

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

MAESTRÍA EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)

ESTANDARIZACIÓN DE IMÁGENES DEL TENSOR DE DIFUSIÓN
PARA IDENTIFICACIÓN DE FOCOS EPILEPTÓGENOS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN
CIENCIAS PRESENTA

MARÍA BARRERA ESPARZA

DIRECTOR DE TESIS: DR. LUIS CONCHA LOYOLA

COMITÉ TUTOR: DR. FERNANDO A. BARRIOS ÁLVAREZ Y DR.
JORGE MÁRQUEZ FLORES.



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.

Estandarización de imágenes del tensor de difusión
para identificación de focos epileptógenos.

Octubre del 2012

RESUMEN

El trabajo de tesis realizado tuvo como objetivo estandarizar un algoritmo de análisis de imagen del tensor de difusión para estudiar el comportamiento de la difusión media del agua y localizar anomalías de ésta en cerebros de sujetos control.

Se simularon focos epileptógenos con diferentes intensidades en los sujetos control y posteriormente se obtuvo la difusión media en cada sujeto al procesar las imágenes con ayuda de un algoritmo computacional. Gracias a lo anterior fue posible observar la dependencia de la intensidad de los focos simulados con la facilidad de detección de los mismos.

El trabajo realizado permite estudiar en un futuro cercano el comportamiento de la difusión en pacientes con epilepsia focal en monitoreo continuo. Se analizará el perfil temporal de la difusión del agua, tomando en cuenta la información clínica de las crisis focales para explicar los cambios de difusión y utilizar el modelo de tensor de difusión para proveer información de la micro estructura del tejido.

ABSTRACT

The aim of this study was to standardize analysis algorithm diffusion tensor imaging to study the behavior of mean diffusivity and to visualize abnormalities in brains of persons without epilepsy.

Epileptogenic foci were simulated with different intensities in persons without epilepsy and the mean diffusivity was obtained in each person with the implementation of the computational algorithm. Because of this was possible to observe the dependence of the foci's intensities and their detection capability.

This work allows us to study in the near future diffusion behavior in patients with focal epilepsy. The temporal profile of water diffusion will be analyzed, with the clinical information of focal seizures to explaining changes in the diffusivity and to use diffusion tensor mode to provide information of the tissue microstructure.

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis Dr. Luis Concha Loyola, por su incondicional apoyo en la dirección de la tesis, así como por su disposición y dedicación que me otorgó a lo largo del trabajo de investigación y que sin él no tendría lugar dicha tesis.

A mi comité tutor conformado por el Dr. Fernando A. Barrios Álvarez y el Dr. Jorge Márquez Flores que siempre facilitaron el desarrollo del trabajo realizado y mostraron la mejor disposición para ayudar.

A mis sinodales el Dr. Neil Bruce Charles Davidson, el Dr. Luis Benitez Bribiesca y el Dr. Carlos Gerardo Treviño Palacios por sus comentarios y sugerencias que ayudaron al desarrollo de mi tesis y por la amabilidad y accesibilidad que siempre mostraron frente a mi.

Al Programa de Maestría en Física Médica, gracias al cual logré obtener una superación más en mi vida académica y que siempre tendrá una gran importancia para mi desarrollo profesional.

A la Dra. María Ester Brandan, responsable de las actividades académicas de la maestría en Física Médica por su excelente aportación de conocimientos científicos que me otorgó durante la maestría y a los profesores de cada una de las clases que recibí durante el posgrado de los que sin duda alguna me llevo sus enseñanzas y estaré siempre agradecida.

A la memoria de mi mamá y al cariño y apoyo de mi familia, en especial a mis hermanos Fernando y Sergio.

A mis amigos, que he tenido la oportunidad de conocer a lo largo de hace algunos años y cuya amistad es especial en mi vida y me hace feliz.

A Mario, junto con todos nuestros recuerdos y nuestro presente.

Índice general

1. Introducción	4
1.1. Antecedentes	4
1.1.1. Clasificación de crisis epilépticas.	5
1.1.2. Imágenes para la detección de lesiones cerebrales	7
2.	9
2.0.3. Difusión de moléculas de agua en el cerebro.	9
2.0.4. Coeficientes de difusión aparentes.	10
2.0.5. Tensor de difusión	13
2.0.6. Fracción de anisotropía.	18
2.0.7. Razón de volumen VR.	19
2.0.8. Cambios de la difusión en el cerebro.	20
2.0.9. Cambios dinámicos del Coeficiente de Difusión Aparente en la corteza cerebral después de una crisis focal	23
2.1. Justificación	23
2.1.1. Propósito.	24
2.1.2. Método.	25
3.	28
3.1. Algoritmo para el análisis de imágenes.	28
3.2. Código realizado para procesar imágenes de difusión de sujetos y obtener ΔFA y ΔMD	31
4. Resultados.	40
4.1. Comportamiento de la Difusividad media en los sujetos estudiados.	42
4.2. Cálculo de poder estadístico.	45
5. Conclusiones.	49

Capítulo 1

Introducción

1.1. Antecedentes

La epilepsia es un desorden de la sustancia gris y la sustancia blanca es responsable de la propagación de actividad eléctrica anormal. Hughlings Jackson define las crisis de epilepsia como resultado de una descarga excesiva, ocasional y repentina de la sustancia gris, con consecuencias como movimientos anormales, pérdida del estado de alerta y manifestaciones sensoriales, dependiendo del sitio afectado y/o su generalización.

La sustancia blanca está formada por axones cubiertos de mielina, un axón es una de las partes de la neurona cuya función es la transmisión de información a otra célula y nervios que constituyen las vías nerviosas. La sustancia gris es un acúmulo de cuerpos neuronales y dendritas que son los centros de conexión e integración y células gliales. La sustancia gris está distribuida en la superficie de los hemisferios cerebrales y en el cerebelo.

Los síndromes epilépticos se categorizan en su tipo de origen, es decir pueden tener origen focal o global, en donde la actividad anormal eléctrica se genera de manera global en el cerebro[1].

La mayoría de los pacientes con epilepsias de origen global responden adecuadamente a fármacos, mientras que los pacientes con epilepsias de origen focal son refractarios a tratamiento médico[7]. Sin embargo, cuando es posible detectar el foco epileptógeno mediante técnicas de neuroimagen, el pronóstico es sumamente favorable para los pacientes, al poder ser sometidos a cirugía.

La resonancia magnética nuclear puede detectar focos epileptógenos en un paciente con epilepsia temprana o de reciente diagnóstico. La habilidad de detección se incrementa notablemente en casos de epilepsia intratable con medicamento, en los cuales existe beneficio

con tratamiento quirúrgico.

Las epilepsias focales resistentes a tratamiento médico más comunes son la epilepsia del lóbulo temporal, que resulta de una esclerosis mesiotemporal y la epilepsia neocortical relacionada con una displasia cortical focal (FCD, por sus siglas en inglés). En ambos casos la cirugía resectiva es el método más efectivo para eliminar las crisis[6].

Mediante la medición por medio de resonancia magnética del coeficiente aparente de difusión (ADC) de las moléculas de agua, es posible inferir la microarquitectura del tejido de manera no invasiva. Estudios realizados en roedores han mostrado que el ADC de la sustancia gris muestra anormalidades secundariamente a un status epiléptico (SE, definido como una crisis con duración mayor a 10 minutos[45][44][43]. Estas anormalidades son dinámicas, con un aumento moderado del ADC en los primeros 10 minutos post-status epiléptico, seguido de una disminución considerable del mismo en los siguientes 20 minutos, manteniéndose anormalmente bajo durante al menos dos horas[15].

Se ha demostrado en humanos que si el efecto excitotóxico es suficientemente severo, existe una reorganización considerable de la microestructura de la sustancia gris, con muerte neuronal importante y gliosis con consecuente aumento del espacio extracelular, facilitando ahora la libre difusión del agua, con el consiguiente aumento del ADC[36][8][42]. En el caso de status epiléptico parcial, se observa atrofia de las estructuras involucradas en los estadios crónicos, indicando que las anormalidades de difusión pueden utilizarse incluso como un factor pronóstico[17].

La distribución de la sustancia blanca y los tractos neuronales puede ser detallada con el uso de tractografía, la cual es una aplicación de la imagen por tensor de difusión basada en la estimación de tensores de difusión, donde el eje más largo de difusión puede ser usado para inferir la dirección de fibras nerviosas, construyendo imágenes de fibras nerviosas completas y mapas de conectividad estructural. La tractografía marca la localización en la cual inicia un tracto y el recorrido que sigue.

1.1.1. Clasificación de crisis epilépticas.

Existen más de 40 formas clínicas de epilepsia que se clasifican de acuerdo con su etiología y/o con su forma de presentación clínica. Dicha clasificación toma en cuenta dos factores importantes, el primero de ellos es el origen de la crisis, refiriéndose a si es focal o generalizada y el segundo es su etiología, en donde se aclaran las causas de la crisis.

El término epilepsia sintomática o secundaria se aplica cuando la causa del desorden es claramente aparente, como un tumor, un infarto cerebral, una lesión postraumática,

etcétera. Por otro lado, la epilepsia idiopática no tiene una causa aparente, pero puede transmitirse genéticamente, este término se refiere a aquellos casos afectados de convulsiones y en los que no se pueden detectar lesiones estructurales en el cerebro ni anormalidades neurológicas[2]. La epilepsia criptogénica es debida a una causa (foco) no identificable, pero que se asocia con un retraso mental[30].

Las crisis de epilepsia pueden permanecer confinadas a una alteración elemental o compleja de la conducta, o pueden relacionarse con convulsiones parciales o generalizadas. Las convulsiones son generalizadas cuando la clínica y los cambios fisiológicos indican el compromiso de ambos hemisferios cerebrales y son parciales si las descargas epilépticas comprometen inicialmente un solo hemisferio o parte de este, la cual puede posteriormente distribuirse al resto del cerebro.

De acuerdo con el tipo de convulsión la epilepsia idiopática (EI) puede ser subdividida en las siguientes categorías [5].

1. **Epilepsia idiopática parcial (EIP).** Las crisis idiopáticas parciales pueden tener su origen en una parte de un hemisferio del cerebro. Sus manifestaciones pueden ser motoras, somatosensoriales, autonómicas o psíquicas. A su vez, las crisis idiopáticas parciales cuentan con una subdivisión.
 - **Crisis parciales simples.** En este tipo de crisis existe una descarga en un sistema de neuronas localizadas.
 - **Crisis parciales complejas.** Además de la manifestación clínica, existe pérdida de conciencia. Con frecuencia se asocian gestos como movimientos de la lengua, taquicardia, etcétera.
 - **Crisis parciales complejas que evolucionan secundariamente a generalizadas.** Estas crisis se presentan después de un periodo de manifestaciones clínicas, en donde la crisis puede generalizarse.
2. **Epilepsia idiopática generalizada (EIG).** Este tipo de epilepsia es caracterizada por la actividad involucrada en ambos hemisferios desde el inicio de la crisis. La conciencia habitualmente se pierde. Las crisis generalizadas se dividen según el comportamiento motor que toman. Se conocen los siguientes tipos de crisis generalizadas.
 - **Crisis de ausencia.** Se produce una alteración de la conciencia, con una pérdida de conocimiento de pocos segundos de duración (10-12 segundos). La edad de inicio de estas crisis oscila entre los 3 y 12 años.
 - **Crisis mioclónicas.** Este tipo de crisis se caracteriza por tener movimientos repentinos, súbitos e involuntarios.

- **Crisis clónicas.** Se presentan con manifestaciones motoras con sacudidas rítmicas y repetitivas.
 - **Crisis tónicas.** Caracterizadas por contracciones musculares del tronco y las extremidades. Su duración es generalmente corta.
 - **Tónico-clónicas.** Implican rigidez muscular, contracciones musculares violentas y pérdida de conocimiento. En general, la duración de este tipo de crisis es más corta que 60 segundos.
 - **Crisis atónicas.** Se caracterizan por la pérdida de tono muscular y caída del cuerpo.
3. **Crisis epilépticas no clasificables.** Las crisis epilépticas no clasificables son aquellas que por sus datos insuficientes o incompletos es imposible lograr clasificarlos porque se desconoce el mecanismo de fondo de su origen o propagación.

Las crisis de epilepsia sintomáticas son debidas a una lesión cerebral usualmente estática, por ejemplo epilepsias resultantes de un daño al SNC como infección, trauma o enfermedad cerebrovascular. Existen crisis sintomáticas no provocadas, en donde los pacientes experimentan crisis recurrentes, caracterizadas por alguna enfermedad en evolución. Pueden ser debidas a trastornos progresivos del sistema nervioso central como neoplasias, infecciones por virus lentos, infecciones bacterianas, micóticas o virales insatisfactoriamente tratadas, incluyendo el VIH, patología autoinmune (lupus, esclerosis múltiple), metabólicas (errores del metabolismo como lipofucinosis ceroidea, encefalopatías mitocondriales y fenilcetonuria) y degenerativas (Alzheimer o mioclonus báltico) [32].

1.1.2. Imágenes para la detección de lesiones cerebrales

Diversas técnicas de neuroimagen se han propuesto como métodos no invasivos para detectar focos epileptógenos. La tomografía por emisión de positrones (PET) con un ligando de $^{18}\text{F} - 2 - \text{deoxi} - D - \text{glucosa} (FDG)$ ha mostrado una buena sensibilidad (mayor al 80 % para la detección de epilepsia media temporal[14], pero fuera de este sitio su desempeño ha sido mucho menos favorable, logrando detectar el foco en solamente un tercio de los pacientes[34]. Otro método de imagen que también utiliza radiación ionizante es la tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT), en el cual un radiofármaco es inyectado a la circulación sistémica, el cual se acumula en tejidos con alta tasa metabólica, para ser evidenciado posteriormente mediante imágenes seriadas. Una de las principales ventajas de esta modalidad de imagen frente a PET es su considerablemente menor costo y mayor disponibilidad. La tasa de detección de focos epileptógenos en epilepsia del lóbulo temporal (representado por una zona de hipoperfusión) es bastante pobre (50 %) cuando

el fármaco es inyectado en el periodo interictal[23] (periodo entre crisis electroclínicas), pero su sensibilidad aumenta dramáticamente (90 %) cuando el radiofármaco es inyectado inmediatamente al iniciar una crisis evidenciada mediante EEG(electroencefalograma)[11]. Desgraciadamente, fuera del lóbulo temporal, la tasa de detección de focos epileptógenos mediante SPECT es solamente entre el 50 % y 66 %, incluso con inyección post-ictal.

Las imágenes anatómicas de alta resolución y contraste de resonancia magnética han sido utilizadas para localizar lesiones sutiles y se han creado herramientas de cómputo que, mediante algoritmos de proceso digital de imagen pretenden facilitar la detección de dichas lesiones.

