



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS
MAESTRIA EN CIENCIAS FÍSICAS
(FÍSICA MÉDICA)

TESIS

*“Reproducibilidad de la Anisotropía Fraccional en un Resonador
Magnético de 3T”*

Presenta

María Margarita López Titla

Tutor principal

Sarael Alcauter Solórzano

Comité tutorial:

Dr. Fernando A. Barrios Álvarez
M. en C. Rafael G. Favila Humara
M. en C. Juan José Ortiz Retana

Mayo del 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

A mis padres y hermanos por el apoyo, interés y cariño que siempre me muestran en cada proyecto que emprendo, por estar siempre a mi lado y por saber decir las palabras justas en el momento indicado.

Agradecimientos

Agradezco sinceramente la ayuda, asesoría y entusiasmo del M. en C. Sarael Alcauter Solórzano durante la realización de este proyecto.

Al Dr. Fernando A. Barrios Álvarez, al M. en C. Rafael G. Favila Humara y al M. en C. Juan José Ortiz Retana, por los consejos y propuestas que hicieron como parte de mi comité tutor para la mejora de dicho proyecto.

A la Dra. María de Lourdes Martínez Gudiño y a todo el equipo del departamento de Imágenes Cerebrales del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” por la colaboración y el permiso otorgado para la realización del proyecto.

A la Coordinación de Posgrado en Ciencias Físicas, división de Física Médica y a la Dra. María Esther Brandan.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca que me otorgó mediante la cual me pude sostener durante mis estudios de posgrado y al Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado (PAEP) por los recursos otorgados para la presentación del presente trabajo en congresos nacionales e internacionales durante los años 2010 y 2011.

A cada miembro de mi familia por su cariño.

A Víctor por su amor, cariño y comprensión siempre.

A Tere, Gris, Lile, Héctor, David, Maik y a todos mis amigos por las risas compartidas y por ser como son.

A Itzel Torres, Iván Rodríguez y Rosa Fajardo por su amistad y apoyo en esas horas de estudio. A cada uno de mis compañeros por su alegría y consejos.

A cada uno de los profesores que contribuyeron a incrementar mis conocimientos sobre Física Médica durante mis estudios de posgrado.

A Yanalté Herrero por toda la ayuda otorgada dentro de la administración de Posgrado en Ciencias Físicas.

Tabla de contenido

Dedicatoria	3
Agradecimientos	5
Summary	9
Resumen.....	11
Introducción	13
Objetivos	17
1. Introducción a la Difusión	19
1.1 Fenómeno de Difusión	21
1.2 La Difusión en Resonancia Magnética Clínica	23
1.3 Adquisición de Imágenes Pesadas a Difusión	24
1.4 Valor b en las Imágenes Pesadas a Difusión	25
1.5 Imágenes con Distintos Pesos de Difusión.....	27
1.6 Caracterización de la Difusión en Isotrópica y Anisotrópica.....	27
1.6.1 Estimación del Coeficiente Aparente de Difusión.....	27
1.6.2 Limitaciones del Coeficiente Aparente de Difusión.....	28
1.6.4 Tensor de Difusión.....	29
1.6.5 Índice de Anisotropía Fraccional (AF)	30
2. Reproducibilidad	33
2.1 Definición de Reproducibilidad	35
2.2 Importancia de la Reproducibilidad de una Medición	35
2.3 Método de Test-retest	36
2.4 Coeficientes Relacionados con la Reproducibilidad.....	37
2.4.1 Coeficiente de Variación (CV).....	37
2.4.2 Coeficiente de Repetibilidad (CR)	37
2.4.3 Coeficiente de Correlación Intra-Clase (CCI)	38
2.5 Evaluación de los Coeficientes: CV, CR y CCI.....	38
3. Método experimental	41
3.1 Justificación	43
3.2 Criterios de Inclusión, de Exclusión y de Eliminación	43

3.3 Sesiones de Adquisición	44
3.4 Condiciones de Adquisición.	45
3.5 Mapas de AF de Cerebro Completo, Esqueleto de Sustancia Blanca, Tractos de Interés.	45
3.6 Obtención de los Mapas de Anisotropía Fraccional.....	45
3.6.1 Mapas de AF de Cerebro Completo.	48
3.6.1.1 Mapas de AF del Esqueleto de Sustancia Blanca.	48
3.6.1.2 Mapas de AF de Tractos.	49
3.7 Reproducibilidad de los mapas de Anisotropía Fraccional.	51
3.8 Obtención del Mapa promedio de AF.....	52
3.8.1 Procedimiento de Obtención de los Mapas Promedio de AF.	52
4. Resultados	53
4.1 Estimación de la Reproducibilidad	55
4.1.1 Estimación de la Reproducibilidad para Cerebro Completo y Esqueleto de Sustancia Blanca	55
4.1.2 Reproducibilidad de Tractos del Atlas de Tractografía de la Universidad Johns Hopkins.....	60
4.1.3 Intervalos de Confianza del Coeficiente de Correlación Intra-clase.	66
4.1.3.1 Cerebro completo.	67
4.1.3.2 Esqueleto de Sustancia Blanca.....	68
4.1.3.3 Radiación Talámica Anterior Izquierda.	69
4.2 Mapas de AF Promedio.	70
4.2.1 Mapas promedio AF para Cerebro Completo.	70
4.2.2 Mapa Promedio de AF para Esqueleto de Sustancia Blanca.....	72
4.2.3 Valores de AF Promedio de Tractos del Atlas de Tractografía de la Universidad Johns Hopkins.....	73
5. Conclusiones.....	79
Anexo 1. Scripts Utilizados en el Cálculo de los Coeficientes para Estimar la Reproducibilidad.	83
Bibliografía	89

Summary

Fractional Anisotropy (FA) is a parameter obtained from diffusion tensor imaging, which allows to characterize the water self diffusivity into the brain. When the water diffusivity is free of obstacles it is called isotropic, and anisotropic when it is affected by obstacles. The FA takes values from 0 to 1 and it is equal to 0 if the water self diffusivity is isotropic and equal to 1 if the water self diffusivity is totally anisotropic.

It is important to measure the reproducibility of the FA values since abnormal values can reflect changes of tissue organization at cellular level into the brain.

The aim of this study was to estimate the reproducibility of FA between two immediate acquisitions and between two acquisitions separated by 17 days in average in a sample of twelve healthy subjects.

Diffusion images were obtained with a 3T MR scanner (Phillips, Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands), sampling 32 independent diffusion directions with $b=800 \text{ s/mm}^2$ and a volume with $b=0 \text{ s/mm}^2$, acquiring 70 axial slices with a final resolution of $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$. The acquisition was repeated immediately in the same session (short term procedure) and two weeks after approximately (long term procedure). The FA maps for each subject were processed using FSL v.4.1. software.

The variation coefficient (VC), repeatability coefficient (RC) and intraclass correlation coefficient (ICC) were calculated in voxel wise fashion for both short and long terms, for FA maps for whole brain, white matter skeleton and tracts defined by the Johns Hopkins University Tractography Atlas.

The values obtained for the different coefficients show that the short term reproducibility is better than the long term reproducibility for all FA maps studied. These values allow the characterization of reproducibility of the equipment used; these can be representative for other 3T MR equipment under similar conditions.

Resumen

Los mapas de anisotropía fraccional (AF), que se adquieren a partir de imágenes pesadas a difusión en equipos de resonancia magnética, son útiles para caracterizar la difusión del agua dentro de los tejidos, lo que permite conocer el estado de las estructuras tisulares que se encuentran dentro del cerebro, en especial en sustancia blanca.

El objetivo de este proyecto consistió en evaluar la reproducibilidad a corto y a largo plazo de los mapas de AF que se obtienen con las imágenes pesadas a difusión adquiridas usando el resonador magnético de 3T (Philips Medical System, Eindhoven, Holanda), del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”.

En el presente estudio participaron doce sujetos sanos a los cuales se les realizó tres estudios de difusión en dos sesiones de adquisición. En la primera sesión se adquirieron dos estudios de difusión de manera consecutiva y en la segunda sesión (en promedio 17 días después de la primera) se adquirió el tercer estudio. Las imágenes pesadas a difusión se procesaron con el software especializado FSL v.4.1.6. y se obtuvieron los mapas de anisotropía fraccional de cerebro completo, esqueleto de sustancia blanca y de tractos de interés definidos en el atlas de tractografía de la Universidad Johns Hopkins.

La reproducibilidad a corto plazo se evaluó con los mapas de anisotropía fraccional correspondientes al primer y segundo estudio y la de largo plazo con los mapas del primer y tercer estudio. Se obtuvieron mapas a corto y largo plazo de los coeficientes de: variación, repetibilidad y de correlación intra-clase para cerebro completo, esqueleto de sustancia blanca y tractos.

Los valores que se obtuvieron de los coeficientes anteriores indican que la reproducibilidad a corto plazo es mejor que la de largo plazo, para todos los mapas de AF analizados.

Por otro lado, el coeficiente de correlación intra-clase evidencia una mejor reproducibilidad a corto plazo para mapas AF de los tractos, que para mapas AF de cerebro completo y de esqueleto de sustancia blanca, lo que indica que la reproducibilidad es mejor para zonas donde hay sustancia blanca, es decir en regiones donde la difusión del agua es anisotrópica y que el método por el cual se obtuvieron los mapas de los tractos enmascarados es más reproducible que el método de adquisición de los mapas de esqueleto de sustancia blanca.

Introducción

La técnica de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) nació con el descubrimiento de dicho fenómeno en 1945 por: Bloch, Hansen, Packard, Torrey, Pound y Purcell. Sus descubrimientos fueron tan importantes que en 1952 Purcell y Bloch recibieron el premio Nobel de Física.

La imagen por resonancia magnética (IRM) es una técnica útil para el estudio y diagnóstico de distintas enfermedades y padecimientos, tiene como ventaja sobre otras técnicas de diagnóstico el ser no invasiva, lo que permite la adquisición de estudios sin utilizar radiación ionizante.

Por medio de esta técnica se pueden adquirir estudios morfológicos y funcionales del sujeto de estudio. Las imágenes morfológicas de una región de interés son imágenes adquiridas con contrastes distintos. En imagen por resonancia magnética se evalúan imágenes en función de niveles de grises que son adquiridas con diferentes contrastes, existen entre otros, tres contrastes principales que son: T1, T2 y peso a difusión, su elección depende de lo que se quiere estudiar.

Las imágenes con peso a difusión son sensibles a la difusión del agua en los tejidos del área de interés, son indispensables en el diagnóstico de ciertos padecimientos como las isquemias, debido a que éstas se pueden detectar mucho antes por medio de estas imágenes que con imágenes pesadas a T1 o a T2 (Moseley, y otros, 1990).

La difusión del agua es movimiento browniano de las moléculas de agua, la cual se puede evaluar por IRM al medir la atenuación de la señal de resonancia magnética en función del peso de difusión (llamado b), lo cual se explicará más adelante.

Por medio de las imágenes pesadas a difusión se pueden obtener mapas de anisotropía fraccional, mediante los cuales se puede caracterizar la difusión del agua voxel por voxel, en isotrópica y en anisotrópica.

La difusión del agua se considera isotrópica cuando las partículas tienen la misma probabilidad de moverse en todas direcciones y se representa gráficamente por medio de

una esfera, esto sucede cuando el medio en el que se difunden está libre de obstáculos. Por el contrario, la difusión es anisotrópica cuando las moléculas del agua tienen una dirección preferencial de difusión, lo cual se representa de manera gráfica por una elipse. En concordancia con lo anterior, se ha observado que la difusión del agua en el cerebro es isotrópica en regiones como los ventrículos y sustancia gris y anisotrópica en regiones con sustancia blanca y en tejidos como músculo esquelético.

La difusión del agua en sustancia blanca es anisotrópica debido a que está formada de axones también llamados fibras cerebrales, los cuales son materia ordenada que siguen una dirección y debido a que las moléculas de agua tienden a difundirse en la dirección de las fibras, se puede estimar la dirección preferencial de difusión de dichas moléculas, relacionando esta dirección con la orientación de los axones. Por lo que los mapas de anisotropía fraccional son útiles para estudiar las conexiones entre regiones del sistema nervioso central, lo que ayuda a entender mejor el funcionamiento entre el cerebro y la espina dorsal.

La comparación de los mapas de anisotropía fraccional entre sujetos es necesaria en estudios de investigación que involucren cambios significativos en sustancia blanca, que puedan servir para evaluar la integridad de los tractos, ayudando con esto en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades. Sin embargo para que los mapas de AF de varios sujetos puedan ser comparados entre ellos, es necesario asegurar que las regiones anatómicas de un mapa AF de un sujeto correspondan de manera unívoca a las mismas regiones anatómicas de otro mapa AF de otro sujeto. Esto es difícil de asegurar debido a que la morfometría de los mapas AF de varios sujetos no es la misma, por lo que es importante aplicar un corrección adecuada que haga coincidir los mapas AF de varios sujetos con en sus regiones anatómicas.

El corrección de los mapas puede ser lineal o no lineal. El primero consiste en movimientos de traslación, rotación y escalamiento lineal de los mapas de AF, mientras que el corrección no lineal implica deformaciones locales del cerebro que ayuden a que las distintas áreas anatómicas coincidan de mejor manera entre ellas.

El método de *Tract Based Spatial Statistics* (TBSS) trata de resolver los problemas de corrección para mapas de sustancia blanca y da como resultado el mapa del esqueleto de sustancia blanca que representa de manera espacial el centro común de sustancia blanca de todos los sujetos.

El TBSS consiste en hacer un corrección lineal y uno no lineal a un mapa estándar, después calcula un mapa promedio de AF a partir del cual saca el centro común de sustancia blanca de todos los sujetos, después el mapa de AF de cada sujeto se proyecta al centro común de sustancia blanca, de tal manera que cada voxel del esqueleto toma el valor AF del centro del tracto relevante más cercano, perpendicular al esqueleto.

El objetivo de este proyecto es estimar la reproducibilidad de los mapas de Anisotropía Fraccional obtenidos con un resonador magnético de 3T. Los mapas de interés son mapas AF de: cerebro completo, de esqueleto de sustancia blanca y de tractos.

Estimar la reproducibilidad es importante debido a que es una manera de saber qué tan confiable es el valor obtenido de AF en cada voxel del mapa. Esto da como resultado que el valor del parámetro pueda ser comparado con otro que haya sido obtenido en las mismas condiciones y con la misma técnica de adquisición, permitiendo con esto el desarrollo y avance de la técnica tanto en el ámbito de investigación como en el clínico.

La estimación de la reproducibilidad de un parámetro es una manera de evaluar la técnica de adquisición de éste, lo que ayuda a tener la certeza de que los diagnósticos clínicos y la clasificación de sujetos basados en los valores del parámetro de estudio sean más robustos. Si resulta que la técnica de adquisición no da valores reproducibles del parámetro, se puede hacer un análisis minucioso de los factores que contribuyen a que la técnica de adquisición sea pobre, mejorando con esto el método de adquisición.

Objetivos

Objetivo General

Evaluar la reproducibilidad a corto y a largo plazo de la Anisotropía Fraccional (AF) que se adquiere con el resonador magnético de 3T, propiedad del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”.

Objetivos Específicos

Primer Objetivo

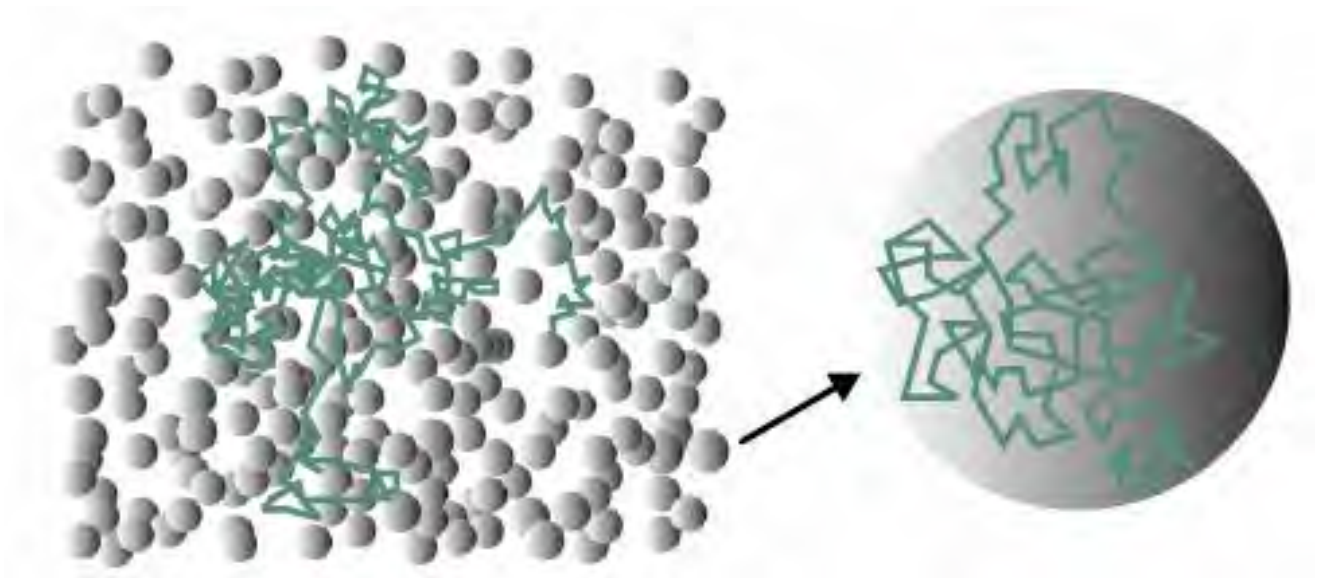
Obtener mapas de los coeficientes de: variación (CV), repetibilidad (CR) y correlación intra-clase (CCI), para mapas de AF de: cerebro completo, esqueleto de sustancia blanca y tractos predefinidos en el atlas de tractografía de la Universidad Johns Hopkins incluidos en la librería de FSL. Los tractos a evaluar son los siguientes:

- Radiación Talámica Anterior (RTA).
- Tracto Corticoespinal (TCE).
- Fascículo del Cíngulo (en la región del giro del cíngulo) (GC).
- Fascículo del Cíngulo (en la región del hipocampo) (GC).
- Partes del fascículo del cuerpo caloso:
 - Fórceps menor (Fm): Fibras que unen ambos lóbulos frontales.
 - Fórceps mayor (FM): Fibras que unen ambos lóbulos occipitales.
- Fascículo Fronto-Occipital Inferior (FFOI).
- Fascículo Longitudinal Inferior (FLI).
- Fascículo Longitudinal Superior (FLS).
- Fascículo Uncinado (FU).
- Fascículo Longitudinal Superior (FLS) (en la región temporal).

Segundo Objetivo

Calcular los mapas de AF promedio para los 12 sujetos participantes, para cerebro completo, esqueleto de sustancia blanca y de los tractos antes mencionados.

1. Introducción a la Difusión



La difusión del agua en resonancia magnética

1.1 Fenómeno de Difusión

La difusión es el movimiento browniano o aleatorio de las moléculas que componen un medio, éste es un fenómeno que no debe ser confundido con otros fenómenos que requieren de una fuerza externa para que se presenten, como los son los fenómenos de convección o de dispersión.

Un ejemplo de difusión se puede observar cuando se deja caer una gota de tinta en un vaso de agua, en el momento en que la gota de tinta entra en contacto con el agua, la tinta comienza a esparcirse en el agua de manera radial.

El fenómeno de difusión se explica con la ley de Fick (Fick, 1855) (Fick & Cowper, 1855) que relaciona el flujo con el gradiente de concentración en un medio por la siguiente ecuación.

$$J = -D\nabla C \quad (1.1)$$

Donde J es el flujo de partículas, ∇C la diferencia de concentraciones y D la constante de difusión característica de cada medio. La constante de difusión de cada medio depende del tamaño de sus moléculas y de la temperatura y características microestructurales de sus alrededores.

La difusión es sólo el resultado de colisiones entre moléculas o átomos de un medio, ya sea en estado líquido o gaseoso, ocurre inclusive en equilibrio termodinámico, es decir cuando en el medio la temperatura y la presión son constantes. La ley de Fick establece que el flujo de difusión es cero cuando no existe un gradiente de concentración, sin embargo, incluso cuando no hay un gradiente de concentración existe difusión, debido a los movimientos microscópicos de las moléculas.

Uno de los primeros en observar el fenómeno de difusión fue Robert Brown, el cuál fue el primero en reportar el movimiento azaroso de los granos de polen sumergidos en agua (Brown, 1828). Al principio Brown pensó que los granos de polen tenían vida, sin embargo desechó esta hipótesis al observar que partículas de polvo o metal tenían un comportamiento similar.

En 1905 Albert Einstein observó que partículas pequeñas suspendidas dentro en un líquido realizan movimientos azarosos similares a los observados por Brown (Einstein, 1905) (Einstein, 1926) (Fürth & Cowper, 1956). Para explicar este fenómeno Einstein utilizó un marco teórico probabilístico e introdujo el término *distribución de desplazamientos*, con el cual se cuantifica la fracción de partículas que atraviesan cierta distancia dentro de un lapso de tiempo determinado, o lo que es lo mismo, la probabilidad de que una sola partícula realice este desplazamiento.

Para la difusión libre, la distribución de desplazamientos adquiere la forma de una función gaussiana, donde el coeficiente de difusión del medio determina el ancho de dicha función (*FWHM*), como se muestra en la siguiente figura (Basser & Özarslan, 2009).

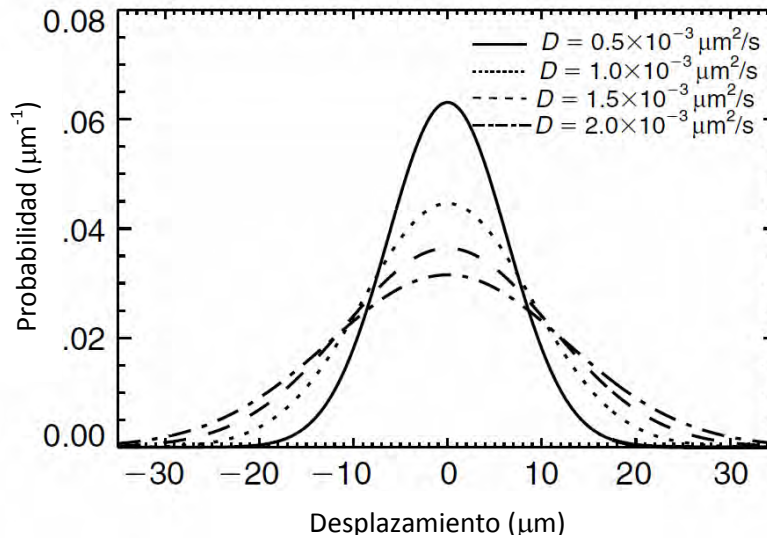


Figura 1.1 La distribución gaussiana de desplazamientos para diferentes coeficientes de difusión, con tiempo de observación de 40 ms tomada de (Basser & Özarslan, 2009).

Usando lo anterior Einstein pudo derivar una expresión que relaciona el coeficiente de difusión clásico D con el desplazamiento promedio del ensamble de partículas; caracterizando de esta manera el movimiento Browniano (Einstein, 1905).

$$\langle x^2 \rangle = 6D\Delta \quad (1.2)$$

donde $\langle x^2 \rangle$ es el desplazamiento promedio al cuadrado de las partículas durante el tiempo de difusión Δ y el coeficiente de difusión es D , esto es en el caso de tres dimensiones debido a que el caso general es el que sigue:

$$\langle x^2 \rangle = 2nD\Delta \quad (1.3)$$

donde n es el número de dimensiones.

El coeficiente de difusión del agua a 37°C (temperatura del cuerpo humano) es de $3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ por lo que al observar el movimiento de las moléculas de agua durante 30 ms, éstas se habrán desplazado aproximadamente 25 μm en todas las direcciones de acuerdo a la ecuación anterior (Basser & Özarslan, 2009).

1.2 La Difusión en Resonancia Magnética Clínica

La difusión del agua también llamada en resonancia magnética movimiento incoherente intra-voxel, se presenta a nivel microscópico y es del orden de 10^{-4} a 10^{-8} m, ésta es afectada dentro de los tejidos por diferentes factores, como lo son: la presencia de membranas celulares, macromoléculas o citoesqueleto (Tanner & Stejskal, 1968), de esta manera al estimar el efecto que tiene la presencia de estos factores en el movimiento azaroso de las moléculas de agua se puede obtener de manera indirecta información de la microestructura biológica de los tejidos.

