

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DEL LITORAL



Facultad de Ingeniería en Electricidad y Computación

**“DESARROLLO DE ALGORITMOS EN MATLAB PARA
EL ANÁLISIS Y CUANTIFICACIÓN DE LESIONES
CEREBRALES DE SECUENCIAS FLAIR OBTENIDAS
POR RESONANCIA MAGNÉTICA (ACL-Tool)”**

TESIS DE GRADO

Previa a la obtención del Título de:

**INGENIERO EN ELECTRÓNICA Y
TELECOMUNICACIONES**

Presentada por:

ORLANDO FRANCISCO CHANCAY PIURE

Guayaquil - Ecuador

Año – 2014

AGRADECIMIENTO

"No solo no hubiera sido nada sin ustedes, sino con
toda la gente que estuvo a mi alrededor desde
el comienzo. Algunos siguen hasta hoy..."

"¡Gracias Totales!"

DEDICATORIA

Dedicado a mi Padre y a mi

Madre por quererme tanto.

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN



Ph. D. Boris Vintimilla B.

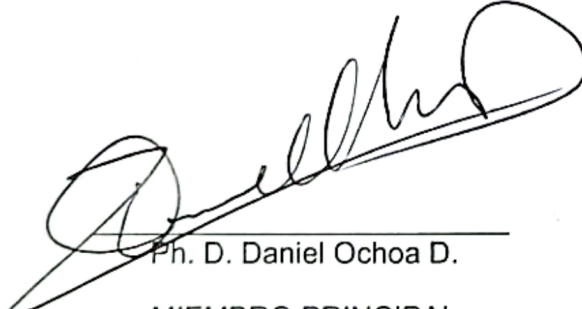
Subdecano de FIEC

PRESIDENTE



Ph. D. Francis Loayza P.

DIRECTOR



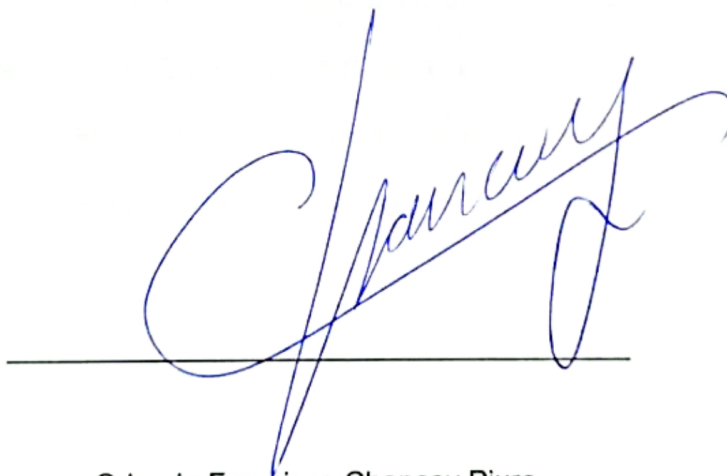
Ph. D. Daniel Ochoa D.

MIEMBRO PRINCIPAL

DECLARACION EXPRESA

"La responsabilidad del contenido de esta tesis de graduación nos corresponden exclusivamente, y el patrimonio intelectual de la misma a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DEL LITORAL"

(Reglamento de Graduación de la ESPOL)



Orlando Francisco Chancay Piure.

RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo los accidentes cerebrovasculares (ACV), los traumatismos cerebrales o las lesiones de la médula espinal, tienen una elevada incidencia en todo el mundo. Dentro de este gran espectro, las lesiones en sustancia blanca cerebral vienen asociadas a una gran variedad de desórdenes como discapacidad cognitiva y disfunciones motoras [7]. Los factores de riesgo conocidos para padecer este tipo de lesiones son la edad, tabaquismo, la hipertensión e hipotensión arterial, diabetes y atrofia cerebral. El 21% de los individuos mayores de 60 años presentan ya este tipo de lesiones, incluido individuos sanos y sin ningún síntoma clínico. Estas lesiones son visibles y potenciadas en imágenes FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) de Resonancia Magnética, las cuales se presentan como áreas más brillantes o hiperintensas respecto al resto del tejido[13].

Actualmente existen pocas herramientas para computar y analizar este tipo de lesiones cerebrales, y más aún, herramientas que nos permitan determinar una serie de características importantes, útiles para realizar análisis a posteriori de estas características. Además En la hipótesis presumimos que las Lesiones en sustancia Blanca de los pacientes de

Parkinson podrían tener características especiales y únicas, las cuales podrían ser descriptivas de la enfermedad.

Esta situación nos ha motivado a implementar un algoritmo programado en MATLAB¹ (que es un lenguaje de alto nivel y un entorno interactivo para el cálculo numérico) para segmentar, cuantificar, extraer las características de las lesiones, además el algoritmo incluye una sección de análisis estadístico que permitirá realizar comparaciones entre grupos mediante ANOVAS.

Este proyecto se lo desarrolla en colaboración con el Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra – España, quienes nos han proporcionado datos de imágenes de 36 sujetos, de los cuales un 50% son pacientes de Parkinson con un estadio de Hoehn and Yahr[23] entre 1 y 3. El otro 50% restante pertenecen a Controles Sanos pareados por edad con los pacientes.

Los resultados de este trabajo demuestran que los pacientes de Parkinson, comparado con controles sanos presentan significativamente ($p < 0.05$) diferencias en las siguientes características:

1. Los pacientes de Parkinson poseen mayor **Volumen de lesiones en Sustancia Blanca** que los controles sanos.
2. Mayor **Cantidad de lesiones en Sustancia Blanca** que los controles sanos.

¹ <http://www.mathworks.es>

3. Mayor **índice de la dimensión Fractal de las lesiones** que los controles sanos, esto es, los bordes de estas lesiones se presentan más irregulares o rugosas.
4. Los pacientes de Parkinson presentan significativamente un mayor **Volumen de lesiones en el Hemisferio Derecho** que los controles sanos; mayor **Volumen de lesiones en el Lóbulo Parietal bilateral** y un mayor volumen de lesiones en el **Cerebelo bilateral**.
5. Es importante también indicar que los pacientes de Parkinson no presentaron diferencias significativas en las siguientes características: intensidad de lesiones, Volumen Sublobar, Volumen Lóbulo Frontal, Volumen Lóbulo Occipital, Volumen Lóbulo Occipital, Volumen Lóbulo Temporal, Volumen Hemisferio Izquierdo.

Uno de los aspectos más importantes de los resultados obtenidos es que la diferenciación encontrada entre pacientes de Parkinson y controles sanos a través del análisis de lesiones en sustancia blanca, muestran características de las lesiones que pueden ser propias de la enfermedad de Parkinson. Estos hallazgos pueden ser útiles no sólo para conocer los mecanismos de acción de la enfermedad, sino también como un biomarcador o incluso como herramienta de diagnóstico clínico en estadios tempranos de la enfermedad. Finalmente, el uso de esta herramienta está abierta al estudio de otras patologías que afectan la sustancia blanca cerebral.

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTO	I
DEDICATORIA	II
TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN	III
DECLARACION EXPRESA	IV
RESUMEN	V
ÍNDICE GENERAL.....	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
ÍNDICE DE TABLAS	XIV
ABREVIATURAS	XV
CAPÍTULO 1.....	1
1 ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	1
1.1 Descripción del problema.....	1
1.2 Solución.....	3
1.3 Objetivos	4
1.4 Metodología.....	5
1.5 Alcance.....	10
1.6 Resultados Esperados	10
CAPITULO 2.....	12
2 INTRODUCCIÓN TEÓRICA	12
2.1 Imagen por Resonancia Magnética (IRM).....	12
2.1.1 Tiempos de relajación al equilibrio T1 y T2	13
2.1.2 Excitación de los protones	22
2.1.3 Recepción de la señal.....	23
2.1.4 Sistema de gradientes	25
2.1.5 Selección del corte.....	32
2.1.6 Codificación espacial	33
2.1.7 El espacio k.....	35
2.2 Secuencias potenciadas en T1(MPRAGE)	40
2.3 Secuencias FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)	45
2.4 Lesiones Cerebrales	47
2.4.1 Lesiones en sustancia blanca	47
2.4.2 Enfermedades asociadas a las lesiones cerebrales en SB	49
2.4.3 Desordenes y efectos causados por lesiones cerebrales.....	52
2.5 La enfermedad de Parkinson	53

2.6 Recursos disponibles	54
CAPITULO 3.....	57
3 ANÁLISIS DE IMAGEN	57
3.1 SPM8 Toolbox libre para Matlab	57
3.2 Diagrama de flujo del algoritmo.....	58
3.3 Preprocesado de imágenes	59
3.3.1 Importación e inspección de las Imágenes.....	59
3.3.2 Coregistro y creación de los cortes de las imágenes (reslice).....	62
3.3.3 Segmentación de tejidos.....	66
3.3.4 Creación de plantillas.....	75
3.3.5 Extracción del cerebro en imágenes cerebrales y aplicación a secuencias FLAIR	78
3.3.6 Normalización a una plantilla (espacio estándar MNI).....	80
3.4 Procesado para el cálculo de Lesiones.....	82
3.4.1 Selección de cortes.....	85
3.4.2 Análisis morfológico de corte	87
3.4.3 Eliminación de falsos positivos y/o falsos negativos.....	88
3.4.4 Aumento de contraste del corte	89
3.4.5 Umbral de imagen.....	91
3.4.6 Segmentación de corte	92
3.4.7 Identificación de Objetos de la imagen	92
3.4.8 Obtención de posibles lesiones	93
3.5 Análisis de lesiones.....	94
3.5.1 Localización de las lesiones de acuerdo a regiones.....	95
3.5.2 Determinación y cálculo de las características de las lesiones	97
3.6 Generación del reporte de resultados y tablas.....	98
CAPITULO 4.....	100
4 DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE LA TOOLBOX ACL-Tool	100
4.1 Introducción.....	100
4.2 Características	103
4.3 Interfaz Gráfica.....	113
4.4 Interfaz funcional	114
4.5 Funciones.....	114
4.6 Carpetas y organización de los datos	115
4.7 Diseño de pruebas	116
4.8 Generación de reporte	117
CAPITULO 5.....	118
5 PRUEBA DE LOS ALGORITMOS DE ANÁLISIS DE IMAGEN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	118

5.1	Análisis de las lesiones en sustancia blanca en controles sanos	119
5.2	Análisis de las lesiones en sustancia blanca en pacientes con enfermedad de Parkinson	121
5.3	Análisis Estadístico y comparación de grupos	122
5.4	Análisis de varianza (ANOVA).	123
5.5	Resultados	124
5.6	Discusión.....	128
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		132
BIBLIOGRAFÍA		135
ANEXOS.....		138
ANEXO A		139
ANEXO B		140
ANEXO C		143
ANEXO D.....		150
ANEXO E		151

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2-1 Trio-TIM, Siemens 3T RM scanner.....	13
Figura 2-2 Relajación longitudinal (T1).....	16
Figura 2-3 Definición de T1.....	17
Figura 2-4 Contraste T1.....	18
Figura 2-5 Relajación transversal (T2 *)	19
Figura 2-6 Medición de la señal-RM con magnetización transversal.....	20
Figura 2-7 Definición de T2.....	21
Figura 2-8 Contraste de T2-weighted.....	22
Figura 2-9. Protón de Hidrogeno.....	23
Figura 2-10. Absorción de energía de RF.....	25
Figura 2-11. Magnetom.....	26
Figura 2-12. Movimiento de precesión de un: trompo y un protón.....	27
Figura 2-13. Sistema de coordenadas típico de un imán de 1,5T y 3T.....	29
Figura 2-14. Principios de codificación en frecuencias.....	30
Figura 2-15. Los gradientes según sea su dirección.....	31
Figura 2-16. Selección de Corte.....	33
Figura 2-17. Codificación en Frecuencia.....	33
Figura 2-18. Codificación en Fase.....	34
Figura2-19. Codificación en Fase.....	35
Figura 2-20. Imagen, Espacio K de imagen.....	38
Figura 2-21. Trayectoria convencional y trayectoria rectangular.....	39
Figura 2-22. Representación de la secuencia <i>spin echo</i>	42

Figura 2-23. Imagen <i>spin echo</i> potenciada en T1.....	44
Figura 2-24. Diagrama de pulsos de Secuencia de inversión recuperación.....	45
Figura 2-25. Secuencia FLAIR.....	47
Figura 3-1. Diagrama de bloques del Método.....	59
Figura 3-2. Método dividido por espacio.....	60
Figura 3-3. Esquema de Coregistro de imágenes.....	64
Figura 3-4. Visualización final del coregistro de una imagen T1 y FLAIR.....	64
Figura 3-5. Kernel Gaussiano.....	70
Figura 3-6. T1 Original, y modelo suavizado con una FWHM de 3 mm.....	71
Figura 3-7. Segmentación en 5 tejidos de una imagen RM.....	75
Figura 3-8. Plantillas.....	76
Figura 3-9. Zonas donde la intensidad de otros tejidos cerebrales tiene valores de intensidad muy similares a la intensidad de las LSB.....	79
Figura 3-10. Sustancia Blanca de imagen FLAIR.....	79
Figura 3-11. Corte axial típico con lesiones	86
Figura 3-12. Histograma de corte axial 107.....	87
Figura 3-13. Mapa de probabilidades de la Sustancia Blanca.....	89
Figura 3-14. Imagen aumentada el contraste.....	90
Figura 3-15. Histograma de la Imagen aumentada el contraste.....	91
Figura 3-16. Objetos en la imagen.....	93
Figura 3-17. Lesiones etiquetadas, cada color una lesión.....	94
Figura 3-18. Mascara del Hemisferio Derecho generada por PickAtlas.....	97
Figura 3-19. Índice de dimensión fractal de una lesión igual a 2.3.....	98

Figura 4-1. Pantalla principal de la interfaz gráfica.....	102
Figura 4-2. Mapas de probabilidad de SG y SB.....	108
Figura 4-3. Imágenes FLAIR, después SB-FLAIR.....	109

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Efectos que causan el desfase $T2^*$ y $T2$	19
Tabla II. Tejidos cerebrales.....	74
Tabla III. Tabla de resultados Controles Sanos.....	119
Tabla IV. Tabla de resultados Pacientes de Parkinson.....	121
Tabla V. Tabla de resultados Controles y Pacientes de Parkinson.....	125
Tabla VI. Tabla de resultados de ANOVA.....	126

ABREVIATURAS

ADC	Convertidor Analógico Digital
ANOVA	Análisis de Varianza
EP	Enfermedad de Parkinson
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
IRM	Imagen de Resonancia Magnética
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
MS	Esclerosis Múltiple
NMI	Normalised Mutual Information
NE	Espacio Nativo
RF	Radiofrecuencia
ROI	Región de interés
SE	Eco de Spin
SB	Sustancia Blanca
SG	Sustancia Gris
TE	Tiempo de eco
TR	Tiempo de Repetición
TF	Transformada de Fourier
VOI	Volumen de Interés

CAPÍTULO 1

1 ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

1.1 Descripción del problema

El deterioro de las facultades cognitivas y disfunciones motoras se presentan frecuentemente en personas mayores a 60 años, especialmente en aquellas personas hipertensas o que han sufrido ictus o accidentes cerebrovasculares (ACV).

La mayoría de estos problemas comunes están asociados a lesiones en sustancia blanca cerebral (LSB)[13]. Adicionalmente,

este tipo de lesiones están asociadas también a otro tipo de enfermedades del sistema nervioso central como:

Esclerosis Múltiple (EM) que afecta a más de 2.5 millones de personas en el mundo y es una de las principales causas de discapacidad neurológica grave y que generalmente se presenta en jóvenes y adultos[14][21][22], Enfermedad de Parkinson (EP)[15] y Alzheimer [16]

Estas lesiones son visibles en imágenes de secuencias FLAIR de Resonancia Magnética, como áreas brillantes y difusas, eventualmente con márgenes irregulares.

Generalmente el uso clínico de estas imágenes se basa en la inspección visual. Sin embargo, para temas clínicos cuantitativos y de investigación, la inspección visual se vuelve muy complicada y compleja debido a la cantidad de datos a inspeccionar. Actualmente existen pocas herramientas para computar y analizar este tipo de lesiones cerebrales, y menos aún, que permitan determinar una serie de características importantes, útiles para realizar comparaciones estadísticas.

Considerando una patología como la enfermedad de Parkinson, desde el punto de vista clínico, existe poca información de la asociación de las lesiones en sustancia blanca con esta enfermedad, sin embargo, se ha descrito este tipo de lesiones

como factor de riesgo para ACV, deterioro cognitivo ligero y Alzheimer.

1.2 Solución

En este proyecto, se desarrolló una aplicación que permite de forma

automática la evaluación de lesiones en sustancia blanca, así como la obtención de sus características: Volumen total de lesiones, Cantidad total de lesiones, Forma promedio de lesiones, Intensidad promedio de las lesiones, Volumen de lesiones por región.

De esta forma, la comparación de las características de las lesiones de pacientes con cierta patología respecto a controles sanos, proporcionará información del comportamiento de esa patología en la sustancia blanca cerebral y sus mecanismos de acción, que en algunos casos no están descritos aún. Este nuevo conocimiento nos puede ser útil también para el estudio de diversas patologías así como para la determinación de nuevos biomarcadores incluso en fases tempranas de la enfermedad.

1.3 Objetivos

Desarrollar algoritmos en Matlab los cuales agruparemos y ejecutaremos desde una interfaz grafica de usuario sin escribir líneas de código, a estos algoritmos llamaremos **ACL-Tool** (Análisis y Cuantificación de Lesiones-Toolbox). Compatible con SPM²(Statistical Parametric Mapping). SPM está conformado por una serie de librerías abiertas escritas en Matlab enfocadas principalmente para análisis matemático y estadístico de imágenes médicas.

Los datos de entrada que se usarán en esta aplicación serán una secuencia T1 y una secuencia FLAIR por sujeto. El algoritmo tiene que ser capaz de proporcionar información suficiente que permita determinar si existen lesiones cerebrales, y evaluar las características de cada lesión como son: volumen total de lesiones, cantidad total de lesiones, forma promedio de lesiones, intensidad promedio de las lesiones, volumen de lesiones por región cerebral; así como también las características generales del sujeto, basado en una ponderación matemática de cada una de ellas.

² <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

El algoritmo debe también permitir realizar comparaciones entre grupos para cada una de las características de las lesiones. Esto se realizará a través métodos estadísticos como T-test y ANOVAS (Análisis de Varianza).

Se validará la eficacia del Algoritmo realizando la comparación entre la inspección visual de un radiólogo experto y los resultados de la segmentación automática proporcionada por este algoritmo. Esto se realizará sólo para la cantidad de lesiones contabilizadas en todos los cortes por sujeto. Esta metodología presentada por Schmidt et al [27] evaluará mediante la ubicación de un marcador en cada lesión y en cada corte, considerando que los radiólogos no disponen de herramientas que les permita encontrar otras características para poder validar este algoritmo como el índice de Dice.

Finalmente, se presentarán los resultados del análisis y comparaciones entre un grupo de pacientes de Parkinson y controles sanos.

1.4 Metodología

Método

Las secuencias FLAIR de Resonancia Magnética (RM) son muy sensibles para determinar lesiones en sustancia blanca. Sin

embargo, esta secuencia muestra poco contraste entre la sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB). Por otro lado, las secuencias de RM potenciadas en **T1-weighted MP RAGE** (magnetization-prepared and rapid gradient-echo) o simplemente T1 presentan un alto contraste entre la SG, SB, y el líquido céfalo raquídeo (LCR). Es así que estructuras ricas en agua como el LCR se ven de baja intensidad, en cambio, la SB del cerebro por ser una estructura rica en grasa se ve con mayor señal en relación con la SG. Por tanto, para identificar adecuadamente las LSB, se hace necesario disponer de toda esta información, esto es, al menos una secuencia potenciada en T1 y una secuencia FLAIR por sujeto.

Con la imagen potenciada en T1 se diferencia la sustancia blanca del resto de tejidos, y con la imagen FLAIR se puede contrastar las regiones hiperintensas producto de las lesiones o edemas en sustancia blanca cerebral.

El método consiste en coregistrar estas 2 imágenes la T1 (160 cortes axiales) y la FLAIR(36 cortes axiales) para ponerlas en un mismo plano matemático y poder trabajar con ellas, luego se hace un emparejamiento que es una interpolación matemática para obtener cortes faltantes, partiendo de los cortes conocidos de la imagen FLAIR, dado que generalmente éstas últimas imágenes

tienen menos cortes que las secuencias potenciadas en T1 (en este caso las imágenes FLAIR que disponemos están compuestas por 36 cortes). Terminada la interpolación la imagen FLAIR y la T1 se encuentran en un mismo plano y ambas imágenes tridimensionales tendrán 160 cortes. 160 cortes.

Luego la imagen T1 es segmentada en diferentes tejidos como SB, SG y LCR usando métodos y algoritmos descritos en[17].

Es importante explicar con más detalle el siguiente paso de preprocesado dado que el objetivo también consiste en la comparación de imágenes entre distintos grupos poblacionales y patológicos. Por tanto, si queremos comparar vóxel a vóxel las imágenes de varios sujetos, estas tienen que estar en el mismo espacio estándar. Este espacio es conocido como el "espacio estándar MNI" (Montreal Neurologic Institute), donde las dimensiones originales del cerebro de cada sujeto se conocen como el "Espacio Nativo". Para realizar esa transformación, utilizaremos algoritmos de deformación difeomórfica no lineal que permiten llevar la imagen del espacio nativo al espacio estándar y viceversa, utilizando una matriz de deformación para ambos casos. Esa matriz es calculada para cada sujeto mediante algoritmos disponibles en la toolbox de SPM denominados DARTEL "A Fast Diffeomorphic Registration Algorithm" [1]

La sustancia blanca que fue obtenida a través del proceso de segmentación de la imagen de alta resolución potenciada en T1 es utilizada como máscara para obtener la sustancia blanca de la imagen FLAIR. Para ellos, multiplicamos la Sustancia Blanca de la imagen T1 (SB-T1) con la imagen FLAIR, obteniendo de esta forma la imagen Sustancia Blanca FLAIR (SB-FLAIR).

Entonces normalizamos la SB-FLAIR al espacio MNI, esta operación deforma las imágenes para adaptarlas al cerebro estándar, El objetivo es situar el cerebro de un sujeto individual dentro de las coordenadas estándar MNI. Trabajando en el espacio estándar podemos de forma automática:

- a) Localizar estructuras;
- b) comparar estructuras entre diferentes sujetos; y
- c) comparar cerebros entre diferentes estudios.

En este caso utilizaremos un tipo de normalización para la sustancia blanca con los campos de deformación obtenidos previamente utilizando las técnicas de deformación no lineal.

Luego a estos volúmenes (SB-FLAIR original y deformada) aplicamos el algoritmo de segmentación utilizando la técnica de Umbral Dinámico Adaptativo extrayendo las lesiones en un volumen independiente.

Posteriormente, a estas imágenes (SB-FLAIR original y deformada) con las lesiones segmentadas le aplicamos una serie de algoritmos para obtener varias características como son: Volumen total de lesiones, Cantidad total de lesiones, Forma promedio de las lesiones, Intensidad promedio de las lesiones, Volumen de lesiones por región.

Finalmente, se incorpora también algoritmos que permitirán realizar análisis de varianza (ANOVA) para poder comparar estadísticamente cada una de las características en distintos grupos de poblaciones de sujetos.

Pacientes

Para este estudio obtuvimos las imágenes FLAIR y T1 (MP RAGE) de 18 controles sanos con media de edad = 53.16 (± 11.5) y 18 pacientes de Parkinson con media de edad = 57.44 (± 11.5), con un estadio de Hoehn and Yahr[23] entre 1 y 3. Los pacientes en estado "ON" habían tomado la medicación habitual durante la adquisición de las imágenes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Clínica Universidad de Navarra. Todos los sujetos que participaron en el estudio voluntariamente firmaron el consentimiento informado.

1.5 Alcance

Esta Toolbox puede tener diversos usos uno de los cuales podría ser el uso clínico, donde los médicos pueden apoyarse en el diagnóstico con la ayuda de ésta herramienta, darle seguimiento a enfermedades desmielinizantes, como son: ACV, Enfermedad de Alzheimer(EA), diabetes, Esclerosis Múltiple (EM), leucodistrofia, ictus, diabetes, híper e hipotensión arterial, Parkinson.

Otro campo de aplicación de ACL-Toolbox es en la investigación, dado que permite la comparación de diferentes poblaciones y diversas patologías permitiendo analizar gran cantidad de imágenes y datos de forma automática.

1.6 Resultados Esperados

La implementación de estos algoritmos permitirá reportar información cuantitativa de lesiones cerebrales en el aspecto clínico, y permitirá también un procesado individual y en lotes rápido y automático de grupos poblacionales.

Hipotetizamos también que la comparación de las lesiones en SB entre pacientes de Parkinson y Controles Sanos, nos dará

diferencias significativas entre los dos grupos de sujetos. Esta información que está poco descrita en la literatura, es muy importante a la hora de caracterizar la enfermedad.

CAPITULO 2

2 INTRODUCCIÓN TEÓRICA

2.1 Imagen por Resonancia Magnética (IRM)

La Imagen por Resonancia Magnética (IRM) es una técnica que se empezó a utilizar a principios de los 80 en el ámbito médico. Está basada en los principios de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), que es capaz de producir imágenes de alta calidad y es utilizada principalmente en medicina [2].

En la figura 2-1 apreciamos un equipo de RM de última generación de 3Teslas (T) del cual se obtuvieron todas las imágenes para este trabajo.



Figura 2-1 Trio-TIM, Siemens 3T RM scanner, equipado con una bobina de cabeza de 12 canales. Cortesía: Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

2.1.1 Tiempos de relajación al equilibrio T1 y T2

Introducción:

Los equipos de RM integran muchos componentes y principios físicos con el objetivo de obtener información sobre la distribución de los átomos de hidrogeno en el cuerpo humano. El elemento principal del equipo de RM es un gran imán llamado magnetom que genera un gran campo magnético como en este caso de 3 teslas.

La física detrás de la IRM consiste en utilizar las propiedades del átomo de hidrógeno, que al tener un

número impar de electrones, estos átomos poseen momento magnético. El tejido humano está compuesto por cerca del 90% de átomos de hidrógeno, por tanto, se vuelve ideal para la obtención de imágenes utilizando la IRM. La técnica consiste en que al someter un tejido dentro del campo magnético, éste alinea los protones de forma paralela y anti-paralela al campo magnético, la intensidad de campo determina la frecuencia de resonancia de los átomos (frecuencia de Larmor). Esto es, a mayor campo magnético, mayor frecuencia de resonancia de los átomos.