Las herramientas de cómputo hechas hasta el momento han logrado visualizar entre el 63 % y el 95 % de lesiones de tipo displasia cortical [6]. A pesar de esto, las herramientas basadas en imágenes anatómicas no pueden ser consideradas como concluyentes en todos los casos, debido a que no todos los focos epileptógeos están asociados a alteraciones morfológicas macroscópicas

Capítulo 2

2.0.3. Difusión de moléculas de agua en el cerebro.

El fenómeno de difusión comenzó a ser descrito en 1827, cuando el botánico Robert Brown observó los movimientos aleatorios de los granos de polen en el agua. Todas las moléculas con temperatura mayor al cero absoluto (-273°C) están en constante movimiento. En los tejidos biológicos, la difusión de moléculas de agua depende de la viscosidad, temperatura y también de las barreras semipermeables como lo son las membranas celulares.

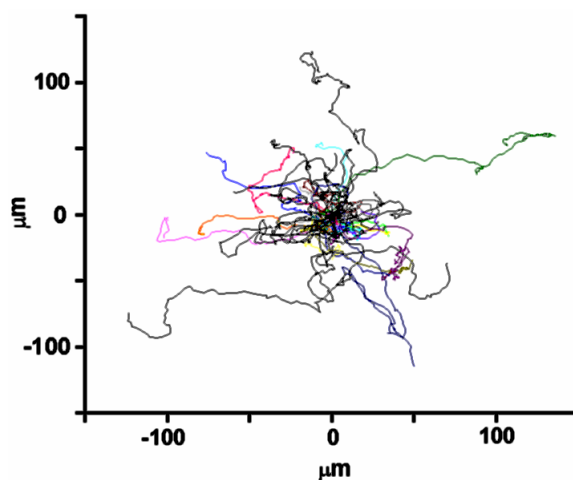


Figura 1. Ejemplo de movimiento aleatorio correspondiente a la migración de las células T del sistema inmunológico, responsables de coordinar la respuesta inmune celular [39].

Con las imágenes por resonancia magnética, se ha podido determinar el movimiento de las moléculas de agua que se dispersan en distintos tejidos en un tiempo determinado. El movimiento de las moléculas de agua depende de las propiedades físicas del medio donde se mueven, implicando que la dirección del medio influya en el movimiento del agua. El movimiento de las moléculas de agua en un medio con neuronas es lento comparado con el desplazamiento en fibras nerviosas debido a la forma y direccionalidad de dichos tejidos [26].

Se ha trabajado en mostrar una relación entre anomalías en la sustancia gris y la sustancia blanca en pacientes con epilepsia en lóbulo temporal. Ha sido demostrado que la degeneración de las fibras en la sustancia blanca puede ser detectada midiendo la difusión de moléculas de agua en estos tejidos, mostrando anomalías en el patrón de difusión del agua [10]. Debido a que la difusión de agua es sensible a la microestructura del tejido, se pueden evaluar trastornos neurológicos con la evaluación de la orientación y la integridad de las fibras nerviosas. Trabajos como el de Beaulieu C. han relacionado la anisotropía de la difusión del agua con las características micro-estructurales de los tejidos utilizando resonancia magnética nuclear [4].

2.0.4. Coeficientes de difusión aparentes.

Basser y Pierpaoli mostraron que la anisotropía de las moléculas de agua es altamente variable en diferentes regiones de la sustancia blanca. Dicha anisotropía es una propiedad del tejido cerebral que depende de la direccionalidad de las moléculas del agua y de la integridad de las fibras de sustancia blanca; cuando el agua se moviliza libremente dentro del tejido, la anisotropía es mínima, es decir, hay una isotropía máxima y cuando existe restricción en el movimiento del agua, la anisotropía aumenta. La anisotropía del agua en la sustancia blanca depende del grado de coherencia de las direcciones de los tractos neuronales. En estructuras con fibras paralelas regulares, la difusión del agua en dirección paralela a ellas es casi 10 veces mayor que la difusión promedio en dirección perpendicular a ellas. En estructuras donde el patrón de las fibras es menos coherente, la anisotropía es reducida significativamente [31].

Tanner y Stejskal reconocieron el efecto de las barreras como las membranas en la sustancia blanca sobre la difusión de moléculas de agua. Cambiaron el coeficiente de difusión (D) de las moléculas por un coeficiente aparente de difusión (ADC, por sus siglas en inglés) o coeficiente restringido al referirse a tejidos biológicos. Al obtener el coeficiente de difusión aparente dentro de un tejido, se puede determinar la microestructura y orientación de dicho tejido.

Las secuencias eco-espin de gradiente pulsado (PGSE) proporcionan información de coeficientes de difusión aparente y de la geometría y dimensiones de los tejidos bajo estudio. Ha sido demostrado que los coeficientes de difusión aparentes del agua en los nervios del sistema nervioso central dependen de su orientación [3].

En los años sesenta, se facilitó la medición de coeficientes de difusión molecular con el trabajo de Stejskal y Tanner, gracias al uso de la secuencia eco - espin de gradiente pulsado [35], el cual consiste de las siguientes etapas:

1. Aplicación de un pulso de radiofrecuencia de 90° , que coloca al vector de magnetización en el plano transversal
2. Aplicación de un gradiente de campo magnético con amplitud G y duración δ , el cual imparte una fase a los espines.
3. Aplicación de otro pulso de radiofrecuencia de 180° para revertir la fase de los espines.
4. Aplicación de un segundo gradiente de campo magnético con las mismas características que el primero.
5. Adquisición de la señal de RM.

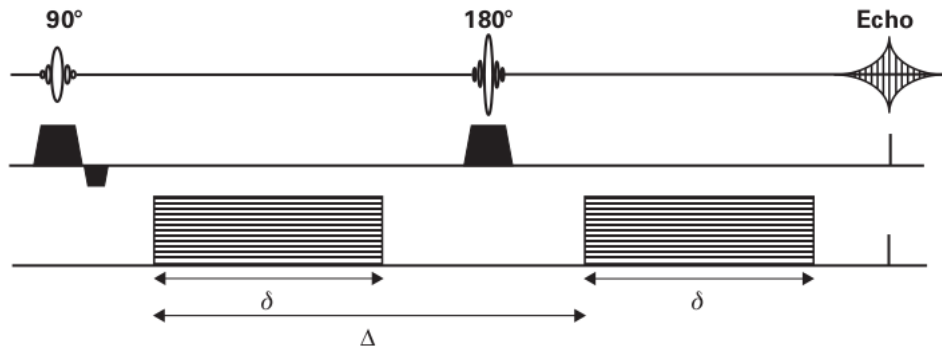


Figura 2. Representación esquemática de la secuencia eco spin de gradiente pulsado. La duración de los gradientes de campo magnético es δ y la separación temporal entre ellos es Δ [16].

La difusión en las moléculas de agua ocurridas entre la aplicación de los gradientes de campo magnético, hace que la fase de los espines no regresen a su posición original, provocando una pérdida de señal. Los espines que se mueven en la dirección del campo magnético son sensibles a difusión y por lo tanto contribuyen a la pérdida de señal.

La relación entre la intensidad de señal S de la imagen ponderada a difusión utilizando gradientes de campo magnético y la secuencia eco-spin de gradiente pulsado y el valor de la señal S_0 , sin el uso de gradientes es la siguiente:

$$S = S_0 e^{-bD} \quad (2.1)$$

La sensibilidad a la difusión b depende de la magnitud del gradiente de campo magnético aplicado G , así como de su duración δ :

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad (2.2)$$

donde $\Delta - \delta/3$ es el tiempo de difusión y γ es la constante giromagnética del protón en el átomo de Hidrogeno (42.58 MHz/T).

De la ecuación anterior, se observa que modificando a la secuencia PGSE, se puede cambiar la sensibilidad a la difusión. Por ejemplo, si la amplitud de los gradientes de campo magnético (G) aumenta, los espines necesitarán menos movimiento para experimentar un campo magnético distinto, con lo que se incrementará su cambio de fase. Por otro lado, se puede aumentar la probabilidad de que los espines se desfasen si el tiempo de difusión aplicado aumenta.

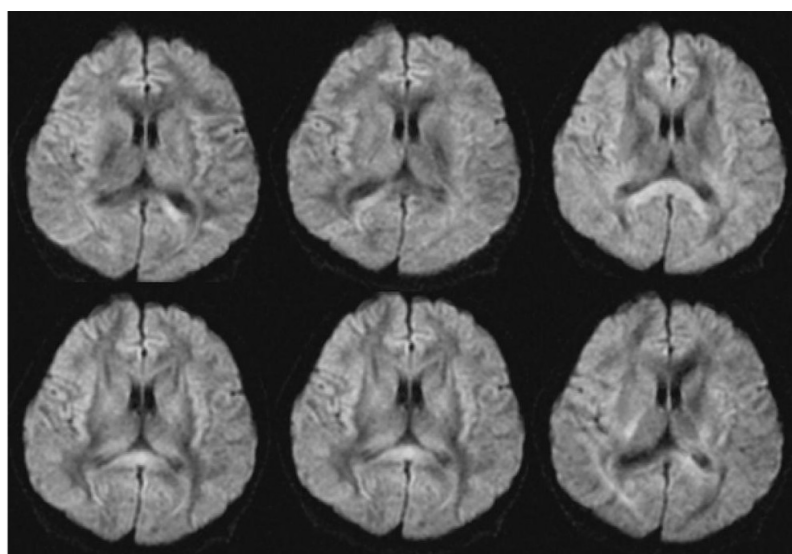


Figura 3. Imágenes T2 ponderadas a difusión, cada una con una dirección de gradiente de campo magnético distinta y con una sensibilidad a la difusión $b = 1000s/mm^2$. En cada imagen, regiones particulares del cerebro muestran un contraste diferente, relacionado con la dirección de gradiente de campo magnético aplicado. La dirección en la cual fue aplicado cada gradiente muestra una intensidad de señal baja (oscura), debido a que en esta dirección hubo una gran difusión de las moléculas de agua, provocando que la fase de los espines no regresen a su posición original [41].

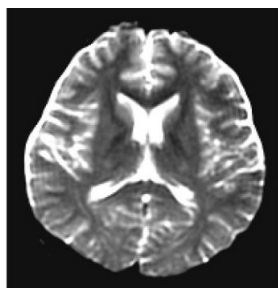


Figura 4. Imagen T2 sin coeficiente de sensibilidad a la difusión ($b=0$). Para construir el Tensor de difusión es necesario tener una imagen no sensible a difusión y al menos seis

direcciones de gradiente de campo magnético distintas como las que se muestran en la figura 3 [41].

2.0.5. Tensor de difusión

La anisotropía en la difusión del agua en la materia blanca hace posible la utilización de imágenes por tensor de difusión para encontrar la orientación de las rutas de la difusión en las fibras. Las imágenes con tensor de difusión (DTI) permiten medir el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos utilizando resonancia magnética.

Aplicando gradientes de campo magnético, se observará difusión de las moléculas de agua en dirección del gradiente aplicado. La difusión es anisotrópica en los tractos nerviosos y se ha mostrado que la dirección de máxima difusión de moléculas de agua coincide con la orientación de los tractos. La información de la máxima difusión de agua y la difusión en diferentes direcciones está contenida en el tensor de difusión, el cual es un modelo matemático de difusión tridimensional [20].

El modelo de tensor de difusión consiste en una matriz de 3x3 derivada de imágenes sensibles a difusión en al menos 6 direcciones no colineales. La matriz es diagonalizable y simétrica con seis grados de libertad, es decir, sólo seis de los nueve elementos de la matriz son linealmente independientes [29].

Al reportar la difusividad en un medio anisotrópico, es necesario conocer el coeficiente de difusión aparente ADC, el cual dependerá tanto de la orientación de los gradientes de campo magnético utilizado como de la orientación de los tejidos dentro del medio. Para obtener el mismo resultado de ADC en el medio, es necesario que se asuma la misma orientación de la cabeza (tejidos) del individuo y la misma orientación de los gradientes aplicados. Sin embargo, si el individuo mueve su cabeza dejando la misma orientación del gradiente, entonces el ADC cambiará porque la dirección de la mayor difusividad será distinta y se podrá obtener un número infinito de valores ADC dependientes de la orientación del tejido anisotrópico. Por lo tanto, el valor ADC es rotacionalmente variable.[16]

Obtener un sólo valor de ADC es insuficiente para caracterizar un tejido anisotrópico, se necesita una descripción más completa dada por el tensor de difusión, el cual es una matriz de 3x3 simétrica.

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Figura 5. Representación matricial del tensor de difusión.

Los elementos de la diagonal del tensor D_{xx} , D_{yy} y D_{zz} corresponden a la difusividad a lo largo de los tres ejes ortogonales entre sí, mientras que los elementos fuera de la diagonal reflejan la correlación entre los desplazamientos moleculares en las direcciones ortogonales. Por ejemplo, la componente D_{xy} correlaciona los desplazamientos entre los ejes x y y respectivamente.

Si nos encontramos en una situación en que la mayor dirección de difusividad dentro de un tejido anisotrópico está perfectamente alineado con el eje y, la difusión en el eje x no estará correlacionada con la difusión en el eje y, por lo que el elemento D_{xy} será cero. A pesar de que D_{xy} sea cero, eso no significa que la difusividad en la dirección x,y sea cero.

Cuando todos los elementos fuera de la diagonal sean cero, significa que el tensor está alineado con los principales ejes del medio anisotrópico. De esta manera el tensor está diagonalizado y los elementos de la diagonal corresponden a los eigenvalores o valores propios.

La mayor dirección de difusión de moléculas de agua en los tractos neuronales son determinadas por los vectores propios del tensor de difusión al diagonalizarlo. Los ejes que representan a los tractos son definidos por los valores propios del tensor. Los valores propios son clasificados de acuerdo a su magnitud como λ_1 el valor propio más grande y λ_3 el más chico. Los vectores propios del tensor de difusión también son clasificados como ν_1 la dirección de mayor difusión de las moléculas de agua; ν_2 y ν_3 son los vectores propios que describen a las direcciones de difusión de las moléculas de agua asociados a los valores propios λ_2 y λ_3 . El coeficiente de difusión aparente (ADC) expresado en términos de los valores propios se da la siguiente manera.

$$ADC = \frac{\text{traza}(\mathbf{D})}{3} \quad (2.3)$$

donde la traza del tensor de difusión \mathbf{D} es $\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$.

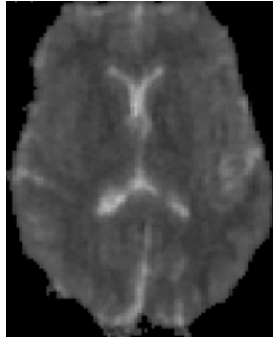


Figura 6. Imagen de ADC(MD) en vista axial obtenida con el tensor de difusión diagonalizado.

La orientación del tensor es tal que sea paralela al eigenvector principal, el cual es el eigenvector asociado al eigenvalor más grande. El eigenvector principal es colineal con la orientación de los tractos dominantes en el voxel, pues el agua difunde más rápidamente a lo largo de las fibras que en dirección perpendicular a ellas. Siendo λ_1 el valor propio que indica la mayor difusividad, su vector asociado nos indica entonces la dirección preferencial del tejido.