Las imágenes de resonancia magnética que son sensibles a la difusión del agua se llaman imágenes pesadas a difusión, éstas son indispensables en el diagnóstico de ciertos padecimientos como lo son los infartos cerebrales, debido a que éstas se pueden detectar mucho antes por medio de imágenes pesadas a difusión que por imágenes con contrastes T1 o T2 (Moseley, y otros, 1990)

La difusión del agua puede ser isotrópica (las moléculas de agua tienen la misma probabilidad de difusión en todas las direcciones) en sustancia gris y anisotrópica en tejidos como: sustancia blanca, nervios y músculo esquelético. Lo anterior se debe principalmente a la organización de los tejidos, ya que la sustancia blanca es el conjunto de fibras o axones llamados tractos que tienen una dirección específica, mientras que la sustancia gris está formada principalmente por los somas de las neuronas y no tiene una organización direccional.

La difusión del agua en sustancia gris se puede evaluar de manera confiable por medio de un valor escalar llamado coeficiente aparente de difusión (ADC), sin embargo este valor no es útil en tejidos con difusión anisotrópica y es necesario el uso de un método vectorial como el tensor de difusión para caracterizar la difusión en estos tejidos.

La difusión de las moléculas de agua es anisotrópica en sustancia blanca principalmente por la organización de las fibras en forma paralela, sin embargo hay otros factores biológicos que pueden influir en el grado de anisotropía, como lo son: las dimensiones del axón, el grosor de la capa de mielina, el espacio extracelular, la permeabilidad de la membrana o el intercambio químico. Se ha observado que la anisotropía se presenta en nervios mielinizados y no mielinizados e incluso para ciertos casos la anisotropía es mayor en nervios no mielinizados, lo que puede dar pauta a pensar que la anisotropía de la difusión depende en gran manera del grosor de los axones, sin embargo para nervios que tengan las mismas características estructurales y sólo difieran en la presencia de mielina, el nervio mielinizado siempre tendrá mayor grado de anisotropía (Beaulieu C., 2002).

Las imágenes pesadas a difusión también son útiles para estudiar las conexiones entre neuronas que existen en el sistema nervioso central. Ya que los axones de las neuronas funcionan como líneas de transmisión entre diferentes regiones, es necesario saber cómo están conectadas las diferentes regiones anatómicas del sistema nervioso central, para entender el

funcionamiento del cerebro y de la espina dorsal. Debido a que las moléculas de agua tienden a difundirse en la dirección de las fibras, se puede estimar la dirección preferencial de difusión de las moléculas, relacionando esta dirección con la orientación de los axones.

1.3 Adquisición de Imágenes Pesadas a Difusión

Las secuencias usadas normalmente en resonancia magnética no son sensibles a la difusión del agua en los tejidos, por lo que no pueden detectarla. La manera actual en que las secuencias de RM se hacen sensibles a la difusión del agua es por medio de la aplicación de dos pulsos de gradiente de campo magnético con polaridad opuesta dentro de una secuencia *espín-eco* como se ilustra en la Figura 1.2. Esta secuencia fue introducida en 1965 por Stejskal y Tanner y también es conocida como *Pulso Gradiente Espín-eco* (PGSE).

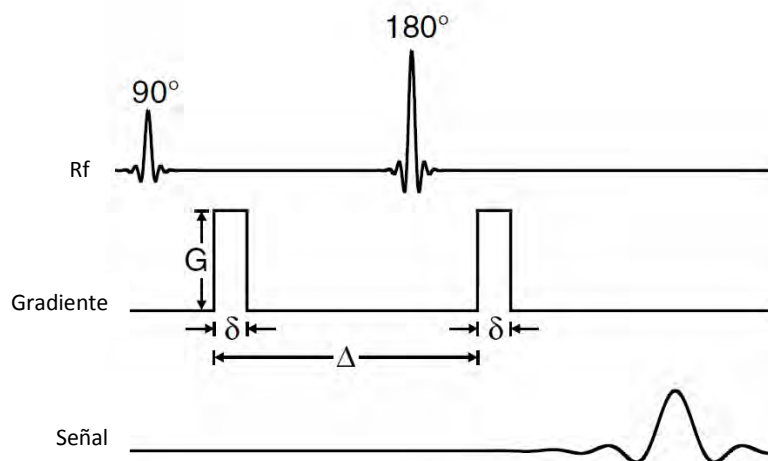


Figura 1.2 Secuencia Stejskal y Tanner tomada de (Basser & Özarslan, 2009), donde G y δ son la intensidad y duración de los pulsos gradiente respectivamente y Δ el tiempo entre ambos pulsos (también llamado tiempo de difusión).

El primer pulso gradiente, llamado de desfaseamiento, se aplica después del pulso de excitación de 90° de la secuencia *espín-eco*, debido a esto cada molécula de agua experimenta un campo magnético neto de

$$B_0 + G(r(t)) \tag{1.4}$$

donde B_0 es la intensidad del campo magnético principal del equipo y $r(t)$ es el vector de posición de las moléculas de agua a un tiempo t .

Debido a que las moléculas de agua son perturbadas por distintas intensidades de campo, dependiendo de su localización y de la dirección del gradiente, las moléculas afectadas por una intensidad de campo mayor van a resonar a mayor frecuencia y las afectadas por una

intensidad de campo menor resonarán a menor frecuencia. Lo anterior ocasiona una pérdida de fase entre las señales individuales de las moléculas de agua, lo que implica que la intensidad inicial de la señal después del pulso de 90° disminuya.

Al aplicar el segundo pulso gradiente (llamado de reenfasamiento, el cual es de polaridad opuesta debido al pulso de inversión de 180°), las moléculas que resonaban a las más altas frecuencias ahora comenzarán a resonar a frecuencias más bajas; de manera opuesta, las que resonaban a las frecuencias más bajas resonarán a frecuencias más altas, lo que ocasiona que todas las moléculas de agua vuelvan a resonar a la misma frecuencia, haciendo que las señales individuales de cada molécula vuelvan a estar en fase, recuperando de esta manera la intensidad inicial de la señal. Sin embargo, la intensidad de señal inicial sólo se recupera del todo si las moléculas de agua no cambian de posición durante el tiempo de difusión. Debido a que la difusión del agua es un fenómeno que está presente en todo momento, la posición de las moléculas cambia, lo que da como resultado que la intensidad final de la señal sea menor a la intensidad inicial; de esta manera en 1965 Stejskal y Tanner construyeron una secuencia de *RM* sensible a la difusión del agua en los tejidos.

1.4 Valor b en las Imágenes Pesadas a Difusión

Las ecuaciones que Felix Bloch introdujo en 1946 para describir el fenómeno de resonancia magnética nuclear, mediante las cuales se obtiene la magnetización nuclear en función de los tiempos de relajación T_1 y T_2 (Bloch, 1946), no consideran la atenuación de la señal de resonancia magnética debida al fenómeno de difusión (Torrey, 1956). Para tomar en cuenta el fenómeno de difusión, la solución a dichas ecuaciones debe ser modificada. En el caso especial de la secuencia *PGSE* se toma la solución de la ecuación de Bloch para una secuencia *espín-eco* simple, que es la siguiente (Pipe, 2009):

$$f(x, y) = M_0(1 - e^{-TR/T_1})e^{-TE/T_2} \quad (1.5)$$

donde $f(x, y)$ es la señal final de la secuencia *espín-eco*, M_0 es la magnetización nuclear, TR el tiempo de repetición y TE el tiempo de eco. La Figura 1.3 muestra una representación esquemática de la secuencia *espín-eco*.

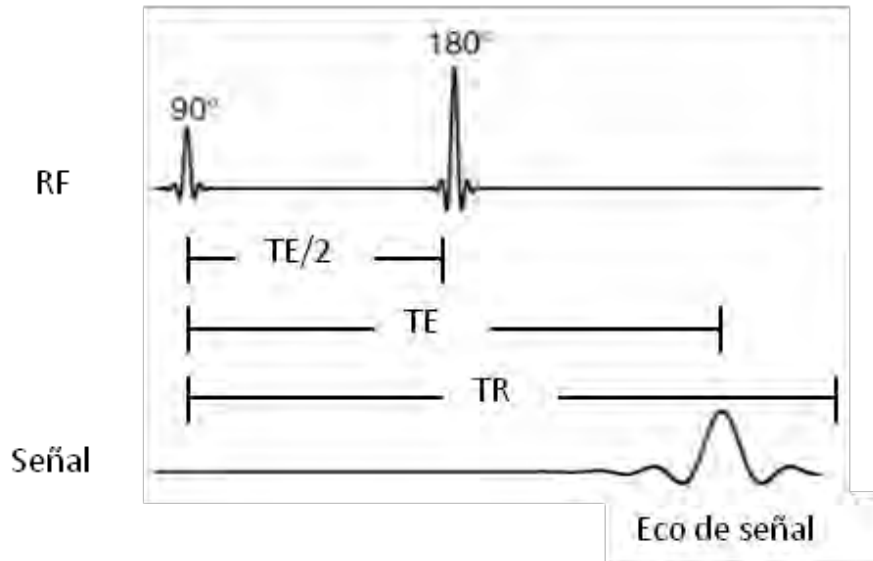


Figura 1.3 Secuencia Espín-eco, donde TR (tiempo de repetición) es el lapso de tiempo en el que se vuelve a dar un pulso de excitación de 90° y TE (tiempo eco) es el tiempo en el que la señal RM es registrada.

Al agregar los pulsos de gradiente de campo magnético a la secuencia *espín-eco* como se muestra en la figura 1.2. La solución a la ecuación de Bloch se modifica de la siguiente manera (Pipe, 2009):

$$f(x, y) = M_0(1 - e^{-TR/T1})e^{-TE/T2}e^{-bD} \quad (1.6)$$

donde $b = \int |k_x(t)|^2 dt$ y k_x es un parámetro que integra el factor de forma del pulso gradiente de la secuencia PGSE y que queda expresado como $k_x = \gamma \int_0^t G(t) dt$, donde γ es la constante giromagnética característica de cada elemento (la constante γ del hidrógeno es 42.58 MHz/T).

Para pulsos gradiente rectangulares como los usados en la secuencia de PGSE el factor b de la solución queda definido como sigue (Tofts, 2003).

$$b = (\gamma G \delta)^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (1.7)$$

En resonancia magnética lo que caracteriza el grado de peso a difusión de una imagen es el factor b antes descrito. Los valores del factor b que se utilizan comúnmente para la obtención de imágenes pesadas a difusión están entre 800 y 1000 s/mm² (Armitage & Bastin, 2001).

1.5 Imágenes con Distintos Pesos de Difusión

Como se explicó en la sección 1.3, al aplicar la secuencia *PGSE* hay distintos factores que influyen en la pérdida de la intensidad de la señal final (con peso a difusión) con respecto a la intensidad de la señal inicial (sin peso a difusión); la presencia del fenómeno de difusión en los tejidos es uno de ellos, pero la pérdida de fase entre las señales individuales de cada molécula también se debe al tiempo de relajación T_2^* .

Para poder optimizar la secuencia *PGSE* y hacer que ésta sea más sensible al fenómeno de difusión que a cualquier otro factor de pérdida de señal, es necesario considerar los parámetros que se pueden manipular experimentalmente en la secuencia, de esta manera se pueden obtener imágenes con diferentes pesos de difusión. Dichos parámetros son los siguientes: la intensidad y tiempo de duración del pulso gradiente, G y δ respectivamente, la constante de difusión D y el tiempo de difusión Δ , por lo que, la atenuación de la señal final queda expresada en función de estos cuatro parámetros.

$$f(\Delta, D, G, \delta) = \frac{S}{S_0} \quad (1.8)$$

donde S es la intensidad final de la señal con peso a difusión ($b > 0$) y S_0 es la intensidad inicial de la señal, que no tenía peso a difusión ($b = 0$).

Como lo que se quiere medir es la constante de difusión D , los parámetros que se pueden controlar experimentalmente son δ , G y Δ . Se tiene que considerar que al aumentar el tiempo de difusión Δ , se favorece la atenuación de la señal debida al efecto T_2^* y al aumentar la duración de los gradientes δ no hay tiempo suficiente para el reenfasamiento (por ello la duración de los pulsos gradiente suele ser de 1 a 100 ms (Mori S. , 2007). Para optimizar la adquisición de la secuencia *PGSE* lo que se hace es aumentar la intensidad de campo de los pulsos gradientes G para que se puedan obtener imágenes con distintos pesos a difusión.

1.6 Caracterización de la Difusión en Isotrópica y Anisotrópica.

1.6.1 Estimación del Coeficiente Aparente de Difusión.

Debido a que el par de pulsos gradiente de difusión pueden ser aplicados en cualquier dirección, lo más usual para generar un mapa de difusión es variar la intensidad del pulso gradiente G de manera lineal.

En tejidos donde la orientación de la difusión del agua es independiente de la orientación del tejido, los mapas de difusión se generan a partir de sólo dos imágenes con distintos pesos a difusión, es decir, una con valor b_1 y otra con valor b_2 . El coeficiente de difusión que se obtiene con este procedimiento es independiente de la dirección de los tejidos y es el llamado coeficiente aparente de difusión (*ADC*) (Jones, 2009). Se dice que es aparente debido a que no equivale de manera exacta al coeficiente de difusión intrínseca correspondiente al fenómeno de difusión descrito por Brown, sino que depende en mayor manera de las interacciones de las moléculas de agua con las estructuras celulares del medio en un tiempo determinado de difusión (Beaulieu C. , 2002).

En este caso la atenuación de la señal de *RM* debida al efecto de difusión se obtiene a partir de la ecuación de Bloch y se expresa de la siguiente manera:

$$\frac{f(b_1)}{f(b_2)} = e^{-(b_1-b_2)ADC} \quad (1.9)$$

donde $f(b_1)$ y $f(b_2)$ son las intensidades de señal con los diferentes pesos de difusión.

De la ecuación anterior se obtiene que el valor de *ADC* se puede obtener de la siguiente manera:

$$ADC = \frac{1}{(b_2-b_1)} \ln \left(\frac{f(b_1)}{f(b_2)} \right) \quad (1.10)$$

En la práctica, para generar un mapa de difusión basta con obtener dos imágenes: una sin peso a difusión (es decir con $b_1 = 0$) y otra pesada a difusión (con valor b distinto de cero), simplificando de esta manera la obtención del *ADC* (Le Bihan, 1986).

1.6.2 Limitaciones del Coeficiente Aparente de Difusión.

La estimación del *ADC* por medio de *RM* hace que ésta sea una técnica cuantitativa no invasiva sensible a cualquier cambio en las estructuras celulares que alteren el desplazamiento de las moléculas de agua por unidad de tiempo.

De acuerdo a la sección 1.6.1. la microestructura de los tejidos afecta la manera en que el agua se difunde en ellos, por lo que también afecta valor de *ADC* obtenido. Cuando las moléculas de agua encuentran obstáculos (como membranas celulares y macromoléculas) a lo largo del movimiento azaroso que realizan, el desplazamiento promedio de éstas será menor que el observado para moléculas de agua en medios libres de obstáculos. Se ha encontrado que el valor de *ADC* medido en tejidos que presentan dicho tipo de obstáculos es hasta cuatro veces menor que el valor obtenido en tejidos libres de obstáculos o moléculas de agua libre (Le Bihan, 1986).

También se ha observado que el valor de ADC medido en ciertas partes del cerebro, como en sustancia blanca (Doran, y otros, 1990), depende fuertemente de la dirección en que se aplica el pulso gradiente de difusión (Moseley, y otros, 1990). Conforme más orden tenga el tejido que se está muestreando en la imagen mayor será la dependencia del valor ADC con la dirección del gradiente de difusión.

Por lo anterior es necesario el desarrollo de técnicas cuantitativas que caractericen a la difusión del agua con valores que no dependan fuertemente de la dirección del gradiente de difusión o de la dirección de los tejidos.

1.6.4 Tensor de Difusión.

La difusión del agua se puede estimar y caracterizar mediante distintas técnicas cuantitativas. Una técnica es por medio del tensor de difusión que tiene como ventaja ser menos dependiente de la dirección de los tejidos y del pulso gradiente de difusión, por lo que no depende de la orientación del sujeto en el escáner y es mejor para la caracterización de la difusión del agua en áreas anisotrópicas. Este modelo toma en cuenta que los desplazamientos de las moléculas de agua por unidad de tiempo no son iguales en todas las direcciones.

El tensor de difusión se define de la siguiente manera:

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (1.11)$$

donde D_x , D_y y D_z corresponden a desplazamientos de las moléculas de agua a largo de los tres ejes principales del escáner y los valores que no se encuentran en la diagonal del tensor corresponden a desplazamientos de las moléculas de agua en direcciones diferentes. Es importante notar que los valores D_{xy} , D_{xz} y D_{yz} no corresponden a los valores del coeficiente aparente de difusión medido en esas direcciones, por lo que estos valores no pueden sustituir los parámetros del tensor de difusión fuera de la diagonal (Jones, 2009).

A pesar de que Stejskal y Tanner reconocieron que el modelo del tensor de difusión era el más conveniente para caracterizar la difusión del agua en estructuras anisotrópicas desde 1965 (Stejskal & Tanner, 1965), no fue hasta 1992 que Bassler introdujo una manera de estimar el tensor de difusión a partir de una serie de señales pesadas a difusión usando regresión lineal (Basser & Le Bihan, 1992).

Debido a que el tensor de difusión es una matriz de 3x3, el factor b de peso a difusión también es una matriz de 3x3 por lo que la ecuación (8) se reescribe de la siguiente manera (Mattiello, Bassler, & Le Bihan, 1997)

$$\frac{f(b_1)}{f(b_2)} = e^{-(b_x D_x + b_y D_y + b_z D_z + 2b_{xy} D_{xz} + 2b_{xz} D_{xz} + 2b_{yz} D_{yz})} \quad (1.12)$$

Debido a que el tensor de difusión es simétrico (es decir, $D_{xy} = D_{yx}$, $D_{xz} = D_{zx}$ y $D_{yz} = D_{zy}$) sólo hay seis incógnitas que deben ser estimadas y estas se evalúan al adquirir series de imágenes pesadas a difusión, con gradientes de difusión en direcciones no coplanares y no colineales (Basser, Matiello, & LeBihan, 1994).

De esta manera se pueden obtener los valores y vectores propios del tensor de difusión. Al hacer esto, el tensor de difusión \mathbf{D} se transforma en el tensor denominado \mathbf{D}' que se expresa de la siguiente manera:

$$\mathbf{D}' = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \varepsilon_3 \end{pmatrix} \quad (1.13)$$

donde λ_1 , λ_2 y λ_3 son los valores propios del tensor y ε_1 , ε_2 y ε_3 sus vectores propios.

1.6.5 Índice de Anisotropía Fraccional (AF)

La anisotropía de la difusión de las moléculas de agua se puede caracterizar mediante distintos índices relacionados con los valores y vectores propios del tensor de difusión (Basser & Le Bihan, 1992). Uno de los índices más utilizados es el denominado Anisotropía Fraccional (AF) que es la varianza de los tres valores propios del tensor de difusión normalizada y se expresa de la siguiente manera (Basser & Pierpaoli, 1996):

$$AF = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (1.14)$$

donde $\bar{\lambda} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$

El índice de Anisotropía Fraccional siempre va a tomar valores entre cero y uno, siendo uno el valor máximo de anisotropía.

La difusión libre de barreras sigue una distribución normal, la cual puede ser representada esquemáticamente como si la partícula se moviera en una trayectoria restringida por una esfera y cuando existen barreras a la difusión, la trayectoria de las moléculas del agua adquiere direccionalidad y se restringe por un elipsoide como se ilustra en la figura 1.4.

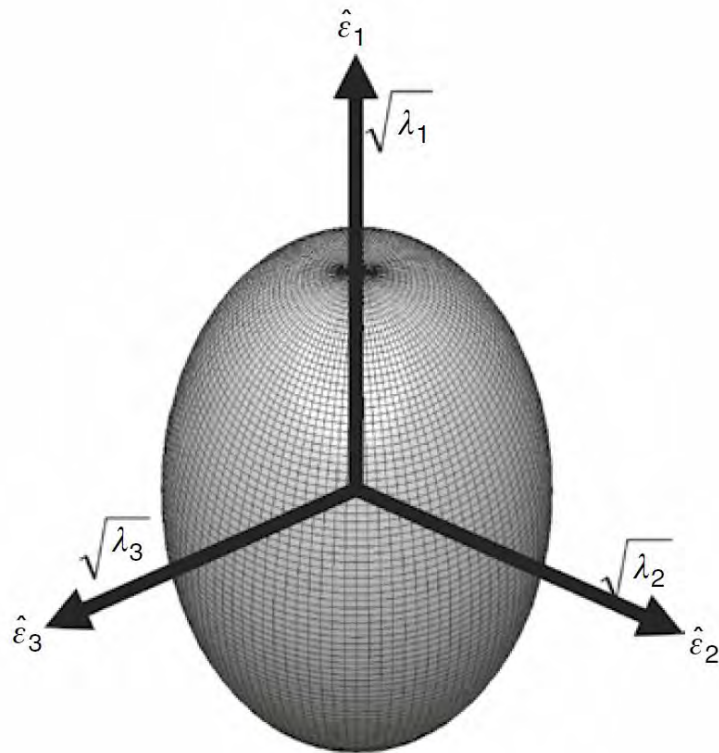


Figura 1.4 Elipse esquemática que representa la difusión del agua, cuando la dirección preferencial de ésta es en dirección ϵ_1 , ya que el valor de λ_1 es mayor que los de λ_2 y λ_3 , tomada de (Jones, 2009).

Los parámetros que describen ambas trayectorias son los valores y vectores propios del tensor de difusión; por lo que, en el caso especial donde $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$, el índice AF es cero, lo que indica que no hay una dirección preferencial de difusión de las moléculas de agua y su trayectoria está restringida por una esfera, por lo que la difusión es isotrópica. Conforme el valor de AF sea más cercano a uno la difusión será más anisotrópica.

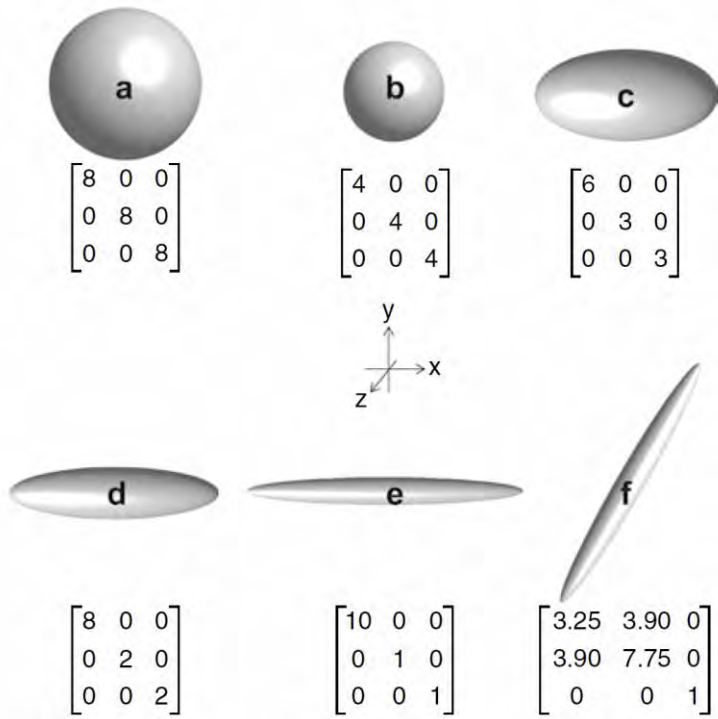
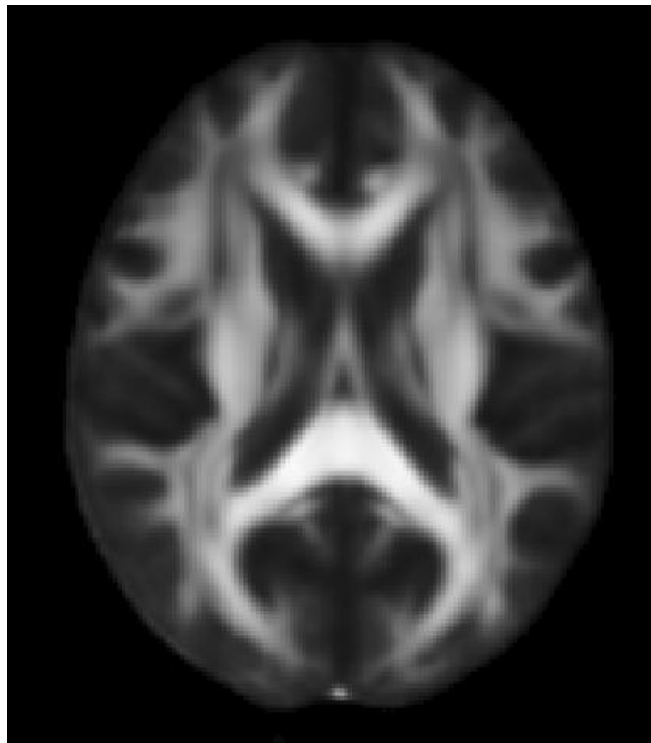


Figura 1.5 Elipses que representan la difusión del agua con valores distintos en los componentes del tensor de difusión, tomadas de (Jones, 2009).