El siguiente paso consiste en hacer rotar a los átomos que están en resonancia por la presencia del campo magnético, para lo cual aplicamos un pulso de radiofrecuencia (RF), el cual hace que los átomos que estaban anti-paralelos al campo magnético en un estado de baja energía cambien al estado paralelo o de alta energía. El ángulo de rotación depende de la duración del pulso de RF por ejemplo existen 2 pulsos muy importantes como son el de 90° que hace girar los protones 90° de la línea paralela al campo y el de 180° que hace girar 180° al protón de Hidrógeno, al cabo de

un corto periodo de tiempo, aplicados los pulsos 90° o 180° estos protones de H que están en resonancia re-emiten la energía que se les aplicó a través del pulso de RF siendo esta energía detectada por las bobinas receptoras.

Debido a que el campo magnético generado por el magnetón es constante 3T y todos los átomos giran a la misma frecuencia. Con ello, no obtenemos información espacial útil, por tanto, es necesario aplicar un sistema de gradientes de campo magnético en los 3 ejes x, y, z con bobinas ortogonales que generan un campo magnético variable a lo largo de cada eje, para así poder hacer girar cierta cantidad de átomos con una determinada frecuencia y obtener su información espacial.

Para obtener el contraste de los tejidos a continuación describiremos a profundidad un concepto muy importante como son los tiempos de relajación y contraste que es la base fundamental de las diferentes técnicas de obtención de imágenes por RM.

T1 Relajación y contraste

La magnetización neta de los protones de Hidrógeno que están alineados paralelos al campo magnético puede llamarse magnetización longitudinal. Después de aplicado un pulso de RF de corta duración llamado pulso de 90° gira la magnetización longitudinal en el plano transversal, puede llamarse esta magnetización transversal y la magnetización longitudinal es cero. La magnetización entonces comienza a crecer en la dirección longitudinal figura 2-2. Esto se denomina relajación longitudinal o relajación T1. La tasa a la cual esta magnetización longitudinal vuelve a crecer es diferente para los protones asociados con diferentes tejidos y es la fuente fundamental de contraste en imágenes de T1-weighted.

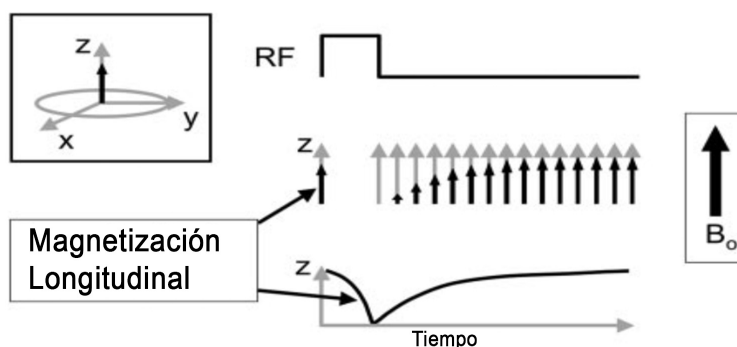


Figura 2-2 Relajación longitudinal (T1)[3].

Nosotros podemos trazar un ejemplo de este efecto figura 2-2.

Entonces podemos definir T1 como el tiempo que tarda la magnetización longitudinal alcanzar el 63% de su valor final, figura 2-3

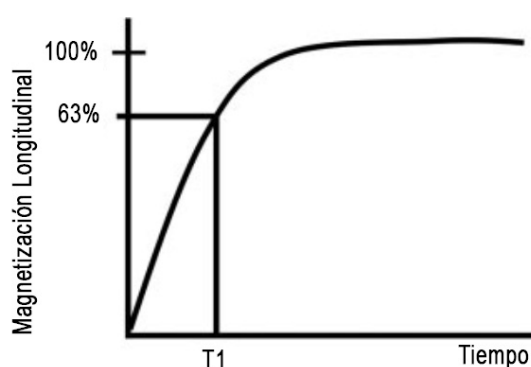


Figura 2-3 Definición de T1.

La sustancia blanca tiene muy poco tiempo T1 y relaja rápidamente. El Líquido cefalorraquídeo (LCR) tiene un T1 largo y relaja lentamente. La sustancia gris tiene un T1 intermedio y se relaja a una tasa intermedia como se muestra figura 2-4. Si creáramos una imagen en un momento cuando estas curvas fueron ampliamente separadas, produciríamos una imagen con alto contraste entre estos tejidos. Si fuéramos a crear una imagen en un momento cuando las curvas no son ampliamente

separadas, la imagen no tendría mucho contraste T1-weighted [3].

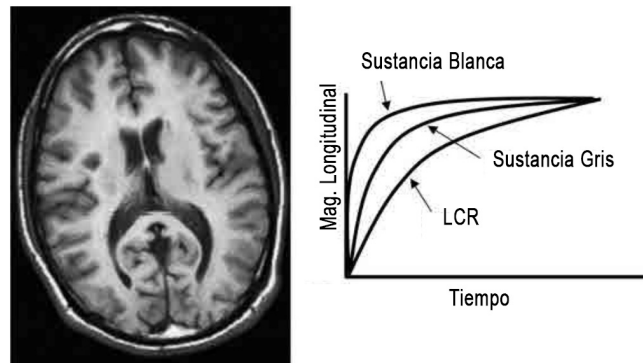


Figura 2-4 Contraste T1.

T2 Relajación y el contraste.

La descripción del tiempo de relajación T2 (o transversal) comienza con la magnetización neta alineada con la dirección z paralelo al campo magnético y un pulso de RF de 90° que gira esta magnetización neta en el plano transversal ver figura 2-5.

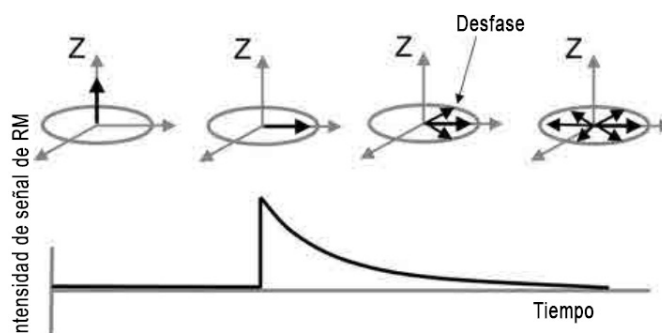


Figura 2-5 Relajación transversal (T_2^*) [3].

Durante el pulso de RF, los protones comienzan a precesar juntos. Inmediatamente después del pulso 90° RF, los protones se encuentran aún en fase pero comienzan a desfasarse debido a varios efectos. Estos efectos se enumeran en la tabla I.

Tabla I . Efectos que causan el desfase T_2^* y T_2

Efectos que causan el desfase T_2^* y T_2	
Causas del desfase T_2^*	Causas del desfase T_2
Interacciones Spin-Spin	Interacciones Spin-Spin
Inhomogeneidades de campo magnético	
Susceptibilidad magnética	

Como es de suponer debido a limitaciones tanto físicas como de hardware el campo magnético principal no es perfectamente homogéneo en todo el volumen de adquisición de la imagen. Así, los protones que experimentan ligeramente diferentes intensidades de

campo magnético pueden precesionar a frecuencias de Larmor ligeramente diferentes y empezarán a desfasarse.

En este caso, cuando el desfase es debido solamente al efecto llamado interacciones spin-spin, el desfase puede llamarse decaimiento T2 o relajación T2*.

Igual que el T1, el T2 es un parámetro que es característico del tejido.

Podemos medir la cantidad de magnetización transversal con la bobina receptora.

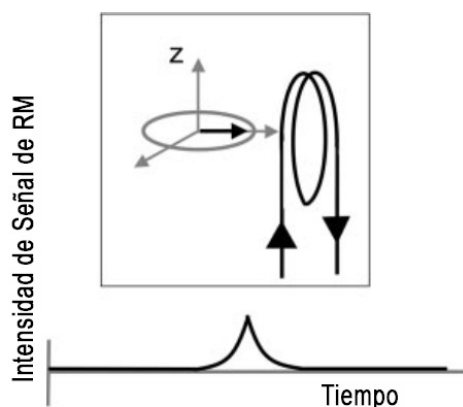


Figura 2-6 Medición de la señal-RM con magnetización transversal.

Cuando la magnetización transversal está completamente en fase, la señal RM medida es máxima. Cuando la magnetización transversal comienza a

desfasarse, la señal-RM medida comienza a disminuir hasta que la magnetización está totalmente desfasada, momento en el cual la señal-RM medida es cero ver figura 2-7.

Diferentes tejidos tienen diferentes valores de T_2 y desfase a diferentes velocidades.

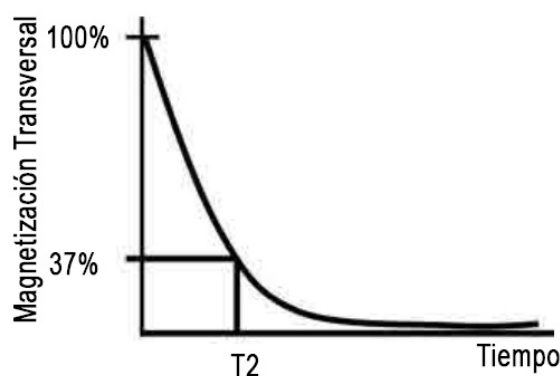


Figura 2-7 Definición de T_2 .

La sustancia gris (GM) tiene un T_2 intermedio y desfases intermedio ver en la figura 2-8. Creamos una imagen en un momento cuando las curvas de magnetización transversal fueron ampliamente separadas, entonces tendríamos alto contraste entre los tejidos de la imagen. Veríamos que LCR se asocia con píxeles más ligeros, la sustancia blanca se asocia con píxeles más oscuros y la sustancia gris con píxeles grises-nivel intermedios. Los procesos de relajación T_1 y T_2 ocurren simultáneamente.

Después de un pulso de RF de 90° , desfasaje de la magnetización transversal (decaimiento T2) se produce mientras la magnetización longitudinal vuelve a crecer. Se aprovecha las propiedades de T1 y T2 de los tejidos para obtener características fundamentales de los tejidos a través de la formación de imágenes potenciadas en T1 o T2: imágenes T1-MPRAGE e imágenes FLAIR potenciada en T2.

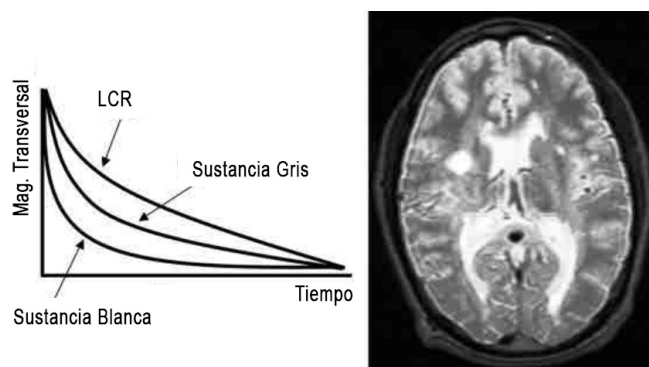


Figura 2-8 Contraste de T2-weighted.

2.1.2 Excitación de los protones

Protón de Hidrogeno

El átomo de hidrógeno (el más abundante en el cuerpo humano, que se asocian con las moléculas de grasa y agua) como sabemos el Hidrógeno solo contiene un

protón en su estructura atómica, y este protón abarca casi todo el peso del átomo este se encuentran girando constantemente sobre su eje a manera de trompo, movimiento denominado momento magnético o **spin** (dirección y movimiento de rotación determinada) [3][4],

El protón de H (Hidrogeno) Está cargado positivamente y girando y este actúa como un pequeño imán [5], como lo vemos en la figura 2-9. Los protones de hidrógeno en nuestro cuerpo actúan así como muchos pequeños imanes [3].

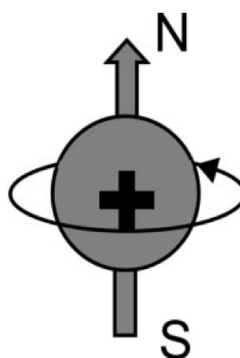


Figura 2-9. Protón de Hidrogeno.

2.1.3 Recepción de la señal

Absorción de Energía RF

Para obtener información acerca de los protones de hidrogeno y de sus tiempos de relajación T1 y T2 después de haber sometido al paciente a un campo magnético, típicamente usamos una señal de RF que es transmitida por un corto período de tiempo la cual llamaremos pulso de RF. cuyo propósito es perturbar ese exceso de protones que se encuentran en un menor nivel de energía [4] haciendo subir el nivel de energía de estos protones los cuales entran en resonancia y devolveran esta energia en forma de eco.

Este pulso de RF transmitido debe estar en la frecuencia precessional de los protones (42.57 Mhz/Tesla) para que pueda ocurrir una transferencia eficiente de la energía de RF de la bobina a los protones [3], ya que solamente un pulso de radiofrecuencia con la misma frecuencia de precesión puede hacer entrar en resonancia a los protones.

Pulsos de RF y Ángulos de inclinación

Como se detalló brevemente en la sección anterior si el pulso de RF gira la magnetización neta en el plano transversal, se denomina un pulso de RF de 90°. Si el

pulso de RF gira la magnetización neta en la dirección $-z$, se denomina un pulso de RF de 180° .

Estos pulsos de RF de 90° y 180° son importantes cuando se habla de Spin Echo (SE) y ángulos de inclinación más pequeños son importantes cuando se habla de técnicas de imágenes rápidas como en proyección de imagen de gradient-recalled-echo (GRE) [3].

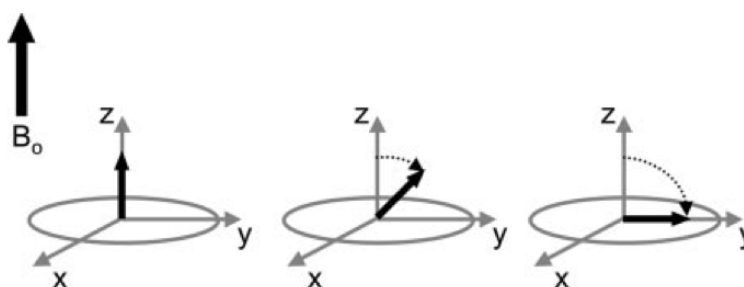


Figura 2-10. Absorción de energía de RF. (Izq) Antes de un pulso de RF.

2.1.4 Sistema de gradientes

Campo Magnético

El campo magnético principal de un sistema de RM proviene de una gran corriente eléctrica que circula a través de una bobina ver figura 2-11. El bobinado está inmerso en el helio líquido, aproximadamente a -263°C ,

temperatura a la cual el material del bobinado se convierte en superconductor. Al circular una corriente de electrones a través de un superconductor, este no disipa energía, de manera que se pueden mantener eternamente sin obedecer el Efecto Joule. Estas corrientes crean el intenso campo magnético necesario para sustentar el efecto Meissner [3].

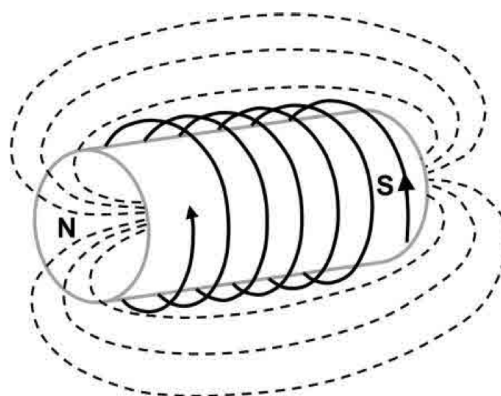


Figura 2-11. Magnetom, Un típico sistema clínico tendrá una fuerza del campo magnético de 1 a 3T (tesla).

Precesión y Frecuencia de LARMOR

Cuando sometemos un tejido a un campo magnético. Los protones, al ser como pequeños imanes, se alinean en el campo magnético externo.

Estos protones, además de alinearse paralela o de forma anti paralela al campo magnético, se mueven alrededor de él a manera de un trompo o spin , movimiento al que se denomina precesión, cuya velocidad o frecuencia son

muy importantes y están determinadas por la intensidad del campo magnético al que se somete al paciente. Dicha frecuencia (Frecuencia de LARMOR: 42.57 MHz/Tesla) la cual es directamente proporcional a la intensidad de campo magnético B_0 .

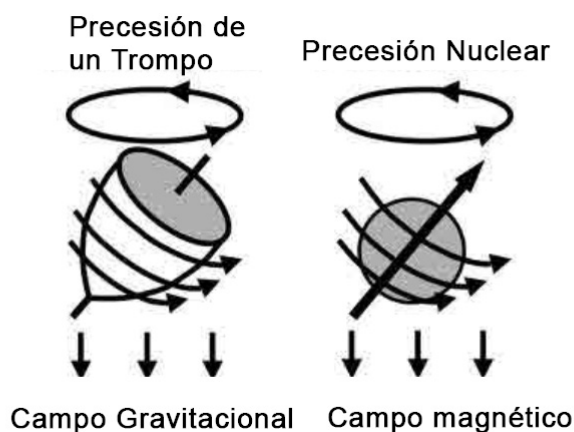


Figura 2-12. Movimiento de precesión de un: trompo y un protón

ω , que podrá calcularse según la ecuación de LARMOR, donde B_0 es la intensidad del campo magnético externo (que se mide en Tesla o T), y γ la constante giromagnética que es diferente para cada elemento. Para el protón de hidrógeno la constante giromagnética es de 42,57 MHz/T.

Por ejemplo, para un equipo de RM de 1.5 T la frecuencia de precesión estará determinada por 42.57 MHz/T x 1.5 T lo cual es igual 64 MHz [3].

$$\omega \left[\frac{Hz}{MHz} \right] = \gamma \beta_0 [T] \quad (2-1)$$

Sistemas de coordenadas

Para esta tesis usaremos un sistema de coordenadas estándar para un sistema de 1.5 y 3 T. La dirección paralela al campo magnético principal es la dirección longitudinal, que también puede ser llamada la dirección z figura 2-13, la dirección z es horizontal y corresponde a la dirección de cabeza a pies (o pies a la cabeza). El plano perpendicular a esta dirección se denomina el plano transversal o el plano **x-y**.

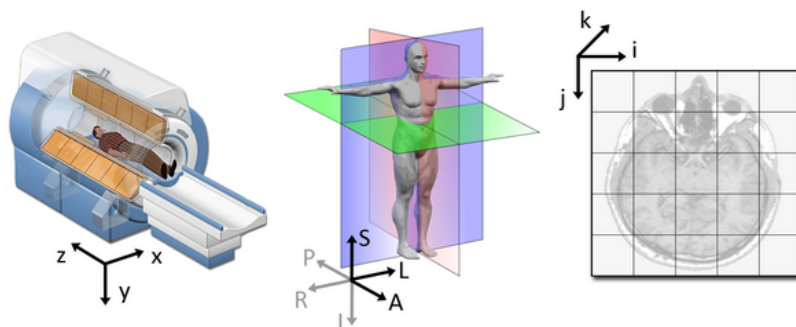


Figura 2-13. Sistema de coordenadas típico de un imán de 1,5T y 3T.

Gradientes de campo magnético

Para localizar las señales de los distintos tejidos, se aplican pequeñas distorsiones lineales al campo magnético principal, denominadas gradientes. Se utilizan tres gradientes, uno para cada eje cartesiano.

Un gradiente se define como un corto periodo de tiempo (del orden de milisegundos) dónde el campo magnético estático B_0 se hace espacialmente no homogéneo en una dirección específica.

La aplicación de esta no homogeneidad controlada induce en los espines, desfases y velocidades angulares según la posición y dirección del gradiente por tanto todos los protones precesarán a frecuencias distintas de ω_0 , que vendrán dadas por la expresión:

$$\omega(r) = \gamma B_0 + \gamma G \cdot r \quad (2-2)$$

En general, un gradiente de campo magnético está dado por el tensor de rango dos:

$$G = \begin{pmatrix} \frac{\partial x}{\partial x} & \frac{\partial x}{\partial y} & \frac{\partial x}{\partial z} \\ \frac{\partial y}{\partial x} & \frac{\partial y}{\partial y} & \frac{\partial y}{\partial z} \\ \frac{\partial z}{\partial x} & \frac{\partial z}{\partial y} & \frac{\partial z}{\partial z} \end{pmatrix} \quad (2-3)$$

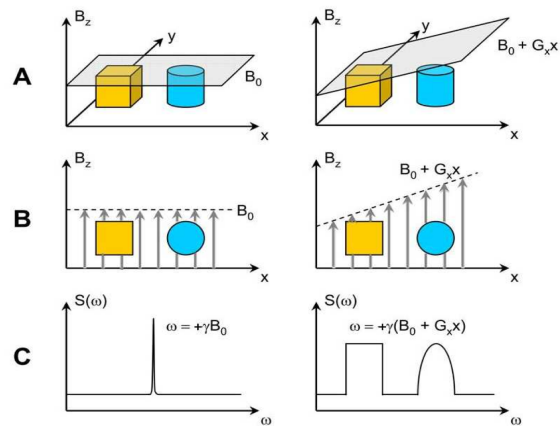


Figura 2-14. Principios de codificación en frecuencias. A: Representación 3D de los objetos. B: Proyección a lo largo del eje x. C: Espectro de RMN de los objetos.

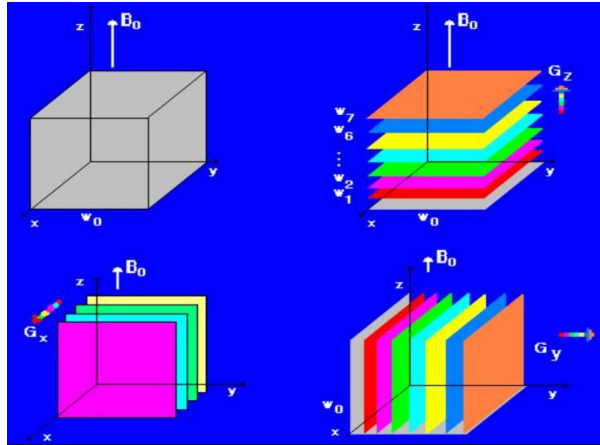


Figura 2-15. Los gradientes según sea su dirección pueden ser utilizados para la excitación selectiva de planos.

Si el campo magnético adicional es pequeño en comparación con el campo estático

$\vec{r} \cdot \underline{G} \ll \vec{B}_0$, el tensor gradiente $\underline{G}$ puede ser truncado como vector gradiente $\vec{G}$, el cual contiene solo aquellos elementos del tensor alineados paralelamente al campo magnético $\vec{B}_0$

$$\vec{G} \approx \left(\frac{\partial x}{\partial x} \quad \frac{\partial y}{\partial y} \quad \frac{\partial z}{\partial z} \right)^T = (G_x, G_y, G_z)^T \quad (2-4)$$

región espacial tal que los gradientes sean lineales. En la presencia de tales gradientes de campo, la frecuencia de precesión de Larmor varía espacialmente como:

$$\omega_L(\vec{r}) = \omega_0 + \gamma \vec{G} \cdot \vec{r} \quad (2-5)$$

$\omega_L(\vec{r}) = \omega_0 + \gamma \vec{G} \cdot \vec{r}$ Un ejemplo se puede apreciar en la figura 2-14 .

2.1.5 Selección del corte

Veremos como ejemplo la selección de un corte axial esto es perpendicular al eje Z. Para ello, al campo estático y uniforme B_0 que apunta en esa dirección se le superpone un campo gradiente que también apunta en dirección y que varía linealmente con z. El campo total será entonces:

$$\vec{B} = B_0 \vec{u}_z + G_z z \vec{u}_z \quad , \quad G_z = \partial B_z / \partial z = \text{cte}$$

$$B_0 = 0.2 - 3T \quad , \quad G_z = 10 - 40 \text{mT/m}$$

Ahora la frecuencia de Larmor depende de z como $\omega = \gamma(B_0 + G_z Z)$ y una rodaja de espesor Δz contiene un rango de frecuencias $\Delta\omega = \gamma G_z \Delta Z$.

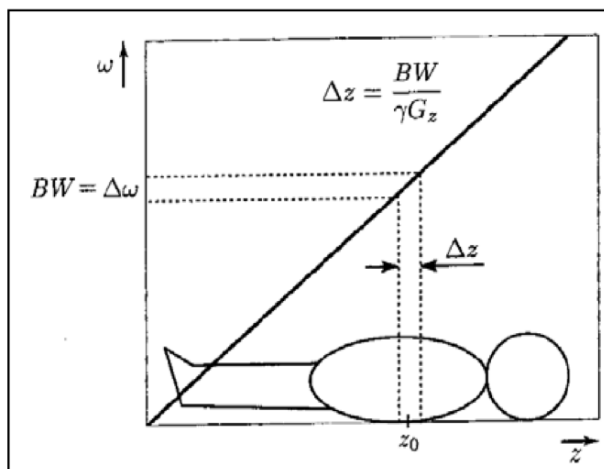


Figura 2-16. Selección de Corte.

2.1.6 Codificación espacial

2.1.6.1 Codificación en frecuencia

Los spines seleccionados precesionan en fase con la misma frecuencia de Larmor ver figura 2-16.

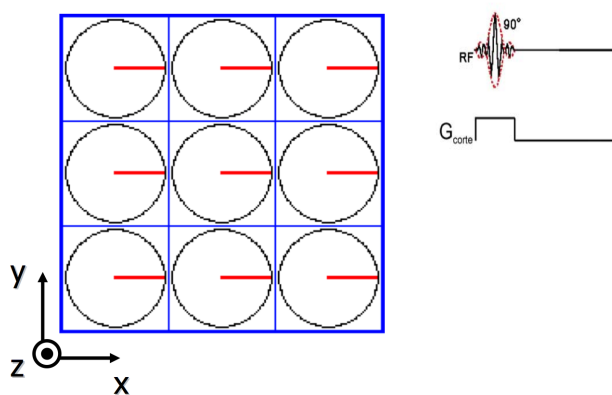


Figura 2-17. Codificación en Frecuencia.

2.1.6.2 Codificación en fase

Un gradiente de campo estático es aplicado en una dirección transversal durante un breve intervalo de tiempo introduciendo así una variación en la Frecuencia de Larmor en esa dirección. Una vez finalizado ese intervalo de tiempo el gradiente transversal es suprimido, por lo que todos los spines vuelven a precesionar con la misma frecuencia de Larmor pero ahora lo hacen desfasados.

