parámetros $p_\alpha = \{p_1^\alpha, p_2^\alpha, \dots, p_m^\alpha\}$, donde m es el número total de parámetros:

$$x_\alpha = f_\alpha(x) = f(x; p_\alpha) \quad \text{Ecuación 8}$$

Posteriormente definimos una función de costes Q que depende de los valores de las imágenes y del parámetro p_α . Por lo tanto, buscamos f por búsqueda de p_α para la cual Q es un extremo. Cada volumen α consiste en una matriz 3D de los valores de pixel, $l_\alpha[p, q, r]$, donde p, q, r son los índices del vector. Definimos las coordenadas del volumen α como:

$$x_\alpha = x_{1\alpha}, x_{2\alpha}, x_{3\alpha} = (s_1 p, s_2 q, s_3 r) \quad \text{Ecuación 9}$$

Donde s_1 y s_2 son los tamaños nominales de los píxeles en el plano y s_3 es la separación entre cortes. Cada volumen $l_\alpha[p, q, r]$ sólo se define para los valores integrales de los índices p, q, r . Podemos usar **interpolación** lineal o spline para definir una función continua $l_\alpha(x_\alpha)$ en términos de los valores medidos de $l_\alpha[p, q, r]$.

Llamemos al sistema de coordenadas de la imagen de destino x . Para cada volumen α buscamos la imagen correctamente registrada y con corrección de brillo l_r^α , la cuál está relacionada con la imagen medida l_α por la siguiente ecuación.

$$l_\alpha(x) = l_\alpha(f_\alpha(x))\Gamma_\alpha(f_\alpha(x))\Gamma_\alpha \quad \text{Ecuación 10}$$

Donde f_α es una transformación de coordenadas y $\Gamma_\alpha(x)$ es una función de corrección de brillo. Proponemos una forma parametrizada para f_α que puede corregir el movimiento del paciente y la distorsión inducida por la corriente de Foucault. Encontramos los mejores valores de los parámetros maximizando la función de coste Q como se describe a continuación. Dado que la corrección de brillo es una función de la transformación espacial necesaria para corregir las distorsiones inducidas por corrientes de Foucault podemos expresar la corrección de brillo, $\Gamma_\alpha(x)$, en términos de parámetros que usamos para modelar el campo de corrientes parásitas.

Un vez que tenemos nuestra transformación descomponemos f en dos pasos. El primer paso describe el cambio de ubicación y orientación del objeto entre los tiempos de adquisición de los dos volúmenes, y el segundo paso describe la distorsión introducida por el proceso de adquisición. Modelamos el cerebro del paciente como un cuerpo rígido y describimos su desplazamiento y cambio de orientación mediante la ecuación:

$$y_\alpha = Rx + a \quad \text{Ecuación 11}$$

Donde R es la matriz de rotación, a es el vector desplazamiento, y y_α es un conjunto de coordenadas intermedio que describe la orientación de la cabeza del paciente en el tiempo de adquisición en el volumen α . La Ecuación 11 contiene 6 parámetros: 3 componentes del vector de desplazamiento, a , y 3 parámetros (ángulos de Euler ϕ , θ , and ψ) que definen la rotación R .

2.2.3.1.2 Función Q

La función Q se ha definido según [17] teniendo en cuenta tanto las corrientes parásitas como el movimiento del paciente. El objetivo de esta función de coste es la medida de lo bien que dos imágenes están alineadas y está basada en métricas de entropía, en concreto el índice de información mutua (y su versión normalizada). Se denominan $[c_1 - c_8]$ los parámetros usados para la optimización de la corrección de la distorsión en la imagen.

En resumen, nos encontramos con 14 parámetros: ocho $[c_1 - c_8]$ que describen las distorsion de las corrientes de Foucault, y seis ($a_1, a_2, a_3, \phi, \theta$, and ψ) que describen el desplazamiento rígido del cuerpo del objeto.

2.2.3.1.3 Optimización

Siendo dos volúmenes T y S. Para registrar un volumen α al destino T, tenemos que encontrar los valores de los anteriores 14 parámetros $p_\alpha = (c_1, c_2, c_3, c_4, c_5, c_6, c_7, c_8, a_1, a_2, a_3, \phi, \theta, \psi)$ para los cuáles $Q(S(f(x; p_\alpha), T(x)))$ es máximo cuando usamos como destino el volumen T, sujeto a: Ecuación 10, Ecuación 11.

2.2.3.2 Método de corrección de registro basada en el proceso de Gauss

El método se basa en el registro de los volúmenes individuales a un modelo de predicción libre. Se describe un método mejorado para estimar y corregir las distorsiones inducidas por las corrientes de Foucault y los

movimientos de los sujetos. Funciona al hacer una predicción sobre cómo debe verse cada volumen ponderado por difusión y comparando esa predicción con los datos observados. La "señal de error" resultante se utiliza para actualizar la estimación del campo inducido por las corrientes parásitas, que puede ser de orden superior, y la posición del sujeto (movimiento). La predicción se calcula utilizando un Proceso Gaussiano (PG) para el cual los hiperparámetros se calculan directamente a partir de los datos. Ver [18] para una descripción general del PG y [19] para detalles del PG específico utilizado para este trabajo.

Definición de términos:

s : espacio de referencia. Usado para usar el espacio o cualquier imagen en el espacio.
 f: imagen distorsionada. Usada para usar cualquier imagen en el espacio de adquisición
 a: parámetros de adquisición. Dirección y ancho de banda en la dirección codificación elegida (AP, PA)
 r: parámetro de movimiento
 β : parámetros de las corrientes de Foucault.
 H: susceptibilidad causada por el campo de resonancia externo (Hz)
 $w(\psi, r)$: campo (Hz) obtenido para la transformación de cuerpo rígida del campo ψ con r.
 $d(\psi, a)$: campo de desplazamiento del vóxel dado por el campo ψ (Hz) y a.

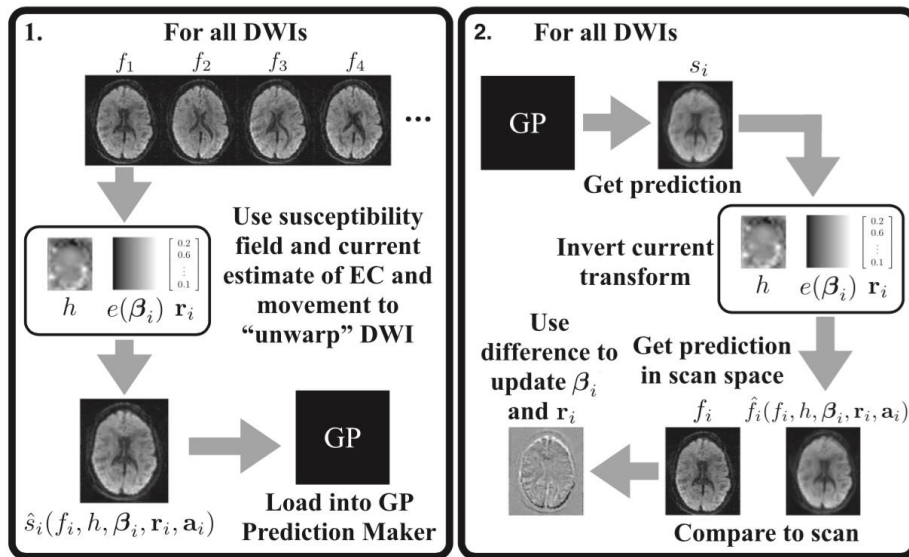


FIG. 18 - Algoritmo de corrección. Cada iteración consiste en dos partes: 1) Predicción y 2) Estimación. Para un número fijo de iteración, se considera como $M=5$ iteraciones suficientes.

Una de las ventajas de este proceso es el uso de un modelo polinomial de orden bajo (segundo o tercero) para el campo inducido por las corrientes parásitas. Se ha demostrado que da mejores resultados que un modelo lineal. El polinomio del campo inducido por las corrientes de Foucault se combina con el campo inducido por susceptibilidad de la manera descrita en Ecuación 12.

$$x' = R_i^{-1}x + d_x(h + w(e(\beta_i), r_i), a_i)$$

Ecuación 12

Donde x es una coordenada en s y x' en el espacio observado (f_i), donde hemos usado R_i^{-1} para denotar el mapeado [20].

Posteriormente, x' se utiliza junto con los parámetros de adquisición pertinentes para transformar las imágenes distorsionadas mediante un remuestreo. Al volver a muestrear las imágenes, la intensidad para una posición x' que no cae en un centro de vóxel se interpola usando splines cúbicos. Además, también hay que compensar el estiramiento/compresión de la señal que ocurre cuando los vóxeles en un espacio se asignan a lugares más cercanos/separados en el otro espacio. Cuando la señal de muchos vóxeles se desplaza en menos vóxeles (por las distorsiones) habrá un montón de señal en un área hiperintensa, e igualmente cuando la señal de unos pocos vóxeles se desplaza en muchos vóxeles habrá un "adelgazamiento" de la señal. Esto se tiene en cuenta multiplicando la señal en la imagen remuestreada por el Jacobiano local de la transformada. Por lo tanto, la intensidad en un vóxel dado después de remuestrear la imagen observada f_i en el espacio de s viene dada por:

$$\hat{s}_i(x_i, f_i, h, \beta_i, r_i, a_i) = f_i(x') J_x(h, \beta_i, r_i, a_i) \quad \text{Ecuación 13}$$

Donde $\hat{s}_i(x_i, f_i, h, \beta_i, r_i, a_i)$ denota la estimación de la intensidad en el espacio para el volumen i en el vóxel x , donde x' esta dado por Ecuación 12, donde $f_i(x')$ denota un valor interpolado por la función spline de f_i en el vóxel x' y donde $J_x(h, \beta_i, r_i, a_i)$ denota el determinante del Jacobiano (en el vóxel x) del mapeado en la Ecuación 12. Nos referiremos, por tanto, a $\hat{s}_i(f_i, h, \beta_i, r_i, a_i)$ como todos los vóxeles en x .

2.2.3.2.1 Algoritmo

A continuación, se describe el algoritmo que puede ser resumido como sigue (FIG. 18):

Entrada:

- N volúmenes de difusión, f_i , con los parámetros de adquisición a_i
- Susceptibilidades del campo h

Inicializamos a 0:

- Los valores de β_i, r_i, a_i

Para M iteraciones hacer:

```
/* Cargamos los marcadores de predicción del PG
```

```
for i < N do
```

```
  Calculamos  $s_i(x_i, f_i, h, \beta_i, r_i, a_i)$  usando: Ecuación 12, Ecuación 13
```

```
  Cargamos  $s_i(x_i, f_i, h, \beta_i, r_i, a_i)$  como entrenamiento de los datos para el PG
```

```
end
```

```
/* Estimamos los hiperparámetros para el PG usado para predecir la forma de señal en cada vóxel.
```

```
/* Actualizamos los parámetros de movimientos y corrientes de Foucault.
```

```
for i < N do
```

```
  Dibujamos la predicción  $s_i$  del PG
```

```
  Calculamos  $f_i(s_i, h, \beta_i, r_i, a_i)$ 
```

```
  Usamos  $\hat{f}_i - f_i$  para actualizar los parámetros  $\beta_i, r_i$  (usando la ecuación Ecuación 14)
```

```
end
```

La última cosa que necesitamos explicar es como $\hat{f}_i - f_i$ es usado para actualizar los parámetros β_i, r_i . La actualización es modelada por la diferencia observada $\hat{f}_i - f_i$ como una combinación lineal de la derivada parcial de \hat{f}_i con respecto a los elementos β_i, r_i .

$$\begin{bmatrix} \beta_i^{(k+1)} \\ \mathbf{r}_i^{(k+1)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \beta_i^{(k)} \\ \mathbf{r}_i^{(k)} \end{bmatrix} - (\mathbf{D}^T \mathbf{D})^{-1} \mathbf{D}^T (\hat{f}_i - f_i) \quad \text{Ecuación 14}$$

Donde β_i^k y β_i^{k+1} hace referencia a los parámetros estimados de las corrientes de Foucault para el volumen i -ésimo después de la k y $(k+1)$ iteración respectivamente. \mathbf{D} es la matriz donde $\frac{\partial \hat{f}_i}{\partial \beta_{ji}}$ es un vector columna ($m \times 1$) de la derivada de \hat{f}_i con respecto al parámetro j -ésimo de las corrientes de Foucault para el volumen i -ésimo para todos los m vóxeles y correspondientemente, $\frac{\partial \hat{f}_i}{\partial r_{ji}}$, para el parámetro de movimiento j -ésimo.

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} \frac{\partial \hat{f}_i}{\partial \beta_{1i}} & \cdots & \frac{\partial \hat{f}_i}{\partial \beta_{ni}} & \frac{\partial \hat{f}_i}{\partial r_{1i}} & \cdots & \frac{\partial \hat{f}_i}{\partial r_{6i}} \end{bmatrix} \quad \text{Ecuación 15}$$

Por último, añadir que las susceptibilidades (h) podemos eliminarlas del modelo. Ya que para tenerlas en cuenta es necesario tener al menos dos imágenes b=0 adquiridas con polaridad de gradiente de difusión opuesta, es decir, diferentes direcciones de codificación de fase (AP, PA).

2.2.4 Modelado

Todos los modelos de orientación de fibras tienden a ser más precisos a medida que: aumenta SNR, el contraste angular (valor b) y la resolución angular (número de direcciones); todo ello implica un aumento del tiempo de adquisición.