En la Figura 1.5 se puede observar que si los elementos fuera de la diagonal del tensor de difusión son cero, la dirección preferencial de difusión del agua en los tejidos es en dirección de uno de los ejes principales del escáner y si los componentes de la diagonal son iguales entre sí, entonces son los valores propios del tensor de difusión por lo que la difusión es isotrópica y se representa por una esfera.

2. Reproducibilidad



Los mapas de Anisotropía Fraccional permiten evaluar la integridad de la sustancia blanca.

2.1 Definición de Reproducibilidad

La reproducibilidad del valor obtenido de un parámetro se define como la concordancia de dos valores de dicho parámetro obtenidos en las mismas condiciones de adquisición. Es recomendable realizar dos mediciones del parámetro de interés en un periodo corto de tiempo debido a que por hipótesis se asume que el valor de interés permanece constante durante el intervalo de tiempo en el que se realizan las mediciones (entre más corto sea este tiempo más válida es dicha hipótesis) obteniendo de esta manera una estimación de la reproducibilidad de dicho parámetro que dependa más de la técnica de medición y del instrumento utilizado. Si el tiempo de adquisición entre ambas mediciones aumenta la hipótesis anterior es menos válida por lo que la reproducibilidad que se obtenga de esta manera puede ser afectada por otras variables que no dependan solamente de la técnica de adquisición (Tofts, 2003).

2.2 Importancia de la Reproducibilidad de una Medición

Estimar la reproducibilidad que tiene un parámetro que se obtuvo con cierta técnica o protocolo de adquisición es importante en el ámbito clínico y de investigación. Debido a lo anterior, saber el grado de reproducibilidad de dicho parámetro es una manera de saber que tan confiable es el valor obtenido de éste. Lo anterior da como resultado que el valor del parámetro pueda ser comparado con otro que haya sido obtenido en las mismas condiciones y con la misma técnica de adquisición (aunque haya sido en diferentes lugares y con diferentes equipos), permitiendo con esto el desarrollo y el avance en el campo de conocimiento de interés.

Se dice que la técnica de adquisición de un parámetro es buena cuando se estima que el valor obtenido de dicho parámetro es altamente reproducible, de no ser así la técnica de adquisición no es buena y para mejorarla se tienen que identificar los factores que contribuyen a que ésta sea una técnica de adquisición pobre, es decir los factores presentes en el momento de adquisición que contribuyen a que la variabilidad del estudio incremente o decrezca (Filippi, y otros, 1998).

Por otro lado, la reproducibilidad y variabilidad de los valores no sólo depende de factores relacionados con el método de adquisición, sino también de factores biológicos, que hacen que el valor de los parámetros de interés cambie, reduciendo con esto la reproducibilidad del valor obtenido. Debido a lo anterior es importante caracterizar la reproducibilidad de la técnica de adquisición ya que al detectar un cambio en el valor del

parámetro de interés, se puede inferir que éste se debe a cambios biológicos presentes en el sujeto de estudio.

Al asegurar que el valor obtenido del parámetro de interés es altamente reproducible, se garantiza que se pueden realizar diagnósticos clínicos acertados y que la clasificación de sujetos, de acuerdo a valores obtenidos de los parámetros de interés, en los estudios de investigación, es confiable; de igual manera ayuda a determinar si existen diferencias significativas entre grupos o sujetos (Estrada, 2008).

2.3 Método de Test-retest

El método estadístico usado para estimar la reproducibilidad de una medición es el método llamado de *test-retest* (Bland & Altman, 1986). Este método consiste en realizar pares de mediciones de manera inmediata o en intervalos de tiempo de días, semanas o meses. Ambas mediciones se hacen en las mismas condiciones de adquisición con el fin de tener un mayor control en las variables que influyen en el experimento. Lo anterior se realiza para varios sujetos de estudio y con el par de mediciones adquiridas de cada sujeto, se procede a realizar un análisis de la variabilidad *intra-sujeto* lo que ayuda a caracterizar la técnica de adquisición para determinar si ésta es buena o mala.

La razón por la cual no es recomendable realizar más de un par de mediciones es que al estimar la reproducibilidad de una medida se tiene como hipótesis que ésta permanece constante durante el intervalo de tiempo en el que se adquieren las mediciones, sin embargo conforme mayor sea este intervalo de tiempo menos válida es dicha hipótesis. Debido a lo anterior, para evaluar la técnica de adquisición es necesario calcular el valor de la desviación estándar s de una sola medición o lo que es lo mismo hacer un análisis de la variabilidad *intra-sujeto*. La base teórica estadística en la que se fundamenta el análisis del método de *test-retest*, es la suposición de que el par de mediciones adquiridas para un mismo sujeto, forman parte de una muestra que sigue una distribución gaussiana y que tiene asociada una desviación estándar s .

El 95% del límite de confianza para una sola medición es de $1.96s$, por lo que se puede inferir que las diferencias entre cada par de mediciones también forman parte de una distribución normal con desviación estándar igual a $DS = \sqrt{2}s$ (Tofts, 2003). La ecuación anterior es útil debido a que para la prueba de *test-retest* se puede calcular primero la desviación estándar DS de la diferencia del par de mediciones y posteriormente calcular el valor de la desviación estándar s de una sola medición, evaluando con esto la reproducibilidad de la técnica de adquisición.

Existen diferentes coeficientes que relacionan la reproducibilidad de la técnica de adquisición con el valor de la desviación estándar s , sin embargo no existe una convención rígida de los coeficientes que se deben evaluar para caracterizar dicha reproducibilidad (Tofts, 2003).

2.4 Coeficientes Relacionados con la Reproducibilidad.

Una vez que se ha obtenido la desviación estándar s se puede proseguir a estimar la reproducibilidad del valor del parámetro de interés mediante la evaluación de ciertos coeficientes, cada uno de esos coeficientes se relaciona con la reproducibilidad y confiabilidad de estudio de diferente manera. Los coeficientes más usados son: el coeficiente de variación, el coeficiente de repetibilidad y el coeficiente de correlación intra-clase (Frayne & et al, 2003).

2.4.1 Coeficiente de Variación (CV)

El coeficiente de variación está relacionado con la variabilidad intra-sujeto de la medida. Es un valor útil para comparar el grado de variación de una serie de datos con respecto a otra aunque los promedios de cada una de éstas sean drásticamente diferentes (Feinstein, 2002). El coeficiente de variación se expresa de la siguiente manera:

$$CV = \frac{DS_{is}}{\bar{y}} \quad (2.1)$$

donde DS_{is} es la desviación estándar intra-sujeto (o lo que es lo mismo, la variabilidad intra-sujetos) y \bar{y} es el promedio de todos los valores del parámetro de interés.

2.4.2 Coeficiente de Repetibilidad (CR)

El coeficiente de repetibilidad se define como:

$$CR = 2.77(DS_{is}) \quad (2.2)$$

donde DS_{is} es la desviación estándar intra-sujeto.

La diferencia entre los valores de medición obtenidos para un mismo sujeto se espera que sea menor que el coeficiente de repetibilidad CR en el 95% del par de observaciones, por lo que para detectar un cambio biológico en un sujeto con un intervalo del 95% de confianza es

necesario que éste exceda el valor del coeficiente de repetibilidad (Padhani, Hayes, Landau, & Leach, 2002).

2.4.3 Coeficiente de Correlación Intra-Clase (CCI)

El coeficiente de correlación intra-clase considera la variabilidad *intra-sujeto* s debida al método de adquisición, a cambios biológicos en los sujetos de estudio y a la variabilidad *entre-sujetos* (Armitage, Matthews, & Berry, 2001). La varianza debida al método de adquisición se vuelve insignificante cuando existe una gran diferencia en los valores obtenidos de los parámetros de interés para los distintos sujetos que participaron en la prueba de *test-retest*.

El coeficiente de correlación intra-clase se expresa de la siguiente manera (Jansen, Kooi, Nicolay, & Backes, 2007):

$$CCI = \frac{DS_{is}^2}{DS_{is}^2 + DS_{es}^2} \quad (2.3)$$

donde DS_{is}^2 es la varianza intra-sujeto (desviación estándar al cuadrado) y DS_{es}^2 es la varianza entre-sujetos.

El coeficiente de correlación intra clase toma valores entre cero y uno, y se puede considerar como la fracción de la varianza que se debe a un cambio biológico en el sujeto de estudio, por lo que si la variabilidad debida a la técnica de adquisición es pequeña comparada con la debida a los cambios biológicos intra-sujeto, el coeficiente de correlación intra-clase toma valores cercanos a uno, indicando de esta manera que la técnica de adquisición es una técnica con alta reproducibilidad. Comúnmente valores del coeficiente de correlación intra-clase de 0.9 indican una buena reproducibilidad (Tofts, 2003).

2.5 Evaluación de los Coeficientes: CV, CR y CCI

Para poder obtener el valor de los coeficientes: de variación, de repetibilidad y de correlación intra-clase, es necesario calcular la desviación estándar *intra-sujeto* DS_{is}^2 y la desviación estándar *entre-sujetos* DS_{es}^2 .

Se tiene que para un estudio de *test-retest* donde participan n sujetos, el par de mediciones del parámetro de interés se definen como Y_{j1} y Y_{j2} para el j -ésimo sujeto, entonces la varianza *intra-sujeto* para cada sujeto queda expresada de la siguiente manera:

$$DS_j^2 = \frac{d_j^2}{2} \quad (2.4)$$

donde $d_j = Y_{j1} - Y_{j2}$ es la diferencia del par de mediciones para el j -ésimo sujeto

Por otro lado, el valor promedio de todas las $2n$ mediciones es:

$$\bar{y} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{y}_j}{n} \quad (2.5)$$

donde $\bar{y}_j = \frac{Y_{j1} + Y_{j2}}{2}$ es el valor promedio del par de mediciones por cada sujeto.

Al tomar en cuenta las expresiones (2.4) y (2.5) la varianza *entre-sujetos* DS_{es}^2 queda expresada como (Bland & Altman, 1996a):

$$DS_{es}^2 = \frac{\sum_{i=1}^n 2(\bar{y}_j - \bar{y})^2}{n-1} \quad (2.6)$$

Y la varianza total *intra-sujetos* DS_{is}^2 se calcula como:

$$DS_{is}^2 = \frac{\sum_{i=1}^n d_j^2}{2n} \quad (2.7)$$

Al introducir (2.6) y (2.7) dentro de las expresiones (2.1), (2.2) y (2.3) los coeficientes de variación, de repetibilidad y de correlación intra-clase quedan expresados de la siguiente manera:

El coeficiente de variación como:

$$CV = \frac{DS_{is}}{\bar{y}} = \frac{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n d_j^2}{2n}}}{\frac{\sum_{i=1}^n \bar{y}_j}{n}} \quad (2.8)$$

El coeficiente de repetibilidad como:

$$CR = 2.77(DS_{is}) = (2.77) \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n d_j^2}{2n}} \quad (2.9)$$

Y el coeficiente de correlación intra-clase se puede estimar de la siguiente manera:

$$CCI = \frac{DS_{is}^2}{DS_{es}^2 + DS_{is}^2} = \frac{\frac{\sum_{i=1}^n d_j^2}{2n}}{\frac{\sum_{i=1}^n 2(\bar{y}_j - \bar{y})^2}{n-1} + \frac{\sum_{i=1}^n d_j^2}{2n}} \quad (2.10)$$

3. Método experimental



Equipo de resonancia magnética de 3T

3.1 Justificación

Debido a que el índice de Anisotropía Fraccional es útil para evaluar la integridad de los tejidos en el cerebro y médula espinal, en especial en sustancia blanca; al tener valores reproducibles característicos de dicho índice para un grupo sano de sujetos (grupo homogéneo) se puede hacer una clasificación de sujetos de acuerdo a los valores de AF obtenidos, permitiendo de esta manera que se puedan hacer diagnósticos clínicos acertados.

3.2 Criterios de Inclusión, de Exclusión y de Eliminación

En el presente estudio de *test-retest* participaron 12 sujetos considerados clínicamente sanos que cumplen con las siguientes características:

1. Sano de acuerdo a minientrevista internacional neuro psiquiátrica MINI versión en español (Sheehan & et. al., 1998).
2. Sin evidencia de padecimiento neurológico ni psiquiátrico, incluyendo abuso de sustancias, de acuerdo a entrevista de médico especialista.
3. Puntuación superior a 24 en el Mini Mental State Examination (Ostrosky & López, 1999), (Folstein & al, 1975), (Folstein, 1983) (Rovner, 1987).
4. Puntuación menor a 2 en todas las subescalas del SCL-90 versión computarizada (Lara & al., 2005), (Derogatis, 1983), (Derogatis, 1994), (González & et.al., 2007).
5. Edad entre 18 y 40 años (la edad promedio de los sujetos que participaron en el presente estudio es de 25 años).
6. Escolaridad mínima de preparatoria.
7. Aceptación por escrito de su participación en el estudio.

Los criterios de exclusión son los siguientes:

1. Presencia de implantes metálicos, tatuajes, marcapasos u otros implantes no compatibles con resonancia magnética.
2. Padecimiento de claustrofobia.
3. Diámetro corporal mayor al diámetro del túnel del equipo de resonancia (mayor a 60 cm).

Los criterios de eliminación son:

1. Que el sujeto no quiera seguir participando en el estudio.
2. Movimiento del sujeto durante las adquisiciones, de tal manera que no se pueda garantizar una buena calidad de imagen.
3. Que se encuentre evidencia radiológica anormal en el estudio de imagen.

3.3 Sesiones de Adquisición

Se realizaron dos sesiones de adquisición para cada sujeto. En la primera sesión se adquirieron dos estudios de difusión tomados de manera consecutiva dentro del mismo estudio. La segunda sesión de adquisición se realizó alrededor de dos semanas después de la primera aproximadamente (en promedio 17 ± 5 días); en ésta sesión se adquirió un tercer estudio de difusión para cada sujeto. Por lo tanto, para la realización de este trabajo se adquirieron en total tres estudios de difusión por sujeto.

La reproducibilidad a corto plazo se estimó con los mapas correspondientes a la primera sesión de adquisición, es decir se utilizaron los estudios de difusión consecutivos para estimar los mapas de AF de cerebro completo, esqueleto de sustancia blanca y tractos.

La reproducibilidad a largo plazo se estimó utilizando los estudios de difusión correspondientes al primero de la primera sesión y al de la segunda sesión de adquisición (adquirido dos semanas después de la primera).

Los estudios de difusión consisten en la adquisición de secuencias con peso a difusión en el resonador magnético de 3T (Philips Medical System, Eindhoven, Holanda), denominadas DTI_ssh_iso, que tienen las siguientes características: 32 direcciones independientes de difusión, $b=800$ s/mm² y un volumen con $b=0$ s/mm², TE=60 ms, TR=7103 ms, con gap=0, adquiriendo 70 cortes axiales para cada volumen, dando como resultado una resolución final de $2 \times 2 \times 2$ mm³.

La antena usada en las sesiones de adquisición fue la *HEAD SENSE* de seis canales.

3.4 Condiciones de Adquisición.

El protocolo para posicionar al sujeto dentro del escáner es el usado de manera estándar por el Instituto. Con el fin de brindar soporte y comodidad al sujeto durante la sesión de adquisición, se utilizan los aditamentos del equipo que están disponibles, como lo son las almohadillas de distintos tamaños, que se acomodan entre la antena de adquisición y la cabeza del sujeto y una almohadilla grande en forma de cuña que se coloca por debajo de las rodillas del sujeto.

Ambas sesiones de adquisición se realizan a la misma hora del día. A cada sujeto se le pide que no consuma bebidas alcohólicas veinticuatro horas antes y que duerma ocho horas la noche previa a las sesiones. Lo anterior es con el fin de que las condiciones de adquisición sean lo más homogéneas posible para ambas sesiones.

3.5 Mapas de AF de Cerebro Completo, Esqueleto de Sustancia Blanca, Tractos de Interés.

La evaluación de la reproducibilidad a corto y a largo plazo del valor de anisotropía fraccional, se hace para tres tipos de mapas de AF: los mapas de AF a cerebro completo, mapas AF del esqueleto de sustancia blanca y mapas de AF para los tractos del atlas de la Universidad Johns Hopkins (Mori & al, 2005).

Los mapas de AF correspondientes a los estudios de difusión obtenidos en la primera sesión de adquisición se usan para calcular los coeficientes mediante los cuales se estima la reproducibilidad a corto plazo. De manera similar, los coeficientes para la reproducibilidad a largo plazo se calculan usando los mapas de AF correspondientes a los estudios de difusión que se que se hayan tomado en la segunda sesión de adquisición y el primero que se haya tomado en la primera sesión de adquisición.

3.6 Obtención de los Mapas de Anisotropía Fraccional.

Los mapas de AF a cerebro completo de cada sujeto por cada estudio de difusión se obtienen por medio del software FSL v.4.1.6. (Jenkinson, Woolrich, & Beckmann, 2004). Es necesario que los datos pesados a difusión estén en formato *nifti* debido a que estos son los archivos de entrada a partir de los cuales FSL calcula los mapas de AF. La metodología que se usó es la siguiente:

- *Eddy Correct*.- Es un proceso que se aplica a los datos pesados a difusión, a los cuales corrige por movimientos finos de la cabeza del sujeto que hayan ocurrido en el momento de adquisición y por distorsiones geométricas que se producen debido a la aplicación de gradientes de campo magnético. En este trabajo se utilizó como volumen de referencia el volumen cero (el que se adquirió primero).
- *Bet Brain (Brain Extraction Tool)*.- Esta herramienta se aplica a los volúmenes con peso a difusión que ya están corregidos con *Eddy Correct* y lo que hace es enmascarar a la imagen, de manera que no se tome en cuenta el tejido que no es cerebro (como el cráneo), para esto se utilizó un valor f de 0.35 (f es un valor que se puede fijar entre cero y uno y conforme más chico sea más grande es la estimación cerebral).
- *DTI FIT*.- Con esta herramienta de FSL se adquieren los mapas de AF para todo el cerebro de cada sujeto (sin corregir).
 - Esta herramienta pide cinco archivos de entrada que son:
 - Los volúmenes con peso a difusión que se obtuvieron con *Eddy Correct*.
 - Las máscaras de los volúmenes con peso a difusión que se obtuvieron con *Bet Brain*.
 - Las direcciones de los gradientes durante las secuencias pesadas a difusión.
 - Los valores de b para cada volumen de adquisición pesado a difusión durante la secuencia.
 - El nombre de salida para cada mapa de AF resultante.
- *FNIRT-FMRIB's (Non-linear Image Registration Tool)*.- Con esta herramienta se registra cada mapa de AF obtenido en el paso anterior a un cerebro estándar (FMRIB58_FA), esto se hace para que los mapas de AF de todos los sujetos se puedan comparar entre ellos.

El mapa estándar (FMRIB58_FA), es el mapa promedio de AF correspondiente a la muestra de 58 sujetos sanos con edades entre 20 y 50 años (Mori & al, 2005).

Las figuras 3.1 y 3.2 ejemplifican los resultados que se obtienen en los pasos anteriores, todas muestran un corte axial del volumen o mapa que ejemplifiquen según sea el caso, en vista radiológica.

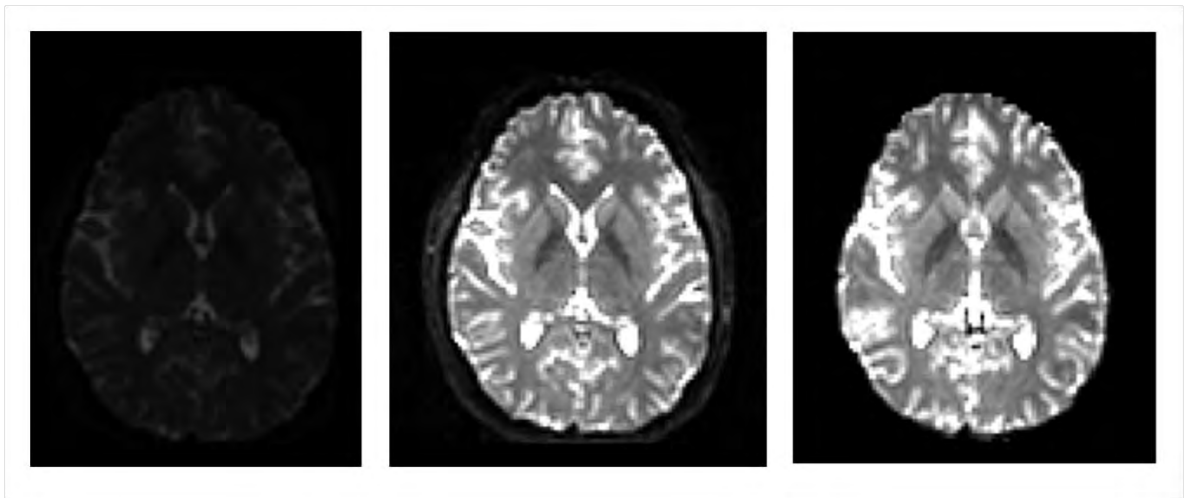


Fig.3. 1.A la izquierda se muestra un corte axial en vista radiológica de un volumen con peso a difusión, al centro se muestra el mismo corte axial del volumen pero con corrección de *Eddy Correct* y a la derecha está el mismo corte del volumen con la aplicación de *Bet Brain*, lo que suprime el tejido que no es cerebro.

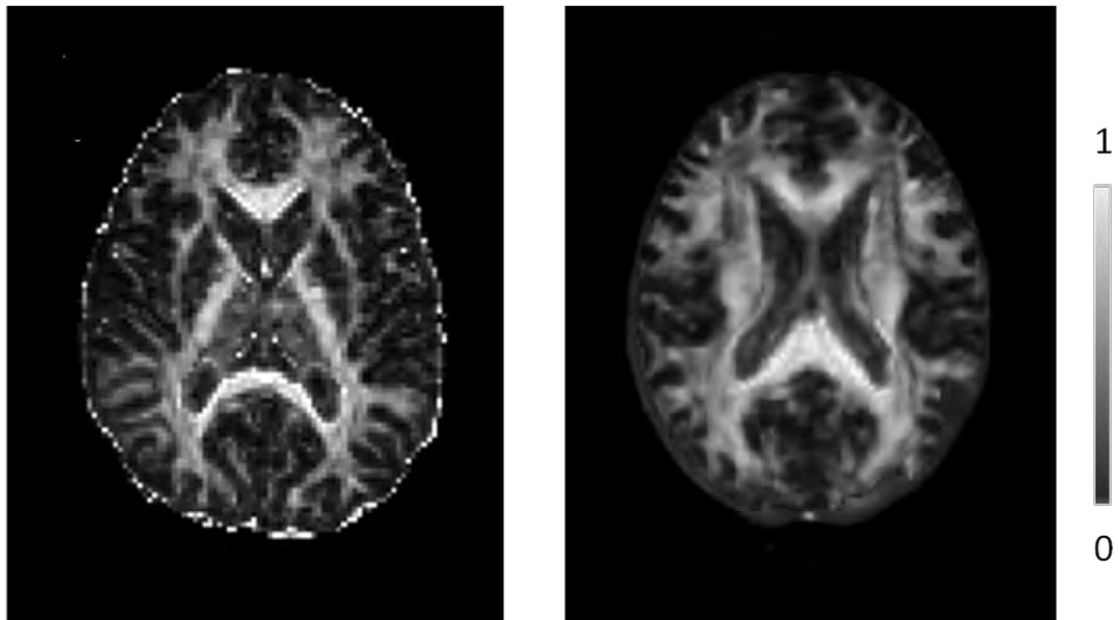


Fig.3. 2 Esta figura muestra la diferencia entre un corte axial en vista radiológica de un mapa de anisotropía fraccional obtenido por *DTI FIT* sin corregir al mapa estándar *FMRIB58_FA* y un mapa ya corregido. El corte de la derecha es el corregido. Se debe de observar que la escala de intensidad de grises en esta figura es de 0 a 1, propia de los mapas de AF y que difiere de la escala de grises de los cortes mostrados en la figura 3.1.

3.6.1 Mapas de AF de Cerebro Completo.

Los mapas de AF que se usan para estimar la reproducibilidad a cerebro completo son los mapas que son corregistrados al cerebro estándar FMRIB58_FA obtenidos en la sección anterior con la herramienta *FNIRT-FMRIB's* y que se muestran ejemplificados a la derecha de la figura 3.2.