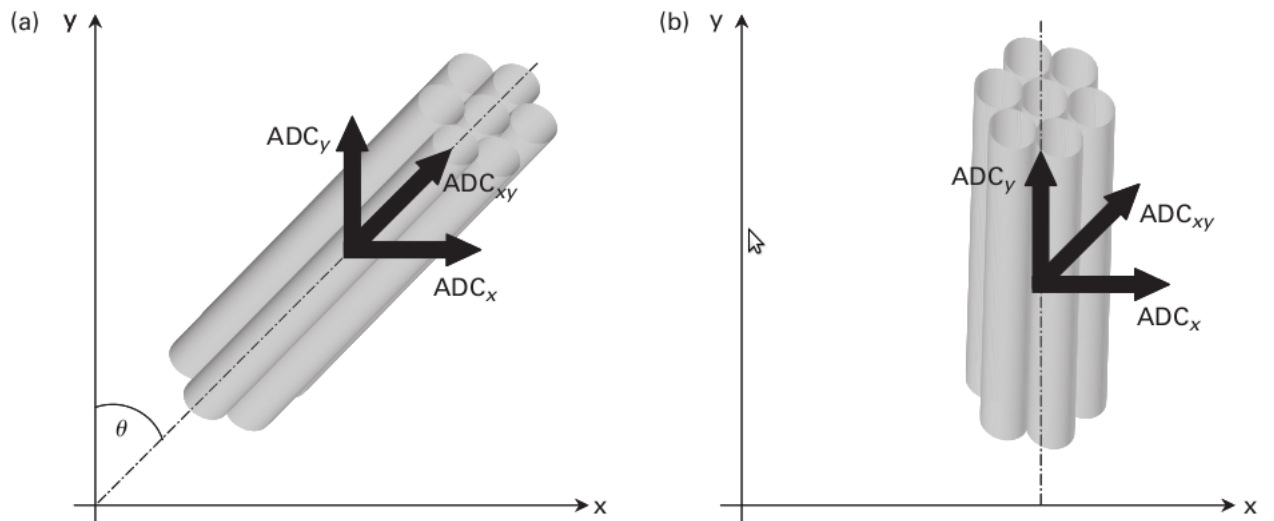


Figura 7. En (a), se muestra que el medio anisotrópico es orientado a 45° con respecto al eje x y y respectivamente. La difusividad en ambas direcciones es la misma y el desplazamiento entre los dos ejes es correlacionada perfectamente mediante D_{xy} . En (b), el medio anisotrópico es alineado con el eje y, pero el desplazamiento en el eje x no está correlacionado con el eje y y por lo tanto D_{xy} es cero. Sin embargo, el ADC en la dirección (x,y) no es cero [16].

Debido a que el tensor de difusión es simétrico, es decir $D_{xy} = D_{yx}$, $D_{xz} = D_{zx}$ y $D_{yz} = D_{zy}$, para obtener el tensor de difusión completo solo hace falta determinar seis elementos de este. Dichos seis elementos son adquiridos a partir de imágenes ponderadas a difusión obtenidas a partir de aplicar gradientes de campo magnético en seis direcciones distintas no colineales y no coplanares.

Para una resonancia magnética ponderada a difusión con difusividad D , la señal que produce el experimento está dada por la ecuación (2.2). Al aplicar el logaritmo a esta ecuación para seis imágenes no colineales y no coplanares se obtendrá un conjunto de ecuaciones lineales que pueden resolverse con álgebra lineal y de esta manera construir el tensor de difusión. Las señales correspondientes a cada dirección se muestran a continuación:

$$S_{xx} = S_0 e^{-b_{xx} D_{xx}} \quad (2.4)$$

$$S_{xy} = S_0 e^{-b_{xy} D_{xy}} \quad (2.5)$$

$$S_{xz} = S_0 e^{-b_{xz} D_{xz}} \quad (2.6)$$

$$S_{yx} = S_0 e^{-b_{yx} D_{yx}} \quad (2.7)$$

$$S_{yy} = S_0 e^{-b_{yy} D_{yy}} \quad (2.8)$$

$$S_{yz} = S_0 e^{-b_{yz} D_{yz}} \quad (2.9)$$

$$S_{zx} = S_0 e^{-b_{zx} D_{zx}} \quad (2.10)$$

$$S_{zz} = S_0 e^{-b_{zz} D_{zz}} \quad (2.11)$$

Al resolver y aplicar el logaritmo a las ecuaciones anteriores obtenemos la siguiente ecuación:

$$\ln(S/S_0) = -(b_{xx}D_{xx} + 2b_{xy}D_{xy} + 2b_{xz}D_{xz} + b_{yy}D_{yy} + 2b_{yz}D_{yz} + b_{zz}D_{zz}) \quad (2.12)$$

Cada elemento de b y D corresponden a una dirección particular de difusión.

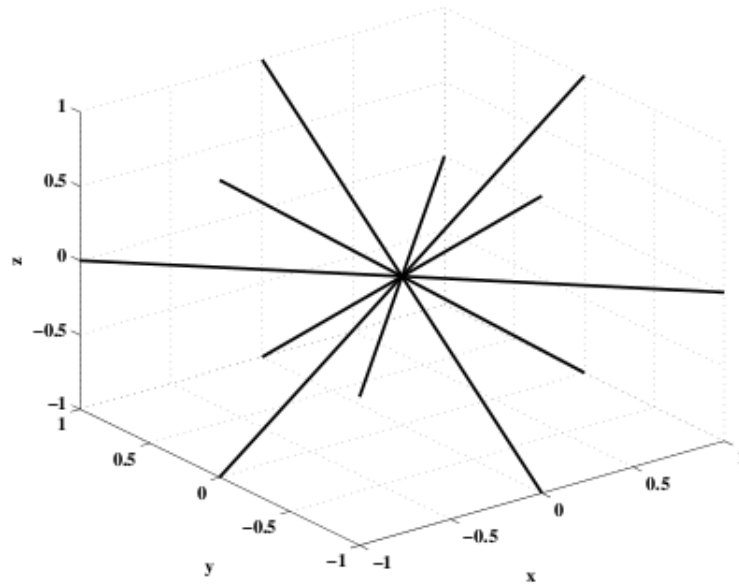


Figura 8. Representación gráfica de 6 direcciones de los gradientes de difusión no colineales y no coplanares, x, y y z representan las bobinas de gradiente de campo magnético.

En la visualización de la difusión en tejidos anisotrópicos es de gran utilidad hacer uso de elipsoides cuyos ejes son definidos por los eigenvalores y eigenvectores del tensor de difusión para analizar cuantitativamente la difusión en dicho tejido. Cada elipsoide cuenta con tres datos importantes, los cuales son: su excentricidad, su tamaño y su dirección. La excentricidad es la razón entre el segmento que va del centro del elipsoide a uno de sus focos (semidistancia focal) y el semieje mayor. La excentricidad indica la forma del elipsoide y toma valores entre 0 y 1, una elipsoide será más esférica cuando su excentricidad se aproxime al valor cero, indicando que la difusión es isotrópica; cuando la excentricidad se aproxima al valor 1, la difusión en el tejido se muestra anisotrópica. Se designa a la excentricidad con la letra griega épsilon ϵ ; el tamaño es proporcional al producto de sus tres eigenvalores y representa las propiedades de las moléculas de agua en cada voxel; la dirección muestra la dirección de mayor difusión en el tejido.[37]

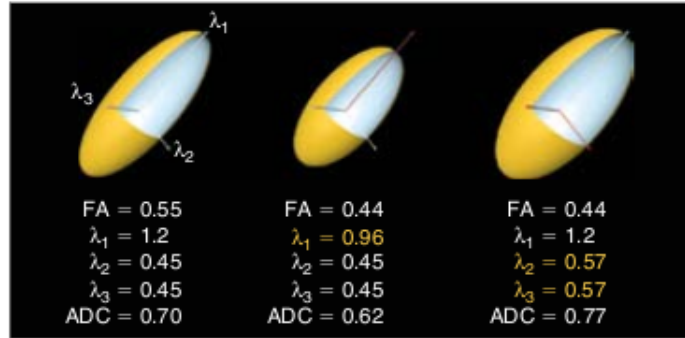


Figura 9. Fracción de anisotropía y coeficiente de difusión aparente en función de los eigenvalores de cada elipsoide mostrado. En el primer elipsoide (de izquierda a derecha) se muestra una mayor excentricidad y una mayor fracción de anisotropía ya que el eigenvalor principal tiene una diferencia mayor a sus otros dos eigenvalores a diferencia de los otros dos elipsoides [4].

2.0.6. Fracción de anisotropía.

La anisotropía en el tejido cerebral depende de la direccionalidad de las moléculas de agua y de la integridad de las fibras de la sustancia blanca. La fracción de anisotropía (FA) es una variable numérica cuyos valores oscilan entre 0 (máxima isotropía) y 1 (máxima anisotropía) [28]. En el agua libre la difusión es isotrópica $FA \sim 0$. En los tractos nerviosos $FA > 0$.

La fracción de anisotropía indica que tan anisotrópica es la difusión del agua en la región muestreada. Es determinada por la integridad de las membranas axonales, mielina y la conformación de los tractos nerviosos. La fracción de anisotropía está relacionada con los valores propios del tensor de difusión \mathbf{D} así como de los coeficientes de difusión aparentes (ADC) como se indica a continuación.

$$FA = \frac{\sqrt{3}}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - ADC)^2 + (\lambda_2 - ADC)^2 + (\lambda_3 - ADC)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (2.13)$$

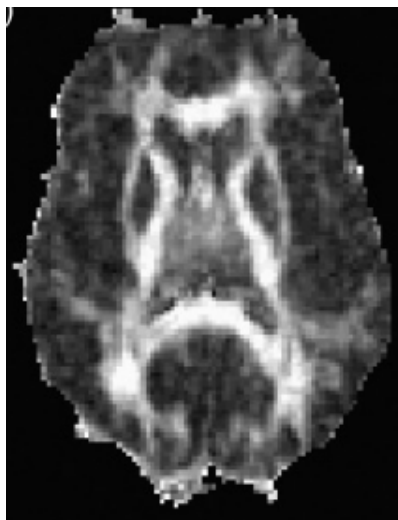


Figura 10. Imagen axial de la fracción de anisotropía al diagonalizar el tensor de difusión, en donde se observa que la sustancia blanca tiene intensidades claras, mientras que la sustancia gris es oscura.

2.0.7. Razón de volúmen VR.

VR se define como la proporción que existe entre el volúmen del elipsoide de difusión y el volúmen de una esfera de diámetro $(TrazaD)/3$; VR toma valores entre 0 y 1 con cero indicando el mayor grado de anisotropía y 1 correspondiente a isotropía total. En los mapas de VR se observa que la sustancia blanca es más oscura que la sustancia gris.

La ecuación que relaciona VR con los valores propios del tensor de difusión diagonalizado se muestra a continuación.

$$VR = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{\left(\frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}\right)^3} \quad (2.14)$$

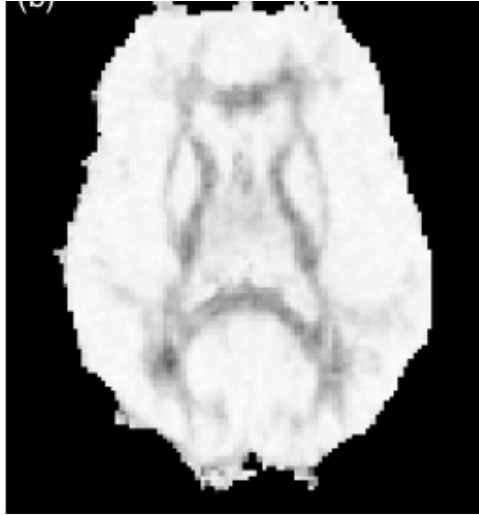


Figura 11. Imagen axial obtenida a partir del tensor de difusión diagonalizado en donde se muestra la razón de volúmen VR, la sustancia gris está indicada por los tonos claros mientras que la sustancia blanca se observa con tonos oscuros.

Algunas enfermedades neurológicas, como la esclerosis múltiple, son caracterizadas por diversas patologías en la sustancia blanca. El daño axonal resultante puede ser identificado como un decremento en el valor de fracción de anisotropía en los voxeles afectados.

Para determinar los coeficientes de difusión a lo largo de direcciones diferentes, es necesario aplicar gradientes controlados en una secuencia de pulsos. En las secuencias eco-spin, se aplican gradientes antes y después de un pulso de radiofrecuencia de 180° . En secuencias eco-gradiente se aplican gradientes positivos y negativos sucesivos. En un medio isotrópico ideal, la aplicación de un gradiente a lo largo de cualquier eje debería ser suficiente para medir el coeficiente de difusión aparente. Sin embargo, el cerebro contiene muchos tejidos que restringen la difusión, además de que no se conoce la dirección de los tejidos al aplicar los gradientes y por lo tanto, los gradientes sensibles a difusión deben ser aplicados en muchas direcciones para cuantificar el tensor de difusión.

2.0.8. Cambios de la difusión en el cerebro.

Gracias a la medida de los coeficientes de difusión aparentes en tejidos biológicos con el uso de resonancia magnética, es posible analizar las propiedades que presenta la difusión en cierto volúmen. En los tejidos biológicos, la difusión de las moléculas está influenciada por el ambiente microestructural que las rodea, tales como las membranas celulares que forman barreras modeladoras del movimiento molecular, otro factor que afecta la difusión de las moléculas es el tiempo de difusión promedio τ , relacionado al tiempo entre dos colisiones

sucesivas de una molécula con una frontera o barrera del medio.