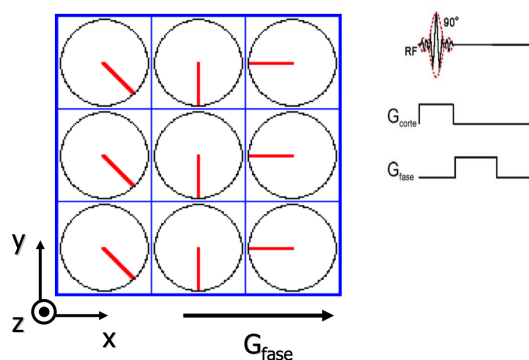


Figura 2-18. Codificación en Fase.

A continuación otro gradiente de campo estático en la otra dirección transversal es aplicado para introducir una variación espacial en la Frecuencia de Larmor a lo largo de esa dirección. En

consecuencia, cada uno de los spines precesiona con fase y frecuencia distintas, esto es, a cada pareja de valores (x,y) le corresponde una pareja (ω, ϕ) . Así se logra codificar espacialmente la información sobre cada punto del corte anatómico ver figura 2-18.

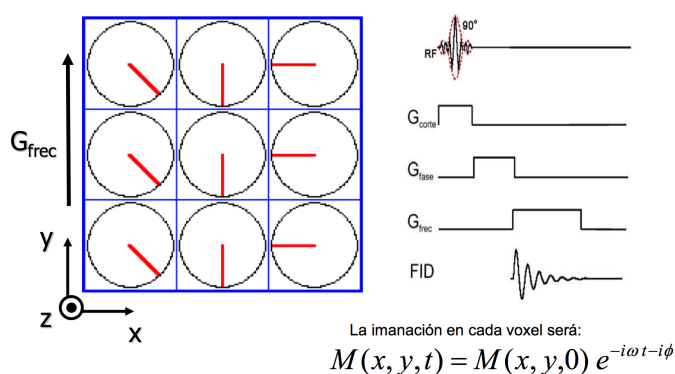


Figura2-19. Codificación en Fase.

2.1.7 El espacio k

2.1.7.1 Introducción al espacio k

La principal diferencia entre IRM y las otros tipos de imágenes médicas es la forma en que son adquiridos los datos. Se puede configurar el equipo de IRM y manipular los datos para presentar la imagen final. Podemos modificar la resolución, el campo de visión, contraste,

velocidad de adquisición, artefacto y muchos otros parámetros que contribuyen para formar la imagen final.

El artífice de este control se conoce como espacio-k, y no es más que la matriz de datos sin procesar obtenida de las señales de eco obtenidas por el equipo de RM antes de la aplicación de la transformada de Fourier, la cual proveerá de la imagen final reconstruida.

2.1.7.2 Conceptos importantes en el espacio k

El espacio- k consta de una malla de coordenadas k_x y k_y . A estas coordenadas se las denomina frecuencia espacial. Cada línea del espacio- k se rellena después de un pulso de excitación, Cada vez que medimos la señal RM se aplica el gradiente de codificación de frecuencia y se rellena una línea horizontal de dicho espacio- k . Antes de la siguiente medida se aplicará el gradiente de codificación de fase. Esto induce un desplazamiento vertical en el espacio- k . La próxima vez que se aplique el

gradiente de codificación de frecuencia, se adquirirá otra línea horizontal del espacio- k . y el proceso se repite hasta llenar toda la matriz estándar de 256×256 .

El espacio- k y su imagen asociada están relacionados mediante la transformada de Fourier. Donde las bajas frecuencias centro del espacio- k , tienen la información correspondiente a la forma general de la imagen. Se puede considerar que muestran el contenido o el contraste de la imagen. Contrariamente, las altas frecuencias periferia del espacio- k son las encargadas de representar los detalles más finos, así como el borde de los objetos.

Principales factores que influyen en la calidad de la imagen son: contraste, resolución espacial, relación señal-ruido (RSR) y ausencia de artefactos.

La calidad de una imagen se consigue a costa de un elevado tiempo de adquisición, pero en la mayoría de los casos un tiempo de adquisición

corto será de gran importancia. Debido a que cada línea (o conjunto de ellas) del espacio-k tarda un TR (se conoce como tiempo de repetición o TR a los intervalos de tiempo entre secuencia de pulsos sucesivos, el cual también es el mismo tiempo de adquisición de una línea del espacio k ver figura 2-21) segundos en ser adquirida, una reducción en el número de codificaciones de fase adquiridas repercutirá en una reducción proporcional del tiempo total de la adquisición.

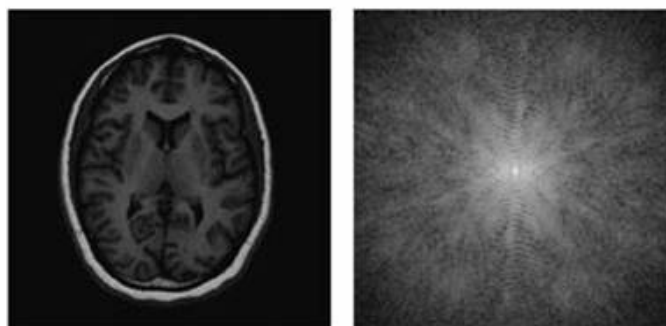


Figura 2-20. (Izq) Vista de Imagen, (Der) Espacio K de imagen.

2.1.7.3 Trayectorias en el espacio k

La forma convencional la forma de llenado del espacio k es línea a línea de izquierda a derecha (codificación de fase a codificación de fase).

También se puede llenar mediante una trayectoria rectangular, este es el caso de las secuencias EPI(echo planar imaging).

Además de las formas convencionales de llenado del espacio k existen otras formas de llenado del espacio k como son la Adquisición radial, Adquisición Espiral.

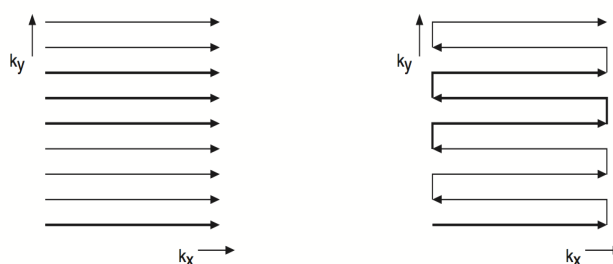


Figura 2-21. Trayectoria convencional y trayectoria rectangular.

2.1.7.4 Reconstrucción de la imagen

La reconstrucción de la imagen es el proceso de transformación de los ecos adquiridos y

muestreados del espacio en una imagen convencional.

Podemos concluir que a pesar de que el espacio- k es un concepto abstracto este representa un papel fundamental en la RM. Su conocimiento permitirá obtener la máxima calidad en las imágenes finales con el menor tiempo de adquisición posible.

2.2 Secuencias potenciadas en T1(MPRAGE)

Secuencias RM

Existen dos secuencias básicas a partir de las cuales se han modificado ciertos parámetros para generar la multiplicidad de secuencias con las que se cuenta en la actualidad. Se llaman secuencia spin echo y secuencia gradiente de echo. Por eso explicaremos un poco estas dos secuencias primero antes de describir la T1 (MPRAGE).

Secuencia Spin Echo

Todas la secuencias se basan en las propiedades T1 y T2, estas secuencia se caracteriza por la aplicación inicial de un pulso de radiofrecuencia de 90° , seguido más adelante por uno de 180° ; luego del doble del tiempo entre estos dos pulsos se recibe una señal o eco proveniente del tejido estimulado. Se aplican sucesivamente varias secuencias de pulsos de 90° y 180° , cada una de las cuales produce un eco que conformará la onda de radio-frecuencia que provee la información molecular.

En la figura 2-22, TE se muestra como el tiempo de eco, y el tiempo de repetición (TR) se muestra como el tiempo que tarda en volver a aplicar otra secuencia del pulso.

Secuencia *spin echo* potenciada en T1

Las imágenes potenciadas en T1 se obtienen usando tiempo de repetición y tiempo de eco cortos. Al usar tiempos de eco cortos, la información se adquiere antes de la relajación transversal; es por esto que las diferencias en el componente de la magnetización longitudinal entre los tejidos aparecen como las diferencias en la intensidad de señal. Debido a esto, estructuras con tiempos de relajación muy cortos, como la grasa, aparecen con alta intensidad de señal con respecto a aquellas con tiempos de relajación más

prolongados, como el agua, por lo que estructuras ricas en agua, como el líquido cefalorraquídeo, se ven de muy baja intensidad de señal. Así mismo, la sustancia blanca del cerebro, por ser rica en grasa, se ve con mayor señal en relación con la sustancia gris, que tiene una baja señal por su alto contenido de agua.

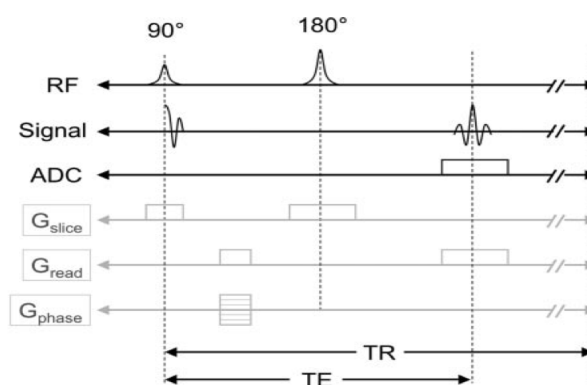


Figura 2-22. Representación de la secuencia *spin echo* [3].

Secuencia gradiente de *echo*

Se trata de una forma de adquirir señales o ecos sin la aplicación de pulsos de 180 grados después del pulso inicial de 90 grados; en cambio, se invierte sucesivamente la polaridad del campo magnético externo al que está siendo expuesto el tejido. A este proceso se le conoce como adquisición de ecos por inversión de gradientes. Es una técnica en la cual se inicia con un pulso similar

al usado en la secuencia spin echo, *pero de menor duración*, esto hace que la orientación de los campos magnéticos de los átomos en precesión sea modificada en un ángulo menor de 90 grados. En esta secuencia el parámetro que se debe tener en cuenta es el ángulo de deflexión de la magnetización, ya que es más importante que el tiempo de repetición y el tiempo de eco para determinar el tipo de información que se pretende obtener. En general, los ángulos mayores de 45 grados proporcionan información potenciada en T1 y los pequeños (menos de 30 grados) tienen muy bajo impacto T1. Esto significa que con ángulos tan pequeños no se obtiene información potenciada en T2, sino que simplemente tiene muy poca influencia de T1, por lo que la información que se obtiene es potenciada en T2* o susceptibilidad magnética, secuencia sensible a las heterogeneidades del campo magnético causadas por múltiples factores, entre ellos, los productos de degradación de la hemoglobina. Por esto, su utilidad se basa en la detección de hemorragias y en la evaluación de la transformación hemorrágica de las lesiones.

La secuencia T1-weighted (3D) MP-RAGE (magnetization-prepared rapid gradient echo) se utilizan con frecuencia para obtener imágenes cerebrales estructurales, esta secuencia

combina el poder de la magnetización preparada y la técnica de adquisición 3D gradiente de eco rápido. Esto provee: excelentes contrastes de tejidos, alta resolución espacial y la adquisición de un volumen total cerebral en un corto periodo de escaneo. Tras una inversión de pulso y un delay T1, un simple segmento de una imagen 3-D gradient echo (GRE) es adquirida, después un largo delay de relajación TD, este proceso es repetido para el segmento faltante.

parametros : resolución = 1 mm isotrópico, FOV = 192 × 256 mm, matriz = 92 × 256, 160 cortes axial, TR/TE/TI = 1620/3.87/950 ms ,ángulo de inclinación = 15° .

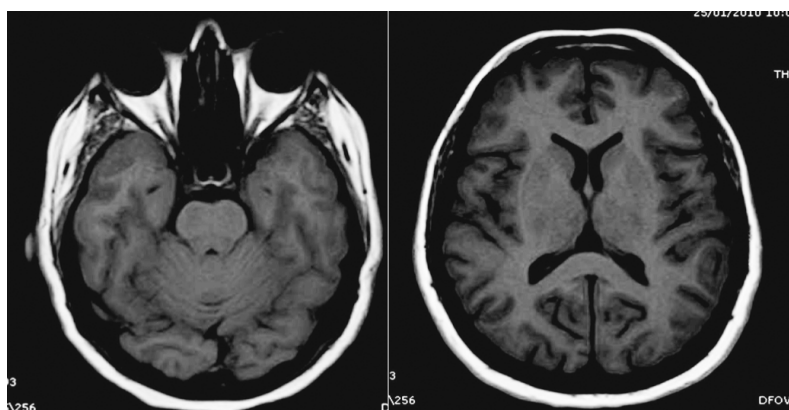


Figura 2-23. Imagen *spin echo* potenciada en T1, útiles para observar anatomía del cerebro.

2.3 Secuencias FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)

Secuencia de inversión recuperación

Muy similar a la secuencia spin echo, en la que se añade un pulso inicial de 180° antes de la secuencia *spin echo*. A este pulso inicial de 180° se le conoce como pulso de inversión e implica un parámetro adicional conocido como tiempo de inversión (TI), usado para invertir o anular selectivamente la señal de algún tejido.

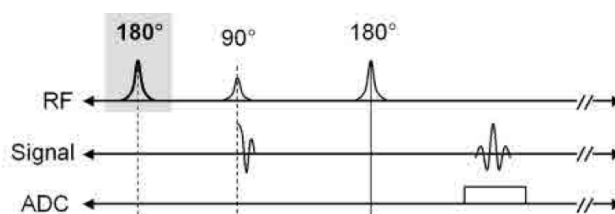


Figura 2-24. Diagrama de pulsos de Secuencia de inversión recuperación

Si el tiempo de inversión es corto, se obtiene una imagen en la cual se cancela la señal del tejido graso; a esta secuencia se le denomina STIR (*Short TI Inversion Recovery*). No suele hacerse de rutina, sino cuando interesa evaluar estructuras con alto contenido graso.

Si en cambio se usa un tiempo de inversión prolongado, se elimina o atenúa la señal de estructuras con alto contenido de agua, como el líquido cefalorraquídeo. Al prolongar la secuencia (por el uso de un tiempo de inversión prolongado), se obtiene una imagen cuya información predominante es sobre el T2 de los tejidos. Esta secuencia, que es realmente una secuencia potenciada en T2, se conoce como FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*). Proporciona una imagen similar a la potenciada en densidad de protones, con líquido cefalorraquídeo oscuro, pero con pobre contraste entre la sustancia blanca y la sustancia gris; sin embargo, las alteraciones patológicas se observan hiperintensas con una sensibilidad mayor a la densidad de protones. Esta secuencia elimina la señal del líquido cefalorraquídeo, pero no la señal proveniente de lesiones patológicas que suelen presentar aumento en su contenido de agua o edema, por lo que es útil en su identificación y ha remplazado a la densidad de protones, haciéndose parte del protocolo de rutina (figuras 8 a y b)[1, 2].

FLAIR sequence (orientation, 36 contiguous axial 4.0 mm slices; field of view, 230 × 185 mm; voxel size, 0.9 × 0.9 × 3.9 mm; TR, ms; TE, 93 ms; TI, 2500 ms, FOV = 204 × 256 × 36.

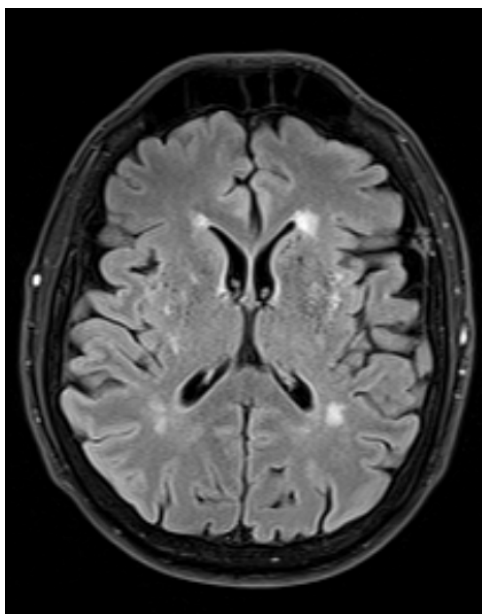


Figura 2-25. Secuencia FLAIR, las lesiones son visibles como hiperintensidades

2.4 Lesiones Cerebrales

2.4.1 Lesiones en sustancia blanca

Las Lesiones cerebrales se observan en la sustancia blanca subcortical y/o periventricular como imágenes hiperintensas en la Resonancia Magnética craneal. Los hallazgos histológicos comprenden edema local y desmielinización, pérdida axonal, oligodendroglia y gliosis reactiva sin cavitación. El sustrato más

consistente es la palidez difusa de la sustancia blanca por rarefacción de las vainas de mielina, respetando las fibras “U” (fibras de asociación cortical). Si bien los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su desarrollo no están aun completamente aclarados, el proceso más probable es la lesión isquémica. La edad y la hipertensión son los dos factores más frecuentemente asociados al desarrollo de las lesiones de la sustancia blanca a través de la enfermedad de las arterias pequeñas. Otras vasculopatías como la angiopatía amiloide cerebral y la arteriopatía autosómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía también han sido asociadas con la producción de estas lesiones. Además podrían existir factores genéticos que afectan la susceptibilidad de las paredes arteriales a los diferentes factores de riesgo vascular. Según la evidencia clínica existente, las lesiones de la sustancia blanca cerebral son un factor predictor de muerte vascular en pacientes de edad avanzada, incrementan el riesgo de recurrencia en pacientes con historia de ictus isquémico y confieren un mayor riesgo de hemorragia intracraneal en las personas anticoaguladas. [7].

En esta tesis estudiaremos solamente Lesiones en Sustancia blanca cerebral ya que en esta región es donde se producen el 95% de las lesiones según Ong et al [20].

2.4.2 Enfermedades asociadas a las lesiones cerebrales en SB

En 1987, Hachinski et al [18] [6] introdujeron el término leucoaraiosis (del griego: leuko = blanco y araiosis=rarefacción) para designar las alteraciones de la sustancia blanca subcortical y/o periventricular caracterizadas como áreas parcheadas o difusas, bilaterales. Aunque la naturaleza y el significado clínico de estas LSB no están aun completamente aclarados, el sustrato patológico más probable para su desarrollo es la lesión isquémica.

Los factores más frecuentemente asociados a las LSB son:

Edad: Las lesiones en sustancia blanca se ven muy a menudo en imágenes de RM en personas sanas por encima de los 60 años o sin diagnóstico previo de alguna

patología. Se atribuyen a cambios degenerativos de pequeños vasos y esto puede implicar en algunos casos en la patogénesis de deterioro cognitivo y demencia.

Hipertensión arterial: La hipertensión se ha asociado con la presencia de lesiones de la sustancia blanca, pero esto ha sido investigado casi exclusivamente en estudios priorizadas. Se estudiaron prospectivamente la Asociación de estas lesiones con la duración y el tratamiento de la hipertensión arterial. La duración de la hipertensión fue asociada con las lesiones de la sustancia blanca subcortical y periventricular. Esta relación fue influenciada fuertemente por la edad[19].

Esclerosis múltiple: Es una enfermedad crónica del SNC que consiste en la aparición continua de focos de inflamación en sustancia blanca que pueden dejar como secuela la desmielinización definitiva de esa zona (lesiones).

Existen también otros factores con menor incidencia en las LSB como son: enfermedades cerebrovasculares, el

tabaquismo, la hipotensión y la atrofia cerebral. Adicionalmente, las LSB están asociadas con un aumento significativo del riesgo de Accidentes Cerebro Vasculares (ACV) y de demencia, asociándose éstas lesiones con un aumento del riesgo de enfermedad de Alzheimer. Según la evidencia clínica existente, las LSB son también un factor predictor de muerte vascular en pacientes de edad avanzada, incrementan el riesgo de recurrencia en pacientes con historia de ictus isquémico y confieren un mayor riesgo de hemorragia intracraneal en las personas anticoaguladas.

Enfermedad de Parkinson: no se ha descrito evidencia de que los efectos patológicos de la enfermedad de Parkinson se correlacionan con lesiones en sustancia blanca cerebral. Un estudio reciente (Nagaendran Kandiah, 2013 Cerebral white matter hyperintensity in Parkinson's disease: A major risk factor for mild cognitive impairment) en el que analiza sólo el volumen de lesiones periventriculares en dos grupos de pacientes de Parkinson: con deterioro cognitivo y sin deterioro cognitivo. El estudio concluye que los pacientes de

Parkinson con deterioro cognitivo presentan un mayor volumen de LSB, siendo éstas un riesgo de demencia.

2.4.3 Desordenes y efectos causados por lesiones cerebrales

Varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado cómo las alteraciones de la SB predisponen al ictus isquémico.

En literatura existentes no es posible establecer una clara relación entre la presencia de LSB y el deterioro cognitivo. Los problemas de diseño de estos estudios a partir del tamaño desigual de las muestras de sujetos, la utilización de pruebas neuropsicológicas inadecuadas o la heterogeneidad de las escalas visuales utilizadas para cuantificar las LSB son probablemente responsables de los resultados contradictorios de la literatura. Sin embargo, estas lesiones se han podido asociar con la afectación de las funciones del lóbulo frontal, como la velocidad de procesamiento de la información, la fluidez verbal fonética y semántica y las funciones ejecutivas (planificación, categorización y secuenciación) [7].

2.5 La enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurológica caracterizada por trastornos de la motricidad: temblor de manos, brazos y otras zonas del cuerpo, rigidez de las extremidades, lentitud de movimiento y alteraciones en el equilibrio y la coordinación. El origen de estos trastornos está relacionado con la degeneración de las neuronas que producen dopamina localizadas en la sustancia negra. Estas neuronas dopaminérgicas son componentes fundamentales de los ganglios basales, un complejo circuito formado por el núcleo estriado, (entre el núcleo caudado y putamen), la sustancia gris y el globus pallidus, que se encuentran localizados en la zona profunda del cerebro y que coordinan los movimientos. Al principio, a medida que se pierden estas neuronas en la sustancia negra, el cerebro sigue funcionando con normalidad. Pero cuando han desaparecido la mitad o más de estas células especializadas, entonces, el cerebro no es capaz de coordinar correctamente todas las estructuras que intervienen en el control motor, y es cuando aparecen los síntomas de esta enfermedad.

Como lo hemos planteado en la hipótesis: aunque no se ha descrito que las lesiones en sustancia blanca cerebral tengan

alguna correlación con la enfermedad de Parkinson, creemos que los mecanismos de acción de la enfermedad se pueden identificar a través de la diferenciación de una o varias características de esas lesiones, las cuales pueden ser propias de la enfermedad de Parkinson. De esta forma, una identificación temprana de las características de estas lesiones puede ser clave para el diagnóstico, seguimiento y caracterización de la enfermedad.

2.6 Recursos disponibles

Para este trabajo contamos con el paquete de software SPM³ ha sido diseñado para el análisis de las secuencias de datos de imágenes cerebrales. Las secuencias pueden ser una serie de imágenes de diferentes grupos de estudio, o series de tiempo de la misma temática. La versión actual está diseñada para el análisis de fMRI (Functional magnetic resonance imaging), PET (Positron Emission Tomography), SPECT (single photon emission computed tomography), EEG (Electroencephalography) y MEG (Magnetoencephalography).

De las cuales hemos hecho uso de la Funciones fMRI para:

³ <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

Coregister: Registrar las imágenes T1 y FLAIR que fueron tomadas en diferentes planos y con diferentes parámetros[8].

Reslice: Emparejar o interpolar cortes faltantes de la imagen FLAIR.

Smooth: Suavizar las imágenes con un kernel Gaussiano para que un vóxel dependa de sus vecinos.

Segment: Segmentar en varios tejidos cerebrales, SB, SG, LCR, cráneo, cuero cabelludo y piel y otros tejidos fuera del cerebro[17].

Normalise to MNI Space: Normalización, registro difeomorfo (no lineal) y afin (lineal) generados por DARTEL.

Image Calculator: Usado para manipulaciones algebraicas de imágenes como suma, resta, multiplicación, etc...

Display Image: Función de SPM que muestra las imágenes con un seccionador ortogonal de secciones.

DARTEL[1]: La idea es registrar imágenes para generar campos de deformación no lineal y poder normalizar imágenes a una plantilla estándar o personalizada.

Finalmente, se dispone también de un paquete de imágenes de pacientes de Parkinson y controles sanos para el desarrollo de esta Tesis. Esas imágenes fueron obtenidas de una Resonancia Magnética 3 Tesla Siemens Trio Tim, con bobina de 12 canales (**Siemens, Erlangen, Germany**).

CAPITULO 3

3 ANÁLISIS DE IMAGEN

En este capítulo se aborda el principal objetivo de la tesis: Desarrollar un método de Análisis de imágenes para la segmentación y cuantificación de lesiones en sustancia blanca cerebral.

3.1 SPM8 Toolbox libre para Matlab

A continuación explicaremos que es SPM (Statistical Parametric Mapping). SPM son una serie de librerías y funciones desarrolladas para análisis estadístico aplicado a estudios de neuroimagen. Está diseñado para la obtención de mapas estadísticos paramétricos con el fin de buscar efectos de interés presentes en imágenes cerebrales (PET, SPECT o RMf) para la

investigación de enfermedades, realizar estudios longitudinales y estudios intersujeto. Las imágenes se comparan buscando diferencias estadísticamente significativas.

El programa emplea el formato de imagen nifti2⁴(Neuroimaging Informatics Technology Initiative) para las imágenes de entrada y de salida. Este formato está basado en aspectos éticos de las Convención de Helsinki de 1964, en donde uno de los principales tratamientos que se da a la imagen, es la anonimización de los datos del paciente. SPM está escrito en Matlab y se puede descargar gratuitamente en la dirección⁵.

3.2 Diagrama de flujo del algoritmo

A continuación mostramos el diseño del método en este trabajo el cual solo necesita 2 imágenes de RM como son las imágenes T1 y FLAIR del mismo sujeto, la primera sección son pasos de preprocesado luego finaliza con un análisis matemático y estadístico. El diagrama se muestra en la

El método consiste de tres pasos

⁴ <http://nifti.nimh.nih.gov/background>

⁵ <http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

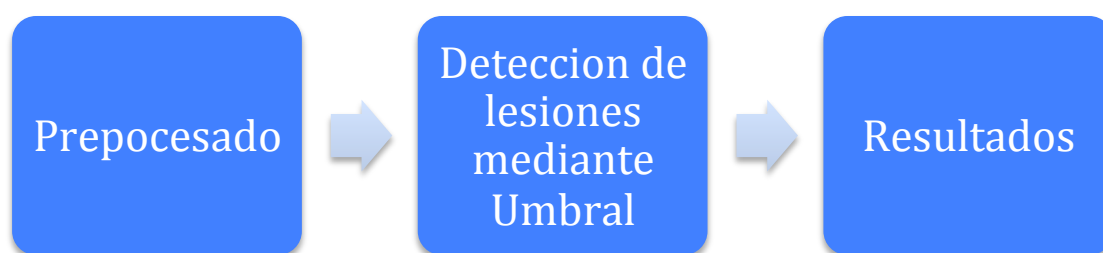


Figura 3-1. Diagrama de bloques del Método.