3.6.1.1 Mapas de AF del Esqueleto de Sustancia Blanca.

Los mapas AF del esqueleto de sustancia blanca se obtienen a partir de los mapas AF de cerebro completo, obtenidos por la metodología descrita en la sección 3.7, a los cuales se les aplica el siguiente procedimiento:

- *TBSS (Tract-Based Spatial Statistics)*.- Al aplicar este proceso se obtiene un mapa promedio de AF denominado esqueleto de sustancia blanca que representa el centro común de sustancia blanca para todos los sujetos (Smith, y otros, 2006). Este proceso tiene distintos pasos que son los siguientes:
 - *tbss_1_preproc*.- Coloca los mapas AF en el directorio de trabajo de *TBSS* y los pone en el formato adecuado.
 - *tbss_2_reg*.- Aplica un correjistro no lineal (*FNIRT*) a los mapas AF de todos los sujetos. El espacio estándar al que son corregistrados es FMRIB58_FA.
 - *tbss_3_postreg*.- Crea un mapa promedio de AF y calcula el esqueleto de sustancia blanca de éste.
 - *tbss_4_prestats*.- Proyecta todos los mapas de AF de los sujetos en el mapa AF del esqueleto de sustancia blanca, por lo que éste toma los valores de AF del centro del tracto de interés más cercano, esto se hace voxel por voxel, se busca de manera perpendicular a la estructura local, el valor máximo de AF en el mapa corregistrado de cada sujeto.

El proceso *TBSS* es importante ya que los mapas AF ayudan a estimar la conectividad entre regiones cerebrales por lo que son útiles para detectar cambios morfológicos que estén relacionados con el desarrollo, degeneración o enfermedad del cerebro. Sin embargo, para que se puedan detectar cambios locales de los valores en las regiones cerebrales es necesario hacer análisis estadísticos voxel a voxel de los mapas AF de cada sujeto. Para esto se debe asegurar que los mapas AF de todos los sujetos se corregistren correctamente, de tal manera que se pueda garantizar que la región anatómica del mapa AF de un solo sujeto corresponda a la misma región en el mapa de otro sujeto.

El TBSS resuelve los problemas de alineamiento y suavizado, no requiere una preespecificación de los tractos de interés y estima un mapa AF del esqueleto de sustancia blanca promedio de la muestra de interés.

La figura 3.3 ejemplifica un corte axial de un mapa AF del esqueleto de sustancia blanca.

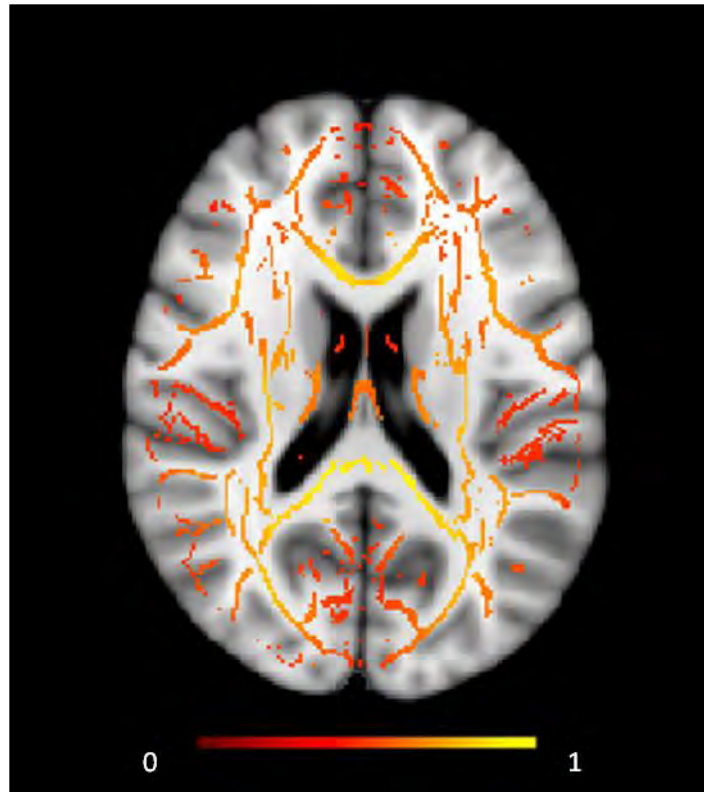


Fig.3. 3. Corte axial en vista radiológica de un mapa de AF del esqueleto de sustancia blanca, en escala rojo amarillo, el esqueleto está montado sobre el mapa AF estándar FMRIB58_FA que está en escala de grises.

3.6.1.2 Mapas de AF de Tractos.

Los mapas de AF para tractos de interés se obtienen enmascarando los mapas de AF de cerebro completo obtenidos en la sección 3.7 con los tractos predefinidos en el atlas de tractografía de la Universidad Johns Hopkins, el cual se encuentra incluido en la base de datos del software FSL. El atlas incluye 20 tractos que se obtuvieron utilizando tractografía determinística en una muestra de 28 sujetos normales, donde participaron 17 hombres y 11 mujeres, la edad promedio del grupo es de 29 años (Mori & al, 2005).

Cada tracto incluido en el atlas tiene un nivel probabilístico de 5 a 100, lo que determina la extensión de cada tracto (con rango de probabilidad de 5 a 100 el tracto alcanza su máxima extensión). En el presente trabajo se utilizó un rango de probabilidad para todos los tractos de 10 a 100.

De acuerdo a lo anterior, el procedimiento que se siguió para obtener los mapas de AF de los tractos de cada sujeto, por sesión de adquisición, es el siguiente:

1. Se utilizan los tractos predefinidos en el atlas con un rango de probabilidad de 10 a 100, estos tractos se binarizan para crear la máscara de cada tracto.
2. Se enmascara cada mapa de AF a cerebro completo de cada sujeto, con cada una de las 20 máscaras diferentes obtenidas en el paso anterior, de esta manera se obtienen los mapas de AF de cada tracto por sujeto, por sesión de adquisición (en total se obtienen 720 mapas de AF de tractos de interés, debido a que son 20 tractos, 3 sesiones de adquisición por sujeto y 12 sujetos).

Los mapas de AF de los tractos que se obtuvieron son los que se incluyen en el atlas y son los siguientes:

- Radiación Talámica Anterior (RTA): Fibra de proyección ascendente que conecta la corteza frontal con el tálamo.
- Tracto Corticoespinal (TCE): Fibra de proyección descendente que conecta la corteza motora con la medula espinal.
- Fascículo del Cíngulo (GC) (en la región del giro del cíngulo): Fascículo de asociación que va desde el giro del cíngulo al hipocampo.
- Fascículo del Cíngulo (GC) (en la región del hipocampo): Fascículo de asociación que va desde el giro del cíngulo al hipocampo.
- Partes del fascículo del cuerpo caloso: Fascículo comisural que conecta ambos hemisferios, es el más grande de su tipo.
 - Fórceps menor (Fm): Fibras que unen ambos lóbulos frontales.
 - Fórceps mayor (FM): Fibras que unen ambos lóbulos occipitales.
- Fascículo Fronto-Occipital Inferior (FFOI): Fascículo de asociación que conecta el lóbulo frontal con los lóbulos occipital y temporal.
- Fascículo Longitudinal Inferior (FLI): Fascículo de asociación que va anteriormente desde el lóbulo occipital, se dirige hacia afuera hasta la radiación óptica y se distribuye en el lóbulo temporal.
- Fascículo Longitudinal Superior (FLS): Fascículo de asociación que se extiende entre los lóbulos frontal y occipital con radiaciones a los lóbulos parietal y temporal.
- Fascículo Uncinado (FU): Fascículo de asociación que une los lóbulos temporal y frontal.

- Fascículo Longitudinal Superior (FLS) (en la región temporal): Fascículo de asociación que se extiende entre los lóbulos frontal y occipital con radiaciones a los lóbulos parietal y temporal.

La figura 3.4 ejemplifica las segmentaciones de los tractos: FLS, TCE, Fm, FM y RTA sobre un mapa de AF a cerebro completo.

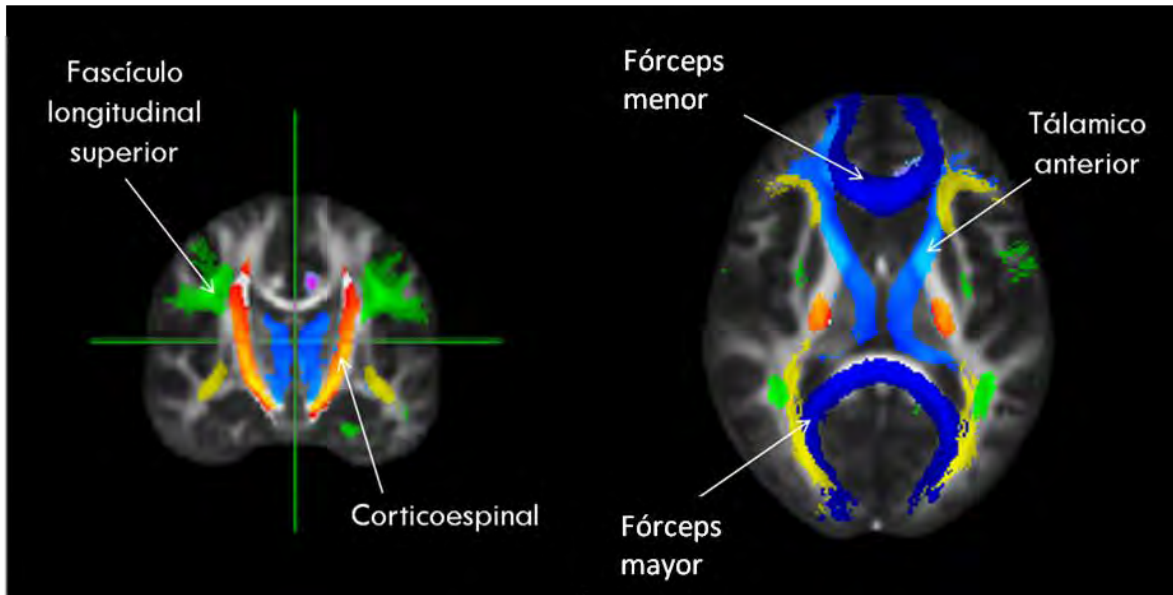


Fig.3. 4 Cortes coronal y axial, en vista radiológica, donde se muestran las segmentaciones de algunos de los tractos incluidos en el atlas de la universidad Johns Hopkins, sobre un mapa promedio de AF a cerebro completo.

3.7 Reproducibilidad de los mapas de Anisotropía Fraccional.

Para evaluar la reproducibilidad de los mapas de AF obtenidos, se procede a hacer estadística voxel a voxel con los 3 mapas de AF obtenidos por sujeto y se estima el valor de los coeficientes de: variación, repetibilidad y de correlación intra-clase, de acuerdo a las expresiones (2.1), (2.2) y (2.3) descritas en el capítulo dos.

$$CV = \frac{DS_{is}}{\bar{y}}, \quad CR = 2.77(DS_{is}), \quad ICC = \frac{DS_{is}^2}{DS_{is}^2 + DS_{es}^2}$$

Los mapas de dichos coeficientes se adquieren al realizar las operaciones necesarias con los mapas AF a cerebro completo, esqueleto de sustancia blanca y de los 20 tractos, para obtener las desviaciones estándar intra-sujeto y entre-sujetos que son necesarias para calcular los coeficientes anteriores. Lo anterior se hace utilizando los comandos *fslsmaths* y *fslstats* en el software FSL. Para ejemplificar esta parte del procesamiento de datos en el Anexo 1 se

muestra el *script* que se utilizó para calcular los coeficientes *CV*, *CR*, y *CCI* para los mapas AF a cerebro completo.

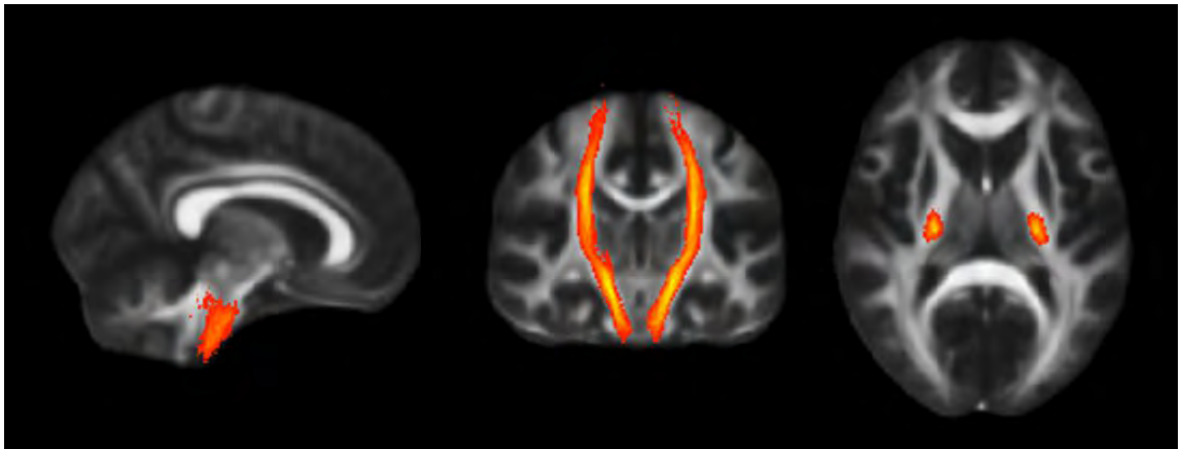
3.8 Obtención del Mapa promedio de AF.

Se calculan mapas de AF promedio para los 12 sujetos que participan en la muestra. Lo anterior se hace para los mapas de AF para: cerebro completo, esqueleto de sustancia blanca y tractos de interés.

3.8.1 Procedimiento de Obtención de los Mapas Promedio de AF.

Para calcular los mapas promedio de AF de nuestra muestra se utilizan los tres tipos de mapas AF de cada sujeto que se obtienen por la metodología explicada en la sección 3.7.

4. Resultados



Ejemplo del mapa probabilístico del tracto corticoespinal (TCE) incluido en la base de datos de FSL montado sobre un mapa de AF estándar incluido también en dicho software.

4.1 Estimación de la Reproducibilidad

4.1.1 Estimación de la Reproducibilidad para Cerebro Completo y Esqueleto de Sustancia Blanca

Los valores obtenidos para los coeficientes CV, CR y CCI, para mapas de AF de cerebro completo y del esqueleto de sustancia blanca se presentan a continuación.

Los valores que se reportan son los valores promedio de los mapas de los coeficientes, sin tomar en cuenta los valores fuera del cerebro.

Tabla 1. Valores de los coeficientes CV, CR y CCI que caracterizan la reproducibilidad de la AF a corto y a largo plazo para mapas de sustancia blanca y de cerebro completo.

Reproducibilidad de la Anisotropía Fraccional				
	Mapas de Cerebro Completo		Mapas de esqueleto de sustancia blanca	
	Corto Plazo	Largo Plazo	Corto Plazo	Largo Plazo
Coefficiente de Variación	0.007	0.008	0.005	0.008
Coefficiente de Repetibilidad	0.099	0.112	0.108	0.126
Coefficiente de Correlación Intra-Clase	0.820	0.769	0.803	0.744

Los valores reportados en la tabla 1 indican que los mapas AF de cerebro completo y de esqueleto de sustancia blanca tienen una mejor reproducibilidad a corto plazo que a largo plazo, debido a que los coeficientes de variación y de repetibilidad tienen valores más cercanos a 0 para corto plazo que para largo plazo y el coeficiente de correlación intra-clase toma valores más cercanos a 1 para corto plazo.

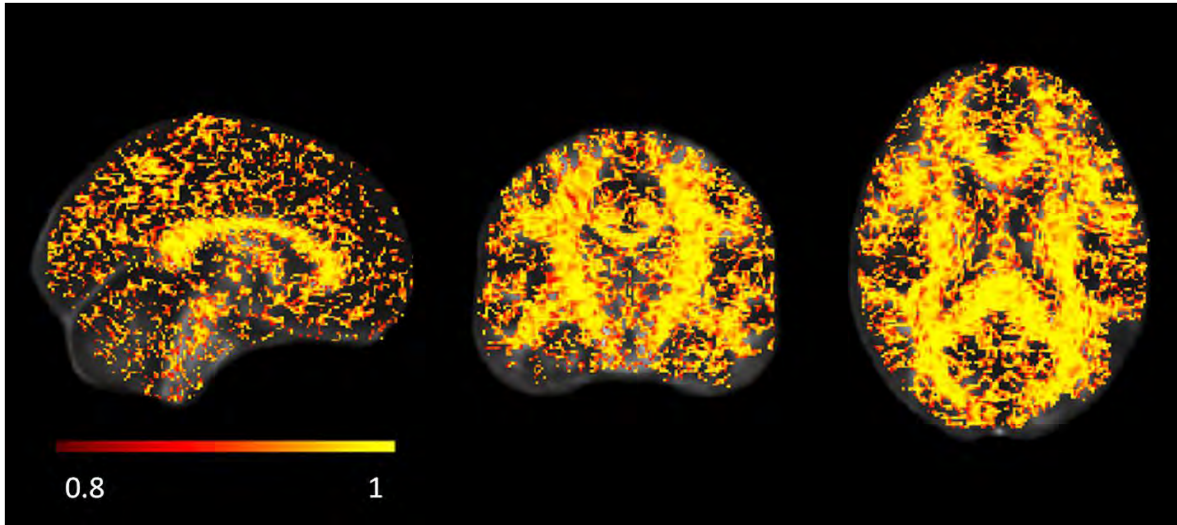


Figura 4. 1 Visualización del mapa del CCI a corto plazo, obtenido para todo el cerebro, montado sobre un mapa de AF estándar FMRIB58_FA. Los cortes se muestran en vista radiológica. Las áreas amarillas tienen alta reproducibilidad mientras que áreas en rojo son menos reproducibles.

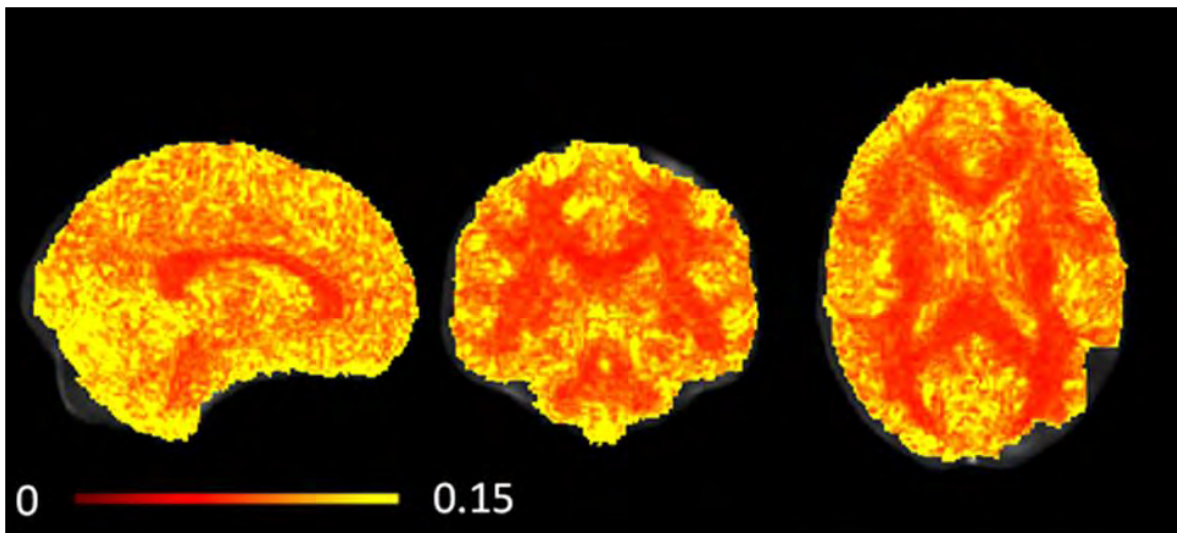


Figura 4. 2 Visualización del mapa del CV corto plazo, correspondiente al mapa AF de cerebro completo, montado sobre un mapa AF estándar FMRIB58_FA. El coeficiente de variación puede tomar valores mayores a cero, los valores más cercanos a cero indican una mejor reproducibilidad. Las áreas rojas representan las áreas más reproducibles que en este caso se nota que son las áreas de sustancia blanca.

En las figuras 4.1 y 4.2 se puede observar que las áreas más reproducibles en los mapas de AF de cerebro completo son las áreas donde existe sustancia blanca, lo que se puede deber a que en regiones donde la difusión sea isotrópica, el ruido incrementa artificialmente el valor de AF (Derek, 2004), dando como resultado que el ruido tenga mayor peso en la señal proveniente de regiones como sustancia gris que de sustancia blanca, incrementando la reproducibilidad en sustancia blanca. De acuerdo a los valores obtenidos del CCI y del CV, el método de adquisición es altamente reproducible para los mapas obtenidos a corto plazo para todo el cerebro, siendo mayor en sustancia blanca.

La reproducibilidad a largo plazo de los mapas AF de cerebro completo es menor que la de corto plazo y no existe evidencia de que la reproducibilidad a largo plazo sea mejor para sustancia blanca que para sustancia gris, como se muestra en la figura 4.3.

Este fenómeno en los mapas a largo plazo se puede deber a que la reproducibilidad es afectada por el posicionamiento del sujeto en el escáner o posibles cambios biológicos.

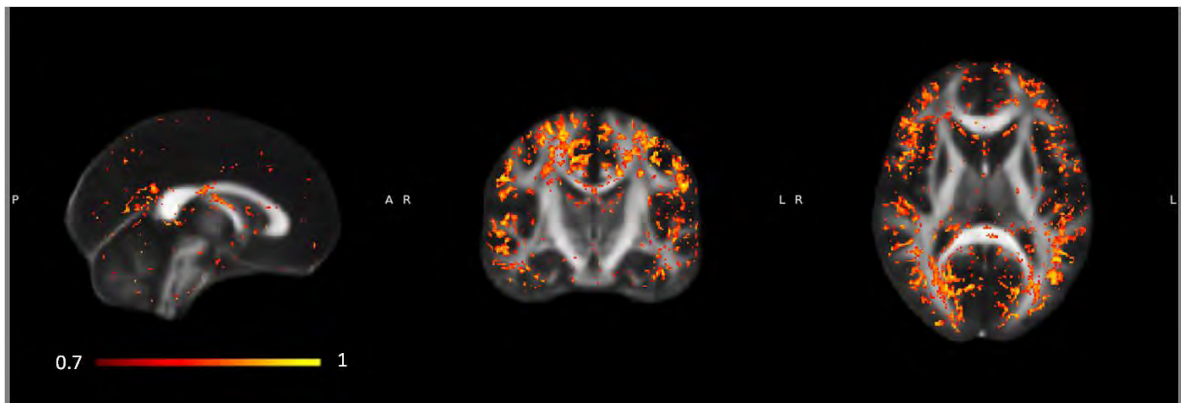


Figura 4. 3 Cortes sagital, coronal y axial del mapa del CCI a largo plazo para cerebro completo en escala rojo amarillo, sobre un mapa de AF estándar FMRIB58_FA. El mapa puede tomar valores desde cero hasta el valor máximo del coeficiente, sin embargo en este mapa se puso un valor umbral para que sólo mostrara los voxels con valor de AF mayor a 0.7.

Por medio de los siguientes histogramas se muestra la distribución de los valores de CCI en el intervalo de cero a uno, de los mapas de CCI para cerebro completo.

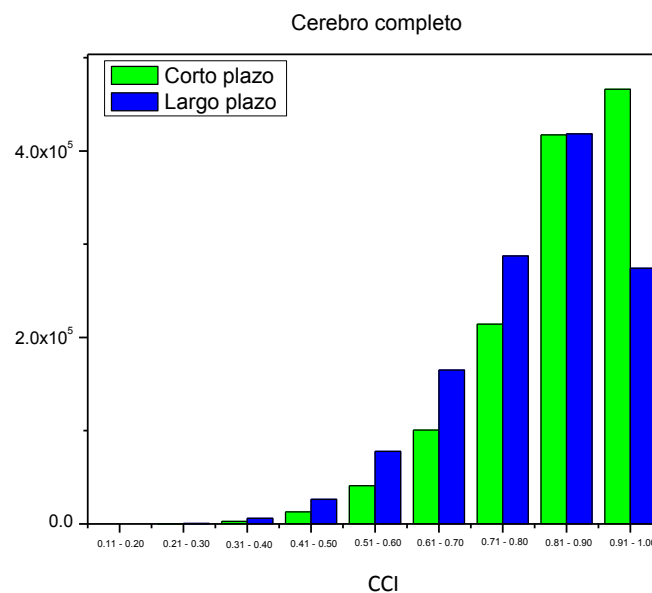


Figura 4. 4 Histogramas del valor del CCI de los mapas para todo el cerebro.