En la secuencia eco-spin de gradiente pulsado, el tiempo de difusión (mencionado en la ecuación 2.2) está dado por $t_d = \Delta - \delta/3$. Si $t_d \ll \tau$, entonces la mayoría de las moléculas se comportarán como si no hubiera barreras presentes y su movimiento no tendría restricciones debido a fronteras biológicas como las membranas celulares, es decir tendrían un coeficiente de difusión libre D_{free} . Por el contrario, si $t_d > \tau$, las moléculas se encontrarán con una frontera o barrera durante el tiempo de su difusión y su posición espacial en el tiempo t_d será afectada por dichas barreras. En el caso de tiempos de difusión muy grandes, donde $t_d \gg \tau$, se presentará un coeficiente de difusión efectivo D_{eff} y la difusión será restringida y anisotrópica.[38]

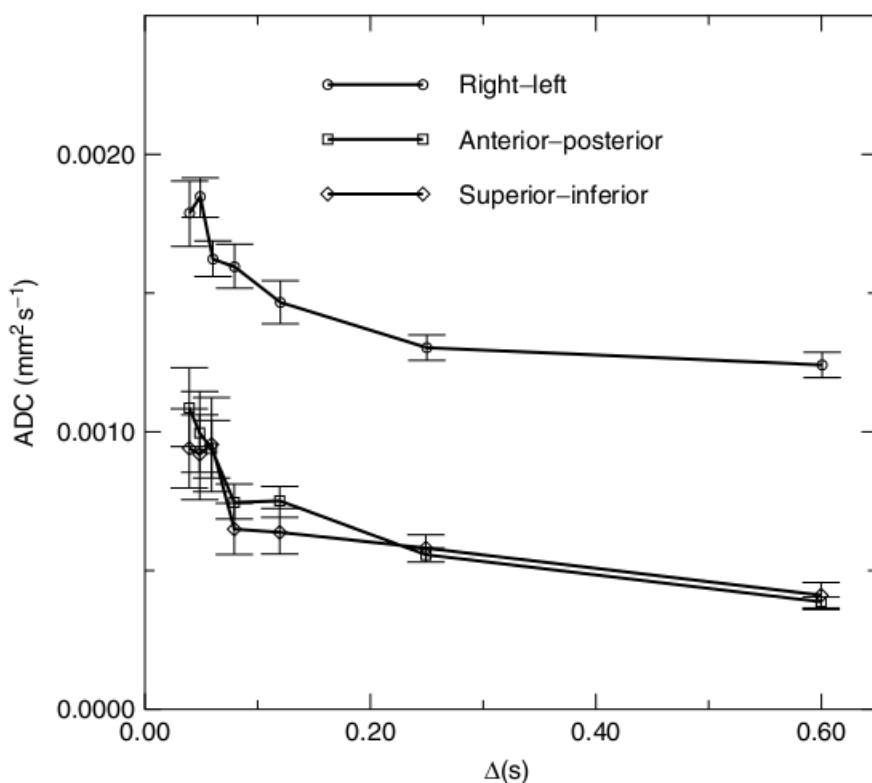


Figura 12. Gráfica que muestra el cambio en el ADC con respecto al incremento en el tiempo de difusión Δ correspondiente al cuerpo calloso, en donde las fibras corren en la dirección de derecha a izquierda. Se observa que el ADC en dirección derecha a izquierda es mayor que el correspondiente al antero-posterior y al superior inferior debido a que esta difusividad corresponde a la dirección de las fibras en el cuerpo calloso. Las gráficas no muestran un comportamiento lineal gracias a la presencia de restricciones como son las barreras del tejido que afectan de una manera mayor a medida que el tiempo de difusión se incrementa. Gráfica obtenida de[18]

Las medidas de difusión por MRI están relacionadas con la microestructura del tejido medido, ya que se mide el desplazamiento de las moléculas de agua en una micro escala. A principios de los años 90 tres observaciones experimentales mostraron que la geometría del tejido influye en las propiedades de difusión de las moléculas de agua.[21], las cuales son la difusión del agua en tejido con isquemia, la difusión del agua seguida de despolarización cortical y la difusión anisotrópica del agua en la materia blanca.

a) Difusión de agua en tejido con isquemia.

El ADC de las moléculas de agua decrece inmediatamente después de una isquemia cerebral, lo cual se detecta tempranamente con imágenes ponderadas a difusión. Experimentos mostraron una reducción en la difusión intracelular y una inflamación celular que contribuye a dichas observaciones, sugiriendo que los cambios microestructurales pueden ser relacionados a cambios en la difusividad del tejido observado. En el edema citotóxico producido por excitotoxicidad existe una acumulación de agua dentro de las células (donde el ambiente microscópico es tortuoso y presenta barreras para la difusión del agua) y una disminución en el espacio extracelular (donde el agua difunde más libremente), provocando una disminución del ADC en el tejido, que se observa como una hiper-intensidad de señal en las imágenes sensibles a difusión.[27]

b) Difusión del agua seguida de despolarización cortical.

El hecho de que las células inflamadas causan cambios en las propiedades de difusión del agua fue corroborado con experimentos de ondas de propagación de despolarización cortical. Las células inflamadas siguen una despolarización debida a cambios en los ciclos energéticos. En una isquemia cerebral, el coeficiente de difusión aparente disminuye, lo cual es atribuido al incremento de moléculas de agua que sufren inflamación y restringen la difusión intra y extra celular. [24]

c) Difusión anisotrópica del agua en la sustancia blanca.

La tercera observación experimental mostró que las imágenes de resonancia magnética por difusión pueden dar información de la microestructura del tejido cerebral al estudiar la difusión en tejidos sanos de la sustancia blanca. Se encontró que la difusividad en las estructuras de sustancia blanca es mucho más lenta cuando la difusión es medida de forma perpendicular a la orientación de las fibras neuronales en lugar de ser medida de manera paralela a estas[9]. Este comportamiento de la anisotropía en la difusión es un reflejo de la alineación de las fibras neuronales. La orientación bien definida de las fibras y su capa de mielina restringe la difusión perpendicular del agua en las fibras, mientras que la difusión paralela a los tractos no es tan fácilmente afectada.

2.0.9. Cambios dinámicos del Coeficiente de Difusión Aparente en la corteza cerebral después de una crisis focal

Se ha estudiado el comportamiento del ADC en cerebros de ratas después de aplicar pulsos de electrochoques. En un experimento en particular [44], se obtuvieron imágenes por Resonancia Magnética después de aplicar descargas eléctricas a zonas de la corteza cerebral de ratas, los electrochoques consistieron en trenes de pulsos de 100 Hz cuya duración abarcaba de 0.1 a 10 s. Se mostró que el ADC se redujo después de los pulsos aplicados, pero sólo se detectó después de los seis segundos de la primera descarga. El tamaño del área cerebral afectada aumentó durante el primer minuto después del décimo pulso aplicado (de 0.1 s). Como resultado, la reducción del ADC en los píxeles afectados fue de 4 % para un tren de pulsos simple (de 0.1 s) y de 7 a 8 % para trenes de pulsos repetidos una vez por minuto (independientemente de su duración). Otro resultado importante fue que la reducción del ADC fue reproducible después de 10 trenes de pulsos aplicados y además fue reversible.

En conclusión, los resultados con experimentación animal indican que la actividad neuronal asociada con la electro estimulación puede ser monitoreada, obteniendo la difusividad media y esto es útil para medir la gravedad de las convulsiones en pacientes que presenten epilepsia.

En los humanos, las imágenes de resonancia magnética ponderadas a difusión han encontrado en crisis de epilepsia que el ADC se reduce durante la fase inicial y se normaliza o aumenta posteriormente. Este comportamiento es causado por un edema citotóxico. En el edema citotóxico existe una alteración de la regulación del metabolismo celular y un funcionamiento anormal de la bomba sodio-potasio en la membrana de la célula glial, lo que ocasiona una retención de agua y sodio.

En los estudios hechos a humanos, sólo se han reportado este tipo de anomalías en crisis epilépticas parciales [45].

2.1. Justificación

La cirugía en pacientes con epilepsia puede realizarse cuando se encuentra el foco epileptógeno. Una herramienta comúnmente utilizada es el análisis de imágenes sensibles a difusión con resonancia magnética. La imagen por tensor de difusión cuantifica la difusión relativa de moléculas de agua dentro de un voxel en componentes direccionales. Al tener información espacial tridimensional de la difusión del agua dentro del cerebro, se podrán estudiar detalladamente los procesos dinámicos que modifican la difusión al ocurrir episodios de crisis epilépticas focales.

El coeficiente de difusión del agua tiene una evolución normal posterior al evento epiléptico, normalizándose a las pocas horas después de la crisis. Estudios previos [12, 13, 19, 22, 25, 33] han evidenciado focos epileptógenos utilizando imágenes sensibles a difusión en pacientes con epilepsias de origen focal, con el consiguiente pronóstico postquirúrgico favorable. Sin embargo, en estos estudios previos, el intervalo de tiempo entre la última crisis electro-clínica y la sesión de imagenología no ha sido controlado y, dado el patrón dinámico de las anomalías de difusión post-crisis, los estudios han tenido una baja sensibilidad, siendo el promedio de los focos epileptógenos detectados alrededor del 50% [40]. Al no tomarse en cuenta la normalización del coeficiente de difusión con el tiempo, la adquisición de imágenes por tensor de difusión dificultará la localización del foco epileptógeno.

Debido a los inconvenientes que hasta ahora se han generado en estudios previos por la falta de control del intervalo de tiempo entre las crisis epilépticas y la sesión de imagenología, provocando así una baja sensibilidad en la detección de focos epileptógenos, es necesario estudiar la dinámica temporal de los cambios de la difusión del agua secundarios a crisis epilépticas de origen focal, para poder identificar los focos epileptógenos antes de que los coeficientes de difusión se normalicen.

Para lograr aumentar la sensibilidad en la detección de focos epileptógenos se requiere que además de tener un control temporal entre crisis y sesiones de imagenología, se utilicen métodos avanzados de procesamiento de imágenes cerebrales y análisis de la difusión del agua por medio de resonancia magnética.

2.1.1. Propósito.

El primer propósito del proyecto fue la implementación de un algoritmo de trabajo y análisis de imágenes para la detección de focos epileptógenos, el cual fue evaluado en sujetos control.

Después se obtuvieron imágenes a partir de una secuencia DTI, con las siguientes características: cobertura del cerebro completo, un TE mínimo posible, un coeficiente de sensibilidad a la difusión $b = 1000s/mm^2$, dimensiones de voxel de $2 \times 2 \times 2$ mm y 35 direcciones de difusión para su procesamiento y análisis del comportamiento de la difusividad media de los sujetos control.

Las imágenes obtenidas fueron de cinco sujetos sin epilepsia (sujetos control), a los cuales se les realizó una resonancia magnética con los parámetros antes mencionados y el mismo estudio se repitió a cada sujeto 15 días después. Esto fue con la finalidad de observar

el cambio en la difusividad media y fracción de anisotropía de los sujetos.

El siguiente propósito fue el procesamiento de las imágenes, éstas fueron procesadas con ayuda del software FSL, se obtuvo el tensor de difusión de las imágenes, los vectores y valores propios relacionados con el compartamiento de la difusión y los coeficientes de difusión aparente y fracción de anisotropía. Esto se hizo para las imágenes iniciales de los sujetos control como para las imágenes posteriores (15 días después). Después, con ayuda del software utilizado, se calculó el cambio porcentual de la difusividad media o coeficiente de difusión aparente entre las imágenes posteriores e iniciales.

Una vez estudiado el comportamiento de la difusividad media en los sujetos control, se realizó una simulación de focos epileptógenos en las imágenes posteriores de los sujetos. Es decir, se simuló una crisis epiléptica entre el primer y segundo escaneo. Los focos epileptógenos fueron simulados con distintas intensidades de difusividad media en comparación con la intensidad de difusividad media del resto del cerebro (cuyo valor en el cambio porcentual de difusividad media para sujetos control se mantuvo con un promedio de cero). Los focos simulados tuvieron intensidades de 50, 40, 30, 20 y 10% más intensidad dentro de ellos que en el resto de la imagen cerebral. Se hizo una comparación de la capacidad de detección de dichos focos en función de su intensidad.

Como último propósito, se calculó el cambio porcentual de difusividad media entre las imágenes posteriores (con focos simulados) y las imágenes iniciales (sin focos). Este estudio es un preámbulo de un futuro proyecto (lejos del alcance de esta tesis) en donde se estudiará el comportamiento de la difusividad media en pacientes internados en hospitales de alta especialidad, como el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, los cuales cuentan con epilepsia focal, en donde se aplicarán las herramientas del procesamiento de imagen mencionadas en el siguiente capítulo y se tendrá una idea de la efectividad de detección de los focos epileptógenos dependiendo del valor de su intensidad.

2.1.2. Método.

- **Secuencia DTI con la cual se obtuvieron las imágenes estudiadas.**

Las imágenes obtenidas contaron con las siguientes características: Cobertura del cerebro completo, tiempo eco TE mínimo posible (87.4 ms), coeficiente de sensibilidad a la difusión $b = 1000s/mm^2$, dimensiones de voxel de $2x2x2 mm$, 35 direcciones de difusión.

- **Simulación de focos epileptógenos.**

Como se mencionó en la sección de propósitos, cada sujeto estudiado fue sometido a dos resonancias magnéticas con una separación temporal de 15 días entre estudios.

En las imágenes posteriores de cada una de las personas se simularon focos de intensidad de señal mayor al resto de la imagen cerebral. Dichos focos representan focos epileptógenos, debido a la disminución de la difusividad media simulada en la zona, observándose una hiper intensidad de señal en el foco.

- **Procesamiento de imágenes.**

A las imágenes se les aplicó el código mencionado en el siguiente capítulo; es decir, se aplicaron las siguientes herramientas de FSL: Eddy Current Correction, para corregir las distorsiones provocadas por las bobinas de gradiente en las imágenes de difusión y las distorsiones generadas por el movimiento de la cabeza del sujeto; la herramienta de extracción cerebral BET para eliminar el tejido no cerebral de la imagen; la herramienta DTIFIT, que ajusta un modelo de tensor de difusión para cada voxel y la herramienta de registro de imagen lineal FLIRT, para el registro intra e inter modal de la imagen cerebral, el registro intra modal se relaciona con las distorsiones provocadas por las direcciones de los gradientes y al movimiento de la cabeza del paciente durante el estudio. El registro intermodal se relaciona con el cambio en la posición del sujeto ocurrido durante más de un estudio. Por último, al aplicar la herramienta fslmaths se restaron las imágenes posteriores de cada sujeto (donde se simuló el foco epileptógeno) con las imágenes iniciales (sin foco) y se obtuvo el cambio porcentual de difusividad media entre los dos grupos de imágenes.

Además del registro lineal entre imágenes hecho con la herramienta FLIRT, se hizo un registro no lineal con la herramienta FNIRT, con lo que se compararon los dos registros a partir de la imagen final resultante que indica el cambio porcentual de difusividad media entre imágenes iniciales y posteriores. Flirt permite el registro lineal de imágenes al utilizar traslaciones y rotaciones para registrar una imagen con otra, es decir para mantener en el mismo espacio de coordenadas a las dos imágenes y con esto poder compararlas. Sin embargo, con frecuencia las diferencias entre imágenes hacen que esta herramienta no sea suficiente para lograr un buen registro, por lo que se tienen que aplicar deformaciones locales en las imágenes por medio de la herramienta fnirt para realizar un mejor registro.

- **Análisis del comportamiento de la difusividad media en los sujetos estudiados.**

Se analizaron regiones de interés para obtener el valor de la difusividad media en zonas de la corteza cerebral en las imágenes de cada sujeto (iniciales y posteriores). Después se realizaron regiones de interés en zonas del líquido cefalorraquídeo de los mismos sujetos para analizar el comportamiento de la difusividad media en cada uno de ellos y poder comparar los valores entre la corteza cerebral y el líquido cefalorraquídeo.

Posteriormente se obtuvo el cambio porcentual de la difusividad media en los mismos sujetos entre sus dos estudios realizados. Se tomaron regiones de interés en las imágenes que mostraban el cambio porcentual de la difusión media resultantes de la aplicación del algoritmo computacional explicado en el capítulo 3. También se simularon focos epileptógenos en la corteza cerebral de las imágenes finales de los sujetos, las intensidades de los focos simulados fueron de 50, 40, 30, 20 y 10 % mayor intensidad de señal dentro de los focos que fuera de ellos. Después se restaron las imágenes de difusividad media posteriores de las iniciales y se analizó el porcentaje de cambio entre los dos grupos de imágenes, dentro y fuera de los focos simulados.