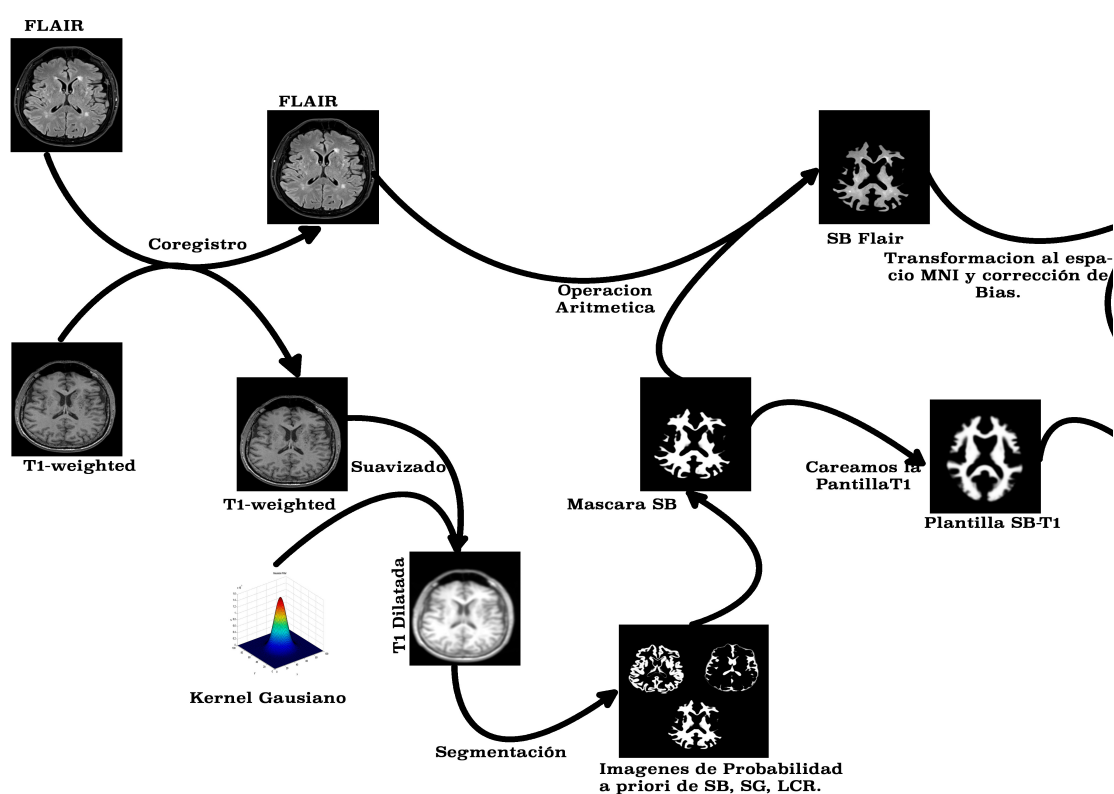
3.3 Preprocesado de imágenes

Es la preparación de las imágenes para el posterior proceso de segmentación de lesiones y análisis estadístico. El objetivo es también eliminar la variabilidad de los datos producida por el ruido y potenciar la información producida por la señal durante el proceso de adquisición de las imágenes.

3.3.1 Importación e inspección de las Imágenes

Todo el proceso empieza con la importación de las imágenes, las cuales llegan del scanner en un formato estándar .dcm llamado DICOM (Digital Imaging and

Communication in Medicine)⁶. Donde cada corte axial viene en un archivo separado. Para trabajar con ellas en ACL tenemos que convertirlas al formato NIfTI con extensión .nii. El método consiste en tomar todos los cortes axiales .dcm y convertirlos en una sola matriz 3D con formato .nii, en el caso de la imagen T1 una matriz 3D de (192,256,160) y de la FLAIR (204,256,36).



⁶ <http://medical.nema.org/Dicom/about-DICOM.html>

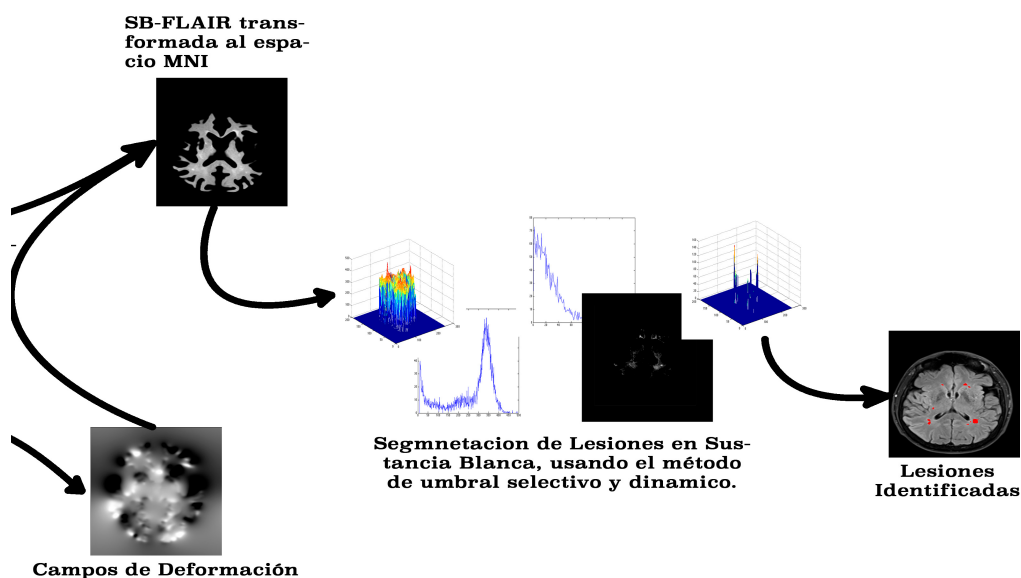


Figura 3-2. Método dividido por espacio.

Por este cambio de formato, se desarrolló una función que utiliza las librerías de SPM "DicomImport". Esta función está incorporada en la interfaz gráfica de este software ACL-toolbox y permite convertir las imágenes DICOM que hemos agregado a este estudio al formato NIFTI.

Para convertir los archivos dicom en el nuevo formato es necesario seleccionar todos los cortes axiales que corresponden a una imagen de una persona por ejemplo

si queremos convertir la imagen T1 tenemos que seleccionar los 160 cortes que la conforman.

Una vez realizada la conversión las imágenes T1 y FLAIR son una sola matriz 3D en cada uno de los sujetos de este estudio, ya podemos trabajar con ellas y serian estas: **T1.nii** y **FLAIR.nii**

3.3.2 Coregistro y creación de los cortes de las imágenes (reslice)

Las imágenes obtenidas del paso anterior T1.nii y FLAIR.nii generalmente, durante su adquisición, el sujeto tiende a moverse, por efectos de la respiración, tragar saliva, etc. Estos movimientos hacen que las dos imágenes no estén exactamente en las mismas coordenadas y plano, además estas 2 imágenes son obtenidas en tiempos distintos y bajos diversos parámetros de adquisición como son distintos TE y TR por lo cual son diferentes.

Por lo tanto, el coregistro o registro intrasujeto es la búsqueda de una transformación geométrica que pone concordancia entre dos o más imágenes, estas imágenes pueden ser de diferentes modalidades (en este caso

modalidad T1 y FLAIR) pero necesariamente las imágenes deben ser del mismo sujeto. El método de registro usado aquí es basado en el trabajo de[8], el cual usa el modelo sólido rígido. Una transformación rígida en 3D puede parametrizarse por 3 traslaciones y 3 rotaciones sobre los diferentes ejes (6 grados de libertad).

Para realizar el Coregistro usamos las librerías de SPM “Coregister: Estimate & Reslice” , donde hemos desarrollado una función que está incorporada en la interfaz gráfica de este software la cual permite coregistrar las imágenes T1 y FLAIR de cada uno de los sujetos de este estudio.

La imagen referencia en este caso es la T1 que permanece estacionaria y la imagen fuente FLAIR es la que se lleva desde su espacio al espacio de la imagen referencia.

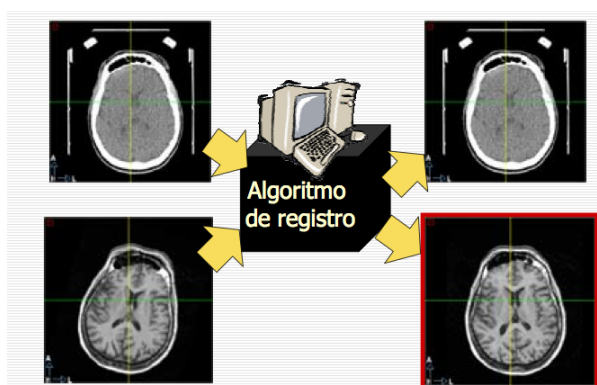


Figura 3-3. Esquema de Coregistro de imágenes.

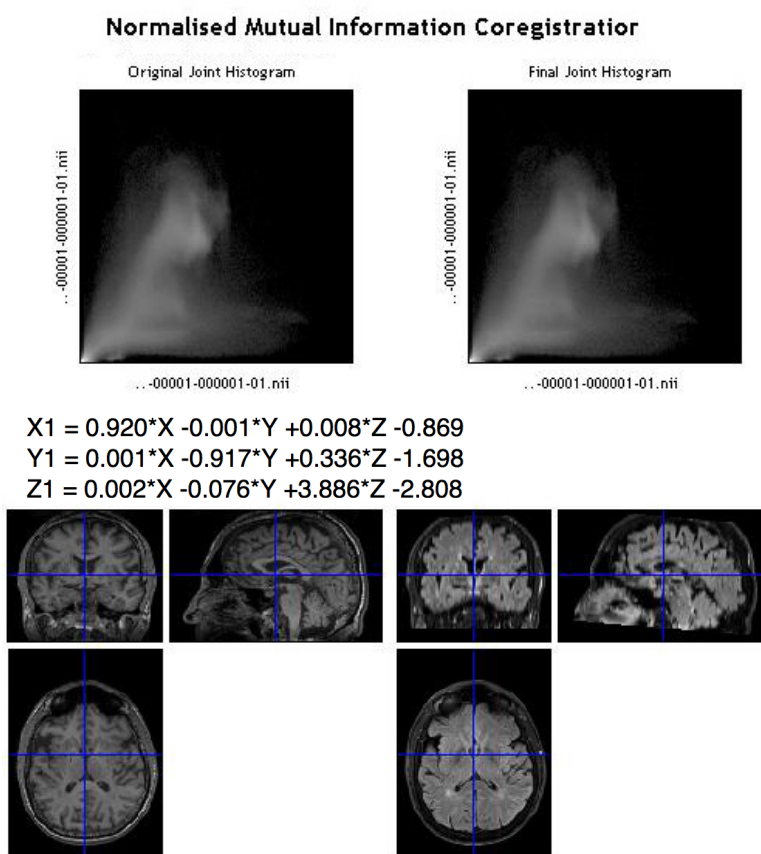


Figura 3-4. Visualización final del coregistro de una imagen T1 y FLAIR.

La matriz de transformación afín vóxel-a-vóxel es mostrada en la figura 3-4, con el histograma de la imagen con la orientación original, y la orientación final.

Los parámetros de transformación son guardados en la cabecera de la imagen “fuente”.

Los datos considerados en el coregistro son:

1. Imagen referencia: Es la imagen que se considera estacionaria
2. Imagen fuente: Es la imagen utilizada para buscar la mejor transformación que la coloca en el espacio de la imagen referencia

Emparejar o Reslice

Se trata de emparejar o reescalar las imágenes FLAIR (capturadas con 36 cortes) para generar cortes axiales que no existen ya que esta imagen debió ser capturada con 160 cortes axiales como la T1, la operación se realiza mediante una interpolación matemática para encajarlas vóxel a vóxel en el espacio definido por la

imagen referencia “fuente” en este caso la T1 de 160 cortes.

A todas las imágenes que estén registradas con la imagen fuente se les puede aplicar la misma transformación, y así colocarlas en el mismo espacio. De esta manera todas las imágenes tendrán el mismo tamaño de vóxel, orientación y dimensiones que la imagen referencia. El método de interpolación usado para el cálculo de las imágenes intermedias es Splines (función de regresión).

Con este procedimiento, se crea una nueva imagen añadiéndole el prefijo "r" al nombre original de la imagen que fue emparejada ya que de esta forma, podemos ir siguiendo el proceso de transformación de las imágenes y qué algoritmos se utilizaron en ese proceso.

Ahora tenemos la imagen **T1.nii** y la nueva imagen **rFLAIR.nii** con las cuales vamos a trabajar de aquí en adelante.

3.3.3 Segmentación de tejidos

La imagen T1 es fácil de segmentar debido a la alta diferencia de contraste que presentan cada uno de los

tejidos, mientras la FLAIR presenta alta diferencia de contraste sólo entre las lesiones y el resto de los tejidos. Esta es la justificación de que primero segmentamos la imagen T1 y luego mediante la utilización de esos resultados los aplicamos matemáticamente a la imagen FLAIR para lograr la segmentación de las lesiones en SB.

La segmentación de una imagen consiste en la división de esta imagen en regiones u objetos. El tejido cerebral sano puede clasificarse principalmente en tres tipos de tejido a partir de las imágenes de RM, que son SG, SB y LCR. Este proceso podría realizarse manualmente sobre una imagen potenciada en T1 de buena calidad seleccionando un rango de intensidades adecuado pero este método no es óptimo.

Muchos grupos en la comunidad de neuroimagen han usado algoritmos de clustering para segmentar las imágenes de RM en diferentes tipos de tejido, algunos usan imágenes adquiridas a partir de una única secuencia de RM, o combinando información de dos o más imágenes registradas adquiridas usando diferentes

secuencias de escaneado (por ejemplo, densidad de protones y T2).

En SPM se utiliza una versión modificada del algoritmo mixture model descrito en[17]. Se asume que las imágenes de RM consisten de un número de distintos tipos de tejido (clusters) a partir de los cuales cada vóxel ha sido dibujado. Las intensidades de los vóxeles corresponden a cada uno de estos clusters ajustándose a una distribución normal multivariante, la cual puede ser descrita por un vector medio, una matriz de covarianza y un número de vóxeles pertenecientes a la distribución. El conocimiento aproximado de la distribución espacial de estos clusters se hace en forma de imágenes de probabilidad revisar[17].

En este caso para obtener tejidos con intensidad totalmente uniforme antes de realizar la segmentación es necesario aplicar primero un suavizado a la imagen T1 el cual vamos a explicar a continuación.

Suavizado

El suavizado tiene un efecto de **EXPANSION** de diferentes áreas, de esta forma los vóxeles cercanos comparten más información. En este proceso los vóxeles se promedian con los vóxeles vecinos.

El suavizado no es mas que una convolución con un kernel Gaussiano de un ancho específico con la imagen que queremos suavizar.

Para esto usamos las librerías de SPM “Smooth”, estas funciones no están visible en la interfaz grafica pero internamente son aplicadas obteniendo como resultado la imagen sT1.nii.

La amplitud de la Gaussiana en j desde el centro se define como:

$$g_j = \frac{\exp(-\frac{j^2}{2s^2})}{\sqrt{2\pi s^2}} \quad (3-1)$$

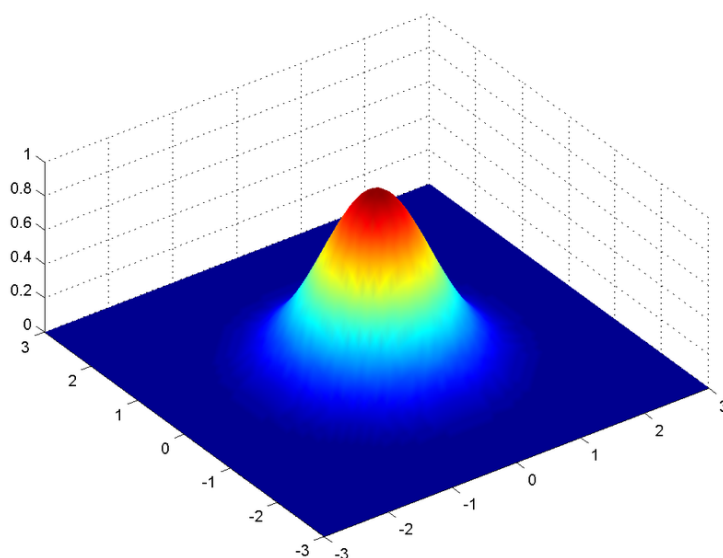


Figura 3-5. Kernel Gaussiano.

Donde el parámetro s se define como $\text{FWHM}/\sqrt{8\ln}$. La **FWHM** tiene unidades de distancia y mide el grado de suavizado De las imágenes (a mayor **FWHM** mayor es el suavizado). Uno de los criterios que se suele utilizar en el filtrado de las imágenes es el de utilizar una FWHM que sea al menos 3 veces mayor que el tamaño del vóxel.

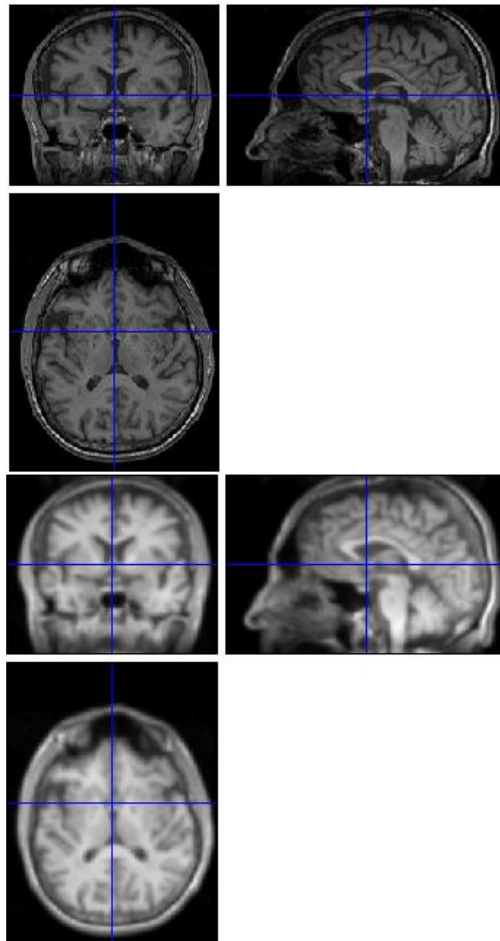


Figura 3-6. (IZQ) Original, (DER) modelo suavizado con una FWHM de 3 mm

Los objetivos del suavizado son:

- Aumentar la relación señal/ruido.
- Asegurar que las imágenes tengan características de campos Gaussianos.

En la figura 3-5 se muestra el efecto final sobre una imagen a la que se le aplica un filtro Gaussiano con dos

FWHM diferentes. Se observa como disminuye la resolución al aumentar el valor de la FWHM.

Con la T1 suavizada podemos continuar con la segmentación.

Aquí se detalla 3 métodos más comunes.

1. Buscar la transformación afín que mejor encaja la imagen (a segmentar) con su template.
2. Realizar el análisis cluster con el mixture model modificado y con la información a priori sobre las probabilidades de cada vóxel de pertenecer a un diferente tipo de tejido.
3. Operaciones morfométricas en las particiones de SG y SB para identificar con mayor exactitud los tejidos cerebrales.

El resultado de la segmentación de una imagen T1 en este caso son cinco imágenes, una por tejido, una imagen de SG, otra imagen de SB, otra imagen de LCR, otra imagen de tejido óseo y otra imagen de piel. En la figura 3-6 se muestran las 5 imágenes correspondientes

a la segmentación de una imagen T1, Para poder segmentar esta imagen necesita ser normalizada espacialmente al espacio estándar MNI.

Para realizar este proceso utilizamos las librerías de SPM “Segment”

En una función la cual está incorporada como un botón en la interfaz gráfica de este software.

Parámetros a utilizar para la segmentación

Son varias las opciones que pueden ser ajustadas para mejorar la realización del algoritmo. Las más importantes se resumen a continuación.

1. Mapas de probabilidad de Tejidos (MPT): Estos mapas proporcionan la probabilidad (MPT-SB, MPT-SG, MPT-LCR) a priori de que algún vóxel en la imagen registrada pertenezca a alguno de los tipos de tejido (con independencia de su intensidad).
2. Gaussianas por clase: El número de Gaussianas usadas para representar la distribución de intensidad de cada tipo de tejido. Se asume que

un tejido puro presenta una distribución Gaussiana para su intensidad.

Realizada la segmentación de la imagen sT1.nii obtenemos 5 imágenes las cuales fueron explicadas arriba y son:

Tabla II. Tejidos cerebrales.

c1_s_T1.nii - Sustancia Gris	c2_s_T1.nii - Sustancia Blanca
c3_s_T1.nii - LCR	c4_s_T1.nii - Cráneo
c5_s_T1.nii - Piel	

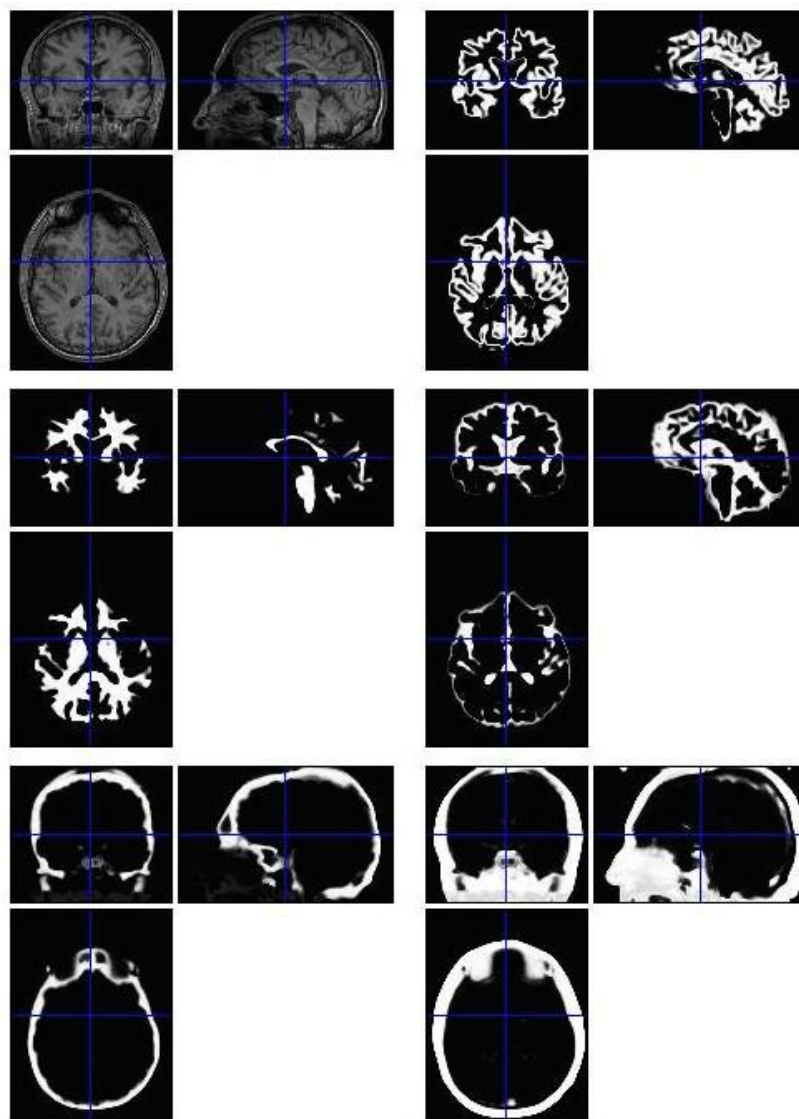


Figura 3-7. Segmentación en 5 tejidos de una imagen RM.

3.3.4 Creación de plantillas

Volumen cerebral construido a partir del promedio de un grupo de volúmenes cerebrales.

Realizamos esta acción para obtener los campos de deformación hacia un cerebro estándar y poder normalizar las imágenes hacia esa imagen estándar (plantilla personalizada) con la finalidad de poder hacer comparaciones estadísticas promediado inter-sujetos.

Para realizar esta acción usamos una librería de SPM “DARTEL (create Templates)”[1].

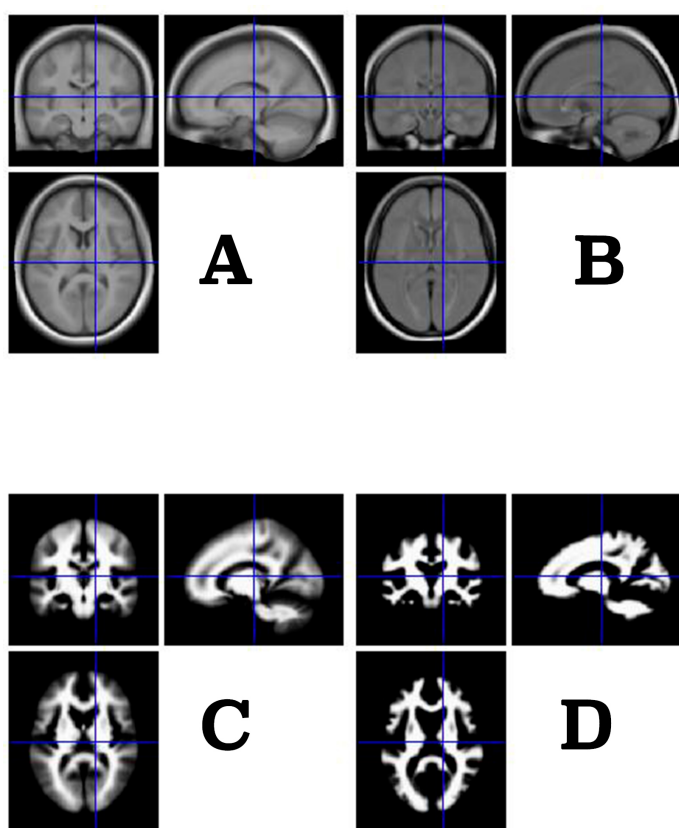


Figura 3-8. A y B: Plantillas MNI, C: Plantilla SB estandar. D: Plantillas. Volumen promediado.