En la figura 4.4 se observa que la reproducibilidad del índice de AF, estimada sólo por el valor de coeficiente CCI a corto plazo, es mayor que la reproducibilidad a largo plazo. Esto se explica debido a que es más probable que haya cambios en el posicionamiento del sujeto en el escáner y cambios propios del sujeto 15 días después de la primera adquisición que de manera inmediata.

Los valores promedio de los mapas del CCI reportados a corto y largo plazo son del orden a los obtenidos por otros grupos de estudio (Jansen, Kooi, Nicolay, & Backes, 2007). Ellos encontraron que el valor promedio del CCI era de 0.75, 0.86 y 0.80 para mapas AF de la región frontal, temporal y de todo el cerebro, respectivamente. Sin embargo los valores de CV y CR encontrados en el presente estudio son aproximadamente diez veces menores a los reportados en (Jansen, Kooi, Nicolay, & Backes, 2007), siendo el CV correspondiente a todo el cerebro 0.065.

Es importante señalar que el método de adquisición usado por (Jansen, Kooi, Nicolay, & Backes, 2007) consiste en la adquisición de imágenes pesadas a difusión con 15 direcciones de difusión, con $b=0$ y $b=800 \text{ s/mm}^2$, en una muestra de 10 sujetos sanos, con un resonador magnético de 3T (Philips, Achieva), con un periodo entre adquisiciones de 10 días.

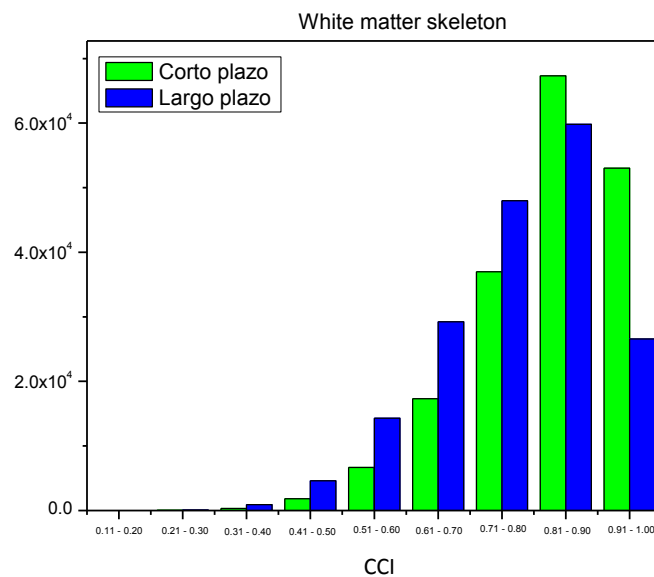


Figura 4. 5 Histogramas del CCI para mapas de AF de esqueleto de sustancia blanca a corto y a largo plazo.

En la figura 4.5 se muestra que la distribución de los valores de CCI en los mapas de AF del esqueleto de sustancia blanca, a corto y a largo plazo es similar. El valor promedio del CCI

para corto plazo es de 0.803 siendo menor que el valor promedio del CCI para mapas de cerebro completo, lo mismo pasa para los mapas AF a largo plazo, lo que indica que los mapas AF del esqueleto de sustancia blanca en el presente estudio son menos reproducibles que los de cerebro completo. Lo anterior se puede deber a que la técnica para calcular los mapas esqueleto de sustancia blanca incluye proyectar el valor de los máximos locales de AF próximos en dirección transversal a la estructura del esqueleto de sustancia blanca, siendo este proceso otra fuente de error sistemático. Sin embargo, este método es de utilidad al comparar grupos de pacientes porque lo hace menos dependiente de las variaciones anatómicas entre sujetos.

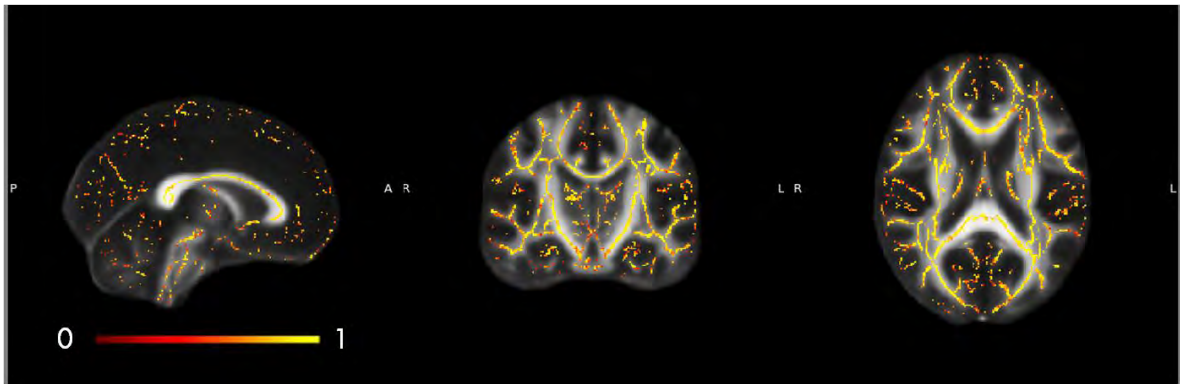


Figura 4. 6 Corte sagital, coronal y a axial en vista radiológica del CCI a corto plazo correspondiente a los mapas de AF del esqueleto de sustancia blanca, escala rojo-amarillo, montado sobre un mapa de AF estándar FMRIB58_FA de cerebro completo.

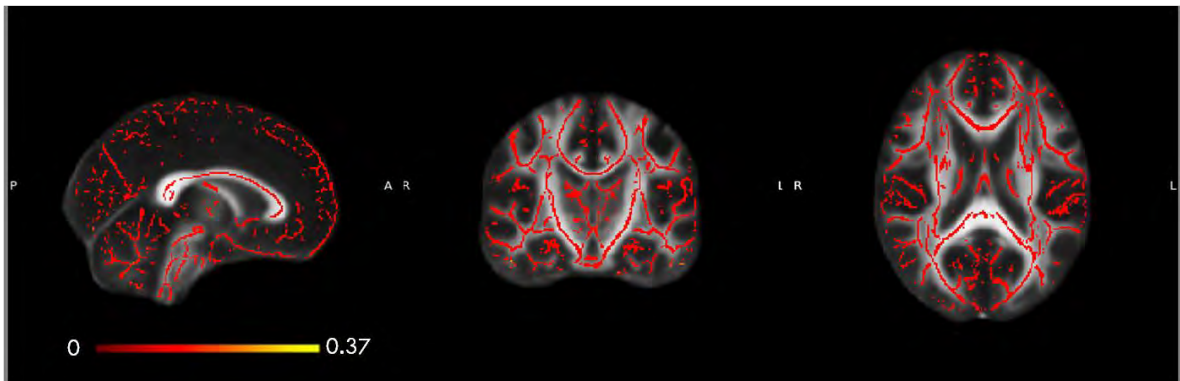


Figura 4. 7 Corte sagital, coronal y axial en vista radiológica del coeficiente de variación CV a corto plazo, correspondiente a los mapas de AF del esqueleto de sustancia blanca, escala rojo-amarillo, montado sobre un mapa de AF estándar FMRIB58_FA de cerebro completo.

Las figuras 4.6 y 4.7 ilustran los mapas de los coeficientes de correlación intra-clase y de variación para los mapas AF de esqueleto de sustancia blanca. Ambos coeficientes indican que la reproducibilidad a corto plazo para estos mapas es buena.

El coeficiente de repetibilidad CR no se ilustra en ninguna figura debido a que al igual que el coeficiente de variación CV, indica una mejor reproducibilidad cuando toma valores cercanos a cero, dichos valores se ven rojos en la escala de intensidad de color para ambos coeficientes, por lo que las diferencias visuales en dichas imágenes no se pueden apreciar.

4.1.2 Reproducibilidad de Tractos del Atlas de Tractografía de la Universidad Johns Hopkins.

A continuación se reportan los valores obtenidos para los coeficientes de variación, de repetibilidad y de correlación intra-clase, para mapas de AF de los tractos de interés del atlas de tractografía de la Universidad Johns Hopkins.

Tabla 2. Valores de los coeficientes CV, CR y CCI a corto y largo plazo para los tractos de interés del atlas de tractografía de la Universidad John Hopkins.

Tracto	Hemisferio	Corto Plazo			Largo Plazo		
		CV	CR	CCI	CV	CR	CCI
Radiación Talámica Anterior (RTA)	Izquierdo	0.005	0.107	0.970	0.006	0.124	0.723
	Derecho	0.005	0.110	0.967	0.007	0.129	0.709
Tracto Corticoespinal (TCE)	Izquierdo	0.005	0.107	0.978	0.007	0.126	0.745
	Derecho	0.006	0.111	0.977	0.008	0.132	0.749
Fascículo del Cíngulo (Giro del Cíngulo) (GC)	Izquierdo	0.003	0.094	0.984	0.004	0.108	0.820
	Derecho	0.004	0.100	0.976	0.005	0.110	0.816
Fascículo del Cíngulo (Hipocampo) (GC)	Izquierdo	0.006	0.110	0.961	0.008	0.129	0.731
	Derecho	0.008	0.123	0.957	0.009	0.139	0.730
Fórceps	Mayor	0.004	0.101	0.981	0.006	0.121	0.823
Fórceps	Menor	0.005	0.097	0.976	0.007	0.118	0.776
Fascículo Fronto-Occipital Inferior (FFOI)	Izquierdo	0.004	0.099	0.980	0.006	0.119	0.789
	Derecho	0.004	0.095	0.979	0.005	0.112	0.789
Fascículo Longitudinal Inferior (FLI)	Izquierdo	0.004	0.097	0.978	0.007	0.121	0.807
	Derecho	0.005	0.101	0.977	0.006	0.119	0.807
Fascículo Longitudinal Superior (FLS)	Izquierdo	0.004	0.086	0.979	0.006	0.102	0.839
	Derecho	0.004	0.088	0.978	0.005	0.102	0.814
Fascículo Uncinado (FU)	Izquierdo	0.004	0.091	0.977	0.005	0.105	0.780
	Derecho	0.004	0.093	0.971	0.005	0.108	0.760
Fascículo Longitudinal Superior (FLS)(temporal)	Izquierdo	0.003	0.086	0.985	0.005	0.104	0.826
	Derecho	0.003	0.091	0.981	0.005	0.104	0.804

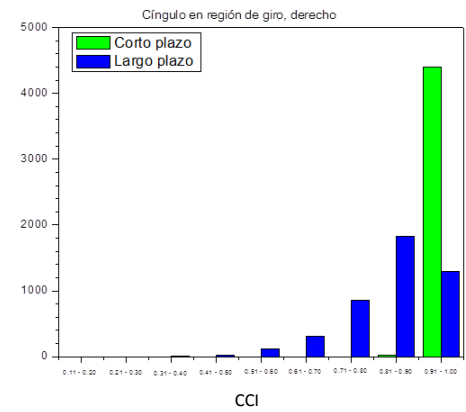
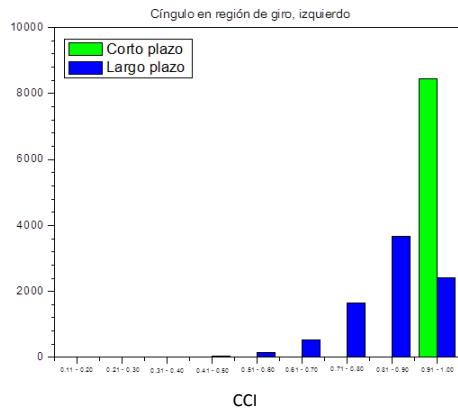
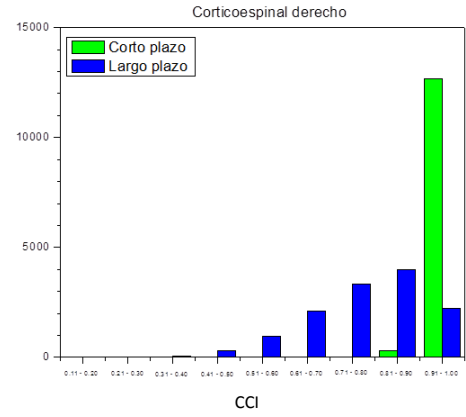
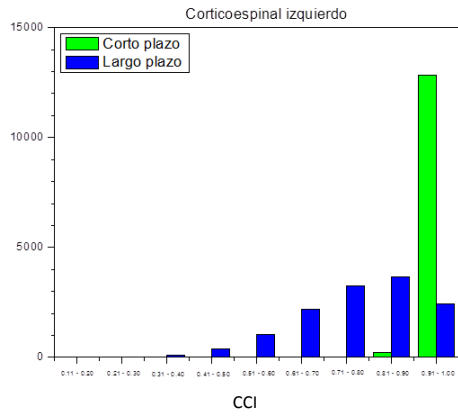
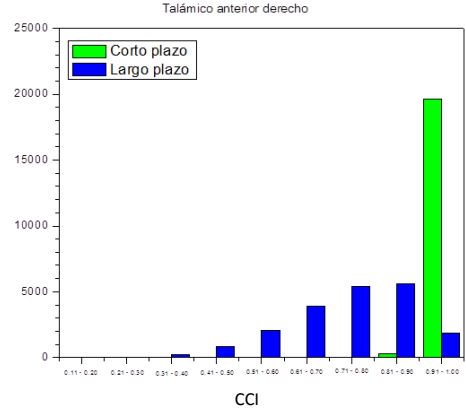
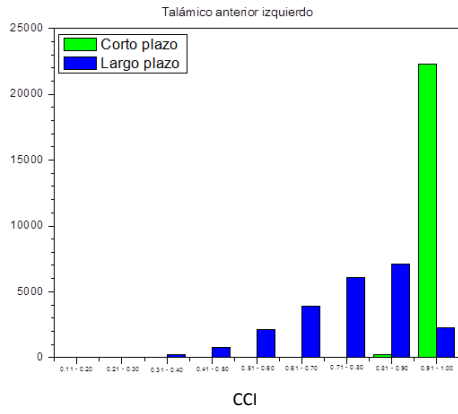


Figura 4. 8 Histogramas del CCI para los tractos: talámico anterior, cortico espinal y cíngulo en la región de giro a corto y a largo plazo.

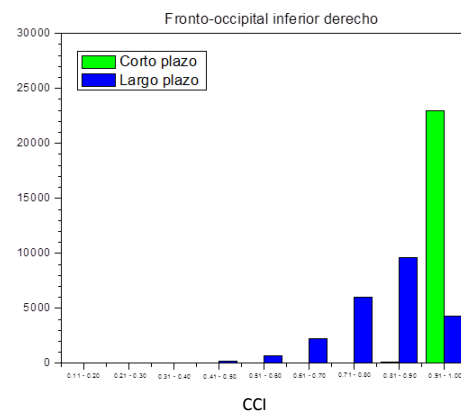
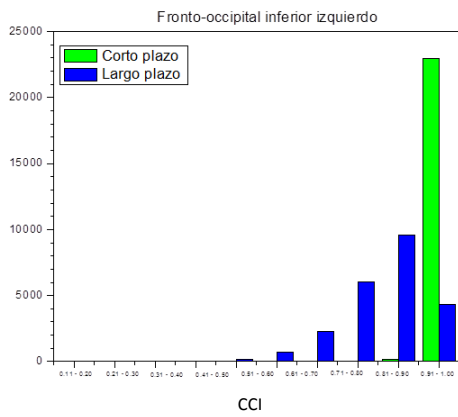
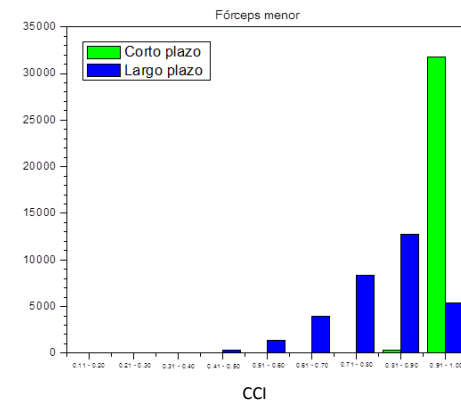
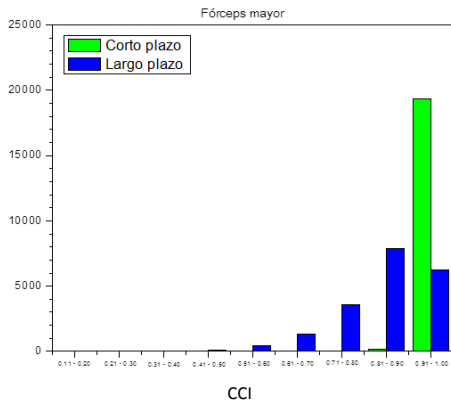
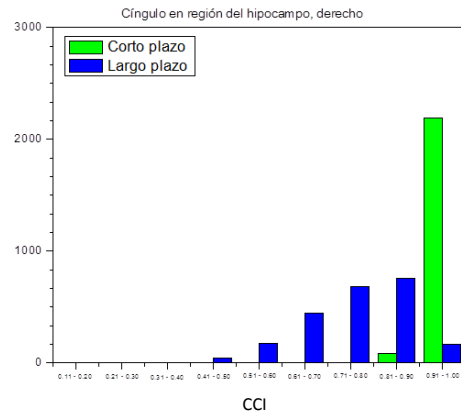
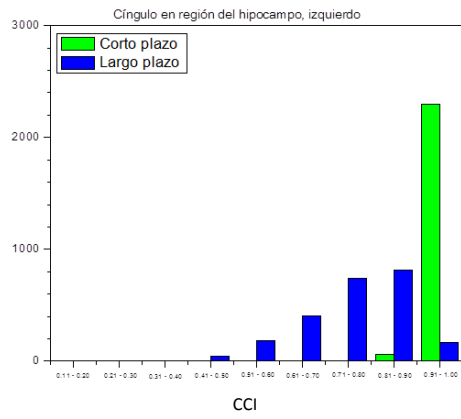


Figura 4. 9 Histogramas del CCI para los tractos: Cíngulo región del hipocampo, fórcex y fronto-occipital inferior corto y a largo plazo.

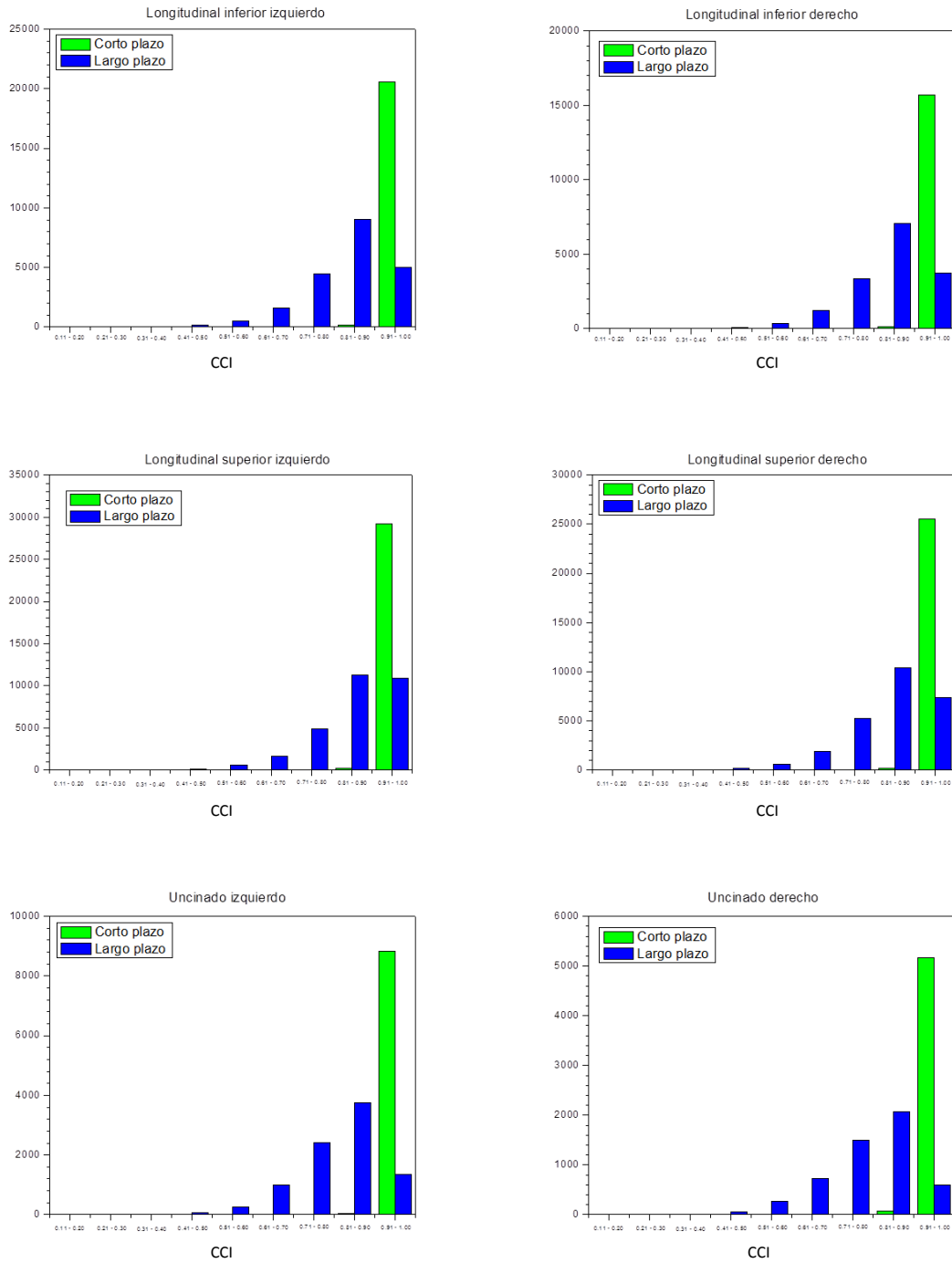


Figura 4. 10 Histogramas del CCI para los tractos: Longitudinal inferior, longitudinal superior y uncinado a corto y a largo plazo.

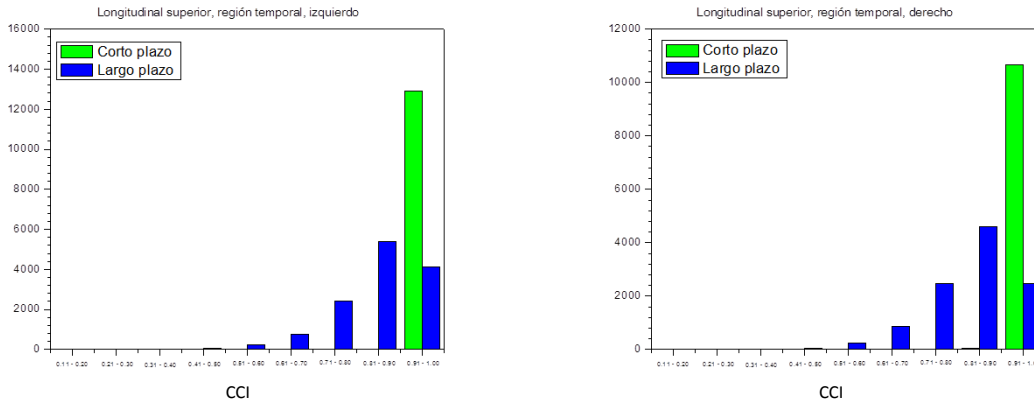


Figura 4. 11 Histogramas del CCI para el tracto longitudinal superior en la región temporal a corto y a largo plazo.

De las figuras anteriores se observa que la distribución de los valores del CCI para los mapas AF de los tractos evaluados difieren en gran medida para corto plazo y para largo plazo, indicando que los mapas a corto plazo son más reproducibles que los mapas a largo plazo.

El valor promedio del CCI para cada uno de los tractos a corto plazo, no es menor que 0.957 (fascículo del cíngulo en la región del hipocampo), lo que indica que los mapas AF de los tractos a corto plazo son más reproducibles que los mapas AF de cerebro completo o del esqueleto de sustancia blanca. Mientras que la reproducibilidad para los mapas AF a largo plazo de los tractos es similar a la reproducibilidad a largo plazo de los mapas AF de cerebro completo y del esqueleto de sustancia blanca (de acuerdo al valor promedio de CCI).

Si se comparan los resultados obtenidos en estudios de reproducibilidad previos para tractos, como en (Malykhin, Concha, Seres, & Beaulieu, 2008), se puede observar que el CCI reportado para fórceps menor, fórceps mayor, fascículo del cíngulo en hipocampo y fascículo uncinado es de 0.89, 0.85, 0.85 y 0.85 respectivamente. Estos valores son menores a los valores reportados en el presente estudio para corto plazo (lo que indica que son menos reproducibles), pero mayores que los reportados para largo plazo (más reproducibles).