Capítulo 3

3.1. Algoritmo para el análisis de imágenes.

Dicho algoritmo consiste en procesar imágenes de tensor de difusión para comparar la fracción de anisotropía y el coeficiente de difusión aparente entre sujetos.

Es necesario contar con el software FSL y MRICron, FSL es una librería que contiene herramientas de análisis para imágenes cerebrales de resonancia magnética, resonancia magnética funcional y tensor de difusión. Las herramientas de FSL pueden ser corridas desde una línea de comandos en una terminal o desde una interfaz gráfica.

Las imágenes obtenidas en los resonadores de los hospitales están en formato DICOM, las cuales tienen que ser cambiadas a formato NIFTI para que puedan ser procesadas y analizadas. Para poder cambiar el formato DICOM a NIFTI, se tiene que abrir el programa `dcm2niigui`, seleccionar todos los archivos DICOM y abrirlos en el programa `dcm2niigui`. Una vez hecho esto, se crean tres archivos con extensión `.bval`, `.bvec` y `.nii.gz`, que son los vectores y magnitudes de los gradientes de difusión aplicados a cada volumen. La terminación `.nii.gz` indica el archivo NIFTI que puede ser analizado por FSL.

El siguiente paso es utilizar las herramientas de FSL para obtener finalmente los cambios en los sujetos de la fracción de anisotropía y el coeficiente de difusión aparente. Las siguientes herramientas son utilizadas para el procesamiento de las imágenes por tensor de difusión.

- **Corrección de corrientes eddy (Eddy Current Correction).**

Las corrientes eddy son distorsiones provocadas por las bobinas de gradiente en imágenes de difusión, las distorsiones se observan como imágenes extendidas en las direcciones de los gradientes y son distintas en cada dirección. También se genera distorsión por el movimiento de la cabeza del sujeto. Esta herramienta corrige las distorsiones mencionadas.

La línea de comando utilizada para aplicar esta herramienta es la siguiente.

$$\text{eddy_correct} < \text{input} > < \text{output} > < \text{volúmen de referencia} >$$

donde

input es el archivo de entrada, con terminación .nii.gz

output es el archivo de salida, con terminación .data.nii.gz

El volumen de referencia es cero porque el primer volumen no tiene sensibilización a difusión (es decir, $b = 0 \text{ s/mm}^2$).

■ **Herramienta de extracción cerebral BET (brain extraction tool).**

Esta herramienta elimina tejido no cerebral de la imagen de la cabeza. Se puede estimar la superficie que separa el tejido cerebral de la parte externa del cráneo que no contiene tejido cerebral.

La línea de comando utilizada para aplicar la herramienta BET es la siguiente.

$$\text{bet} < \text{input} > < \text{output} > [\text{opciones}]$$

Algunas de las opciones son las siguientes

- **-f** Umbral de la intensidad cerebral, se encuentra entre 0 y 1. Valores más pequeños de 0.5 sobre estiman el tejido cerebral, mientras que valores mayores a 0.5 no toman en cuenta el tejido cerebral completo.
- **-g** Umbral de la intensidad cerebral correspondiente al gradiente vertical. Este valor varía entre -1 y 1, pero se elige 0 porque los valores positivos dan un tejido cerebral más grande al real en la superficie cerebral inferior y un tejido cerebral menor al real en la parte superior del cerebro.
- **-m** Genera una máscara cerebral con los parámetros antes mencionados.

■ **Herramienta DTIFIT**

La herramienta DTIFIT ajusta un modelo de tensor de difusión para cada voxel. La línea de comando utilizada para aplicar la herramienta DTIFIT es la siguiente.

$$\text{dtifit} < \text{input} > < \text{output} > [\text{opciones}]$$

Algunas opciones para la herramienta DTIFIT son las siguientes

- **-m** Límite el ajuste del modelo del tensor de difusión a los píxeles considerados como tejido cerebral, evitando que el modelo se ajuste a regiones fuera del cerebro (aire), lo que generaría ruido.

- **-r** Especifica el archivo de los vectores propios del tensor.
- **-b** Especifica el archivo de los valores propios del tensor.

Los archivos de salida que genera la herramienta son:

- **V1, V2 y V3** Archivos que contienen los vectores propios principales y secundarios respectivamente de las imagenes, indicando la dirección de difusión.
- **L1, L2 y L3** Archivos que muestran los valores propios principales y secundarios respectivamente de las imagenes, dando información de la estructura de los tractos cerebrales.
- **MD** Muestra la difusividad media o coeficiente de difusión aparente.
- **FA** Archivo que muestra la fracción de anisotropía.

■ **Herramienta de registro de imagen lineal FLIRT**

Esta herramienta se utiliza para el registro intra e inter modal de la imagen cerebral. El registro intramodal se relaciona con las distorsiones provocadas por las direcciones de los gradientes y al movimiento de la cabeza del paciente durante el estudio. El registro intermodal se relaciona con el cambio en la posición del sujeto ocurrido durante más de un estudio. La línea de comando utilizada para la herramienta FLIRT es la siguiente

$$flirt - invol - refvol - outvol - omat invol2refvol.mat - dof 6$$

donde

-invol es el archivo de entrada, por ejemplo la fracción de anisotropía de la segunda resonancia magnética hecha al sujeto.

-refvol es el archivo de referencia, por ejemplo la fracción de anisotropía de la primer resonancia magnética hecha al sujeto.

-outvol es el archivo de salida en donde se mostrará el registro de las imágenes.

-omat es la matriz de transformación que lleva a la imagen de entrada (invol) a la imagen de referencia.

-dof es el número de grados de libertad necesarios para hacer la transformación. Se tomó el valor de 6 grados de libertad debido a que es una transformación de cuerpo rígido en 3 dimensiones, es decir, la imagen a transformar se considera como un sistema de partículas cuyas posiciones relativas no cambian y se aplican 3 traslaciones correspondientes a los 3 ejes y 3 rotaciones alrededor de ellos. El número máximo de grados de libertad que se pueden aplicar a la transformación son 12, 3 rotaciones, 3 traslaciones, 3 acercamientos y 3 cortes en la imagen.

Al terminar de aplicar las herramientas antes mencionadas, se puede cuantificar el cambio de la anisotropía fraccional y de la difusividad media entre los estudios hechos a cada sujeto. Se obtendrán las imágenes de la primera resonancia magnética a los sujetos, obteniendo la fracción de anisotropía FA_1 , después se obtendrán las imágenes de la segunda resonancia magnética a los sujetos y se obtendrá FA_2 . Posteriormente se aplicarán las herramientas mencionadas anteriormente y se calculará ΔFA . El mismo procedimiento se sigue para obtener ΔMD .

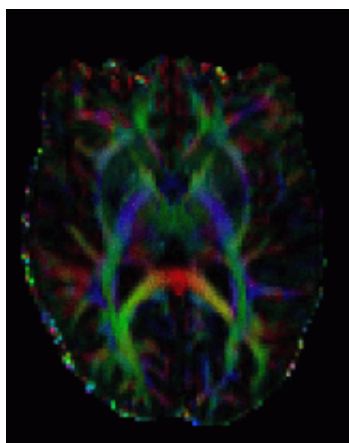


Figura 13. Imagen V1, utilizando el modo RGB, en el cual los vectores del tensor de difusión son expresados por colores rojo, verde y azul, representando a las direcciones de difusión x,y,z respectivamente

3.2. Código realizado para procesar imágenes de difusión de sujetos y obtener ΔFA y ΔMD .

Se realizó un código en bash para procesar imágenes de difusión a 5 sujetos sin epilepsia, el código incluye las herramientas explicadas con anterioridad: Corrección de corrientes eddy (Eddy current correction), la herramienta de extracción cerebral BET, la herramienta DTIFIT y la herramienta de registro de imagen lineal FLIRT.

Se hizo una primera resonancia magnética a los 5 sujetos y después de 15 días se les realizó una segunda resonancia magnética. Posteriormente se realizó el código para obtener la fracción de anisotropía y la difusividad media en la primera y la segunda resonancia. Una vez obtenida, se compararon estos valores.

Al cambiar el formato DICOM a NIFTI (cuyo formato puede ser procesado con FSL), cada sujeto generaba 3 archivos. Por ejemplo, al sujeto número 2 le correspondían los

archivos de su primera resonancia :

C02_xDTI01.bval

C02_xDTI01.bvec

C02_xDTI01.nii.gz

Donde

C02 indica que se trata del sujeto número 2.

DTI01 indica que se trata de la primera resonancia del sujeto número. 2

La primera herramienta que se aplica es Eddy current correction, para corregir por las distorsiones de las direcciones de los gradientes y un pequeño movimiento de la cabeza durante el estudio. El código escrito en la terminal, siguiendo la estructura:*eddy_correct < input >< output >< volumen de referencia >* fue el siguiente:

eddy_correct < C02_xDTI01.nii.gz >< C02_xDTI01.data.nii.gz >< 0 >

Esta herramienta generó el siguiente archivo:

C02_xDTI01.data.nii.gz

El siguiente paso fue aplicar la herramienta BET para eliminar el tejido no cerebral de la imagen. Se siguió el esquema:*bet < input >< output > [opciones]*. El código utilizado fue el siguiente:

bet < C02_xDTI01.nii.gz >< C02_xDTI01.brain > -f 0.35 -g 0 -m

La herramienta BET generó los siguientes archivos:

C02_xDTI01.brain.nii.gz

C02_xDTI01.brain.mask.nii.gz

Donde el valor de ajuste de la máscara fue de 0.35 y el último archivo corresponde al de la máscara construida con esta herramienta.

La siguiente herramienta aplicada fue DTIFIT para ajustar un modelo de tensor de difusión a cada voxel de la imagen. Se siguió la estructura: *dtifit < input >< output > [opciones]*. Se utilizó el siguiente código:

```
dti_fit --data = C02_xDTI01.data.nii.gz --out = dti/C02_xDTI02 --mask =
C02_xDTI02_brain_mask.nii.gz --bvecs = C02_xDTI01.bvecs --bvals =
C02_xDTI02.bvals
```

En el archivo de salida creado con el código anterior dti, se colocaron los siguientes archivos:

```
C02_xDTI_FA.nii.gz
C02_xDTI_MD.nii.gz
C02_xDTI_L1.nii.gz
C02_xDTI_L2.nii.gz
C02_xDTI_L3.nii.gz
C02_xDTI_V1.nii.gz
C02_xDTI_V2.nii.gz
C02_xDTI_V3.nii.gz
```

Los cuales corresponden a la fracción de anisotropía, la difusividad media, los valores propios y los vectores propios del tensor.

Cuando se terminaron de aplicar esas herramientas al sujeto 2 correspondientes a su primera resonancia, se repitieron los pasos antes mencionados para las imágenes de su segunda resonancia magnética, la única diferencia es que ahora los archivos correspondientes a las imágenes del sujeto 2 en su segunda resonancia magnética son:

```
C02_xDTI02.bval
C02_xDTI02.bvec
C02_xDTI02.nii.gz
```

El paso siguiente fue aplicar la herramienta de registro de imagen lineal FLIRT para realizar el registro intra e inter modal de la imagen cerebral, relacionado con las distorsiones provocadas por las direcciones de los gradientes y al movimiento de la cabeza del paciente durante el estudio, así como con el cambio que sufre la posición del paciente entre los dos estudios que se le realizaron. Se siguió la estructura: *flirt - invol - refvol - outvol - omatinvol2refvol.mat - dof 6*. El código que se utilizó para aplicar esta herramienta fue:

```
flirt-in C02_DTI02.nii.gz_MD.nii.gz -ref C02_DTI01.nii.gz_MD.nii.gz -
out reg_post2pre_MD.nii.gz -omat mat_post2pre.mat -dof 6
```

En este código se está registrando la difusividad media de la segunda resonancia magnética hecha al sujeto 2 con la difusividad media de su primera resonancia magnética. El archivo de salida en donde se registrará la imagen final se llama *reg_post2pre_MD.nii.gz*.

Gracias a los pasos anteriores se puede realizar la comparación de la difusividad media y la fracción de anisotropía en las dos resonancias magnéticas que se le hicieron al sujeto 2. Esto se hace con la herramienta *fslmaths*. Por ejemplo, se obtuvo el cambio de la fracción de anisotropía en el sujeto 2 durante sus dos resonancias magnéticas, utilizando el siguiente código:

```
fslmaths C02_DTI01_FA.nii.gz -sub reg_post2pre_FA.nii.gz resta.nii.gz
```

En donde se restó el valor de la fracción de anisotropía correspondiente a la primera resonancia magnética del sujeto 2 con la fracción de anisotropía de la imagen que resultó de aplicar la herramienta FLIRT.

Después se construyó un código en bash para analizar las imágenes de todos los sujetos. Se escribió en un editor de textos el siguiente código, el cual se llama programauno.

```
#!/bin/bash
i=$1;
echo $i
j=$(imglob $i);

/usr/share/fsl/bin/eddy_correct $i $j.data.nii.gz 0;

/usr/share/fsl/bin/bet $i $j_brain -f 0.35 -g 0;

/usr/share/fsl/bin/dtifit -data=$j.data -out=dti/$i -mask=$j_brain_mask -bvecs=$j.bvec
-bvals=$j.bval;

#
```

Después, desde la terminal se escribió el siguiente código para correr el código escrito en el editor de texto:

```
for i in $(ls C0*DTI0?.nii.gz); do ./programauno $i; done
```

En donde se está definiendo a la variable *i* como *C0*DTI0? .nii.gz*. Es decir, *i* son los archivos que comiencen con *C0* y que continuen con *DTI0?*, donde ? es cualquier dígito,

que representa al sujeto.