- Plantillas estandarizados (MNI, ICBM)
- Plantilla personalizada promedio de imágenes del estudio D

Para la creación de la Plantilla personalizada, se parte de todas las imágenes que comprenden el estudio (en este estudio son 36 sujetos), y se registrarán a una Plantilla estándar y sus mapas de probabilidad asociados a cada tejido [9] [10]

Utilidad:

- Se lleva a cabo una normalización espacial de las imágenes al mismo espacio anatómico, mediante la transformación o registro individual de cada imagen a la misma plantilla.
- Durante el proceso de segmentación, se utilizan los mapas de probabilidad de los tejidos segmentados de una plantilla.

Al final de esta acción además de obtener la plantilla “Template_6.nii” a base de todas las imágenes que conforman el estudio, también obtenemos los campos de deformación “u_rc2_sT1.nii” los cuales servirán para

transformar las imágenes hacia el espacio y forma de la plantilla estándar y también de manera inversa.

3.3.5 Extracción del cerebro en imágenes cerebrales y aplicación a secuencias FLAIR

Necesitamos extraer la sustancia blanca de las imágenes FLAIR.

Porqué los otros tejidos como el cráneo tienen valores de intensidad similares a las lesiones y podrían confundir el algoritmo al momento de detectar las lesiones, como podemos observar en la Figura 3-6, las zonas encerradas con verde tienen valores de intensidad similar a las lesiones en SB, pero estas regiones brillantes no son lesiones. Adicionalmente, la extracción de SB en la imagen FLAIR sirve para centrar el trabajo del algoritmo de segmentación de lesiones solamente en dicho tejido y reducir el tiempo de procesamiento. Figura 36

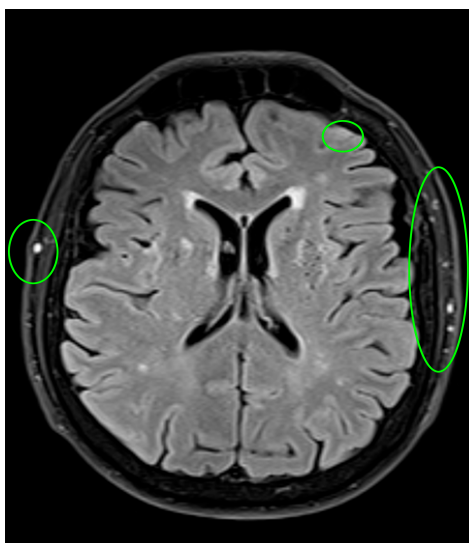


Figura 3-9. Zonas donde la intensidad de otros tejidos cerebrales tiene valores de intensidad muy similares a la intensidad de las LSB.

En la siguiente imagen podemos ver la Sustancia Blanca de la imagen FLAIR (SB_FLAIR).

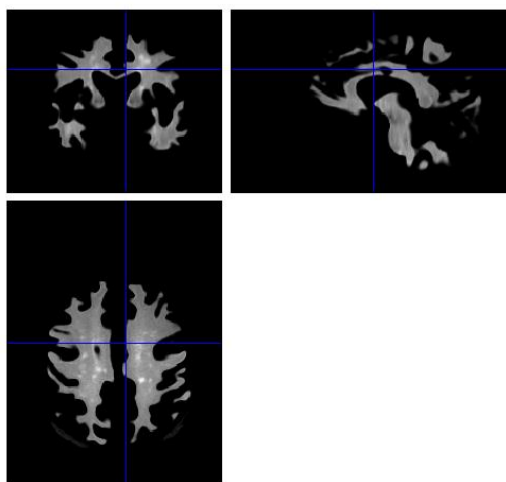


Figura 3-10. Sustancia Blanca de imagen FLAIR.

Este método consiste en una operación aritmética de la sustancia blanca T1 (obtenida en pasos previos) y la imagen FLAIR. Esta operación se realiza con la ayuda de la librería de SPM **"Image Calculator"**.

$SB_FLAIR = SB_T1 * FLAIR$, con esto obtenemos solamente la Sustancia blanca de la imagen FLAIR y con esta nueva imagen vamos a trabajar de aquí en adelante ver figura 3-10.

3.3.6 Normalización a una plantilla (espacio estándar MNI)

Una vez obtenida la sustancia blanca de la imagen FLAIR (SB_FLAIR) en el proceso anterior, es necesario normalizar mediante una deformación elástica todas estas a un espacio estándar definido por la imagen plantilla anteriormente creada ("Template_6"), donde todos los cerebros tendrán la misma talla, volumen y propiedades que la imagen platilla de referencia.

Realizamos este paso para reducir la variabilidad anatómica entre sujetos y poder hacer comparaciones estadísticas vóxel-a-vóxel entre diferente sujetos, ya que antes de esta operación si queríamos comparar dos

cerebros en espacio estándar no podíamos, porque todos los cerebros tienen diferentes volumen y tamaño, esto sería como comparar 2 vehículos de diferentes cilindraje el de mayor cilindraje correría mas que el otro y tendría mas potencia y sería absurdo compararlos.

Esta función está incluida en la interfaz gráfica de ACL mediante un botón la cual utiliza las librerías de SPM “DARTEL”.

Esta normalización consiste de 2 pasos:

Normalización: Estimación

Este paso realizado previamente en la sección 3.3.4 mediante iteraciones no lineales cuando creamos la imagen plantilla3.3.4, donde calculamos los campos de deformación que mejor registra la imagen fuente para encajarla en la imagen plantilla.

Normalización: Escritura

Se trata de aplicar los campos de deformación encontrados en el paso anterior (estimación) a las imágenes SB-FLAIR de cada uno de los sujetos, obteniendo así la imagen normalizada que se graba con un prefijo wnorm: **wnormSB-FLAIR**.

3.4 Procesado para el cálculo de Lesiones

Calculada la SB-FLAIR en los pasos anteriores ahora podremos segmentar las lesiones de la imagen resultante. Esto lo podemos realizar mediante un botón de la interfaz gráfica de ACL.

La mayoría de las imágenes están constituidas por regiones o zonas que tienen características homogéneas (nivel de gris, textura, momentos, etc.). Generalmente estas regiones corresponden a objetos de la imagen. La segmentación de una imagen consiste en la división o partición de la imagen en varias zonas o regiones homogéneas y disjuntas a partir de su contorno, su conectividad, o en términos de un conjunto de características de los píxeles de la imagen que permitan discriminar unas regiones de otras. Los tonos de gris, la textura, los momentos, la magnitud del gradiente, la dirección de los bordes.

La operación de segmentación trata de distinguir si un píxel pertenece o no, a una lesión, y con ello producir una imagen binaria. En la actualidad existen varias técnicas de segmentación, cada una se usa en diferentes aplicaciones según sea el tipo de imágenes.

Los algoritmos de segmentación de imágenes monocromáticas se basan en alguna de las tres propiedades siguientes:

1. Discontinuidad en los tonos de gris de los píxeles de un entorno, que permite detectar puntos aislados, líneas y aristas (bordes).
2. Similitud en los tonos de gris de los píxeles de un entorno, que permite construir regiones por división y fusión, por crecimiento o por umbralización.
3. Conectividad de los píxeles desempeña un papel importante en la segmentación de imágenes. Recordemos que una región D se dice conexa o conectada si para cada par de píxeles de la región existe un camino formado por píxeles de D que los conecta. Un camino de píxeles es una secuencia de píxeles adyacentes (que pertenecen a su entorno inmediato).

Pham et al.[11], dividen los métodos de segmentación de imágenes médicas en 8 categorías: métodos de umbralización, métodos de región creciente, clasificadores, métodos de agrupamiento (clustering methods), modelos de campos aleatorios de Markov, redes neurales artificiales, modelos deformables y métodos guiados por plantillas (atlas-guided methods).

De los métodos mencionados anteriormente, los de umbralización, clasificación, agrupamiento, y campos aleatorios de Markov, pueden considerarse métodos de clasificación de píxeles.

El método que utilizaremos es una combinación de dos métodos que son: el de umbralización dinámica (umbralización dinámica se refiere a que el umbral puede ajustarse de acuerdo a como están distribuidas las intensidades de la imagen en el histograma, ya que la intensidad de las imágenes varía de acuerdo al tipo y marca del equipo de RM con que fueron adquiridas dichas imágenes), este umbral busca segmentar imágenes escalares creando una partición binaria de las intensidades de las imágenes. Una umbralización trata de determinar un valor de intensidad, llamado umbral (threshold), que separa las clases deseadas.

El otro método es aplicar plantillas de probabilidad que permitirán ponderar los valores de intensidad con el objetivo de reducir los falsos positivos.

Para calcular lesiones empezaremos el procesamiento de las imágenes con cada uno de los cortes axiales desde la parte inferior a la superior de la matriz 3D cerebral en la imagen SB-FLAIR en uno de los sujetos.

Esta función también fue incorporada en el programa mediante un botón el cual permite segmentar las lesiones de todas las imágenes de este estudio, la cual usa librerías de segmentación de imágenes de Matlab.

3.4.1 Selección de cortes

En el volumen cerebral existen cortes axiales cuyos valores de intensidad están muy por debajo de las hiperintensidades (las cuales estamos buscando), por lo que si el corte no tiene hiperintensidades este corte lo desechamos para ahorrar procesamiento del programa.

Muchas imágenes fueron analizadas por radiólogos de Hospital Guayaquil con los cuales realizamos muchas pruebas entre una de esas pruebas fue observar que cortes no poseían información útil para no considerarlos en el procesamiento y tras una serie de pruebas, calculos y observaciones resolvimos que si la moda era menor que 105 este no poseía información útil y se lo podía desechar. Mediante el cálculo de la moda de cada corte axial la cual usaremos de umbral inicial (solo para eliminar cortes axiales sin información), **(la moda aproximada de un corte axial típico es aproximadamente 300)**, como ya hemos resultado si la

moda es menor a 105 este corte axial no posee información útil y es desechado.

Caso contrario si la moda es mayor a 105, los cortes poseen información valiosa para este algoritmo, y estos son retenidos para un posterior análisis como se presenta un ejemplo en la figura 3-11.

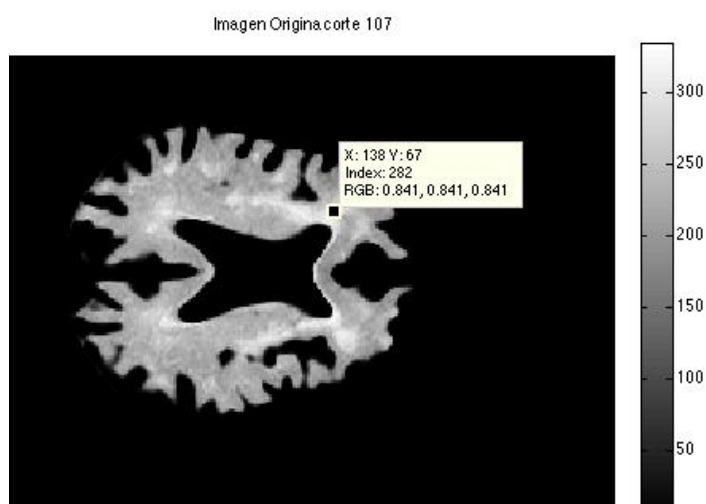


Figura 3-11. Corte axial típico con lesiones en este caso mostramos el corte axial 107.

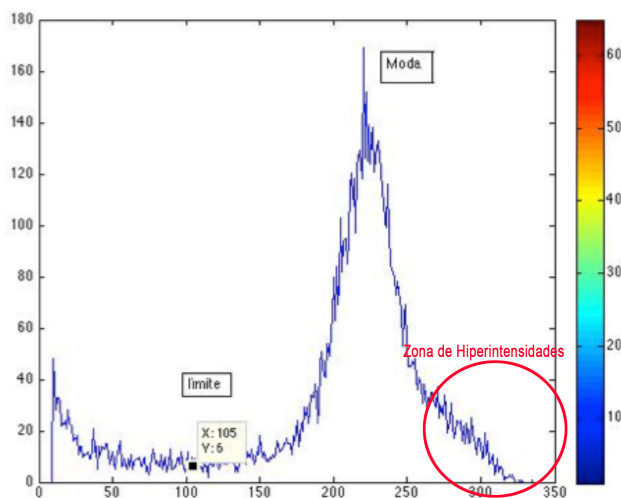


Figura 3-12. Histograma de corte axial 107 de la figura 3-11.

3.4.2 Análisis morfológico de corte

Los Falsos positivos pueden atribuirse a varios factores como mala segmentación de tejidos o artefacto, para minimizar estos falsos positivos realizamos un análisis morfológico. Aplicando una pequeña dilatación con una estructura de 2x2. Cabe señalar que es imposible eliminar todos los falsos positivos para una imagen como no hay distinción clara entre LSB y artefactos, ambos aparecen con similares características de brillo.

3.4.3 Eliminación de falsos positivos y/o falsos negativos

La eliminación de falsos positivos se realiza mediante el uso de las librerías de SPM “**ImageCalculator**”. Multiplicamos la SB-FLAIR con un mapa de probabilidades de sustancia blanca, este mapa contiene información apriori de las lesiones, esto no es nada más que asignar un valor de probabilidad cercano a uno en los sitios donde es más probable que ocurra una lesión y un valor bajo de probabilidad cercano a cero en los sitios donde es poco probable que ocurra una lesión. Para utilizar este mapa de probabilidades, es necesario que las imágenes estén en el espacio estándar MNI.

$$SB - Flair * SB - atlas \quad (3-2)$$

Esta utilidad permite eliminar sitios donde existen intensidades altas que aparentan ser lesiones y que no corresponden a lesiones.

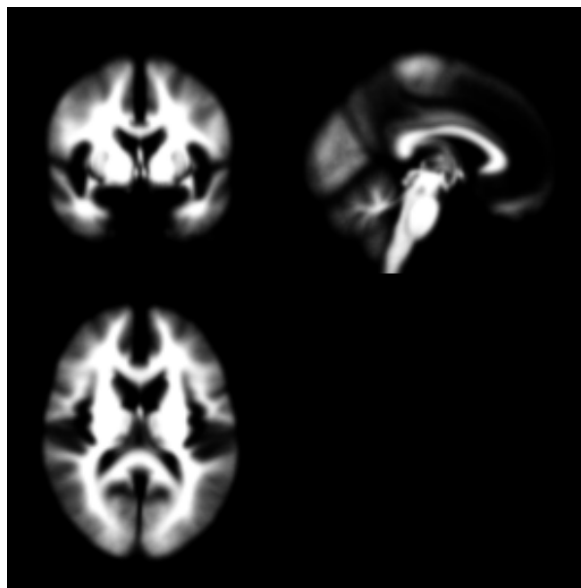


Figura 3-13. Mapa de probabilidades de la Sustancia Blanca, este mapa contiene información a priori de las lesiones.

3.4.4 Aumento de contraste del corte

Las técnicas de realce pretenden aumentar el contraste de las imágenes. No en el sentido estricto de aumentar la calidad radiométrica, sino de mejorar algunas de sus características visuales para las siguientes etapas del análisis automático de las imágenes. Las causas de aplicar estos algoritmos se deben bien a una falta de iluminación uniforme en la escena o bien al deseo de aumentar el contraste entre los objetos presentes en la imagen.

Para aumentar el contraste en un corte axial restamos la moda del histograma en cada corte.

$Imag = Imag - moda;$

Con lo cual obtenemos una imagen más definida donde las hiperintensidades se aprecian mejor.

Con este paso hemos quitado las intensidades bajas como se aprecia en la figura 3-14.

Image Original - Moda

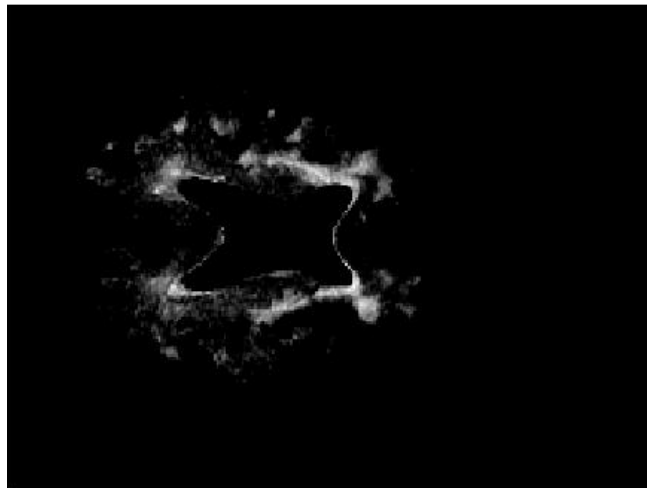


Figura 3-14. Imagen aumentada el contraste.

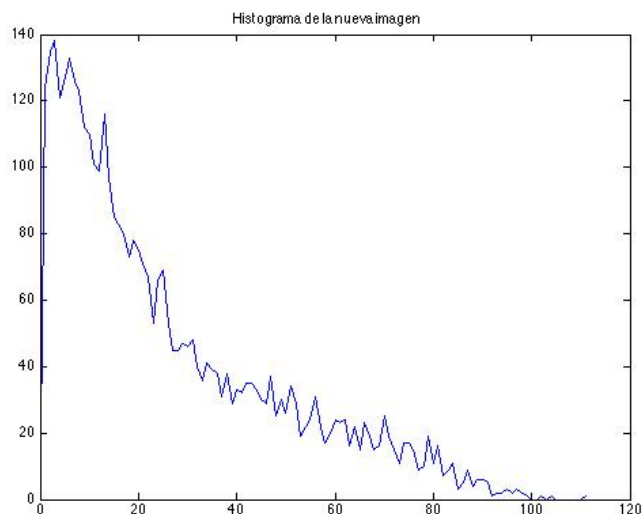


Figura 3-15. Histograma de la Imagen aumentada el contraste.

3.4.5 Umbral de imagen

Para calcular el umbral óptimo y dinámico de cada corte axial de la imagen que le aumentamos el contraste en el paso anterior, aplicaremos una serie de artificios matemáticos.

En el procedimiento anterior, las imágenes se obtienen con valores negativos. A estas imágenes le quitamos el componente negativo y ahora nos quedamos solamente con la parte positiva.

Seguido a esto, a la nueva imagen le calculamos la media para saber qué tan agrupados están los datos.

Con la media calculada para cada uno de los cortes podemos determinar el umbral dinámico.

En este trabajo haciendo una serie de comprobaciones, hemos determinado el umbral óptimo para las lesiones es 3.2 veces la media del Histograma.

3.4.6 Segmentación de corte

Para realizar la segmentación de las LSB, todos los valores que estén por debajo del umbral determinado en la sección anterior, son eliminados quedándonos así solo con las hiperintensidades que es lo que estamos buscando.

3.4.7 Identificación de Objetos de la imagen

Las lesiones fueron detectadas corte a corte pero ahora es necesario agrupar todos estos cortes para formar volúmenes de lesiones.

Una vez agrupada en 3D, la imagen segmentada es binarizada para identificar objetos con la función **logical**.

Considerando el alto ruido que tienen este tipo de imágenes FLAIR, es necesario la aplicación de un filtro para eliminar los objetos con volumen menor que 8 ya que esos valores corresponden a ruido o pequeñas

lesiones según de Leeuw et al [19], esto se hace con la función **bwareaopen**.

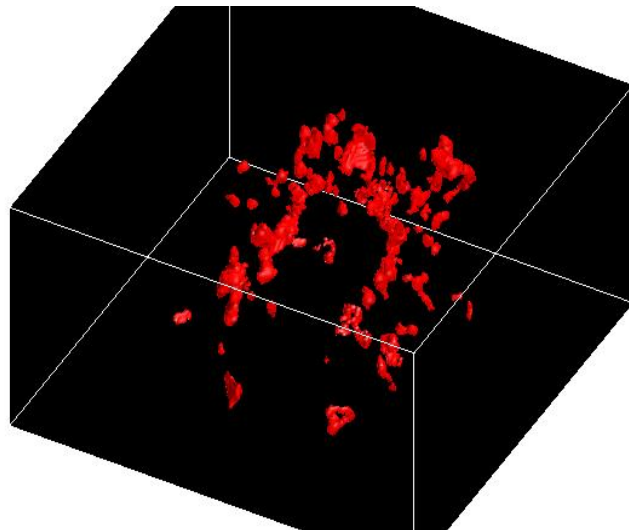


Figura 3-16. Objetos en la imagen.

3.4.8 Obtención de posibles lesiones

El etiquetado es el proceso de asignar una designación significativa a cada región o clase[12], se etiqueta cada uno de los componentes conectados de la imagen binaria y las etiqueta con una etiqueta única, obteniendo así las posibles lesiones, Con ayuda de la función **bwlabeln**.

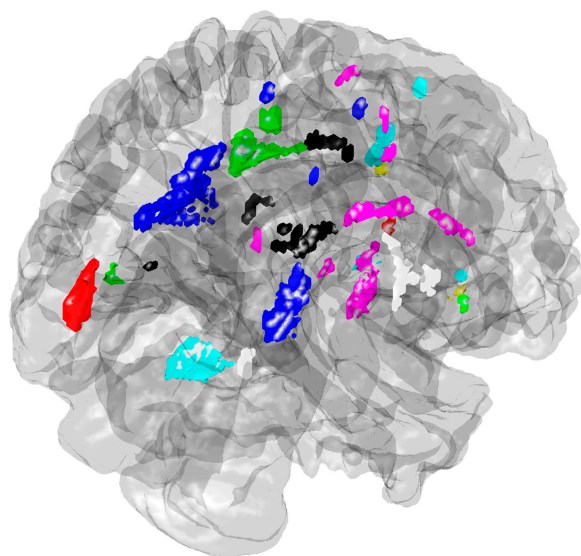


Figura 3-17. Lesiones etiquetadas, cada color una lesión.

3.5 Análisis de lesiones

Estas lesiones etiquetadas en el paso anterior las podemos analizar y obtener las características propuestas inicialmente: Volumen, Intensidad, Cantidad, Forma, Ubicación.

Todos estos procesos se realizan mediante la ayuda de librerías estándar de Matlab.

En este trabajo calcularemos el total o el promedio de cada una de las características. Esto quiere decir que si calculamos el volumen de las lesiones para poder presentar en el informe sumamos cada

uno de los volúmenes de las lesiones y obtenemos el total, parecido a esto se hace cuando necesitamos al promedio.

3.5.1 Localización de las lesiones de acuerdo a regiones

Ubicación, para extraer esta característica de las lesiones es necesario contar con las máscaras de regiones generadas por la herramienta: **PickAtlas que es una toolbox de SPM**. Con esta herramienta, se obtuvieron imágenes de diferentes regiones cerebrales que se detallan a continuación:

1. Lóbulo Frontal
2. Hemisferio Izquierdo
3. Hemisferio Derecho
4. Lóbulo occipital
5. Lóbulo parietal
6. Sub-lobar
7. Lóbulo temporal
8. Cerebellum

Estas imágenes son utilizadas como máscaras para intersectar la imagen segmentada de las lesiones.

PickAtlas nos proporciona un método para generar máscaras de ROIs (regiones de interés) basadas en la

base de datos Talairach Daemon [7] [10]. En esta base de datos se incluyen las áreas de Brodmann (cualquiera de las 47 áreas que se distinguen en la corteza cerebral y que se asocian con funciones neurológicas específicas y se distinguen por sus diferentes componentes celulares), y también la posibilidad de separar el tejido cerebral por lóbulos, hemisferios, niveles o tipo de tejido. Las imágenes obtenidas por este atlas, corresponden al espacio MNI. Se trata de una herramienta desarrollada en el Functional RMI Laboratory en Wake Forest University School of Medicine, el cual se puede descargar gratuitamente en la dirección⁷.



Figura 3-18. Mascara del Hemisferio Derecho generada por PickAtlas.

⁷ www.ansir.wfubmc.edu

3.5.2 Determinación y cálculo de las características de las lesiones

Las características que hemos calculado además de la ubicación que ya fue explicada en la sección anterior son, Volumen, Intensidad, Cantidad, Forma.

- Volumen: para esta característica se realiza un conteo de vóxeles de cada una de las lesiones las cuales han sido etiquetadas con un número, mediante un lazo de conteo
- Intensidad: se normaliza la intensidad de las imágenes de 0 a 100%, para luego obtener un promedio de la intensidad de la lesión.
- Cantidad: se suma todas las lesiones encontradas en un sujeto
- Forma: la dimensión fractal mide la complejidad del contorno de un objeto. Este indicador crece a medida que la forma es más irregular, como se puede ver en la siguiente figura 3-19. Esta observación será muy útil para poder caracterizar las LSB. La dimensión fractal de cada lesión es una herramienta útil para clasificación. El método

de Box-counting es usado para determinar las propiedades Fractales[26].

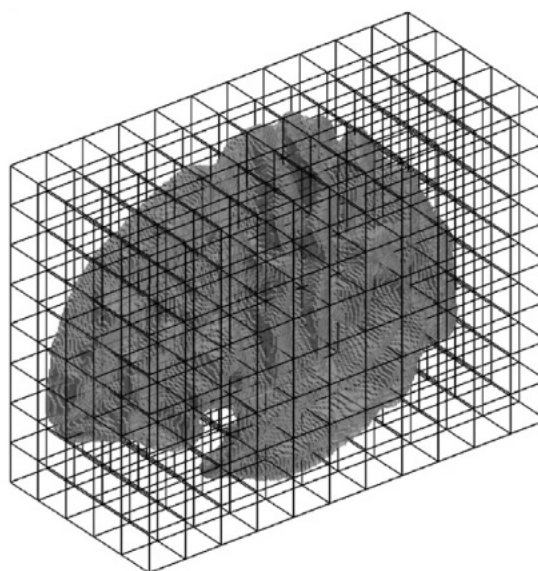


Figura 3-19. Índice de dimensión fractal de una lesión igual a 2.3[26].

3.6 Generación del reporte de resultados y tablas

Para presentar los resultados en un reporte que agrupe todas las características y datos adicionales de los pacientes y sujetos es necesario ordenarlos y tabularlos para lo cual usaremos funciones de Matlab para leer archivos y para generar reportes.

Generamos el reporte a partir de los resultados de todas las lesiones de cada uno de los sujetos en una tabla donde consta

cada sujeto con las respectivas características de las lesiones las cuales han sido guardadas previamente en archivos .txt en el directorio del estudio. Luego son leídas, y con esta información se genera una tabla con los valores.

En la sección 5.5 muestra los resultados finales **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** una vez concluido el estudio de 16 controles sanos y 16 pacientes de Parkinson.