El cálculo de los tractos en (Malykhin, Concha, Seres, & Beaulieu, 2008) se hace usando el algoritmo *Fiber Assignment by Continuous Tracking* (FACT), el cual consiste a groso modo en rastrear la dirección principal de difusión del agua en todo el cerebro, para construir los tractos de cada sujeto. Este método es más específico y más dependiente a las características de cada sujeto; lo que da como resultado que la reproducibilidad pueda disminuir debido a la inclusión de factores que no se toman en cuenta por el método que se usa en el presente estudio para evaluar los tractos de cada sujeto.

Es por ello que el método usado en el presente estudio, tiene como desventaja no tomar en cuenta características individuales de los tractos de cada sujeto.

Los métodos de adquisición en el estudio de (Malykhin, Concha, Seres, & Beaulieu, 2008) son: imágenes pesadas a difusión con seis direcciones de difusión y $b=1000 \text{ s/mm}^2$, tomadas en un escáner Siemens Sonata de 1.5 T. con un tiempo entre las mediciones repetidas de 1 semana.

La reproducibilidad obtenida a corto y a largo plazo de los mapas AF correspondientes a los tractos, se ilustra solamente con las imágenes de los cortes del CCI para corto y largo plazo, de la radiación talámica anterior. Figuras 4.12 y 4.13.

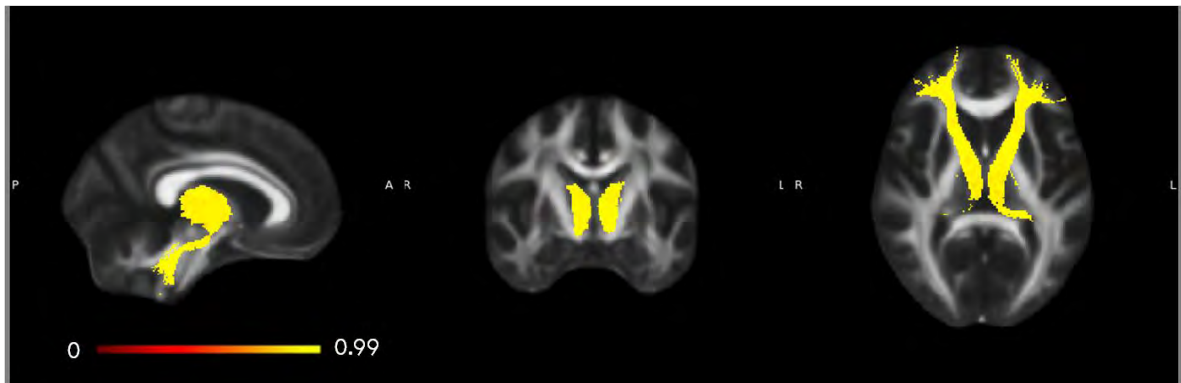


Figura 4. 12 Corte sagital, coronal y axial en vista radiológica del mapa del CCI a corto plazo para el mapa AF de RTA, montado sobre el mapa estándar de AF para todo el cerebro en escala de grises.

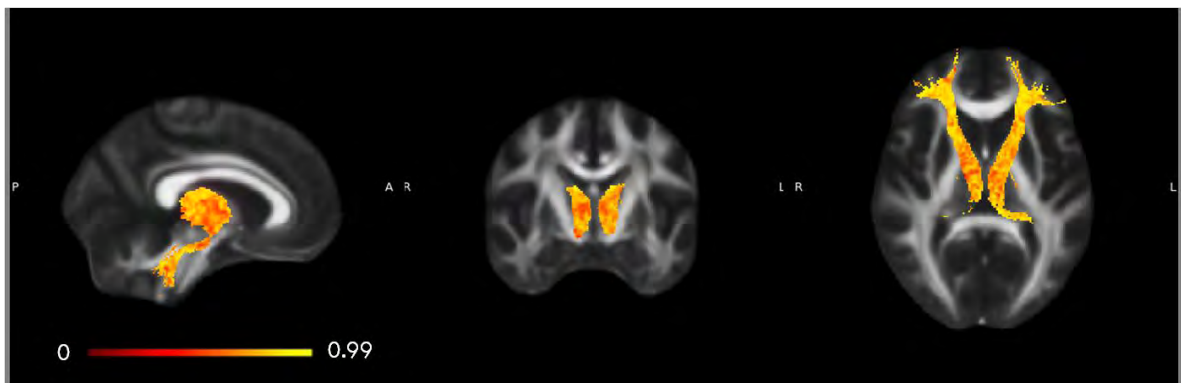


Figura 4. 13 Corte sagital, coronal y axial en vista radiológica del mapa del CCI a largo plazo para el mapa AF de RTA, montado igual manera sobre el mapa de AF estándar a cerebro completo.

Las figuras 4.12 y 4.13 corroboran que los mapas AF de la radiación talámica anterior a corto plazo son más reproducibles que los de largo plazo, ya que el CCI a largo plazo toma valores cercanos a cero en ciertas zonas, cosa que no sucede con el mapa CCI a corto plazo.

4.1.3 Intervalos de Confianza del Coeficiente de Correlación Intra-clase.

Los mapas de CCI y mapas de los límites de sus intervalos de confianza se calcularon tomando en cuenta el modelo *one-way-anova* y usando la siguiente ecuación (Shoukri & Pause, 1999):

$$\left[CCI - Z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{V}(CCI)}, \quad CCI + Z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{V}(CCI)}, \right]$$

donde $Z_{\alpha/2} = 1.96$, debido a que se considera un nivel de confianza del 95% y $\sqrt{\hat{V}(CCI)} = 0.29(1 - CCI^2)$.

Esto se hizo para los mapas AF de cerebro completo, esqueleto de sustancia blanca y tractos. Sin embargo, no es posible reportar un valor característico de estos mapas por lo que para fines de comparación se siguió el siguiente procedimiento:

Por medio del software estadístico IBM SPSS Statistic 20 se calcularon los intervalos de confianza para el coeficiente de correlación intra-clase, usando la instrucción *fiabilidad* y considerando el modelo *one way anova*.

Este proceso se realizó solamente para los mapas del CCI a corto plazo de cerebro completo, de esqueleto de sustancia blanca y de la radiación talámica anterior izquierda, con fines de comparación.

Debido a que no se puede analizar todo el mapa de CCI a corto plazo por medio de este software, se escogió un valor característico de dicho mapa mediante el siguiente procedimiento:

1. Se calcula el valor promedio del mapa de CCI a corto plazo.
2. Se buscan las coordenadas correspondientes a este valor.
3. Se busca el valor de AF correspondiente a estas coordenadas en los mapas de AF de todos los sujetos (para primera y segunda sesión).
4. Se introducen estos valores en el software SPSS y se calcula el CCI y sus intervalos de confianza con un 95% de confianza, para el valor AF de la coordenada correspondiente al valor promedio del CCI.

4.1.3.1 Cerebro completo.

El valor promedio del mapa de CCI para corto plazo del mapa AF de cerebro completo es 0.826 con coordenadas (9, -64, -22) en mm que se encuentra en el lóbulo anterosuperior del cerebelo en el hemisferio derecho. En la siguiente tabla se reportan los valores de AF obtenidos para los mapas de cerebro completo de la primera y segunda sesión para todos los sujetos.

Tabla 3 Valores de AF de la primera y segunda sesión para un punto en el lóbulo anterosuperior del cerebelo.

Valores de AF para las coordenadas (9, -64,-22)		
Sujeto	Primera sesión	Segunda sesión
C01	0.271	0.159
C02	0.271	0.230
C03	0.334	0.363
C04	0.175	0.255
C05	0.261	0.229
C06	0.186	0.198
C07	0.219	0.216
C08	0.313	0.314
C09	0.210	0.197
C10	0.197	0.216
C11	0.201	0.183
C12	0.205	0.230

En la siguiente tabla se reportan el CCI obtenido y su intervalo de confianza

Tabla 4. Valor de CCI e intervalo de confianza para mapas AF de cerebro completo a corto plazo.

Correlación intra-clase	Intervalo de confianza 95%	
	Límite inferior	Límite superior
0.653	0.179	0.885

4.1.3.2 Esqueleto de Sustancia Blanca.

El valor promedio del mapa de CCI para corto plazo del esqueleto de sustancia blanca es 0.8 con coordenadas (-32, -38, 48) en mm, ubicado en el surco central. En la siguiente tabla se reportan los valores de AF obtenidos para los mapas de esqueleto de sustancia blanca de la primera y segunda sesión para todos los sujetos en dicha coordenada.

Tabla 5. Valores de AF usados para calcular el CCI y sus intervalos de confianza con SPSS.

Valores de Anisotropía Fraccional (AF) para las coordenadas (-32, -38, 48)		
Sujeto	Primera sesión	Segunda sesión
C01	0.524	0.521
C02	0.128	0.138
C03	0.258	0.234
C04	0.072	0.073
C05	0.349	0.335
C06	0.134	0.134
C07	0.126	0.126
C08	0.365	0.370
C09	0.492	0.441
C10	0.293	0.314
C11	0.465	0.442
C12	0.572	0.573

En la siguiente tabla se reportan el CCI obtenido y su intervalo de confianza.

Tabla 6. Valor de CCI e intervalo de confianza para esqueleto de sustancia blanca corto plazo.

CCI	Intervalo de confianza 95%	
	Límite inferior	Límite superior
0.994	0.978	0.998

4.1.3.3 Radiación Talámica Anterior Izquierda.

El valor promedio del mapa de CCI para corto plazo del mapa AF de la radiación talámica anterior izquierda es 0.971 con coordenadas (-22, -29, 27) en mm. En la siguiente tabla se reportan los valores de AF obtenidos para los mapas de dicho tracto de la primera y segunda sesión para todos los sujetos en dicha coordenada.

Tabla 7. Valores de AF usados para calcular el CCI y sus intervalos de confianza con SPSS.

Valores de Anisotropía Fraccional (AF) para las coordenadas (-22, -29,27)		
Sujeto	Primera sesión	Segunda sesión
C01	0.273	0.263
C02	0.273	0.284
C03	0.274	0.284
C04	0.269	0.189
C05	0.257	0.277
C06	0.281	0.264
C07	0.292	0.346
C08	0.320	0.299
C09	0.409	0.369
C10	0.333	0.270
C11	0.292	0.259
C12	0.247	0.288

En la siguiente tabla se reportan el CCI obtenido y su intervalo de confianza

Tabla 8. Valor de CCI e intervalo de confianza para mapas AF de cerebro completo a corto plazo.

Correlación intra-clase	Intervalo de confianza 95%	
	Límite inferior	Límite superior
0.590	0.078	0.860

4.2 Mapas de AF Promedio.

A continuación se presentan los valores de AF característicos de los mapas promedio obtenidos de cerebro completo, esqueleto de sustancia blanca y tractos de interés.

4.2.1 Mapas promedio AF para Cerebro Completo.

Se promediaron los mapas de AF para cerebro completo de los 12 sujetos que participaron en el estudio, esto se hizo considerando los mapas AF por sesión de adquisición y las tres sesiones de adquisición (36 mapas en total).

El mapa promedio total de AF para las tres sesiones de adquisición mostró un valor promedio de 0.269 con desviación estándar de 0.154 y con valor máximo de 0.882. A continuación se muestran los valores de AF característicos que se obtienen de los mapas promedio por estudio de los doce sujetos.

Tabla 9. Valores característicos de los mapas promedio de AF para cerebro completo.

Mapa promedio	Valor Promedio	Desviación estándar	Valor máximo
Primera adquisición	0.270	0.154	0.881
Segunda adquisición	0.268	0.155	0.890
Tercera adquisición	0.267	0.154	0.882
Tres adquisiciones	0.269	0.154	0.882

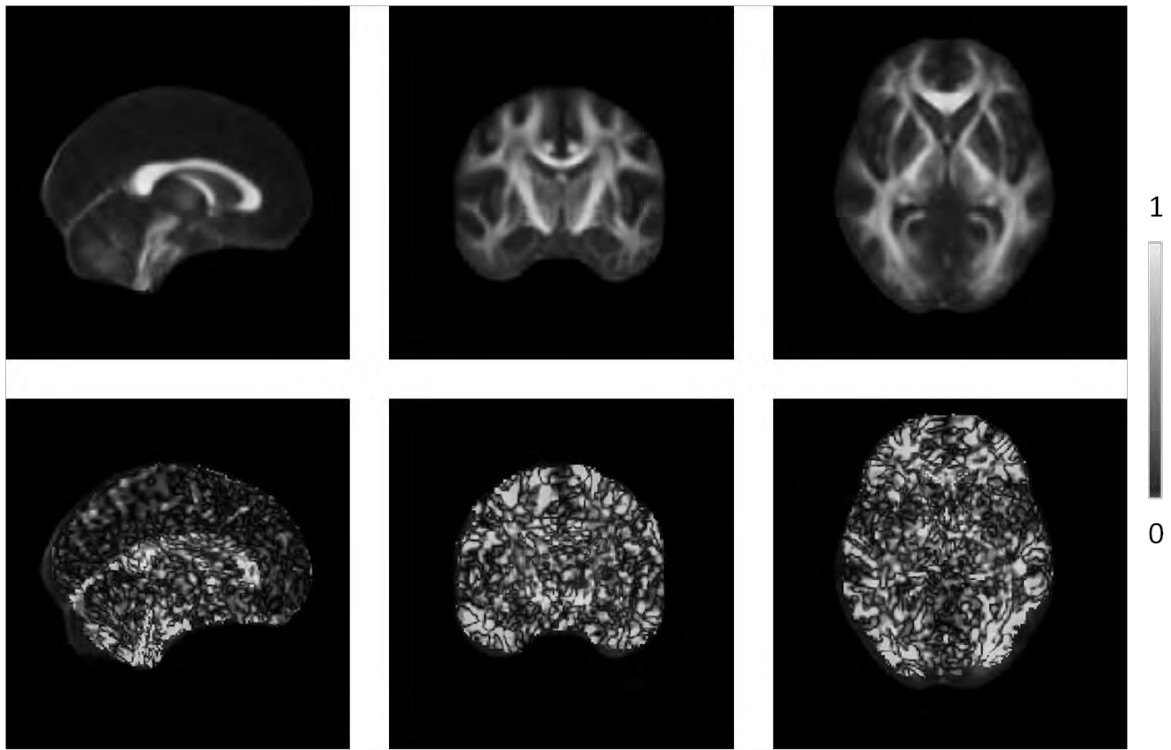


Figura 4. 14 La parte de arriba son cortes en vista radiológica del mapa promedio de AF correspondiente a la primera adquisición de los 12 sujetos que participaron en el estudio, en la parte de abajo se muestra los cortes del mapa de desviación estándar correspondiente al mapa promedio de AF.

En la figura 4.14 el mapa AF promedio para los 12 sujetos y el mapa correspondiente a su desviación estándar están montados sobre el mapa de AF estándar FMRIB58_FA, el mapa de AF promedio tiene una escala de intensidades que va de 0 a 1 mientras que la escala del mapa de desviación estándar va de 0 a 0.039, si ambos mapas se hubieran visualizado con la escala de 0 a 1 el mapa de desviación estándar se vería muy oscuro y perdería claridad.

4.2.2 Mapa Promedio de AF para Esqueleto de Sustancia Blanca.

A continuación se presenta el mapa promedio de AF total para el esqueleto de sustancia blanca (centro común de sustancia blanca para todos los sujetos).

El valor de AF promedio de este mapa es 0.388 con desviación estándar de 0.171 y con valor máximo de 0.911, dicho mapa se muestra en la siguiente figura.

La tabla 10 reporta los valores promedio de los mapas promedio de AF del esqueleto de sustancia blanca para todas las sesiones.

Tabla 10. Valores característicos de los mapas promedio de AF para Esqueleto de sustancia blanca.

Mapa promedio	Valor Promedio	Desviación estándar	Valor máximo
Primera adquisición	0.391	0.171	0.915
Segunda adquisición	0.389	0.172	0.922
Tercera adquisición	0.384	0.172	0.914
Tres adquisiciones	0.388	0.171	0.911

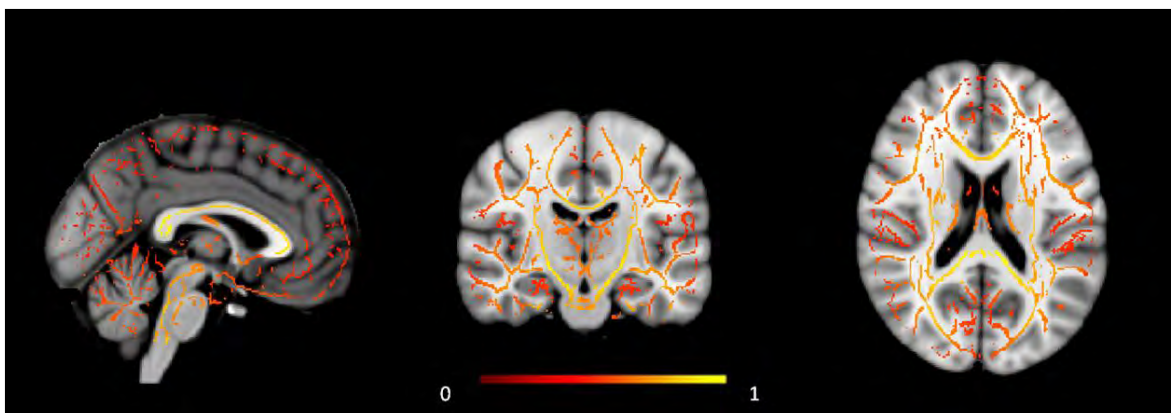


Figura 4. 15 Mapa promedio de AF del esqueleto de sustancia blanca, en escala amarillo-rojo, ejemplificado con un corte sagital, un coronal y un axial, en vistas radiológica, montado sobre el mapa estándar de AF FMRIB58_FA en escala de grises.

4.2.3 Valores de AF Promedio de Tractos del Atlas de Tractografía de la Universidad Johns Hopkins.

Tabla 3. Valores promedio de AF para tractos de interés

Tracto	Hemisferio	AF		
		Valor máximo	Promedio	Desviación Estándar
Radiación Talámica Anterior (RTA)	Izquierdo	0.714	0.421	0.126
	Derecho	0.695	0.389	0.126
Tracto Corticoespinal (TCE)	Izquierdo	0.846	0.596	0.118
	Derecho	0.855	0.602	0.116
Fascículo del Cíngulo (Giro del Cíngulo) (GC)	Izquierdo	0.744	0.586	0.079
	Derecho	0.671	0.512	0.075
Fascículo del Cíngulo (Hipocampo) (GC)	Izquierdo	0.548	0.434	0.091
	Derecho	0.539	0.443	0.052
Fórceps Fórceps	Mayor	0.875	0.638	0.171
	Menor	0.844	0.472	0.184
Fascículo Fronto-Occipital Inferior (FFOI)	Izquierdo	0.679	0.456	0.118
	Derecho	0.695	0.451	0.123
Fascículo Longitudinal Inferior (FLI)	Izquierdo	0.670	0.473	0.104
	Derecho	0.681	0.511	0.091
Fascículo Longitudinal Superior (FLS)	Izquierdo	0.639	0.447	0.105
	Derecho	0.615	0.441	0.101
Fascículo Uncinado (FU)	Izquierdo	0.751	0.506	0.128
	Derecho	0.721	0.484	0.163
Fascículo Longitudinal Superior (FLS)(temporal)	Izquierdo	0.639	0.494	0.076
	Derecho	0.601	0.455	0.066

La tabla anterior reporta los valores promedio de AF de cada tracto. Se toman del mapa promedio de cada tracto tomando en cuenta las tres sesiones de adquisición.

A continuación se presentan cortes en vista radiológica de los mapas de AF de cada tracto.

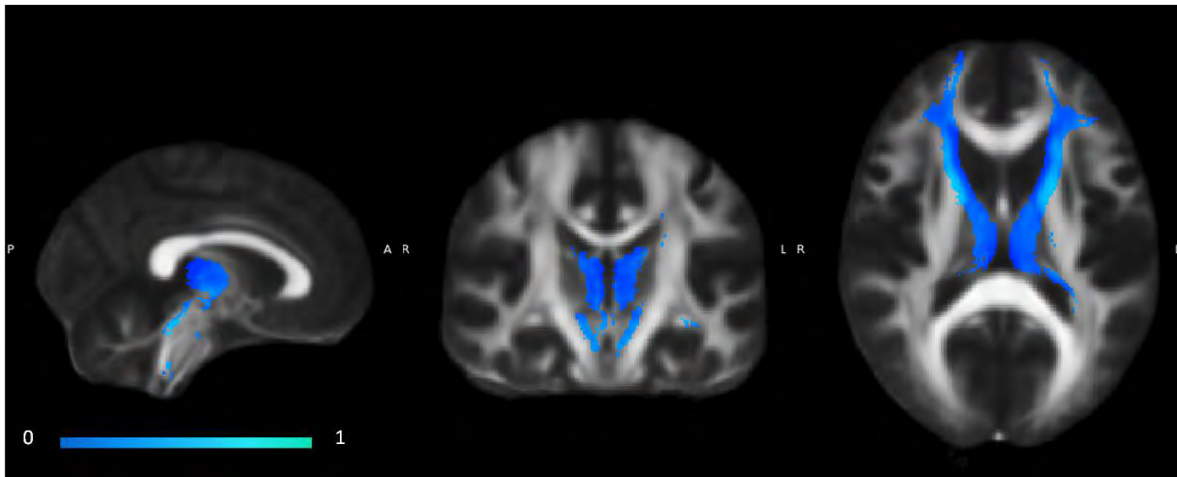


Figura 4. 16 Corte sagital, coronal y axial en vista radiológica del mapa de AF de la radiación talámica anterior izquierda y derecha, montado sobre el mapa de AF estándar a cerebro completo en escala de grises.

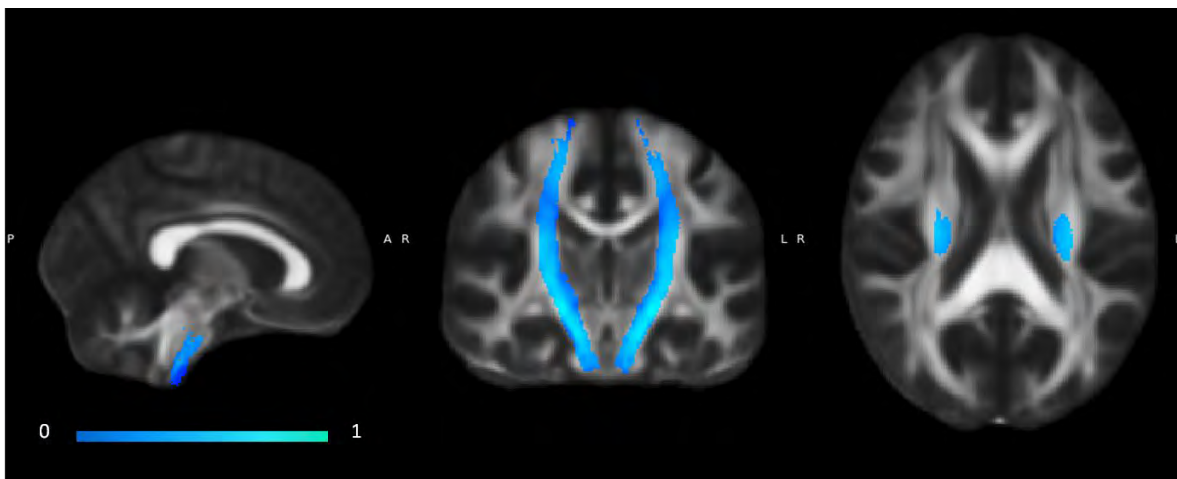


Figura 4. 17 Corte sagital, coronal y axial en vista radiológica del mapa AF del tracto corticoespinal izquierdo y derecho, montado sobre el mapa de AF estándar a cerebro completo en escala de grises.