2.2.4.1 DTI (Diffusion Tensor Imaging)

Como ya discutimos previamente (ver punto 2.2.1.5) las variaciones en las señales ponderadas en difusión debido a la anisotropía de los tractos de materia blanca puede ser molesto para su interpretación a menos que la media geométrica de rotación y el mapa de la traza de ADC sea computado. Sin embargo, la difusión anisotrópica de las coherentemente orientadas fibras axonales pueden ser también explotadas para la caracterización y mapeado anatómico de los tractos de materia blanca. Si al menos un conjunto de imágenes de difusión es adquirido a lo largo de direcciones no colineales (incluyendo un volumen con b=0) la difusión del tensor podrá ser calculada [21], [22].

El tensor de difusión, una matriz de 3x3, es un modelo matemático del patrón 3D de la difusión anisotrópica de los tractos de materia blanca, es decir, nos proporciona un modelo de orientación de fibras, para dar paso a la reconstrucción, tractografía. El tensor (D) puede estar relacionado con la intensidad de señal ponderada en difusión (S) y la intensidad de señal b=0 (S₀) como sigue:

$$\frac{S}{S_0} = e^{-(\sum_{j=x,y,z} \sum_{i=x,y,z} B_{i,j} D_{i,j})} \quad \text{Ecuación 16}$$

El factor de difusión B incorpora la dirección y la magnitud del gradiente aplicado de difusión (G_x, G_y, G_z); **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** [21], [22]. La manera más intuitiva de conceptualizar la información del tensor de difusión es verlo geoméricamente (FIG. 19). El tensor efectivamente ajusta la variación angular de los valores ADC a la forma de un elipsoide en 3D. El elipsoide de difusión es una forma definida por 6 variables que describe el ADC de moléculas de agua en cada dirección en un momento particular. Para la difusión isotrópica el elipsoide de difusión es una esfera porque el ADC es igual en todas las direcciones. La difusión anisotrópica se modela con un elipsoide alargado indicando una mayor difusión media a lo largo del eje más largo del elipsoide. Los elementos del tensor por encima de la diagonal son siempre iguales a los que están por debajo de la diagonal (FIG. 19, fila inferior). Una característica denominada "simetría conjugada" que refleja la simetría antipodal del movimiento Browniano.

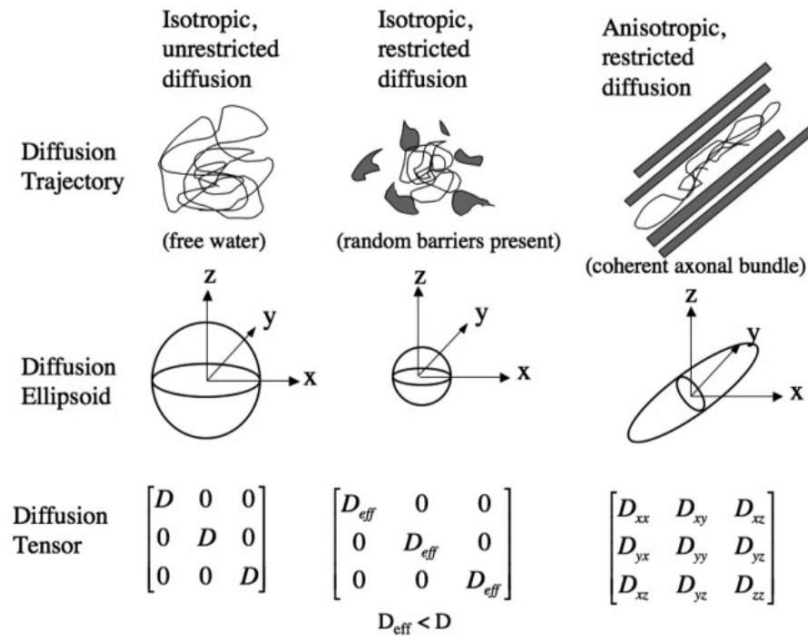


FIG. 19 - Elipsoides de difusión y tensores para difusión isotrópica sin restricciones, difusión isotrópica con restricciones, y difusión anisotrópica con restricciones.

Por lo tanto, sólo hay seis elementos independientes del tensor, lo que requiere un mínimo de seis gradientes de codificación de difusión no-colineal diferentes para resolver los elementos tensores. Los términos diagonales del tensor indican la magnitud de la difusividad en cada una de las 3 direcciones ortogonales. En el caso de la difusión anisotrópica los términos fuera de la diagonal del tensor de difusión indican la magnitud de la difusión a lo largo de una dirección.

2.2.4.1.1 Parámetros del Tensor de Difusión

Se utilizan una serie de métricas del tensor de difusión para caracterizar las dimensiones y la forma del elipsoide de difusión asociado con la microestructura de un vóxel particular. Los 3 ejes principales del tensor de difusión, denominados "autovectores", se pueden calcular diagonalizando el tensor de difusión:

$$\Lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} = R \cdot D \cdot R^T$$

Ecuación 17

El tensor de difusión es rotado por la matriz R para producir la matriz diagonal (Λ). Las tres columnas de R se componen de los autovectores del sistema y R^T es la transposición de la matriz de R. Los 3 autovectores y los autovalores invariables $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ describen las direcciones y longitudes de los 3 ejes de los elipsoides de difusión, respectivamente, en orden descendente de magnitud (FIG. 20, fila superior). El mayor autovector λ_1 , denominado "autovector primario", y su autovalor asociado, indican respectivamente la dirección y magnitud de mayor difusión de agua.

El autovector primario es importante para los algoritmos de tractografía de fibra porque este vector indica la orientación de los haces de fibras axiales. Por lo tanto, λ_1 también se denomina "difusividad longitudinal" porque especifica la tasa de difusión a lo largo de la orientación de las fibras. El segundo y tercer autovector son ortogonales al autovector primario, y sus autovalores asociados λ_2 y λ_3 dan la magnitud de la difusión en

el plano transversal de los haces axonales. De modo que, la media de λ_2 y λ_3 también se conoce como "difusividad radial".

Un número adicional de métricas de difusión de rotación invariable, derivadas de los 3 autovalores, se utilizan para describir la microestructura en un vóxel particular. La difusividad media (D_{av}) es la media de los 3 autovalores y describe la difusividad del agua en un vóxel promediado direccionalmente.

$$D_{av} = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) \frac{1}{3} = \text{traza (D)}/3 \quad \text{Ecuación 18}$$

La traza de D es la suma de los 3 autovalores y es otra medida de difusión. Además, se definen los índices de anisotropía fraccional (FA) (Ecuación 19) y la anisotropía relativa (RA) (Ecuación 20) que miden el grado de direccionalidad de difusividad intravóxel.

$$FA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{2}\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad \text{Ecuación 19}$$

$$RA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - D_{av})^2 + (\lambda_2 - D_{av})^2 + (\lambda_3 - D_{av})^2}}{\sqrt{3}D_{av}} \quad \text{Ecuación 20}$$

Cuando el autovalor primario es mucho mayor que el segundo y tercer autovalor las medidas de anisotropía como FA y RA serán altas indicando una dirección preferida de difusión. Esto se corresponde con una forma alargada (cigarro) del elipsoide de difusión (FIG. 19, columna derecha), con la dirección de difusión preferida indicada por el eje largo del elipsoide o, de manera equivalente, por el autovector primario del tensor.

En el cerebro, la difusión alargada dentro de un vóxel suele indicar un único haz de fibras de materia blanca organizado coherentemente con la orientación axonal coincidente con el autovector primario. La anisotropía fraccional (FA) se ha convertido en la medida de anisotropía más ampliamente utilizada en la literatura DTI y su valor varía de cero, en el caso de difusión isotrópica, hasta un máximo de 1, indicando una difusión perfectamente lineal que ocurre sólo a lo largo del autovector primario. La información de orientación de la fibra inherente al autovector principal se puede visualizar en imágenes 2D asignando un color a cada uno de los tres ejes ortogonales mutuamente típicamente rojo a izquierdo-derecho, verde a anteroposterior y azul a arriba-abajo (FIG. 20 , esquina inferior derecha) [23].

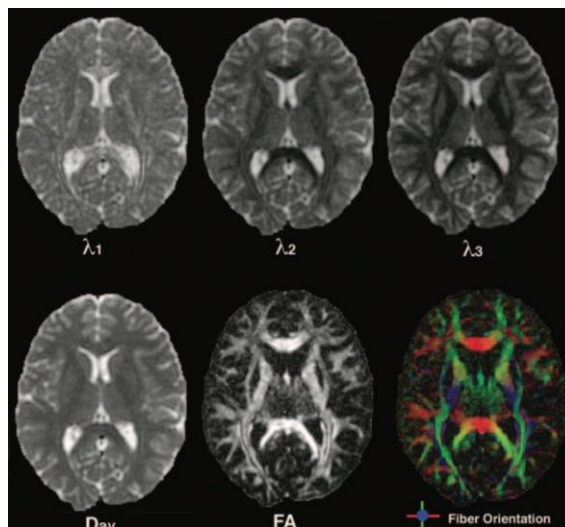


FIG. 20 – Parámetros del tensor de difusión

2.2.5 Tractografía

Una vez que conocemos la orientación de las fibras en cada punto del cerebro mediante el modelado podemos unir estas direcciones hasta reconstruir vías completas y, por lo tanto, conexiones cerebrales, a esto es lo que denominamos tractografía. La tractografía es, por tanto, una técnica que nos permite reconstruir haces de sustancia blanca por su dirección preferencial. Además, permite observar de manera cualitativa la pérdida de continuidad de las fibras o la superposición de anisotropía y direccionalidad detectando de esta forma alteraciones en la microestructura de sustancia blanca.

2.2.5.1 Tractografía determinista

La mayoría de los algoritmos de tractografía se basan en técnicas de propagación para delinear las rutas de materia blanca [24]. Esta clase general de métodos es con frecuencia denominado tractografía determinista (FIG. 21 a). Estos se basan en la identificación de una posición adecuada desde la cual iniciar el algoritmo (punto semilla); la propagación del tracto a lo largo de la orientación estimada de la fibra; y la terminación del tracto cuando se cumplen los criterios de terminación apropiados.

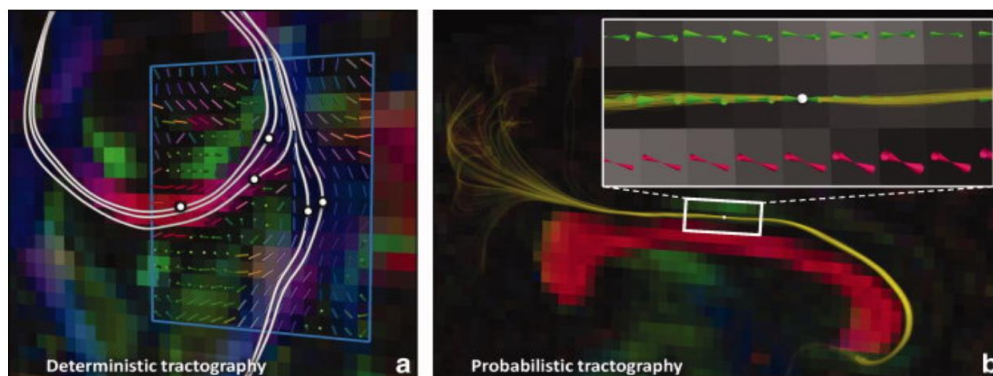


FIG. 21 - Ejemplo conceptual de tractografía (a) determinista y (b) probabilística basada en el modelo de tensor de difusión. Las líneas blancas de (a) representan rutas del tracto de fibra que fueron reconstruidas siguiendo las direcciones de difusión principales (ver los glifos mostrados en la región azul de interés) en pasos consecutivos iniciados bidireccionalmente en los lugares indicados (es decir, "puntos semilla"). Para cada una de las rutas en (a) no hay información disponible sobre la precisión/dispersión que está asociada con su propagación del tracto. Por el contrario, el conjunto de múltiples líneas mostradas en (b) proporciona una sensación del grado de incertidumbre relacionada con la reconstrucción del tracto iniciado desde el único punto de semilla.

2.2.5.2 Tractografía probabilística

El ruido en las medidas potenciadas en difusión introducirá inevitablemente incertidumbre a la estimación de las fibras, errores en la delineación de la ruta [25]–[28]. Estos errores pueden conducir a que se identifiquen conexiones completamente diferentes, ya que un pequeño error en un punto de la pista puede hacer que el algoritmo entre y siga un camino de materia blanca diferente. Lamentablemente, los algoritmos de tractografía determinista sólo proporcionan una única estimación de la trayectoria de las fibras de materia blanca desde cada punto de semilla suministrado.

Los algoritmos probabilísticos intentan abordar esta limitación proporcionando sus resultados en forma de una distribución de probabilidad, en lugar de una única estimación de "mejor ajuste" (FIG. 21 b). Debe enfatizarse que los métodos probabilísticos no son más "precisos" que sus equivalentes deterministas, ya que se basan en el mismo modelo subyacente. Muchos métodos de tractografía probabilística se basan en técnicas determinísticas [29] y por lo tanto sufren las mismas limitaciones. La diferencia fundamental es el uso de estimaciones de la orientación de la materia blanca que se dibujan al azar de la función de densidad de probabilidad local (PDF) de las orientaciones de las fibras.

Sin embargo, el principal beneficio de los enfoques probabilísticos es que pueden proporcionar una estimación de la "precisión" con la que se ha reconstruido una ruta del tracto. También es crítico enfatizar que los valores de probabilidad producidos por estos algoritmos no están de ninguna manera relacionados con la "conectividad" (por ejemplo, número de axones, etc.) de las rutas de materia blanca correspondientes; simplemente reflejan la confianza de que la conexión particular de interés existe [30]. En otras palabras, en cada paso del algoritmo, la dirección para el siguiente paso ya no es única, sino elegida entre un rango de orientaciones probables. A partir del punto de semilla, el tracto se propaga de esta manera, con cada paso seleccionado al azar.