CAPITULO 4

4 DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE LA TOOLBOX ACL-Tool

4.1 Introducción

En el presente capítulo, se explicará y describirá cómo se diseñó e implementó la toolbox y además las complicaciones que se tuvieron. En el diseño se partió con 2 imágenes 3D por sujeto provenientes de un equipo de RM (FLAIR y T1), Sabíamos que teníamos que extraer la sustancia blanca de la imagen FLAIR sin quitar información de esta imagen, luego segmentar las lesiones y finalmente inferir con los resultados mediante ANOVAS.

Para validar el algoritmo utilizamos el programa 3D Slicer⁸, para lo cual fue necesario dar un breve entrenamiento a los radiólogos del Hospital Abel Gilbert que nos ayudaron con la inspección visual, donde en cada lesión que ellos observaban colocaban un punto de referencia numerado. Finalmente leíamos los resultados obtenidos con la inspección visual de los radiólogos y los correlacionábamos con los resultados obtenidos con ACL.

Antes de explicar en todo este proceso, empezaremos por mostrar la toolbox implementada. Empecemos por la interfaz de Usuario terminada.

⁸ <http://www.slicer.org>

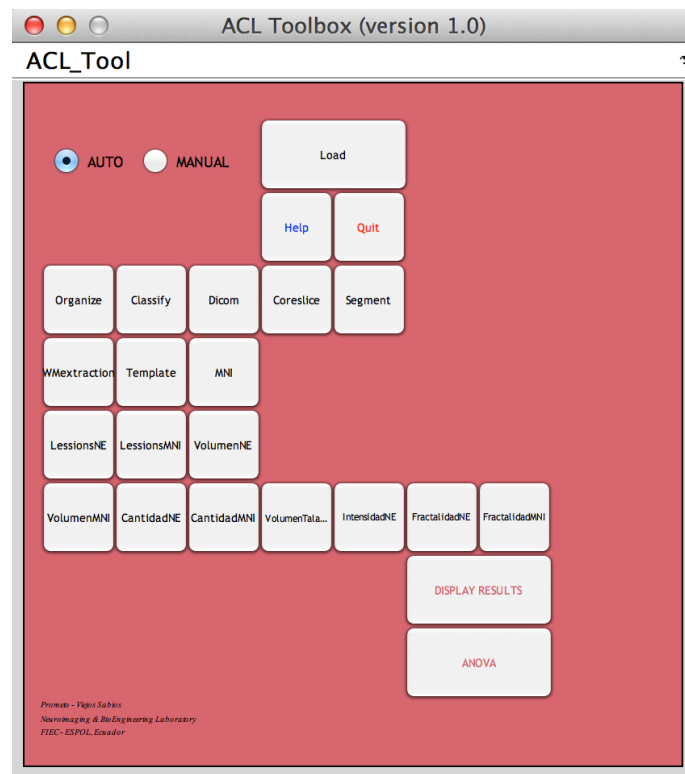


Figura 4-1. Pantalla principal de la interfaz gráfica.

Existen botones para cada uno de los procesos, botones de ayuda y para salir del sistema.

Todas las funciones del algoritmo están agrupados en la carpeta ACL y se ejecutan desde la interfaz gráfica **figura 4-1**. El usuario presionando cada una de las opciones además de ejecutar procesos puede acceder a ventanas donde puede seleccionar las imágenes T1, FLAIR, máscaras, plantillas, escoger opciones y parámetros para todo el proceso y operaciones que realizamos a las imágenes.

4.2 Características

A continuación detallaremos cada uno de los menús figura 4-1 y opciones de la interfaz gráfica y para qué sirven estos:

LOAD

Este botón Sirve para escoger la carpeta de trabajo, en la cual depositaremos todas las imágenes, resultados, carpetas y archivos que se generen con el procesamiento, definir esta carpeta es muy importante en el programa.

Para empezar cualquier análisis de imágenes es necesario crear previamente una carpeta vacía con cualquier nombre, en este estudio llamaremos a esta carpeta “Study” una vez creada esta carpeta debemos escogerla con el botón LOAD y de aquí en adelante solo en esta carpeta navegaremos en busca de imágenes.

Para estudios individuales y de grupo, no importa la cantidad de sujetos[20], debemos inicialmente depositar los archivos DICOM que llegan del Resonador en una sub-carpeta llamada “flair”(necesariamente debe tener este nombre) dentro de “Study” para que el programa tenga las imágenes disponibles y de fácil acceso en su memoria.

ORGANIZER

Con este botón podemos organizar las imágenes que llegan desordenadas desde el resonador que están dentro de la carpeta 'flair', poniendo estas imágenes en orden alfabético en una nueva carpeta organizada llamada 'forg2' donde las imágenes estarán organizadas por paciente con sus respectivos alias, también comprueba que el sujeto tenga las 2 imágenes T1 & FLAIR, si no están las 2 imágenes entonces se eliminara al sujeto automáticamente del estudio. Además almacena los nombres de los pacientes y sus alias en un archivo 'celldata2xx.txt' los cuales servirán para agregar o extraer información como datos demográficos, situación farmacológica, test motores y neuropsicológicos, etc....

CLASSIFY

Este Botón es útil para estudios individuales y para estudios de grupos cuando se requiere la comparación de diferentes patologías. Generalmente, para estudios de grupo, se compara los efectos de una patología sobre la Sustancia Blanca cerebral versus Controles Sanos. Recapitulando, este trabajo tiene por objetivo también la comparación de pacientes de Parkinson vs Controles Sanos. Por tanto, continuando con el ejemplo, debemos crear 2 Grupos 'HC' (controles sanos), 'PD' (pacientes de

Parkinson). Al utilizar esta opción el programa solicita ingresar en número de grupos que deseamos crear y los nombres de las carpetas para cada grupo de sujetos. Seguido aparece una tabla con los nombres de cada uno de los pacientes en la cual podemos seleccionar mediante un check list a que grupo pertenecen las imágenes de ese paciente. Una vez seleccionadas la imágenes y presionado el botón Save&OK las imágenes son desplazadas automáticamente a las carpetas seleccionadas.

DICOM

Este botón permite convertir las imágenes que llegan del scanner en formato DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) ⁹ a formato NIfTI. Cabe recalcar que SPM y ACL solo entienden el formato NIfTI razón por lo que es importante este paso.

Después de convertir las imágenes al nuevo formato .nii es necesario revisar el contenido de las carpetas dado que:

Por error se podría haber incluido en la carpeta del sujeto una imagen ya sea repetida, o de otra modalidad que no corresponda a T1 o FLAIR. Para esto se hace referencia a que en pacientes mayores o con cierta patología, frecuentemente se suelen repetir las imágenes por movimientos involuntarios del paciente

⁹ <http://medical.nema.org/Dicom/about-DICOM.html>

producidos por tos, incomodidad, etc. Adicionalmente, un estudio de RM suele contener al menos 4 modalidades de imágenes diferentes para cada paciente, como son T1, T2, difusión, SWI, FLAIR, etc.

Por tanto, es necesario eliminar manualmente las imágenes que no correspondan a las modalidades requeridas (T1 o FLAIR). En los casos que se ha tomado más de una imagen T1 o FLAIR, es necesario eliminar la imagen sobrante (**las más ruidosas**), dado que se podría generar un error en el algoritmo.

Esta función selecciona todos los cortes de una imagen DICOM y los convierte en una sola matriz 3D ".nii" y anónima. Para anonimizar, se elimina toda la información de texto que contiene el formato DICOM.

CORESICE

Este botón permite registrar las imágenes T1 y FLAIR y aplicando una interpolación matemática a las imágenes FLAIR que generalmente poseen menos cortes axiales que la T1. Para este trabajo, las imágenes FLAIR que disponemos contienen 36 cortes axiales, coreslice significa que un punto determinado en el espacio de la imagen A corresponde al mismo punto en la imagen B.

SEGMENT

Botón que permite la segmentación en tejidos de la imagen T1-MP RAGE, en principio esta función se utiliza para segmentar esta imagen por tejidos como: sustancia gris (SG), sustancia blanca (SB) y líquido cefalorraquídeo (LCR). Estas funciones no solo sirven para segmentar la imagen en los diferentes tejidos cerebrales, sino también para corregir la falta de uniformidad en la intensidad de la imagen (bias correction)

Aquí utilizamos una versión modificada del algoritmo mixture model, se asume que las imágenes de RM consisten de un número de distintos tipos de tejido (clusters) a partir de los cuales cada vóxel ha sido dibujado.

Además debemos fijar ciertos parámetros en la función para que ésta proporcione los resultados de la segmentación de tejidos tanto en el espacio nativo como en el espacio MNI. La idea es poder utilizarlos con DARTEL (Sec 1.4) al momento de crear la plantilla (Sec 3.3.4).

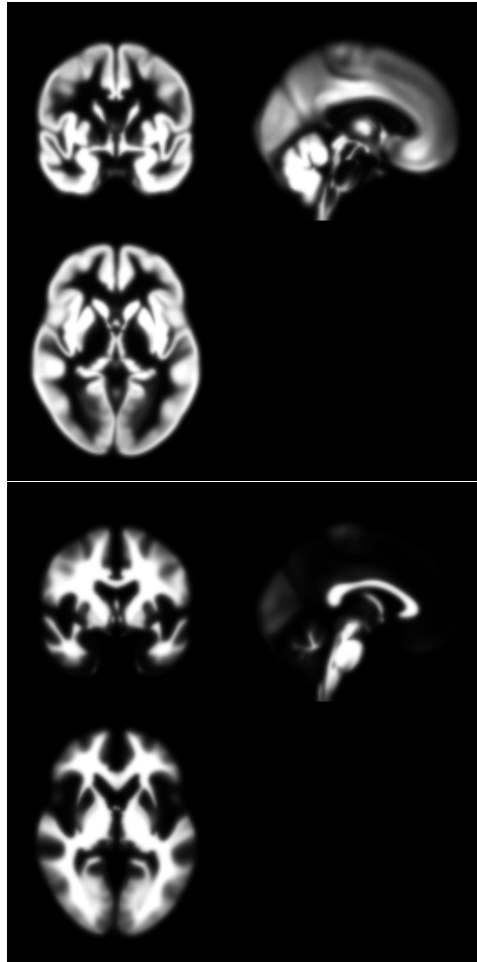


Figura 4-2. Mapas de probabilidad de SG (izq), SB (der) .

WM-EXTRACTION

Botón que ayuda a realizar las manipulaciones algebraicas de imágenes SB-T1 y FLAIR, y permite extraer las sustancia Blanca de la imagen FALIR (SB-FLAIR).

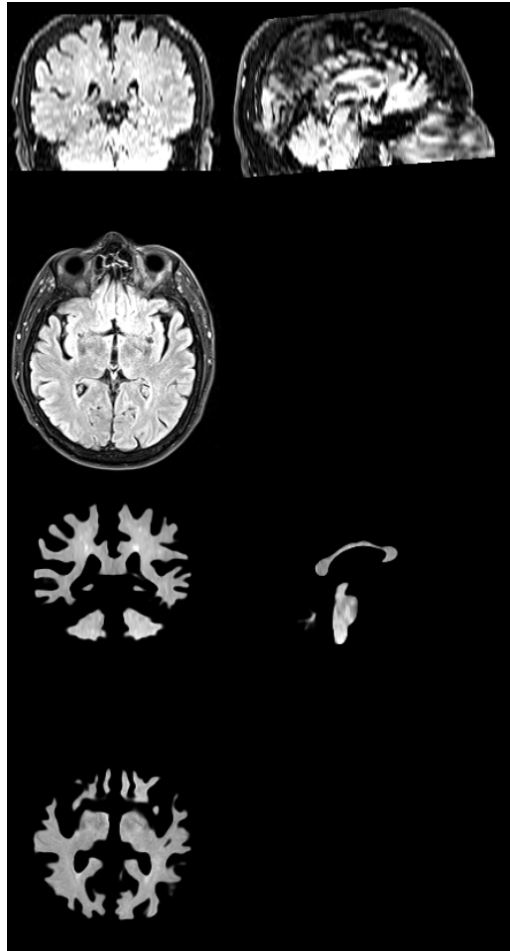


Figura 4-3. Imágenes Antes FLAIR(izq), después SB-FLAIR(der).

TEMPLATE

Botón que sirve para crear una plantilla personalizada a partir de todas las imágenes que tenemos en el estudio con ayuda de la librería se SPM DARTEL 'A Fast Diffeomorphic Registration Algorithm' [1]. En esta tesis solamente creamos una plantilla con la Sustancia Blanca. La cual sirve para normalizar las imágenes al

espacio estándar MNI y poder hacer comparaciones vóxel a vóxel y análisis de varianza para comparaciones de grupo (ANOVAs).

MNI

Esta opción permite realizar una transformación difeomórfica (no lineal) de la imagen segmentada de la SB-FLAIR al espacio MNI estándar mediante librerías de DARTEL[1] Sec 3.3.6. Esta rutina selecciona todas las imágenes SB_FLAIR, luego toma los campos de deformación generados también por DARTEL en un paso previo '^u_rc2ss.*\.nii\$', y transforma las imágenes al espacio y forma de la plantilla 'Template_6.nii' obtenida en la sección 3.3.4. Este template_6.nii corresponde a la plantilla promedio de todos los sujetos participantes en el estudio.

Lesions NE & Lesions MNI

Con la ayuda de estos 2 botones podemos segmentar automáticamente las lesiones de las imágenes SB-FLAIR en los dos espacios: Nativo y MNI.

VolumenNE y VolumenMNI

Este botón se usará para computar el volumen de las lesiones en el primer caso en el espacio nativo en el segundo caso en el espacio MNI.

CantidadNE y CantidadMNI

Estos botones permiten realizar un conteo de lesiones detectadas, obteniendo el total de lesiones para cada sujeto y guardándola en un archivo CANT_NE y CANT_MNI.

AvCII-NE y AvCII-MNI

Este botón permite cuantificar el Índice Promedio de Irregularidad de Contorno (AvCII). Este índice corresponde al promedio de los índices de dimensión fractal (IDF) de cada una de las lesiones por cada corte y por cada sujeto. Estos valores están entre 2 y 3 dado que se ha calculado el IDF para cada lesión y cada corte. La interpretación de estos valores es que cuando se acercan a "2", el contorno promedio de las lesiones es más regular y definido. Al aumentar el AvCII, implica que los contornos de las lesiones son más irregulares. La idea de determinar este índice es que pueda existir la posibilidad de que diversas patologías estén asociadas a mecanismos de acción sobre la sustancia blanca provocando lesiones con contornos más definidos o más irregulares.

VOLUMEN TALAIRACH

Con esta opción segmentamos la Sustancia Blanca en 8 regiones de acuerdo a la base de datos **Talairach** Daemon (Sec 3.5.1)[10], muy importantes para esta tesis y estas son: Hemisferios Derecho e Izquierdo, Lóbulos Frontal, Parietal, Occipital y temporal, además analizamos el Cerebelo y el Sublobar que pueden ser regiones potencialmente afectadas por la enfermedad de Parkinson. Terminada la clasificación por regiones aplicamos el algoritmo de segmentación de lesiones, obteniendo así un reporte de las ubicaciones de las lesiones y de la cantidad de lesiones hay en cada región y todas las demás características.

DISPLAY RESULTS

Con esta opción presentamos los resultados mediante una tabla con todas las características previamente calculadas.

ANOVA

Este botón permite realizar un análisis de varianza para comparar cada una de las características entre los grupos poblacionales o patologías que hayan calculado en pasos anteriores. Para el caso concreto de este trabajo, permite comparar cada una de las características entre los dos grupos de sujetos: Pacientes de Parkinson vs. Controles sanos.

4.3 Interfaz Gráfica

La interfaz gráfica fue diseñada en GUI para facilitar el uso de las funciones de ACL y SPM ver figura 4-1.

Las GUI (también conocidas como interfaces gráficas de usuario o interfaces de usuario) permiten un control sencillo (con uso de ratón) de las aplicaciones del software, lo cual elimina la necesidad de aprender un lenguaje y escribir comandos a fin de ejecutar una aplicación.

La presente sección describe los elementos de una programación orientada a objetos, los controles son objetos que se ubican dentro de una ventana y permiten mostrar, aceptar o validar datos.

El control pushbutton genera una acción cuando el usuario hace un clic sobre él (por ejemplo, un botón de *Quit* puede cerrar la aplicación).

ACL consta de varios pushbuttons desde los cuales existe uno de ayuda otro para salir y el resto son opciones de preprocesado y procesado de imágenes los cuales sirven para: organizar las imágenes, importarlas a formato .nii, Coregistro, Segmentación, Normalización al espacio MNI, extracción de Sustancia Blanca. Calculo de lesiones, características.

4.4 Interfaz funcional

El paquete ACL incluye muchas funciones escritas en Matlab, que se ejecutan internamente cuando el usuario de ACL presiona cualquiera de los botones o menús revisar ANEXO E.

4.5 Funciones

La función principal de ACL se llama 'ACL.m'. La cual puede ser ejecutada desde SPM o directamente ejecutada desde Matlab mediante la siguiente línea de código: ACL.

y las funciones detalladas a continuación son funciones auxiliares de ACL:

```
function varargout = ACL (varargin)
function clasificateTESIS_dos(ruta,tabla,nombredegrupos)
function ProTESIS_dos (ruta,nombresdepoblacion)
function coresliceTESIS_dos (ruta,nombresdepoblacion)
function segment_Batch_dos (ruta,nombresdepoblacion)
function wm_extTESIS_dos (ruta,nombresdepoblacion,varargin)
function tempTESIS_dos (ruta,nombresdepoblacion)
function seg_lesTESIS_dos (ruta,espacio,nombresdepoblacion)
function mniTESIS_dos (ruta,nombresdepoblacion)
function prop_lesTESIS_dos
(ruta,type,space,nombresdepoblacion)
function intensity_norm (ruta,nombresdepoblacion)
function prop_intensidad(ruta,nombresdepoblacion)
function segment_HemisphereTESIS_dos (rut,gr)
function segment_regionTESISdos(rut,gr)
function prop_les_regionTESIS_dos(rut,gr)
function [n,r] = boxcount(c,varargin)
function VarName1 = importfileTESIS_dos(filename, startRow,
endRow)
function anovaTESIS_dos
function resultsTESIS_dos
```

4.6 Carpetas y organización de los datos

Para trabajar con ACL necesitamos crear manualmente una carpeta principal con cualquier nombre dentro de la carpeta ACL, por ejemplo en este estudio la llamamos a esa carpeta “Study”, esta carpeta contendrá todas las imágenes y resultados que se generen en cualquier etapa de procesamiento.

Creada esta carpeta las nuevas sub-carpetas que se generen se crearan automáticamente con sus nombres de acuerdo a la información que vallan a contener.

Al momento de organizar las imágenes Dicom que llegaron del equipo de RM, se crea una carpeta "forg2" con todos los pacientes organizados con sus 2 imágenes y dentro de la carpeta de cada paciente se crea una carpeta llamada “DICOM”. Para mantener el orden, al momento de la conversión de formato (Sec 3.3.1) también se crea automáticamente una carpeta llamada “TEMP6” “t1_mprage_TRA_1x1x1” y “t2_tirm_TRA_dark-fluid_3mm”. Donde TEMP6 es una carpeta temporal que contendrá las carpetas “t1_mprage_TRA_1x1x1” y “t2_tirm_TRA_dark-fluid_3mm”.

Finalmente debemos crear la carpeta “TEMPLATES” allí pondremos toda clase de plantilla personalizada o estándar que deseamos usar.

El programa trae la Carpeta "Study" por defecto solo necesita ser señalada que esa es la carpeta principal y además Trae la carpeta "TEMPLATES" con dos plantillas estándar, estas carpetas y archivos que vienen por defecto, si queremos cambiarlas lo podemos hacer con libertad.

4.7 Diseño de pruebas

El objetivo de este proceso es determinar la fiabilidad y estabilidad de la herramienta (ACL-tool) en todas las operaciones tanto de preprocesado como de análisis. Con ello se buscó determinar y corregir cualquier error ya sea debido al algoritmo como tal o por una mala utilización por parte del usuario.

El programa partió con un set de imágenes de prueba, las cuales fueron introducidas al software y le aplicamos todos los procesos de segmentación y operaciones aritméticas necesarios.

Con esto se corrigió y depuró pequeñas fallas que se obtuvieron, como fue la organización de las imágenes en carpetas, también descubrimos que es necesitamos incluir prefijos a las imágenes en cada paso, para no confundirnos a la hora de seleccionar estas imágenes en algún paso posterior.

4.8 Generación de reporte

Esta sección describiremos cómo el programa genera los reportes finales.

Este Script utiliza funciones de Matlab para leer archivos, esto es, los resultados almacenados previamente (en Archivos .txt) que fueron calculados en procesos previos. Todos estos resultados se muestran en una tabla general, la cual también será almacenada en el estudio. De esta tabla se podrán importar los datos para un análisis de varianza (ANOVA), o para poder interactuar con otras aplicaciones de análisis de datos como "R" o SPS.

CAPITULO 5

5 PRUEBA DE LOS ALGORITMOS DE ANÁLISIS DE IMAGEN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

La validación del algoritmo de segmentación que se realizó con la colaboración de expertos radiólogos de la Unidad de Radiología del hospital Abel Gilbert Pontón de Guayaquil dio como resultado un coeficiente de correlación de Pearson de 0.7, que es una correlación bastante aceptable considerando que la utilización de esta misma metodología propuesta por Schmidt et al [27] presenta valores cercanos a 0.9, sin embargo, Schmidt utiliza datos de 70 sujetos, por lo cual es mucho mas factible tener coeficientes de correlación mas altos. Otro de

los problemas añadidos también es que la inspección visual está también sujeta a errores que pueden producir variaciones en la contabilización de las lesiones.

5.1 Análisis de las lesiones en sustancia blanca en controles sanos

Para este estudio se reclutaron 18 personas como controles sanos. Los criterios de inclusión de este grupo de sujetos fueron: No padecer ninguna enfermedad, no estar tomando medicación alguna y tener una edad comprendida entre 60 y 70 años. Todos los sujetos participaron voluntariamente en el experimento y firmaron el consentimiento informado. El experimento consistió en someterse a una prueba de RM de aproximadamente 9 min. de duración. Se obtuvieron 2 imágenes por sujeto: 1 imagen potenciada en T1 de 160 cortes, y una imagen FLAIR de 36 cortes.

Las imágenes de los controles sanos fueron analizadas con ACL, los resultados se muestran en la siguiente tabla. Cabe recalcar que se observaron lesiones en sustancia blanca subcortical y/o periventricular, la leucoaraiosis es muy común en sujetos sanos mayores de 60 años. El promedio de volumen de LSB en este

grupo de sujeto fue de aproximadamente 2.1 cm^3 por sujeto. En los resultados se puede apreciar que los controles sanos presentan muchas lesiones, tal como está descrito en la literatura [19].

Tabla III. Tabla de resultados Controles Sanos.

Sujeto	Volumen Espacio Nativo	Cantidad Espacio Nativo	Índice de Dimensión Fractal	Volumen Cerebelo	Volumen Lóbulo parietal	Volumen Hemisferio derecho.
1	2.596	58	2.3923	0.05	0	0.573
2	1.887	52	2.4269	0.018	0	0.643
3	1.54	39	2.4493	0.086	0.074	0.443
4	1.735	50	2.4872	0.011	0.036	0.591
5	1.633	57	2.4351	0.039	0	0.595
6	2.828	51	2.4577	0.044	0.078	1.017
7	1.465	43	2.4033	0.019	0	0.393
8	3.5	56	2.4539	0.058	0.117	1.279
9	1.659	34	2.4048	0.01	0.056	0.76
10	1.919	59	2.4391	0.032	0.047	0.155
11	1.534	40	2.4995	0.067	0.089	0.643
12	1.941	50	2.4836	0.123	0.087	0.653
13	2.315	39	2.4174	0.032	0	0.599
14	2.38	75	2.464	0.061	0.042	0.632
15	2.476	48	2.5267	0.07	0.295	0.717
16	1.858	45	2.4553	0.057	0	0.395
17	2.705	64	2.3926	0.062	0	0.505
18	1.337	33	2.5103	0.043	0.043	0.31

5.2 Análisis de las lesiones en sustancia blanca en pacientes con enfermedad de Parkinson

Para este estudio se reclutaron también 18 pacientes de Parkinson con media de edad = 57.44 (11.5), con un estadio de Hoehn and Yahr [23] entre 1 y 3. A los pacientes se les sometió al equipo de RM y se obtuvieron las imágenes (T1 & FLAIR) necesarias para el estudio utilizando exactamente las mismas secuencias que en el estudio de controles sanos. Todos los pacientes (en estado "ON") habían tomado la medicación habitual durante la adquisición de las imágenes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Clínica Universidad de Navarra. Todos los sujetos que participaron en el estudio voluntariamente firmaron el consentimiento informado.

Las imágenes de los pacientes de Parkinson fueron analizadas con ACL, los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla IV. Tabla de resultados Pacientes de Parkinson.

Sujeto	Volumen Espacio Nativo	Cantidad Espacio Nativo	Índice de Dimensión Fractal	Volumen Cerebelo	Volumen Lóbulo parietal	Volumen Hemisferio derecho.
19	6.41	77	2.5701	0	0.305	1.463
20	4.92	38	2.5371	0.025	0.335	1.601
21	4.899	58	2.5116	0.017	0.266	1.634
22	2.919	60	2.4893	0	0.186	0.769
23	3.328	71	2.5037	0.008	0.18	0.972

24	3.377	82	2.5711	0	0.166	1.017
25	1.916	41	2.4672	0	0	0.073
26	2.672	37	2.4493	0.036	0.262	0.961
27	2.17	66	2.4698	0.008	0	0.607
28	2.465	66	2.451	0	0	0.421
29	2.674	51	2.4222	0	0	0.732
30	5.068	45	2.5138	0.017	0.095	1.267
31	3.363	66	2.4781	0.086	0.147	1.123
32	2.922	77	2.4548	0.062	0.081	0.768
33	3.054	47	2.4355	0.018	0.219	0.923
34	2.139	53	2.4106	0.023	0	0.955
35	2.456	47	2.4472	0	0.081	0.562
36	2.521	69	2.5228	0	0.211	0.687

El promedio de volumen de las LSB de los pacientes de Parkinson fue de 3.4 cm³, en esta tabla se presentan muchas características de las lesiones las cuales serán tratadas en secciones posteriores.

5.3 Análisis Estadístico y comparación de grupos

Con ACL obtuvimos muchas características de las lesiones, Ahora es necesario tratar de inferir con estos resultados, y así comprobar la hipótesis, donde presumimos que las lesiones de los pacientes de Parkinson poseen ciertas características que definen la enfermedad, mientras que los controles sanos podrían tener características menores o diferentes significativamente.