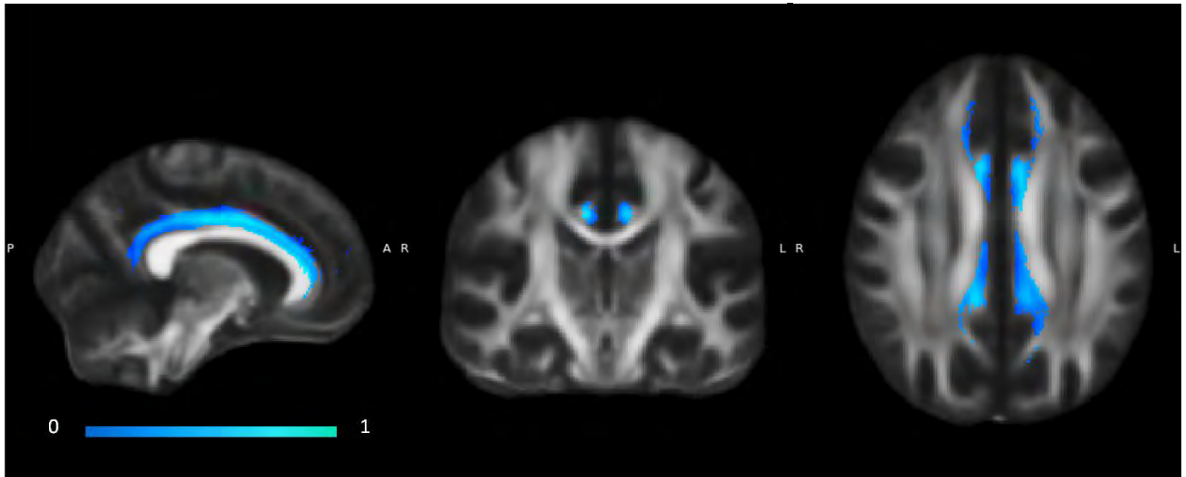


Figura 4. 18 Corte sagital, coronal y axial en vista radiológica del mapa AF del fascículo del cíngulo región del giro del cíngulo, montado sobre el mapa de AF estándar a cerebro completo en escala de grises.

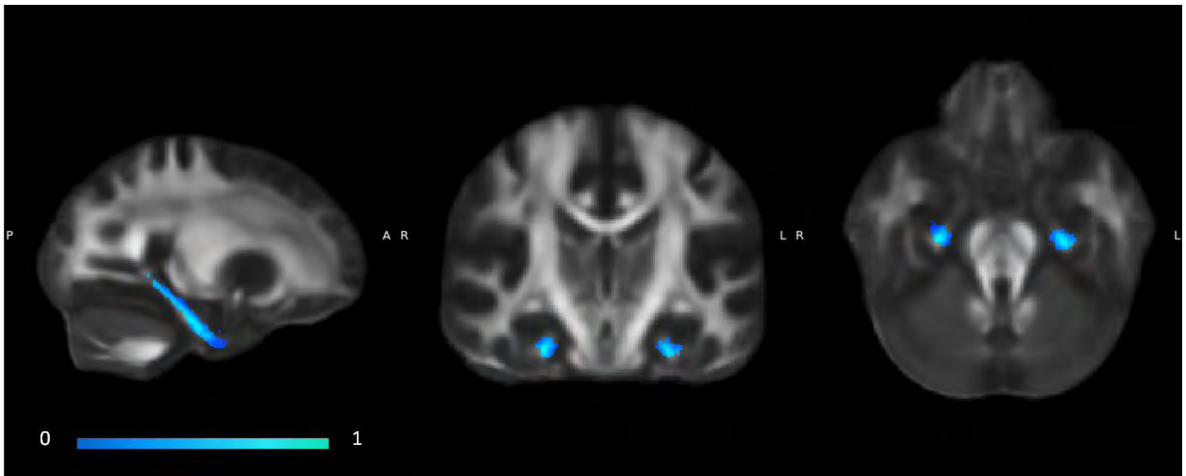


Figura 4. 19 Fascículo del cíngulo región del hipocampo, montado sobre el mapa de AF estándar a cerebro completo en escala de grises.

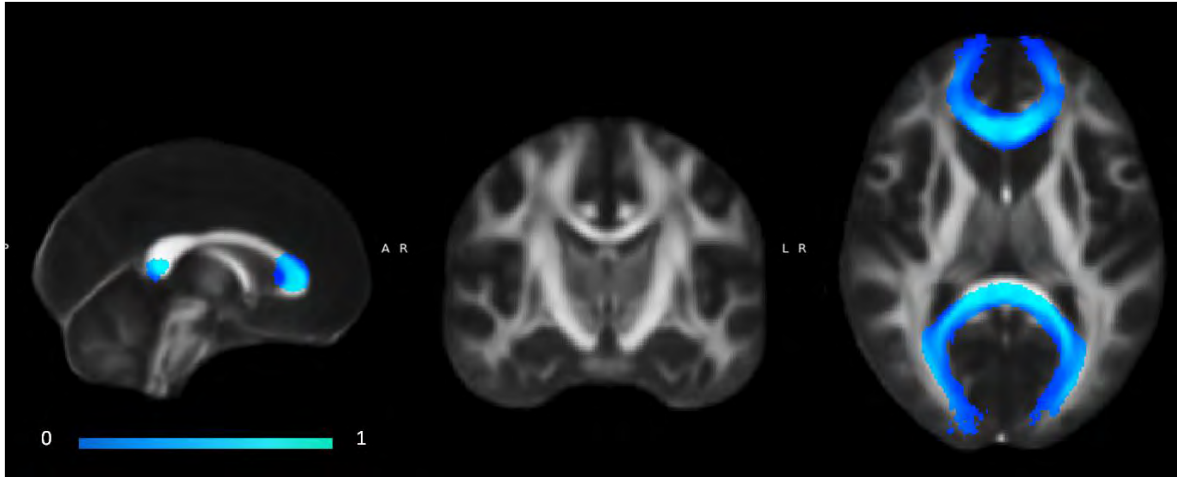


Figura 4. 20 Corte sagital, coronal y axial en vista radiológica del cuerpo caloso. Mapa AF del fórceps menor y fórceps mayor, montado sobre el mapa de AF estándar a cerebro completo en escala de grises.

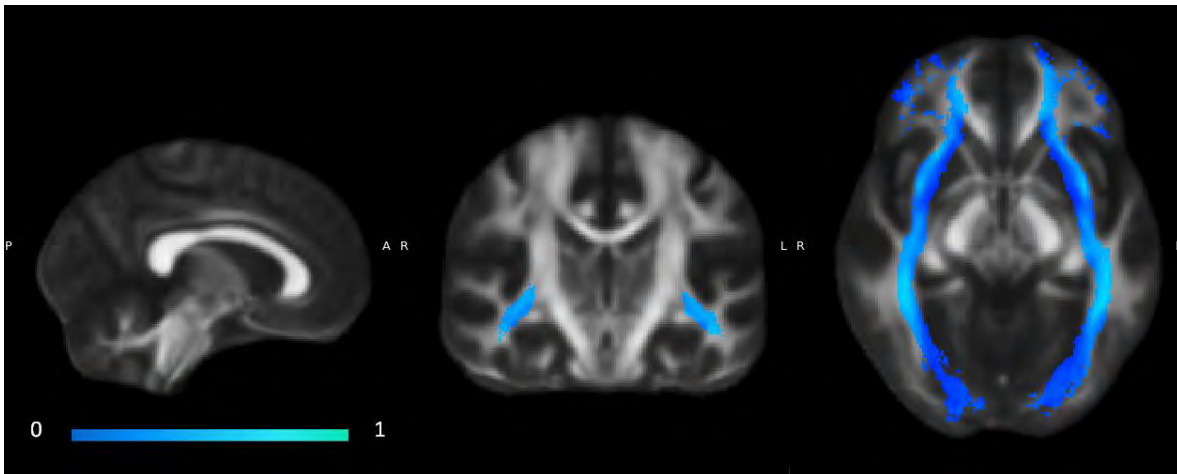


Figura 4. 21 Corte sagital, coronal y axial en vista radiológica del mapa de AF del fascículo fronto-occipital inferior, montado sobre el mapa de AF estándar a cerebro completo en escala de grises.

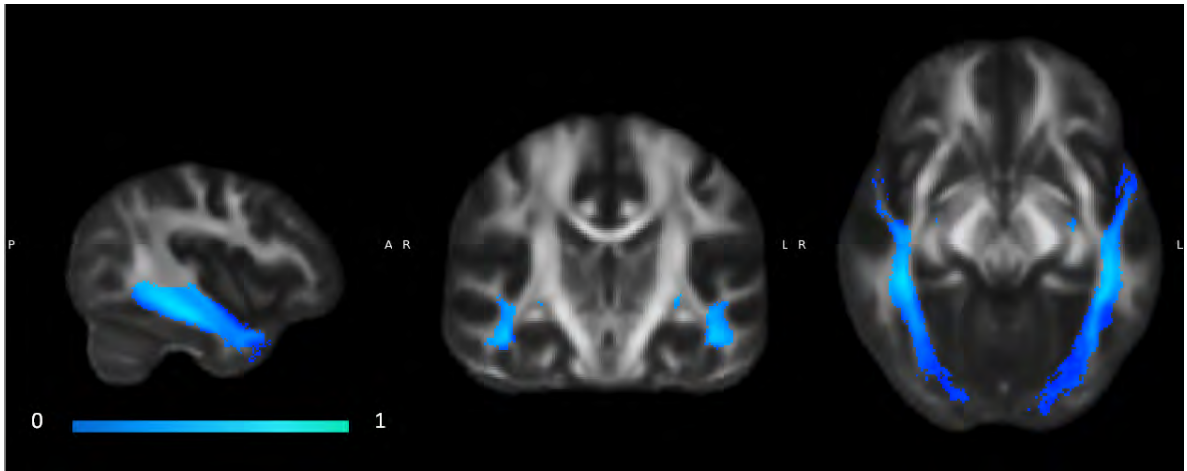


Figura 4. 22 Corte sagital, coronal y axial en vista radiológica del mapa AF del fascículo longitudinal inferior, montado sobre el mapa de AF estándar a cerebro completo en escala de grises.

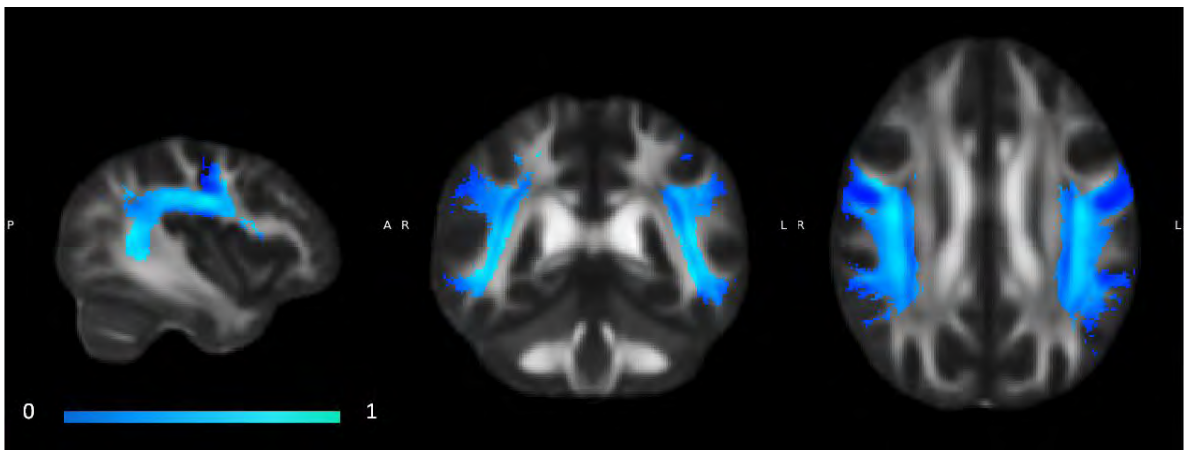


Figura 4. 23 Corte sagital, coronal y axial en vista radiológica del mapa AF del fascículo longitudinal superior, montado sobre el mapa de AF estándar a cerebro completo en escala de grises.

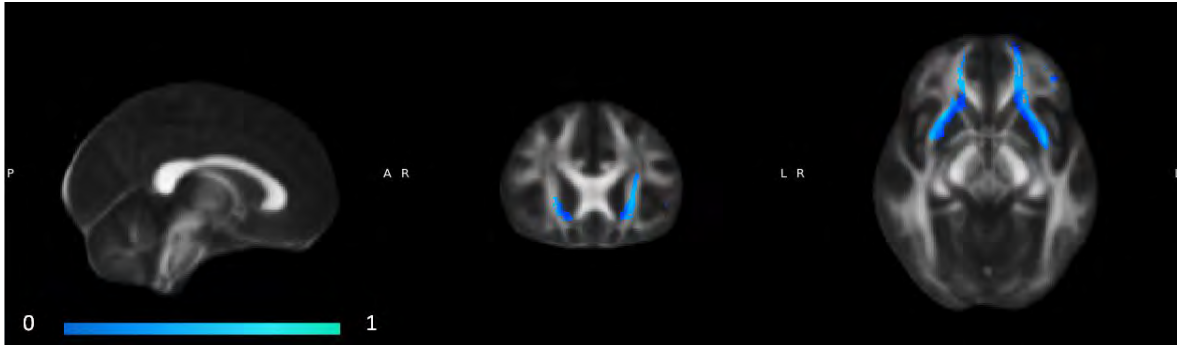


Figura 4. 24 Corte sagital, coronal y axial en vista radiológica del mapa AF del fascículo uncinado, montado sobre el mapa de AF estándar a cerebro completo en escala de grises.

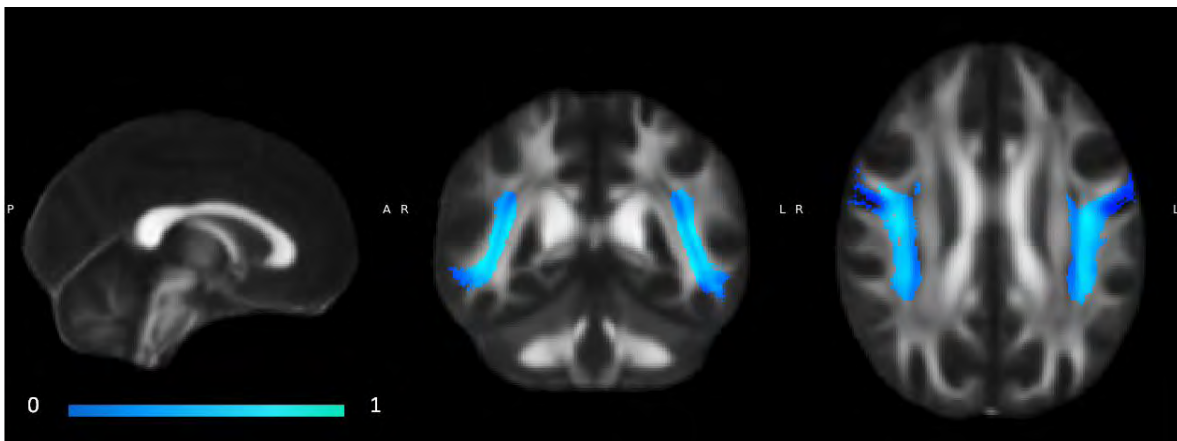


Figura 4. 25 Corte sagital, coronal y axial en vista radiológica del mapa AF del fascículo longitudinal superior en la región del temporal, montado sobre el mapa de AF estándar a cerebro completo en escala de grises.

Las figuras anteriores muestran esquemáticamente los mapas promedio de AF obtenidos para los tractos estudiados.

Los mapas y los valores promedio de AF obtenidos servirán como valores de referencia para estudios clínicos y de investigación.

5. Conclusiones

En el presente estudio se encontró que la reproducibilidad de la AF obtenida por el resonador de 3T (Philips Medical System, Eindhoven, Holanda), del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”; en base a los valores obtenidos para el coeficiente de variación, de repetibilidad y de correlación intra-clase; a corto plazo es mayor que la reproducibilidad a largo plazo para los tres tipos de mapa de anisotropía fraccional AF que se estudiaron (cerebro completo, esqueleto de sustancia blanca y tractos de interés).

El coeficiente de correlación intra-clase para los mapas de AF de los tractos a corto plazo varía entre 0.957 y 0.985, valores que son mayores a los valores del mismo coeficiente para los mapas de AF de cerebro completo y del esqueleto de sustancia blanca que son de 0.820 y de 0.803 respectivamente, por lo que se concluye que el método de adquisición de los tractos da valores de AF más reproducibles que el método de adquisición a corto plazo del esqueleto de sustancia blanca.

La reproducibilidad a largo plazo de los mapas AF de algunos tractos es comparable a la reproducibilidad a largo plazo de los mapas AF de cerebro completo y de esqueleto de sustancia blanca; ya que el CCI de los tractos a largo plazo toma valores entre 0.709 y 0.839 y para mapas de cerebro completo y esqueleto de sustancia blanca, los valores de dicho coeficiente son 0.769 y 0.744 respectivamente.

A pesar de que el presente estudio indica una buena reproducibilidad a corto plazo para el método de adquisición de los tractos de cada sujeto, es importante remarcar que estos tractos se obtuvieron al enmascarar los mapas de AF de cerebro completo de nuestra muestra con tractos ya predefinidos en el atlas de tractografía de la Universidad Johns Hopkins (tractografía determinística, 28 sujetos normales) (Mori & al, 2005); lo que hace que nuestro método sea menos personalizado a características individuales de cada sujeto, por consiguiente se puede llegar a estimar una mejor reproducibilidad que la estimada para tractos calculados directamente con un algoritmo de tractografía como el FACT (Malykhin, Concha, Seres, & Beaulieu, 2008).

Sin embargo, los mapas de AF de los tractos fórceps menor, fórceps mayor, fascículo del cíngulo en hipocampo y fascículo uncinado; para largo plazo calculados por nuestro método, no muestran una mejor reproducibilidad que los calculados en (Malykhin, Concha, Seres, & Beaulieu, 2008), por medio de FACT. Lo anterior se puede deber a que la reproducibilidad disminuye conforme el tiempo de adquisición entre las mediciones repetidas aumente, (el intervalo de tiempo entre adquisiciones del estudio donde se usa el algoritmo FACT es de 1 semana y el de largo plazo en el presente estudio es de aproximadamente 15 días).

Por otro lado, se tiene que la reproducibilidad de los mapas AF de cerebro a corto plazo es mejor que la obtenida en estudios previos (Jansen, Kooi, Nicolay, & Backes, 2007). De manera similar a la reproducibilidad a largo plazo de los mapas AF de los tractos, la reproducibilidad a largo plazo de los mapas AF de cerebro completo es menor que la reportada en (Jansen, Kooi, Nicolay, & Backes, 2007). Lo anterior también se puede deber al intervalo de tiempo entre adquisiciones, ya que en el estudio previo las mediciones se toman con dos días de diferencia. Entonces se puede concluir que el posicionamiento del sujeto en el escáner no es de mucha relevancia en la estimación de la reproducibilidad.

En los mapas de los coeficientes a corto plazo correspondientes a cerebro completo se observa que las áreas de sustancia blanca son más reproducibles que las áreas de sustancia gris. Lo anterior se debe a que el ruido amplifica la AF en áreas con menor anisotropía (Derek, 2004), como lo es sustancia gris, sin embargo esta diferencia en la reproducibilidad no se nota para los mapas de los coeficientes de cerebro completo a largo plazo.

La reproducibilidad de los mapas AF de esqueleto de sustancia blanca tanto a corto plazo como a largo plazo tiene un comportamiento similar a la reportada para los mapas AF de cerebro completo en ambos casos. La reproducibilidad de los mapas AF de esqueleto de sustancia blanca es incluso un poco menor que la reportada para mapas AF de cerebro completo, a corto y a largo plazo (de acuerdo al CCI), lo que indica que los mapas de AF de cerebro completo son aún más reproducibles que los mapas de esqueleto de sustancia blanca.

Es importante hacer notar que los mapas de AF de esqueleto de sustancia blanca se obtienen a través del uso de un algoritmo estadístico llamado TBSS, que surge como solución al problema de corrección de mapas cerebrales de sustancia blanca. Dicho algoritmo hace un corrección no lineal de los mapas de AF de los sujetos de la muestra a un mapa AF estándar FMRIB58_FA.

El esqueleto de sustancia blanca representa el centro común de las regiones con sustancia blanca de todos los sujetos de la muestra, posteriormente los mapas AF de cada sujeto son proyectados al esqueleto de sustancia blanca, de tal manera que el esqueleto toma los valores máximos de AF de manera transversal a los tractos (esto se hace con el fin de tener una mejor exactitud, debido a que la AF en sustancia blanca varía de manera más radical en dirección perpendicular a los tractos, que en dirección paralela).

Lo anterior explica que la reproducibilidad de los mapas AF de esqueleto de sustancia blanca sea menor que la reproducibilidad de los mapas AF de cerebro completo, ya que la aplicación de TBSS hace que exista un sesgo importante en los valores de AF de los mapas de esqueleto de sustancia blanca.

Sin embargo la aplicación del TBSS es importante en el proceso de corrección de mapas de sustancia blanca. El corrección puede ser lineal o no lineal, el primero es útil para hacer

coincidir imágenes de distintas secuencias de IRM correspondientes a un solo sujeto, sin embargo falla cuando se trata de comparar imágenes entre sujetos.

La reproducibilidad para mapas corregistrados de manera lineal sería menor que la de mapas corregistrados con algoritmos no lineales como TBSS. Esto se debe a que el correregistro lineal no puede asegurar que las regiones del mapa de un sujeto correspondan unívocamente a las mismas regiones en el mapa de otro sujeto, por lo que la deformación de los mapas AF de cada sujeto al ser alineados, haría que los valores de AF tuvieran más dispersión en regiones determinadas.

El uso de un buen correregistro permite hacer comparaciones de la integridad de sustancia blanca entre sujetos, permitiendo con esto: el diagnóstico y seguimiento progresivo de enfermedades y la realización de estudios de investigación que involucren el desarrollo normal de sustancia blanca con la edad.

Con respecto al segundo objetivo de este trabajo que consiste en crear mapas promedio de AF, se tiene que los mapas y valores promedio de AF obtenidos servirán como valores de referencia para estudios clínicos y de investigación, para sujeto sanos con las características descritas en la metodología, para muestras de población mexicana.

Por último, la estimación de la reproducibilidad de la AF ayuda a evaluar la confiabilidad de los valores de AF obtenidos para cerebro, tanto en sustancia blanca como en sustancia gris, ya que la AF es un parámetro que ha adquirido relevancia en el diagnóstico de enfermedades relacionadas con anomalías en la fibras nerviosas o axones, debido a que ésta ayuda a caracterizar la difusión del agua dentro de los tejidos vivos.

Los valores que se obtuvieron de los coeficientes, en particular del CR, permitirán estimar el cambio mínimo necesario para considerar que hubo un cambio significativo entre los dos estudios, ya sea por alguna patología, tratamiento o intervención quirúrgica.

Anexo 1. Scripts Utilizados en el Cálculo de los Coeficientes para Estimar la Reproducibilidad.