Para obtener una estimación de la distribución de conexiones probables, un gran número de tractos probabilísticos se generan desde el mismo punto de semilla. Las regiones cerebrales que contienen densidades más altas de los tractos resultantes se consideran entonces que tienen una mayor probabilidad de conexión con el punto de semilla [31], [32]. Por lo tanto, los resultados de las líneas de corriente probabilísticas se cuantifican a menudo generando mapas del número de tractos que atraviesan cada vóxel, que puede analizarse y compararse más fácilmente [31], [32].

3 PLAN DE TRABAJO

El proyecto ha sido desarrollado durante un periodo de tiempo, en el cual hemos tenido que organizar las tareas y el tiempo que vamos a dedicarles a ellas. Además, mostraremos su respectivo diagramas de Gantt.

Documentación	
Cerebro, sustancia blanca, sustancia gris	2 h
Resonancia Magnética	25 h
Secuencias de RM	10 h
DWI	15 h
Adquisición imágenes DWI	35 h
Modelos	15 h
Procesamiento	20 h
Software de procesamiento	5 h
Controles de calidad imágenes DWI	25 h
Tractografía	5 h

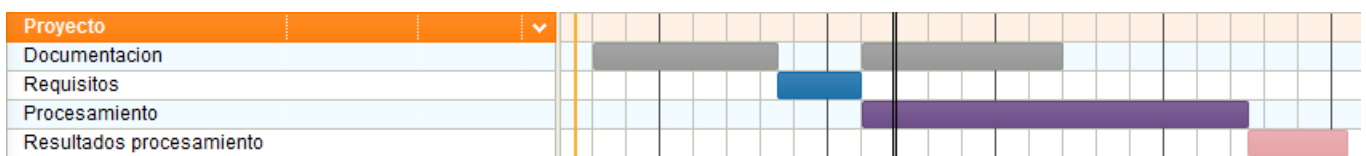
Requisitos	
Especificación de requisitos	4 h
Análisis	5 h

Procesamiento	
Elección de software	2 h
Conversión de imágenes	2 h
Registro T1	3 h
Creación y aplicación de máscaras	5 h
Automatización tareas	48 h
Controles calidad	15 h
Métodos de evaluación	15 h
Estadísticas	5 h

Resultados procesamiento	
Obtención de resultados	5 h
Análisis de Resultados (estadísticas)	25 h
Elección mejor métodos de procesamiento	2 h

Total Horas:	300
---------------------	------------

3.1 Diagrama de Gantt



4 MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Sujetos experimentales

En el presente estudio participaron de forma voluntaria 30 personas mayores sin deterioro cognitivo ni alteraciones neurológicas objetivables. La muestra fue reclutada en el Laboratorio de Neurociencia Funcional de la Universidad Pablo de Olavide, de Sevilla [33] como parte de los proyectos SAF2011-25463 (Ministerio de Economía y Competitividad) y P12-CTS-2327 (Proyectos de Investigación de Excelencia, Junta de Andalucía). Cada participante firmó un consentimiento informado previamente a su inclusión en el estudio. Los protocolos experimentales empleados en esta investigación fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación con Humanos de la Universidad Pablo de Olavide. Todos los procedimientos empleados respetaron los principios de la Declaración de Helsinki (1975, revisados en 2000).

Cada participante mostró un rendimiento cognitivo normal respecto a su edad y años de educación. Además, se confirmó la ausencia de deterioro cognitivo y demencia mediante las siguientes pruebas: i) puntuación de 0 ("ausencia de deterioro cognitivo") en la Escala de Deterioro Global [34]; ii) puntuación global de 0 ("ausencia de demencia") en la Escala de Demencia Clínica [35]; iii) puntuaciones entre 25 y 30 en el Mini Examen Cognoscitivo (versión adaptada y validada en población española, [36]); y iv) actividades de la vida diaria conservadas, evaluado mediante la Escala para el Deterioro de las Actividades de la Vida Diaria (versión validada en población española, [37]). La sintomatología depresiva se descartó mediante la administración de la versión abreviada de la Escala de Depresión Geriátrica (utilizándose como criterio de exclusión puntuaciones iguales o superiores a 5) [38].

A cada participante del presente estudio se le realizó una exploración neurológica con el objetivo de descartar enfermedades que pudieran afectar a la anatomía y/o función cerebral. Esta exploración neurológica se realizó en el Instituto de Especialidades Neurológicas, de Sevilla (<http://www.iensa.es/>). Se emplearon imágenes de RM cerebral para descartar lesiones anatómicas (infartos cerebrales extensos, tumor cerebral, esclerosis del hipocampo y/o malformaciones vasculares) que pudieran sesgar los resultados del presente trabajo. Aquellos individuos que presentaron isquemias relevantes de la sustancia blanca periventricular y/o profunda (puntuaciones ≥ 2 en la Escala de Cambios en la Sustancia Blanca relacionados con la Edad; [39], 1987) no fueron incluidos en el estudio. Se descartaron igualmente causas secundarias de deterioro cognitivo mediante pruebas de laboratorio (hemograma, vitamina B12/folato y función tiroidea). La presencia (o historial clínico previo) de enfermedades neurológicas (infarto cerebral, epilepsia, traumatismo cráneo-encefálico), psiquiátricas (depresión, psicosis, historia de consumo crónico de alcohol y/o otras sustancias que afecten al sistema nervioso) o de otra índole (cardiovascular, renal, hepática, pulmonar y/o endocrina), así como el uso de medicación que afectara a la función cognitiva (inhibidores de la colinesterasa, hipnóticos, antidepresivos, etc.) fueron también consideradas causas de exclusión. Las características demográficas de la muestra aparecen en la Tabla 2.

Tabla 2 - Perfil demográfico de los participantes

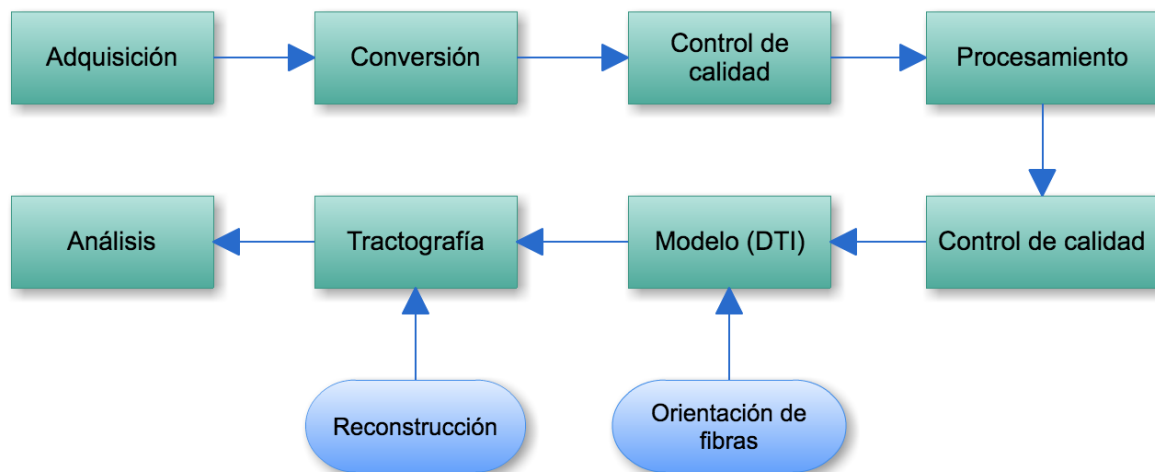
	Controles (n =30)
Edad	67,1 ± 1
Género (H/M)	15 / 15

4.2 Estaciones de trabajo

Se han utilizado dos estaciones de trabajo con las mismas características, a continuación, se detallan.

- Sistema operativo: Ubuntu 12.04.5 LTS
- Bits Procesador: Intel Xeon CPU X5482 3.2GHz x 8 64 bits
- Almacenamiento: 1,3 TB
- Memoria RAM: 32 GB
- GPU: NVIDIA G80GL

4.3 Proceso de trabajo de las imágenes potenciadas en difusión



4.4 Adquisición de imágenes potenciadas en difusión

A la mitad de estos participantes (N=15) se les realizó un estudio de resonancia magnética (RM) cerebral en un escáner Philips Intera 1,5 Teslas (Philips, The Netherlands) equipado con una bobina de 8 canales para cráneo. Este equipo se encuentra ubicado en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla). A la otra mitad de participantes (N=15) se le realizó el mismo estudio en un escáner Philips Achieva de 3 Teslas con 8 bobinas para cráneo. Estas imágenes de RM cerebral se adquirieron en el

El protocolo empleado en la RM de 1,5T consta de dos secuencias:

- secuencia T1-3D (MPRAGE: magnetization-prepared rapid gradient echo): tiempo de repetición (TR) = 8,5 ms, tiempo de eco (TE) = 4 ms, ángulo de rotación (flip angle) = 8°, dimensiones de la matriz de adquisición = 256 x 192. Se adquirieron 184 cortes sagitales de 1,2 mm de espesor sin espacio entre los cortes, y tiempo de adquisición = 5,4 min.

- secuencia DWI (SE + secuencia de lectura EPI): tren de eco = 59, tiempo de repetición (TR) = 13956ms, tiempo de eco (TE) = 70ms, ángulo de rotación (flip angle) = 90°, dimensiones de la matriz de adquisición = 128x128, dirección de codificación de fase = AP, técnica de adquisición paralela = SENSE, se adquirieron 74 cortes sagitales de 2 mm de espesor, 2mm de separación entre cortes y un tiempo de adquisición de 420s . Secuencia formada por una adquisición b_0 y 15 de valor $b=800$ con un total de 16 direcciones de gradiente.

El protocolo empleado en la RM de 3T consta de dos secuencias:

- secuencia T1-3D (MPRAGE: magnetization-prepared rapid gradient echo): tiempo de repetición (TR) = 11 ms, tiempo de eco (TE) = 4,5 ms, ángulo de rotación (flip angle) = 8°, matriz de adquisición = 312 x 312. Se adquirieron 212 cortes sagitales de 0,8 mm de espesor sin espacio entre los cortes, y tiempo de adquisición = 9,1 min.

- secuencia DWI (SE + secuencia de lectura EPI): tren de eco = 67, tiempo de repetición (TR) = 10800ms, tiempo de eco (TE) = 78 ms, ángulo de rotación (flip angle) = 90°, dimensiones de la matriz de adquisición = 128x128, dirección de codificación de fase = AP, técnica de adquisición paralela = SENSE, se adquirieron 75 cortes sagitales de 2 mm de espesor, 2mm de separación entre cortes y un tiempo de adquisición de 875s. Secuencia formada por una adquisición b_0 y 64 de valor $b=1500$, con un total de 65 direcciones de gradiente.

La secuencia espín-eco utilizada en ambas adquisiciones (1.5T y 3T) está dos veces reorientada para mejorar la mayor parte de artefactos producidos por las corrientes parásitas [15]. Además, todos los parámetros de las secuencias empleadas en el presente estudio fueron previamente optimizados hasta obtener un buen contraste de sustancia gris y blanca cerebral en el escáner de RM en el que se iba a realizar el estudio.

Posterior a la adquisición se realizó un control de calidad. Las imágenes fueron revisadas para descartar artefactos que pudieran afectar a los análisis posteriores. Aquellas imágenes que no reunían unos estándares de calidad se volvieron a adquirir en las siguientes semanas. (Ver punto 4.6)

4.5 Conversión DICOM a NII

Las imágenes se han obtenido en formato DICOM y se han transformado a NII. Para dicha conversión se ha utilizado la herramienta “dcm2nii” de Chris Rorden’s [40] y se ha automatizado el proceso mediante un script. Por un lado, DICOM es un formato de almacenamiento de imágenes médicas que aparece como solución a los problemas de interoperabilidad entre tipos de dispositivos. En el estándar DICOM la información se define mediante un modelo que refleja el mundo real. Cada fichero contiene, además de la imagen, información sobre el paciente (identificación demográfica y de identificación), el estudio en el que se encuadra la toma de la imagen, la serie a la que pertenece la imagen e información sobre la propia imagen. Por otro lado, NIfTI es un

nuevo formato de datos de estilo de análisis para facilitar la interoperabilidad de paquetes de software de análisis de datos de resonancia (por ejemplo, FSL, AFNI, SPM, Freesurfer, EDTI, ...)

El resultado de la conversión es un fichero “.nii” con la imagen y dos archivos .txt: los valores de b y los vectores de gradientes de la respectiva imagen. Dependiendo del valor b usado y el número de valores de b con valor igual a cero una versión abreviada del documento “bval.txt” puede tener este aspecto (FIG. 22). En contraste, los vectores gradientes (bvec.txt) consisten en 3 vectores separados (x, y, z) para cada dirección de gradiente adquirida (FIG. 23).