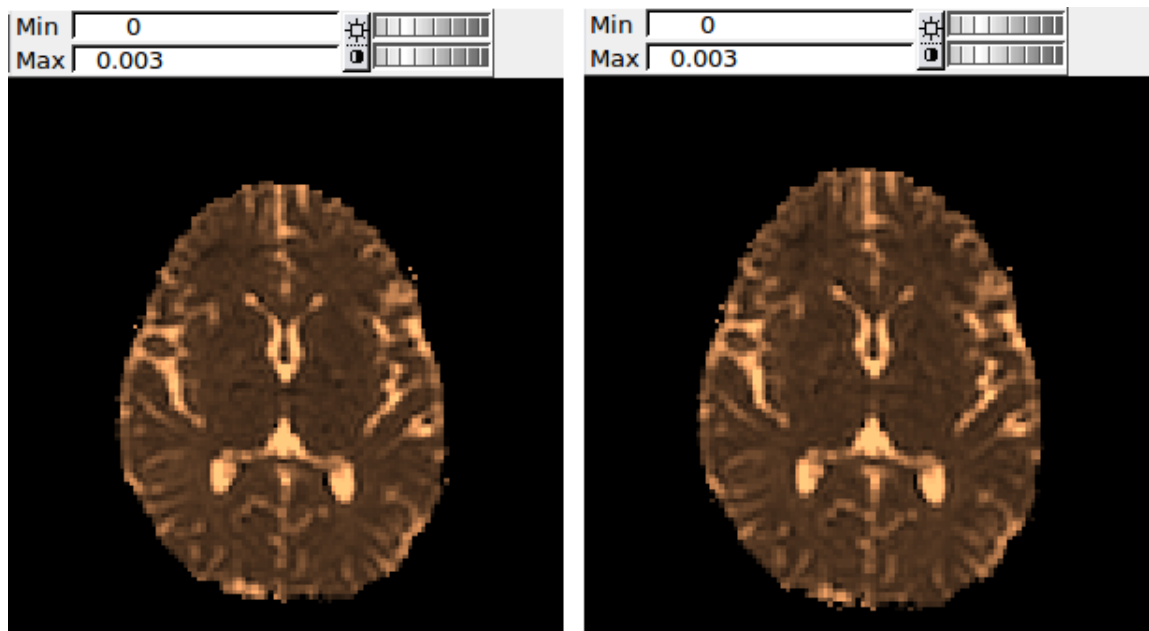


Figura 14. Imagen de la difusividad media en el sujeto 2 en su primera (izquierda) y segunda (derecha) resonancia magnética

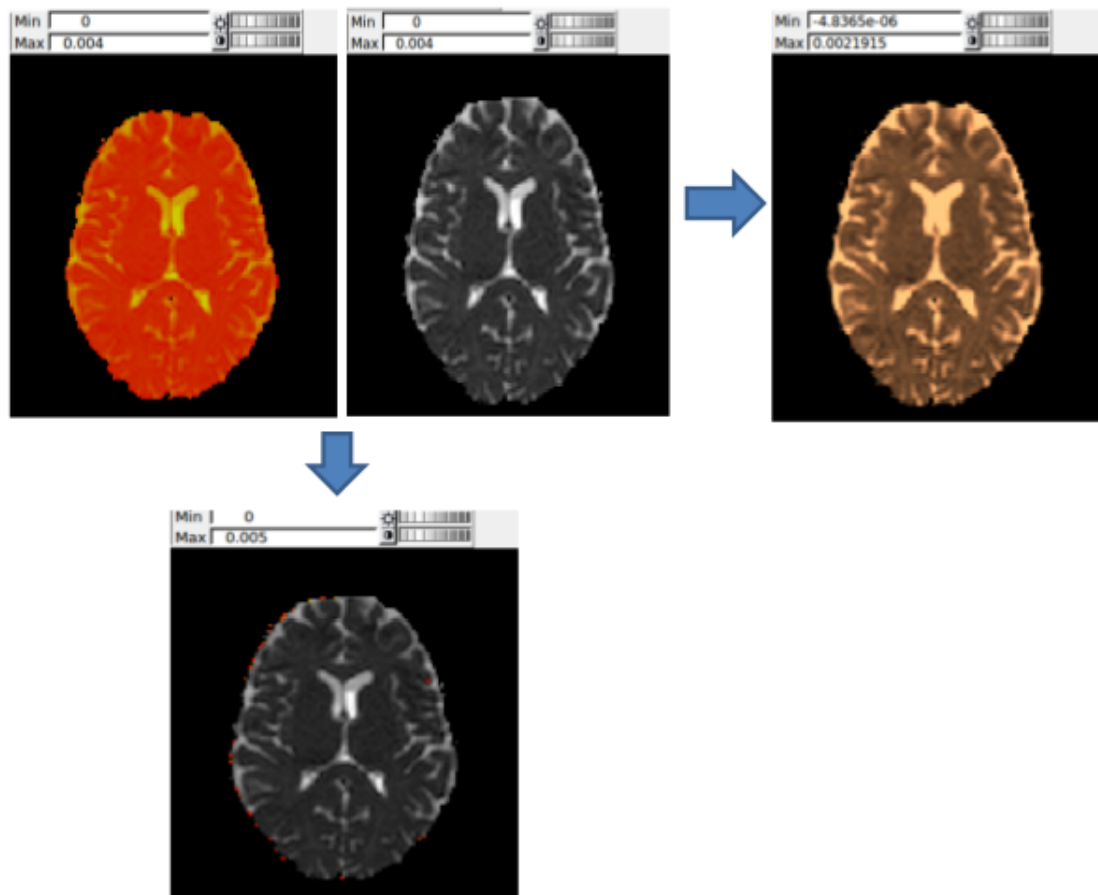


Figura 15. La imagen superior izquierda corresponde a la difusividad media del sujeto 1 en su primera resonancia magnética, la segunda imagen de izquierda a derecha es de la difusividad media del sujeto 1 en su segunda resonancia magnética. Para poder analizar el cambio en la difusividad entre la primera y segunda imagen, ambas se tienen que registrar con la herramienta flirt para que se encuentren en el mismo espacio coordinado antes de comparar las imágenes. La tercera imagen de izquierda a derecha corresponde a la imagen MD del sujeto al aplicar la herramienta flirt. Si no se aplicara esta herramienta, las imágenes no estarían en la misma posición para poder ser comparadas y se mostraría una imagen como la inferior, en donde se observa a una parte de la imagen inicial (roja) saliendo de la imagen final (gris).

En la imagen anterior se aplicó la herramienta FLIRT para poder comparar la imagen de la difusividad media del sujeto 2 correspondiente a su segunda resonancia magnética con la imagen homóloga obtenida en su primera resonancia magnética. De esta manera se comparan las imágenes pixel por pixel. Con este proceso se garantiza que las estructuras anatómicas se encuentran en la misma localización espacial (coordenadas cartesianas en tres dimensiones) en ambos puntos temporales, es decir en ambas sesiones.

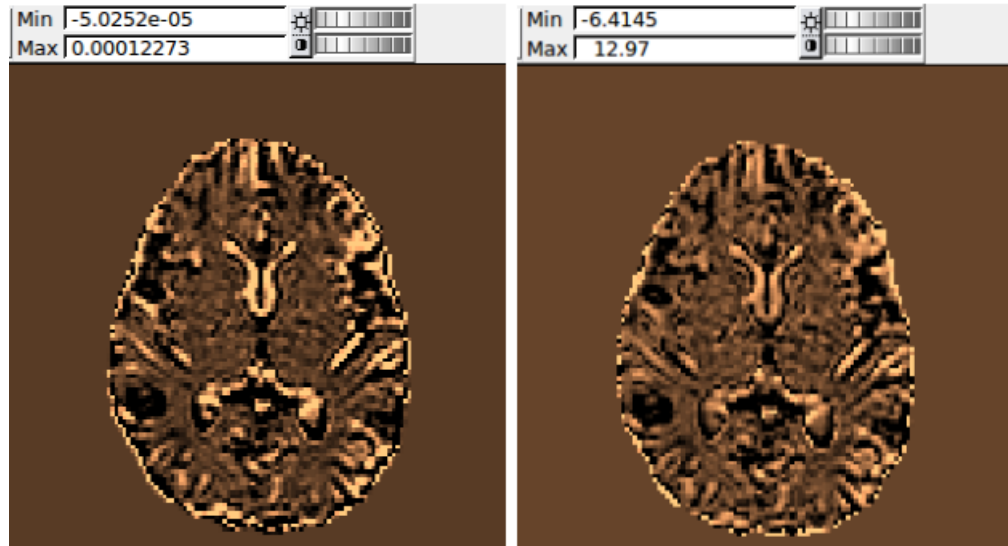


Figura 16. En la imagen izquierda se muestra la imagen MD del sujeto 2 al obtener la resta de su segunda resonancia magnética con la imagen resultante de aplicar la herramienta FLIRT. En la imagen derecha se muestra el porcentaje de cambio de la difusividad media entre su primera resonancia magnética y la resta mostrada en la imagen izquierda.

Se utilizó el siguiente código para obtener dicha resta:

```
fslmaths C02_DTI02.nii.gz_MD.nii.gz -sub reg_post2pre_MD.nii.gz restaC02_MD.nii.gz
```

Se utilizó el siguiente código para obtener el porcentaje de cambio en la difusividad media:

```
fslmaths restaC02_MD.nii.gz -div C02_xDTI01_MD.nii.gz -mul 100 porcentajeC02.nii.gz
```

Posteriormente se marcaron regiones de interés en distintas áreas corticales de cada imagen para obtener finalmente el promedio porcentual de cambio en difusividad media.

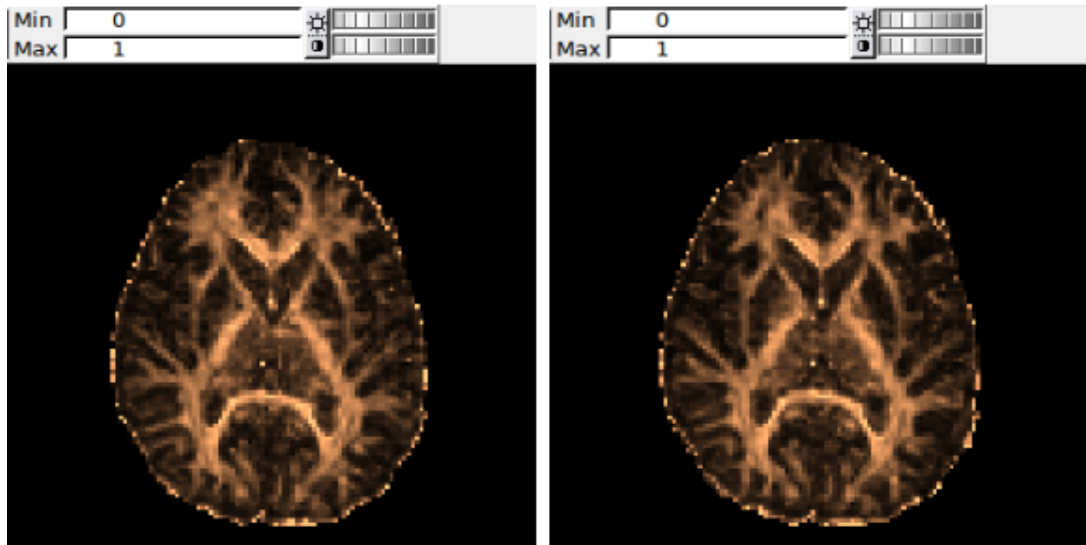


Figura 17. Imagen de la Fracción de anisotropía en el sujeto 2 en su primera (izquierda) y su segunda (derecha) resonancia magnética

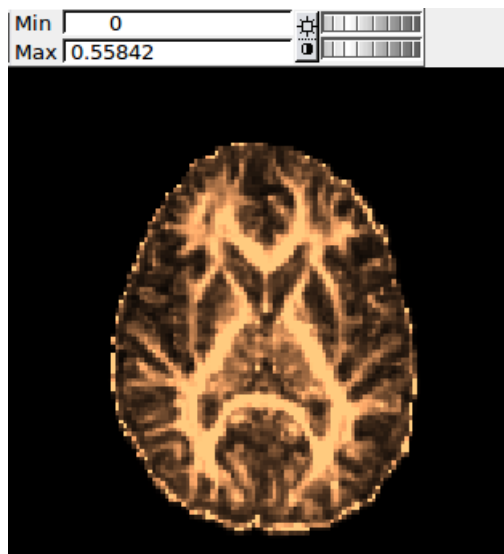


Figura 18. Imagen FA del sujeto 2 al aplicar la herramienta FLIRT

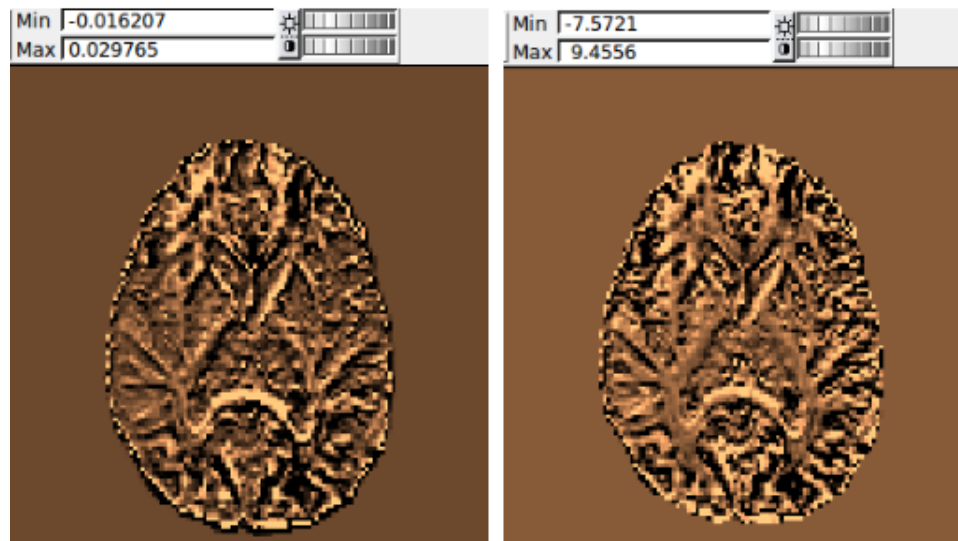


Figura 19. La imagen izquierda corresponde al sujeto 2 al obtener la resta de su segunda resonancia magnética con la imagen resultante de aplicar la herramienta FLIRT correspondientes a FA y la imagen derecha corresponde al porcentaje de cambio de la fracción de anisotropía entre su primera resonancia magnética del sujeto 2 y la resta mostrada en la imagen izquierda.

Capítulo 4

Resultados.

A continuación se muestran las imágenes del sujeto control 1 correspondientes al porcentaje de difusividad media entre su imagen posterior (en donde se simuló un foco epileptógeno) y su imagen inicial (sin foco). Se comparará la visualización entre focos de distinta intensidad.