Para realizar esta comparación y análisis estadístico previamente habíamos dividido las imágenes en dos conjuntos HC y

PARKINSON. Ahora con los resultados obtenidos con ACL aplicaremos una ANOVA.

5.4 Análisis de varianza (ANOVA).

Esta sección permite el análisis final de este trabajo, ya que con esta sección comprobaremos la hipótesis planteada al inicio. Aunque no se ha descrito evidencia de que los efectos patológicos de la enfermedad de Parkinson se correlacionan con lesiones en sustancia blanca cerebral mediante este análisis trataremos de comprobar la hipótesis planteada y determinar si existe alguna relación.

ANOVA son siglas para el análisis de la Variación (ANalysis Of VAriance).

Una ANOVA segrega diversas fuentes de la variación vistas en resultados experimentales. Es parte de un conjunto de técnicas estadísticas para conocer el modo en que el valor medio de una variable es afectado por diferentes tipos de clasificaciones de los datos.

Con el análisis de la varianza se pueden ajustar las estimaciones del efecto de un tratamiento según otros factores como sexo, edad, gravedad, etc.

Es una técnica estadística que sirve para decidir o determinar si las diferencias que existen entre las medias de dos o más grupos son estadísticamente significativas.

5.5 Resultados

Aplicando el algoritmo de segmentación de lesiones a las imágenes de los 36 sujetos, de las cuales se obtuvieron las lesiones y se sacaron todas las características posibles, las características son mostradas a continuación en la tabla revisar Anexo D.

Tabla V. Tabla de resultados Controles y Pacientes de Parkinson.

Sujeto	Volumen Espacio Nativo	Cantidad Espacio Nativo	Índice de Dimensión Fractal	Volumen Cerebelo	Volumen Lóbulo parietal	Volumen Hemisferio derecho.
1	2.596	58	2.3923	0.05	0	0.573
2	1.887	52	2.4269	0.018	0	0.643
3	1.54	39	2.4493	0.086	0.074	0.443

4	1.735	50	2.4872	0.011	0.036	0.591
5	1.633	57	2.4351	0.039	0	0.595
6	2.828	51	2.4577	0.044	0.078	1.017
7	1.465	43	2.4033	0.019	0	0.393
8	3.5	56	2.4539	0.058	0.117	1.279
9	1.659	34	2.4048	0.01	0.056	0.76
10	1.919	59	2.4391	0.032	0.047	0.155
11	1.534	40	2.4995	0.067	0.089	0.643
12	1.941	50	2.4836	0.123	0.087	0.653
13	2.315	39	2.4174	0.032	0	0.599
14	2.38	75	2.464	0.061	0.042	0.632
15	2.476	48	2.5267	0.07	0.295	0.717
16	1.858	45	2.4553	0.057	0	0.395
17	2.705	64	2.3926	0.062	0	0.505
18	1.337	33	2.5103	0.043	0.043	0.31
19	6.41	77	2.5701	0	0.305	1.463
20	4.92	38	2.5371	0.025	0.335	1.601
21	4.899	58	2.5116	0.017	0.266	1.634
22	2.919	60	2.4893	0	0.186	0.769
23	3.328	71	2.5037	0.008	0.18	0.972
24	3.377	82	2.5711	0	0.166	1.017
25	1.916	41	2.4672	0	0	0.073
26	2.672	37	2.4493	0.036	0.262	0.961
27	2.17	66	2.4698	0.008	0	0.607
28	2.465	66	2.451	0	0	0.421
29	2.674	51	2.4222	0	0	0.732
30	5.068	45	2.5138	0.017	0.095	1.267
31	3.363	66	2.4781	0.086	0.147	1.123
32	2.922	77	2.4548	0.062	0.081	0.768
33	3.054	47	2.4355	0.018	0.219	0.923
34	2.139	53	2.4106	0.023	0	0.955
35	2.456	47	2.4472	0	0.081	0.562
36	2.521	69	2.5228	0	0.211	0.687

Presentamos a continuación los resultados de la ANOVA que se realizó a cada uno de las características de las poblaciones del estudio, calculados mediante el programa ACL.

Se realizó un análisis de Varianza (ANOVA) de un factor a cada una de las características calculadas las cuales se detallan a continuación. El factor considerado es el "grupo" con dos niveles: Controles sanos (18 sujetos) y pacientes de Parkinson (18 sujetos).

Tabla VI. Tabla de resultados de ANOVA.

Característica y Descripción	Valores
Volumen Espacio Nativo Pacientes de Parkinson presentan significativamente un mayor Volumen de lesiones en Sustancia blanca que los controles sanos	(F(35) =14.53, $p > 0.0006$)
Cantidad Lesiones Espacio Nativo Pacientes de Parkinson presentan significativamente una mayor Cantidad de LSB que controles sanos	(F(35) = 4.35, $p > 0.0445$)
Índice Promedio de Irregularidad del Contorno de las LSB en el Espacio Nativo Lesiones de los pacientes de Parkinson presentan significativamente una mayor índice de la dimensión Fractal que las lesiones de controles sanos	(F(35) = 5.3, $p > 0.0276$)
Volumen total de Lesiones espacio MNI Pacientes de Parkinson presentan significativamente un mayor Volumen de lesiones en Sustancia blanca en el espacio MNI que los controles sanos	(F (35) = 8.22, $p > 0.0071$)
Volumen Hemisferio Derecho espacio MNI Pacientes de Parkinson presentan significativamente un mayor Volumen de lesiones en el Hemisferio Derecho que los controles sanos	(F (35) = 7.77, $p > 0.0086$)
Volumen Lóbulo Parietal espacio MNI En el análisis de Varianza (ANOVA) del	(F(35) = 7.63, $p > 0.0092$)

Volumen del Lóbulo Parietal demuestran que los pacientes de Parkinson presentan significativamente un mayor Volumen de lesiones en el Lóbulo Parietal en Sustancia blanca que los controles sanos	
Volumen Cerebelo espacio MNI Contrario todo lo que presumíamos y motivo de un análisis mas profundo para este caso especial, en el Cerebelo el análisis de Varianza (ANOVA) demuestran que los pacientes de Parkinson presentan significativamente menor Volumen de lesiones en Sustancia blanca que los Controles Sanos	(F(35) = 13.7, p > 0.0008)

Es importante también indicar que los pacientes de Parkinson no presentaron diferencias significativas con respecto a los Controles Sanos en las siguientes características:

1. Intensidad Promedio Espacio Nativo
2. Volumen Lóbulo Occipital espacio MNI
3. Volumen Lóbulo Frontal espacio MNI
4. Volumen Hemisferio Izquierdo espacio MNI
5. Volumen Lóbulo Temporal espacio MNI
6. Cantidad de Lesiones espacio MNI
7. Índice de Dimensión Fractal de las lesiones espacio MNI
8. Volumen Sublobar espacio MNI

5.6 Discusión

Se ha desarrollado y evaluado un algoritmo de segmentación automática de LSB el cual solo requiere 2 imágenes de entrada por sujeto como son: la T1 y la FLAIR. El algoritmo también nos ayuda a organizar los datos y realizar comparaciones entre grupos, comparaciones de las características de las LSB computadas, con métodos estadísticos como ANOVAs.

En este trabajo, se utilizó la técnica de umbral simple con la variante de filtración selectiva y umbral dinámico lo que da al algoritmo robustez y fiabilidad.

Además, la extracción de características de las LSB nunca vistas en otros trabajos se convierten en esta herramienta ampliamente útil no solamente

En la investigación de neuroimagen, sino también en la práctica clínica.

Con este estudio hemos comprobado de que los sujetos tomados como controles sanos a pesar de no poseer ninguna enfermedad neurodegenerativa poseían lesiones y Leucaraiosis descrita recientemente en la literatura [7].

Por otro lado, recientes artículos muestran alguna relación de LSB en pacientes de Parkinson[15] en ese estudio principalmente se analiza el volumen de esas lesiones y muestra que las hiperintensidades son más abundantes en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) que en sujetos sanos.

Piccini et al[15] también mide otras características como son la frecuencia, magnitud y ubicación topográfica de las hiperintensidades, Además los parámetros clínicos examinados eran duración de la enfermedad, tipo de tratamiento y severidad de la enfermedad (usando la escala de Hoehn y Yahr), así como índice de progresión de la enfermedad (cociente entre Hoehn y Yahr [23] duración etapa y enfermedad).

La Autora describe sus resultados de la siguiente manera: La frecuencia y la amplitud de hiperintensidades periventriculares fueron significativamente mayores en pacientes con EP que en sujetos sanos. Además, dentro del grupo de EP, los pacientes que tenían hiperintensidades periventriculares tenían significativamente más corta duración de la enfermedad y una mayor severidad de la enfermedad, es decir, un índice más alto de progresión enfermedad, que aquellos que no lo hizo.

Aunque los volúmenes de lesiones encontradas a nivel del cerebelo son muy pequeñas, estando alrededor de 0.02 cm³, un aspecto curioso y que desconocemos su etiología, es que los sujetos sanos presentaron un mayor volumen de lesiones a nivel Cerebeloso que los pacientes de Parkinson. Estos resultados podrían tener varias explicaciones, que van desde una situación meramente al azar y de poca importancia considerando los volúmenes de LSB computados. Otra situación podría ser también fisiológica, considerando que el cerebelo tiene su mayor función en el control de la marcha y postura[25]. De esta forma, la depleción dopaminérgica que afecta a los ganglios basales en la EP, podría ejercer un efecto protector del cerebelo para que compense las inestabilidades producidas por los ganglios basales. Esta es una hipótesis que podría tomarse en cuenta para futuras investigaciones.

Se han realizado también otros acercamientos a la relación de las LSB y la EP, en donde lo más que se aproxima a esta propuesta es el cómputo para la correlación entre la intensidad de las lesiones y la EP (White Matter Hyperintensities in Parkinson's Disease: Do They Explain the Disparity between the Postural

Instability Gait Difficulty and Tremor Dominant Subtypes)[24]. Este estudio incluso muestra resultados similares a los que hemos encontrado, como es la no existencia de una asociación entre las intensidades de las lesiones y efectos posturales y de temblor en la EP.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Considerando que en este trabajo se presenta tanto el desarrollo de los algoritmos para segmentación, cuantificación y clasificación de LSB, así como también la validación por medio de la aplicación en dos grupos de sujetos, este apartado lo podemos clasificar en dos tipos de conclusiones: una orientada al desarrollo de la aplicación como tal, y otra en base de los resultados obtenidos de la comparación de Controles Sanos vs pacientes con Enfermedad de Parkinson.

1. Se desarrolló y evaluó un algoritmo para segmentación automática de lesiones en SBC partiendo de dos imágenes por sujeto: (1 imagen FLAIR y una imagen potenciada en T1). Este algoritmo se validó en con la colaboración de expertos radiólogos dónde la comparación entre el método automático y la inspección visual de los expertos, demostró que el método desarrollado es preciso y útil, mostrando muy poca diferencia entre las dos, especialmente en esas pequeñas

lesiones, donde probablemente pasen desapercibidas por el ojo humano.

2. Adicionalmente el método tradicional por inspección visual, no permite una cuantificación exacta de las lesiones, situación que es abordada por los algoritmos presentados en este trabajo, que permiten adicionalmente obtener características importantes de cada una de las LSB, útiles no sólo para estudios estadísticos sobre los efectos de ciertas patologías sobre la SBC, sino también como una herramienta para la determinación de nuevos biomarcadores de la enfermedad.
3. Los resultados de las comparaciones entre los controles sanos tomados como referencia y un grupo de pacientes de Parkinson mostraron que los pacientes, no sólo presentan volúmenes significativamente incrementados de LSB, como es lógico de suponer, dada su condición de enfermedad neurodegenerativa. Sin embargo, los pacientes manifiestan aspectos muy importantes que podrían considerarse dentro de la evaluación general en la EP como son: LSB con un índice de irregularidad de los bordes (>2.47) mucho mayor que los CS, y una lateralización (>0.8) de las lesiones hacia el hemisferio derecho y regiones parietales, situación que no se ha documentado hasta el momento. Estos resultados podrían ser factor predictivo o descriptivo de la enfermedad de Parkinson.

4. Finalmente, en este trabajo solo se analizó pacientes de Parkinson, sin embargo, esta herramienta permite realizar otros estudios de similares características con otras enfermedades o patologías que están relacionadas con lesiones en Sustancia Blanca Cerebral como son: la Hipertensión e hipotensión arterial, Diabetes Mellitus, la Esclerosis Múltiple, ACV, etc..con los objetivos también de buscar correlaciones entre síntomas clínicamente cuantificables y los efectos producidos en la SBC [1] [2][8]. Este tipo de análisis permitirá también conocer mejor los mecanismos de acción sobre la SBC de cada una de esas patologías, y también podría ser eficazmente útil desde el punto de vista clínico para el diagnóstico temprano de estas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ashburner, J. (2007). *A fast diffeomorphic image registration algorithm* (Vol. 38). Neuroimage.
- [2] Blumich, B. (2000). *MR imaging of materials* . Oxford university press.
- [3] Pooley, R. A. (2005). *Fundamental Physics of MR Imaging1*. Radiographics.
- [4] Rivera, D. M. (2011). *Resonancia magnética cerebral: secuencias básicas e interpretación*. Universitas Médica.
- [5] Partain, C. L. (1984). *Nuclear magnetic resonance imaging*. Radiographics.
- [6] Mezrich, R. (1995). A perspective on K-space.
- [7] Mauriño Donato, J. a.-S. (2004). Lesiones de la sustancia blanca cerebral: significado clínico y mecanismos fisiopatológicos. *Hipertensión y Riesgo Vascular* .
- [8] Collignon, A. a. (1995). Automated multi-modality image registration based on information theory. En *Information processing in medical imaging* (Vol. 3).

- [9] Senjem, M. L. (2005). Comparison of different methodological implementations of voxel-based morphometry in neurodegenerative disease. *Neuroimage* .
- [10] Lancaster, J. L.-G. (2007). Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Human brain mapping* .
- [11] Pham, D. L. (2000). Current methods in medical image segmentation 1. *Annual review of biomedical engineering* .
- [12] Coto, E. (2003). Métodos de segmentación de imágenes médicas. *Universidad Central de Venezuela: Lecturas en Ciencias de la Computación* .
- [13] Pantoni, L. a. (1995). The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: a review. *Stroke* .
- [14] Polman, C. R.-W. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis . *Neurol* .
- [15] Piccini, P. e. (1995). White matter hyperintensities in Parkinson's disease: clinical correlations. *Archives of neurology* .
- [16] R Barbera, P. S. (1999). White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* .
- [17] Friston, J. A. (2003). *Image segmentation*. (R. F. Penny, Ed.)

- [18] Hachinski, V. a. (1987). Leukoaraiosis. *Arch Neurol* .
- [19] de Leeuw, F.-E. a. (2002). Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* .
- [20] Ong, K. H. (2012). Automated White Matter Lesion Segmentation in MRI using Box-Whisker Plot Outlier Detection. *Magnetic resonance imaging* .
- [21] Confavreux, C. a. (2008). The clinical epidemiology of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clinics of North America* .
- [22] Weiner, H. L. (2009). The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? *Annals of neurology* .
- [23] Hoehn, M. M. (2001). Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* .
- [24] Herman, T. a.-K. (2013). White matter hyperintensities in Parkinson's disease: do they explain the disparity between the postural instability gait difficulty and tremor dominant subtypes? *PloS one* .
- [25] Albus, J. S. (1971). A theory of cerebellar function. *Mathematical Biosciences* .
- [26] Goñi, J. a.-S. (2013). Robust estimation of fractal measures for characterizing the structural complexity of the human brain: Optimization and reproducibility . *NeuroImage* .
- [27] Schmidt, P. a. (2012). An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in multiple sclerosis. *Neuroimage* .

ANEXOS

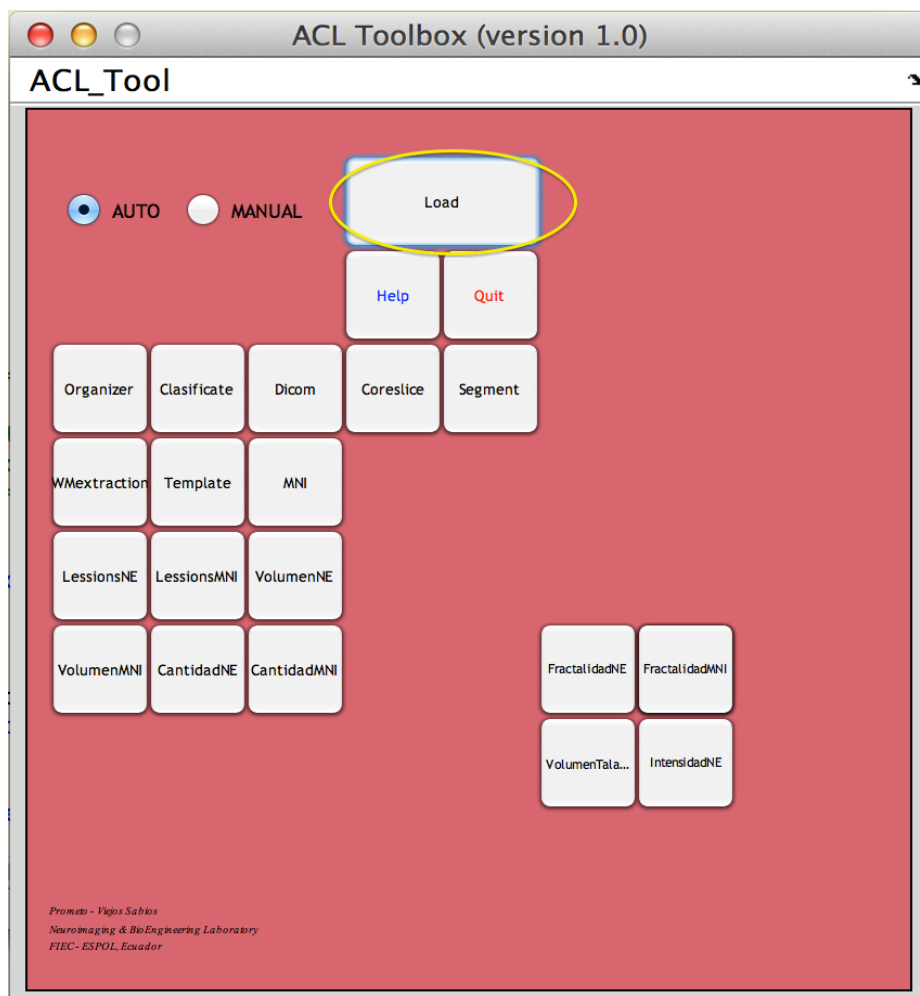
ANEXO A

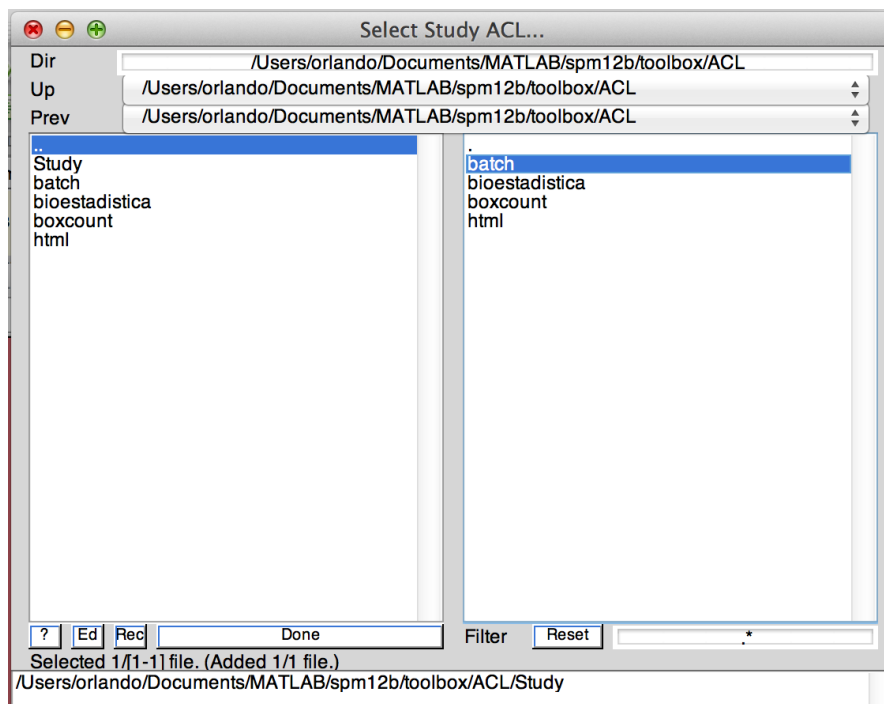
Método

ANEXO B

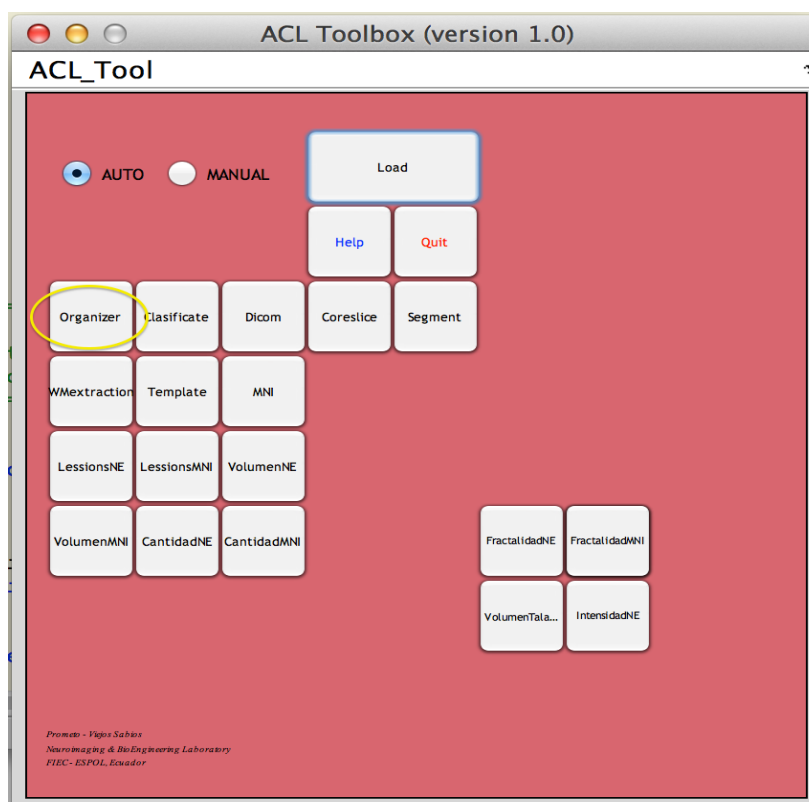
Capturas de pantallas de las diversas funciones y carpetas

LOAD

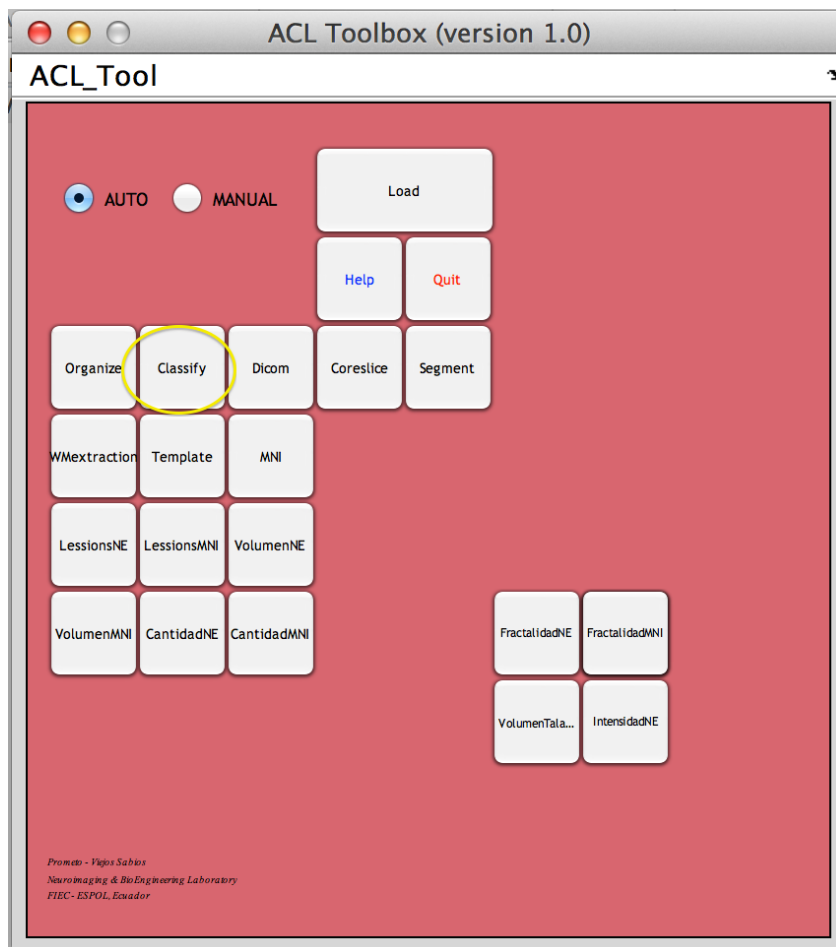




Organizer.



Classify



Solicita ingresar el numero de grupos en la siguiente ventana y los nombres de estos.