0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1000, 1000, 1000, 1000, 1000, 1000, 1000, 1000, 1000, 1000, 1000, 1000, 1000

FIG. 22 - bval.txt

```
1.000000 0.000000 0.000000
0.480000 0.877000 0.000000
-0.155000 0.466000 0.871000
0.942000 -0.303000 0.146000
0.029000 -0.482000 0.876000
-0.635000 -0.149000 0.758000
0.504000 0.337000 0.795000
0.135000 0.990000 0.042000
0.759000 0.261000 0.596000
-0.031000 -0.959000 0.283000
0.110000 -0.944000 -0.312000
0.377000 -0.692000 -0.616000
-0.310000 -0.713000 0.629000
-0.570000 0.752000 0.331000
-0.643000 0.035000 -0.765000
-0.768000 -0.640000 0.032000
0.749000 -0.151000 -0.645000
0.421000 -0.249000 -0.872000
-0.257000 -0.899000 -0.356000
-0.778000 0.572000 -0.258000
```

FIG. 23 - bvec.txt

4.6 Resumen de la calidad de los datos

Antes de realizar el procesamiento, se ha desarrollado un análisis de calidad de los datos para revisar los valores atípicos de la imagen. Las imágenes fueron revisadas para descartar artefactos que pudieran afectar a los análisis posteriores. Aquellas imágenes que no reunían unos estándares de calidad se volvieron a adquirir en las siguientes semanas. Se considera un valor atípico cuando el valor absoluto del residuo es mayor que la media del residuo más una constante por el rango intercuartílico del valor absoluto de los residuos (Ecuación 21).

$$\text{abs}(\text{residuo}) > \text{mean}(\text{abs}(\text{residuo})) + \text{kappa} \cdot \text{IQR}(\text{abs}(\text{residuo}))$$

Ecuación 21

Donde Kappa es una constante con valor por defecto igual a seis. Cuanto menor sea su valor mayor será su sensibilidad a los valores atípicos, pero con un aumento del riesgo de desechar datos buenos. Por otro lado, IQR se define como rango intercuartílico ($Q_3 - Q_1$). Además, el residuo de un valor es la diferencia entre el valor en sí y el valor estimado de la cantidad de interés (DWI_{pred}), en este caso obtenida a partir de la estimación del tensor de difusión D_{fit} usando el modelo DTI.

$$DWI_{pred} = S_0 e^{-(\sum_{j=x,y,z} \sum_{i=x,y,z} b_{i,j} G_{i,j}^T D_{fit} i,j G_{i,j})} \quad \text{Ecuación 22}$$

$$\begin{aligned} \text{residuos} &= \hat{S}^k - S_0 e^{-(\sum_{j=x,y,z} \sum_{i=x,y,z} b_{i,j} G_{i,j}^T D_{fit} i,j G_{i,j})} \\ &= \text{DWI} - DWI_{pred} \end{aligned} \quad \text{Ecuación 23}$$

Para la obtención de tensor de difusión (D_{fit}) estimado a partir del modelo DTI se ha usado uno de sus algoritmos más simples denominado “quick and dirty” o OLLS (“Ordinary Linear Least Square”).

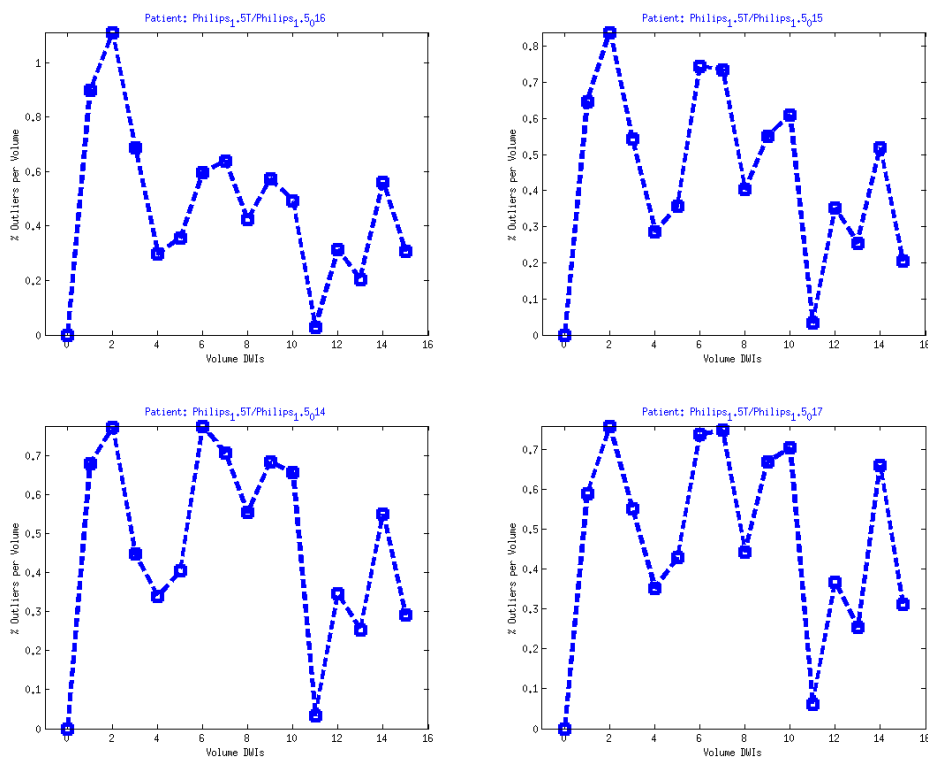


FIG. 24 – Control de calidad en 4 sujetos diferentes

Este proceso se ha automatizado. El resultado final es un “pdf” con una gráfica por imagen donde se representa el porcentaje de valores atípicos en cada volumen (FIG. 24). Se ha comprobado que es una buena opción repetir la adquisición si se repiten varios volúmenes seguidos en el mismo sujeto con valores por encima del 1.3%.

Por ejemplo, en la podemos FIG. 25 a. podemos ver que el volumen dos y tres está afectado por una gran cantidad de valores atípicos (>1,3%). Si comprobamos estos dos volúmenes (FIG. 25 b.) efectivamente están dañados por una gran cantidad de ruido y pérdida de señal. Por lo tanto, como supera nuestro umbral de valores atípicos y son volúmenes consecutivos se repite la adquisición de este sujeto.

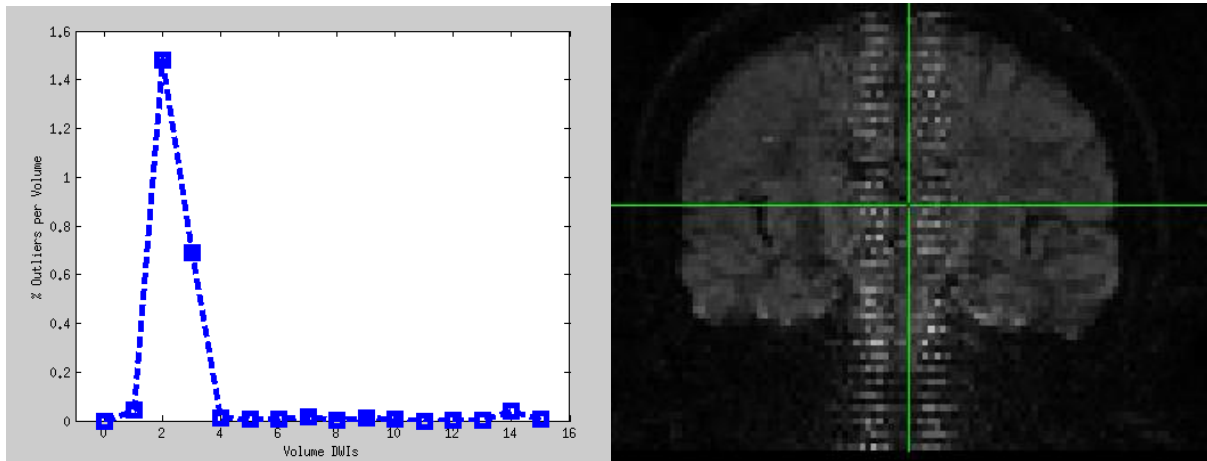


FIG. 25 a. - Gráfica %outliers/volumen

b. Volumen 2, perteneciente al sujeto de la gráfica anterior

4.7 Procesamiento

4.7.1 Procesamiento de imágenes ponderadas en T1

En un primer paso, todas las imágenes cerebrales T1 adquiridas fueron reorientadas, normalizadas sus intensidades y remuestreadas a vóxeles isotrópicos de 1 x 1 x 1 mm. Después, a cada imagen se le eliminó el cráneo y tejido extracerebral sobrante del volumen cerebral (i.e., meninges, grasa, etc). Esta labor se realizó, en primera instancia, mediante la aplicación de algoritmos *watershed* y superficies deformables [41]. Este procedimiento viene implementado en el programa Freesurfer v.5.1 [42]. Los algoritmos *watershed* se basan en técnicas morfométricas que permiten determinar los límites de las regiones que hay en una imagen, al mismo tiempo que clasifican los vóxeles según su proximidad espacial, el gradiente de sus niveles de gris y la homogeneidad de sus texturas [43].

Las imperfecciones derivadas del proceso de segmentación automática fueron corregidas manualmente corte a corte en los 3 planos del cerebro por un técnico con experiencia en este procedimiento. La imagen resultante fue editada y corregida manualmente para establecer una mejor delimitación entre sustancia gris y sustancia blanca cerebral. A partir de esta corrección manual se volvió a realizar la segmentación de la sustancia blanca que generó la superficie pial [44]. Este procedimiento arrojó las imágenes cerebrales sin cráneo que empleamos en los análisis del presente trabajo.

Uno de los usos de las T1 segmentadas ha sido utilizarlas como máscara para las imágenes potenciadas en difusión. Para ello se ha registrado las imágenes T1 mediante un registro de imagen 3D a 3D utilizando el modelo de cuerpo rígido con 6 parámetros empleando el programa FSL [45]. En general, el registro de imágenes implica el mapeo de un volumen de imagen sobre otro de manera que sean homólogos. Posteriormente, se ha aplicado esta máscara a la imagen potenciada en difusión usando Matlab, obteniendo resultados como los que vemos en la FIG. 26. De esta forma se elimina de las imágenes potenciadas en difusión todo lo que no es cerebro: distorsiones fuera del cerebro, huesos, meninges, grasa. Todo este proceso se ha automatizado.

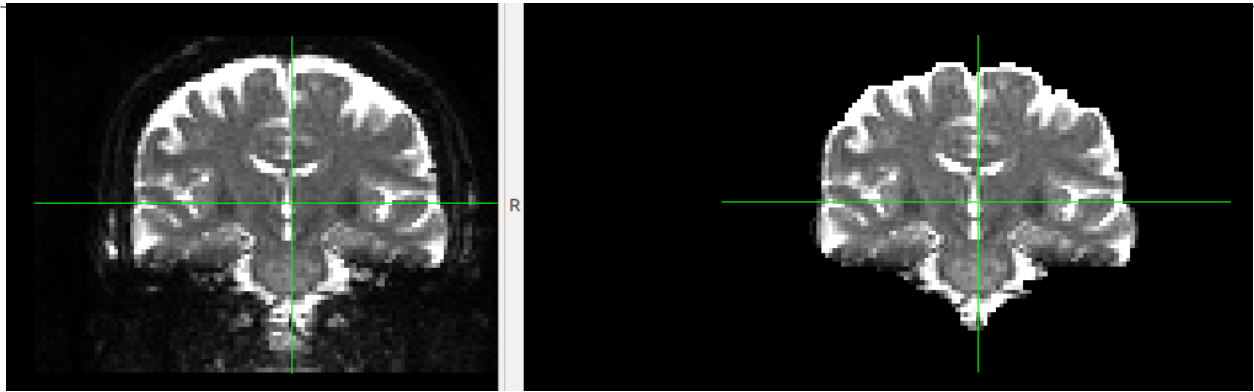


FIG. 26 – Ejemplo imagen potenciada en difusión (plano coronal cerebro) sin enmascarar y enmascarada

A partir de estas imágenes potenciadas en difusión ya hemos aplicado diferentes protocolos de procesamiento que detallaremos a continuación.

4.7.2 Procesamiento de imágenes ponderadas en difusión

Como ya hemos comentado en el capítulo anterior, es extremadamente importante corregir los datos por el movimiento del sujeto y las distorsiones inducidas por corrientes parásitas. A mejor calidad, mejor diagnóstico. Los paquetes de software que se han seleccionado para el procesamiento de las imágenes potenciadas en difusión son ExploreDTI y FSL ya que son las más extendidas y además, estas herramientas permiten el uso de sus funciones por línea de comandos. La mayoría de los programas existentes están formados por funciones incorporadas de éstos. Por otro lado, para realizar los cálculos matemáticos hemos utilizado Matlab.

4.7.2.1 Orientación de gradientes

En primer lugar, lo primero que tenemos que hacer es comprobar que nuestras imágenes estén bien orientadas con respecto a nuestro vector de gradientes. En caso contrario, tendremos que modificar el vector de gradientes. Para visualizar la imagen podemos utilizar una herramienta de FSL llamada FSLview.

Comprobamos que se aprecia la convención de colores utilizada en la imagen (izquierda-derecha: rojo, arriba-abajo: azul y frente-atrás: verde). Por lo tanto, si es necesario, permutamos los componentes del gradiente de 'x y z' a, por ejemplo, 'y x z' para intercambiar rojo y verde.

Además, es posible que necesitemos cambiar el signo de los componentes de nuestro gradiente. Para ello utilizamos la opción dibujar glifos (FIG. 27) y comprobamos la correcta orientación o no [46]. En nuestro caso, tanto en las imágenes de 1.5T y 3T, el cambio fue $[y \ -x \ z]$. Una vez conocida la permutación y cambio de signo que teníamos que aplicar a nuestros gradientes este proceso se automatizó.

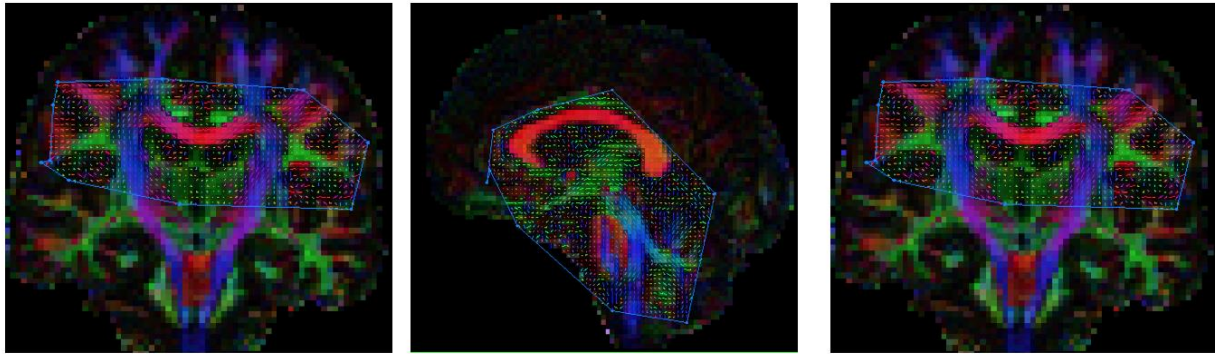


FIG. 27 – Imagen potenciada en difusión con la correcta orientación de gradientes.