Los resultados estadísticos del presente estudio se obtuvieron usando programas en FSL en bash. El programa que se presenta a continuación fue el usado para calcular los mapas de los coeficientes que corresponden a los mapas de AF de cerebro completo.

```
echo "MAPAS AF DE CEREBRO COMPLETO";
echo "En este estudio participaron 12 Sujetos, por lo que se tienen 12 mapas de AF por adquisición";

echo "PROMEDIO DE LOS MAPAS AF POR SUJETO";
echo "CORTO PLAZO"
echo "Se procede a sacar el promedio de AF por sujeto para corto plazo, es decir de suma el mapa de AF correspondiente a la primera adquisición y a la segunda adquisición y al mapa resultante se le divide entre dos, para sacar el mapa promedio de AF para cada sujeto, este mapa promedio por sujeto es el correspondiente a corto plazo"

for i in 02 03 05 06 07 08 10 14 17 18 19 20; do echo C${i}; fslmaths
C${i}_DTI01_FA_NORM.nii.gz -add C${i}_DTI02_FA_NORM.nii.gz -div 2
C${i}_PROMSUJ_FAMC_CP.nii.gz; done;

echo "El mapa C${i}_DTI01_FA_NORM.nii.gz es el mapa de AF correspondiente a la primera adquisición de DTI del sujeto i"
echo "El mapa C${i}_DTI02_FA_NORM.nii.gz es el mapa de AF correspondiente a la segunda adquisición de DTI del sujeto i"
echo "El mapa C${i}_PROMSUJ_FAMC_CP.nii.gz es el mapa promedio de AF para el sujeto i a corto plazo"

echo "LARGO PLAZO"
echo "Se procede a sacar el promedio de AF por sujeto para largo plazo, es decir de suma el mapa de AF correspondiente a la primera adquisición y a la tercera adquisición y al mapa resultante se le divide entre dos para sacar el mapa promedio de AF para cada sujeto, a largo plazo"

for i in 02 03 05 06 07 08 10 14 17 18 19 20; do echo C${i}; fslmaths
C${i}_DTI01_FA_NORM.nii.gz -add C${i}_DTI03_FA_NORM.nii.gz -div 2
C${i}_PROMSUJ_FAMC_LP.nii.gz; done;

echo "El mapa C${i}_DTI03_FA_NORM.nii.gz es el mapa de AF correspondiente a la tercera adquisición de DTI del sujeto i"
echo "El mapa C${i}_PROMSUJ_FAMC_LP.nii.gz es el mapa promedio de AF para el sujeto i a largo plazo"

echo "PROMEDIO TOTAL DE LOS MAPAS AF CORRESPONDIENTES A LAS DOS ADQUISICIONES Y A TODOS LOS SUJETOS";
echo "CORTO PLAZO";
echo "Saca el promedio total de los mapa AF que se obtienen para corto plazo, es decir 12 mapas AF correspondientes a la primera adquisición y 12 correspondientes a la segunda adquisición, dan un total de 24 mapas de AF sumados y divididos entre 24 para obtener el mapa promedio total de las 2N mediciones";

echo "Se crea una variable muda para hacer la suma de los mapas promedio a corto plazo por sujeto"
cp C02_PROMSUJ_FAMC_CP.nii.gz SUMA_12_PROMSUJ_FAMC_CP.nii.gz;
echo "Se hace la suma";
for i in 03 05 06 07 08 10 14 17 18 19 20; do echo C${i}; fslmaths
SUMA_12_PROMSUJ_FAMC_CP.nii.gz -add C${i}_PROMSUJ_FAMC_CP.nii.gz
SUMA_12_PROMSUJ_FAMC_CP.nii.gz; done;
echo "Se saca el promedio de las 2N mediciones y se llama PROM_12_FAMC_CP.nii.gz ";
```

```

fslmaths SUMA_12_PROMSUJ_FAMC_CP.nii.gz -div 12 PROM_12_FAMC_CP.nii.gz;

echo "LARGO PLAZO";
echo "Saca el promedio total de los mapa AF que se obtienen para largo plazo, es decir 12
mapas AF correspondientes a la primera adquisición y 12 correspondientes a la tercera
adquisición, dan un total de 24 mapas de AF sumados y divididos entre 24 para obtener el
mapa promedio total de las 2N mediciones";

echo "Se crea una variable muda para hacer la suma de los mapas promedio a largo plazo
por sujeto";
cp C02_PROMSUJ_FAMC_LP.nii.gz SUMA_12_PROMSUJ_FAMC_LP.nii.gz;
echo "Se hace la suma"
for i in 03 05 06 07 08 10 14 17 18 19 20; do echo C${i}; fslmaths
SUMA_12_PROMSUJ_FAMC_LP.nii.gz -add C${i}_PROMSUJ_FAMC_LP.nii.gz
SUMA_12_PROMSUJ_FAMC_LP.nii.gz; done;
echo "Se saca el promedio a largo plazo de las 2N mediciones y se llama
PROM_12_FAMC_LP.nii.gz";
fslmaths SUMA_12_PROMSUJ_FAMC_LP.nii.gz -div 12 PROM_12_FAMC_LP.nii.gz;

echo "DIFERENCIA DE LOS MAPAS AF CORRESPONDIENTES AL I-ESIMO SUJETO AL CUADRADO";
echo "CORTO PLAZO";

echo "Se saca la diferencia entre los mapas de AF correspondientes a la primera
adquisición y a la segunda adquisición para cada sujeto";
for i in 02 03 05 06 07 08 10 14 17 18 19 20; do echo C${i}; fslmaths
C${i}_DTI01_FA_NORM.nii.gz -sub C${i}_DTI02_FA_NORM.nii.gz C${i}_DIFSUJ_FAMC_CP.nii.gz;
done;
echo "Cada mapa de la diferencia de AF entre las adquisiciones por sujeto se eleva al
cuadrado";
for i in 02 03 05 06 07 08 10 14 17 18 19 20; do echo C${i}; fslmaths
C${i}_DIFSUJ_FAMC_CP.nii.gz -sqr C${i}_CUAD_DIFSUJ_FAMC_CP.nii.gz; done;

echo "LARGO PLAZO";
echo "Se saca la diferencia entre los mapas de AF correspondientes a la primera
adquisición y a la tercera adquisición para cada sujeto";
for i in 02 03 05 06 07 08 10 14 17 18 19 20; do echo C${i}; fslmaths
C${i}_DTI01_FA_NORM.nii.gz -sub C${i}_DTI03_FA_NORM.nii.gz C${i}_DIFSUJ_FAMC_LP.nii.gz;
done;
echo "Cada mapa de la diferencia de AF entre las adquisiciones por sujeto se eleva al
cuadrado";
for i in 02 03 05 06 07 08 10 14 17 18 19 20; do echo C${i}; fslmaths
C${i}_DIFSUJ_FAMC_LP.nii.gz -sqr C${i}_CUAD_DIFSUJ_FAMC_LP.nii.gz; done;

echo "VARIANZA INTRA SUJETOS";
echo "CORTO PLAZO";

echo "Se crea una variable muda para que se puedan sumar todas las diferencias al
cuadrado de todos los sujetos para corto plazo";
cp C02_CUAD_DIFSUJ_FAMC_CP.nii.gz SUMA_12_CUAD_DIFSUJ_FAMC_CP.nii.gz;
echo "Se hace la suma";
for i in 03 05 06 07 08 10 14 17 18 19 20; do echo C${i}; fslmaths
SUMA_12_CUAD_DIFSUJ_FAMC_CP.nii.gz -add C${i}_CUAD_DIFSUJ_FAMC_CP.nii.gz
SUMA_12_CUAD_DIFSUJ_FAMC_CP.nii.gz; done;
echo "Se divide la suma de todas las diferencias al cuadrado a corto plazo entre 24";
fslmaths SUMA_12_CUAD_DIFSUJ_FAMC_CP.nii.gz -div 24 VAR_INTRASUJ_FAMC_CP.nii.gz;

echo "LARGO PLAZO";

echo "Se crea una variable muda para que se puedan sumar todas las diferencias al
cuadrado de todos los sujetos para largo plazo";
cp C02_CUAD_DIFSUJ_FAMC_LP.nii.gz SUMA_12_CUAD_DIFSUJ_FAMC_LP.nii.gz;
echo "Se hace la suma";
for i in 03 05 06 07 08 10 14 17 18 19 20; do echo C${i}; fslmaths
SUMA_12_CUAD_DIFSUJ_FAMC_LP.nii.gz -add C${i}_CUAD_DIFSUJ_FAMC_LP.nii.gz
SUMA_12_CUAD_DIFSUJ_FAMC_LP.nii.gz; done;
echo "Se divide la suma de todas las diferencias al cuadrado a corto plazo entre 24";
fslmaths SUMA_12_CUAD_DIFSUJ_FAMC_LP.nii.gz -div 24 VAR_INTRASUJ_FAMC_LP.nii.gz;

echo "VARIANZA ENTRE SUJETOS";
echo "Debido a que el término para calcular la varianza entre sujetos incluye una
sumatoria de la diferencia entre el promedio para cada sujeto y el promedio total para

```

después elevarlo al cuadrado y multiplicarlo por 2, se calcula primero el factor dentro de la sumatoria";

```
echo "FACTOR DENTRO DE LA SUMATORIA DE LA VARIANZA ENTRE SUJETOS";
echo "CORTO PLAZO";

for i in 02 03 05 06 07 08 10 14 17 18 19 20; do echo C${i}; fslmaths
C${i}_PROMSUJ_FAMC_CP.nii.gz -sub PROM_12_FAMC_CP.nii.gz -sqr -mul 2
C${i}_FAC_VAR_ENTRESUJ_FAMC_CP.nii.gz; done;

echo "LARGO PLAZO";
for i in 02 03 05 06 07 08 10 14 17 18 19 20; do echo C${i}; fslmaths
C${i}_PROMSUJ_FAMC_LP.nii.gz -sub PROM_12_FAMC_LP.nii.gz -sqr -mul 2
C${i}_FAC_VAR_ENTRESUJ_FAMC_LP.nii.gz; done;

echo "SE REALIZA LA SUMATORIA PARA CALCULAR LA VARIANZA ENTRE SUJETOS";
echo "CORTO PLAZO";

echo "Se crea una variable muda";
cp C02_FAC_VAR_ENTRESUJ_FAMC_CP.nii.gz SUMA_VAR_ENTRESUJ_FAMC_CP.nii.gz;
echo "Se hace la suma";
for i in 03 05 06 07 08 10 14 17 18 19 20; do echo C${i}; fslmaths
SUMA_VAR_ENTRESUJ_FAMC_CP.nii.gz -add C${i}_FAC_VAR_ENTRESUJ_FAMC_CP.nii.gz
SUMA_VAR_ENTRESUJ_FAMC_CP.nii.gz; done;
echo "A la sumatoria se le divide entre 12";
fslmaths SUMA_VAR_ENTRESUJ_FAMC_CP.nii.gz -div 11 VAR_ENTRESUJ_FAMC_CP.nii.gz;

echo "LARGO PLAZO";

echo "Se crea una variable muda";
cp C02_FAC_VAR_ENTRESUJ_FAMC_LP.nii.gz SUMA_VAR_ENTRESUJ_FAMC_LP.nii.gz;
echo "Se hace la suma";
for i in 03 05 06 07 08 10 14 17 18 19 20; do echo C${i}; fslmaths
SUMA_VAR_ENTRESUJ_FAMC_LP.nii.gz -add C${i}_FAC_VAR_ENTRESUJ_FAMC_LP.nii.gz
SUMA_VAR_ENTRESUJ_FAMC_LP.nii.gz; done;
echo "A la sumatoria se le divide entre 12";
fslmaths SUMA_VAR_ENTRESUJ_FAMC_LP.nii.gz -div 11 VAR_ENTRESUJ_FAMC_LP.nii.gz;

echo "COEFIECIENTE DE VARIACION CV PARA MAPAS AF DE CEREBRO COMPLETO";
echo "CORTO PLAZO";

fslmaths VAR_INTRASUJ_FAMC_CP.nii.gz -div PROM_12_FAMC_CP.nii.gz CV_FAMC_CP.nii.gz;

echo "LARGO PLAZO";

fslmaths VAR_INTRASUJ_FAMC_LP.nii.gz -div PROM_12_FAMC_LP.nii.gz CV_FAMC_LP.nii.gz;

echo "COEFICIENTE DE REPETIBILIDAD PARA MAPAS AF DE CEREBRO COMPLETO";
echo "CORTO PLAZO";

fslmaths VAR_INTRASUJ_FAMC_CP.nii.gz -sqrt -mul 2.77 CR_FAMC_CP.nii.gz;

echo "LARGO PLAZO";

fslmaths VAR_INTRASUJ_FAMC_LP.nii.gz -sqrt -mul 2.77 CR_FAMC_LP.nii.gz;

echo "COEFICIENTE DE CORRELACION INTRA CLASE CCI";

echo "Denominador del CCI";

echo "CORTO PLAZO";
fslmaths VAR_ENTRESUJ_FAMC_CP.nii.gz -add VAR_INTRASUJ_FAMC_CP.nii.gz
DEN_ICC_FAMC_CP.nii.gz;

echo "LARGO PLAZO";
fslmaths VAR_ENTRESUJ_FAMC_LP.nii.gz -add VAR_INTRASUJ_FAMC_LP.nii.gz
DEN_ICC_FAMC_LP.nii.gz;

echo "CCI"
echo "CORTO PLAZO";
fslmaths VAR_ENTRESUJ_FAMC_CP.nii.gz -div DEN_ICC_FAMC_CP.nii.gz CCI_FAMC_CP.nii.gz;
```

```

echo "LARGO PLAZO";
fslmaths VAR_ENTRESUJ_FAMC_LP.nii.gz -div DEN_ICC_FAMC_LP.nii.gz CCI_FAMC_LP.nii.gz;

echo "INTERVALOS DE CONFIANZA SEGUN SHOKRI PARA CCI= VES/(VES+VIS)";

echo "Creando una matriz unitaria";
fslmaths CCI_FAMC_CP.nii.gz -mul 0 -add 1 Unos;

echo "CCI cuadrado corto plazo";
fslmaths CCI_FAMC_CP.nii.gz -sqr CCI_SQR_FAMC_CP.nii.gz;

echo "CCI cuadrado largo plazo";
fslmaths CCI_FAMC_LP.nii.gz -sqr CCI_SQR_FAMC_LP.nii.gz;

echo "Diferencia de menos 1 corto plazo";
fslmaths Unos -sub CCI_SQR_FAMC_CP.nii.gz DIF_CCI_CCIUNOS_FAMC_CP.nii.gz;

echo "Diferencia de menos 1 largo plazo";
fslmaths Unos -sub CCI_SQR_FAMC_LP.nii.gz DIF_CCI_CCIUNOS_FAMC_LP.nii.gz;

echo "RAIZ de VR1";

echo "CORTO PLAZO";
fslmaths DIF_CCI_CCIUNOS_FAMC_CP.nii.gz -mul 0.29516 RAIZ_VR1_CCI_FAMC_CP.nii.gz;

echo "LARGO PLAZO";
fslmaths DIF_CCI_CCIUNOS_FAMC_LP.nii.gz -mul 0.29516 RAIZ_VR1_CCI_FAMC_LP.nii.gz;

echo "Factor de Intervalo de confianza";

echo "CORTO PLAZO";
fslmaths RAIZ_VR1_CCI_FAMC_CP.nii.gz -mul 1.96 FAC_INTCONF_CCI_FAMC_CP.nii.gz;

echo "LARGO PLAZO";
fslmaths RAIZ_VR1_CCI_FAMC_LP.nii.gz -mul 1.96 FAC_INTCONF_CCI_FAMC_LP.nii.gz;

echo "Limite inferior";

echo "CORTO PLAZO";
fslmaths CCI_FAMC_CP.nii.gz -sub FAC_INTCONF_CCI_FAMC_CP.nii.gz
LIMINF_CCI_FAMC_CP.nii.gz;

echo "LARGO PLAZO";
fslmaths CCI_FAMC_LP.nii.gz -sub FAC_INTCONF_CCI_FAMC_LP.nii.gz
LIMINF_CCI_FAMC_LP.nii.gz;

echo "Limite superior";

echo "CORTO PLAZO";
fslmaths CCI_FAMC_CP.nii.gz -add FAC_INTCONF_CCI_FAMC_CP.nii.gz
LIMSUP_CCI_FAMC_CP.nii.gz;

echo "LARGO PLAZO";
fslmaths CCI_FAMC_LP.nii.gz -add FAC_INTCONF_CCI_FAMC_LP.nii.gz
LIMSUP_CCI_FAMC_LP.nii.gz;

echo "PARTE DE ESTADÍSTICA PARA LOS COEFICIENTES";

echo "El siguiente comando es para que se cree un archivo de texto que contenga lo que
despliega el script de aquí en adelante (las instrucciones hasta el final del script se
deben de incluir para que éste funcione)";

function echo_stuff {

echo "Se sacan el valor máximo y mínimo del mapa sin considerar ceros y considerando
ceros con -r y -R, se saca el valor promedio del mapa sin considerar ceros y considerando
ceros con -m y -M, se saca la desviación estándar del mapa sin considerar y considerando
ceros con -s y -S";

echo "Para el coeficiente de variación a corto plazo CV_FAMC_CP -r -R -m -M -s -S";
fslstats CV_FAMC_CP.nii.gz -r -R -m -M -s -S;

```

```

echo "Para el coeficiente de variación a largo plazo CV_FAMC_LP -r -R -m -M -s -S";
fslstats CV_FAMC_LP.nii.gz -r -R -m -M -s -S;

echo " Para el coeficiente de repetibilidad a corto plazo CR_FAMC_CP -r -R -m -M -s -S";
fslstats CR_FAMC_CP.nii.gz -r -R -m -M -s -S;

echo " Para el coeficiente de repetibilidad a largo plazo CR_FAMC_LP -r -R -m -M -s -S";
fslstats CR_FAMC_LP.nii.gz -r -R -m -M -s -S;

echo " Para el coeficiente de correlación intra-clase a corto plazo CCI_FAMC_CP -r -R -m
-M -s -S";
fslstats CCI_FAMC_CP.nii.gz -r -R -m -M -s -S;

echo "Para el coeficiente de correlación intra-clase largo plazo CCI_FAMC_LP -r -R -m -M
-s -S";
fslstats CCI_FAMC_LP.nii.gz -r -R -m -M -s -S;

echo "Para el Límite inferior del intervalo de confianza del coeficiente de correlación
intra-clase a corto plazo -r -R -m -M -s -S";
fslstats LIMINF_CCI_FAMC_CP.nii.gz -r -R -m -M -s -S;

echo "Para el límite inferior del intervalo de confianza del coeficiente de correlación
intra-clase a largo plazo -r -R -m -M -s -S";
fslstats LIMINF_CCI_FAMC_LP.nii.gz -r -R -m -M -s -S;

echo "Para el límite superior del intervalos de confianza del coeficiente de correlación
intra-clase a corto plazo -r -R -m -M -s -S";
fslstats LIMSUP_CCI_FAMC_CP.nii.gz -r -R -m -M -s -S;

echo "Para el límite superior del intervalo de confianza del coeficiente de correlación
intra-clase a largo plazo -r -R -m -M -s -S";
fslstats LIMSUP_CCI_FAMC_LP.nii.gz -r -R -m -M -s -S;

echo "Histogramas"
echo "Se sacan los histogramas para los mapas de coeficientes de correlación intra-clase,
con 9 intervalos que van de 0 a 1";

echo "Histograma para el coeficiente de correlación intra-clase a corto plazo";
fslstats CCI_FAMC_CP.nii.gz -H 9 0 1;

echo "Histograma para el coeficiente de correlación intra-clase a largo plazo";
fslstats CCI_FAMC_LP.nii.gz -H 9 0 1;

}
echo_stuff 2>&1 | tee ResultadosFA_MC.txt

exit

```


Bibliografía

- Armitage, P., & Bastin, M. (2001). Utilising the diffusion to noise ratio to optimize magnetic resonance diffusion tensor acquisition strategies for improving measurements of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* , 45:1056-1065.
- Armitage, P., Matthews, J. N., & Berry, G. (2001). *Statistical Methods in Medical Research*. Oxford: Blackwell.
- Basser, P., & Le Bihan, D. (1992). Fiber orientation mapping in an anisotropic medium with NMR diffusion spectroscopy. *Book of abstracts: Eleventh Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, ISRM, Berkeley, CA* , 1221.
- Basser, P., & Özarslan, E. (2009). Introduction to Diffusion MR. En Johansen-Berg, *Diffusion MRI From Quantitative Measurement to in-vivo Neuroanatomy* (pág. 5). San Diego: AP.
- Basser, P., & Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and Physiological features of tissue elucidated by quantitative diffusion tensor MRI. *J Magn Reson B* , 111:209-219.
- Basser, P., Matiello, J., & LeBihan, D. (1994). Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* , 103:247-254.
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system- a technical review. *NMR IN BIOMEDICINE* , 435-455.
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system- a technical review. *NMR in Biomedicine* , 435-455.
- Beaulieu, C. (2009). The biological Basis of Diffusion Anisotropy. En Johansen-Berg, *Diffusion MRI* (pág. 105). San Diego: AO.
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* , 1(8476), 307–310.
- Bland, J. M., & Altman, D. (1996a). Measurement error proportional to the mean. *Br. Med. J.* , 313(7049),106.
- Bland, J., & Altman, D. (1996b). Measurement error and correlation coefficients. *Br. Med. J.* , 313(7048), 41–42.
- Bloch, F. (1946). Nuclear Induction. *Physical Review* , 70:460-473.
- Brown, R. (1828). A brief account of microscopical observations made in the months of June July and August, 1827, on the particles contained in the pollen of plants, and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies . *Phil Mag* , 4:161-173.

Derek, K. B. (2004). Squashing Peanuts and Smashing Pumpkins: How Noise Distorts Diffusion-Weighted MR Data. *Magnetic Resonance in Medicine* , 979-993.

Derogatis, L. (1983). Misuse of the symptom checklist 90. *Arch Gen Psychiatry* , 40(10):1152-1153.

Derogatis, L. (1994). *Symptom checklist 90. Administration Scoring and Procedures Manual*. Minneapolis : National Computer Systems Inc.

Doran, M., Hajnal, J., Van Bruggen, N., King, M., Young, I., Bydder, G., y otros. (1990). Normal and abnormal white matter tracts shown by MR imaging using directional diffusion weighted sequences. *J Comput Assist Tomogr* , 14:865-873.

Einstein, A. (1926). *Investigation on the theory of the Brownian Movement* . New York: Dover Publications .

Einstein, A. (1905). Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Ann Physik* , 4:549-560.

Estrada, C. (2008). *Estudio de la confiabilidad temporal (Test-retest) en espectroscopia cerebral por resonancia magnética a 3.0 T*. México D.F.: UNAM.

Feinstein, A. (2002). *Principles of Medical Statistics*. Florida, USA: Chapman and Hall/CRC.

Fick, A. (1855a). Concerns diffusion and concentration gradient. *Ann Phys* , 170:59.

Fick, A., & Cowper, A. (1855b). Über Diffusion. *Ann Phys* , 94:59.

Filippi, M., Gawne-Cain, M. L., Gasperini, C., vanWaesbergue, J. H., Grimaud, J., Barkhof, F., y otros. (1998). Effect of training and different measurement strategies on the reproducibility of brain MRI lesion load measurements in multiple sclerosis. *Neurology* , 50:238-244.

Folstein, M. (1983a). The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry* , 40(7):812.

Folstein, M., & al., e. (1975). "Mini Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician . *J. Psychiatr. Res* , 12(3):189-198.

Frayne, R., & et al. (2003). Magnetic resonance imaging at 3.0T: Challenges in clinical neurological imaging. *Investigative Radiology* , 38(7):385-402.

Fürth, R., & Cowper, A. (1956). *Investigations on the Theory of the Brownian Movement*. New York: Dover Publications .

González, L., & et.al. (2007). Versión computarizada para la aplicación del listado de síntomas 90 (SCL 90) y del inventario de temperamento y carácter (ITC). *Salud Mental* , 30(4):31-40.

Jansen, J., Kooi, E. K., Nicolay, K., & Backes, W. (2007). Reproducibility of Quantitative Cerebral T2 Relaxometry, Diffusion Tensor Imaging, and H1 Magnetic Resonance Spectroscopy at 3.0 Tesla. *Investigative Radiology* , 42(6):327-337.

Jenkinson, Woolrich, & Beckmann. (2004). Advances in Functional and Structural MR Image Analysis and Implementation as FSL . *Neuroimage* , 208-2019.

Johansen-Berg, H. (2009). *Difussion MRI. From Quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy*. San Diego, USA: Elsevier.

Jones, K. (2009). Gaussian Modeling of the Diffusion Signal . En Johansen-Berg, *Diffusion MRI*. San Diego: AP.

Lara, C., & al., e. (2005). Reliability and validity of the SCL-90 for the evaluation of psicopathology in women . *Salud Mental* , (28):42-50.

Le Bihan, D. (1986). MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* , 161:401-407.

Malykhin, N., Concha, L., Seres, P., & Beaulieu, C. (2008). Difussion tensor imagin tractography and reliability analysis for limbic and paralimbic white matter tracts. *Psiquiatric Research Neuroimaging* , 132-142.

Mattiello, J., Basser, P., & Le Bihan, D. (1997). The b matrix in difusión tensor echo-planar imaging . *Magn Reson* , 37:292-300.

Mori, & al, e. (2005). *MRI atlas of human white matter*. The Netherlands: Elsevier.

Mori, S. (2007). *Introduction to Diffusion Tensor Imaging*. Amsterdam: Elsevier.

Moseley, M., Coyen, Y., Montorovitch, J., Chileuitt, L., Shimizu, H., Kicharczyk, J., y otros. (1990). Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison in diffusion and T2- weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* , 14:330-346.

Ostrosky, F., & López. (1999). Influencias de la edad en el examen breve del estado mental (Mini-Mental State Examination) en una población hispano hablante. *Salud Mental* , (22): 20-26.

Padhani, A. R., Hayes, C., Landau, S., & Leach, M. O. (2002). Reproducibility of quantitative dynamic MRI of normal human tissues. *NMR Biomed.* , (15):143–153.

Pipe, J. (2009). Pulse Sequences for Diffusion weighted MRI. En Jonhansen-Berg, *Diffusion MRI*. San Diego: AP.

Rovner, B. (1987). Mini-mental state exam in clinical practice. *Hosp Pract* , 22(1A): 99, 103, 106, 110.

Sheehan, D., & et. al. (1998). The miniinternational Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) the development of validation if a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* , 22-23.

Shoukri, M., & Pause, C. (1999). *Statistical Methods for Health Sciences*. Washington: CRC Press.

Smith, M. J., Jonhansen-Berg H, R. D., TE, N., CE, M., KE, W., y otros. (2006). Tract-based spatial statistics voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* , 1487-1505.

Stejskal, & Tanner. (1965). Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* , 42:288-292.

Tanner, J., & Stejskal, E. (1968). Restricted self-diffusion of protons in colloidal systems by the pulsed-gradient, spin echo method. *J Chem Phys* , 49(4):1768-1777.

Tofts, P. (2003). *Quantitative MRI of the Brain*. England: Wiley.

Torrey, H. (1956). Bloch equations with diffusion terms. *Phys Rev* , 563-565.