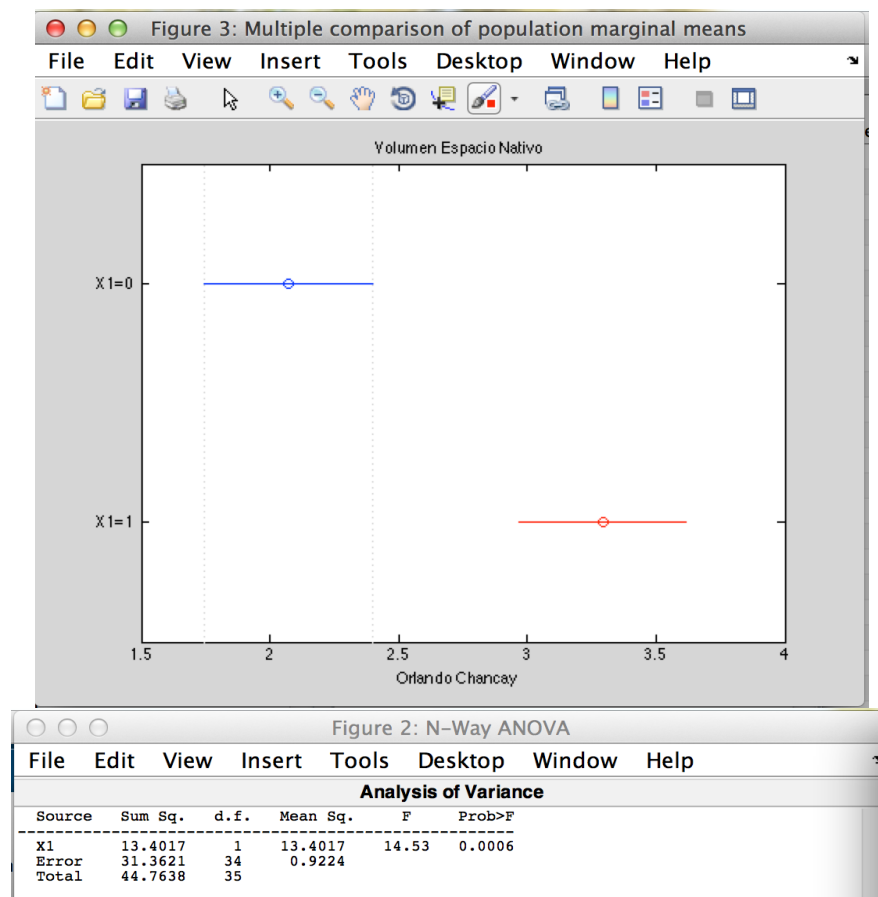


ANEXO C

Resultados de las ANOVAs

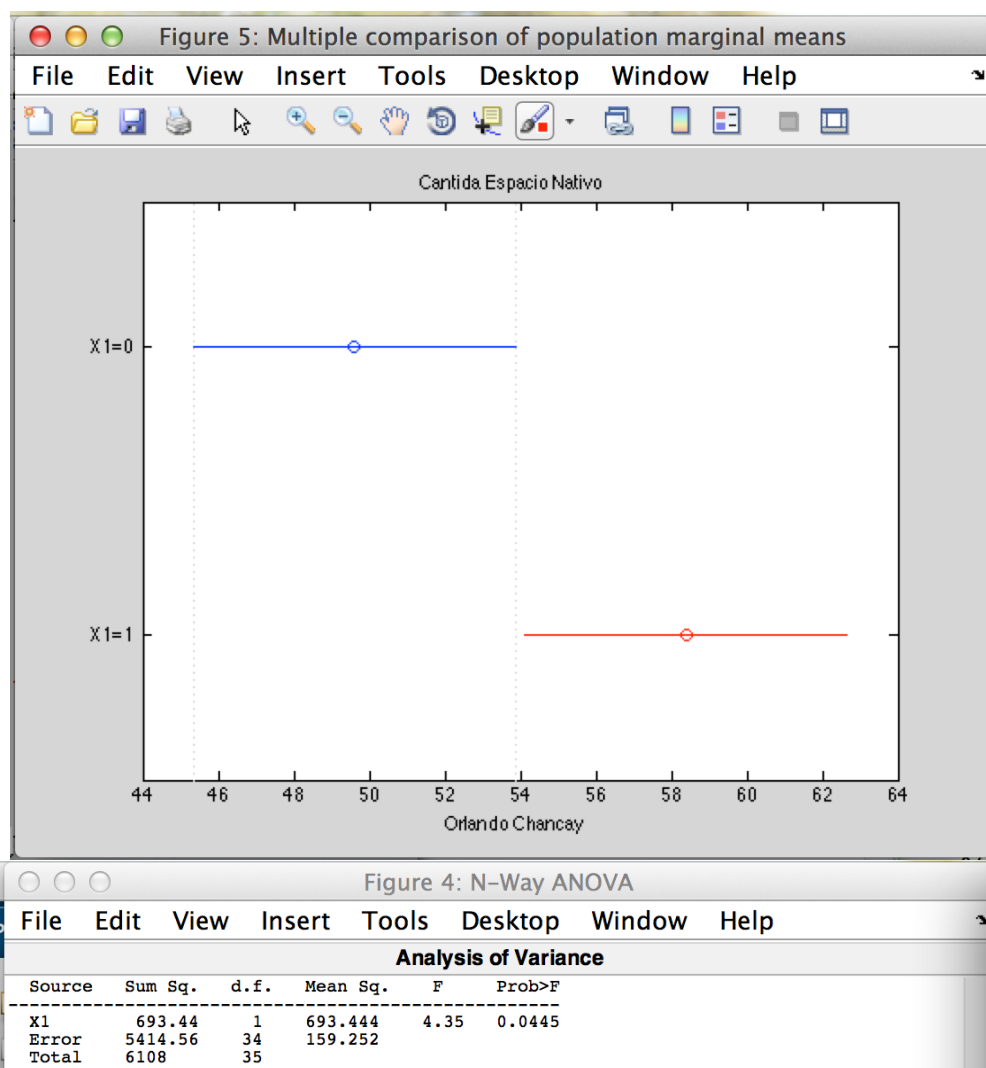
1. ANOVA de Volumen Espacio Nativo:

Los resultados demuestran que los pacientes de Parkinson presentan significativamente un mayor **Volumen de lesiones en Sustancia blanca** que los controles sanos ($F(35) = 14.53$, $p > 0.0006$).



2. Cantidad de Lesiones Espacio Nativo

Los resultados de la ANOVA demuestran que los pacientes de Parkinson presentan significativamente una mayor **Cantidad de lesiones en Sustancia** blanca que los controles sanos ($F(35) = 4.35$, $p > 0.0445$).



3. Índice Promedio de Irregularidad del Contorno de las LSB en el Espacio Nativo

Los resultados de la ANOVA demuestran que las lesiones de los pacientes de Parkinson presentan significativamente una mayor **índice de la dimensión Fractal** que las lesiones de controles sanos ($F(35) = 5.3, p > 0.0276$).

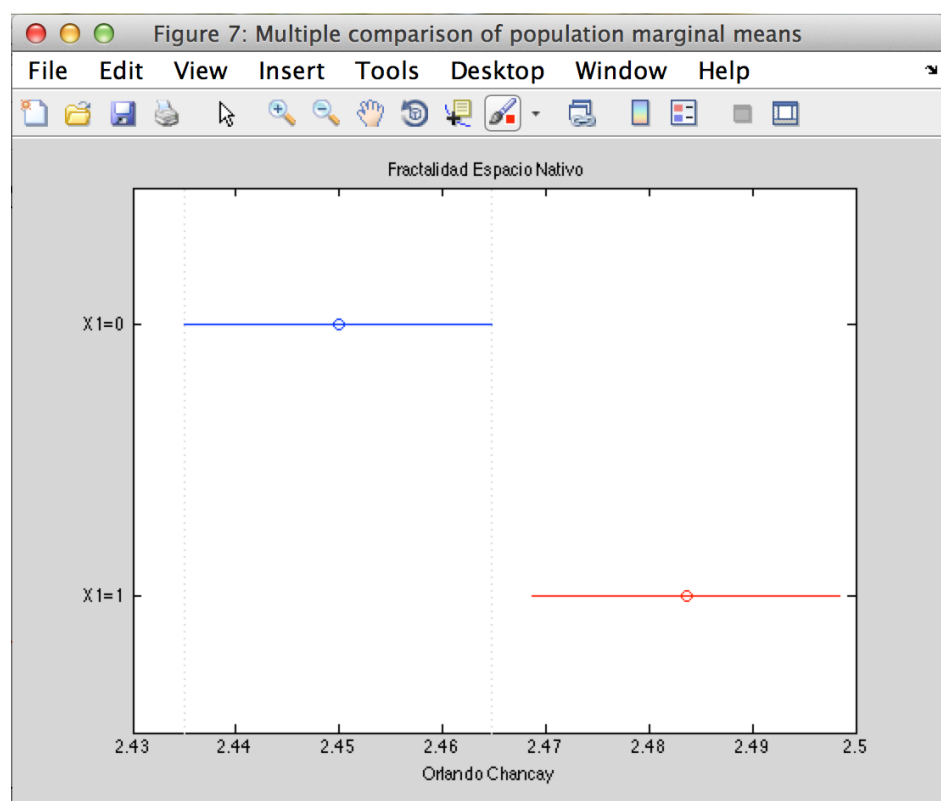


Figure 6: N-Way ANOVA

Analysis of Variance					
Source	Sum Sq.	d.f.	Mean Sq.	F	Prob>F
X1	0.01021	1	0.01021	5.3	0.0276
Error	0.06553	34	0.00193		
Total	0.07574	35			

4. Volumen total de Lesiones espacio MNI

Los resultados demuestran que los pacientes de Parkinson presentan significativamente un mayor **Volumen de lesiones en Sustancia blanca en el espacio MNI** que los controles sanos ($F(35) = 8.22$, $p > 0.0071$).

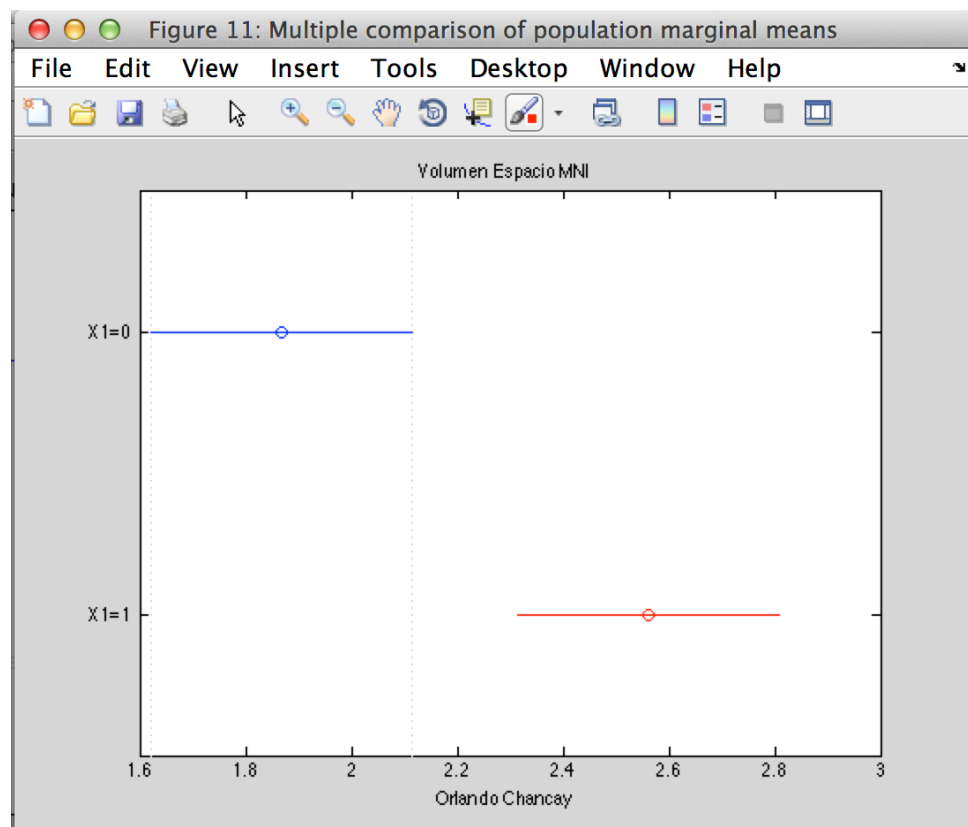
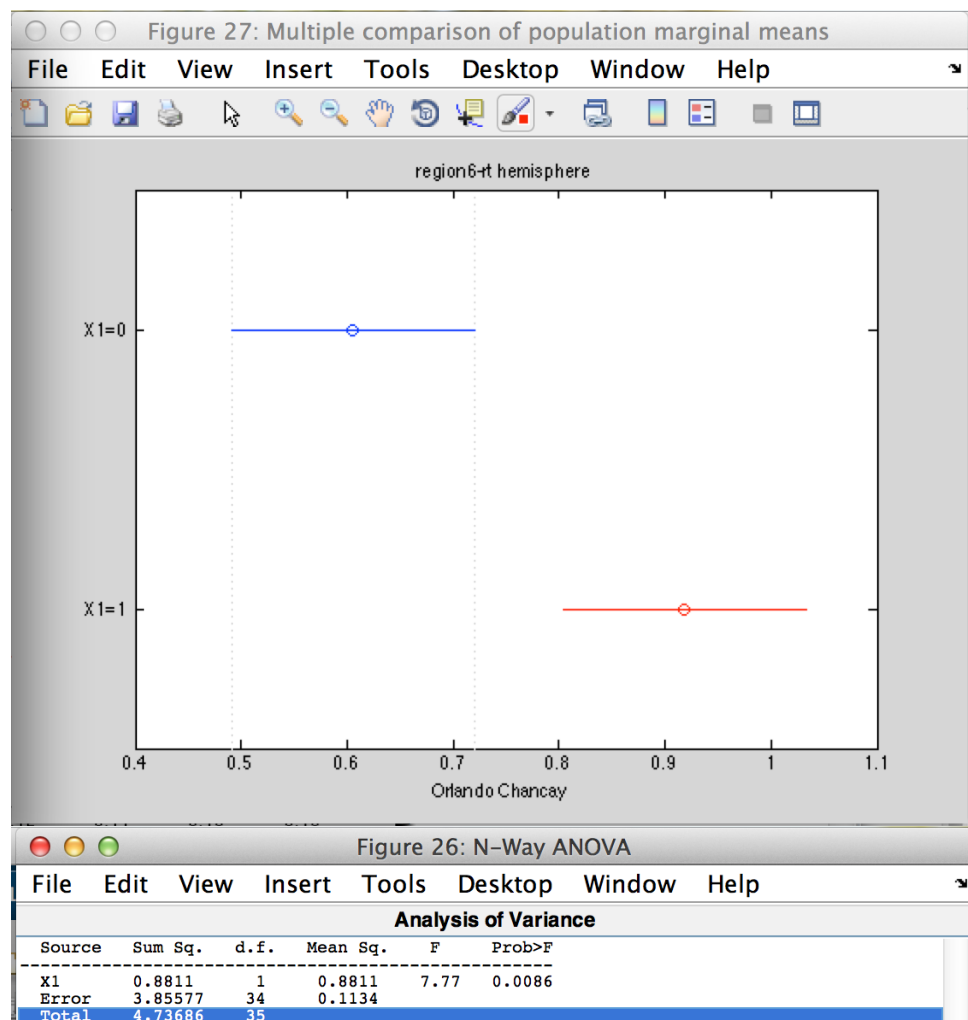


Figure 10: N-Way ANOVA

Analysis of Variance					
Source	Sum Sq.	d.f.	Mean Sq.	F	Prob>F
X1	4.3361	1	4.33611	8.22	0.0071
Error	17.9366	34	0.52755		
Total	22.2727	35			

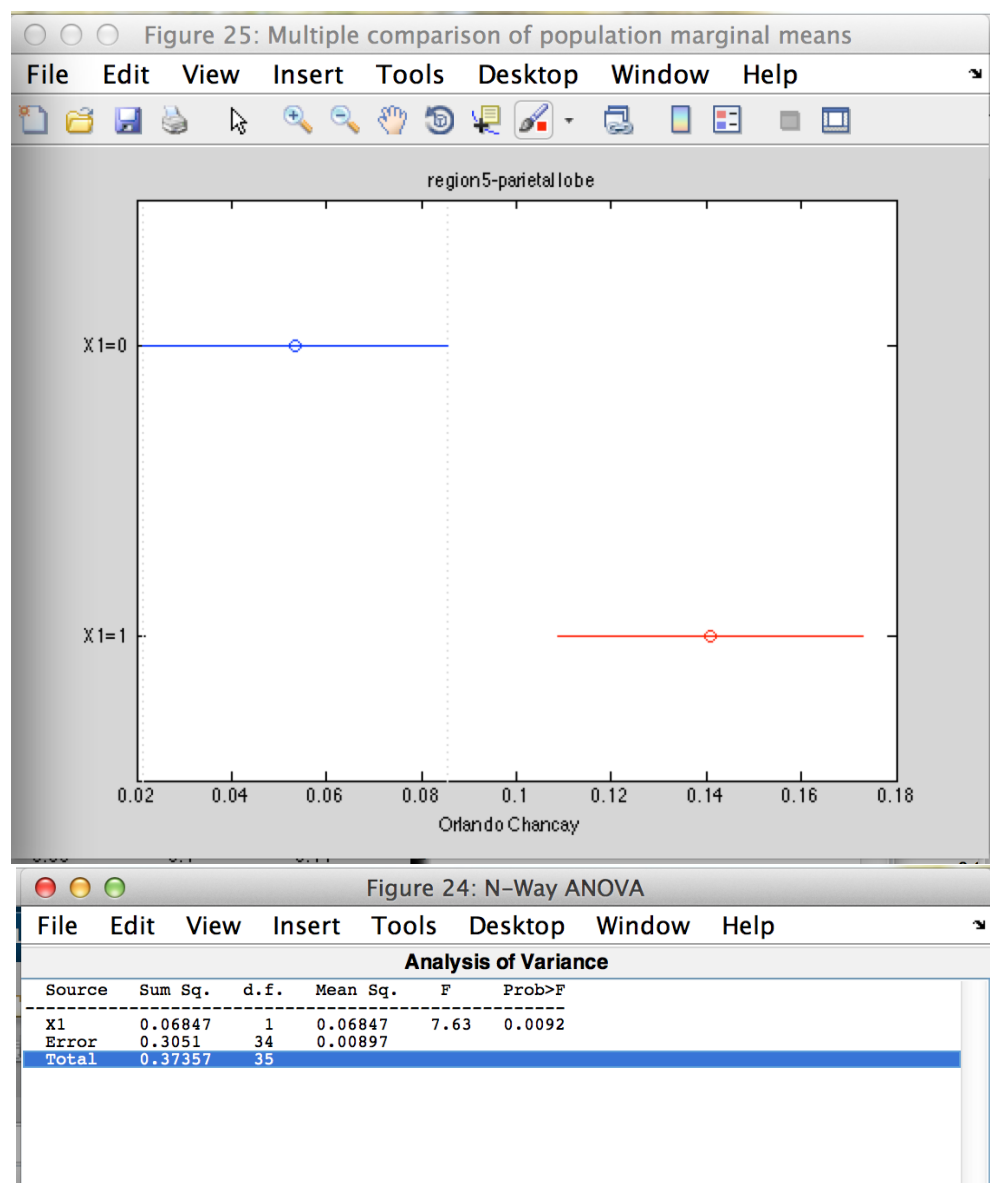
5. Volumen Hemisferio Derecho espacio MNI

Los resultados de la ANOVA demuestran que los pacientes de Parkinson presentan significativamente un mayor **Volumen de lesiones en el Hemisferio Derecho** que los controles sanos ($F(35) = 7.77$, $p < 0.0086$).



6. Volumen Lóbulo Parietal espacio MNI

En el análisis de Varianza (ANOVA) del Volumen del Lóbulo Parietal demuestran que los pacientes de Parkinson presentan significativamente un mayor **Volumen de lesiones en el Lóbulo Parietal en Sustancia blanca** que los controles sanos ($F(35) = 7.63$, $p > 0.0092$).



7. Volumen Cerebelo espacio MNI

Contrario todo lo que presumíamos y motivo de un análisis mas profundo para este caso especial, en el Cerebelo el análisis de Varianza (ANOVA) demuestran que los pacientes de Parkinson presentan significativamente menor Volumen de lesiones en Sustancia blanca que los Controles Sanos ($F(35) = 13.7$, $p < 0.0008$).

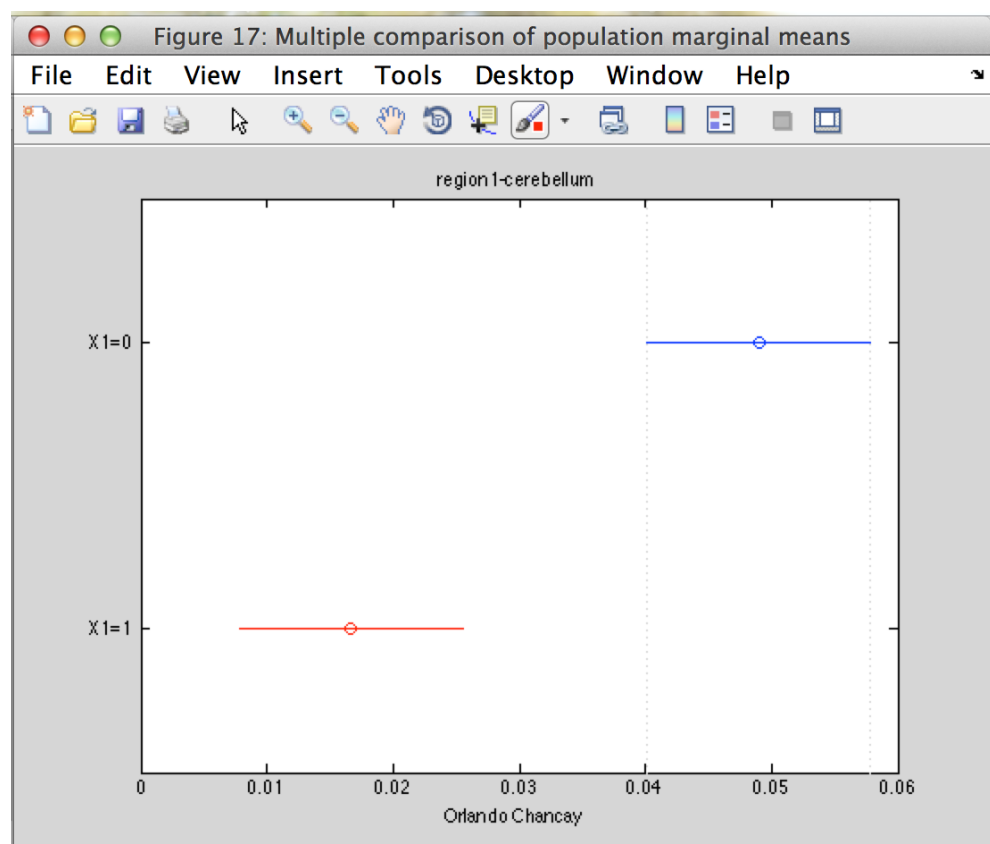


Figure 16: N-Way ANOVA

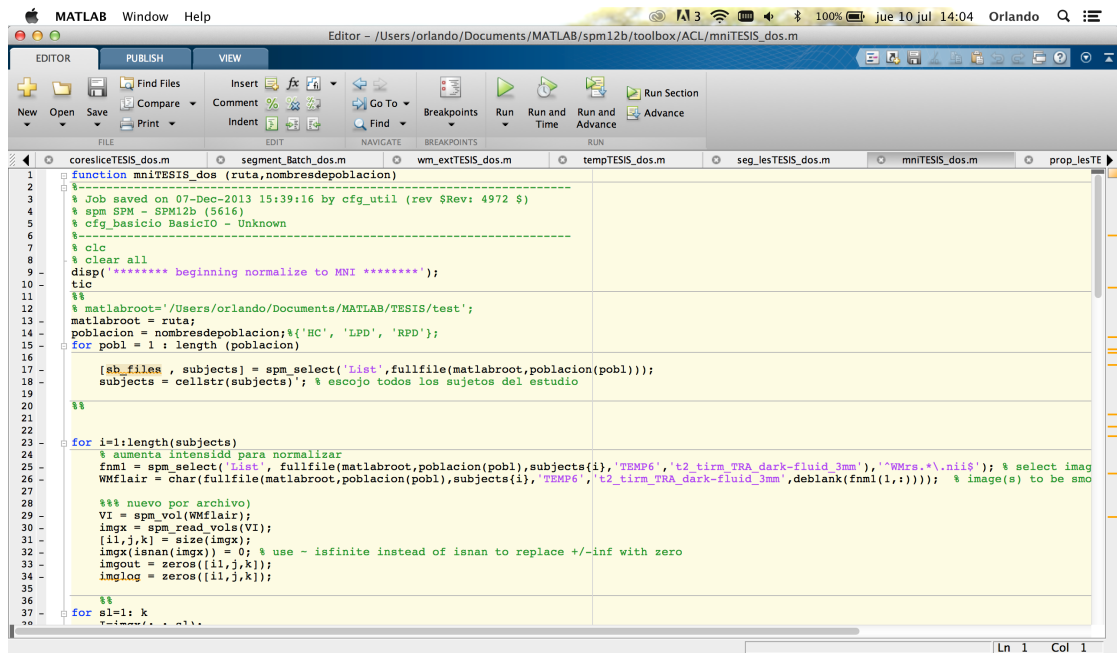
Analysis of Variance					
Source	Sum Sq.	d.f.	Mean Sq.	F	Prob>F
X1	0.00941	1	0.00941	13.7	0.0008
Error	0.02335	34	0.00069		
Total	0.03276	35			

ANEXO D.

Tabla de Resultados generales arrojada por ACL.

ANEXO E

Vista de las funciones de ACL escritas en Matlab.



```

1 function mniTESIS_dos (ruta,nombresdepoblacion)
2 %-----
3 % Job saved on 07-Dec-2013 15:39:16 by cfg_util (rev $Rev: 4972 $)
4 % spm SPM - SPM12b (5616)
5 % cfg_basico BasicIO - Unknown
6 %-----
7 % clc
8 % clear all
9 disp('***** beginning normalize to MNI *****');
10 tic
11 %%
12 % matlabroot='/Users/orlando/Documents/MATLAB/SPM12b/test';
13 matlabroot = ruta;
14 poblacion = nombresdepoblacion; %{'HC', 'LPD', 'RPD'};
15 for pobl = 1 : length (poblacion)
16
17     [sb_files , subjects] = spm_select('List',fullfile(matlabroot,poblacion(pobl)));
18     subjects = cellstr(subjects)'; % escojo todos los sujetos del estudio
19
20     %%
21
22     for i=1:length(subjects)
23         % aumenta intensidd para normalizar
24         fnml = spm_select('List', fullfile(matlabroot,poblacion(pobl),subjects{i}), 'TEMP6', 't2_tirm_TRA_dark-fluid_3mm'); % select imag
25         WMflair = char(fullfile(matlabroot,poblacion(pobl),subjects{i}), 'TEMP6', 't2_tirm_TRA_dark-fluid_3mm',deblank(fnml(1,:))); % image(s) to be smo
26
27         %% nuevo por archivo
28         VI = spm_vol(WMflair);
29         imgx = spm_read_vols(VI);
30         [il,j,k] = size(imgx);
31         imgx(isnan(imgx)) = 0; % use - isfinite instead of isnan to replace +/-inf with zero
32         imgout = zeros([il,j,k]);
33         imglog = zeros([il,j,k]);
34
35         %%
36         for sl=1: k
37             %-----
38

```