4.7.2.2 Corrección de movimiento/Corrientes de Foucault

La mayoría de los algoritmos implementados corrigen en el mismo paso artefactos por movimiento y corrientes de Foucault. Como ya hemos visto, se dispone de dos algoritmos (2.2.3). Ambos se fundamentan en el registro y se diferencian en el procedimiento, uno según una función de coste, y el otro según un proceso de Gauss. ExploreDTI tiene desarrollado el primero, FSL lo tenía hasta hace poco, y en su última actualización lo cambió por el PG. En [20] se hace una comparación de estos métodos, demostrando como el segundo funciona mucho mejor, sobre todo con adquisiciones de calidad media-alta: muchas direcciones, multi-shell (muchos valores de b) o valores de b altos (>1200). Vamos a comprobarlo en nuestras adquisiciones con sus características (16 o 65 direcciones y un único valor de b (800, 1500)) que procedimiento actúa mejor. No se ha podido corregir las distorsiones provocadas por la secuencia EPI debido a que es necesario tener al menos dos adquisiciones $b=0$ con doble codificación, por ejemplo: AP, PA.

4.7.2.2.1 Método de corrección de registro basada en una función de coste Q

ExploreDTI no es más que una interfaz gráfica de funciones implementadas en Matlab. Es por esto que necesita trabajar con las imágenes en “.mat”, el formato de datos de Matlab. Si queremos automatizar procesos con ExploreDTI podemos utilizarlos a través de la línea de comandos o realizando scripts de Matlab. Por otro lado, para paralelizar tareas podemos utilizar la función de ‘matlabpool’ que permite ejecutar tareas con distintos procesadores.

La función que hace la conversión de la imagen a formato “.mat” realiza también en el mismo paso el modelado a DTI. Debido a esto el archivo “.mat” es una estructura de datos formada por diferentes valores, no solo el valor de los vóxeles de la imagen, sino que también los parámetros del modelo DTI (FA, FE, tensores de difusión...), y algunas características de la imagen (tamaño matriz, valores de b , tamaño del vóxel...)

DWI	<1x16 cell>
VDims	[1.7422 1.7421 1.9995]
g	<15x3 double>
b	<16x6 double>
bval	800.0000
NrB0	1
MDims	[128 128 74]
DT	<1x6 cell>
DWIB0	<128x128x74 double>
outlier	<4-D logical>
FEFA	<4-D double>
FA	<128x128x74 double>
FE	<4-D double>
SE	<4-D double>
eigval	<4-D double>

Leyenda
DWI: imágenes potenciadas en difusión
Vdims: tamaño del voxel
g: vector de gradiente
bval: valor de b
NrB0: número de adquisiciones con $b=0$
Mdims: dimensión matriz
DT: tensores de difusión
DWIB0: volúmenes $b=0$
Outlier: matriz lógica que indica valor atípico
FEFA: $FA * \text{abs}(FE)$
FA: anisotropía fraccional
FE: primer autovector
SE: segundo autovector
Eigval: autovalores

FIG. 28 - Estructura de datos obtenida en EDTI

Esta función de conversión a “.mat” necesita como entrada el fichero de la imagen “.nii” y la B-matriz. Para el cálculo de la B-matriz (Ecuación 24) hemos utilizado Matlab. Esta matriz se utiliza por convención y es una combinación de los valores de b y las direcciones de los gradientes. El resultado es un vector de tamaño Nx6 donde N es el número de volúmenes.

$$B = b [g_x^2, g_y^2, g_z^2, 2g_x g_y, 2g_x g_z, 2g_y g_z] \quad \text{Ecuación 24}$$

Una vez que tenemos nuestro archivo “.mat” pasamos a utilizar la función que realiza la corrección. Este programa además de la corrección, realiza posteriormente de nuevo el modelado DTI de esta nueva imagen corregida. Esta función tiene como entrada un archivo de parámetros donde se puede decidir el número de iteraciones, muestreado, el uso de máscara o no, tipo de interpolación (spline o lineal). En la siguiente tabla se describen los principales parámetros.

Tabla 3 Principales parámetros corrección movimiento/corrientes de Foucault en EDTI

Parámetros archivo configuración	
Máscara? (mask)	Sí
Tipo de transformación (DOF)	Affine
Transformación a otro espacio (R2D)	No
Iteraciones (Num_iter)	1000
Número de muestras (Num_samp)	2000
Interpolación (Interpol)	Lineal o spline
Kappa (kappa)	6
Algoritmo DTI estimación del tensor (TE.NS)	OLLS, WLLS, NLLS, RESTORE

Cada imagen ha sido corregida dos veces con este procedimiento de corrección, pero cambiando el algoritmo de interpolación (spline o lineal).

4.7.2.2.2 Método de corrección de registro basada en el proceso de Gauss

Este método basado en el proceso de Gauss podemos optar a usarlo junto con “openmp” que permite paralelismo de memoria compartida. FSL, además de poseer una interfaz gráfica, posibilita el uso de sus funciones en la línea de comandos del terminal de Linux. Por lo que para todas las tareas realizadas mediante FSL se han automatizado mediante creación de shell scripts. Al igual que en el anterior, este método corrige tanto artefactos de movimiento como corrientes de Foucault, siendo incapaz de corregir EPI debido a que no tenemos al menos dos adquisiciones con el valor de b=0 con diferente codificación de fase. Los parámetros de esta función podemos verlo en la Tabla 4.

Tabla 4 - Parámetros PG

Parámetros de entrada función proceso de Gauss
Máscara
Imagen en formato .nii
Fichero de índices
Fichero acqp
Vector-b
Valores-b
Nombre fichero de salida
Interpolación: lineal o spline
Opciones: dont_peas, repol, ol_nstd

Resaltaremos los parámetros que nos resultan nuevos hasta ahora. En primer lugar, el fichero “acqp” es un fichero de texto para describir los parámetros de adquisición de la imagen dada. Este fichero está formado por filas. Cada una consta de un vector de cuatro valores, los tres primeros (Tabla 5) especifican cuál es el eje de codificación de fase (x, y, z).

Tabla 5 - Direcciones de codificación de fase

PA 010	AP 0-10	RL 100	LR -100
--------	---------	--------	---------

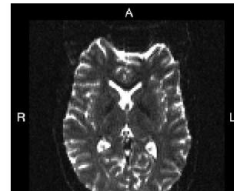


FIG. 29 - Referencia

El cuarto elemento de cada fila es el tiempo (en segundos) entre la lectura del primer eco y el último. Matemáticamente, es el "espaciado de eco" multiplicado por el "factor EPI".

Tabla 6 - Ejemplo cálculo cuarto parámetro acqp.txt

Ejemplo:
Datos:
- Espaciado de eco: 0.8 [ms]
- Factor EPI: 128
Solución:
$0.8 * 0.001 * 128 = 0.102$

En segundo lugar, el fichero de texto de índices determina la relación entre, por un lado, las imágenes potenciadas en difusión, y por otro lado, los parámetros de adquisición en el fichero acqp. Debe ser una sola fila con una entrada por volumen de la imagen de entrada. Utilizaremos un pequeño ejemplo, si nuestro fichero acqp es el que vemos en la Tabla 7 y los cuatro primeros volúmenes de nuestra imagen se adquirieron según los parámetros de la primera fila del acqp y los cuatro siguientes según la segunda fila, nuestro fichero de índices sería el siguiente (Tabla 7).

Tabla 7 - Ejemplo fichero index.txt y su correspondiente acqp.txt

Fichero acqp.txt	Fichero index.txt
0 1 0 0.085	1 1 1 1 2 2 2 2
0 -1 0 0.085	

Por último comentaremos las opciones “dont_peas”, “ol_nstd” y “repol”. Respecto a la primera, por defecto el “alineamiento post-eddy entre shells” denominado guisante está activado. Sin embargo, nuestras adquisiciones sólo tienen un único shell, es decir, un único valor-b distinto de cero y con este parámetro desactivamos esta función.

El segundo parámetro “ol_nstd” determina cuál debe ser la desviación estándar de un corte para ser considerado un valor atípico. Por defecto su valor es cuatro y está definido para un conjunto de datos entre 50-100 direcciones. Sin embargo, nuestra adquisición de 1.5T solo posee 16 direcciones, por lo tanto, se ha cambiado el valor por defecto a un valor menor (tres)

Por último, mencionar el parámetro “repol” que permite eliminar cortes muy dañados, es decir, cortes que poseen valores atípicos por encima de un umbral establecido, y reemplazarlos con predicciones hechas por el mismo proceso de Gauss. Exactamente lo que constituye un valor atípico se ve afectado por diferentes parámetros entre ellos el mencionado anteriormente “ol_nstd”. Cada imagen ha sido corregida con el proceso de Gauss usando diferentes configuraciones entre ellas variando la interpolación (spline o lineal) y usando o no el parámetro repol.

4.7.3 Evaluación de los procedimientos de procesamiento

Como medida indirecta para evaluar la calidad del procedimiento de corrección de artefactos se ha calculado el número medio de valores atípicos en las imágenes después de la corrección [47]. Se ha considerado valor atípico según la Ecuación 21.

4.8 Modelado

Una vez corregido nuestra imagen podemos pasar al modelado. Debido a las características de adquisición de nuestros datos (un único valor de b y pocas direcciones) hemos decidido aplicar el modelo DTI a nuestras 30 imágenes corregidas mediante el modelo DTI.

Existen tres enfoques ampliamente utilizados para estimar el tensor de difusión: mínimos cuadrados lineal ordinarios (*OLLS*, también denominados *quick and dirty*), mínimos cuadrados lineales ponderados (*WLLS*) y los mínimos cuadrados no lineales (*NLLS*). La obtención de la estimación del tensor de difusión se obtiene por la minimización una función objetivo que varía dependiendo del enfoque utilizado (lineal, basada en pesos o no lineal)[48].

Para las dos primeras aproximaciones las intensidades de señal ponderadas por difusión son log-transformadas primeramente [21]. En *OLLS*, cada observación contribuye igualmente al ajuste y así se establece un conjunto de ecuaciones simultáneas relacionando el logaritmo de la señal con los elementos desconocidos del tensor. De esta forma, una simple inversión de matriz produce los elementos desconocidos del tensor. Dada la naturaleza rápida de este enfoque es extremadamente popular y se emplea en varios paquetes de software populares [48].

Sin embargo, la consecuencia de tomar la transformación logarítmica es que, a pesar de que los errores de ruido/aleatorio en la señal antes de la transformación logarítmica son uniformes (es decir, homoscedásticos), después de dicha transformación la señal se convierte en una función de la propia señal en sí misma y por lo tanto los errores son heteroscedásticos.

Para abordar adecuadamente esto, se requiere una regresión lineal ponderada (*WLLS*), donde se tiene que calcular una matriz de covarianza derivando la relación entre la varianza en los datos log-transformados y los no log-transformados e incluirlos en la etapa de regresión [21]. Aunque esto hace que la computación sea más larga, los resultados son mucho más robustos y *WLLS* es preferible a *OLLS* [48].

En *NLLS*, por otro lado, no hay transformación logarítmica de la señal y por lo tanto los errores siguen siendo homoscedásticos. Por esto la matriz covarianza es un múltiplo de la matriz de identidad y puede efectivamente ser factorizada fuera del análisis, que es una ventaja sobre los enfoques del marco lineal. Mientras que *NLLS* es atractivo en que se ajusta el modelo a los datos directamente produciendo resultados que son superiores a *WLLS* (y por lo tanto a *OLLS*) el tiempo computacional es considerablemente más largo, y además, se debe tener especial cuidado con que no quede atrapado en un extremo local.

Por otro lado, como método novedoso nos encontramos con *RESTORE* (*Robust Estimation of Tensor by Outlier Rejection*). Su tiempo de procesamiento es mayor que los anteriores, pero más resistente a artefactos. Es un método iterativo para estimar parámetros de un modelo matemático a partir de un conjunto de datos observados que contienen valores atípicos, datos que no encajan en el modelo, cuando no se debe otorgar a los valores atípicos ninguna influencia sobre los valores de las estimaciones. Por lo tanto, también puede interpretarse como un método de detección de valores atípicos. Tanto *RESTORE* como el enfoque no lineal han sido probados en la literatura con adquisiciones con un número mayor de 65 direcciones de gradientes.

Una vez hemos ilustrado los diferentes enfoques y la calidad de cada uno de ellos pasaremos a aplicarlos. Para posteriormente analizar cuál de éstos hace mejor ajuste de la estimación del tensor. Hemos utilizado *EDTI* para esta labor ya que posee los cuatro algoritmos existentes, y *FSL* solamente posee el lineal y el de pesos.