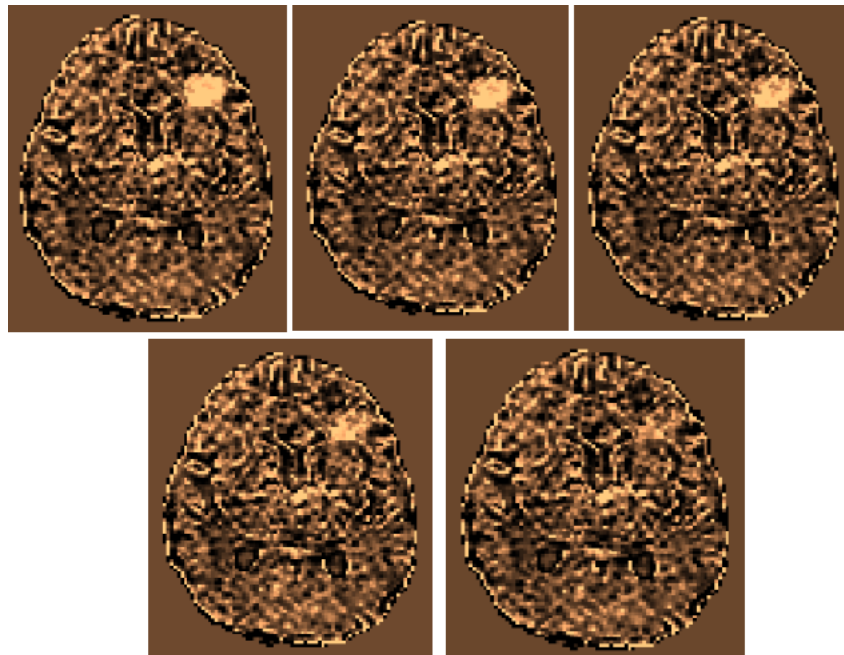


Figura 20. Comparación del porcentaje de difusividad media en el sujeto 1 al simular focos con distinta intensidad de señal en su imagen posterior. Los valores en el foco simulado van desde 50 hasta 10 % más señal dentro de él que fuera del foco. La imagen superior izquierda tiene un foco con intensidad 50 % mayor y la imagen inferior derecha un foco con intensidad 10 % mayor.

En las siguientes imágenes se muestra una comparación al utilizar el registro lineal (con la herramienta flirt) entre imágenes posteriores con iniciales y al usar el registro no lineal (con la herramienta fnirt) entre las mismas.

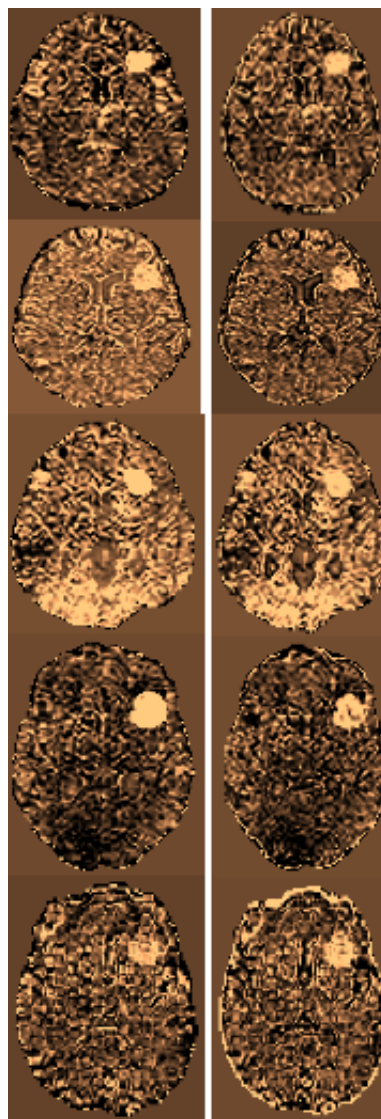


Figura 21. Porcentaje de cambio en difusividad media entre imágenes posteriores e iniciales aplicando un registro lineal con la herramienta flirt (imágenes a la izquierda) y aplicando un registro no lineal con la herramienta fnirt al mismo grupo de imágenes (imágenes a la derecha). El primer par de imágenes (de arriba a abajo y de forma horizontal) corresponden al sujeto 1, el segundo par (de arriba a abajo) es del sujeto 2, hasta llegar al último par inferior correspondiente al sujeto 5. Se calculó el porcentaje de cambio en difusividad media entre las imágenes posteriores (con un foco de intensidad de señal 50% mayor al resto del cerebro) y las imágenes iniciales (sin foco).

En las imágenes anteriores a las cuales se les aplicó la herramienta fnirt, se observa ligeramente a las estructuras cerebrales más definidas, además de que en general se tiene una intensidad de señal un poco menor en esas imágenes, con lo que se facilita la identificación de los focos simulados. Sin embargo, las deformaciones locales y el submuestreo aplicado fueron pequeños y las diferencias al aplicar ambos registros (lineal y no lineal) son mínimas.

4.1. Comportamiento de la Difusividad media en los sujetos estudiados.

Las siguientes tablas muestran el valor de la difusividad media en las regiones de interés trazadas en la corteza cerebral de cada sujeto, así como en regiones de interés del líquido cefalorraquídeo y el valor de su desviación estándar.

Tabla 1. Difusividad media en regiones de interés de la corteza cerebral correspondientes a las imágenes iniciales y posteriores de cada sujeto.

Número de Sujeto	Valor promedio de difusividad media ($\times 10^{-3}$) en regiones de interés de la corteza cerebral, imágenes iniciales.	Valor promedio de difusividad media ($\times 10^{-3}$) en regiones de interés de la corteza cerebral, imágenes finales.
Sujeto 1	0.77 ± 0.14	0.77 ± 0.15
Sujeto 2	0.91 ± 0.33	0.83 ± 0.30
Sujeto 3	0.85 ± 0.17	0.84 ± 0.11
Sujeto 4	0.83 ± 0.15	0.79 ± 0.21
Sujeto 5	0.78 ± 0.12	0.79 ± 0.15

Tabla 2. Difusividad media en regiones de interés del líquido cefalorraquídeo de las imágenes iniciales y finales de cada sujeto.

Número de Sujeto	Valor promedio de difusividad media ($\times 10^{-3}$) en regiones de interés del líquido cefalorraquídeo, imágenes iniciales.	Valor promedio de difusividad media ($\times 10^{-3}$) en regiones de interés del líquido cefalorraquídeo, imágenes finales.
Sujeto 1	2.41 ± 0.42	2.18 ± 0.54
Sujeto 2	2.54 ± 0.40	2.33 ± 0.34
Sujeto 3	2.86 ± 0.25	2.86 ± 0.20
Sujeto 4	2.71 ± 0.31	2.30 ± 0.65
Sujeto 5	2.09 ± 0.63	1.94 ± 0.68

Valor promedio de difusividad media en regiones de la corteza cerebral

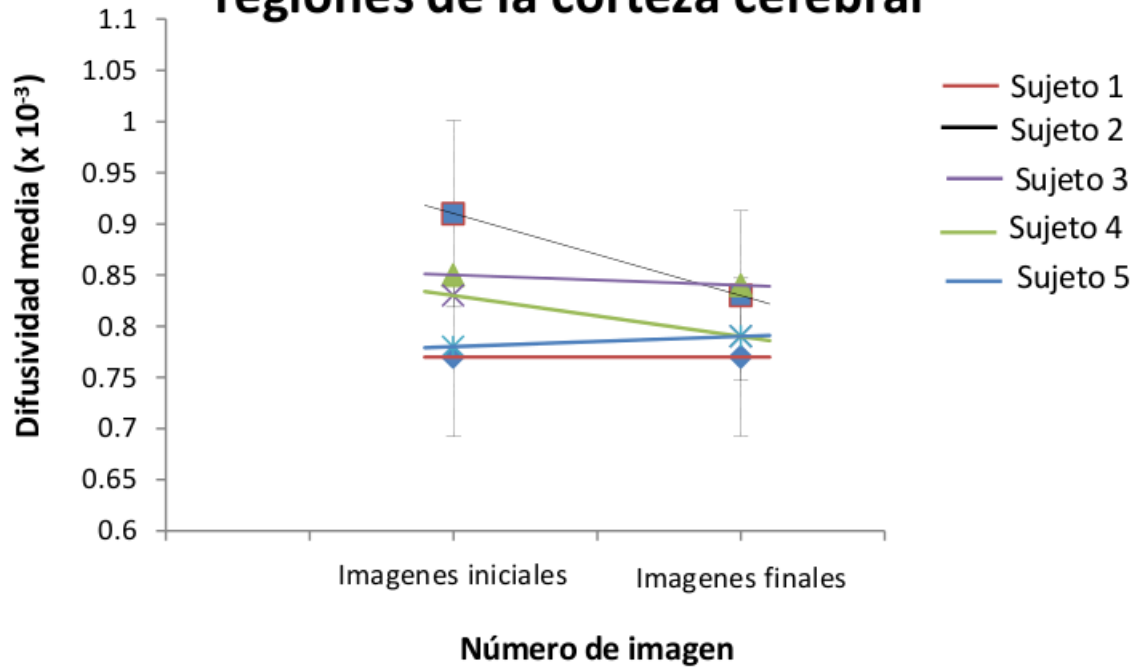


Figura 22. Gráfica del valor promedio de difusividad media en regiones de interés de la corteza cerebral realizado en las imágenes iniciales y posteriores de los sujetos.

Valor promedio de difusividad media en regiones del líquido cefalorraquídeo

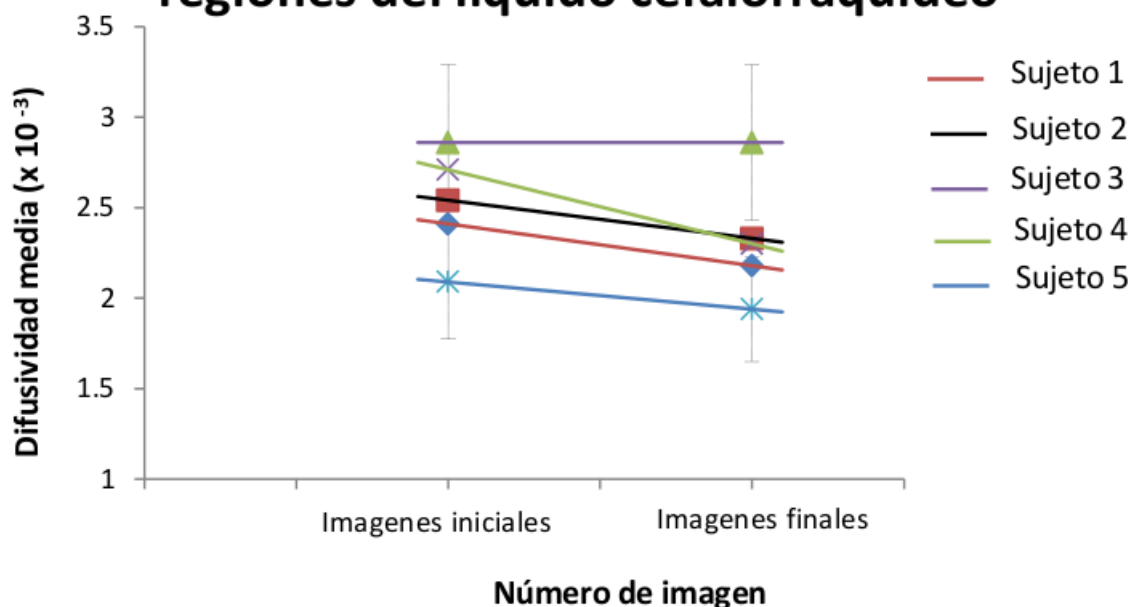


Figura 23. Gráfica del valor promedio de difusividad media en regiones de interés del líquido cefalorraquídeo en las imágenes iniciales y posteriores de cada sujeto.

Tabla 3. Cambio porcentual promedio de la difusividad media en regiones de interés de la corteza cerebral, dentro y fuera de los focos simulados. Se compara el valor MD entre las imágenes iniciales (sin foco) y finales (con foco), se simuló distintas intensidades en cada foco.

Intensidad de los focos epilépticos simulados en la corteza cerebral de cada imagen posterior de los sujetos	Cambio porcentual promedio de difusividad media entre los dos estudios realizados a cada sujeto fuera del foco simulado (%)	Cambio porcentual promedio de difusividad media entre los dos estudios realizados a cada sujeto dentro del foco simulado (%)
50 %	-0.16 ± 6.23	44.04 ± 15.93
40 %	0.30 ± 4.68	40.89 ± 13.62
30 %	-0.05 ± 2.73	25.83 ± 11.92
20 %	0.15 ± 3.27	17.75 ± 9.47
10 %	-0.04 ± 3.24	9.08 ± 7.93

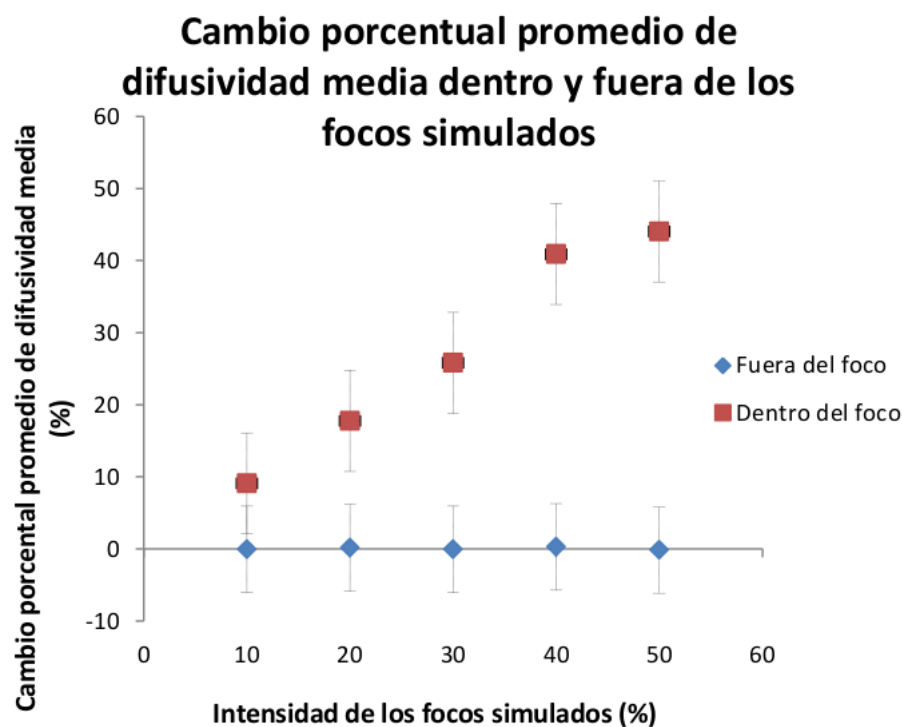


Figura 26. Gráfica del cambio porcentual promedio de difusividad media dentro y fuera de los focos.

4.2. Cálculo de poder estadístico.

Se realizó un cálculo de poder estadístico a los resultados obtenidos, para analizar la detección y visualización de los focos epileptógenos simulados con diferentes intensidades en las imágenes de los sujetos estudiados.

Para hacer el cálculo de poder estadístico, se realizó una prueba de contraste de hipótesis o de significación estadística, la cual calcula la probabilidad de que los resultados obtenidos en una investigación puedan ser debidos al azar en el supuesto de que la hipótesis nula sea cierta, es decir, bajo el supuesto de que no existan diferencias entre grupos estudiados. Esta probabilidad es el grado de significación estadística o valor de p . Basándose en esta probabilidad, se decidirá rechazar o no la hipótesis nula. Así, cuanto menor sea el valor de p , menor será la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar y mayor evidencia habrá en contra de la hipótesis nula.