4.8.1 Evaluación de los procedimientos de estimación de tensores

Se han utilizado dos modelos para comprobar la calidad del ajuste del tensor de difusión donde valores más bajos reflejan un mejor ajuste del tensor a los datos. En primer lugar, el error de ajuste del modelo (E) utilizado en [16], donde calculamos el valor absoluto de la media normalizada de los residuos con respecto al modelo del tensor (Ecuación 25).

$$E = \text{mean} \left(\frac{\text{abs}(\text{residuos})}{\hat{s}^k + S_0 e^{-\sum_{j=x,y,z} \sum_{i=x,y,z} b_{i,j} D_{fit i,j}}} \right) \quad \text{Ecuación 25}$$

En el segundo procedimiento se evalúa la media de la suma de los errores al cuadrado de la predicción (SSE). Es una medida de la discrepancia entre los datos y el modelo de estimación. Nos dice como de bien nos ajustamos a nuestra pendiente de regresión, donde N hace referencia al número de volúmenes en la imagen.

$$\text{SSE} = \text{mean} \left(\sum_{i=1}^N (DWI - DWI_{pred})^2 \right) \quad \text{Ecuación 26}$$

Por otro lado, otro punto a valorar es el tiempo de computación de cada método. En la siguiente tabla se recogen en minutos.

Tabla 8 - Tiempo computación modelado DTI

Método estimación tensor	Adquisición RM 1.5T	Adquisición RM 3T
OLLS	1	2
WLLS	3	5
NLLS	15	25
RESTORE	30	45

4.9 Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos de este estudio se realizaron con el programa SPSS v.22 (SPSS Inc., Chicago, IL). Primeramente, se realizó una estadística descriptiva basada en la media y su error estándar empleada en el estudio de evaluación del método de procesamiento (i.e., número de valores atípicos arrojados por cada una de las técnicas de corrección de artefactos)

En segundo lugar, se utilizó un análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas para determinar si los diferentes métodos de corrección de movimiento (i.e., Costes y Gaussiano) diferían en el número de valores atípicos. Se utilizó la variable **configuración** como factor intra-sujeto y se corrigió la probabilidad de cometer falsos positivos mediante la técnica de Bonferroni. Si el ANOVA omnibus alcanzó la significación ($p < 0.05$) se realizaron los análisis post hoc correspondientes ($p < 0.05$). Este mismo análisis se empleó para cada intensidad de campo magnético (i.e., 1.5T y 3T).

Los análisis anteriores servirán para seleccionar el mejor procesamiento cuyo funcionamiento se adapta mejor a las características de nuestras adquisiciones. Seguido esto, las imágenes corregidas por la técnica escogida serán modeladas con los diferentes algoritmos existentes para la obtención de la estimación de tensores del modelo DTI. De nuevo se repetirá el procedimiento, se realizará una estadística descriptiva para cada método basada en la media y error estándar de cada medida del error empleada en el estudio de la evaluación de los algoritmos existentes de estimación de tensores del modelo DTI (i.e., modelo del error y SSE).

Finalmente, las diferencias estadísticas entre cada método de estimación de tensores serán evaluadas mediante un ANOVA de medidas repetidas, utilizando la variable independientes **configuración** (de los distintos algoritmos de corrección) y **enfoque** (métodos de modelado) como factor intra-sujeto y corrigiendo la probabilidad de cometer falsos positivos mediante la técnica de Bonferroni. Si el ANOVA omnibus alcanzaba la significación ($p < 0.05$) se realizaron los análisis post hoc entre cada uno de los métodos ($p < 0.05$). Este mismo análisis también se empleó para cada tipo de error evaluado (i.e., modelo del error y SSE) y para cada intensidad de campo magnético (i.e., 1.5T y 3T).

5 RESULTADOS

A continuación, se presentarán en primer lugar los análisis que nos han permitido identificar el método de procesamiento que arroja mejores resultados en lo que a la corrección de artefactos se refiere. En segundo lugar, una vez se hayan corregido las imágenes con el método más adecuado desde el punto de vista estadístico, realizaremos los análisis pertinentes para identificar el método que mejor modela las imágenes ponderadas en difusión.

5.1 Procesamiento

5.1.1 Resultados obtenidos con imágenes adquiridas en RM de 1.5T

En la FIG. 30 se representa la media y el error estándar de la media para cada método de corrección de artefactos. Como estos métodos están asociados a diferentes procedimientos de interpolación, nuestra variable independiente incluye un total de 5 condiciones: dos derivadas de los métodos de coste (lineal_Q y spline_Q) y tres derivadas de los métodos del proceso de Gauss (lineal_PG, spline_PG y spline_repol_PG). En general, nuestros resultados muestran que los métodos de procesamiento Gaussiano (PG) resultan en un menor número de valores atípicos en comparación con los métodos basados en funciones de coste (Q). Además, los métodos de interpolación spline funcionan mejor que los lineales.

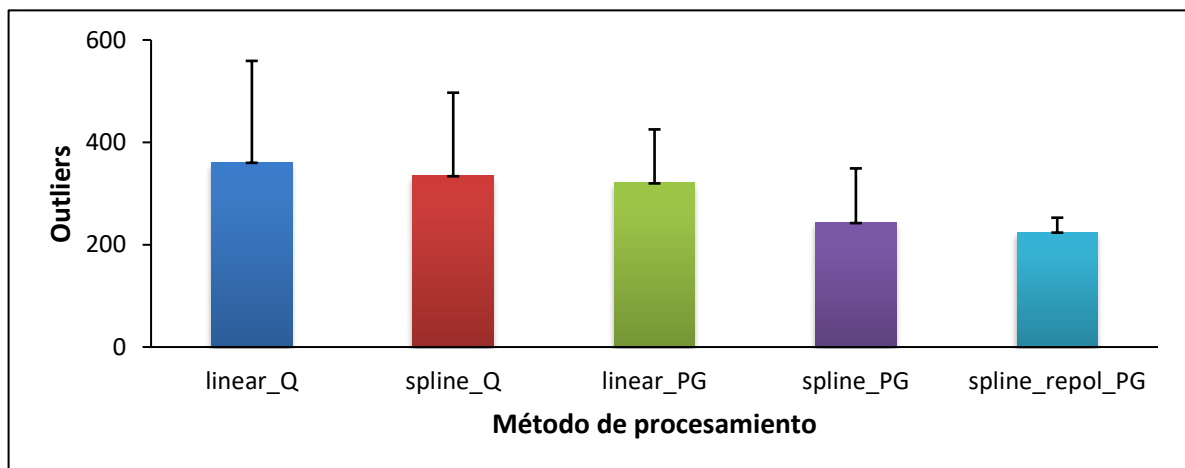


FIG. 30 - Valor medio del número de valores atípicos en cada uno de los métodos de procesamiento en adquisiciones de 1.5T

Estos resultados se confirmaron estadísticamente. El ANOVA reveló un efecto principal de la variable método ($F_{4,56} = 7,9$; $p = 0.005$) que se debió a los excelentes resultados derivados de los métodos basados en los procesos de Gauss, concretamente los que hacen uso de la interpolación spline. De hecho, los análisis post hoc indicaron que el método spline_repol_PG fue el que arrojó mejores resultados en comparación con todos excepto con el spline_PG ($0.012 < p < 0.042$). Por su parte, el spline_PG mostró resultados significativamente mejores cuando se comparó con el método lineal_Q ($p = 0.016$) y con el lineal_PG ($p = 0.039$).

Los resultados han mostrado por tanto que los procedimientos de corrección basados en spline_PG son los que producen un menor número de outliers, independientemente del uso del repol, lo que podría estar causado por el control de calidad que sufren las imágenes como parte del procedimiento.

5.1.2 Resultados obtenidos con imágenes adquiridas en RM de 3T

Como ocurría con las adquisiciones de RM de 1.5 T, los resultados indicaron que los métodos del proceso de Gauss proporcionan de media menos valores atípicos que los métodos basados en los procedimientos de coste, y que la interpolación spline mejora respecto a la lineal.

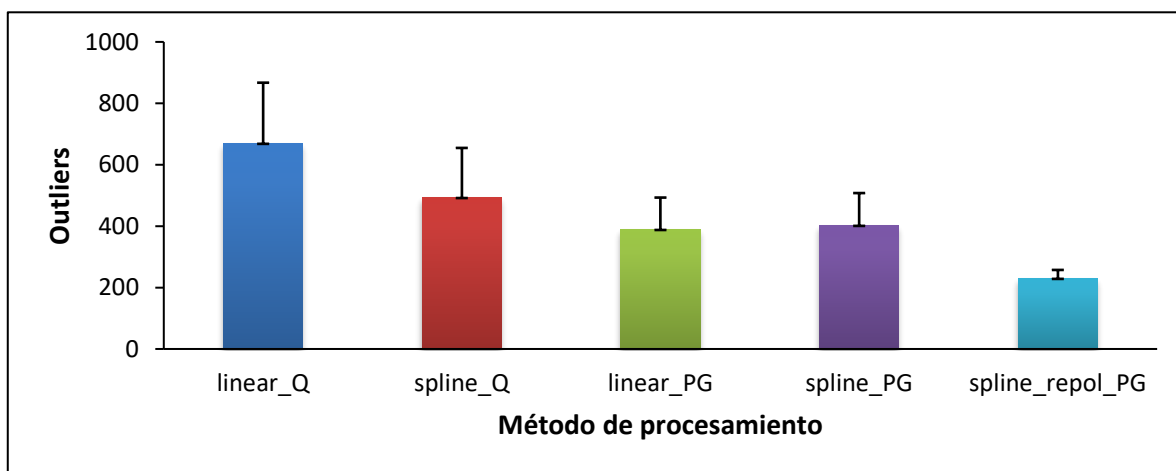


FIG. 31 - Valor medio del número de valores atípicos en cada uno de los métodos de procesamiento en adquisiciones de 3T

Las diferencias entre los métodos fueron estadísticamente significativas ($F_{4,56} = 12,5$; $p = .005$). Aunque el método spline_repol_pg fue el que mostró mejores resultados, estos solo difirieron estadísticamente al compararlos con los métodos de coste, tanto con el de interpolación lineal ($p = .001$) como con el de interpolación spline ($p = .0039$). El siguiente método que proporcionó mejores resultados fue el spline_PG. En este caso, las diferencias solo llegaron a ser significativas cuando se comparó con el método lineal_Q ($p = .007$).

5.2 Modelado

En vista de los resultados derivados del procesamiento (apartado 5.1), se optó por utilizar los métodos de corrección basados en el proceso de Gauss. El siguiente paso fue aplicar el modelo DTI a las imágenes corregidas. Este paso requiere estimar los tensores, para lo cual existen 4 enfoques: OLLS (*Ordinary Linear Least Square*), WLLS (*Weigth Linear Least Square*), NLLS (*Non Linear Least Square*) y RESTORE (*Robust Estimation of Tensors by Outlier Rejection*). Tenemos por tanto un método (basado en el proceso de Gauss) con 3 configuraciones distintas de corrección de artefactos y 4 algoritmos de estimación de tensores que se han aplicado a imágenes de 30 sujetos. Por consiguiente, cada imagen se ha procesado con 12 métodos diferentes que han sido codificados por numeración (Tabla 9).

Tabla 9 - Leyenda procedimientos modelado

Leyenda	Código
LINEAR_OLLS	1
LINEAR_WLLS	2
LINEAR_NLLS	3
LINEAR_RESTORE	4
SPLINE_OLLS	5
SPLINE_WLLS	6
SPLINE_NLLS	7
SPLINE_RESTORE	8
SPLINE_REPOL_OLLS	9
SPLINE_REPOL_WLLS	10
SPLINE_REPOL_NLLS	11
SPLINE_REPOL_RESTORE	12

5.2.1 Resultados obtenidos con imágenes adquiridas en RM de 1.5T

En la FIG. 32 se representa la media y su error estándar para el método de evaluación basado en el error del ajuste del modelo (E). Como se aprecia en la figura, para todas las configuraciones el enfoque OLLS fue el que arrojó los peores resultados y el RESTORE el que mostró el menor número de errores. Este resultado viene avalado por el efecto principal del algoritmo de estimación de tensores ($F_{3,42} = 287,7; p < 10^{-14}$). En el caso de la configuración, de acuerdo con los resultados de procesamiento, los mejores resultados se asocian con el método basado en la interpolación spline_repol ($F_{2,28} = 106,8; p < 10^{-8}$). Por lo tanto, los mejores resultados se obtuvieron con spline_repol_RESTORE

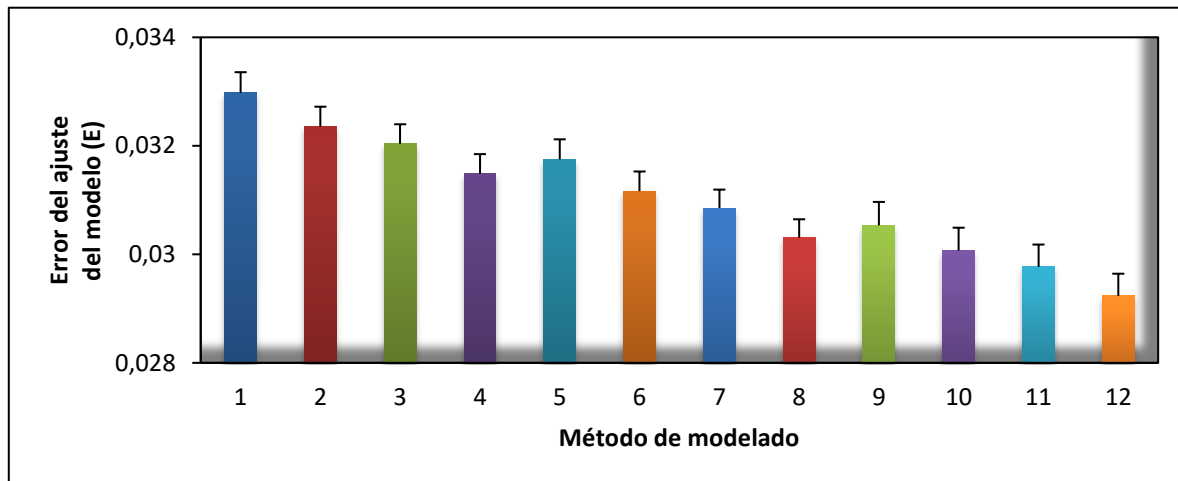


FIG. 32 – Media y error estándar de E en resultados adquiridos en 1.5T

En la FIG. 33 se representa la media y el error estándar de la media para la suma del cuadrado de los errores de la predicción de los datos. Aunque como se ilustra en la Figura el RESTORE volvió a mostrar los mejores resultados, el efecto principal de factor algoritmo de estimación de tensores no fue confirmado por el ANOVA. Por el contrario, y tal como cabría esperar, el ANOVA confirmó el efecto principal de la configuración ($F_{2,28} = 147,8$; $p < 10^{-11}$), y de nuevo los mejores resultados se asociaron al spline_repol ($p < 10^{-5}$).

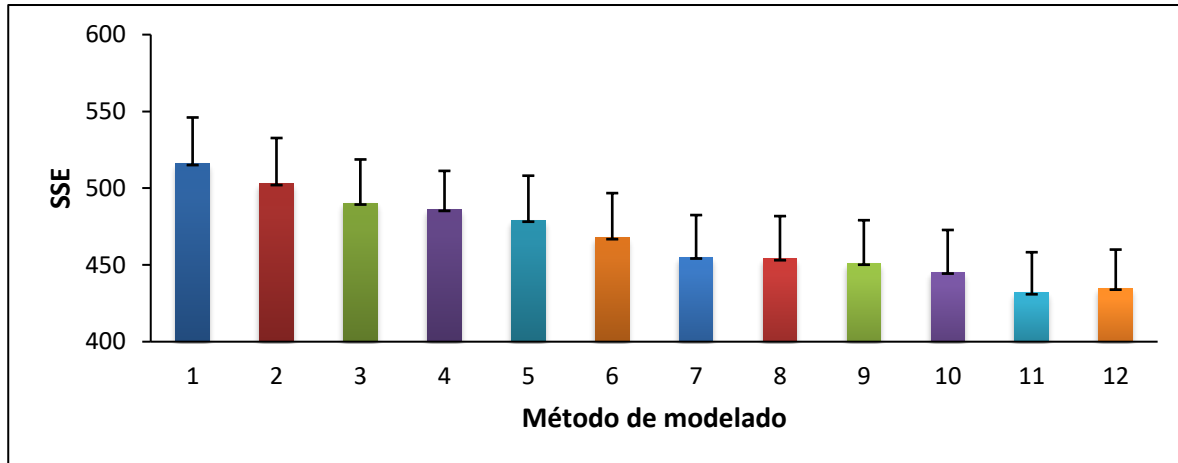


FIG. 33 – Media y error estándar de SSE en resultados adquiridos en 1.5T

5.2.2 Resultados obtenidos con imágenes adquiridas en RM de 3T

En lo que al número de errores se refiere (E), el ANOVA mostró efectos principales significativos para la configuración ($F_{2,28} = 230,4$; $p = 10^{-9}$) y el enfoque ($F_{3,42} = 1833,9$; $p = 10^{-15}$). Tal como se ilustra en la FIG. 34, los enfoques NLLS y RESTORE mostraron resultados mejores que el resto de los enfoques, aunque el RESTORE continuó siendo mejor que el NLLS. Este efecto fue significativo para todas las configuraciones, aunque el uso de la interpolación spline arrojó mejores resultados.

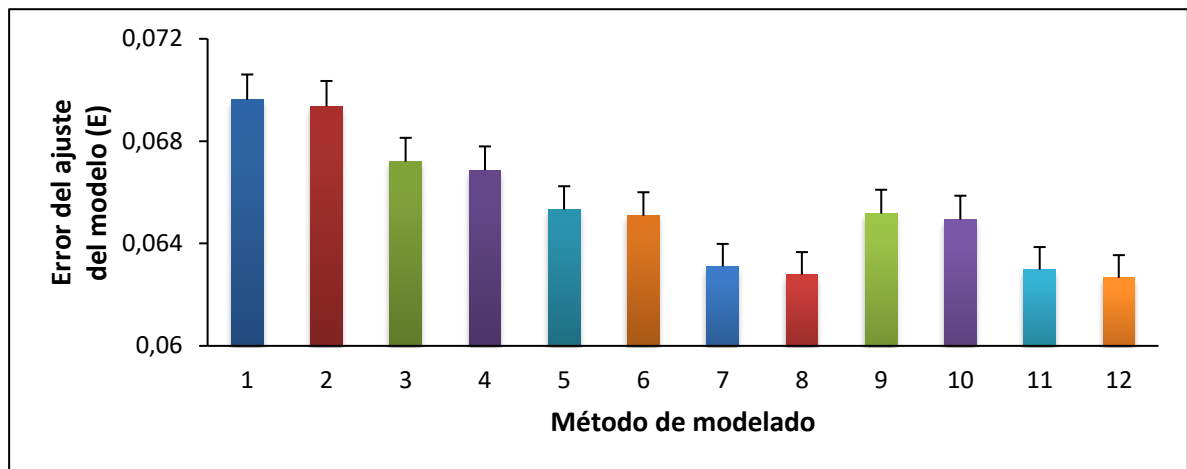


FIG. 34 - Media y error estándar de E en resultados adquiridos en 3T

Al contrario de lo observado con las imágenes de 1,5T, cuando se incrementó el campo magnético a 3T el ANOVA además de mostrar diferencias significativas entre las diferentes configuraciones ($F_{2,28} = 185,9$; $p = 10^{-9}$) mostró un efecto principal del enfoque ($F_{3,42} = 313,7$; $p = 10^{-19}$). Como se observa en la FIG. 35 el enfoque NLLS arrojó los mejores resultados seguido por el RESTORE. Este efecto se vio para todas las configuraciones, pero de nuevo los mejores resultados se dieron para la interpolación spline.

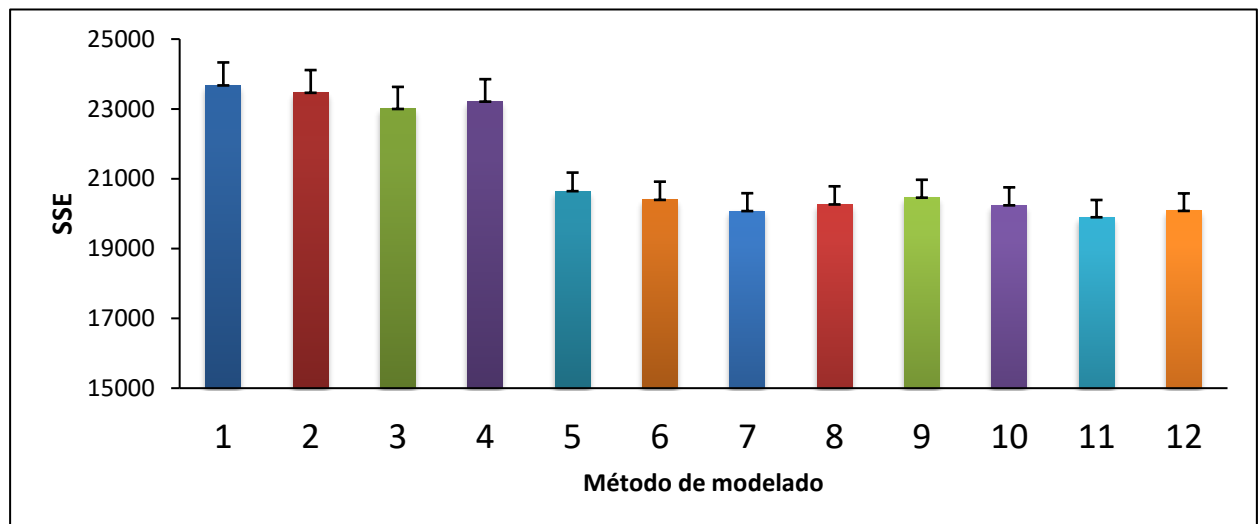


FIG. 35 - Media y error estándar de SSE en resultados adquiridos en 3T

6 DISCUSIÓN

El objetivo de adquirir imágenes cerebrales de RM potenciadas en difusión es doble. Por una parte, detectar cambios en la microestructura de la SB causados por edemas, tumores o inflamaciones que afecten a la estructura axonal y/o alteren la mielina. Por otra parte, este tipo de imágenes cerebrales permite obtener realizar una reconstrucción tridimensional de los diferentes tractos de SB que integran el cerebro, técnica conocida como tractografía. Los algoritmos de tractografía necesitan como fuente de datos la orientación de las fibras obtenidas mediante el modelado de estas imágenes. En el caso del modelo DTI (diffusion tensor imaging) se obtiene mediante la estimación de tensores. Sin embargo, el cálculo de los tensores se ve afectado por diversos artefactos durante la adquisición de la imagen de difusión que requieren de un procesamiento previo para corregirlos.

En la mayoría de los estudios clínicos, por simplificación, se suele emplear un único paquete de software que trae implementado una serie de técnicas de corrección de artefactos, cálculo de tensores y algoritmos de tractografía de interés para el usuario. Sin embargo, los resultados de la tractografía dependen en gran medida del procesamiento previo de la imagen de difusión y, en la mayoría de los casos, este procesamiento forma parte de un flujo de análisis automatizado. En resumidas cuentas, por muy bueno que sea el algoritmo de tractografía seleccionado si el procesamiento previo de las imágenes de difusión no es el adecuado se obtendrán resultados no acordes con la realidad.

El presente trabajo ha tratado de evaluar diferentes combinaciones de procesamiento y modelado de imágenes de difusión adquiridas en equipos de RM de 1.5T y 3T mediante métodos cuantitativos, con el objetivo de ser capaces de determinar el procedimiento que mejor modela las imágenes cerebrales de difusión. Para alcanzar este objetivo hemos empleado técnicas de corrección de artefactos de movimiento basadas en diferentes métodos de interpolación y distintos métodos de cálculo de tensores implementados en dos de los paquetes de software más utilizados para analizar imágenes cerebrales de difusión (FSL y ExploreDTI).

En cuanto a métodos de corrección de movimiento, mientras que ExploreDTI trae implementado un procedimiento basado en la optimización de una función de coste, FSL integra una técnica basada en el proceso de Gauss. Respecto al modelado de las imágenes de difusión, ExploreDTI posee diferentes enfoques existentes en la literatura: procedimiento lineal de mínimos cuadrados ordinario (Ordinary Linear Least Square, OLS), procedimiento lineal de mínimos cuadrados ponderados (Weighted Linear Least Square, WLLS), procedimiento no lineal de mínimos cuadrados (Non Linear Least Square, NLLS) y estimación robusta de los tensores por rechazo de valores atípicos (Robust Estimation of Tensor by Outlier Rejection, RESTORE). Sin embargo, FSL sólo trae implementado los dos primeros procedimientos.

En [19] se compararon los dos métodos de procesamiento mencionados anteriormente (costes y proceso de Gauss) con imágenes de difusión adquiridas con diferentes valores de difusión (b-valores) y un elevado número de direcciones. Para evaluar la eficacia de cada uno de los métodos, se empleó una métrica que consistió en la suma de cuadrados de las diferencias entre dos imágenes adquiridas con diferente codificación de fase. A pesar que esta métrica es la estándar para evaluar los métodos de corrección en imágenes potenciadas en difusión [71], [72], su utilización requiere de imágenes adquiridas en dos codificaciones de fase. Dado que nuestras imágenes fueron adquiridas en una única codificación de fase optamos por una métrica basada en el cálculo de valores atípicos obtenidos en la imagen después de la corrección de artefactos [69]. Debido a que los métodos de corrección de artefactos están asociados a diferentes métodos de interpolación, el presente trabajo evaluó varias combinaciones de corrección de artefactos: dos derivadas del método de coste (lineal_Q y spline_Q) y tres derivadas del método del proceso de Gauss (lineal_PG, spline_PG y spline_repol_PG). El procedimiento spline_repol_pg permite eliminar cortes cerebrales con un número elevado de outliers y reemplazarlos por cortes adyacentes de mejor calidad.

Nuestros resultados han mostrado, al igual que en [19], que los procedimientos de corrección basados en el proceso de Gauss funcionan mejor que los basados en una función de coste para la corrección de artefactos en imágenes de difusión. En especial, spline_PG son los que producen un menor número de valores atípicos, independientemente del uso del repol. Esto podría estar causado por el control de calidad que sufren nuestras imágenes como parte del procedimiento.

Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, este es el primer estudio que ha evaluado cuantitativamente y de forma conjunta la eficacia de todos los enfoques de modelados de imágenes de difusión. Por ejemplo, en [73] se estableció una comparación del modelo lineal, no lineal y de coste en base a sus características matemáticas, pero sin llegar a realizar comparaciones estadísticas de los mismos en base a métricas concretas. Para ello, el presente trabajo ha empleado dos métricas basadas en los residuos del modelo, es decir, en la diferencia entre la imagen real y la predicción obtenida a partir de la estimación de tensores en el modelado de la imagen. Además, estas métricas también se consideran una medida indirecta de los procedimientos de corrección de artefactos. De forma general, los resultados obtenidos con el modelo del error (E) demuestran, tanto en imágenes de difusión de 1.5T como de 3T, que el algoritmo que mejor se ajusta a los datos es RESTORE, seguido del no lineal. Destacando mejores resultados cuando se empleó un método de interpolación spline.

Sin embargo, los resultados derivados de la métrica SSE en imágenes de 1.5T no fueron tan concluyentes desde el punto de vista estadístico, a pesar de que el método RESTORE mostró ser el más eficiente. Muchos son los factores que podrían contribuir a la inexistencia de diferencias estadísticas, entre ellos un comportamiento excesivamente variable de uno de los métodos. Este comportamiento variable podría ser debido a que los métodos más complejos (no lineal y RESTORE) están pensados para su aplicación en imágenes de difusión adquiridas con un mayor número de direcciones (>65) y nuestras imágenes de 1.5T sólo poseen 16 direcciones. Además, RESTORE no descarta los valores atípicos por lo que podemos encontrarnos con valores muy altos en la métrica SSE. Una forma de manejar este problema podría ser normalizar el SSE tal como hicimos con la otra métrica utilizada.