A partir de los resultados de un estudio, puede llegarse a diferentes conclusiones. Por ejemplo, puede concluirse que existen diferencias entre los grupos que se comparan cuando

realmente las hay. También puede concluirse que no hay diferencias cuando éstas no existen. En ambos casos, no se comete ningún error. Sin embargo, también se puede concluir que existen diferencias cuando de hecho no las hay. Es decir, puede rechazarse la hipótesis nula cuando en realidad es verdadera. Si esto ocurre, se comete un error de tipo I o error α . La probabilidad de cometer un error de este tipo es lo que mide precisamente el grado de significación p .

Por otro lado, hay ocasiones en que se concluye que no existen diferencias cuando realmente sí las hay. Este error se conoce como error de tipo II. La probabilidad de cometer un error de este tipo suele denotarse por β y su complementario, $1 - \beta$, es lo que se conoce como poder estadístico o potencia estadística. Es decir, el poder estadístico representa la capacidad de un test para detectar como estadísticamente significativas diferencias o asociaciones de una magnitud determinada.

Se plantearon las siguientes hipótesis para analizar los resultados.

- Hipótesis nula.
No existen diferencias significativas que influyan o afecten en la detección de los focos epileptógenos simulados con distintas intensidades de señal entre si. Es decir, la detección de los focos en las imágenes es la misma para todas las intensidades de señal simuladas.
- Hipótesis alternativa.
La detección de los focos epileptógenos simulados en las imágenes, depende de la intensidad de señal que tienen. Es decir, cuanto mayor sea la intensidad del foco, su detección será más certera.

Determinamos el tamaño de la muestra y el poder estadístico al comparar la detección entre focos de distinta intensidad de señal. Por ejemplo, se calculó el tamaño de la muestra para localizar un foco de 50 % mayor intensidad en su interior que el resto del cerebro en una imagen de cambio porcentual de difusividad media, se fijó un nivel de riesgo de 10 % y un poder estadístico de un 80 % . Se utilizó la siguiente ecuación.

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)} \quad (4.1)$$

Con Z_α y Z_β valores correspondientes al riesgo deseado, p_1 igual al valor de la proporción en el grupo de referencia, es decir, las imágenes de cambio porcentual de difusividad media sin foco, en donde el promedio de este valor es cero, p_2 igual al valor de la intensidad de señal del foco estudiado, el cual es de 50 % o 0.5 y p es el valor de la media de p_1 y p_2 .

El valor de la muestra resultante fue n igual a 4.8, es decir, se requieren 5 sujetos para cumplir un poder estadístico del 80 %. En el estudio realizado, se contó con 5 sujetos, lo cual coincide con el valor de la muestra calculado, pero para el caso de focos de menor intensidad que 50 %, los valores de la muestra calculados superan a los 5 sujetos estudiados. Debido a esta diferencia, se calculó también el poder estadístico para las intensidades de 40, 30, 20 y 10 % simuladas en los focos. Se utilizó la siguiente ecuación y se obtuvieron los siguientes resultados.

$$z_{1-\beta} = \frac{|p_1 - p_2| \sqrt{n} - z_{1-\alpha} \sqrt{2p(1-p)}}{\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}} \quad (4.2)$$

Tabla 8. Valores del poder estadístico obtenido para la simulación de focos de distinta intensidad de señal en los 5 sujetos estudiados.

Proporción de las intensidades de señal de los focos comparados	Tamaño de la muestra (sujetos) calculada para un poder estadístico de 80 %	Poder estadístico calculado para una muestra de $n=5$ sujetos (%)	Nivel de riesgo
$P_1 = 0, P_2 = 0.5$	5	80.0	10.0
$P_1 = 0, P_2 = 0.4$	8	65.0	10.0
$P_1 = 0, P_2 = 0.3$	12	55.0	10.0
$P_1 = 0, P_2 = 0.2$	19	50.0	10.0
$P_1 = 0, P_2 = 0.1$	27	30.0	10.0

En la tabla anterior se muestra que el poder estadístico en los estudios realizados disminuye al bajar la intensidad de señal de los focos simulados. Es decir, la capacidad de detección de los focos disminuye o se hace con un error mayor cuando la intensidad de

éstos es menor. Una razón de esta disminución en el poder estadístico se encuentra en que para poder detectar los focos de menor señal con la misma precisión que el foco de 50% , es necesario aumentar el tamaño de la muestra, como lo indica la misma tabla. Para tener el mismo poder estadístico de 80% en un foco de 30% , se necesita una población de 12 sujetos. Sin embargo, debido a los datos que muestran los estudios en animales y en humanos previos, se observan los focos epileptógenos con una intensidad del 20% , por lo que se requerirán de casi 20 pacientes para contar con una muestra representativa.

Capítulo 5

Conclusiones.

- El cambio porcentual de difusividad media en los sujetos donde no se simularon focos entre las imágenes posteriores e iniciales, fue en promedio cero. Es decir, la difusividad media no cambió entre estudios, lo cual indica que la microestructura cortical de los sujetos no sufrió cambios como los existentes en casos de inflamación celular debido a isquemias, epilepsia, etcétera.
- Al simular los focos epileptógenos en los pacientes, se encontró un comportamiento del cambio porcentual en difusividad media correspondiente con la intensidad del foco simulado, lo cual ayuda a la visualización de los focos debido al contraste que existe en la imagen entre cambio porcentual de difusividad media aproximadamente igual a cero en regiones cerebrales fuera de los focos y cambio porcentual de difusividad media de 10, 20, 30, 40 o 50 % mayor intensidad dentro de éstos.
- Al hacer regiones de interés en la corteza cerebral, el cambio porcentual promedio de la difusividad media fue cero. Sin embargo, pixel por pixel puede mostrarse una variabilidad debida al proceso de registro de imágenes utilizadas (flirt y fnirt), el movimiento de los sujetos durante estudios, el hecho de que la imagen cerebral no es homogénea, el efecto parcial de volúmen, entre otros factores hizo que el cambio porcentual de difusividad media en ciertas áreas de la imagen fuera distinta de cero.
- En las imágenes donde se aplicó la herramienta fnirt, se observaron estructuras cerebrales ligeramente más definidas y una intensidad de señal un poco menor en esas imágenes, facilitando la visualización de los focos simulados. Por otro lado, debido a que las deformaciones locales aplicadas fueron pequeñas, no se pudo observar un cambio más significativo entre los dos registros (lineal y no lineal).

- Se realizó una prueba de poder estadístico para observar la dependencia de la intensidad de los focos epileptógenos simulados con la facilidad de detección de los mismos. Esta prueba se hizo para detectar como estadísticamente significativas las diferencias existentes entre las intensidades de los focos y su visualización. Se corroboró la ineficiencia de la hipótesis nula, que planteaba que no existen diferencias significativas que influyan en la detección de los focos epileptógenos simulados con distintas intensidades de señal entre si. Como indican las tablas mostradas en el capítulo anterior, en los focos simulados con intensidad menor a 50 % , el poder estadístico se hace menor y la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando realmente es falsa disminuye. Para poder mantener un poder estadístico alto (mayor al 80 %), es necesario aumentar la muestra de sujetos estudiados. Para detectar focos con intensidad del 20 % y mantener un poder estadístico del 80 % es necesario tener una muestra de sujetos mayor a 19, como lo indican los resultados obtenidos.
- El presente trabajo da las bases para estudiar a futuro el comportamiento en difusividad media en pacientes con epilepsia focal en monitoreo continuo, en donde se analizará el perfil temporal de la difusión del agua, tomando en cuenta información electro clínica de las crisis focales para explicar los cambios de difusión y utilizar el modo de tensor de difusión para proveer información de la micro estructura del tejido.

Bibliografía

- [1] Classification C on Epilepsy T of the ILA. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.*, pages 389–399, 1989.
- [2] M. Arcos-Burgos, G. Palacio, O. Mora, J. L. Sánchez, M. Jiménez, and I. Jiménez. Aspectos genéticos moleculares de la susceptibilidad a desarrollar epilepsia idiopática. *Instituto Neurológico de Antioquía, Medellín Colombia. Universidad de Antioquía, Medellín Colombia.*, 2004.
- [3] P. Basser. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion weighted images. *NMR Biomed.*, page 8:333–344, 1995.
- [4] C. Beaulieu. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR in Biomedicine.*
- [5] G. Beck-Mannagetta. Genetics of the Epilepsies. *Springer-Verlag, Berlin.*, 1989.
- [6] A. Bernasconi, N. Bernasconi, B. Bernhardt, and D. Schrader. Advances in MRI for cryptogenic epilepsies. *Nat Rev Neurol.*, 2011 Jan.
- [7] M. Brodie and M. Dichter. Antiepileptic drugs. *N. Engl J Med.*, pages 168–175, 1996.
- [8] A. Chatzikonstantinou and A. Gass. Features of acute DWI abnormalities related to status epilepticus. *Epilepsia Research*, 2011.
- [9] Chenevert and Mosley. . 1990.
- [10] L. Concha-Loyola. Diffusion tensor tractography of temporal lobe epilepsy. *Tesis de doctorado*, page 4, 2008.
- [11] M. Devous, R. Thisted, G. Morgan, R. Leroy, and C. Rowe. SPECT brain imaging in epilepsy:a meta analysis. *J. Nucl Med.*, pages 285–293, 1998 Feb.
- [12] B. Diehl, I. Najm, P. Ruggieri, J. Tkach, A. Mohamed, H. Morris, E. Wyllie, E. Fisher, J. Duda, M. Lieber, W. Bingaman, and H. Lüders. Postictal Diffusion-Weighted Imaging for the Localization of Focal Epileptic Areas in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, 2001.
- [13] B. Diehl, M. Symms, P. Boulby, T. Salmanpera, Wheeler-Kingshott, G. Barker, and J. Duncan. Postictal diffusion tensor imaging. *Epilepsia Research*, 2005.

- [14] J. Engel, T. Henry, M. Risinger, J. Mazziotta, W. Sutherling, M. Levesque, and M. Phelps. Presurgical evaluation for partial epilepsy: relative contributions of chronic depth electrode recordings versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG. *Neurology.*, pages 1670–1677, 1990.
- [15] T. Engelhorn, A. Hufnagel, J. Weise, M. Baehr, and A. Doerfler. Monitoring of acute generalizad status epilepticus using multilocal diffusion MR imaging: early prediction of regional neuronal damage. *American Journal of Neuroradiology.*, pages 321–327, 2007.
- [16] J. Gillard and A. Waldman. Clinical MR Neuroimaging:Diffusion, Perfusion and Spectroscopy. *Cambridge University Press*, pages 63,84, 2005.
- [17] G. Gong, F. Shi, L. Concha, C. Beaulieu, and G. D. Insights into the Sequence of Structural Consequences of Convulsive Status Epilepticus: a Longitudinal MRI Study. *Epilepsia*, 2008.
- [18] M. Horsfield, G. Barker, and W. McDonald. Magn. Reson. Med. *John Wiley Sons Inc.*, 1994.
- [19] A. Hufnagel, J. Weber, S. Marks, T. Ludwing, A. De Greiff, G. Leonhardt, G. Widmann, D. Stolke, and M. Forsting. Brain diffusion after after single seizures. *Epilepsia*, 2003.
- [20] B. Jellison. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR*, 2004.
- [21] Johansen-Berg. Diffussion MRI, from quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy. *Elsevier.*, 2009.
- [22] S. Konermann, S. Marks, T. Ludwing, J. Weber, A. De Greiff, A. Dörfler, G. Leonhardt, H. Wiedemayer, H. Diener, and A. Hufnagel. Presurgical Evaluation of Epilepsy by Brain Diffusion: MR-detected Effects of Flumazenil on the Epileptogenic Focus. *Epilepsia*, 2003.
- [23] Y. Krausz, D. Cohen, S. Konstantini, Z. Meiner, S. Yaffe, and H. Atlan. Brain SPECT imaging in temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology*, pages 274–276, 1991.
- [24] Latour. . 1994.
- [25] S. Lee, K. Kim, I. Song, and K. Chang. Role of immediate postictal diffusion-weighted MRI in localizing epileptogenic foci of mesial temporal lobe epilepsy and non-lesional neocortical epilepsy. 2004.
- [26] A. Martinot. Tractografía 3D. *Revista Peruana de Neurología.*, 10:34, 2007.
- [27] Moseley. Water diffusion in ischemic tissue. 1990.
- [28] Y. Ozsunar, P. Grant, and Huisman. Evolution of water diffusion and anisotropy in hyperacute stroke. Significant correlation between fractional anisotropy and T2. *AJNR*, 2004.

- [29] N. Papadakis, C. Murrills, L. Hall, C. Huang, and A. Carpenter. Minimal gradient encoding for robust estimation of diffusion anisotropy. *Magn Reson Imaging*, 2000.
- [30] K. Patrick and M. Brodie. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl J Med.*, pages 314–319., 2000.
- [31] C. Pierpaoli, Basser, and Toward. A quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1996.
- [32] S. Prusiner. Genetic and infectious prion diseases. *Arch Neurol.*, pages 50:1129–53, 1993.
- [33] T. Salmanpera, Symms, P. Boulby, G. Barker, and J. Duncan. Postictal diffusion weighted imaging. *Epilepsy Research*, 2006.
- [34] S. Spencer. The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia*, Suppl 6:72–89, 1994.
- [35] Stejskal and J. Tanner. Medición de difusión del spin: eco-spin en la presencia de gradiente de campo dependiente del tiempo. *Journal de físico-química*, 1965.
- [36] K. Szabo, A. Poepel, B. Pohlmann-Eden, J. Hirsch, T. Back, O. Sedlacek, M. Hennerici, and A. Gass. Diffusion Weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain.*, pages 1369–1376, 2005.
- [37] P. Tofts. Quantitative MRI of the Brain. *John Wiley Sons*, page 213, 2003.
- [38] P. Tofts. Quantitative MRI of the Brain. *John Wiley Sons*, page 226, 2003.
- [39] P. Weish. A stochastic view of lymphocyte motility and trafficking within the lymph node. *Immunological Reviews*, 195, 2003.
- [40] M. Yogarajah and J. Duncan. Diffusion based magnetic resonance imaging and tractography in epilepsy. *Epilepsia*, 2008.
- [41] M. Yoshitaka, A. Shigeki, A. Osamu, H. Naoto, and O. Kuni. MR diffusion tensor imaging: recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization. *European Journal of Radiology*, 2003.
- [42] J. Yu and L. Tan. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging demonstrates parenchymal pathophysiological changes in epilepsy. *Epilepsia Research*, pages 1941–1945, 2008.
- [43] J. Zhong, O. Petroff, P. J, and J. Gore. Changes in water diffusion and relaxation properties of rat cerebrum during status epilepticus. *Magnetic Resonance in Medicine.*, pages 241–246, 1993.
- [44] J. Zhong, O. Petroff, L. Pleban, J. Gore, and J. Prichard. Reversible, reproducible reduction of brain water apparent diffusion coefficient by cortical electroshocks. *Magnetic Resonance in Medicine.*, pages 1–6, 1997.

- [45] J. Zhong, O. Petroff, J. Prichard, and J. Gore. Diffusion-weighted NMR imaging changes caused by electrical activation of the brain. *NMR Biomed*, pages 359–364, 1995 Dec.