Los mejores resultados con imágenes de difusión de 3T se obtuvieron con el procedimiento no lineal (NLLS) seguido de RESTORE. En el procedimiento no lineal, a diferencia del lineal y del de pesos, no se realiza una transformación logarítmica de la señal facilitando que los datos se ajusten mejor al modelo y, por lo tanto, produciendo resultados más satisfactorios. A pesar que el procedimiento RESTORE es resistente a artefactos no se aprecia la mejora respecto al método no lineal, probablemente debido al control de calidad previo que sufrieron nuestras imágenes. Por lo tanto, nuestros resultados sugieren que en aquellos casos en los que las imágenes de difusión de 3T presentan escasos artefactos y además el tiempo de cómputo es una limitación, se podría optar por el método no lineal dado que su eficacia es comparable a la obtenida con el método RESTORE.

En resumen, nuestro trabajo muestra que un procesamiento óptimo de imágenes de difusión cerebral debería utilizar un método de corrección de artefactos basado en el proceso de Gauss usando la interpolación spline, junto con procedimientos de modelado no lineales (NLLS) o RESTORE.

7 MEJORAS

Existen diferentes modelos de imágenes potenciadas en difusión fuertemente relacionados con las características de adquisición por ello debemos pensar lo que queremos antes de diseñar nuestra secuencia de adquisición. La mejora más simple para nuestros datos sería a priori añadir a nuestra secuencia un volumen con valor $b=0$ con diferente dirección de codificación de fase. De esta forma podremos añadir al modelo de corrección de movimiento la corrección de susceptibilidades causadas por EPI.

En segundo lugar, otra mejora podría el uso de secuencias multi-shell, es decir, con diferentes valores de b . Desde valores bajos para poder eliminar los artefactos de perfusión hasta valores más altos (máximo 7000). De esta manera se consigue potenciaciones distintas sobre un mismo plano consiguiendo una visión más holística de todo el cerebro ya que cada valor de b nos acentúa diferentes fibras.

Otro de los últimos avances, ha sido el uso de NODDI (*Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging*). La técnica de la dispersión y la densidad de la orientación de las neuronas es una técnica de difusión para estimar la complejidad microestructural de las dendritas y los axones in vivo. Lo óptimo para NODDI serían secuencias con al menos 3 valores de b ([300-500] , [700 1000] , ≥ 2000) y adquirir cada uno de estas direcciones con al menos 40 direcciones. La ventaja de NODDI es que nos permite conseguir una mejor caracterización de la microestructura de tejidos gracias a como modela el tejido cerebral, según 3 compartimentos:

- Difusión anisotrópica: líquido cefalorraquídeo
- Anisotropía obstaculizada por la difusión: espacio extracelular
- Difusión restringida anisotrópica: espacio intracelular.

Por último, lo más novedoso hoy en día es la adquisición multibanda, donde se va adquiriendo en ambas direcciones a la vez. Con esto logramos acortar las secuencias y obtener resultados tan buenos como si en secuencias largas se tratará sin un alto incremento de riesgo movimiento del sujeto o inestabilidad de la máquina. El único problema es que necesita un buen algoritmo de reconstrucción debido a las características con las que se adquiere la imagen y esto todavía no está optimizado.

8 CONCLUSIONES

El presente trabajo pone de manifiesto que un procesamiento óptimo de imágenes de difusión cerebral debería utilizar un método de corrección de artefactos basado en el proceso de Gauss usando la interpolación spline, junto con procedimientos de modelado no lineales (NLLS) o RESTORE.

Los principales problemas encontrados han sido tanto la poca documentación existente del uso de los programas existentes como la poca información de los algoritmos implementados en ellos. Además de información confusa sobre que corrige y si realmente lo corrige.

Llevar a cabo un proyecto real de esta envergadura es una gran experiencia que expone diversas situaciones aportando experiencia y habilidad a la hora de enfrentarse a cualquier problema. Ha sido todo un reto y motivación.

REFERENCIAS

- [1] R. P. *Setting the stage for cognition: Genesis of the primate cerebral cortex.*, Gazzaniga. Cambridge: MIT Press, 2000.
- [2] P. J. Basser, J. Mattiello, and D. LeBihan, "MR diffusion tensor spectroscopy and imaging," *Biophys. J.*, vol. 66, no. 1, pp. 259–267, Jan. 1994.
- [3] S. Mori and J. Zhang, "Principles of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research," *Neuron*, vol. 51, no. 5, pp. 527–539, Sep. 2006.
- [4] R. K. Hobbie and B. J. (Bradley J. Roth, *Intermediate physics for medicine and biology*. Springer, 2007.
- [5] A. D. Elster and J. H. Burdette, *Questions & answers in magnetic resonance imaging*. Mosby, 2001.
- [6] McFall JR, *Hardware and coils for MR imaging*. Riederer SJ, Wood ML, 1997.
- [7] H. Zeng and R. Todd Constable, "Image Distortion Correction in EPI: Comparison of Field Mapping With Point Spread Function Mapping."
- [8] D. S. Tuch, T. G. Reese, M. R. Wiegell, N. Makris, J. W. Belliveau, and V. J. Wedeen, "High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity," *Magn. Reson. Med.*, vol. 48, no. 4, pp. 577–582, Oct. 2002.
- [9] J. D. Leemans A, Evans CJ, "No Title," *Qual. Assess. through Anal. residuals Diffus. image fitting. Int. Soc. Magn. Reson. Med. - 16th Sci. Meet. Toronto, Canada*, p. 3300, 2008.
- [10] P. Mukherjee, J. I. Berman, S. W. Chung, C. P. Hess, and R. G. Henry, "Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings," *AJNR. Am. J. Neuroradiol.*, vol. 29, no. 4, pp. 632–41, Apr. 2008.
- [11] M. Yin *et al.*, "Assessment of Hepatic Fibrosis With Magnetic Resonance Elastography," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 5, no. 10, p. 1207–1213.e2, Oct. 2007.
- [12] P. Mukherjee, J. I. Berman, S. W. Chung, C. P. Hess, and R. G. Henry, "Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 29, no. 4, pp. 632–641, 2008.
- [13] D. H. J. Poot *et al.*, "Super-resolution for multislice diffusion tensor imaging," *Magn. Reson. Med.*, vol. 69, no. 1, pp. 103–113, Jan. 2013.
- [14] E. O. Stejskal and J. E. Tanner, "Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient," *J. Chem. Phys.*, vol. 42, no. 1, p. 288, 1965.
- [15] T. G. Reese, O. Heid, R. M. Weisskoff, and V. J. Wedeen, "Reduction of Eddy-Current-Induced Distortion in Diffusion MRI Using a Twice-Refocused Spin Echo."
- [16] A. Leemans and D. K. Jones, "The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data.," *Magn. Reson. Med.*, vol. 61, no. 6, pp. 1336–49, Jun. 2009.
- [17] G. K. Rohde, A. S. Barnett, P. J. Basser, S. Marengo, and C. Pierpaoli, "Comprehensive approach for correction of motion and distortion in diffusion-weighted MRI," *Magn. Reson. Med.*, vol. 51, no. 1, pp. 103–114, Jan. 2004.
- [18] C. E. Rasmussen *et al.*, "Gaussian Processes for Machine Learning," 2006.
- [19] A. T. Vu *et al.*, "High resolution whole brain diffusion imaging at 7T for the Human Connectome Project.," *Neuroimage*, vol. 122, pp. 318–31, Nov. 2015.
- [20] J. L. R. Andersson and S. N. Sotiropoulos, "An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging.," *Neuroimage*, vol. 125, pp. 1063–78, Jan. 2016.

- [21] P. J. Basser, J. Mattiello, and D. LeBihan, "Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo.," *J. Magn. Reson. B*, vol. 103, no. 3, pp. 247–54, Mar. 1994.
- [22] P. J. Basser, J. Mattiello, and D. LeBihan, "MR diffusion tensor spectroscopy and imaging," *Biophys. J.*, vol. 66, no. 1, pp. 259–267, Jan. 1994.
- [23] S. Pajevic and C. Pierpaoli, "Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain.," *Magn. Reson. Med.*, vol. 42, no. 3, pp. 526–40, Sep. 1999.
- [24] van Z. P. Mori S, "No Title," *Fiber Track. Princ. Strateg. Tech. Rev.*, vol. 15, pp. 468–480, 2002.
- [25] N. F. Lori *et al.*, "Diffusion tensor fiber tracking of human brain connectivity: aquisition methods, reliability analysis and biological results," *NMR Biomed.*, vol. 15, no. 7–8, pp. 494–515, Nov. 2002.
- [26] J.-D. Tournier, F. Calamante, M. D. King, D. G. Gadian, and A. Connelly, "Limitations and requirements of diffusion tensor fiber tracking: an assessment using simulations.," *Magn. Reson. Med.*, vol. 47, no. 4, pp. 701–8, Apr. 2002.
- [27] M. Lazar and A. L. Alexander, "An error analysis of white matter tractography methods: synthetic diffusion tensor field simulations," *Neuroimage*, vol. 20, no. 2, pp. 1140–1153, Oct. 2003.
- [28] D. K. Jones, "Determining and visualizing uncertainty in estimates of fiber orientation from diffusion tensor MRI," *Magn. Reson. Med.*, vol. 49, no. 1, pp. 7–12, Jan. 2003.
- [29] D. K. Jones, "Tractography Gone Wild: Probabilistic Fibre Tracking Using the Wild Bootstrap With Diffusion Tensor MRI," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 27, no. 9, pp. 1268–1274, Sep. 2008.
- [30] D. K. Jones, "Challenges and limitations of quantifying brain connectivity *in vivo* with diffusion MRI," *Imaging Med.*, vol. 2, no. 3, pp. 341–355, Jun. 2010.
- [31] G. J. M. Parker, H. A. Haroon, and C. A. M. Wheeler-Kingshott, "A framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICO) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 18, no. 2, pp. 242–254, Aug. 2003.
- [32] T. E. J. Behrens *et al.*, "Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging," *Magn. Reson. Med.*, vol. 50, no. 5, pp. 1077–1088, Nov. 2003.
- [33] "Web Del Laboratorio De Neurociencia Funcional. Universidad Pablo De Olavide. Sevilla (España)." [Online]. Available: <https://www.upo.es/neuroaging/es/>.
- [34] B. Reisberg, S. H. Ferris, M. J. de Leon, and T. Crook, "The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia.," *Am. J. Psychiatry*, vol. 139, no. 9, pp. 1136–9, Sep. 1982.
- [35] C. P. Hughes, L. Berg, W. L. Danziger, L. A. Coben, and R. L. Martin, "A new clinical scale for the staging of dementia.," *Br. J. Psychiatry*, vol. 140, pp. 566–72, Jun. 1982.
- [36] S. D. A. Lobo A, Escoba V, Exquerra J, J. Ezquerra, and A. S. Díaz, "Mini-Examen Cognoscitivo: Un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes psiquiátricos.," *Actas Luso Esp Neurol Psiquia Cienc Afines*, vol. 3, pp. 189–202, 1979.
- [37] P. Böhm, J. Peña-Casanova, M. Aguilar, G. Hernández, J. M. Sol, and R. Blesa, "Clinical validity and utility of the interview for deterioration of daily living in dementia for Spanish-speaking communities NORMACODEM Group.," *Int. psychogeriatrics*, vol. 10, no. 3, pp. 261–70, Sep. 1998.
- [38] J. A. Yesavage *et al.*, "Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report.," *J. Psychiatr. Res.*, vol. 17, no. 1, pp. 37–49.
- [39] F. Fazekas, J. Chawluk, A. Alavi, H. Hurtig, and R. Zimmerman, "MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 149, no. 2, pp. 351–356, Aug. 1987.
- [40] "dcm2nii DICOM to NIfTI conversion." [Online]. Available: <http://www.cabiatl.com/mrico/mricron/dcm2nii.html>.
- [41] F. Ségonne *et al.*, "A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI," *Neuroimage*, vol. 22, no. 3, pp. 1060–1075, Jul. 2004.

-
- [42] “FreeSurfer.” [Online]. Available: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>.
- [43] L. Vincent and P. Soille, “Watersheds in digital spaces: an efficient algorithm based on immersion simulations,” *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 13, no. 6, pp. 583–598, Jun. 1991.
- [44] A. M. Dale, B. Fischl, and M. I. Sereno, “Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction,” *Neuroimage*, vol. 9, no. 2, pp. 179–94, Feb. 1999.
- [45] “FSL.” [Online]. Available: <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>.
- [46] S. Mori, S. Wakana, L. M. Nagae-Poetscher, and P. C. M. Van Zijl, “MRI Atlas of Human White Matter,” *Elsevier*, p. 931, 2005.
- [47] A. M. Heemskerk, A. Leemans, A. Plaisier, K. Pieterman, M. H. Lequin, and J. Dudink, “Acquisition guidelines and quality assessment tools for analyzing neonatal diffusion tensor MRI data,” *AJNR. Am. J. Neuroradiol.*, vol. 34, no. 8, pp. 1496–505, Aug. 2013.
- [48] C. G. Koay, L.-C. Chang, J. D. Carew, C. Pierpaoli, and P. J. Basser, “A unifying theoretical and algorithmic framework for least squares methods of estimation in diffusion tensor imaging,” *J. Magn. Reson.*, vol. 182, no. 1, pp. 115–125, Sep. 2006.

